

根据国家卫生计生委、中央编办、国家发展改革委、教育部、
财政部、人力资源社会保障部、国家中医药管理局联合发布的
《关于建立住院医师规范化培训制度的指导意见》编写

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

肿瘤放射治疗学

Radiation Oncology

主 编 | 王绿化 朱广迎



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

肿瘤放射治疗学

Radiation Oncology

主 编 王绿化 朱广迎

副主编 郎锦义 郭小毛 马 骏 刘晓冬

编 者 (以姓氏笔画为序)

- | | | | |
|-----|-------------------|-----|-------------|
| 于世英 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 | 李晔雄 | 中国医学科学院肿瘤医院 |
| 于金明 | 山东省肿瘤医院 | 李高峰 | 北京医院 |
| 马 骏 | 中山大学附属肿瘤医院 | 吴 昊 | 北京大学肿瘤医院 |
| 王 平 | 天津市肿瘤医院 | 张福泉 | 北京协和医院 |
| 王俊杰 | 北京大学第三医院 | 陈 明 | 浙江省肿瘤医院 |
| 王绿化 | 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 |
| 石 梅 | 西京医院 | 郎锦义 | 四川省肿瘤医院 |
| 卢 冰 | 贵州省肿瘤医院 | 祝淑钗 | 河北省肿瘤医院 |
| 卢 铀 | 四川大学华西医院 | 夏廷毅 | 空军总医院 |
| 田 野 | 苏州大学附属第二医院 | 高献书 | 北京大学第一医院 |
| 朱小东 | 广西医科大学附属肿瘤医院 | 郭小毛 | 复旦大学附属肿瘤医院 |
| 朱广迎 | 北京大学肿瘤医院 | 章 真 | 复旦大学附属肿瘤医院 |
| 刘士新 | 吉林省肿瘤医院 | 傅小龙 | 上海市胸科医院 |
| 刘晓冬 | 吉林大学公共卫生学院 | 蔡 勇 | 北京大学肿瘤医院 |
| 李 光 | 中国医科大学附属第一医院 | 潘建基 | 福建省肿瘤医院 |
| 李宝生 | 山东省肿瘤医院 | 戴建荣 | 中国医学科学院肿瘤医院 |

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肿瘤放射治疗学/王绿化,朱广迎主编. —北京:人民卫生出版社,2016

ISBN 978-7-117-21970-9

I. ①肿… II. ①王…②朱… III. ①肿瘤-放射治疗学-医学院校-教材 IV. ①R730.55

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 007948 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!

肿瘤放射治疗学

主 编:王绿化 朱广迎

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:北京人卫印刷厂

经 销:新华书店

开 本:850×1168 1/16 印张:33

字 数:908 千字

版 次:2016 年 2 月第 1 版 2016 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-21970-9/R·21971

定 价:99.00 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)

出版说明

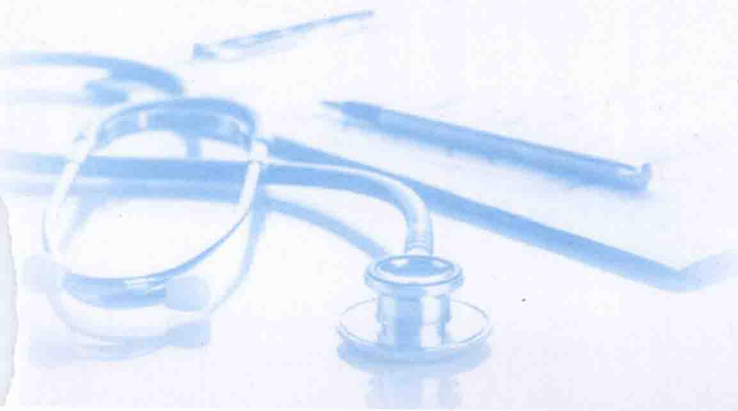
为深入贯彻国家卫生计生委、中央编办、国家发展改革委、教育部、财政部、人力资源社会保障部、国家中医药管理局联合发布的《关于建立住院医师规范化培训制度的指导意见》文件精神,满足全国各地住院医师规范化培训的要求,在国家卫生和计划生育委员会科教司领导和支持下,全国高等医药教材建设研究会、全国住院医师规范化培养教材评审委员会组织编写了《住院医师规范化培训规划教材》,人民卫生出版社正式出版。

本套教材的编写原则是:①坚持“三个对接”:与5年制的院校教育对接,与执业医师考试对接,与专科医师的准入和培训对接;②强调“三个转化”:在院校教育强调“三基”的基础上,本阶段强调把基本理论转化为临床实践、基本知识转化为临床思维、基本技能转化为临床能力;③强化“三个临床”:早临床、多临床、反复临床;④提高“四种能力”:职业道德、专业能力、人际沟通与团队合作能力、教学与科研的能力;⑤培养“三种素质”:职业素质、人文素质、综合素质;⑥实现“三医目标”:医病、医身、医心。不仅要诊治单个疾病,而且要关注患者整体,更要关爱患者心理。

本套教材强调“规范化”和“普适性”,实现培训过程与内容的统一标准和规范化。其中临床流程、思维与诊治均按照各学科临床诊疗指南、临床路径、专家共识及编写专家组一致认可的诊疗规范进行编写。在编写过程中不断地征集带教老师和学员意见并不断完善,实现“从临床中来,到临床中去”。本套教材的编写模式不同于本科院校教材的传统模式,注重体现PBL和CBL的教学方法,符合毕业后教育特点,并为下一阶段专科医师培训打下坚实的基础。

本套教材共47种。根据新近印发的《住院医师规范化培训内容与标准(试行)》的文件要求,分为临床学科(42种)、医学人文(5种)两类。本套教材充分考虑各学科内亚专科的培训特点,能够满足不同地区、不同层次的培训要求。

本套教材是在全面实施以“5+3”为主体的临床医学人才培养体系,深化医学教育改革,建设和一支适应人民群众健康保障需要的临床医师队伍的背景下组织编写的,希望全国广大住院医师培训基地在使用过程中提供宝贵意见。



国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

教材目录

序号	教材名称	主编	副主编
1	内科学 心血管内科分册	张 澍 霍 勇	陈 红 高海青 何 奔 周玉杰
2	内科学 呼吸与危重症医学科分册	王 辰 高占成	康 健 王 虹 李海潮 代华平
3	内科学 消化内科分册	唐承薇 张澍田	陈旻湖 房静远 陈卫昌 王蔚虹
4	内科学 血液内科分册	黄晓军 吴德沛	王健民 邵宗鸿 侯 明 卢振霞
5	内科学 肾脏内科分册	梅长林 余学清	陈江华 陈 楠 付 平 倪兆慧
6	内科学 内分泌科分册	童南伟 邢小平	郭晓蕙 肖海鹏 余学锋 陈 兵
7	内科学 风湿免疫科分册	张奉春 栗占国	鲍春德 刘 毅 毕黎琦 杨念生
8	内科学 感染科分册	魏 来 李太生	范学工 张文宏 党双锁 赵龙凤
9	儿科学	申昆玲 黄国英	母得志 薛辛东 罗小平 黄松明
10	急诊医学	于学忠 黄子通	陆一鸣 陈玉国 陈旭岩 张连阳
11	皮肤性病学	张学军 涂 平	徐金华 高兴华 陆前进 晋红中
12	精神病学	唐宏宇 方贻儒	李占江 刘铁桥 胡 建 贾福军
13	神经病学	贾建平 陈生弟	黄一宁 洪 震 周 东 唐北沙
14	全科医学	于晓松 季国忠	霍洪军 赵 钢 李双庆 王 敏
15	康复医学	励建安 黄晓琳	燕铁斌 何成奇 岳寿伟 吴 毅
16	外科学 普通外科分册	刘玉村 朱正纲	王 杉 胡三元 刘青光 程南生
17	外科学 神经外科分册	李新钢 王任直	赵世光 游 潮 刘建民 康德智
18	外科学 胸心外科分册	胡盛寿 王 俊	孙立忠 高长青 庄 建 肖颖彬
19	外科学 泌尿外科分册	叶章群 周利群	黄翼然 张小东 吴 斌 黄 翔



序号	教材名称	主编	副主编
20	外科学 整形外科分册	祁佐良 李青峰	郭树忠 王晓军 郭 澍 江 华
21	骨科学	裴福兴 陈安民	翁习生 阎作勤 林建华 贺西京
22	小儿外科学	孙 宁 郑 珊	冯杰雄 刘文英 高 亚 董 蓓
23	妇产科学	杨慧霞 狄 文	王建六 赵 霞 薛凤霞 漆洪波
24	眼科学	黎晓新 王宁利	许 迅 刘奕志 刘 平 沈 晔
25	耳鼻咽喉头颈外科学	韩东一 肖水芳	许 庚 唐安洲 张 榕 潘新良
26	麻醉学	刘 进 于布为	王国林 李文志 赵国庆 任家顺
27	临床病理学	陈 杰 步 宏	王连唐 李 挺 吴 强 戚基萍
28	临床检验医学	王 前 王建中	府伟灵 李 莉 续 薇 欧启水
29	放射影像学	郭启勇 王振常	胡道予 龚启勇 滕皋军 刘士远
30	超声医学	姜玉新 张 运	王金锐 田家玮 唐 杰 李建初
31	核医学	黄 钢 李亚明	李 方 王全师 石洪成 王 铁
32	肿瘤放射治疗学	王绿化 朱广迎	郎锦义 郭小毛 马 骏 刘晓冬
33	医学遗传学	邬玲仟 张 学	赵彦艳 张咸宁 余细勇 刘睿智
34	预防医学	朱启星 傅 华	张正东 王 彤 宿 庄
35	口腔医学 口腔全科分册	周学东 白玉兴	宋宇锋 刘洪臣 章锦才 徐 欣
36	口腔医学 口腔内科分册	凌均荣 陈 智	孙 正 牛玉梅 俞立英 潘亚萍
37	口腔医学 口腔颌面外科分册	俞光岩 王慧明	王佐林 周 诺 胡勤刚 董福生
38	口腔医学 口腔修复科分册	周延民 陈吉华	高 平 陈 江 余占海 麻健丰
39	口腔医学 口腔正畸科分册	王 林 沈 刚	周 洪 邓 锋 毛 靖 王建国
40	口腔医学 口腔病理科分册	钟 鸣 王 洁	李铁军 陈 宇 周 峻 肖 晶
41	口腔医学 口腔颌面影像科分册	王铁梅 余 强	郑广宁 傅开元 程 勇 曾东林
42	重症医学	于凯江 杜 斌	管向东 王祥瑞 马晓春 康 焰
43	循证医学	王吉耀 何 耀	徐佩茹 祁艳波 王聪霞 王小钦
44	医学科研方法	陈世耀 刘晓清	张宏家 吕 明 肖志波
45	医学伦理学实践	邹和建 陈晓阳	纪宗正 张 欣 杨 薇 王兆良
46	医患沟通技能训练	李惠君 郭 媛	王 颖 刘惠军 韩新生 曹素艳
47	住院医师英语手册	唐熠达 冉志华	蔡世荣 潘 慧 金泽宁 李 刚

全国住院医师规范化培养教材

评审委员会名单

总 顾 问 赵玉沛 沈晓明 王德炳 刘德培 吴孟超
刘允怡 陈灏珠 钟南山 杨宝峰

顾 问 (按姓氏笔画排序)

冯友梅	武汉大学	赵 群	中国医科大学
吕兆丰	首都医科大学	柯 杨	北京大学
闫剑群	西安交通大学	桂永浩	复旦大学
步 宏	四川大学	陶立坚	中南大学
张英泽	河北医科大学	黄 钢	上海交通大学医学院
张学军	安徽医科大学	雷 寒	重庆医科大学
汪建平	中山大学	腾皋军	东南大学医学院
郑树森	浙江大学医学院	瞿 佳	温州医科大学

主任委员 王 辰 陈贤义

副主任委员 (按姓氏笔画排序)

于晓松	中国医科大学第一附属医院	陈 红	北京大学人民医院
万学红	四川大学华西临床医学院 / 华西医院	陈旻湖	中山大学附属第一医院
王 虹	南京医科大学第一附属医院	林建华	福建医科大学附属第一医院
刘继红	华中科技大学同济医学院附属同济医院	唐安洲	广西医科大学附属一院
李 青	国家卫生和计划生育委员会医药卫生科技发展研究中心	郭启勇	中国医科大学附属盛京医院
杜 贤	人民卫生出版社	高海青	山东大学齐鲁医院
邵 洁	上海交通大学医学院附属瑞金医院	阎作勤	复旦大学附属中山医院



委员 (按姓氏笔画排序)

于凯江	哈尔滨医科大学附属第二医院	陈 椿	福建医科大学附属协和医院
毛 颖	复旦大学附属华山医院	陈卫昌	苏州大学附属第一医院
王 前	南方医科大学南方医院	陈昕煜	国家卫生和计划生育委员会科技教育司
王以朋	北京协和医院	周玉杰	首都医科大学附属北京安贞医院
王共先	南昌大学第一附属医院	罗天友	重庆医科大学附属第一医院
占伊扬	江苏省人民医院	胡娅莉	南京大学医学院附属鼓楼医院
申昆玲	首都医科大学附属北京儿童医院	费广鹤	安徽医科大学第一附属医院
伍伟锋	广西医科大学第一附属医院	赵龙凤	山西医科大学第一临床医院
刘 彬	吉林大学第一医院	赵增仁	河北医科大学第一医院
刘建国	天津医科大学总医院	唐北沙	中南大学湘雅医院
刘青光	西安交通大学医学院第一附属医院	徐剑铖	第三军医大学第二附属医院 (新桥医院)
朱晒红	中南大学湘雅三医院	贾建国	首都医科大学宣武医院
汤宝鹏	新疆医科大学第一附属医院	贾明艳	北京医学教育协会
许 迅	上海市第一人民医院	高 亚	西安交通大学医学院第二附属医院 (西北医院)
吴一龙	广东省人民医院	高 炜	北京大学第三医院
张东华	哈尔滨医科大学附属第一医院	高长青	中国人民解放军总医院
张成普	中国医科大学附属盛京医院	诸葛启钊	温州医科大学附属第一医院
张学文	吉林大学中日联谊医院	龚启勇	四川大学华西临床医学院 / 华西医院
李占江	首都医科大学附属北京安定医院	董 蓓	青岛大学医学院附属医院
李海潮	北京大学第一医院	谢苗荣	首都医科大学附属北京友谊医院
沈 晔	浙江大学医学院附属第一医院		
狄 文	上海交通大学医学院附属仁济医院		
邱海波	东南大学附属中大医院		

主编简介



王绿化

教授/主任医师,博士生导师。现任中国医学科学院肿瘤医院副院长,中华医学会放射肿瘤学分会候任主任委员,中国临床肿瘤学会(CSCO)副理事长,中央保健委员会中央保健会诊专家,中国抗癌协会肺癌专业委员会委员,中国抗癌协会食管癌专业委员会常委,*Lung Cancer* 编委,*International Journal of Radiation Oncology Biology & Physics* 特约审稿人。

从事肿瘤放射治疗专业 30 余年,积累了丰富的临床经验,目前主要从事胸部肿瘤的放射治疗及相关临床及转化医学研究。其中对于早期肺癌的立体定向根治性放射治疗、局部晚期非小细胞肺癌的三维适形及调强放射治疗,同期放化疗,以及肺癌放/化疗中肺损伤的早期诊断、预防和治疗有深入研究,参与了我国肺癌规范化治疗指南和三维适形放疗在肺癌中的实施规范制定。

先后多次获得国家自然科学基金项目资助、参与“十一五”攻关课题、973 课题研究,主持 863 课题研究。在国外知名专业期刊(*JCO*、*Cancer Research*、*Clinical Cancer Research*、*JTO*、*The Oncologist*、红皮、绿皮等)发表 SCI 论文 30 多篇,累计影响因子 100 多分,中文核心期刊发表文章 120 多篇。参与的“食管癌规范化治疗关键技术的研究及应用推广”分别获得中华医学科技奖一等奖和国家科技进步一等奖。



朱广迎

教授/主任医师,博士生导师。国际肺癌研究会放疗专家、国际原子能机构立体定向放疗专家、中央保健肿瘤专家、国家卫生计生委《原发性肺癌诊治规范》专家、国家卫生计生委肺癌诊治质控专家、北京抗癌协会放疗分会主任委员、北京医学会放疗分会副主任委员、北京医师协会放疗分会副主任委员,《中华放射肿瘤学杂志》《中国肺癌杂志》等多种杂志编委,北京大学肿瘤医院放疗科主任。

先后主持国家科技支撑计划、国家自然科学基金、吴阶平医学基金等课题,发表研究论文六十余篇,多次在美国放疗年会等国际学术会议发言。多次获北京医学会放疗分会优秀论文奖、全国中青年肿瘤学术会议优秀论文奖、北京大学医学部高等教育教学成果奖等、徐州医学院优秀教师、江苏省优秀青年骨干教师、北京大学优秀教师等。

从事肿瘤放射治疗 20 余年,肺癌诊治临床经验丰富,领导并推动北京大学肿瘤医院肺癌的多学科诊治。

从事教学工作三十余年,主编《放射肿瘤学》第 1、2、3 版(2015),每年加印、连续 15 年,共同主编《放射治疗常规》《肿瘤放射治疗决策》,主译《放射肿瘤学原理和实践》。

副主编简介



郎锦义

一级主任医师,教授,博士生导师。国家卫生计生委突出贡献中青年专家,国务院津贴医学专家,省政府学术技术带头人,中华医学会放射肿瘤治疗学分会主任委员,中国抗癌协会鼻咽癌专委会候任主委,中央干部保健会诊专家,四川省干部保健专家组成员,全国优秀科技工作者。系《中华放射肿瘤治疗学杂志》、PLOS ONE、RADIATION ONCOLOGY等多部国内外杂志副总编、编委、特约审稿人。

从事放射肿瘤治疗33年,是全国著名的中青年放射肿瘤学家。共发表论文200余篇,SCI收录论文20余篇。承担国家课题10余项,其中国家自然科学基金3项。曾获四川省科技进步二等奖1项,三等奖3项;四川省医学科技一等奖2项。



郭小毛

教授/主任医师,博士生导师。现任复旦大学附属肿瘤医院院长,上海市质子重离子医院院长,中华医学会肿瘤专业委员会常委,中国医师协会肿瘤分会副主任委员,中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会副主任委员,《癌症进展》杂志副主编。

主持多项国家级、省部级科研项目,其中《食管癌后程加速超分割放射治疗的临床研究》获2005年国家科技进步一等奖(个人排名第7位)。先后在国内外肿瘤权威杂志发表论文50余篇,其中SCI收录论文21篇,累计影响因子66.672分,核心期刊文章18篇。擅长于乳腺肿瘤和腹部肿瘤的放射治疗,尤其在乳腺癌、前列腺癌、恶性淋巴瘤等肿瘤疾病的放射治疗及综合治疗方面有较深的研究。



马骏

教授/主任医师,博士生导师。现任中山大学肿瘤防治中心常务副主任、常务副院长,兼任广州市鼻咽癌多学科临床诊治重点实验室主任。主要研究方向为鼻咽癌放射治疗及综合治疗,将我国南方鼻咽癌患者的5年生存率由20世纪90年代的60%提高到80%。其中有关鼻咽癌临床分期的研究被AJCC/UICC(2010年)临床分期标准直接采用。作为第一负责人先后主持了国家自然科学基金重点项目、教育部创新团队发展计划、原卫生部临床学科重点项目和科技部重点领域创新团队以及十二五国家科技支撑计划等多个重大项目。以第一作者和(或)通讯作者发表SCI收录论著60余篇,包括The Lancet Oncology和J Clinical Oncology各两篇。



刘晓冬

教授/博士生导师。现任卫生部放射生物学重点实验室主任,吉林大学公共卫生学院副院长,吉林大学白求恩第一医院、吉林大学第二医院放疗科双聘教授。兼任《中华放射医学与防护杂志》副主编、中华医学会放射医学与防护委员会副主任委员、中国生物物理学会辐射与环境生物物理专业委员会副主任委员、中国卫生监督协会放射卫生委员会常委、中国毒理学会放射毒理委员会常委等职。

从事教学工作17年,研究方向为辐射肿瘤学与肿瘤转化医学,曾获教育部新世纪优秀人才支持计划。先后承担国家级项目10余项,获省级科技成果奖2项。发表SCI收录论文30余篇。

序

肿瘤放射治疗学是一门古老而年轻的学科。古老是因为它至今已有一百多年的历史,自从1895年德国物理学家伦琴发现了X线,次年即用X线治疗了第1例晚期乳腺癌患者。年轻则是因为进入21世纪后,随着计算机和医学影像学技术的迅速发展,新的放射治疗技术层出不穷,疗效也有进一步提高。

作为目前肿瘤三大治疗手段之一,放射治疗学是一门专业性极强的学科,但是在我国还没有住院医师规范化培训教材。随着我国住院医师制度的不断完善,有必要为广大放射治疗专业住院医师提供一本规范化培训教材。

由王绿化、朱广迎教授主编、以国内各大肿瘤医院、放疗中心部分著名放射治疗学者参编的国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材《肿瘤放射治疗学》是一本放射治疗专业住院医师学习和使用的教材。参编学者的专业覆盖面广,包括放射物理、放射生物、放射临床各病种专业的专家。该教材以案例教学为线索,紧扣恶性肿瘤的规范化综合治疗原则,期望住院医师能对肿瘤放射治疗学基本原则和常用技术有初步的认识。祝本教材在推动及发展我国住院医师规范化培训与肿瘤教育事业中作出贡献。

殷蔚伯

2015年12月1日

北京龙潭湖畔

前 言

根据“关于建立住院医师规范化培训制度的指导意见”(国卫科教发[2013]56号),住院医师规范化培训是指医学专业毕业生在完成医学院校教育之后,以住院医师的身份在认定的培训基地接受以提高临床能力为主的系统性、规范化培训。住院医师规范化培训制度是对招收对象、培训模式、培训招收、培训基地、培训内容和考核认证等方面的政策性安排。

医师独立实践的专业教育是经验性的,必须在具有资质的大型培训基地内进行。2014年8月25日,国家卫生计生委发布的《住院医师规范化培训管理办法(试行)》,将放射肿瘤学正式列为临床医学住院医师培训独立的专业项目。住院医师培训制度的建立,放射肿瘤学作为独立专业项目的设立,为临床放射肿瘤学的发展提供了坚实的组织保证和政策保证。恶性肿瘤已成为危害人类健康的常见疾病,放射治疗是肿瘤临床治疗的重要手段之一,在肿瘤根治性治疗和姑息性治疗中均发挥着重要的作用,经过系统专业培训的放射肿瘤学专科医师是提供高质量肿瘤放射治疗医疗服务的必要条件。

住院医师(西医)规范化培训专业代码、专业方向代码:

专业名称	专业代码	专业名称	专业代码
内科	0100	耳鼻咽喉科	1800
儿科	0200	麻醉科	1900
急诊科	0300	临床病理科	2000
皮肤科	0400	检验医学科	2100
精神科	0500	放射科	2200
神经内科	0600	放射肿瘤科	2300
全科	0700	核医学科	2400
康复医学科	0800	超声医学科	2500
外科	0900	医学遗传科	2600
外科(神经外科方向)	1000	预防医学科	2700
外科(胸心外科方向)	1100	口腔全科	2800
外科(泌尿外科方向)	1200	口腔内科	2900
外科(整形外科方向)	1300	口腔颌面外科	3000
骨科	1400	口腔修复科	3100
儿外科	1500	口腔正畸科	3200
妇产科	1600	口腔病理科	3300
眼科	1700	口腔颌面影像科	3400

1. 培训对象 经过5年制临床医学本科教育,具备了基础理论、基础知识、基本临床技能的医学生,经过本阶段的培训使其成为合格的放射肿瘤学专科住院医师。

2. 培训时间和内容 放射肿瘤学住院医师教育是为期三年的、面向临床独立执业的毕业后医学教育。培训时间总计33个月,包括以下具体安排:在具有住院医师培训资质的综合医院内科培训6个月,普通外科/肿瘤外科培训3个月,急诊科/ICU培训2个月,肿瘤基础相关的学科(专业)培训8个月,放射肿瘤科培训14个月。

3. 综合能力培训目标 除了独立执业所需专业知识和实践技能的重点培训之外,住院医师还应应对以下综合能力加以重点关注:

(1) 人际沟通能力培训目标:在培训过程中,住院医师要重点注意以下人际沟通能力的培养:参与团队活动,注意团队内部沟通;积极参加学术交流,重视学术交流能力的培养;积极建立和谐医患关系,掌握特殊条件下医患沟通的技巧。

(2) 职业道德与素养培训目标:职业道德与素养的塑造形成是一个长时间的、以知识为基础、紧密结合实践的教育和训练过程,其原则包括:患者利益第一、充分尊重患者的自主性和体现维持社会公正性等。

(3) 实践中自学能力培养目标:参加科室查房和医院综合查房汇报会;学习医学统计学和生物信息学课程,善于检索和利用科学文献;进行科研培训,最后养成终身学习的习惯。

放射治疗同时又是一个专业性很强的学科,临床放射物理学、临床放射生物学是其重要的专业基础,在五年医学生本科教育期间一般不包括上述两个课程内容,肿瘤临床放射治疗学也涉及内容较少。因此,针对性增加课程培训内容,系统学习放射物理、放射生物和临床放射治疗学的基本理论和基础知识极为重要。

该教材的编委来自国内各大肿瘤医院和放射治疗中心,均是活跃在研究和临床一线并有着丰富教学经验的学者、教授。本书以临床真实案例为线索,从初次接诊患者、制订治疗方案、疗后随诊为主要内容,逐步引导住院医师学习肿瘤规范化治疗原则、放射治疗技术和流程,熟悉临床常见肿瘤的放疗方案,着重贴近最新肿瘤综合治疗进展,其主旨在于培训住院医师独立处理患者的能力,以及基本的放射治疗能力。

全书除总论外,共有三十六章,第一章为放射物理学基础,第二章为放射生物学基础,第三章到第三十六章为各论。因篇幅有限,并考虑到本书并非一本肿瘤学教材,在肿瘤外科和内科方面我们仅进行了一些简单的介绍,有关知识和技术读者们可进一步查阅及参考相关教材和文献。由于水平所限,书中难免存在缺点与错误,希望广大读者在使用过程中,将发现的问题和相关建议反馈给我们,以便再版时进行修订。

在本书的编写过程中,殷薇伯教授以及广大临床一线教学人员给予了极大帮助和关怀。本书编写秘书中国医学科学院肿瘤医院王健仰医生在本书的编写、组织、整理、审校等方面做了细致而繁冗的工作,在此表示感谢!

最后,希望广大住院医师能从本教材中吸取知识,为今后成为一名合格的放疗医生打好坚实的基础。

王绿化 朱广迎

2015年12月

目 录

总论	1
第一章 放射物理学基础	4
第一节 核物理基础和基本剂量学概念	4
第二节 外照射射野剂量学	10
第三节 放射治疗技术	14
第四节 近距离放疗	28
第五节 放射治疗的一般过程	29
第二章 放射生物学基础	37
第一节 电离辐射生物效应的理化基础	37
第二节 电离辐射在分子与细胞水平的效应	41
第三节 正常组织的放射损伤	45
第四节 临床工作中的几个放射生物学问题	48
第三章 鼻咽癌	58
第四章 口腔癌	78
第五章 口咽癌	85
第六章 下咽癌	93
第七章 喉癌	103
第八章 鼻腔和鼻窦癌	111
第九章 腮腺癌	118
第十章 原发不明头颈部鳞癌	126
第十一章 中枢神经系统肿瘤	133
第一节 低度恶性胶质瘤	133
第二节 高度恶性胶质瘤	138
第十二章 食管癌	146
第一节 食管癌根治性放化综合治疗	146
第二节 食管癌术前放化综合治疗	157
第三节 食管癌术后放疗	162
第十三章 非小细胞肺癌	168
第一节 早期非小细胞肺癌	168
第二节 非小细胞肺癌术后放疗	174
第三节 局部晚期非小细胞肺癌	185
第四节 IV期非小细胞肺癌	191
第十四章 小细胞肺癌	199
第一节 局限期小细胞肺癌	199
第二节 广泛期小细胞肺癌	208



第十五章 纵隔肿瘤	216
第一节 胸腺瘤和胸腺癌	219
第二节 其他来源纵隔恶性肿瘤	227
第十六章 恶性胸膜间皮瘤	234
第十七章 乳腺癌	242
第一节 乳腺癌全乳切除术后放疗	242
第二节 乳腺癌保乳术后放疗	252
第十八章 胃癌	265
第十九章 肝癌	279
第二十章 胰腺癌	286
第二十一章 直肠癌	295
第二十二章 肛管癌	306
第二十三章 前列腺癌	315
第二十四章 膀胱癌	327
第二十五章 肾盂癌、输尿管癌	336
第二十六章 阴茎癌	342
第二十七章 睾丸生殖细胞瘤	348
第二十八章 骨与软组织肿瘤	355
第一节 骨肉瘤	355
第二节 骨巨细胞瘤	360
第三节 未分化多形性肉瘤(恶性纤维组织细胞瘤)	363
第四节 横纹肌肉瘤	369
第五节 尤因肉瘤	374
第六节 脊索瘤	381
第二十九章 恶性淋巴瘤	389
第一节 霍奇金淋巴瘤	389
第二节 弥漫大 B 细胞淋巴瘤	396
第三节 结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤	404
第四节 结外原发淋巴瘤	412
第三十章 宫颈癌	424
第三十一章 子宫内膜癌	435
第三十二章 阴道癌	442
第三十三章 外阴癌	447
第三十四章 近距离治疗	452
第一节 组织间近距离治疗	452
第二节 腔内近距离治疗	458
第三十五章 常见儿童肿瘤	465
第一节 髓母细胞瘤	465
第二节 松果体生殖细胞瘤	473



第三节 Wilms 瘤	481
第三十六章 晚期癌症的放射治疗	492
第一节 骨转移癌	492
第二节 脑转移癌	498
中英文名词对照索引	505

总 论

一、肿瘤放射治疗学

肿瘤放射治疗学是一门独立的专科特征极强的临床学科,是和肿瘤内科、肿瘤外科一样的学科,不同的是肿瘤内科是用药物治疗癌症,肿瘤外科采用手术治疗癌症,而肿瘤放射治疗(放疗)是用放射线治疗癌症。放射治疗学专家是肿瘤多学科治疗不可分割的一部分,必须与其他相关学科的医生密切合作。

放射治疗是指用放射线治疗恶性肿瘤(有时也可治疗良性病变)的临床策略:以给予肿瘤精确剂量照射的同时尽可能保护周围正常组织为目的,既根治了肿瘤、延长患者的生存时间、并保证患者的较高的生活质量。治疗的肿瘤包括人体各部位实体肿瘤及部分血液系统肿瘤。除上述根治性目的以外,放射治疗还在缓解疼痛和肿瘤压迫症状等姑息减症领域、以及与外科联合在保留器官功能的综合治疗中发挥重要作用。约 50% ~ 70% 的肿瘤患者在病程中需要放疗,部分肿瘤可由放疗治愈。世界卫生组织(WHO)于 1999 年发布了 Tubiana 等的报告,45% 的恶性肿瘤可治愈,其中手术治愈 22%,放疗治愈 18%,化学药物治疗治愈 5%。这仅是 20 世纪放射治疗在恶性肿瘤治疗中的贡献。进入 21 世纪,随着计算机技术和医学影像学的进步,新的放射治疗技术不断涌现,对肿瘤病灶的治疗更为精准,正常组织得到更好的保护,使得放疗在肿瘤治疗中的作用和地位更加显著。

二、肿瘤放射治疗学的发展历史

放射治疗至今已有一百多年的历史,1895 年德国物理学家伦琴发现了 X 线,1896 年即用 X 线治疗了第 1 例晚期乳腺癌患者。1896 年法国波兰裔科学家居里夫妇发现了镭,1899 年即使用“镭”治愈了第一例皮肤癌患者。1913 年 Coolidge 研制成功了 X 线管,人类首次制造出可控制质和量的射线,1922 年将其应用范围扩大,生产出深部 X 线机。同年在巴黎召开的国际肿瘤大会上,Coutard 及 Hautant 报告了放射治疗可治愈局部晚期喉癌,并且无严重的并发症。1923 年等剂量线分布图首次在放射治疗计划中应用,1934 年 Coutard 又发明了分割照射,这两项技术成为放疗的基本规范,一直沿用至今。1936 年 Moottram 等提出了氧在放射敏感性中的重要性,开启了放疗作用机制研究的时代和放射生物学的研究。与此同时,物理学界建立了放射物理剂量单位——伦琴,使得人类对放射线的测量有据可循,并有了“量”的概念。

经过 20 世纪上半叶的艰难历程,从 20 世纪 60 年代开始,放射治疗快速发展,逐渐形成了一门独立的医学学科。1951 年钴 60 (^{60}Co) 远距离治疗机开始应用于临床,医生使用钴 60 远距离治疗机大面积照射霍奇金淋巴瘤,使其成为首个放疗可治愈的血液系统肿瘤,并从此开创了高能 X 线治疗深部恶性肿瘤的新时代。1953 年在英国 Hammersmith 医院安装了世界上第一台 8MeV 行波医用直线加速器,1962 年,Varian 公司设计制造了原型等中心型直线加速器,首台商用直线加速器安装于美国斯坦福大学医学院,并逐步替代普通 X 线机及钴 60 治疗机,确立了以“医用电子直线加速器”为核心技术,标志着放射治疗形成了完全独立的学科,并进入直线加速器时代。1959 年 Takahashi 教授提出了三维适形概念,20 世纪 70 年代随着计算机技术和医学影像技术的发展,CT、MRI 的出现,三维治疗计划系统和多叶光栅应运而生,三维适形放疗从概念成为现实,放射治疗由二维治疗进入到三维治疗的崭新时代。20 世纪 70 年代建立了镭疗的巴



黎系统,20世纪80年代发展了现代近距离治疗,21世纪又出现了立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)、逆向调强适形放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)和图像引导放疗(image guided radiation therapy, IGRT)等新技术。与20世纪相比,放射治疗在21世纪正在飞速发展。

我国的肿瘤放射治疗始于20世纪30年代,当时上海镭锭医院设有独立的放射治疗科,在北京协和医院的肿瘤科中设有放疗组,成员有张去病、徐海超、丁德泮(后两位是放射物理及放射生物学家)。至1949年,全国仅在北京、上海、广州及沈阳等地约有5家医院拥有放射治疗设备。新中国成立后,我国老一批肿瘤放疗先驱不遗余力地发展放射治疗学科,使得我国的放射治疗得到了较大的发展。20世纪80年代改革开放以来,一批国外先进放疗设备开始引进中国,越来越多的中国放疗医生和工程技术人员也开始走出国门到国外学习先进的放疗技术和加速器技术,放射治疗的发展取得了巨大的进步,使我国广大肿瘤患者就医治疗状况得到较大的改善。1986年中华放射肿瘤学会成立,之后开创了本专业的学术期刊《中华放射肿瘤学杂志》。当时全国有放射治疗的医院有264家,从事放射治疗的专业医务人员4679人,其中专业医师1715人,直线加速器71台,钴60远距离治疗机224台。之后的近30年来,我国放疗事业迅速发展壮大(表1)。

表1 中国(大陆)放疗单位、设备、医生逐年增加情况

年份	放疗单位(个)	直线加速器(台)	放疗医生(人)
1986年	264	71	1715
1994年	369	164	2764
1997年	453	286	3440
2001年	715	542	5113
2006年	953	918	5247
2011年	1192	1296	9895

尽管如此,根据中华放射肿瘤学会2006年调查显示,中国人均拥有的直线加速器的数量约是美国的十二分之一,百万人口中接受放射治疗的人口比例,大概是美国的五分之一。放疗辅助配套设备缺乏、资源分布不平衡、严重缺乏经过系统训练的高质量的放射肿瘤科医师、物理师、技师,以及放疗工作人员结构不合理,放射物理师不被重视,如我国放疗中心医师和物理师的比例为5.2:1,而国外放疗中心医师和物理师的比例大致为美国1:1,香港2:1,多数发达国家为3:1。住院医师规范化培训制度的建立,无疑为我国放射肿瘤学学科发展及完善提供良好的契机,同时,我们还要推动临床物理师培训制度的建立和完善,确保为国内每年数百万需要放射治疗的肿瘤患者提供优质的服务。在这方面我们面临艰巨的任务和使命,任重道远。

三、肿瘤放射治疗学的知识基础

(一) 临床医学知识

放射肿瘤学是一门临床学科,放射肿瘤学医师是临床医师,工作任务是直接面对患者,进行诊断治疗。因此,必须具备基本的临床医学知识和经验,能够处理放射治疗前,放疗过程中及放射治疗后所遇到的临床问题。

(二) 肿瘤学知识

放射肿瘤学(radiation oncology)与肿瘤内科学(medical oncology)和肿瘤外科学(surgical oncology)是共同构成临床肿瘤学的三大支柱,同样,都需要具有肿瘤学所必需的基础知识。基础知识部分包括肿瘤流行病学、病因学、肿瘤发生发展的生物学机制。尤其是肿瘤相关的分子生



物理学研究成果及其临床应用,以解决临床问题为导向的转化医学研究,肿瘤免疫学研究等。临床肿瘤学知识包括不同肿瘤的生物学行为、临床特点、自然转归;临床诊断(病理诊断、影像诊断)、分期,以及不同期别的治疗,肿瘤外科、肿瘤内科、放射治疗等不同治疗手段在综合治疗中的作用及选择的时机。因此要求放射肿瘤医师同时要具备肿瘤外科和肿瘤内科的基本知识,这也是能够与不同学科同道协作共同开展综合治疗,为患者提供最佳治疗选择的基础和前提。

(三) 临床放射物理学与肿瘤放射生物学知识

放射治疗的本质是用放射线治疗肿瘤,放射肿瘤医师必须具有放射线的物理学知识,才能将其应用于临床治疗中,主要包括各种射线的物理学特性和临床剂量学的内容,如射线的能量、剂量,在生物体中的穿透能力,剂量分布等,照射野概念,照射靶区概念,照射野设计原理、剂量分布原理和剂量计算,放射治疗中的质量控制和质量保证,并要熟悉各种放疗设备的性能。

放射生物学主要是研究放射线对生物体的作用。临床放射生物学的研究方向是探索肿瘤和正常组织在放射治疗中的生物学行为,研究放射线造成肿瘤和正常组织损伤的内在生物学机制,以便更有效地杀伤肿瘤组织以提高治疗疗效,减少正常组织损伤以改善生活质量。随着肿瘤分子生物学的研究进展,分子生物学技术应用于放射生物学研究,使放射生物学的研究从经典放射生物学进入到分子放射生物学时代。

四、放射治疗医生的要求

吴恒兴和谷铎之教授早在 20 世纪 60 年代初期即提出放射治疗科是一个临床科室,放射治疗医师是一位临床医师,必须亲自询问病史、检查病人、申请所需的 X 线检查、化验,必要时亲自取活体组织送检,独立作出诊断,确定治疗原则,制订放射治疗方案。治疗前向病人及家属交代病情、注意事项、可能的反应及其预防和处理、预后等。在放射治疗过程中亲自观察病人并作出相应的处理,治疗结束时书写总结,对预后作推断,亲自随诊病人,定期总结经验。1962 年,Buschke 医生也指出放疗医生要像其他肿瘤专科医生一样,全面且独立地负责患者的诊断和治疗,并且与其他医生沟通,制订治疗计划,在治疗期间直接处理病人,以及任何时间发生的急症。

可见放射治疗医生首先是一名肿瘤科医生,需要熟悉肿瘤学原理、治疗原则等知识。由于放射治疗本身是个较大的系统工程,因此还要求放疗医生具备放射影像学、放射物理学、放射生物学等综合知识。除此之外,还需要加强同具备一定临床基础知识、掌握临床放射物理技术、计算机技术的物理师配合,这样肿瘤患者才能得到规范的治疗,才能获得较好的治疗效果。

(王绿化 朱广迎 于金明)

参考文献

1. Yin W, Chen B, Tian F, et al. The growth of radiation oncology in mainland China during the last 10 years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(3):795-798.
2. 殷蔚伯,陈波,张春立,等. 2011 年中国大陆地区第六次放疗人员及设备调查. *中华放射肿瘤学杂志*, 2011, 20(6):453-457.
3. 美国毕业后医学教育认证委员会(ACGME)住院医师培训要求-放射肿瘤学, 2015 年 7 月. http://www.acgme.org/acgmeweb/Portals/0/PFAssets/ProgramRequirements/430_radiation_oncology_07012015.pdf.
4. 殷蔚伯,余子豪,徐国镇. 肿瘤放射治疗学. 第 4 版. 北京:中国协和医科大学出版社,2008 年.

第一章 放射物理学基础

放射物理学是将放射物理的基本原理和概念应用于肿瘤放射治疗的一门学科,是放射肿瘤学的重要基础。作为住院医师,需要具备一定的放射物理学基础。只有充分了解射线与物质作用的基本原理和剂量学概念并掌握放射治疗的一般过程及具体的治疗技术,才能更好地开展放射治疗工作,保障患者得到有效安全的治疗。

第一节 核物理基础和基本剂量学概念

一、原子结构

要了解射线与物质作用的基本原理,首先从原子的结构说起,原子是构成物体的微小单位,其大小是 10^{-10}m 数量级,原子中心是带正电的原子核,体积是原子的万分之一;核周围是带负电的电子做绕核运动,每个电子带一个负电荷。原子核由不同数目的质子和中子组成。中子和质子统称为核子,它们的质量近似相等,但每个质子带一个正电荷,中子不带电。一个电荷量 $e = 1.602 \times 10^{-19}\text{C}$ 。

原子各种模型中,玻尔(Niels Bohr)1931年建立的行星模型公认为经典模型之一。与太阳系的行星绕太阳运行类似,该理论认为氢原子模型是由一个轨道电子围绕带等量正电荷的原子核运行而成。随后,他把该理论进一步拓展到多电子原子模型,这些电子分布在离散的同心壳层或能级的轨道上(图1-1)。由于质子和电子带相反电荷而产生库仑引力,电子越靠近原子核,其束缚力会越强。所以电子从低能级(内层)轨道跃迁到高能级(外层)轨道或从原子中脱离需要吸收足够能量才能完成,反之从外层轨道向内层跃迁时则会释放能量。从最内层向外,不同壳层(轨道)分别命名为K、L、M、N... 基于泡利不相容原理,每个壳层可容纳的最大电子数量都是有限的:第一壳层(K)最多可容纳2个,第二壳层(L)为8个,第三壳层

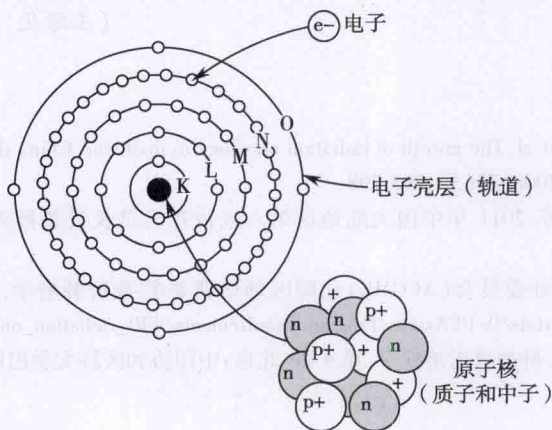


图 1-1 原子的玻尔模型示意图

原子核由质子(p)和中子(n)组成。电子围绕着原子核在特定的壳层(轨道)上旋转。通常,这些壳层用量子数($n = 1, 2, 3, \dots$)或字母(K, L, M, ...)表示



(M) 为 18 个.....。

由于单个微观粒子能量很小,通常不是以能量的国际单位制(SI)单位焦耳(J)表示,而是采用电子伏特(eV)、千电子伏特(keV)或兆电子伏特(MeV)表示。1eV 定义为电子在真空中通过 1V 的电压加速后获取的动能, $1\text{eV} = 1.6 \times 10^{-19}\text{J}$ 的能量,与其他两个单位的转换关系是: $1\text{keV} = 10^3\text{eV}$, $1\text{MeV} = 10^6\text{eV}$ 。

在临床工作中,一般会使用“MeV”来描述加速器所产生的电子束能量,例如 9MeV 电子束。而对于 X 线,由于是由电子经电压加速后撞击钨靶产生的,所以通常以加速电压“MV”来描述加速器所产生的 X 线能量,例如 6MV X 线(图 1-1)。

二、放射 性

(一) 放射性衰变

1896 年贝克勒尔做了一个试验,他将含有不同元素的物质样本放置于密封的胶片上方,发现沥青中的铀自发产生 γ 射线而造成胶片感光。进一步的实验发现放射性核素可以发出三种类型的射线: α 射线(本质为氦原子核)、 β 射线(本质为电子)和 γ 射线(本质为光子)。

上述射线是在核素的放射性衰变的过程中产生的,衰变的基本过程可以理解为:由于原子核内紧邻的带正电的质子之间存在巨大的静电(库仑)斥力,与此同时质子和中子之间则存在核引力。当这两种力量达到平衡时,原子核才会稳定的存在。所以对于稳定的核素,如图 1-2 所示,其中子数与质子数保持合理的比例关系。如果不是这种比例的核素,平衡就会被打破,它们会自发地蜕变,同时放出各种射线,最终变为稳定核素,这就叫做放射性衰变。如下是三种衰变类型:

1. α 衰变 α 衰变通常发生原子序数大于 82 的核素中,这些核素的中子数与质子数的比例过小,质子之间的静电斥力超过了中子和质子之间的强引力,从而发射出 α 粒子。

2. β 衰变 原子核内的中子转变为质子,发射出电子或中微子;或者原子核内的质子转变为中子,发射出正电子和中微子。

3. γ 衰变 原子核由于一些原因(比如发生 α 、 β 衰变)而处于激发态,此时原子核需要从高能级向低能级跃迁来退激,此时会发出高能光子 γ 射线(图 1-2)。

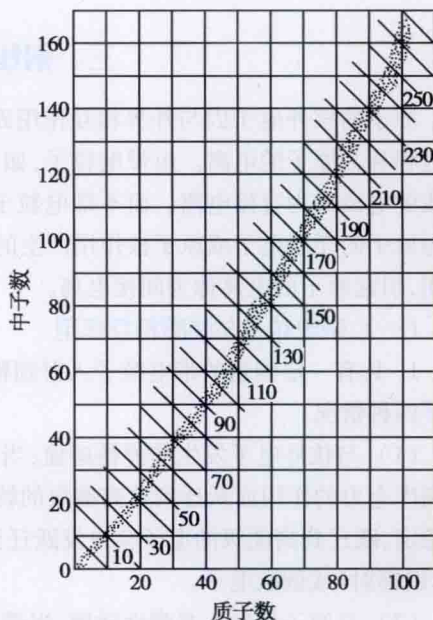


图 1-2 核的稳定性与质子数、中子数的关系
图中的每个黑点表示一个稳定的核素,平行的一组斜线表示同量异位线

(二) 常见放射性核素

放射性核素在衰变过程中,会发出几种射线。在肿瘤治疗时,通常会选择其中的部分射线类型用于放疗(表 1-1)。

(三) 放射性度量

1. 活度 放射性活度指的是一定质量的放射源单位时间内发生的衰变数。活度的国际单位制是贝克勒尔(Bq)。在此之前,放射性活度单位的曾用名:居里(Ci)。两者关系可表示为 $1\text{Ci} = 3.7 \times 10^{10}\text{Bq}$ 。

2. 比活度 比活度指的是单位质量放射源的放射性活度。

3. 半衰期 放射性核素半衰期是指其原子数目减少到原来一半所需要的时间。



表 1-1 常见放射性核素的射线类型、半衰期和应用方式

放射源	半衰期	射线类型	放疗用射线	射线能量
镭-226	1590 年	α 射线、 β 射线、 γ 射线	γ 射线	830keV
铯-137	30.17 年	β 射线、 γ 射线	γ 射线	662keV
钴-60	5.27 年	β 射线、 γ 射线	γ 射线	1.173MeV 1.332MeV
铱-192	74 天	β 射线、 γ 射线	γ 射线	468keV 316keV 308keV 296keV
碘-125	59.4 天	γ 射线	γ 射线	27 ~ 35.5keV
锶-90	28.1 天	β 射线	β 射线	2.280MeV max
碘-131	8.3 天	β 射线、 γ 射线	β 射线	606keV max
铀-211	7.21 小时	α 射线	α 射线	5.983MeV

三、射线与物质的相互作用

原子的核外电子因与外界相互作用而获得足够能量,挣脱原子核对它的束缚,脱离原子,这一过程称为原子的电离。由带电粒子,如电子、质子、重离子等,与原子的核外电子的直接碰撞造成的电离称为直接电离。而不带电粒子,如光子、中子等,本身不能使物质电离,但能借助它们与原子的壳层电子或原子核作用产生的次级粒子,如电子、反冲核等,随后再与物质中的原子作用,引起原子的电离称为间接电离。

(一) 带电粒子与物质相互作用

1. 具有一定能量的带电粒子入射到靶物质中,与物质原子发生作用,作用的主要方式包括以下四种情况:

(1) 与核外电子发生非弹性碰撞:当带电粒子从靶物质原子近旁经过时,轨道上的电子会受到库仑力的作用而跃迁到更高能级的轨道或直接脱离原子,形成电离。处于激发态的原子很不稳定,跃迁到高能级的电子会自发跃迁到低能级而使原子回到基态,同时释放出特征 X 射线(标识辐射)或俄歇电子。

(2) 与原子核发生非弹性碰撞:当带电粒子从原子核附近掠过时,在原子核库仑场的作用下,运动方向和速度发生变化,此时带电粒子的一部分动能就变成具有连续能谱的 X 射线辐射出来,这种辐射称为轫致辐射。由于临床所使用的加速器及 X 线机发出的 X 射线,均是基于上述两种作用原理(轫致辐射占主要)产生的,所以需要着重理解。

(3) 与核外电子/原子核发生弹性碰撞:带电粒子可以与轨道电子发生弹性碰撞,也可与原子核发生弹性碰撞,尽管带电粒子的运动方向和速度发生变化,但不辐射光子,也不激发原子核,则此种相互作用满足动能和能量守恒定律,属弹性碰撞。

(4) 带电粒子与原子核发生核反应:当一个重带电粒子具有足够的能量(约 100MeV),并且与原子核的碰撞距离小于原子核的半径时,如果有一个或数个核子被入射粒子击中,它们将会离开原子核。失去核子的原子核处于激发态,将通过发射所谓的“蒸发粒子”(主要是一些较低能量的核子)和 γ 射线退激。

2. 射程 带电粒子在与物质的相互作用过程中,不断地损失其动能,最终将损失所有的动能而停止运动。沿入射方向从入射位置至完全停止位置所经过的距离称为射程。

(1) 电子束的射程:对于电子来说,因其质量很小,每次碰撞的电离损失和辐射损失比重带



电粒子大得多,同时发生大角度偏转,导致其运动路径曲折,粒子的射程分布在一个很宽范围,也就是说电子的射程发生较为严重的歧离,因此粒子数随厚度变化曲线呈逐渐下降趋势,如图 1-3 所示。电子束的百分深度剂量曲线特点如图 1-4 所示:表面吸收剂量较高,随着深度增加很快到达剂量最大点,最大剂量点附近会有一个高剂量“坪区”,由于射程歧离,后部还会有一个剂量跌落区。

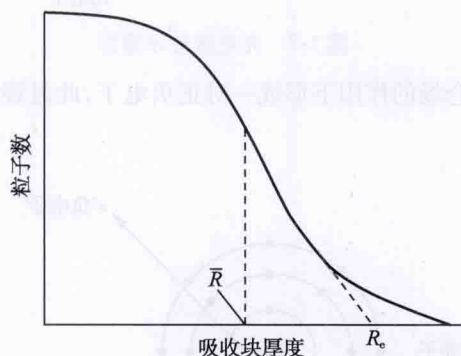


图 1-3 电子粒子数随吸收块厚度变化曲线

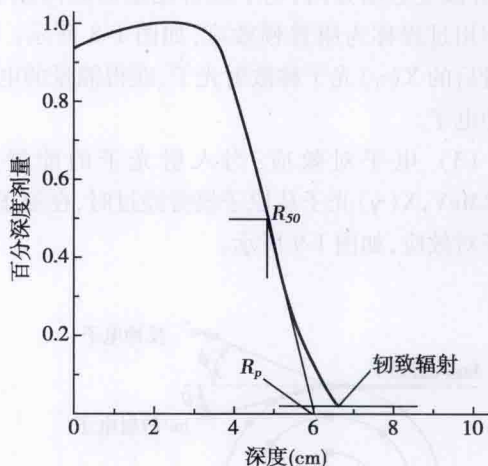


图 1-4 电子束百分深度剂量曲线

(2) 质子和重离子射程:对于质子和重离子来说,质子穿过物质的路径相对较直,当它与原子中的电子和原子核发生相互作用后逐渐慢化,因此粒子数随吸收块厚度变化曲线表现为开始时的平坦部分和尾部的快速下降部分,如图 1-5 所示。质子的深度剂量曲线的特点,如图 1-6 所示。在射线的大部分射程范围内,质子的吸收剂量近似是常数,直到接近质子射程末端时,剂量曲线出现一个尖峰(称为布拉格峰)。峰值处的剂量大约是表面剂量的 4 倍,之后剂量迅速跌落为零。对于肿瘤治疗来说,可将尖峰位置调整到肿瘤深度(通过选择不同能量实现),这样既可以保护入射时穿过的正常组织,同时还可以保护肿瘤后方的正常组织。



图 1-5 质子粒子数随吸收块厚度变化曲线

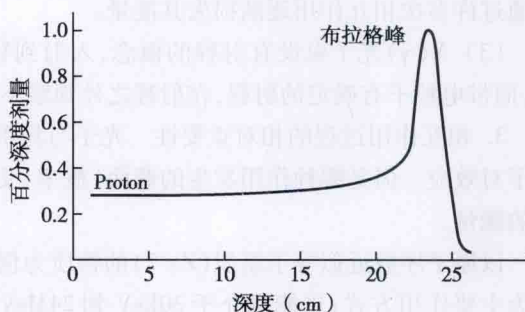


图 1-6 质子线百分深度剂量曲线

(二) X(γ)光子与物质的主要相互作用

1. X(γ)射线与无线电波、红外线、可见光、紫外线一样,都是电磁波,特点是波长很短(大约在 0.01 ~ 10nm 的范围),具备波粒二象性。在干涉、衍射、偏振这些现象上表现出波动性;同时,在与物质相互作用过程中则表现出其粒子性。与物质原子发生作用时,主要方式包括以下四种情况。

(1) 光电效应:光子与物质原子的轨道电子发生相互作用,一次就把全部能量传递给对方,光子消失,获得能量的电子挣脱原子束缚成为自由电子(光电子);原子的电子轨道出现一个空



位而处于激发态,它将通过发射特征 X 射线或俄歇电子的形式回到基态,这个过程称为光电效应,如图 1-7 所示。

(2) 康普顿效应:当入射 $X(\gamma)$ 光子和原子内一个轨道电子发生相互作用时,光子损失一部分能量,并改变运动方向,电子获得能量而脱离原子,此种作用过程称为康普顿效应,如图 1-8 所示。损失能量后的 $X(\gamma)$ 光子称散射光子,获得能量的电子称反冲电子。

(3) 电子对效应:当入射光子的能量大于 1.02MeV , $X(\gamma)$ 光子从原子核旁经过时,在原子核库仑场的作用下形成一对正负电子,此过程称电子对效应,如图 1-9 所示。

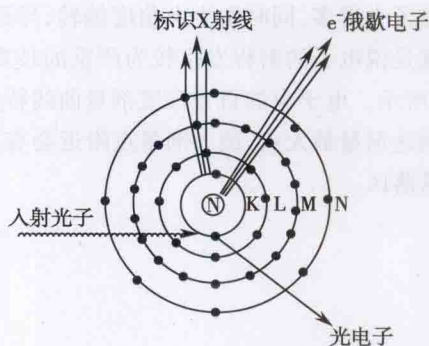


图 1-7 光电效应示意图

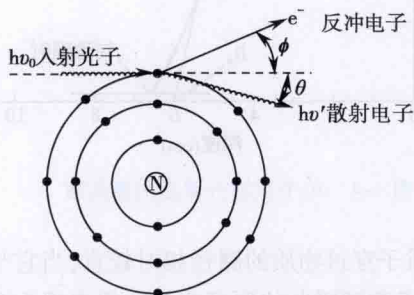


图 1-8 康普顿效应示意图

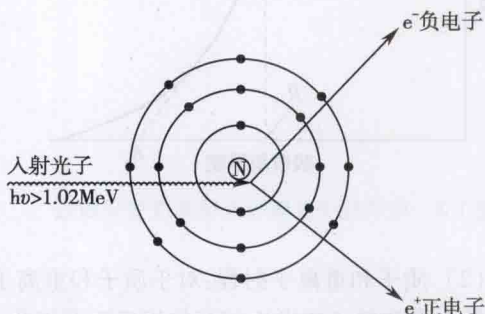


图 1-9 电子对效应示意图

2. 与带电粒子相比, $X(\gamma)$ 光子与物质的相互作用表现出不同的特点:

(1) $X(\gamma)$ 光子不能直接引起物质原子电离或激发,而是首先把能量传递给带电粒子,通过这些带电粒子与物质进行作用(间接电离)。

(2) $X(\gamma)$ 光子与物质的一次相互作用可以损失其能量的全部或很大一部分,而带电粒子则通过许多次相互作用逐渐损失其能量。

(3) $X(\gamma)$ 光子束没有射程的概念,入射到物体时,其强度随穿透物质厚度近似呈指数衰减,而带电粒子有确定的射程,在射程之外观察不到带电粒子。

3. 相互作用过程的相对重要性 光子与物质的主要相互作用包括:光电效应、康普顿效应、电子对效应。但是哪种作用发生的截面(概率)更高取决于两个参数:作用物质的原子序数、光子的能量。

以原子序数近似等于组织($Z=7$)的物质为例(图 1-10),当光子能量低于 30keV 时,光电效应为主要作用方式;当能量介于 30keV 到 24MeV 时,康普顿效应为主要作用方式;当能量高于 24MeV 时,电子对效应成为主要的作用方式。目前常规直线加速器的 X 射线能量大约为 $4 \sim 18\text{MeV}$,所以主要以康普顿效应为主。

4. 中子与物质的相互作用 与光子一样,中子也不带电,因此也不能直接引起物质原子电离或激发,属于间接电离辐射,在物质中强度呈指数衰减。主要与原子核发生相互作用,包括弹性碰撞和与原子核内的中子相互作用产生反冲质子及带电的低能原子核碎片。

5. 相对生物学效应 不同种类的电离辐射即便是相同的吸收剂量引起的生物学效应也是不同的。为比较不同种类的电离辐射引起的生物学效应,引入相对生物学效应(relative biological effectiveness, RBE)概念。生物学效应是比较不同种类射线产生的生物学效应的一个直观指标,以钴-60 的 γ 射线作为标准。钴-60 的 γ 射线引起某种生物学效应需要的吸收剂量与

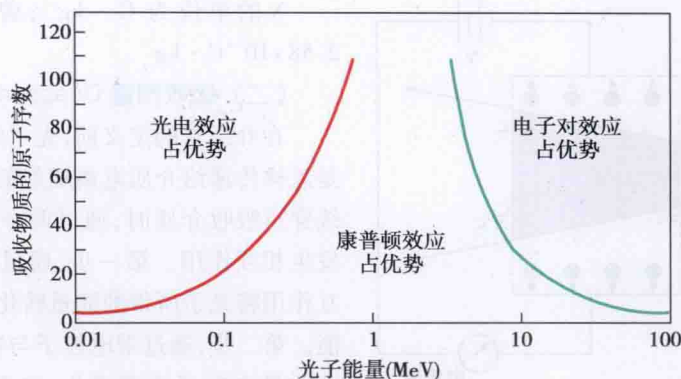


图 1-10 X(γ)光子与物质相互作用的三种主要形式与 X(γ)光子能量、吸收物质原子序数的关系

研究的电离辐射引起相同的生物学效应所需吸收剂量的比值(倍数),即为该种电离辐射的相对生物学效应。

本节讲述了不同类型射线与物质的主要相互作用,对于放射肿瘤治疗来说,理想的射线应具有布拉格峰用于保护周围正常组织,同时具有较高的 RBE 来提高对肿瘤的杀伤力。表 1-2 是这几种射线的布拉格峰及 RBE 指标。

表 1-2 不同射线类型的布拉格峰情况及 RBE 指标

射线类型	是否有布拉格峰	RBE
X、 γ 射线	无	1
电子	无	1
质子	有	1
热中子	无	3
中能中子	无	5~8
快中子	无	10
碳离子	有	3

四、基本剂量学概念

X(γ)射线或高能电子束等电离辐射进入人体组织后,通过和人体组织中的原子相互作用,而传递电离辐射的部分或全部能量。人体组织吸收电离辐射能量后,会发生一系列的物理、化学、生物学变化,最后导致组织的生物学损伤,即生物效应。生物效应的大小正比于组织中吸收的电离辐射的能量。因此,确切地了解组织中所吸收的电离辐射的能量,对评估放射治疗的疗效和它的副作用是极其重要的。单位质量物质吸收电离辐射的平均能量称为吸收剂量,它的精确确定,是进行放射治疗最基本的物理学要素。

(一) 照射量 X(exposure)

当 X(γ)射线穿过质量为 dm 的空气时会产生次级电子,这些次级电子作用于空气中的其他原子形成电离,产生离子对。当全部次级电子(正负电子)完全被空气阻止时,在空气形成的同一种符号的离子总电荷的绝对值 dQ 与 dm 的比值称为照射量。

在空气中,这些离子具有一定的移动性,所以可以通过施加电场对这些离子进行收集,通过离子对的数目推算吸收剂量是使用电离室进行剂量测量的基本原理,参考图 1-11。

$$X = \frac{dQ}{dm}$$

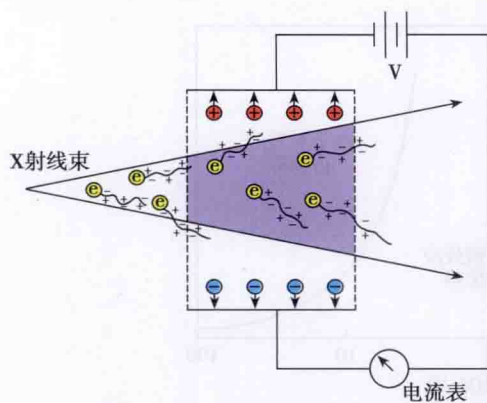


图 1-11 电离室工作原理示意图

X 的单位为 $C \cdot kg^{-1}$; 曾用名伦琴, $1R = 2.58 \times 10^{-4} C \cdot kg^{-1}$ 。

(二) 吸收剂量 D (absorbed dose)

在介绍它的定义前,先了解一下 X(γ)射线是怎样传递给介质电离辐射的能量的。当辐射线穿过吸收介质时,通过两个阶段过程与物质发生相互作用。第一步,通过光子与物质的相互作用将光子所带的能量转化成带电粒子的动能。第二步,通过带电粒子与物质的相互作用,这些带电粒子逐渐慢化,实现介质中能量(剂量)的沉积。

吸收剂量定义为: $d\bar{\epsilon}$ 除以 dm 所得的商。即第二步中,电离辐射转移给质量为 dm 的介质的平均能量 $d\bar{\epsilon}$ 。

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm}$$

D 的单位为 $J \cdot kg^{-1}$; 专用名为戈瑞 (Gray, 符号表示为 Gy), $1Gy = 1J \cdot kg^{-1}$

曾用单位为拉德 (rad), $1Gy = 100rad$ 。

(三) 比释动能 k (kinetic energy released in material, kerma)

比释动能等于 dE_{tr} 除以 dm 所得的商。即上述过程的第一步中,不带电电离粒子在质量为 dm 的介质中释放的全部带电粒子的初始动能之和 dE_{tr} 。

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm}$$

K 的单位为 $J \cdot kg^{-1}$; 专用名为戈瑞 (Gy)。

(四) 当量剂量 H_T (equivalent dose)

等于某一组织或器官 T 所接受的平均的吸收剂量 $D_{T,R}$ 经辐射质为 R 的辐射权重因子 W_R (radiation weighting factor) 加权处理的吸收剂量;

$$H_T = \sum_R W_R |E_R$$

H_T 的单位为 $J \cdot kg^{-1}$; 专用名为希沃特 (Sievert), 符号为 S_v , $1S_v = 1J \cdot kg^{-1}$ 。

第二节 外照射射野剂量学

一、常用术语

(一) 辐射质

辐射质 (radiation quality): 由射线能谱所决定的射线电离辐射特征, 辐射质通常用来表示射线穿透物质的能力, 不同种类电离辐射的表示方法略有差异, 临床上对于辐射质的表示方法主要如下:

1. 高能 X 射线通常以产生 X 射线的电子的等效加速电压的标称值兆伏 (megavoltage, MV) 数为单位来表示 (如 6MV-X 射线), 其剂量学特征则由深度剂量分布的特定剂量参数 (如 PDD20/PDD10 或 TPR20/TPR10) 来表示。

2. 高能电子束通常用兆电子伏 (MeV) 数来表示, 其剂量学特征由水模体表面平均能量 $\bar{E}_0$ 、



半值水深 R_{50} 等参数表示。

3. 放射性同位素产生的射线通常用其核素名和辐射类型表示(如钴 60- γ 射线)。

4. 中低能 X 射线(低于 1MV),通常用半值层(half-value layer, HVL)来表示, HVL 定义为把辐射量吸收一半所需要的某种材料(常以铝、铜、铅等表示)的厚度。

(二) 射线束与射线束中心轴

射线束(beam):由射线源出发,沿着电离辐射粒子传输方向的横截面包括的空间范围为射线束。

射线束中心轴(beam axis):射线束的对称轴,与准直器的旋转中心同轴。

(三) 照射野

照射野(field):射线束经准直器后通过模体的范围,通常分为几何学照射野和剂量学照射野。

1. 几何学照射野表示射线束中心轴垂直于模体平面时射线束通过模体的范围,它与模体表面的截面积即为照射野的面积。

2. 剂量学照射野以射线束中心轴剂量为 100%,模体内 50% 等剂量曲线的延长线交于模体表面的区域定义为照射野的大小。常见的照射野名称有:方野、长方野、不规则野等。

(四) 源皮距、源轴距与源瘤距

源皮距(source-surface distance, SSD):射线源到模体表面照射野中心的距离。

源轴距(source-axis distance, SAD):射线源到机架旋转中心的距离。常见医用直线加速器的 SAD 为 100cm,钴 60 治疗机的 SAD 为 75cm 或 80cm。

源瘤距(source-tumor distance, STD):射线源沿射野中心轴到肿瘤内所考虑点的距离。

(五) 百分深度剂量

百分深度剂量(percentage depth dose, PDD):模体内照射野中心轴上某一深度 d 处的吸收剂量 D_d 与参考点深度的吸收剂量 D_{d_0} 的比值,表示为: $PDD = (D_d / D_{d_0}) \times 100\%$ 。典型的 X 射线 PDD 如图 1-12。

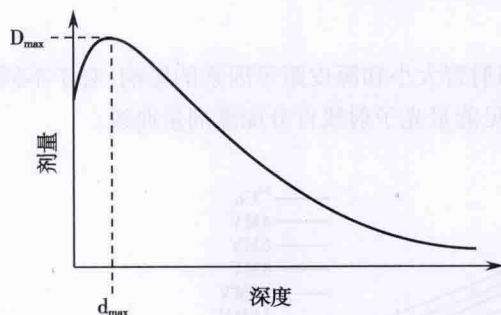


图 1-12 百分深度剂量曲线示意图

(六) 建成区

建成区(build-up region): PDD 曲线的最大剂量深度之前的区域称为建成区。建成区的大小取决于射线束的类型和能量,能量越低,建成区越趋近于表面,能量越高,建成效应越显著。对于低能 X 射线,最大剂量深度在表面附近,而高能 X 射线束的表浅剂量比最大剂量深度处的剂量低得多,其建成效应有助于保护皮肤(skin-sparing effect)。

(七) 射野离轴比

射野离轴比(off axis ratio, OAR):射野中任意一点处的吸收剂量 D 与同一深度处射野中心轴上的吸收剂量 D_0 之比。

(八) 半影区

半影区(penumbra region):在射野边缘附近剂量随离轴距离增加急剧减小,这一区域即为半影区。半影宽度(通常用 80% 和 20% 的等剂量线间的距离表示)由几何半影、散射半影及穿透半影决定。

(九) 组织空气比、组织模体比与组织最大剂量比

组织空气比(tissue-air ratio, TAR):模体内任意一点的吸收剂量率 D_t 与同一空间位置空气中一小体积组织中的吸收剂量率 D_0 之比,即: $TAR = D_t / D_0$ 。



组织模体比(tissue-phantom ratio, TPR):模体内任意一点的吸收剂量率 D_t 与空间同一点模体中参考深度处的吸收剂量率 D_{ref} 之比,即: $TPR = D_t / D_{ref}$

组织最大剂量比(tissue-maximum ratio, TMR):模体内任意一点吸收剂量率 D_t 与模体中最大剂量点处的吸收剂量率 D_{dmax} 之比。即: $TMR = D_t / D_{dmax}$

(十) 散射空气比与散射最大剂量比

散射空气比(scatter-air ratio, SAR):模体中任意一点的散射线剂量率与空间同一点空气中吸收剂量率之比。

散射最大剂量比(scatter-maximum ratio, SMR):模体中任意一点的散射线剂量率与空间同一点模体中最大剂量点处有效原射线剂量率之比。

(十一) 准直器散射因子与模体散射因子

准直器散射因子(collimator scatter factor, S_c):空气中某一大小射野的输出剂量与参考射野的输出剂量之比,其值随射野的增大而增大。准直器散射因子也称射野输出因子。

模体散射因子(phantom scatter factor, S_p):准直器开口不变情况下,模体中某一大小射野的吸收剂量与参考射野的吸收剂量之比。

(十二) 楔形板与楔形因子

为了满足临床治疗的需要,有时需要对射束加特殊过滤器或吸收挡块,以便对射束进行修整,获得特定形状的剂量分布。楔形板是最常用的一种过滤器,通常由高密度材料制成,楔形板既可放在射野准直器上方,也可放在射野准直器下方,放在下方时,必须保证楔形板离开体表至少 15cm,以免皮肤受到电子污染的损伤。

楔形因子(wedge transmission factor, Fw):射线中心轴上某一深度处,楔形射野和开野分别照射时吸收剂量率之比。

(十三) 等剂量线

等剂量线(isodose curves):模体内剂量相同点的连线。

二、光子射线射野剂量学

(一) X(γ)射线百分深度剂量特点

百分深度剂量受到射线束能量、模体深度、照射野大小和源皮距等因素的影响,对于不同类型的射线,其影响程度不同。如图 1-13 是临床常见能量光子射线百分深度剂量曲线。

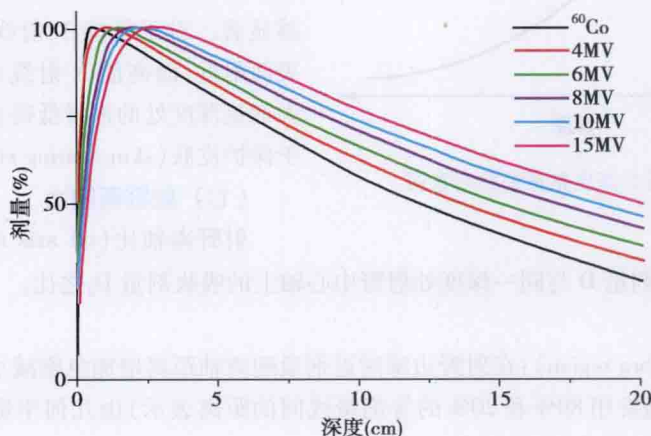


图 1-13 临床常见能量光子射线百分深度剂量曲线

1. 能量和深度的影响 随着射线能量的增加,模体表面剂量下降,最大剂量点深度增加,百分深度剂量(最大剂量点后)增加。高能 X(γ)射线,表面剂量比较低,随着深度的增加,深度剂



量逐渐增加,直至达到最大剂量点。过最大剂量点后,深度剂量逐渐下降,其下降速率依赖于射线能量,能量越高,下降速率越慢,表现出较高的穿透能力。

2. 照射野的影响 模体内某一点的剂量是原射线和散射线共同作用的结果。当照射野很小时,主要是原射线的贡献,而散射线很小。随着照射野变大,散射线对吸收剂量的贡献增加,在模体中较深处的散射剂量要大于最大剂量点处,因此表现为随着射野尺寸的增加,百分深度剂量会增加。其增加的幅度取决于射线束的能量。不同形状照射野的百分深度剂量可以进行转换。

矩形野与等效方野的换算: $S = 2(a \times b) / (a + b)$, 式中 S 为等效方野边长, a 和 b 分别为矩形野的长和宽。

3. 源皮距的影响 百分深度剂量随源皮距离(SSD)的变化规律,是由于平方反比定律的影响,即近源处百分深度剂量下降要比远源处快得多。换言之,百分深度剂量随源皮距离增加而增加。

(二) 放疗中常用能量光子射线的特点

1. 钴-60 γ 射线	(SSD=80cm)	$D_{\text{dmax}} = 0.5\text{cm}$	$\text{PDD}_{10\text{cm}} \approx 55\%$
2. MV X射线	(SSD=80cm)	$D_{\text{dmax}} = 1.0 \sim 1.2\text{cm}$	$\text{PDD}_{10\text{cm}} \approx 61\%$
3. 6MV X射线	(SSD=100cm)	$D_{\text{dmax}} = 1.4 \sim 1.6\text{cm}$	$\text{PDD}_{10\text{cm}} \approx 67\%$
4. 8MV X射线	(SSD=100cm)	$D_{\text{dmax}} = 1.8 \sim 2.2\text{cm}$	$\text{PDD}_{10\text{cm}} \approx 71\%$
5. 10MV X射线	(SSD=100cm)	$D_{\text{dmax}} = 2.2 \sim 2.6\text{cm}$	$\text{PDD}_{10\text{cm}} \approx 74\%$
6. 15MV X射线	(SSD=100cm)	$D_{\text{dmax}} = 2.7 \sim 3.1\text{cm}$	$\text{PDD}_{10\text{cm}} \approx 77\%$
7. 18MV X射线	(SSD=100cm)	$D_{\text{dmax}} = 3.0 \sim 3.5\text{cm}$	$\text{PDD}_{10\text{cm}} \approx 80\%$

三、电子线射野剂量学

(一) 高能电子线百分深度剂量特点

高能电子线具有高剂量区过后剂量迅速降低的优点,能很好地保护肿瘤之后的正常组织。如图 1-14 是临床常见能量电子线百分深度剂量曲线。

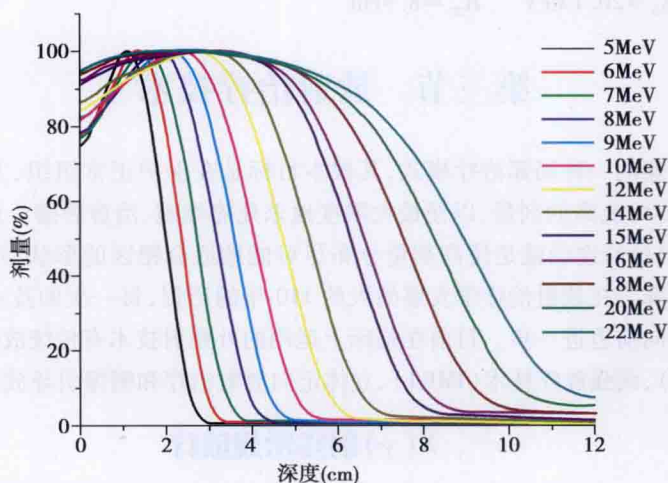


图 1-14 临床常见能量电子线百分深度剂量曲线

1. 中心轴深度剂量曲线的特征 高能电子线的中心轴深度剂量曲线与 X(γ)或其他射线相比有显著的不同,其主要特点是:表面剂量高,多在 80% ~ 85% 以上,虽有建成区,但不太明显;随深度增加,剂量很快达到最大点,并形成一个随能量加宽的高剂量“坪区”;“坪区”过后,随深度增加,剂量以较高梯度迅速跌落;X 线“污染”,在高能电子线深度剂量分布曲线后部拖有一个



长的“尾巴”，其大小约为坪区峰值剂量的1%~3%，其值越小越好，说明电子线的X射线污染低。

2. 电子束能量对深度剂量的影响 当电子束能量增加时，表面剂量增加，高剂量的坪区变宽，剂量梯度减小，X线污染逐渐增加。临床上常用的高能电子线的能量范围多在4~25MeV之间。

3. 射野大小对深度剂量的影响 因小野时有相当数量的电子被散射出射野外，所以随深度增加中心轴的剂量下降很快。随照射野的增大，中心轴由于散射损失的电子被逐渐增加的射野周边的散射电子予以补偿，使深度剂量随射野增大而增大，直至射野增大到接近散射电子的射程时，散射损失和补偿达到平衡，深度剂量不再随射野增大而增加。电子线能量较高时这一特点更加明显。

4. 源皮距对深度剂量的影响 对于较低能量的电子束，可以忽略SSD的影响。但对能量高于15MeV的电子束，必须校正。一般规律是随SSD的增加，表面剂量低而最大剂量深度增大。对电子束全身照射这样的特殊照射，因要求SSD延长到4米之远，需按实际工作条件具体测量与深度剂量有关的参数的变化。

(二) 放疗中常用能量电子线的特点

1. 5MeV	$\overline{E}_0 \approx 4.7\text{MeV}$	$R_{50} \approx 2.0\text{cm}$
2. 6MeV	$\overline{E}_0 \approx 5.5\text{MeV}$	$R_{50} \approx 2.4\text{cm}$
3. 7MeV	$\overline{E}_0 \approx 6.4\text{MeV}$	$R_{50} \approx 2.7\text{cm}$
4. 9MeV	$\overline{E}_0 \approx 8.4\text{MeV}$	$R_{50} \approx 3.6\text{cm}$
5. 12MeV	$\overline{E}_0 \approx 11.7\text{MeV}$	$R_{50} \approx 5.0\text{cm}$
6. 15MeV	$\overline{E}_0 \approx 14.9\text{MeV}$	$R_{50} \approx 6.4\text{cm}$
7. 18MeV	$\overline{E}_0 \approx 17.7\text{MeV}$	$R_{50} \approx 7.6\text{cm}$
8. 20MeV	$\overline{E}_0 \approx 19.2\text{MeV}$	$R_{50} \approx 8.2\text{cm}$
9. 22MeV	$\overline{E}_0 \approx 20.1\text{MeV}$	$R_{50} \approx 8.9\text{cm}$

第三节 放射治疗技术

放射治疗是肿瘤的一种局部治疗模式，其根本目标是在保护正常组织、尤其是危及器官的前提下，给予靶区尽可能高的剂量，以便最大限度地杀死癌细胞、治愈肿瘤。从物理技术的角度看，实现这一根本目标的途径就是使高剂量分布尽可能地适合靶区的形状，并且靶区边缘的剂量尽可能地快速下降。在放射治疗学发展的大约110年的历程，每一次的技术进步都是在实现根本目标的途径中向前迈进一步。目前在临床上运用的外照射技术有传统放疗技术(2D)、适形放疗技术(3D CRT)、调强放疗技术(IMRT)、立体定向放射治疗和图像引导放疗技术(IGRT)。

一、X(γ)射线常规放疗

常规放疗(俗称普放)，是指放射治疗医师依据经验或者利用简单的定位设备(如X线模拟机)及有限的CT影像资料在患者体表直接标记出照射区域或等中心，人工计算照射剂量，进行放射治疗。其治疗方法简单易行但位置精度和剂量精度较低，患者副反应相对较大。

(一) 单野照射

单野照射的情况下，因剂量建成区内剂量变化梯度较大，剂量不易准确测量，靶区应放到最大剂量点深度之后，同时由于剂量随深度增加呈指数递减，靶区范围较大时，靶区内剂量分布很



不均匀。因此除外靶区范围很小(如治疗颈部、锁骨上淋巴引流区)或部分姑息治疗时可使用单野照射外,临床上不主张单野治疗。用单野照射时,如果病变深度较浅,X线能量较高时,应使用组织替代物放在射野入射端的皮肤上,将 $d_{\max}$ 深度提到病变之前。

(二) 对穿野照射

对中心位置病变,可采取两野对穿照射。对穿野照射的特点是:当两野剂量配比相等时,可在体位中心得到左、右、上、下对称的剂量分布。尽管剂量分布以靶区中心为对称,但由于射野侧向的剂量贡献相对较小,靶区内沿射野轴向的剂量分布要比横向的好,因此,要将射野适当扩大才能满足靶区剂量均匀性的要求。

另外,靶区剂量与靶区外正常组织剂量之比即治疗增益比,亦随射线能量和射野间距变化。射野间距越小,射线能量越高,治疗增益比越大。要使靶区剂量比两侧正常组织剂量高,拉开肿瘤剂量和正常组织剂量范围,得到大于1的剂量增益比,一般应使每野在体位中心处的深度剂量 $PDD_{1/2}$ 间距 $\geq 75\%$ 。

当靶区所在部位有组织缺损而又必须用对穿野照射时,如乳腺癌的切线照射、喉癌的对穿野照射等,必须加楔形板。两野对穿既可以采用固定源皮距技术,也可以采用等中心技术。使用时还应注意能量的选择与搭配。

(三) 两野交角照射与楔形野

对偏体位一侧病变,例如上颌窦等,两平野交角照射时,因几何关系,在病变区形成内野型剂量分布,剂量不均匀。用适当角度的楔形滤过板,可使靶区剂量均匀。两射野中心轴的交角 θ 与楔形角 α 的关系为: $\alpha = 90^\circ - \theta/2$

根据临床要求,适当增减楔形角的大小,可分别在射野远、近端得到偏高的剂量。

(四) 三野照射

当能得到的射线能量不能满足对实际患者使用两野对穿照射的射野间距的要求时,应该设立第三野,形成三野照射。建立第三野之后虽然提高了靶区剂量,但由于单野(第三野)剂量分布的不均匀性,与对穿野照射致成的对称性剂量分布叠加,在靶区内形成不均匀的剂量分布。因此,必须调整对穿野均匀对称的剂量分布变成不对称的分布,即从第三野的方向看,造成一个随组织深度增加而深度剂量增加的剂量分布,然后与第三野的实际剂量分布合成,形成均匀的靶区剂量。楔形滤过板可以实现这种要求。理论计算和实验证明,当使用的楔形板的楔形角 α 和各野剂量配比满足一定条件时,也能实现靶区内的剂量均匀。

(五) 三野交角照射

对食管肿瘤,靶区位于两侧肺之间,后面有脊髓,都是需要保护的重要器官,为了避免两侧肺的过多照射和减低脊髓受量,常采取三野交角照射。两后野因交角形成内野形剂量分布,与前野构成一个相对野,故在靶区形成均匀剂量分布。此时两后野的使用,类似于两楔形对穿野,只是利用射野的几何因素代替了楔形滤过板。

(六) 箱式(Box野)照射

四野正交照射又称箱式照射,保留了两野对穿照射形成的均匀对称的剂量分布的特点,由于采用了四野,每对对穿野的侧向剂量得到补偿使得靶区内剂量分布较为均匀。对于腹部和盆腔肿瘤常可以采用两组正交对穿射野来获取较为均匀的靶区剂量分布,实际使用过程中可通过调整射野权重来调节周围危及器官的受照剂量。

(七) 相邻野设计

射野相邻在外照射中较为常见,如处理不好相邻射野的衔接问题,会发生射野相接后超剂量或欠剂量,造成严重放射并发症或肿瘤的局部复发。目前有多种方法能够使得射野交接处得到均匀的剂量分布。浅部肿瘤治疗时,射野通常在皮肤表面相接,这时应注意深部组织的过剂量照射问题,特别要注意敏感器官(如脊髓)不要超过其耐受剂量。深部肿瘤治疗时,如胸、腹和



盆腔部位的肿瘤,射野通常在皮肤表面分开,此时应注意剂量冷点移到近皮肤表面没有肿瘤的地方。

1. 根据两邻接野的长度 L_1 和 L_2 ,两野在皮肤表面的间隔 S 可由如下公式得出:

$$S = \frac{1}{2} L_1 \left(\frac{D_1}{SSD_1} \right) + \frac{1}{2} L_2 \left(\frac{D_2}{SSD_2} \right)$$

式中 L_1 和 L_2 为射野长度, D_1 和 D_2 为计算的深度, SSD 为源皮距。

2. 半野挡块、独立准直器及旋转床角,通过上述方法可以克服射野边缘射线束的发散问题。

(八) 非对称野技术

射野中心轴偏离线束中心轴的射野称为不对称射野。上述由独立准直器构成的半野就是不对称射野的一种,它们在非共面射野邻接中起着极重要的作用。随着对独立准直器功能的深入了解,由它构成的不对称射野的应用范围越来越宽。

(九) 旋转照射

旋转照射是用单野以靶区中心为旋转轴绕患者旋转一定范围。有多种方法用于旋转照射的剂量计算,最为常用的是沿旋转方向,将整个旋转按 5° 或 10° 分解成多个固定野交角照射。旋转治疗能够提供较多野交叉照射更好的剂量分布:皮肤剂量较小;高剂量区近圆柱形或椭圆形;靶区外剂量下降较快。

(十) 曲面校正与非均匀组织校正

临床剂量学计算和测量在不作修正时都是假定人体为均匀体模或标准水箱,实际人体表面有不规则曲面,体内则有不同密度的各种组织。因此,在临床剂量计算时常需要进行人体曲面和非均匀组织校正。常用人体曲面修正方法有:组织空气比法、有效源皮距法和等剂量曲线移动法;常用非均匀组织修正方法有:组织空气比法、有效衰减系数法、等剂量曲线移动法和组织空气比的指数校正法。

二、电子束常规放疗

(一) 能量和射野的选择

因电子束随能量不同有确定的有效治疗深度和射程,即有显著的深度剂量跌落现象,所以根据肿瘤深度和大小选择能量至关重要。临床上要求肿瘤的后沿及周边被 90% 的等剂量面所包围,仅对肿瘤后沿紧贴正常关键器官(如乳腺癌术后胸壁放疗后沿贴肺的情况)时才限制后沿剂量至 80% 或更小。

当深度 d 用 cm 表示,电子束能量 E_e 用 MeV 表示时,90% 的剂量深度 d_{90} 所对应的电子束能量 E_e 如下表示: $E_e = 3(d_{90} + 1)$; 80% 的剂量深度 d_{80} 所对应的电子束能量为: $E_e = 3d_{80}$ 。临床上可根据肿瘤后沿的深度利用上式选择电子束能量。

电子束治疗选择射野大小时,应根据电子束高值等剂量线随深度内缩的特点(小野时更显著),使表面处的照射野适当外放 0.5 ~ 1.0 cm ,确保指定的等剂量面(如 90%)完全包围靶区。

(二) 非均匀组织校正

组织不均匀性是指在某种组织(骨、肺、气腔等)中,电子束的穿透和散射与在水中不同,临床上常用等效厚度系数 CET 法进行修正,即水的厚度与产生相同的电子束能量转换的某种非均质组织的厚度比。其值为非均质组织与水的总阻止本领之比。人体骨组织的 CET 值范围在 1.1(疏松骨)到 1.65(致密骨)之间。肺组织的 CET 随电子束能量的增加而增加,而随穿透肺组织的厚度的增加而减小,平均值约为 0.5。

非均匀组织的 CET 修正法,即是体内某一深度 d 处的剂量,应为该点的等效深度 D_{eff} 经平方反比定律修正后的剂量, D_{eff} 的计算公式: $D_{\text{eff}} = d - h \times (1 - CET)$, 式中 h 为电子束穿透不均质组织的厚度。



(三) 电子束的补偿技术

电子束的补偿技术主要用于:

1. 体表射野中不规则外轮廓的组织补偿。
2. 减少电子束的治疗深度(如电子束全身皮肤照射)。
3. 提高皮肤剂量。

使用低能射线(6~12MeV)治疗表浅部位病变时,应考虑使用填充物,并应计算包括填充物厚度及直达靶区最深部的整个深度。能量>12MeV时,不必使用填充物。

(四) 射野衔接

邻野间选择适当的间隙很重要,间隙随射野大小、源皮距和射线特性而变化。相邻野表面邻接成均匀剂量意味着深部会有热点形成,若使深部邻接成均匀剂量,则表面会出现低剂量区。

(五) 挡铅

临床电子束的遮挡宜使用高密度的材料,如铅或低熔点铅合金。10mm厚的铅仅能透过18MeV电子束剂量的5%。7MeV能量水平的电子束遮挡需要2.3mm厚的铅。

三、三维适形放疗

三维适形放疗(three dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)相对于传统常规放疗是一次变革,它采用了最新的影像技术进行患者定位,同时利用计算机技术完成治疗计划的设计与评估。三维适形放疗实现了射野形状与肿瘤外轮廓的一致。治疗计划系统(treatment planning system, TPS)是三维适形放疗的核心,通过计算机和TPS软件可以重建患者的三维信息,医生和物理师在“三维假体”(virtual patient)上完成靶区和正常组织的勾画,利用射野方向观(Beam's Eye View, BEV)功能从三维方向进行照射野设计,并实现三维的剂量计算,最终利用剂量体积直方图(dose-volume histograms, DVHs)进行计划评估。

三维放疗计划过程与二维放疗计划过程的最大区别在于强调体积的概念。治疗靶区以三维的方式来确定,患者数据的获取也是以体积的信息而不是以平面的形式。射束入射方向以及治疗野的设置是根据对三维靶区照射进行的。计算剂量的算法考虑到射束在各个方向的发散,同时对各个方向的非均匀进行修正,最后以三维的方式分析并评估治疗计划,以体积形式而不是只在横截面上观测剂量分布。

(一) 定位技术

3D-CRT患者资料获取不同于传统放疗。因为3D-CRT需要的是立体化的患者数据,要求CT横截面影像有足够的分辨率,以便能以三维方式精确地显示出患者的解剖结构。一般来说,横截面CT图像的层距为3到10mm。为了使患者模型能考虑到照射野以外散射的影响以及非共面射野,CT扫描范围除了照射区域外还要超出一定的范围(一般应 $\geq 5\text{cm}$)。

3D-CRT患者资料主要是通过CT模拟定位机(CT-Sim)获取,但也不只限于CT信息,也可能包含其他类型的数据,如:MR、PET-CT等以便更准确地确定肿瘤和危及器官的位置。

3D-CRT强调的是体积的概念,因此要求在各个CT层面勾画外轮廓、靶区、正常组织等患者信息。这是为了设计照射野时避开不应照射的重要结构,也是为了能够分别计算重要器官与靶区的剂量体积数据。

(二) 治疗计划设计与评估

射束设置与射野方向观:在射束设置上,三维计划与二维计划之间有显著区别。三维治疗计划系统提供了非常方便的虚拟模拟工具使计划者可以方便地观察三维空间中患者靶区和危及器官与治疗机的相对关系,进而调整准直器、机架、治疗床以及治疗等中心。

三维与二维治疗计划之间在建立射束入射参数上的一个重要区别就是使用了BEV。BEV具备有两个基本功能:



1. 为医生和计划设计者提供有关肿瘤和重要器官的影像信息(如 BEV 片,正侧位 X 线片),便于直观地模拟实际治疗的状况。

2. 用于治疗方案的射野位置验证。BEV 是通过选定射束方向,并把确定患者轮廓、靶区和正常解剖结构的点的坐标投射到射束定义的坐标系中来产生的。在三维计划中,对于选定的射束几何条件的 BEV 是基本观察工具,因为 BEV 允许计划者调整射束方向,以便在照射靶区的同时尽量避开正常组织,使其受照范围和剂量减到最小。

数字重建 X 线片(digitally reconstructed radiographs, DRRs):DRR 是 3D-CRT 中观测射束和患者治疗部位空间位置关系的有用的工具。DRR 通过如下方式计算:在某一规定的图像接收距离,把射线从放射源投影到一个垂直于射束中心轴的影像平面(通常为等中心平面),通过三维 CT 矩阵投射到这个影像平面上的 X 线被计算并显示为 DRR。在 3D-CRT 中用 DRR 代替传统的模拟影像有如下优点:DRR 能描绘射束几何学;可将不同组织的解剖结构通过 BEV 显示叠加到 DRR 上。

(三) 多叶准直器以及射野挡块

多叶准直器(multileaf collimators, MLC)最初的设计主要是代替常规射野挡块。使用常规射野挡块有许多缺点:制作费时费力;在熔铅和挡块加工过程中产生的蒸发气体和铅粉不利于工作人员的健康;射野挡块较重,治疗摆位效率低且操作不方便。使用 MLC 则解决了这些问题,并且还有另外的优点:①采用计算机后,旋转照射过程中,可用 MLC 调节射野形状跟随靶区(PTV)的投影旋转适形;②在照射过程中,利用计算机控制的叶片运动,实现静态和动态的 MLC 的调强。

目前,安装在加速器机头的 MLC 主要有三种方式:①原有的准直器不动,直接在下面安装一组多叶准直器;②拆掉原先的一对下层准直器(X 方向),用多叶准直器代替;③用多叶准直器替换原来的上层(Y 方向)准直器,但在 MLC 与 X 方向准直器之间再加上一对 Y 方向的备用准直器。另外,还有一些外挂式自动或手动的多叶准直器。

射野挡块的主要目的是将规则射野变成不规则射野,使射野形状与靶区形状的投影一致;或是为了保护射野内某一重要组织或器官。用于前者,挡块是作为治疗机准直器的组成部分,应该具有准直器的防护效能;用于后者,应该根据被挡组织和器官的剂量处方,分为全挡、半挡、1/4 挡等。射野挡块一般用低熔点铅制成。

(四) 三维治疗计划的剂量分布和计划评估

1. 剂量分布 三维治疗计划的剂量分布显示方法分两种,其一是在各个选定的平面(横断面、冠状位、矢状位或任意切面)显示剂量分布,另外一种方法是显示三维等剂量面。

2. 剂量体积直方图(DVH) 在三维治疗计划中最常用的三维体积剂量信息的表达法就是剂量体积直方图(DVH)。剂量体积直方图分为积分形式和微分形式。积分 DVH 是受到某一特定剂量照射的解剖结构体积占整个体积的百分比对剂量值作的曲线,如果把直接 DVH 的剂量值频率改为单位剂量频率或单位剂量体积,则变为微分剂量体积直方图(dDVH)。DVH 可以用来对治疗计划进行比较和评估。

3. 治疗计划的评估分两大类:

(1) 平面显示,多数三维治疗计划都能以多种方式显示三维解剖结构、射束排列、剂量分布等,可以用来帮助评估治疗计划。用于显示剂量分布的测量和计算的最普遍的方法是等剂量曲线。曲线的间距密集说明剂量梯度大,而间距大则表示剂量梯度小。

(2) 数字显示或读数,三维治疗计划系统能在整个感兴趣的体积范围的三维矩阵上计算剂量分布。剂量体积直方图 DVH 概括了这些分布数据,可以直接评估靶区和危及器官的剂量。“理想的”靶区 DVH 是 100% 的靶体积接受 100% 的处方剂量,而正常组织的 DVH 则是 100% 的体积接受零剂量。为了全面评定治疗计划,往往要求两种方法相结合。



(五) 计划验证

三维适形放疗的验证主要包括等中心和射野验证。等中心验证通常是在患者治疗计划完成后,在治疗计划系统按照计划等中心设计一对正交野并生成 DRR 片,再与治疗机或模拟机上拍摄的等中心验证片相比以确认治疗等中心。射野验证片则是由计划系统直接生成各个射野的 DRR 片与治疗机或模拟机上拍摄的射野验证片相比较以确定射野几何关系的一致性。

四、立体定向放射治疗

1951 年瑞典学者 Leksell 首先提出立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)的概念,采用等中心治疗的方式通过立体定向技术将多个小野三维聚焦在病灶区实施单次大剂量照射治疗。由于射线束从三维空间聚焦到靶点,因此病灶区剂量极高,而等剂量曲线在病灶以外迅速跌落,病灶与正常组织的剂量界限分明,如外科手术刀对病变进行切除一样,达到控制、杀灭病灶的同时保护正常组织的目的。目前用于立体定向放射外科的治疗机分 ^{60}Co 和直线加速器两类,采用的是 γ 射线或 X 射线,故有 γ 刀及 X 刀之称。

立体定向放射治疗(stereotactic radiotherapy, SRT)是将立体定向放射外科的方法,尤其是立体定向的固定体位方法及影像技术,与标准放射治疗分次方案相结合的治疗手段。在此基础上,近年来又发展出了体部立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)。SBRT 在传统 SRT 的基础上引入了调强、容积调强及图像引导等新技术,其分次次数较少,一般不大于 5 次,剂量也远高于常规放疗剂量分割。

放射外科系统包括立体定位框架(适配器)、治疗机、计算机硬件和治疗计划软件。通过与 MR 或 CT 等影像设备的连接后,能精确地确定靶区的大小和位置,并完成治疗计划的设计和照射的实施。

(一) γ 刀

γ 刀治疗机(第一代)由分布在半球形装置上的 201 个源位内的 5500 ~ 6000Ci 辐射强度的钴-60 放射源组成,以这种方式,从准直器射出的射线可通过相对均匀地分布在头颅凸面上的点进入颅内聚焦。4 个线束直径为 4 ~ 18mm 的可互换的颅外准直器头盔用来适应不同的靶体积,亦可换用各异设计的准直器使剂量分布更合适于靶区形状。近年来 γ 刀治疗机有了各种新的发展,其主要途径是通过较少的钴-60 放射源以不同的动态旋转方式聚焦。如典型的体部伽马刀是通过旋转锥面聚焦方式将 30 个钴源聚焦于一点,治疗时 30 束射线都随源体绕过焦点的公共轴线旋转,使每束射线变成一个动态的圆锥扫描面,焦点为圆锥的顶点,其焦点处剂量很高,而周围剂量跌落显著。

(二) X 刀

以直线加速器为基础的立体定向放射外科,是使用经过圆形准直器或微型多叶准直器准直后的窄束 X 线,围绕靶区进行旋转治疗,并配合不同的治疗床角度实现多弧非共面照射。近年来容积调强技术也被引入到这一治疗方式中。X 刀治疗对加速器的等中心精度提出了较高的要求,一般情况下最好在 0.5mm 以内。

(三) 射波刀

射波刀(CyberKnife)是由美国 Accuray 公司生产的放射外科及体部立体定向放射治疗专用设备。它由 5 个系统组成:

1. 机器人放射系统 包括 6MV 微型医用直线加速器和具有 6 个自由度的机械手臂。
2. 立体定位系统 包括一组正交照射的 X 线摄片机和单晶硅成像设备。
3. 呼吸追踪系统 主要包括呼吸追踪器和激光信号发生装置。
4. 自动治疗床系统 具有 6 个自由度的全自动治疗床(即治疗床可在一定范围内进行上下、左右、前后的平移和旋转)。



5. 管理系统 包括综合控制系统、治疗计划系统(可完成正向/逆向治疗计划)、影像融合及绘图软件等。该设备最早用于放射外科学,主要针对颅内病变(如动静脉畸形、三叉神经痛等疾病)的治疗。通过对机械臂的控制,准直后的X射线束可在患者体外半球面的100多个结点(每个结点有12个照射方向可供选择)上进行照射,可作等中心/非等中心、共面/非共面照射。

系统由机器臂的轨迹和在每一个机械臂方向给予的跳数来确定某次治疗。在摆位和治疗过程中,系统采用两个装在天花板上的诊断X射线源和水平装在地面上的非晶硅影像探测器把实时的放射影像与治疗前的CT或磁共振图像在线关联起来,用于确定在整个治疗过程中患者和肿瘤位置的重复性。其立体定位系统可以通过实时追踪标记物的位置监控靶目标,患者如有位移,计算机则会立即计算出靶目标在X、Y、Z轴上的坐标变化(轴线位移和旋转误差),自动通过治疗床和机械手臂及时修正X射线束的照射方向。而在治疗因呼吸而移动的肿瘤时,射波刀可实现跟踪照射。

射波刀系统的机械精度可达1mm左右。在治疗颅内和脊椎附近病灶的时候,可利用颅骨或脊椎上的骨性标记,实现对病灶位置精确定位,无需植入金标。对于颅外,例如肺部,受呼吸运动影响大的肿瘤,射波刀在治疗过程中,可对部分肿瘤利用肺部定位技术对移动肿瘤进行治疗,而其他则需要微创植入金标。通常,颅内病灶一次照射时间为30~55分钟,颅外移动病灶追踪一次照射时间为55~90分钟。

(四) X(γ)射线立体定向放射治疗剂量分布特点

小野集束照射,剂量分布集中;靶区周边剂量梯度变化较大;靶区内及靶区附近的剂量分布不均匀;靶区周边的正常组织剂量很小。

由于单次治疗剂量较高,治疗次数少,立体定向放疗对治疗计划系统中所获取的治疗机相关数据(机械参数、辐射参数)提出了较高的要求。数据采集过程中应特别注意探测器的挑选和使用,尽量降低误差。

上述特点从某种意义上讲靶位置和靶体积的确定比剂量大小的确定更为重要,因此对于立体定向放射治疗而言必须进行治疗前的位置验证,如果能够在治疗过程中采用实时的图像引导则更能确保患者安全。

(五) 立体定向放射治疗与常规放射治疗的不同

治疗体积小,1~30cm³,直径小于4cm;单次照射剂量6~30Gy或更高,分次次数1~5次;需要靶区定位和立体定向参数上特别的精确。对于SBRT,扫描层厚不得大于3mm,计划系统计算矩阵不得大于2.5mm;对于头部SRS或SRT则相关参数应更高。

五、调强放疗

调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)是三维适形放疗的拓展,一般意义上的3D-CRT是指常规3D-CRT(conventional 3D-CRT),即射线束在射野方向和靶区形状一致,射野内的射线强度均匀或只作简单的改变,比如用楔形块或补偿块改变射线束剂量分布。而新型的3D-CRT是指IMRT,它使用了现有三维适形放疗的所有技术,并通过使用基于计算机的各种优化算法,根据临床剂量要求,逆向生成非均匀射束强度,更好地保护正常器官,同时增加靶区剂量,其剂量分布与靶区的适形度较常规3D-CRT有了极大的改善,真正在三维空间上实现了剂量分布与肿瘤形状的一致。逆向治疗计划设计是调强放射治疗的重要特征。

调强放疗的核心是具备逆向优化功能的治疗计划系统和能够实现强度调制的加速器实施系统。调强计划系统基于患者三维图像获取靶区和危及器官的立体信息,通过确定靶区剂量和危及器官限量,由优化算法计算出各个射野所需的强度分布,同时再将非均匀的强度分布优化分配给射野的每一微小部分,这些微小部分称为“子束”。加速器射野内的辐射束强度分布则由辐射束强度调制器来改变。计划系统优化每个射野的各个子束强度的能力极大加强了对其射



野辐射通量的控制,使按需要生成最优剂量分布成为可能。这一改进后的剂量分布有可能在提高对肿瘤控制的同时降低正常组织损伤。由于需要对构成治疗计划的数万个子束的相对强度进行设置,调强放射治疗需要运用专门的计算机辅助的优化方法,仅靠人工难以完成。

(一) 调强的常见实现方式

二维物理补偿器:类似于常规放疗中人体曲面和不均匀组织的补偿,通过改变补偿器不同部位的厚度,而调整野内照射强度。特点是:调强效果确切、可靠;制作复杂;影响射线能谱分布。

MLC 静态调强:根据照射野所需强度分布,利用 MLC 形成的多个子野以子野为单位进行分步照射。其特点是:照射过程中子野转换时加速器出束需要中断。

MLC 动态调强:通过调整 MLC 叶片的运动速度和加速器剂量率,使其互相配合产生不均匀的照射野剂量分布。其特点是:叶片运动过程中,加速器出束不中断。

容积调强(volumetric modulated arc therapy, VMAT):VMAT 实现方式是在旋转加速器机架的同时调整加速器剂量率和 MLC 射野形状,达到调强目的。其可调节参数包括:剂量率、MLC 位置、机架转速等。

螺旋断层调强放射治疗(TOMO):断层治疗方式因模拟 CT 扫描技术而得名,按治疗床的不同步进方法分两种治疗方式:Carol 方式(单层治疗时治疗床不动)和 Mackie 方式(治疗时床与机架同时运动),目前临床常见的是 Mackie 方式。与 CT 一样,螺旋断层治疗机治疗时机架和床同时运动,这就提高了治疗速度并且使扇形射束之间连接平滑。它的射束可以从各个方向入射到患者身上,不受角度限制,也不用担心机架与治疗床发生碰撞。目前 TomoTherapy HI-ART 系统(TomoTherapy, Inc., Madison, WI)由嵌入式 6-MV 直线加速器在一个环形机架上旋转实施治疗,源轴距为 85cm。当给予患者调强放射治疗时,患者的治疗床在 y 方向运动(朝机架方向)通过机架的孔,类似于进行螺旋 CT 检查。因此,在患者的参考坐标系中,治疗束与螺旋方向成角度,扇形束的中点通过孔径的中心。与螺旋 CT 类似,治疗束的间距定义为机架旋转一周床移动的距离除以 y 方向射野的宽度(通常在 0.2~0.5)。在 y 方向射束的宽度用一对铅门来确定,它可以从三个可选值(1cm, 2.5cm 或 5cm)中选择一个用于任一特定患者的治疗。横向上,治疗束被 64 对多叶准直器进行强度调节,多叶准直器的叶片在开、关状态之间快速转换。对于横向 40cm 长度的野,每一个叶片在孔径中心的投影宽度为 6.25mm。通过不同叶片每次开放时间的变化来完成强度的调节。单个调制模式可以随角度变化(一周严格地分为 51 个照射方向)。在治疗中,机架以 10~60 秒每周的周期范围匀速旋转。被调制的治疗束的照射程度用所谓的调制系数来描述。调制系数的定义为:照射过程中叶片开放的最大时间与平均的叶片开放时间的比值。间距和最大调制系数是治疗计划设计者需要说明的新参数。高度调制的治疗可以获得更好的适形度,但是它不可避免地延长了治疗时间。螺旋 MVCT 图像可以用机载的氦气 CT 探测系统和 6-MV 直线加速器获得,此时当患者的治疗床沿 y 方向通过机架孔径时,加速器叶片全部开放。配准软件可用于日常患者摆位图像与存储的 CT 治疗计划图像的比较。

电磁扫描调强:在电子回旋加速器的治疗头上,安装两对正交偏转磁铁,通过计算机控制偏转电流的大小,即可调整电子束照射的面积、强度,从而进行电子束调强。

其他调强方式,如独立准直器调强和水银“棋盘”调强。

目前调强放疗应用最普遍的是通过 MLC 实现的静态和动态调强。

(二) 调强放疗的流程

如上所述,调强放射治疗与三维适形放射治疗在概念和实现方法上有显著差别。但是它们仍有很多相似之处。与三维适形放疗类似,调强放疗过程包括:患者体位固定及三维影像获取、靶区及危及器官勾画、治疗计划设计、治疗计划评估、治疗计划的验证、治疗方案的实施与实时验证。与三维适形放疗计划射野设定不同的是:调强射野不需要刻意避开危及器官,射野一般



情况下应避免对穿,理论上射野数越多越好,但临床上一般控制在5~9个范围内。

(三) 调强放疗系统的质量保证

调强放疗对位置和剂量的精度提出了很高的要求。验证整套治疗系统是否精确地将所需剂量照射到了患者体内是保证调强疗效的关键。调强放疗的质量保证包括:系统的常规质量保证、针对具体患者的质量保证。

1. 调强放疗治疗系统的常规质量保证

(1) 计划系统的质量保证:计划系统的质量保证包括:治疗计划系统非剂量学的质量保证、治疗计划系统剂量学的质量保证、治疗计划系统周期性的质量保证。

(2) 直线加速器的质量保证:直线加速器的质量保证包括机械参数的检测和辐射相关参数的检测两个方面。

(3) 多叶光栅的质量保证:多叶光栅的质量保证包括静态和动态到位精度验证。在传统的3DCRT中,MLC只是用来形成照射野的形状,1~2mm的叶片位置的偏差对输出剂量和治疗结果影响并不大,因为这个偏差相对于照射野大小来讲是很小的。但在调强放疗中,这一位置偏差所造成的影响却不容忽视。比如,静态调强是通过多个子野的注量相加产生整个射野的注量分布图,其中一些子野很窄。一些研究表明射野宽度为1cm时,如果叶片位置有零点几毫米的偏差,就会产生百分之几的剂量偏差。

(4) 机载影像系统的质量保证:在日常工作中,对机载影像系统成像的定期校准能够保证成像质量的稳定。校准一般每两个月进行一次,但如果图像情况有明显变化,则应立即进行校准。

2. 针对具体患者的质量保证 在实际工作中,对患者的治疗进行质量保证主要包括剂量学验证和位置验证两方面。

(1) 剂量学验证:剂量学验证有三种方式:点绝对剂量验证、照射野通量分布验证和剖面等剂量线分布验证。

1) 点绝对剂量验证:在计划系统中将患者实际治疗计划“移植”到经CT扫描并且三维重建好的水等效模体或仿真体模中,并进行计算。在加速器上执行验证计划,挑选感兴趣区域使用灵敏体积较小的电离室测量点剂量。将测得值与计划系统计算结果进行对比。在实际操作中,应注意挑选剂量梯度变化较小的区域进行测量。

2) 照射野通量分布验证:验证照射野通量分布首先应根据患者实际治疗计划在模体中生成单个照射野通量分布验证计划。通过胶片或探测器矩阵,在加速器上执行验证计划获取垂直于射束方向的单野通量分布图。最后通过分析软件比较实际照射与计划输出的结果。

3) 剖面等剂量线分布验证:在水等效模体或仿真体模中根据患者实际治疗计划生成验证计划,并在加速器上实施,应用分析软件分析模体中探测器测得的剂量分布,并与计划输出的结果相比较做出判断。

(2) 实时位置验证:除剂量学误差外,实际摆位过程中造成的误差也直接影响到调强放疗的质量,因此有必要进行实时的位置验证。实时位置验证可以通过加速器自带的电子射野影像系统获取的患者治疗时实际体位影像与计划系统输出的数字重建(DRR)图像之间的误差,调整患者体位以满足计划要求,最大限度地降低由摆位产生的人为误差;也可以由机载的KV级影像系统获取锥形束CT图像(cone beam CT,CBCT)与定位CT图像校正误差;KV影像系统同时也可以获取KV平片与DRR比较;也有其他多种图像引导方式,详见下节。

调强放疗治疗系统的常规质量保证和对具体患者的治疗计划的验证对于整个调强放疗的实施及疗效具有极为重要的意义。这一系列质量控制措施通过降低系统误差和人为误差,保证了调强放疗的精度。但针对不同的治疗和物理测量设备应作适当调整,制定相应的质量保障措施,更好地发挥自有设备的优势。



六、图像引导放疗

调强放疗技术可以产生高度适合靶区形状的剂量分布,达到了剂量绘画或剂量雕刻(dose painting/sculpture)的效果,基本解决了静止、刚性靶区的剂量适形问题。但实际情况上,在患者接受分次治疗的过程,身体治疗部位的位置和形状都可能发生变化,位于体内的靶区形状,以及它与周围危及器官的位置关系也会发生。

(一) 根据引起变化的原因可将这些变化分为三类:

1. 分次治疗的摆位误差 治疗摆位的目的在于重复模拟定位时的体位,并加以固定,以期达到重复计划设计时确定的靶区、危及器官和射野的空间位置关系,保证射线束对准靶区照射。但实际情况是尽管采用各种辅助摆位装置,并严格按照操作规程摆位,摆位误差仍可能有数毫米、甚至更大。原因是多方面的。首先是人体非刚体,它的每个局部都有一定的相对独立运动的能力,因此严格讲体表标记对准了,只说明标记所处的局部皮肤位置重复到模拟定位时的位置,而皮下的脂肪、肌肉,更深处的靶区位置则可能重复不准。其次,摆位所依据的光距尺和激光灯有1~2毫米的定位误差。再次,治疗床和模拟定位机床的差别、体表标记线的宽度和清晰程度等因素均会影响摆位的准确度。另外,技术员操作不当还会引入粗差。

2. 不同分次间(Interfraction)的靶区移位和变形 消化系统和泌尿系统器官的充盈程度显著影响靶区位置,例如,膀胱充盈程度会改变前列腺癌靶区的位置。另外,随着疗程的进行,患者很可能消瘦、体重减轻,这会进行性地改变靶区和体表标记的相对位置。再则,随着疗程的进行,肿瘤可能逐渐缩小、变形,靶区和危及器官的相对位置关系发生变化,计划设计时没有卷入照射野的危及器官可能卷入。

3. 同一分次中(Intrafraction)的靶区运动 呼吸运动会影响胸部器官(肺、乳腺等)和上腹部器官(肝、胃、胰腺、肾等)的位置和形状,会使它们按照呼吸的频率做周期性的运动。心脏跳动也有类似呼吸的作用,只是影响的范围更小、程度更轻。另外,胃肠蠕动和血管跳动也会带动紧邻靶区。

针对上述的器官运动和摆位误差,目前最常用的处理方法是临床靶区外放一定的间距(Margin)、形成计划靶区,间距的宽度足以保证在有靶区运动和摆位误差的情况下,靶区不会漏照。这种处理方法简单易行,但却是非常消极的,因为它是以更大范围的周围正常组织、尤其是危及器官的受照为代价的。如果采用调强放疗技术,这种处理方法还会引入一个新的问题,就是射线照射和靶区运动的相互影响(interplay),也就是说射线照射和靶区运动有可能玩猫抓老鼠的游戏,例如,乳腺癌调强切线野照射,为了形成类似楔形野的强度分布,MLC采用滑窗技术,从切线野外缘往内缘运动,如果乳腺此时随呼吸运动也从外往内运动,则乳腺靶区实际受照剂量都将高于计划剂量,相反则低于计划剂量。

(二) 应对措施

更积极的处理办法应是采用某种技术手段探测摆位误差和(或)靶区运动,并采取相应的措施予以应对。对于摆位误差和分次间的靶区移位(以下合称摆位误差),可采用在线校位或自适应放疗技术;对于同一分次中的靶区运动,可采用呼吸控制技术和四维放疗技术、或实时跟踪技术。按照IGRT的定义,这些技术均属于IGRT技术的范畴,下面分别予以介绍。

1. 在线校位 在线校位(online correction)是指在每个分次治疗的过程中,当患者摆位完成后,采集患者2D/3D图像,通过与参考图像(模拟定位图像或计划图像)比较,确定摆位误差,实时予以校正,然后实施射线照射。

该技术应视为最简单的IGRT技术,开展研究最早,报道也最多。例如,De Neve等1992年报道采用电子射野影像系统采集正侧位图像的方法检查每次摆位;当误差大于允许值时,通过移床予以校正,然后再做治疗。又如,在靶区附近预埋金标记、每次治疗前拍正侧位片重定位的



方法开展体部立体定向治疗。该方法的特点在于充分认识到人体体部与头部结构的不同,并提出了有效的解决办法。人体头部有牢固的颅骨结构,并且在正常情况下,颅内脑组织相对于颅骨是静止不动的,因此可通过固定于颅骨的定位框架精确定位颅内靶区。相反,体部没有完整、近似刚性的骨结构,皮下脂肪层也更厚,同时呼吸运动、胃肠蠕动、膀胱的充盈程度等许多因素可以改变体内靶区相对体表标记的位置。显然,不认识到这种结构特点的差别,直接将头部的立体定位方法套用到体部是不科学的。相反,预埋的标记物靠近靶区、甚至在靶区内,因此可认为标记物与靶区位置是相对不变的,通过探测标记物就可以确定靶区位置;并且,由于标记物是金珠,在X射线透视图像上清晰可见,提高了定位准确度。

如上所述,在线校位的基本原理早已建立,近年新的发展主要体现在以下三个方面:

(1) 射线探测装置从胶片到电子射野影像装置(electronic portal imaging device, EPID),提高了在线校位的自动化程度,缩短了在线校位造成的附加治疗时间(add-on time)。EPID可分为荧光摄像、液体电离室和非晶硅平板阵列等类型。非晶硅平板阵列是目前商用最先进的成像装置。它具有探测效率高、空间分辨率和对比分辨率高的优点,但使用寿命偏短,大约五年,这意味着在加速器的正常使用期限内(10~15年)需要更换一次、甚至二次成像装置。

(2) 成像用射线源由治疗级MV级X射线发展到MV级X射线与KV级X射线并用、或只用KV级X射线源。采用MV级和KV级并用方式的治疗机有Elekta公司的Synergy加速器和Varian公司的Trilogy加速器。这两种机器均是在加速器机架的旋转平面内,与机架呈 90° 的方向安装X射线球管,球管对侧安装射线探测器阵列。只用KV级X射线源成像的治疗机有Nomos公司的Norva加速器、和CyberKnife立体定向放疗系统。这两种设备均安装了两对KV级X射线球管和射线探测器阵列,两对装置轴线正交,相对水平方向倾斜 45° 。

(3) 校位图像从2D发展到3D。获取3D图像可采用CT-on-rail技术或锥形束(cone beam)CT技术。Siemens的Primatom采用CT-on-rail技术,即在加速器对侧的导轨上安装一台CT机,CT机与加速器共用一张治疗床,在治疗开始前做CT扫描,根据CT断层图像和3D重建图像确定摆位误差。Elekta的Synergy和Varian的Trilogy采用锥形束CT技术,即利用KV级X射线源绕患者旋转一圈或半圈,通过采集到的不同角度的透视图像重建3D图像。与2D图像相比,3D图像的优势表现为:①3D图像可以提供6个自由度(3个平移和3个旋转)的摆位误差数据,而2D图像最多只能提供5个自由度(3个平移和2个旋转)的数据;②如果考虑到组织器官的形状变化,采用变形匹配技术,3D与2D提供摆位误差数据的差别更大;③如果将患者的治疗计划移到校位的3D图像上,重新计算剂量分布,可以得到每个分次治疗时患者的实际受照剂量分布,根据实际受照剂量,可对后续的分次治疗做适当调整。

除了上述X射线成像方法外,对于膜部肿瘤,还可用超声做在线校位。例如,使用Nomos公司的超声引导摆位系统(BAT),在每次治疗前采集矢状位和横断位的超声图像,通过将计划系统产生的组织结构轮廓(如膀胱、直肠)叠加到超声图像做比较,确定摆位误差,并实时予以校正。

2. 自适应放疗 在设计一位患者的治疗计划时,PTV和CTV之间的间距是根据患者群体的摆位误差和器官运动数据设定的。但实际上由于个体之间的差异,每位患者实际需要的间距是不同的。对大部分患者而言,群体的间距过大,而少数患者而言,群体的间距又过小。因此有必要使用个体化的间距。自适应放疗技术正是为了这个目的而设计的。该技术的运用过程是这样的:自疗程开始,每个分次治疗时获取患者2D/3D图像,用离线方式测量每次的摆位误差;根据最初数次(5~9次)的测量结果预测整个疗程的摆位误差,然后据此调整PTV和CTV之间的间距,修改治疗计划,按修改后的计划实施后续分次治疗。

除了根据个体的摆位误差调整间距,自适应放疗技术还可以扩展到更高的层面,如根据患者每个分次实际照射剂量的累积情况,调整后续分次的照射剂量,或者根据疗程中肿瘤对治疗



的相应情况,调整靶区和(或)处方剂量。因此,自适应放疗可理解为根据治疗过程中的反馈信息,对治疗方案做相应调整的治疗技术或模式。

3. 屏气和呼吸门控技术 对于受呼吸运动影响的靶区,屏气可以使靶区暂时停止运动。如果只在此时照射靶区,则在计划设计、由 PTV 外放生成 CTV 时可以设定更小的间距,因为靶区运动对间距的贡献可以忽略。屏气技术的代表有 Elekta 的主动呼吸控制技术(active breathing control, ABC)和美国纽约 Memorial Sloan-Kettering 癌症中心开展的深吸气屏气技术(deep inhalation breath holding, DIBH)。由于需要患者的配合和治疗前的适当呼吸训练,要求患者能承受适当时间长度的屏气动作,该技术仅适用于呼吸功能好、且愿意配合的患者。

呼吸门控(respiratory gating)技术是指在治疗过程中,采用红外线或其他方法监测患者的呼吸,在特定的呼吸时相触发射线束照射。时相的位置和长度就是门的位置和宽度。该技术的代表有 Varian 的 RPM 系统。该类技术只能减少靶区的运动范围,但不要求患者屏气,患者的耐受性好。

不管是屏气技术,还是呼吸门控技术,都只在一个呼吸周期中的某个时段实施照射,因此治疗时间会拉长,继而减少治疗机每天能治疗的患者人数。这个问题严重制约了两种技术的推广应用,尤其是在繁忙的治疗中心。处理呼吸运动更有效的技术是下面要介绍的四维放射治疗技术。它既不需要屏气,也不需要间断性的照射。

4. 四维放射治疗 四维(4D)放射治疗是相对于三维放疗而言的,在2003年的ASTRO会议上,专家们将其定义为在影像定位、计划设计和治疗实施阶段均明确考虑解剖结构随时间变化的放射治疗技术。它由4D影像、4D计划设计和4D治疗实施技术三部分组成。

4D影像是指在一个呼吸或其他运动周期的每个时相采集一套图像,所有时相的图像构成一个时间序列。目前CT的4D影像技术已经成熟,并且市场上有了呼吸门控、心电门控四维影像的CT系统。图1-15显示呼吸门控4DCT图像的采集过程。在图像采集的同时,利用一个呼吸监控装置(如腹压带)监控患者呼吸,可以保证采集到的每层图像均带有时相标签,然后按不同时相分为多套3D图像,从而得到图像采集部位在一个呼吸周期的完整运动图像。

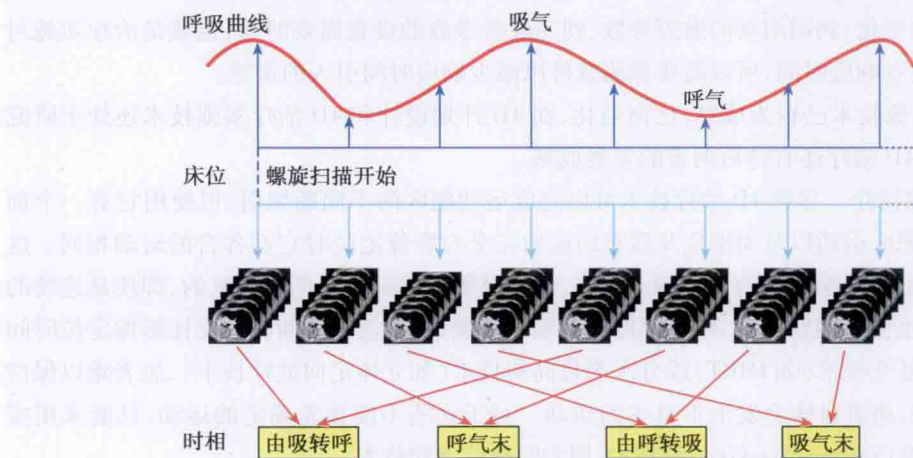


图 1-15 四维 CT 图像的采集过程

4D计划设计是根据4D影像数据,优化确定一套带有时相标签的射野参数的过程。该过程包括以下步骤:

- (1) 输入4D图像数据,主要指CT图像,也可能包含其他模式的图像。
- (2) 以某个时相作为参考,建立不同时相的3D图像的空间坐标变换关系,由于呼吸引起的器官运动不是简单的刚体运动,需要采用变形匹配算法(deformable registration)。
- (3) 类似3D计划设计,在参考图像上定义靶区、危及器官等解剖结构。



- (4) 利用已建立的空间坐标转换关系,将已定义的解剖结构映射到其他时相的3D图像。
- (5) 设计参考时相的3D计划,并为所有其他时相设计类似计划,类似是指射野方向相同或接近,射野形状、权重/强度分布根据靶区、危及器官的变化作相应调整。
- (6) 为了评价靶区、危及器官等解剖结构在不同时相的累积受照剂量,需要将所有其他时相的剂量分布映射到参考时相。
- (7) 计算所有时相的合成剂量分布,采用与3D计划设计类似的方法评价合成剂量分布。
- (8) 如果第七步的评价满意,输出4D计划,包括输出不同时相的射野参数至治疗记录验证系统;如果评价不满意,回到第4、5步修改计划(图1-16)。

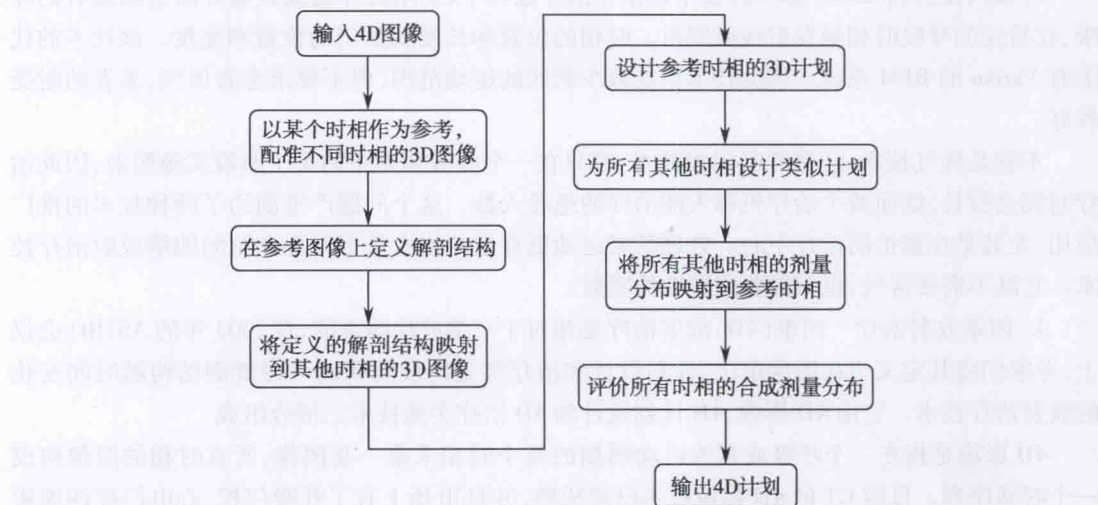


图 1-16 四维治疗计划设计过程

4D 治疗实施的基本设想是在患者治疗时,采用 4D 影像所用的相同的呼吸监测装置监测患者呼吸。当呼吸进行到某个呼吸时相时,治疗机即调用该时相的射野参数实施照射。因为从监测到呼吸时相的变化、到调用新的射野参数、到完成新参数的设置需要时间,也就是治疗实施对呼吸时相的变化有响应时间,所以需要预测软件以减少响应时间引入的误差。

目前,4D 影像技术已较为成熟,已商业化,而 4D 计划设计和 4D 治疗实施技术还处于研究阶段,因此开展 4D 治疗还有待后两者的发展成熟。

5. 实时跟踪治疗 尽管 4D 治疗技术可以完成运动靶区的不间断照射,但使用它有一个前提条件:治疗时靶区运动以及周围危及器官的运动完全与影像定位时它们各自的运动相同。这个前提只能近似成立,至少有两个原因。首先,人的呼吸运动并不是严格重复的,即使是连续的两个周期之间,也会有周期长度、呼吸幅度等差别。其次,由于治疗时间往往要比影像定位时间长,尤其是采用复杂技术(如 IMRT)或分次剂量高的技术(如立体定向放疗技术),患者难以保持固定不变的姿势,患者身体会发生不自主的运动。对于这些不能预先确定的运动,只能采用实时测量、实时跟踪(realtime tracking)的技术,即实时跟踪治疗技术。

目前最常用的实时测量方法是 X 射线摄影。由于不断地摄影可能会使患者接受过量照射,该方法往往与其他方法(如体表红外线监测装置)结合,以减少摄影频率,减少累积剂量。为了避免辐射剂量,其他方法(如 AC 电磁场和超声)也在积极研究之中。Calypso 4D 定位系统则是一个 AC 电磁场实时定位系统。该系统利用置于患者体外的 AC 电磁场阵列诱导植入靶区或靶区附近的转发器,并接收转发器发回的共振信号,从而确定转发器的位置,也就是靶区的位置。转发器大小为 1.8mm×8.0mm,通常植入三个,系统测量频率 10Hz,测量准确度达亚毫米级。

实时跟踪要求实时调整射线束或调整患者身体,以保证射线束与运动靶区相对不变的空间



位置。射线束调整有三种方式:

(1) 对于配备 MLC 的加速器,可以实时调整 MLC 叶片位置,改变照射野形状,保证照射野始终对准靶区照射。

(2) 对于电磁场控制的扫描射线束,可以调整电磁场,改变射线束方向,保证照射野对准靶区照射。

(3) 对于安装于机器手上的加速器(如 CyberKnife),可以调整整个治疗机,改变射线束的位置和方向,保证照射野始终对准靶区照射。比较三种方式,显然第一种最容易实现,用途也最广,后两种只适用于一些非常规的治疗机上。患者身体调整可以通过治疗床的调整实现,该方法只适用于缓慢的间断性的运动,不适用于呼吸引起的连续运动,因此其应用价值有限。

七、外照射靶区定义及处方剂量给定

(一) 靶区及危及器官定义

根据国际辐射单位及测量委员会(The International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU)第 83 号报告,放射治疗中所涉及的靶区及危及器官主要作如下定义。

1. 肿瘤区(gross tumor volume, GTV) 指肿瘤的临床病灶,是通过各种诊断手段(如 CT、MR、PET、DSA 等)能够诊断出的、可见的或可证实的具有一定形状和大小的病变范围,包括原发灶(GTV-T)、转移淋巴结(GTV-N)和其他转移灶(GTV-M)。

2. 临床靶区(clinical target volume, CTV) 指包含 GTV、亚临床灶、肿瘤可能侵犯的范围及区域淋巴结。CTV 是在静态影像上确定的,没有考虑器官的运动和治疗方式。

3. 内靶区(internal target volume, ITV) 由于 GTV 和 CTV 没有考虑呼吸或器官运动等原因所导致的靶区变化,为了确保 CTV 的准确照射,在患者坐标中定义 CTV 外边界运动的范围为内靶区。ITV 可由模拟机或 CT/MR/PET 的时序影像确定。

4. 计划靶区(planning target volume, PTV) 指包括 CTV、ITV 等由于摆位误差、治疗机误差及治疗间/治疗中靶区变化等因素而扩大照射的组织范围。为了确保 CTV 内的每一点都能真正得到处方剂量的照射,在设定 PTV-CTV 边界的时候需要考虑 CTV 的位置、形状、大小等内部因素,以及摆位、布野、照射技术等外部因素。

5. 治疗区(treated volume, TV) 由于治疗技术的限制造成处方剂量所包括的区域与 PTV 不同,因此定义某一等剂量线/面所包绕的范围为治疗区,该等剂量线/面主要由放疗医师来确定。

6. 危及器官(organ at risk, OAR) 指可能被照射区域所包括的正常组织或器官,它们的耐受剂量将显著影响治疗计划或处方剂量。理论上,所有的非靶区正常组织都是危及器官,但实际上根据 GTV、CTV 的位置及处方剂量的各异,危及器官亦有所不同。

7. 计划危及器官(planning organ at risk volume, PRV) 与 PTV 类似,PRV 也是一个几何的概念,包括摆位误差及治疗间/治疗中 OAR 的移动范围。临床上对串行器官(如脊髓、脑干)的外扩较为常用。

8. 其他危及区(remaining volume at risk, RVR) 指放射治疗中靶区及危及器官以外未明确定义的区域。

(二) 处方剂量给定

临床常用的处方剂量给定方式主要分为对参考点、参考等剂量线处方以及按剂量-体积限值处方等三种方式。

1. 对参考点(reference point)处方 即处方剂量给定在靶区内的特定点。ICRU 62 号报告对参考点(ICRU Reference Point)的选择作了如下建议:

(1) 参考点的剂量应与临床相关。



- (2) 参考点应能清晰明确地定义。
- (3) 参考点的位置应方便剂量精确给定。
- (4) 参考点应避开高剂量梯度区。在满足了上述建议的情况下,参考点一般应位于 PTV 的中心或附近,某些情况下也可能在射束交叉点上。

2. 对参考等剂量线处方 即处方剂量给定在包绕靶区的特定等剂量线上。一般情况下选定的等剂量线应能确保靶区所受剂量能够满足对肿瘤局部控制率的要求。

3. 剂量-体积限值处方 即对靶区要求满足处方剂量的体积达到一定的约束值,如要求 PTV 的平均剂量 D_{mean} 达到处方剂量,或 $D_{98\%}$ 、 $D_{95\%}$ 达到处方剂量;对危及器官则要求受照剂量低于特定体积百分比,如胸部肿瘤要求正常肺的受照剂量大于 20Gy 部分的体积 V_{20} 应低于全肺体积的 30%。上述处方方式常应用于调强放射治疗。

无论采用何种剂量处方方式时都应确保靶区剂量的均匀性,即对于较为均质分布的肿瘤要确保靶区剂量较为均匀,而针对异质分布的肿瘤则应确保每个子靶区的剂量均匀。

第四节 近距离放疗

近距离放射治疗是将封装好的放射源通过施源器或输源导管直接或间接放入或植入患者的肿瘤部位进行照射。其基本特性是放射源可以最大限度地贴近肿瘤组织,使肿瘤组织得到有效的杀伤剂量,周围的正常组织受量较低。近距离照射按施治技术主要分为以下几种照射方式:腔内照射、管内照射、组织间植入、敷贴照射和术中照射等。从放射源在人体置放时间长短划界,近距离放疗又可分为暂时性驻留和永久植入两类,后者常称为放射性粒子种植。

一、近距离照射的物理特点

近距离照射与外照射相比有四个基本区别:

1. 其放射源活度比较小,有几十个 MBq (几个 mCi, $1\text{Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{Bq}$) 到大约 400GBq (10Ci),而且治疗距离短,约在 0.5 ~ 5cm 之间。
2. 射线能量大部分被组织吸收。
3. 放射源距离肿瘤很近或直接插入瘤内,肿瘤剂量远较正常组织的剂量高。
4. 由于距离平方反比定律的影响,离放射源近的组织剂量相当高,距放射源远的组织剂量较低,靶区剂量分布的均匀性远比外照射差,故在取出放射剂量归一点时必须慎重,防止部分组织剂量过高或部分组织剂量过低。

剂量率效应:剂量率的划分:低剂量率参考点的剂量率为 0.4 ~ 2Gy/h,高剂量率为参考点的剂量率 $>12\text{Gy/h}$ 。为了防止高剂量率治疗可能引起的治疗增益比的下降,目前可应用两种方式:①脉冲式剂量率治疗:其特点是在低剂量率连续照射总时间基本相同的时间内,以 1 小时为一时段,每时段患者之持续治疗很短时间,其余大部分时间处于无照射状态,以使高剂量率的生物学效应接近或等效于经典低剂量率连续照射。②高剂量率分次照射:其目的也是使其生物效应能尽量接近经典低剂量率连续照射的生物学效应。

二、近距离照射的临床应用

1. 腔内和管内照射 通过施源器将放射源放入体内自然管腔中进行照射的一种简单易行的方法。一般来讲,腔内和管内照射适用于较小且较表浅的腔内和管内病变。使用最为广泛的腔内放疗技术是插入宫腔和阴道施源器来治疗宫颈癌。

2. 组织间植入 也称组织间照射或组织间插值近距离照射,即通过一定的方法将放射源直接插植到组织间进行照射。组织间插植在临床应用广泛,如头颈部肿瘤、乳腺癌、前列腺癌、软



组织肿瘤等。包括暂时性插值和永久性植入。

3. 敷贴照射 模敷贴照射主要是将施源器按一定规律固定在适当的模上,敷贴在肿瘤表面进行照射的一种方法,主要用于治疗非常表浅的肿瘤,一般肿瘤浸润深度应小于5mm为宜。也可作为外照射后残存肿瘤或术腔内残存肿瘤的补充照射的手段。

三、放射性粒子植入

1. 放射性粒子植入的条件 永久性种植治疗是通过术中或CT、B超引导下,根据三维立体种植治疗计划,利用特殊的设备直接将放射性粒子种植到肿瘤区,放射性粒子永久留在体内。

粒子种植治疗一般需要三个基本条件:①放射性粒子;②粒子种植三维治疗计划系统和质量验证系统;③粒子种植治疗所需要的辅助设备。

(1) 放射性粒子短暂种植治疗用粒子剂量率一般为0.5~0.7Gy/h,核素包括 ^{192}Ir 、 ^{60}Co 和 ^{125}I ;永久性粒子剂量率一般为0.05~0.10Gy/h,核素包括 ^{198}Au 、 ^{103}Pd 和 ^{125}I 。短暂种植治疗的放射性核素穿透能力强,不易防护,因此临床应用受到很大程度限制,而永久粒子种植治疗的核素穿透力弱、临床操作易于防护、对患者和医护人员损伤小,尤其是 ^{103}Pd 和 ^{125}I 两种粒子。

(2) 三维治疗计划系统和质量验证系统粒子种植治疗有三种方式:模板种植;B超和CT引导下种植;术中种植。由于粒子种植在三维空间上进行,而每种放射性粒子的物理特征又不相同,因此每一种核素均需要特殊的三维治疗计划系统。这一系统的原理是根据B超和CT扫描获得靶区图像,计算机及模拟出粒子种植的空间分布,同时决定粒子个数和了解靶区周围危及器官的剂量分布,指导临床粒子的种植治疗。

粒子治疗后由于人体活动和器官的相对运动,需要通过平片和(或)CT扫描来验证粒子的种植质量,分析种植后的粒子空间分布是否与种植前的计划系统相吻合,剂量分布是否有变异和种植的粒子是否发生位移。

(3) 粒子种植治疗的辅助设备根据不同部位的肿瘤选择粒子种植治疗的辅助设备,如脑瘤可利用Leksell头架辅助三维立体定向种植粒子。头颈和胸腹部肿瘤可利用粒子种植枪或粒子种植针进行术中种植。盆腔肿瘤科在B超或CT引导下利用模板引导种植粒子。其他的一些辅助设备包括粒子储存、消毒和运输装置等,确保放射性粒子的防护安全。

2. 放射性粒子植入的优点

(1) 有三维治疗计划设计,可以精确重建肿瘤的三维形态,准确设计植入粒子的位置、数量及施入路径,满足靶区剂量具体化、个体化的优化设计要求。

(2) 肿瘤接受的剂量明显增加,可以达到高剂量靶区适形。

(3) 持续性低剂量率的照射,能够对进入不同分裂周期的肿瘤细胞进行不间断的照射,提高了放射敏感性,有较高的放射生物效应。

(4) 由于粒子在组织内的穿射距离短,通过调整粒子源间距和活度,靶区外剂量可得到很好控制,周围正常组织可以得到有效保护。

(5) 放射性粒子为钛合金封装的微型粒子,与人体有较好的组织相容性。

(6) 操作简便,设备费用低。

(7) 短半衰期、低能量、低活度的放射源始终包埋在专用容器内,手术者操作过程中始终不接触粒子,使防护更安全。

第五节 放射治疗的一般过程

整个放射治疗过程可划分为临床检查及诊断、确定治疗方针、模拟定位、计划设计、治疗验证、计划执行(即治疗)和随访共七个阶段(表1-3)。任何患者的放疗都需要依次经历这七个阶



段。如果将整个放疗过程比喻为一个链条,那么每个阶段就是链条上的一个环节。这些环节环环相扣、有机配合是放射治疗取得成功的关键。任何一个环节出现差错,都会影响整个放射治疗的质量。

在治疗过程中的不同阶段有不同的工作任务,由放疗医师、物理师和技师以及其他医务人员共同承担,或他们中的一部分人承担。上述人员构成放疗团队,只有这个团队精诚合作、协调配合,才能顺利完成每个阶段的工作任务。主管医师是团队的领导者,是团队的核心,在整个治疗过程中负责患者的治疗,做出关系患者疗效的所有重要决定,如确定治疗方针、批准治疗计划。其他工作人员是团队的重要成员,往往在治疗的一个阶段或数个阶段承担工作任务,发挥重要作用,如物理师是治疗计划的设计者,技师是治疗计划的执行者(表1-3)。

表 1-3 放射治疗过程

阶 段	执行者
临床检查及诊断	医
确定治疗方针	医、物
确定治疗目的和治疗模式	医
[根治、姑息、综合治疗(与手术综合,术前,术中或术后放射治疗·与化疗综合)或单一放射治疗]	
确定放射源	医、物
(外照射治疗:常规、适形或调强,近距离治疗)	
模拟定位	医、技
选择体位	医、技
制作或准备体位固定附件	技
确定体表参考标记	技、医
常规模拟机下拍片或 CT 模拟机断层扫描	技
计划设计	医、物、技
定义靶区	医
定义危及器官	医/物
开剂量处方	医
设计照射方案	物
评价照射方案	物、医
制作铅挡块	技
等中心校位	医、技
治疗验证	医、物、技
位置验证	医、技
剂量验证	物
治疗	医、物、技
第一次治疗摆位(对光野、拍射野片或采集射野影像)	医、物、技
每周拍射野片或采集射野影像	技、医
每周核对治疗单	物
每周检查病人(必要时更改治疗计划)	医
治疗结束时进行总结	医、技
随访	医、护



在放疗过程的七个阶段中,重要、且最能反映放疗特点的四个阶段是模拟定位、计划设计、治疗验证、计划执行(即治疗)。在这四个阶段,每种放疗技术可能有不同的工作内容、采用不同的放疗设备。比如说,传统2D放疗技术在模拟定位阶段需要用常规模拟机;计划设计阶段只需要用二维计划系统,甚至不需要计划系统;在治疗验证阶段只需要验证等中心位置和射野形状;在计划执行阶段,只需要常规加速器。而采用调强适形放疗技术,则在定位阶段要采用CT模拟机;在计划阶段要采用具备调强计划功能的三维计划系统;在治疗验证阶段不仅要验证等中心位置和射野形状,还需要模拟患者治疗条件做剂量验证;在计划执行阶段要使用具备调强放疗功能的加速器或常规加速器配合外接的调强装置。下面分别介绍这四个阶段的工作任务,尤其是医师在其中承担的任务。

一、模拟定位

定位是通过现实的或虚拟的方式模拟放射治疗,采集患者治疗部位的影像,确定照射野在体表的对应位置并做标记的过程。模拟定位阶段的工作任务有两个方面,分别是体位固定和靶区定位。体位固定就是为患者选择将来治疗时应采用的体位;有必要的话,采用体位固定装置,以保证在分次治疗时患者体位的重复性和一次治疗过程中体位的固定。选择体位的原则是:①应在靶区定位开始前确定;②应考虑治疗方案(布野)的要求;③应结合患者的身体状况考虑体位的可重复性。

靶区定位就是确定靶区的位置和范围,以及它(们)与危及器官、周围其他正常组织之间的空间位置关系,为下一阶段的计划设计采集必要的解剖数据。靶区定位有两种常用方式:常规模拟机定位和CT模拟机定位。

1. 常规模拟机(simulator)定位 常规模拟机定位是为常规放射治疗做准备。利用X射线透视成像原理,可以采集到在照射野方向上靶区、危及器官和周围其他正常组织的投影之间的关系。依据这种投影位置关系,可以为常规放疗确定靶区在体表的参考标记、照射野方向、照射野的大小和形状。常规模拟机室往往配备人体描廓器或人体曲面描迹尺。利用它们,可以画出若干横断面的人体外轮廓,可以标出体表参考标记在外轮廓上的位置。少数模拟定位机具备CT断层扫描功能。利用它可以采集治疗部位的若干层横断面图像。这些外轮廓图(或横断面图像)和射野参数以及射野定位片将用于下一步的两维治疗计划设计。

2. CT模拟机(CT simulator,CT-Sim)定位 CT模拟机定位是为适形放疗和调强放疗等先进的放疗技术做准备。CT模拟机有断层扫描和虚拟模拟两大功能。利用断层扫描功能,可以获得两种信息。第一种信息是人体外轮廓、靶区、危及器官和其他正常组织的空间位置关系。CT扫描的临床应用,以诊断颅脑病变效果最好,约占CT全部检查的75%,其他如腹、胸部检查占25%,CT发现颅内占位性病变的准确率可达98%。CT扫描具有较高的密度分辨率,在一些情况下,可不用造影剂能分辨腹部脏器里的小病变,特别对肝、胰、肾、脾以及腹膜后间隙等实性病变诊断效果较好。CT扫描可同时显示出几个脏器的病变,例如胰腺癌,同时可显示出肝转移灶。CT对胸部疾病的诊断效果不像对颅脑和腹部的那样显著,胸部普通X射线摄影已经比较完善,而且显示的影像相当满意。但CT扫描因具有高分辨率,能够发现肺带胸膜下小的病灶。此外,对纵隔肿瘤的诊断特别是在鉴别实性、囊性或脂肪性方面有独到之处,但尚不能分辨肺内球形病灶的良、恶性。

CT断层扫描提供的第二种信息是不均匀性组织的密度,如肺和骨的密度。作放射治疗计划设计时,经常要遇到不均匀组织的剂量修正问题。该问题的关键在于要了解射线通过的途径上组织的范围和密度。CT机就是根据体内不同密度的组织对X射线的吸收差别来显示CT图像的,因此有可能将CT值(与组织密度成比例)变换成组织的密度值。在CT模拟机验收时,要



利用 CT 值校准模体(其中含各种已知密度的材料)确定不同扫描条件下 CT 值与密度之间的转换关系,并定期予以检查。

利用 CT 模拟机的虚拟模拟功能,可以根据断层扫描图像重建治疗部位的 3D 图像(3D 假体);利用射野方向观(BEV)、数字重建透视(DRR)和 Room's Eye View 等工具实现类似常规模拟机的肿瘤定位和射野模拟。

CT 模拟定位过程有 7 个步骤,分别是:①确定患者治疗体位;②有必要的话,选择体位固定装置(如采用热成型塑料固定膜,则制作固定膜;如采用真空袋,则抽真空成型);③选择合适的条件,做断层扫描;④利用虚拟模拟软件,重建患者 3D 假体,重建正侧位 DRR,确定等中心位置;⑤移床和激光灯确定等中心在膜(皮肤)上的位置并做标记,在皮肤上画出固定膜的轮廓;⑥将患者扫描图像和等中心位置等定位信息传至计划系统;⑦患者下床,整个定位过程结束。

二、治疗计划设计

无论是传统 2D、3D CRT,还是 IMRT 技术,其计划设计的基本过程都是相同的。如图 1-17 所示,该过程有六个步骤,分别是输入患者一般信息和图像信息、登记和配准图像、定义解剖结构和给定处方剂量要求、确定射野参数、评价治疗计划、输出治疗计划报告和传输射野数据。

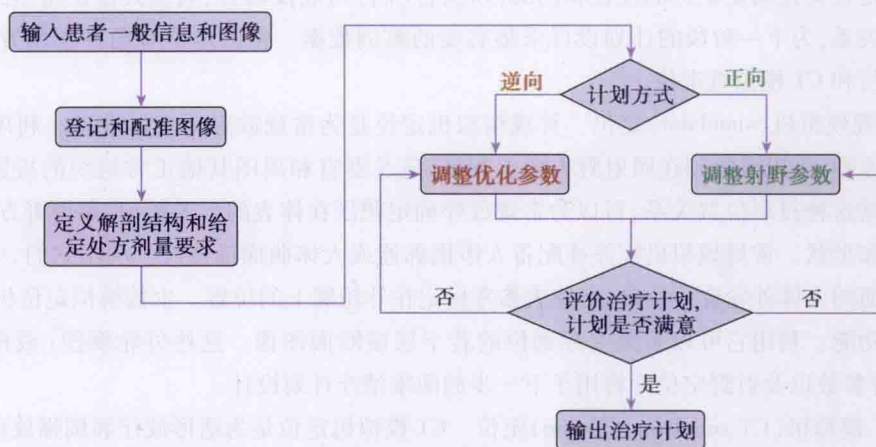


图 1-17 治疗计划设计过程

1. 输入患者一般信息和图像信息 一般信息是指姓名、病历号等。图像信息是指模拟定位获得的人体外轮廓图或 CT 断层图像,和其他影像学检查获得的图像(如核磁、超声和正电子扫描)。输入图像的方式有两类:①如果人体外轮廓和图像是以硬拷贝的方式保存,则使用胶片扫描仪或数字化输入;②如果人体外轮廓和图像是以电子数据的方式保存,则可以通过网络或磁带、光盘等输入。前一种方式可输入的数据量少、数据失真度高、输入效率低,只用于 2D 治疗计划,目前正逐步被淘汰。后一种方式可输入的数据量大、数据不失真、输入效率高。这种方式广泛用于 3D 计划系统,尤其是网络代表数据传输的发展方向。

2. 登记和配准图像 登记图像是建立一组图像中层与层之间的空间位置关系的过程,而配准图像是建立两组不同图像之间的空间位置关系的过程。配准可能在异机和同机两种模式下进行。异机模式是指需匹配(融合)的两组图像是在不同的机器上采集的,如 CT 图像和 MR 图像。由于在不同的机器上采集图像,患者需要两次摆位,体位的变化可能比较大,配准只能人工或半自动完成,配准的准确度可能受影响。同机模式是指两组图像是在一个机器上采集的,两



次采集之间患者躺在治疗床上没有动。比如,在 CT 机上采集增强和未增强的两组图像,在 PET/CT 机采集 CT 图像和 PET 图像。由于采集过程患者体位没有发生变化,配准可以自动完成,匹配的准确度高。

3. 定义解剖结构和给定临床处方剂量要求 需要定义的解剖结构一般有人体外轮廓、靶区、危及器官。根据 ICRU 50 号报告和 62 号报告,需要定义的靶区有肿瘤区(GTV)、临床靶区(CTV)和计划靶区(PTV)。GTV 和 CTV 由医师勾画。医师根据输入到计划系统的患者图像和其他检查诊断材料,结合特定肿瘤的临床表现,完成这项任务。PTV 一般是通过设定一个间距(Margin),由计算机根据临床靶区自动扩展产生。间距的大小取决于摆位误差大小和器官运动幅度。危及器官可由医师和(或)物理师勾画。

医师给定处方剂量要求,包括靶区的处方剂量和危及器官的耐受剂量。对于适形放疗和调强放疗,靶区处方剂量应给在 PTV 上,并至少包括 95% 的 PTV 体积。给定危及器官的耐受剂量时,应根据器官的功能单元联接方式。如果各功能单元串联(即串型器官),如脊髓、脑干,应给定最大剂量限值;如果各功能单元并联(即并联器官),如肺,应给定剂量体积约束;如果各功能单元混合联接(即混合型器官),如心脏,应同时给定最大剂量限值和剂量体积约束。

对于调强放疗的计划,物理师需要定义剂量成形结构(dose shaping structure),包括包围靶区的厚度 1~2cm 的壳层、定义在靶区凹陷部位的扇形区以及剂量热点和冷点。定义这些结构,并给予适当的剂量要求,可以引导计划系统的优化程序产生适合靶区形状的均匀的剂量分布。

4. 确定射野参数 不同的放疗技术需要确定的射野参数会有所不同。例如,经典适形放疗需要确定的射野参数有照射方向、射线能量、射野形状、射野权重、楔形板角度和方向;而 MLC 调强适形放疗需要确定照射方向、射线能量和子野序列(对静态调强)或叶片的运动轨迹(对动态调强)。确定参数有正向(forward planning)和逆向(inverse planning)两种方式。正向方式是指物理师根据经验和治疗常规,手工设定射野参数,然后评价计划系统计算得到的剂量分布。如果评价满意,射野参数就确定下来了;如果不满意,则调整射野参数。如此反复,直至计划满意。逆向方式是指物理师定义一个数学上的最优化问题,用问题的目标函数和(或)约束条件描述临床处方剂量要求(比如说,用目标函数描述靶区的处方剂量,用约束条件描述靶区剂量均匀度要求和正常组织的耐受剂量要求)。然后由计划系统求解最优化问题,给出一组最优的射野参数和相应的剂量分布。如果物理师评价满意,射野参数就确定下来了;如果不满意,则调整优化问题的参数(如正常组织的最大剂量限值或剂量体积限值以及相应的重要性系数)。如此反复,直至计划满意。两相比较,逆向方式的优点主要表现为计划质量的提高,因为逆向方式是从一个大得多的解空间搜索到最优解(即最优的一组射野参数)。但需要指出的是,逆向方式不一定能缩短时间。物理师仍然需要做许多手工调整,只是调整的参数发生了变化。

5. 评价治疗计划 可以从三个层次评价一个治疗计划。首先,也是最基本的,就是判断一个治疗计划是否可以顺利实施和实施效率。如果计划设置的射野参数值超出了机器的允许范围,比如说某个射野要求治疗床等中心旋转 100° ,而实际上该机器允许的旋转范围是 95° ,则这个计划将不能顺利实施。又如,如果治疗某个射野时机架会碰着患者或者床,则该计划也是不能实施的。对于这类计划,必须做修改。对于另一类计划,尽管可以执行,但实施起来很复杂,也需要考虑修改。其次,评价治疗计划需要看它是否满足临床的处方剂量要求。如果一个治疗计划不能满足临床处方剂量要求,如某个危及器官的受照剂量超过限值,则设计计划的物理师应反复多次调整射野参数(对于正向计划方式)或调整优化参数(对逆向计划方式),争取满足临床要求。如果多次调整失败,则应向主管医师解释失败原因,而主管医师应有针对性地调整



处方剂量要求,比如说将一个疗程分为两段,在后一阶段视肿瘤缩小情况,缩小照射野。最后,对一个能实施、能满足临床要求的计划,还需要看是否有改进余地,也就是需要考虑一个最优化问题:在本部门现有设备条件下,该计划是否最优。

6. 输出治疗计划报告和传输射野数据 当医师和物理师确认一个计划后,物理师应打印一份完整的治疗计划,包括射野参数的详细列表、靶区剂量和分次方式、若干断层面的剂量分布、靶区和危及器官的剂量体积直方图、射野方向观(BEV)和(或)数字重建X线照相(DRR)。如果一台治疗机配备了治疗记录验证系统(R&V系统),则应通过网络、磁盘等电子方式将一套完整的射野数据传至R&V系统,供治疗时调用。如果一台加速器配备的多叶准直器(MLC)由一个独立的软件控制,则应输出一个MLC控制文件,用于治疗时控制MLC叶片的运动。有条件的话,可以将DRR图像输出到模拟定位机和(或)加速器的电子射野影像系统,供治疗验证时使用。如果计划时设定的等中心位置相对体表标记发生了移动,则需要患者回到CT模拟机或常规模拟机上重新定位,确定计划设定的等中心在体表的相应位置,并做标记。如果用整体挡铅形成适合靶区投影形状的射野,则模室技师需要根据BEV或DRR图制作挡块。

三、治疗计划验证

治疗验证是放射治疗质量保证体系的一项重要内容。它是为保证患者受照剂量的准确性,在患者治疗开始前和治疗过程中所做的,针对影响剂量准确性的各种因素所做的检查确认工作。验证内容可分为几何位置验证和剂量学验证。

1. 几何位置验证 几何位置验证就是验证患者的摆位和射野形状这些几何参数。验证患者摆位一般是这样做的:在疗程开始和疗程中每周一次拍摄正侧位射野片或用电子射野影像装置(EPID)获取正侧位射野影像,通过与模拟定位时拍摄的正侧位片或计划设计时产生的DRR进行比较,确定摆位误差。验证射野形状的主要方法也是拍射野片或获取射野影像。对光野是几何位置验证的辅助方法。运用时将计划系统打印的BEV图平放在治疗床上;将BEV图上显示的射野坐标系与光野十字线对齐;调整床的高度使源到BEV图的距离等于打印BEV图时输入的距离;设置射野形状,观察光野边缘是否与打印的射野边缘对齐。

2. 剂量学验证 剂量学验证就是验证患者实际受照剂量是否与计划系统计算剂量相同。验证方法有三种。首先是独立核对(independent check),即用一个独立于计划系统的程序重新计算每个射野的机器跳数或照射时间、若干个点的剂量(如等中心)、甚至剂量分布。其次是模体测量,即用患者计划“治疗”一个模体,通过验证模体受照剂量的准确性,间接验证患者受照剂量的准确性。最后是在体测量(in vivo dosimetry),即将剂量仪放置患者身体上射野的入射面或出射面测量。常用的剂量仪是热释光剂量仪和半导体剂量仪。这些剂量仪限于患者皮肤表面几个点的剂量验证。EPID正好可以克服这个缺点,它可以直接测量探测器平面的剂量分布,采用一些算法甚至可以重建患者体内三维剂量分布。但目前EPID做剂量验证的精确度还有待提高。三种方法中,独立核对目前常用于常规放疗和适形放疗的剂量学验证;模体测量常用于调强放疗;在体测量在我国一般只用于特殊照射技术的患者剂量监测,但在一些国家(如瑞典),法律规定必须对每一个患者的治疗做在体测量。

四、治疗计划执行

当治疗前必要的验证工作完成,并且验证结果符合要求时,就可以开始治疗患者。放射治疗一般采用分次方式。一个分次的治疗过程有以下步骤:

1. 请患者进治疗室,向患者确认姓名和病案号。



2. 如果是第一次治疗,向患者描述治疗实施过程,包括照射野数目、每个照射野的方向、如何实现不同射野之间的切换(答案可能是技师在控制台操作按钮转动机架,或 R&V 系统自动转机架,或技师进治疗室转机架和(或)床、治疗的持续时间和其他可能发生并影响患者情绪的事情。告知患者如何在治疗实施过程与技师保持沟通。比如说,举手示意要求治疗暂停。

3. 治疗摆位。为了起到双重检查的作用,应有两名技师参加摆位。摆位前阅读治疗单上的摆位要求,并严格按照要求进行;摆位过程中应与患者进行简单的交流,使患者身体放松、情绪稳定、积极配合摆位;摆位完成后,嘱咐患者保持身体不动。技师离开治疗室,回到操作室。

4. 拍摄射野片或采集射野影像。通常在患者第一次治疗前和疗程中至少每周一次执行这项治疗验证措施。在一些特殊情况,这样做的频率会更高。比如说,对于采用在线校正(on-line correction)策略的患者,每次治疗前需要这样做,以便确定此次摆位的误差大小;必要时,即时调整摆位。

5. 治疗实施。一位技师设置射野参数时,另一位应在旁边检查。检查无误时,方可实施治疗。在此过程中,技师应密切观察治疗参数的变化情况和患者身体。如因机器故障导致治疗中断,技师应记录中断时的各种射野参数,以便补照。如发现患者身体有移动迹象,应及时通过对讲系统提醒。如患者身体移动、或患者示意要求中断治疗,技师应立即中断治疗,进治疗室与患者沟通。

6. 治疗结束。治疗实施全部完成后,技师做治疗记录;进治疗室,为患者解除固定装置,请患者下床。至此,一次治疗结束。

技师是治疗的实施者,每天与患者接触,每天操作治疗机和使用各种治疗附件,每天查看和记录治疗单,因此提高放疗技师的责任心和技术素质对保证治疗精度是极为重要的。由于每天治疗负荷很重,照射技术日趋复杂和精细,采用提高实施效率和减少人为差错的技术设备也是十分必要的。记录和验证系统(R&V 系统)就是这样一种设备,其核心功能是设置、验证、执行和记录治疗参数,其他功能有病案管理、图像管理、预约、收费、工作人员日程安排等。如果一台治疗机没有配备 R&V 系统,每次治疗时技师需要手工设置每个射野参数。这样做既费时费力,又容易出错,而且出错后也没有记录。相反,如果一台治疗机配备了 R&V 系统,每次治疗时技师只需要根据患者姓名和病案号将射野参数从系统调出;系统将可以自动设置并验证大部分参数,并提示技师完成其余部分参数设置。这样做既省时省力,又不容易出错。

(戴建荣 吴昊)

参考文献

1. 胡逸民. 肿瘤放射物理学. 北京:原子能出版社,1999.
2. 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等. 肿瘤放射治疗学. 第4版. 北京:中国协和医科大学出版社,2008.
3. Weyrather K, Ritter S, Scholz M, et al. RBE for carbon track-segment irradiation in cell lines of differing repair capacity. International journal of radiation biology, 1999, 75(11):1357-1364.
4. Kjellberg RN, Hanamura T, Davis k R, et al. Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. New England Journal of Medicine, 1983, 309(5):269-274.
5. Henke BL, Lee P, Tanaka TJ, et al. Low-energy X-ray interaction coefficients: Photoabsorption, scattering, and reflection. Atomic data and nuclear data tables, 1982, 27(1):1-144.
6. Khan FM, Gibbons JP. Khan's The Physics of Radiation Therapy. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
7. ICRU Report No. 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD, International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.



8. ICRU Report No. 83. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). Oxford University Press, International commission on radiation units and measurements, 2010.
9. Yan D, Vicini F, Wong J, et al. Adaptive radiation therapy. *Phys Med Biol*, 1997, 42(1): 4123-132.
10. Keall P. 4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning. *Semi Radiat Oncol* 14(1): 81-90, 2004.

第二章 放射生物学基础

第一节 电离辐射生物效应的理化基础

一、电离辐射与非电离辐射

按照与物质作用方式,辐射分为电离辐射和非电离辐射。凡能与物质作用而引起电离的辐射统称为电离辐射,非电离辐射是指不能使物质电离的辐射。电离辐射又分为天然电离辐射和人工电离辐射两类。对于高速的带电粒子,如 α 粒子、 β 粒子和质子等,能直接引起被穿透的物质产生电离,属于直接电离粒子;不带电粒子,如光子(X射线和 γ 射线)及中子等,与物质相互作用时产生带电的次级粒子进而引起物质电离,属于间接电离粒子。

另外,电磁辐射中X射线和 γ 射线能引起物质电离,为电离辐射;无线电波、微波、红外线、可见光和紫外线不能引起物质电离,只能引起物质分子震动、转动或电子能级状态的改变,属非电离辐射。电离辐射对人类健康的损害远大于非电离辐射。

二、直接作用与间接作用

电离辐射作用于生物体引起生物活性分子的电离和激发是辐射生物效应的基础。组成生物体或细胞的主要分子为生物大分子(如核酸、蛋白质和酶等)以及环境中的水分子(约占生物组织重的60%~70%)。任何处在电离粒子径迹上的原子和分子都有可能发生电离,包括生物大分子和水分子。

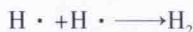
1. 直接作用 电离辐射的能量直接沉积于生物大分子上,引起生物大分子的电离和激发,导致机体的核酸、蛋白质和酶类等分子结构的改变和生物活性的丧失,这种直接由射线造成的生物大分子损伤的作用方式称为直接作用。在直接作用的过程中,其生物效应和辐射能量沉积发生于同一分子,即生物大分子。实验证明,DNA分子被电离粒子直接击中,可以发生单链或双链断裂、解聚和黏度下降等,某些酶也可受辐射作用后而降低或丧失其活性。此外,辐射也可直接破坏膜系的分子结构,如线粒体膜、溶酶体膜、内质体膜、核膜和质膜,从而干扰细胞器的正常功能。

2. 间接作用 电离辐射首先直接作用于水,使水分子产生一系列原初辐射分解产物($\cdot\text{OH}$ 、 $\text{H}\cdot$ 、 $\text{e}_{\text{水合}}^-$ 、 H_2 和 H_2O_2 等),然后通过水的辐射分解产物再作用于生物大分子,引起后者的物理和化学变化,这种作用方式称为间接作用。发生间接作用时,其生物效应和辐射能量沉积发生于不同分子上,辐射能量沉积于水分子上,生物效应发生在生物大分子上。由于机体细胞内含有大量水分子,间接作用对生物大分子损伤的发生有重要意义。

三、自由基

自由基是指能够独立存在的,带有一个或多个不成对电子的原子、分子、离子或原子团。通常用圆点“ $\cdot$ ”显示带有未配对电子,但不表示未配对电子的数量。如 $\cdot\text{CH}_3$ 、 $\cdot\text{OH}$ 、 O_2^- 和 $\text{H}\cdot$ 等。自由基的特点包括:

1. 高反应性 自由基有未配对电子,具有强烈的夺取或丧失电子以成为配对电子的趋向。因此,自由基的化学性质异常活泼。



高反应性还表现在很容易与生物靶分子发生加成、抽氢和电子转移等反应。

2. 不稳定性 绝大多数自由基是不稳定的,其寿命很短。如羟自由基的半寿期为 $10^{-10} \sim 10^{-9}$ s。

3. 顺磁性 原子轨道中带有负电荷的电子在做自旋运动时会产生磁场,其自身的“轴”也会有一个相应的磁矩。当电子成对地存在于同一轨道,由于两个电子的自旋方向相反,磁矩相互抵消,对外不显示磁性。自由基由于存在不配对电子,故产生自旋磁矩。若施加外磁场,电子磁矩只能取与外磁场相平行或反平行的方向,而不能随意取向,这就是自由基的顺磁性,也是采用电子顺磁技术对自由基检测和分类的基础。

自由基是电离辐射作用时能量传递的重要方式,自由基能够对细胞的核酸和蛋白质等生物大分子产生损伤,引起各种化学反应;DNA 分子中的碱基、核糖和磷酸二酯键都可遭受自由基的攻击,造成碱基与核糖氧化、链断裂及与蛋白质交联等多种类型的损伤;氧自由基攻击生物膜磷脂中的多不饱和脂肪酸,引起脂质过氧化作用,并形成脂氢过氧化物,后者不稳定,分解成一系列复杂产物,包括新的氧自由基。

为了防止在需氧代谢活动中,活性氧和氧自由基对机体的损伤,需氧生物在进化过程中,逐渐形成了一系列抗氧化防御功能,在一定程度上抑制活性氧和自由基的作用。

四、放射敏感性

学习
笔记

放射敏感性(radiation sensitivity)是放射生物学的重要主题,可理解为生物系统对电离辐射作用的反应性或灵敏性。当一切照射条件完全严格一致时,机体、器官、组织、细胞或分子对辐射作用反应强弱或速度快慢不同,若反应强,速度快,其敏感性就高,反之则低。需要强调的是,判断标准不同,得出的结论不同甚至可能相反,同一个细胞若以功能变化为指标可被认为是敏感的,若以形态结构改变为指标也可被认为是不敏感的。

体内的细胞群体依据其更新速率不同,可分为3类:第1类是不断分裂、更新的细胞群体,对电离辐射的敏感性较高,如造血细胞、胃肠黏膜上皮细胞和生殖上皮细胞等。第2类是不分裂的细胞群体,对电离辐射有相对的抗性(从形态损伤的角度衡量),如神经细胞、肌肉细胞、成熟粒细胞和红细胞等,均为高度分化的“终末”细胞。第3类细胞在一般状态下基本不分裂或分裂的速率很低,因而对辐射相对地不敏感,但在受到刺激后可以迅速分裂,其放射敏感性随之增高。典型的例子是再生肝脏。当肝脏部分切除或受化学损伤而使残留肝细胞分裂活跃时,其放射敏感性高于正常状态下的肝细胞。

随着研究的不断深入,人们认识到放射敏感性差异与细胞氧合状态、细胞周期、增殖活性、DNA 损伤修复等密切相关,其本质是与辐射生物效应过程相关的各种基因变异、基因多态性及表观修饰都可造成放射敏感性的差异。

氧效应是指受照射的生物系统或分子的辐射效应随周围介质中氧浓度(即氧含量与氧分压)的升高而增加,称为氧效应。缺氧条件下引起一定效应所需辐射剂量与有氧条件下引起同样效应所需辐射剂量的比值称为氧增强比。许多实体瘤细胞是乏氧的,因而对放射治疗有抗性,应用高压氧舱可以提高肿瘤细胞的氧含量,或者放疗前使用乏氧细胞增敏剂可以增加射线对肿瘤细胞的杀伤能力。肿瘤组织中乏氧细胞平均占到实体肿瘤的 10% ~ 50%,肿瘤乏氧时对放射治疗抗性一般比正常氧合时强 2.5 ~ 3 倍。氧对射线的 DNA 损伤有固定作用。另外,肿瘤乏氧诱导多种基因转录及蛋白表达,增加了肿瘤细胞对乏氧的适应能力及存活,直接或间接影响了肿瘤的放射敏感性。



五、电离辐射的生物效应

电离辐射作用于机体后,其能量传递给机体的分子、细胞、组织和器官所造成的形态结构和功能的变化,称为辐射生物效应。电离辐射生物效应包括确定性效应(deterministic effect)和随机性效应(stochastic effect)。在辐射防护的研究和实践中,尽可能降低随机性效应的频度和防止确定性效应的发生,以达到减少机体损伤的目的。

1. 确定性效应 机体多数器官和组织的功能并不由于损失少量的细胞而受到影响,这是因为机体有强大的代偿功能。在电离辐射作用后,若某一组织中损失的细胞数足够多,而且这些细胞又相当重要,将会造成可观察到的损伤,主要表现为组织或器官功能不同程度的丧失。这种在超过剂量阈值以后损伤的严重程度随剂量的增加而加重的辐射效应称为确定性效应。只要照射剂量达到阈值,这种效应就一定会发生。随着对辐射生物效应认识的不断提高,人们已经意识到,无论是早期组织反应还是晚期组织反应,均可受到不同生物反应修饰因子的影响。国际辐射防护委员会(International Commission on Radiological Protection, ICRP)第1委员会从组织损伤反应的动态过程及整体综合因素考虑,提出了组织反应(tissue reaction)概念,以取代确定性效应。

2. 随机性效应 当机体受到电离辐射照射后,一些细胞受损而死亡,另一些细胞发生了变异而不死亡,有可能形成变异的子细胞克隆。当机体的防御机制不健全时,经过不同的潜伏期,由变异的但仍存活的体细胞生成的这个细胞克隆可能导致恶性病变,即发生癌症。这种发生概率随照射剂量的增加而增大,严重程度与照射剂量无关、不存在阈剂量的效应称为随机性效应。辐射致癌就是典型的随机性效应。如果这种变异发生在生殖细胞(精子或卵子),其基因突变的信息会传给后代,而产生的损伤效应称为遗传效应(genetic effect, hereditary effect)。

六、影响生物效应的主要因素

1. 与辐射有关的因素

(1) 辐射种类:不同种类的辐射产生的生物效应不同,从辐射的物理特性上看,电离密度和穿透能力是影响其生物学作用的主要因素。 α 射线的电离密度大,但穿透能力很弱,因此体外照射时对机体的损伤作用很小,而在体内照射时对机体的损伤作用很大。 β 射线的电离能力小于 α 射线,但穿透能力较大,外照射时可引起皮肤表层的损伤,内照射时亦引起明显的生物效应。 γ 射线或高能X射线穿透能力很强,外照射时易引起严重的损伤。快中子和各种高能重粒子也都具有很大的穿透力,在组织内其射程的末端发生极高的电离密度,适于深部局限范围内密集的辐射杀伤作用。

(2) 辐射剂量:一般而言照射剂量愈大效应愈显著,但并不全呈线性关系。若以机体的死亡率或存活率为判断生物效应的指标,可得出图2-1的函数关系。

将引起被照射机体死亡50%时的剂量称为半致死剂量(LD_{50}),作为衡量机体放射敏感性的参数; LD_{50} 数值愈小,机体放射敏感性愈高。若以平均生存时间或死亡时间作为指标,将辐射剂量范围扩大到100Gy以上,即可看出受照射动物的平均生存时间随辐射剂量加大而缩短,但不是完全的直线关系(图2-2)。

(3) 辐射剂量率:剂量率是指单位时间内机体所接受的照射剂量,常用Gy/d、Gy/h、Gy/min或Gy/s表示。在一般情况下,剂量率越高,生物效应越显著,但当剂量率达到一定范围时,生物效应与剂量率之间则失去比例关系。而且,剂量率对生物效应的影响也随所观察的具体效应不同而异。要引起急性放射损伤,必须要有一定的剂量率阈值。每日0.005~0.05Gy的剂量率,即使长期照射累积很大剂量,也不会产生急性放射病的症状,只能导致慢性放射损伤的发生。若当剂量率达到0.05~0.1Gy/min或更高时,则有可能引起急性放射病,且其严重程度随剂量

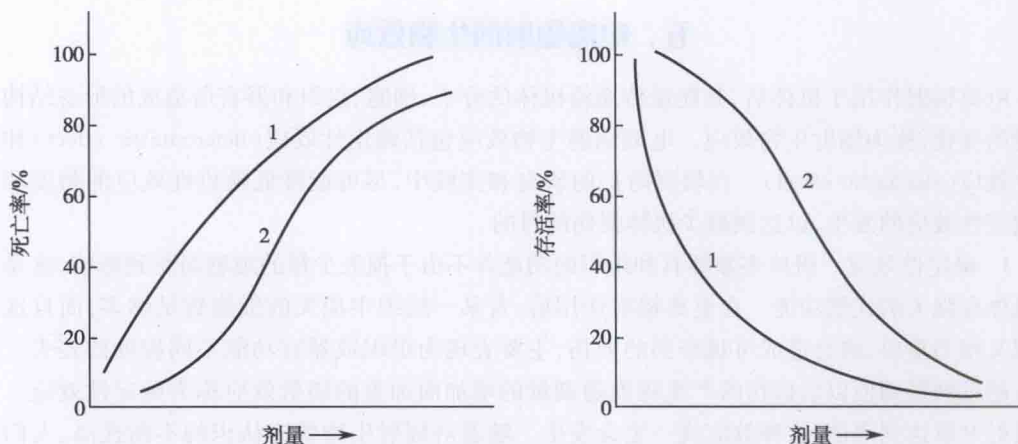


图 2-1 电离辐射引起的典型死亡曲线及存活曲线

1. 指数曲线; 2. S 型曲线

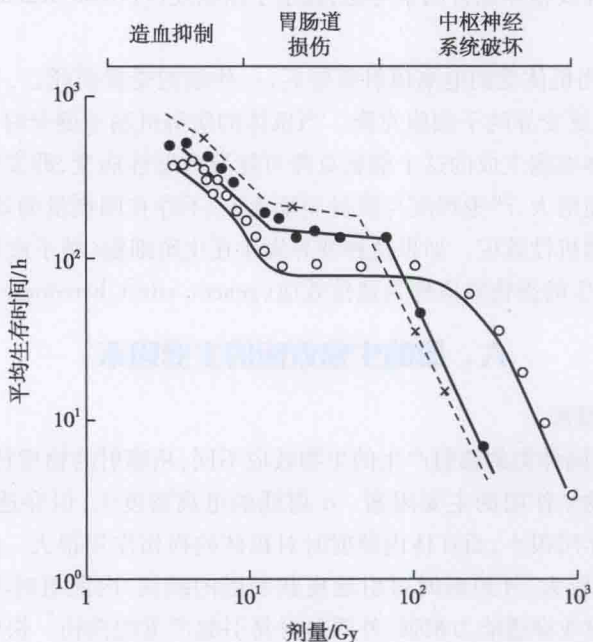


图 2-2 急性全身照射时照射剂量与平均生存时间的关系

× 人; ● 猴; ○ 大鼠、小鼠

率增大而加重。

(4) 分次照射: 同一剂量的辐射, 在分次给予的情况下, 其生物效应低于 1 次给予的效应, 分次愈多, 各次间隔的时间愈长, 则生物效应愈小。这显然与机体的修复过程有关。

(5) 照射部位: 机体受照射的部位对生物效应有明显的影响。许多实验资料证明, 当照射剂量和剂量率相同时, 腹部照射的全身后果最严重, 依次排列为盆腔、头颈、胸部及四肢。

(6) 照射面积: 当照射的其他条件相同时, 受照射的面积愈大, 生物效应愈显著。在临床肿瘤放射治疗中, 一般都把照射野缩至尽可能小的范围, 并且采用分次照射以减少每次的剂量, 这样就可降低正常组织的放射损伤效应, 以达到对局部肿瘤尽可能大的杀伤。

(7) 照射方式: 可分为内照射、外照射和混合照射。内照射是指放射源(放射性核素)进入体内作用机体的不同部位。外照射是指放射源在体外, 其射线作用于机体的不同部分或全身。若兼有内照射和外照射, 则称为混合照射。外照射又可分为单向照射或多向照射。一般来说,



当其他条件相同时,多向照射的生物效应大于单向照射。

2. 与机体有关的因素 不同种系、不同个体、不同组织和细胞、不同生物大分子,对射线作用的敏感性可有很大差异。因此,当辐射的各种条件完全相同时,所引起的生物效应却有很大差别。

(1) 种系的放射敏感性:随着种系演化越高,机体组织结构越复杂,则放射敏感性越高。总的说来,人、狗和豚鼠等的放射敏感性高于兔和大鼠、小鼠的放射敏感性。在同一类动物中,不同品系之间放射敏感性有时亦有明显的差异。一般对其他有害因子抵抗力较强的品系,其放射抵抗力亦较高。

(2) 个体发育的放射敏感性:哺乳动物的放射敏感性因个体发育所处的阶段不同而有很大差别。一般规律是放射敏感性随着个体发育过程而逐渐降低。

关于电离辐射对个体发育影响的研究,对临床医学和卫生防护都有重要的实际意义。有研究者提出了“十日法规”,建议除了医疗指征绝对必须以外,对育龄妇女下腹部的X射线检查都应当在月经周期第1天算起的10天内进行,以避免对妊娠子宫的照射。

(3) 不同器官、组织和细胞的放射敏感性:一种组织的放射敏感性与其细胞的分裂活动成正比,而与其分化程度成反比。有丝分裂活动旺盛、正常时进行许多次分裂以及在形态和功能上未分化的细胞放射敏感性高。

(4) 亚细胞和分子水平的放射敏感性:同一细胞的不同亚细胞结构的放射敏感性有很大差异,细胞核的放射敏感性显著高于胞浆。细胞内DNA损伤和细胞放射反应(包括致死效应)之间的相互关系是分子放射生物学的基本问题之一。

第二节 电离辐射在分子与细胞水平的效应

一、靶学说、靶效应与非靶学说

1. 靶学说与靶效应 靶学说认为,电离辐射生物效应是由于电离粒子击中了某些分子或细胞内特定靶的结果。其基本含义是细胞至少含有一个靶或遗传关键位点,被电离辐射击中后致使细胞死亡或产生某种损伤效应。在一个生物靶中发生一次电离或有一个电离粒子穿过,产生某种所期望的生物效应,称为单击效应(single-hit effect),这是靶学说中最基本的假说,也是多击效应的基础。而多击效应(multi-hit effect)是2次或2次以上击中生物靶的电离事件而引起的辐射生物效应,其曲线常呈S形。在靶受击开始时,在一个靶体积中产生两个反应的几率很小,生物分子或细胞失活的速率很低。经过一定剂量照射后,那些受到单击而保持活性的分子或细胞,再被击中时,其失活速率急剧上升。

2. 非靶学说及其他效应 近年来,电离辐射引起的非靶效应(non-target effect)成为放射生物学研究领域的热点,并逐渐形成了较为完整的非靶学说。经典的靶学说理论认为,辐照诱发DNA损伤发生在受照的当代或第二代,也就是照射后的1~2个细胞周期内。实际上,辐照细胞的存活后代表现出持久性的基因组损伤及其细胞学后果,即基因组不稳定性,与辐射旁效应和低剂量辐射诱导的适应性反应共同构成了非靶学说的生物效应基础。

电离辐射旁效应是指受到辐射作用后,未被射线粒子直接贯穿的邻近细胞表现出损伤效应。未照射细胞(旁细胞)的后代也发生基因组不稳定性,其信号的产生与射线之间不存在显著的剂量相应关系,高传能线密度(LET)射线比低LET射线更能诱导旁效应。

电离辐射诱导的适应性反应是指在高剂量电离辐射前给予低剂量辐射,使细胞产生一定的抗辐射性,主要取决于细胞系和细胞模型、实验环境等因素的影响,其机制复杂。



二、DNA 的辐射生物效应

DNA 是电离辐射作用于生物体的重要靶分子之一,沿电离辐射径迹能量沉积致 DNA 产生一系列损伤,包括单一位点损伤和区域多位点损伤是电离辐射生物效应的关键原初分子事件。但 DNA 损伤修复能力的高低也是影响放射敏感性的重要因素。

DNA 链断裂:电离辐射作用致 DNA 双螺旋结构中一条链断裂时,称为单链断裂(SSB),两条互补链于同一对应处或相邻处同时断裂时,称之为双链断裂(DSB)。DNA 链断裂可以直接由于脱氧戊糖的破坏或磷酸二酯键的断裂,也可以间接通过碱基的破坏或脱落所致。

DNA 交联:在 DNA 双螺旋结构中,一条链上的碱基与其互补链上的碱基以共价键结合,称为 DNA 链间交联;DNA 分子同一条链上的两个碱基相互以共价键结合,称为 DNA 链内交联,如嘧啶二聚体就是链内交联的典型例子。DNA 与蛋白质以共价键结合,称为 DNA-蛋白质交联。电离辐射可引起上述各种形式的 DNA 交联。

DNA 二级和三级结构的变化:DNA 双螺旋结构靠 3 种力量保持其稳定性,一是互补碱基对之间的氢键,二是碱基芳香环 π 电子之间相互作用而引起的碱基堆砌力,三是磷酸基上的负电荷与介质中的阳离子之间形成的离子键。电离辐射作用时,DNA 大分子发生变性和降解。DNA 变性系指双螺旋结构解开,氢键断裂,克原子磷消光系数显著升高,出现了增色效应,比旋光性和黏度降低,浮力密度升高,酸碱滴定曲线改变,同时失去生物活性。DNA 降解比变性更为剧烈,伴随着多核苷酸链内共价键的断裂,分子量降低。这些都是由于一级结构中糖基和碱基的损伤以及二级结构稳定性遭到破坏的结果。

DNA 集簇损伤:应用辐射生物物理学和辐射化学理论和方法进一步证实,电离辐射不仅诱导单一的 DNA 损伤,还可在射线的轨迹方向形成 DNA 集簇损伤,其损伤复杂,不易修复。不同 DNA 位点的集簇损伤往往是电离辐射所致生物损伤效应和遗传效应的主要原因,尤其是高 LET 照射。

三、细胞存活的剂量-效应曲线

为便于了解辐射细胞效应的规律,将研究数据概括为细胞存活的剂量-效应数学模型。最常见的曲线有单击曲线、多击或多靶曲线、双相曲线、刺激曲线,均属于指数模型。指数模型的横坐标代表剂量,纵坐标代表存活分数。指数模型的曲线形式为一条指数曲线。

1. 指数“单击”曲线 在指数单击曲线中,细胞(或生物大分子)的存活分数为辐射剂量的简单函数,以半对数作图时呈现一条由高至低的直线。这种情况见于病毒或酶的灭活以及少数哺乳动物细胞的杀灭。其方程式如下:

$$S = e^{-kD}$$

式中, S 为某剂量下细胞的存活分数, D 为所受剂量; k 为常数,与射线性质及细胞敏感性有关; e 为自然对数的底,数值为 2.718。若将存活分数取对数,则上式为:

$$\ln S = -kD$$

纵坐标改为对数坐标,以半对数作图时, $\ln S$ 与剂量 D 及 k 便成直线关系。按照靶学说的解释,上述情况属于单击单靶模型,即在细胞或生物大分子内存在着一个敏感的靶区,靶区被辐射击中一次即可引起死亡或灭活。这种曲线称之为单击曲线。

引起细胞(或酶分子)63% 死亡(或灭活)的照射剂量称之为 D_{37} 剂量。在此剂量下有 37% 的细胞(或酶分子)存活。在 $D=0$ 时, $S=e^0=1$,即 100% 存活。在 $D=1/k$ 时, $S=e^{-1}=0.37$,所以 $e^{-1} = e^{-kD_{37}}$, $kD_{37}=1$, $k=1/D_{37}$, D_{37} 的倒数即为存活曲线的斜率。

2. “多击”或“多靶”曲线 哺乳动物细胞典型的剂量存活曲线如图 2-3。以半对数作图时,



纵坐标(对数刻度)为存活分数,横坐标(线性刻度)为剂量。图中剂量存活曲线的起始部分为肩区,当剂量加大时,存活曲线即呈直线。

根据靶学说的解释,这种情况属于多事件曲线,即细胞内必须一个靶区被击中多次,或是多个靶区各被击中一次才引起效应,前者称为多击单靶模型,后者称为单击多靶模型。

剂量存活曲线的直线部分斜率的倒数为 D_0 值,称为细胞的平均致死剂量(mean lethal dose)。 D_0 愈小,斜率愈大。 D_0 值的大小代表细胞放射敏感性的高低。在剂量存活曲线的直线部分, D_0 值为使细胞的存活分数由 0.1 减少至 0.037 所需要的剂量,或者是使细胞的存活分数由 0.01 减少至 0.0037 所需要的剂量。由纵坐标 0.1 和 0.037 各作与横坐标相平行的线与存活曲线直线部分相交,两个相交点在横坐标上投影的两个剂量点之差即为 D_0 值。若将直线部分外推与纵坐标相交点的数值称为外推 n 值(extrapolation number, n 值),此图中为 3。 n 值代表细胞内靶的个数或所需击中靶的次数。由纵坐标 1.0 处(即细胞存活 100%)作一条与横坐标的平行线,与外推线的交点在横坐标上投影点的剂量即为 D_q 值,称为阈剂量(quasithreshold dose, D_q)。 D_q 代表细胞积累亚致死性损伤的能力,为克服肩区所需的剂量。哺乳动物细胞的 D_0 值多在 1~2 Gy。 n 值多为 1~3。 D_q 值通常较小,一般为 0.5~2.5 Gy。

哺乳动物细胞的剂量存活曲线多属于“多击或多靶模型”。可由下式表示:

$$S = ne^{-kD}$$

式中, S 为某剂量下细胞的存活分数, n 为外推值, D 为照射剂量, k 为存活曲线直线部分的斜率,其倒数为 D_0 值。由于 D_q 代表细胞累积致死性损伤的能力,在此剂量下细胞尚未出现死亡,故 $S=1$,代入上式即得:

$$S = 1 = ne^{-kD}$$

$$D_q = \ln n / k$$

当 D_{37} 为引起 63% 的细胞死亡(37% 细胞存活)的剂量时,

$$D_{37} = D_0 + D_q$$

如果存活曲线无肩区,则 $D_q = 0$,则 D_{37} 与 D_0 相等。这就是“单击单靶模型”的情况。也可用另外一种方式获得 D_0 值,即通过存活分数 1.0 作一条与存活曲线直线部分的平行线,此线与存活率 0.37 水平线相交点在横坐标上投影点的数值即为 D_0 值。

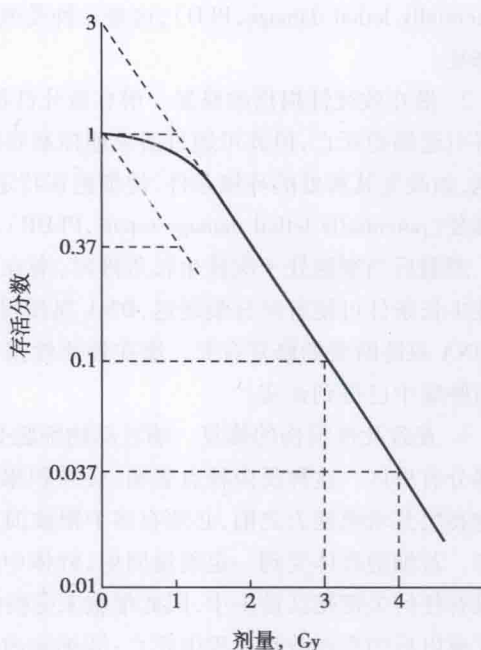


图 2-3 增殖的哺乳动物细胞的剂量存活曲线

四、细胞放射损伤及其修复

1. 细胞放射损伤的分类 电离辐射引起的哺乳类细胞损伤分为 3 类。第一类为致死性损伤(lethal damage, LD),用任何办法都不能使细胞修复的损伤称为致死性损伤;损伤不可修复,不可逆地导致细胞死亡。第二类为亚致死性损伤(sublethal damage, SLD),照射后经过一段充分时间能完全被细胞修复的损伤称为亚致死性损伤;在正常情况下于几小时之内修复,若在未修复时再给予另一亚致死性损伤(如再次照射),可形成致死性损伤。第三类为潜在致死性损伤



(potentially lethal damage, PLD), 这是一种受照射后环境条件影响的损伤, 在一定条件下损伤可以修复。

2. 潜在致死性损伤的修复 潜在致死性损伤是由于细胞所受损伤是致死性的, 在通常情况下将引起细胞死亡, 但其可通过适宜地控制照射后的环境条件而被改变。受潜在致死性损伤的细胞, 如改变其所处的环境条件, 使细胞在特定剂量照射后的存活分数增高, 称为潜在致死性损伤修复 (potentially lethal damage repair, PLDR)。

照射后当细胞处于次佳生长条件时, 潜在致死性损伤即被修复, 细胞存活分数增高。因为次佳生长条件可使有丝分裂延迟, DNA 损伤得以修复。目前认为, 细胞潜在致死性损伤的修复与 DNA 双链断裂的修复有关。潜在致死性损伤的修复在临床放射治疗中有重要意义, 在动物移植肿瘤中已得到证实。

3. 亚致死性损伤的修复 哺乳动物细胞受 X 射线照射后, 其剂量存活曲线的特点是在低剂量部分有肩区。这种反应特点表明, 必须积累损伤才能产生致死效应。从靶学说的观点分析, 细胞丧失其增殖能力之前, 必须有多个靶被损伤 (击中), 多靶现象可解释存活曲线起始部分的肩区。若细胞群体受到一定剂量照射, 群体中的不同细胞可以发生下列 3 种情况之一: ①细胞内没有任何关键靶区被击中, 因此细胞未受损伤; ②细胞内的全部关键靶区被击中, 细胞将在下一代或以后的有丝分裂过程中死亡; ③细胞内的某些而不是全部靶区被击中, 细胞受到亚致死性损伤, 但并不死亡, 在供给能量和营养的情况下, 经过一定时间 (大约 1 小时), 细胞所受损伤能被修复, 称为亚致死性损伤修复 (sublethal damage repair, SLDR)。如果在修复之前再累积损伤, 细胞则可能死亡。

亚致死性损伤的修复只有在分割剂量实验中才能表现出来, 此时将 1 个剂量分割为 2 个较小剂量, 中间相隔几小时, 就会出现细胞存活率的增高。如果在第一次照射之后没有损伤修复, 第二次照射后所得的细胞存活分数应当与未分割照射的结果一样, 而实际上两者相差数倍。从另一个角度可进一步理解亚致死性损伤的修复。将分割剂量照射与单次急性照射相比, 引起同等的细胞存活率降低所需的总剂量 (即分割剂量之和) 明显大于单次急性照射剂量。

五、细胞的死亡

1. 增殖死亡和间期死亡 细胞的增殖死亡 (proliferative death), 发生于分裂、增殖的细胞, 又称代谢死亡或延缓死亡, 即照射后细胞不立即死亡, 仍进行生命活动有关的代谢过程, 并可能发生细胞分裂。细胞可分裂一至数次, 然后停止分裂。这种细胞死亡的标志是最终丧失继续增殖的能力, 即生殖完整性的破坏。对于分裂、增殖的细胞, 多根据细胞集落或结节的计数以判定其存活率。使细胞丧失增殖能力的平均致死剂量一般在 2Gy 以内。肿瘤由不断分裂、增殖的细胞组成, 肿瘤放射治疗的目的在于使肿瘤细胞丧失增殖能力而最终被清除, 故临床放射治疗的分次方案一般每次给予 2Gy 照射。

当照射剂量达到 100Gy 以上, 受照射的细胞无论是否具有分裂、增殖能力, 将在有丝分裂的间期内死亡, 也就是细胞未经分裂即死亡, 称为间期死亡。

2. 凋亡与自噬性死亡 细胞凋亡是一种主动的由基因导向的细胞消亡过程, 在维持机体内稳态方面, 在胚胎发生、器官发育与退化、免疫和造血细胞的分化、选择以及细胞更新等方面都有重要意义。在生理过程中, 在一定的信号启动下, 凋亡相关基因有序地表达, 制约着对整体无用或有害细胞的清除, 即为细胞凋亡 (又称 I 型程序性细胞死亡)。细胞凋亡和细胞增殖互相协调, 彼此消长, 维护着机体的正常生长、发育。电离辐射可促进这一过程, 但并非引起细胞凋亡的唯一因素。

自噬广泛存在于真核细胞中, 是细胞的一种自我保护机制。自噬是细胞在饥饿、缺氧及应激等压力下, 被诱导出的选择性或非选择性自我分解细胞组分, 以回收部分蛋白, 维持细胞所必



需的代谢或是清除受损伤组织,维持基因组稳定性的一种方式。细胞可通过自噬清除细胞内过多或异常的蛋白质、细胞器,甚至病原微生物,这不仅有利于维持细胞稳态,也促进氨基酸等物质的循环再利用,为多种生化进程提供底物或原料。电离辐射诱导细胞发生自噬性死亡(又称Ⅱ型程序性细胞死亡),尤其体现在上皮性细胞。

3. 细胞坏死 细胞坏死是指细胞受到环境中的物理或化学刺激时发生的细胞被动死亡,其特征是细胞器肿胀,膜系和细胞器破坏,整个细胞崩解,细胞内容物和炎症因子释放,趋化炎性细胞浸润而引起炎症反应。坏死性细胞死亡通常与病理性死亡过程相关。大剂量电离辐射作用后数分钟到数小时,发生急性细胞坏死,迅速产生膜脂质过氧化作用、起泡和膜破坏等现象。

六、对细胞周期的影响

细胞受照射后有丝分裂周期的进程发生变化,最终表现为有丝分裂的延迟,其特点是具有可逆性和明显的剂量依赖性。

电离辐射照射后使处于周期中的细胞暂时停留在 G_1 期,称为辐射诱导的 G_1 期阻滞,其阻滞的程度与时间取决于细胞所受照射的剂量。目前认为并非所有的细胞系在照射后都出现 G_1 期阻滞, G_1 期阻滞的出现取决于细胞系的p53状态。也使处于周期中的细胞暂时停留在 G_2 期称为辐射诱导的 G_2 期阻滞,不进入M期,因此 G_2 期细胞堆积,经过一定时间后,大量细胞同时进入M期。

电离辐射使细胞通过S期的进程减慢,称为S期延迟,与DNA合成速率下降有关。而细胞周期解偶联,是指处于细胞周期中的 G_2 期细胞既不能进入有丝分裂M期,也不发生 G_2 期阻滞,而是返回到S期,继续进行DNA复制,使细胞形成内含数倍DNA而不进行分裂的巨细胞,最终导致细胞死亡。

第三节 正常组织的放射损伤

一、组织放射反应的分类

1. 早反应组织 早反应组织(early response tissue)亦称快更新组织, α/β 比值大(10Gy左右),是指那些分裂、增殖活跃,对射线早期反应强烈的正常组织和大多数肿瘤组织。早反应组织主要表现为急性反应,有些组织内的干细胞在放疗开始1~2天内就开始增殖,一般为照射后2到3周开始再生,如黏膜、小肠绒毛细胞、皮肤、骨髓和精原细胞等。

2. 晚反应组织 晚反应组织(late response tissue)亦称慢更新组织,是一些已经分化的缓慢更新器官,无再增殖能力,损伤后仅以修复代偿其正常功能的细胞组织,一般都有纤维细胞和其他结缔组织的过度生长,形成广泛的纤维化。另外,还有内皮细胞的损伤,最终造成血供减少及器官特定功能的缓慢丧失。在晚反应正常组织中,肺脏、脊髓、膀胱、脑、肝脏、肾脏和骨骼组织受照射后的损伤往往由邻近细胞的复制(功能细胞进入分裂周期)来代偿,而不是干细胞分裂分化成终末细胞的结果。

二、放射损伤的类型

1. 急性放射损伤 急性放射损伤是人体一次或短时间(数天)内分次受到大剂量电离辐射照射时引起的全身性损伤,即外照射急性放射病。其病程在临床上可分为初期、假愈期、极期和恢复期四阶段。外照射急性放射病按病人受照射剂量的大小、主要症状、病程特点和严重程度一般分为3型,分别为骨髓型(1~10Gy)、肠型(10~25Gy)和脑型(50Gy以上)。



2. 亚急性放射损伤 人体在较长时间内(数周至数月)连续或间断遭受到较大剂量外照射,其累积剂量大于 1.0Gy ,照射量率小于急性放射病而明显大于慢性放射病,并以造血功能再生障碍为主的全身性疾病称外照射亚急性放射病,即亚急性放射损伤。亚急性放射损伤具有较明显的临床特点:①起病缓慢;②造血功能障碍;③外周血淋巴细胞染色体畸变率明显增高;④明显的微循环变化;⑤免疫功能及生殖功能低下,凝血机制障碍。

3. 慢性放射损伤 慢性放射损伤包括外照射慢性放射病、慢性放射性皮肤病和放射性白内障等。外照射慢性放射病是指放射性工作人员在较长时间内连续或间断受到超当量剂量限值的外照射,累积剂量超过 1.5Sv 以上引起的以造血组织损伤为主并伴有其他系统改变的全身性疾病。慢性放射性皮肤病是指长期受到超过当量剂量限值的照射,累积当量剂量一般大于 1.5Sv ,受照射数年后出现的慢性皮肤改变,亦可由急性放射性皮肤损伤绵延而来,包括放射性皮肤癌。慢性放射性皮肤病应结合健康档案分析诊断。放射性皮肤癌指明确的由电离辐射诱发的皮肤恶性肿瘤。放射性白内障指眼部有长期超过当量剂量限值的外照射历史,累积剂量在 2Gy 以上,引起晶状体的浑浊。

三、放射性肺损伤

1. 急性事故照射的肺损伤 肺部对放射较为敏感。在辐射事故的受害者中,有50%出现肺损伤,并伴有多器官衰竭。一般来说,急性放射性肺损伤可以分为2个阶段,即急性期的放射性肺炎和晚期的肺纤维化。放射相关性肺炎出现在辐射暴露后的2个月内,而肺纤维化则可能出现在数月或数年之后。多项研究中发现,对双肺单次剂量 8Gy 的照射,可以导致约30%的患者出现放射性肺炎,增大剂量则会导致肺纤维化。急性放射损伤时,典型病变可分4期,即初期、假愈期、极期和恢复期。

2. 局部照射肺损伤 肺放射损伤在胸部肿瘤的放疗中较为常见,包括急性放射性肺炎与慢性放射性肺纤维化,其发病与照射剂量、照射方式及照射面积等多因素有关。急性期多为肺渗出性病变,易继发感染,并发展为肺纤维化,肺功能减退,重者导致肺心功能衰竭,后果不良。因此,探讨局部照射所致肺病理形态变化的规律,对临床医生在胸部肿瘤放疗中采取相应措施,以达到肿瘤致死的同时减少肺组织受照剂量、降低肺组织的放射损伤,具有重要的意义。

大剂量胸部照射后,首先出现的是小血管(小动脉、毛细血管和小静脉)和结缔组织的损伤和反应,其过程包括血管内皮细胞肿胀、增生、血栓形成、充血、血管通透性增高、水肿、纤维蛋白液渗出、慢性炎细胞浸润和随之而来的成纤维细胞活跃增生。这是由血液循环障碍开始的,表现为渗出性炎症过程的初始阶段。其次是以血管及支气管变性为中心的全肺的损伤与修复性反应过程,其中有血管与支气管管壁增厚,血浆浸润、玻璃样变或细胞浸润,小血管管腔阻塞,支气管上皮细胞变性、纤毛消失,分泌亢进,结缔组织纤维化以及出现钙化等。肺不张与代偿性肺气肿交叉存在,肺泡壁细胞增多,肺间质充血、水肿,极易并发感染。重症者可累及胸膜,形成纤维索性胸膜炎,最终可发生胸膜增厚、粘连,出现放射性纤维性硬化。若照射剂量及照射野不大,残留损伤不重,则只发生受照区肺组织的纤维化。

四、放射性皮肤损伤

皮肤放射损伤有一个潜伏期,与一般的烧伤不同。当局部皮肤接受到一定辐射剂量后,不会立即出现临床症状,潜伏期的长短主要取决于局部皮肤接受的剂量和辐射的品质。辐射剂量越大,潜伏期越短。皮肤及其附属器都是放射敏感组织,其中最敏感的是皮脂腺,以下依次是毛囊>表皮>汗腺。不同照射剂量的射线作用于皮肤后,也可发生程度不同的皮肤放射损伤。一般,可分为4度:Ⅰ度为毛囊性丘疹与脱毛,Ⅱ度为红斑反应,Ⅲ度为水泡,Ⅳ度为坏死溃疡。



五、放射性甲状腺损伤

临床上,广泛应用放射性碘(^{131}I 和 ^{125}I)进行诊断、治疗和因其他疾病对头颈部进行放射治疗者可使甲状腺受到较大剂量的辐射作用。在核与辐射事故中,可有大量放射性碘(^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{132}I 、 ^{133}I 和 ^{135}I)污染环境,通过呼吸道和消化道进入人体,蓄积于甲状腺,引起甲状腺的放射损伤。

1. 甲状腺的辐射敏感性 甲状腺对电离辐射直接作用敏感性较低,但增殖的甲状腺或幼年发育中的甲状腺对其作用比较敏感。正常甲状腺实质细胞分裂不活跃,故照射后不出现早期增殖死亡,但局部 ^{131}I 照射累积达50~100Gy时发生间期死亡,出现于照射后第2周;以后腺体发生进行性萎缩,小血管和滤泡间质呈片状变性和纤维化,滤泡上皮变性,甲状腺功能低下;在受累较轻的区域有增生反应,出现萎缩性结节,内含胶体很少。

2. 损伤的分类与特点

(1) 甲状腺功能低下:甲状腺的功能反应对放射损伤的恢复有重要的调节作用。切除甲状腺或用药物抑制甲状腺功能,均不利于放射损伤的恢复。例如,大鼠甲状腺摘除后,放射损伤所致造血抑制的恢复发生障碍,再生过程迟缓。急性全身照射后,甲状腺功能变化也比较明显。中等致死剂量作用后,早期一般出现甲状腺功能增强,到极期其功能下降。功能增强发生在照射后头1天内,持续时间长短可能与照射剂量有关。在致死剂量(如大鼠8Gy)照射后24小时即出现功能抑制,亚致死剂量照射后则功能增高可持续较久。甲状腺功能的变化与垂体调节功能的相应变化有关。长期接触低剂量电离辐射可能对放射性工作人员的甲状腺功能产生一定的影响。

(2) 甲状腺癌变:电离辐射也可诱发甲状腺肿和甲状腺癌。 ^{131}I 诱发甲状腺异常(包括结节性甲状腺肿和甲状腺癌)的剂量阈值约为0.5Sv,诱发结节性甲状腺肿的危险系数估算为0.5例/ 10^4 人/a·Sv $^{-1}$,诱发甲状腺癌的危险值则为0.06例/ 10^4 人/a·Sv $^{-1}$ 。根据UNSCEAR报告(1993),接受体外辐照的群体甲状腺癌的发病率超过正常值;辐射诱发甲状腺癌的危险值,儿童比成年人约高2倍,女性的敏感性比男性约大2~3倍。

六、放射性肠损伤

1. 急性照射的影响 急性照射初期,十二指肠变化最为明显。照射后30分钟,可见肠隐窝上皮细胞有丝分裂停止,DNA合成受抑制,出现病理性分裂,如多极或不完全分裂等。在此时期,肠黏膜分泌增多,消化淀粉的能力增高。肠道吸收葡萄糖、果糖、甘露糖和氨基酸等物质的能力减弱,脂肪的吸收率一般也降低。小肠微血管明显扩张,血流量增加。小肠发生强收缩现象,蠕动增强,甚或出现痉挛等肠运动的功能紊乱症。

极期时,小肠变化较为复杂。肉眼即可见肠黏膜明显水肿,以及单发或多发的小出血灶。出血灶小者为出血点、出血斑,大者可为大片状,或发生黏膜下血肿。广泛的黏膜下出血,出血部位的黏膜常发生渐进性坏死,继而形成溃疡。溃疡底部及边缘因被胆汁浸染而呈污绿色,其周围组织水肿。一般很少出现肠穿孔,播散全身,引起感染并发症。肠蠕动功能也明显减慢,常有气体和液体滞留在肠腔内。此外,分次照射后,小肠也可能不出现早期反应,仅发生晚期反应。

恢复期时,细胞DNA合成能力增强,分裂活动旺盛,肠黏膜、黏膜下结构均可恢复正常。但应当指出,在存活的病例中,一般均不发生上述极其严重的肠黏膜溃疡、出血和坏死等病变,即或发生,其范围也较小,程度也较轻。

2. 慢性照射的变化 慢性照射时小肠在短期内不出现明显变化。晚期,绒毛常变粗短,上皮细胞变扁平、空泡化、核固缩,杯状细胞稀少,浆膜常因胶原增多而增厚,其纤维细胞可呈畸



形。此时,肠消化功能也常发生障碍,出现腹胀、消化不良、慢性腹泻及食欲不振等症状,也可并发感染,或发生肠腔狭窄,出现肠梗阻等严重的症状。

肠型放射病与放射损伤时的肠道病理改变是两个概念,前者是一种以急剧肠黏膜损伤为其特征的极重度全身性放射病。该型放射病由于受到超过骨髓型放射病的剂量(10Gy以上剂量)全身照射,虽然也存在造血组织的损伤,但辐射造血综合征被急剧发展的肠道症状所掩盖,或未出现造血综合征时机体便已死亡。肠型放射病早期开始迅猛的出现肠上皮变性、坏死和脱落,以及在数日后可见微弱的上皮再生;同时,也有肠壁小血管成分的严重变性、坏死、管腔阻塞及管周围结缔组织纤维化。因此,采取一系列措施减轻肠上皮及小血管的放射损伤,扶植与发展已有微弱的肠上皮再生能力,是救治肠型放射病最有希望的途径之一。

第四节 临床工作中的几个放射生物学问题

一、放射治疗中的剂量-效应关系

在精确治疗技术条件下,放射治疗的实施仍不可避免地使部分正常组织、器官受到照射。这是因为恶性肿瘤浸润、具有无明确边界的特性,使得肿瘤起源的器官及其周边的部分正常组织被考虑为亚临床病灶而包括在治疗范围内,而且在射线经过的路径上也有一些正常组织会受到不同剂量的照射。因此,在设计与评价放疗方案时,应将获取满意的肿瘤控制效果与有效地降低毒副作用同时考虑在内。

用于量化放疗剂量与受照射组织特定效应发生率关系的剂量-效应曲线,肿瘤与正常组织呈现出相似的“S”形,都表现为随着剂量的增加放射效应的发生逐渐上升(图2-4)。该曲线一般分为三段,在较小与较高剂量区域曲线较为平坦,说明此范围内剂量对效应的影响不太明显,高剂量段常被称为“坪区”。曲线中段是一个直线上升的“斜坡”,它可以用斜率来量化。该段直线越陡峭、其斜率越大,说明剂量的增加会有放射效应较明显的提升。低剂量段与“斜坡”的过渡区则被称为剂量阈值。曲线的位置反映出不同组织放射反应的差异,一般情况下肿瘤的曲线都会位于正常组织的左侧,因为多数肿瘤比正常组织的放射敏感性高。在肿瘤剂量-效应曲线的“斜坡”段,较小范围的剂量增加就可以使肿瘤局部控制率有显著的升高,从A点(50Gy)到B点(65Gy)肿瘤控制率从25%提高到85%。但剂量继续增加进入其“坪区”段时,要使控制率从85%增高到95%,剂量则要从B点(65Gy)增加到C点(80Gy),但65~80Gy已经进入了位于右侧正常组织曲线的“斜坡”段,其放射损伤的发生风险将从15%增加至60%的水平。因此在根治性放疗的条件下,给予75Gy以上的剂量往往也是不能接受的。以姑息为目的治疗,在使肿瘤有一定反应性的同时,不发生较严重的急性毒性作用也是非常重要,此时应给予较低的剂量,一般选择在正常组织毒性反应剂量阈值的附近。

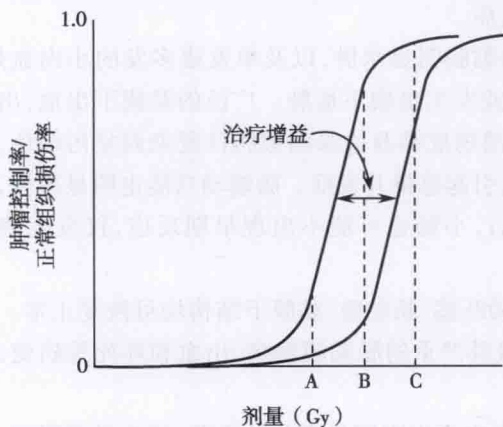


图2-4 肿瘤与正常组织剂量-效应曲线

瘤有一定反应性的同时,不发生较严重的急性毒性作用也是非常重要,此时应给予较低的剂量,一般选择在正常组织毒性反应剂量阈值的附近。

对于比较控制肿瘤与正常组织损伤的剂量-效应关系时,临床上使用治疗比(therapeutic ratio, TR)的概念来量化某治疗剂量下可能产生的疗效。TR等于靶区内正常组织耐受剂量与肿瘤组织致死剂量的比值。当 $TR \geq 1$ 时,放疗可获得肿瘤的局部控制; $TR < 1$ 时,即使达到肿瘤消退,正常组织也可能受到不可接受的损伤。一些药物联合治疗的目的是



为了提高 TR, 或者分开肿瘤与正常组织剂量-效应曲线之间的距离。放射增敏剂一般可以使肿瘤的曲线往左移, 而正常组织放射保护药物是为了使正常组织曲线向右移。化疗与放疗联合后, 肿瘤的控制曲线往左移, 但毒性曲线也会左移, 表现为正常组织损伤的增加。

二、线性二次方程的临床应用

关于照射剂量与细胞存活、组织反应相关性的数学量化研究, 线性二次方程 (linear-quadratic, LQ) 是目前被广泛使用的拟合模型。它不但可以较准确地反映照射剂量-细胞存活间的量效关系, 而且可以用来描述分次照射条件下, 单次剂量与等效总剂量的关系。由于有丰富的放射生物学研究作为基础, 目前的临床应用表明, 该模型既较为简单易行、又基本安全可靠。 α/β 值作为 LQ 公式中最重要的参数, 在细胞存活曲线 (图 2-5) 中, 它表示在该剂量水平射线单击和双击所产生的生物效应相等。

在分次照射条件下, 某一组织的 α/β 值可用来描述其放射反应的特征 (图 2-6)。 α/β 值较低 (大多在 0.5 ~ 6Gy 的范围) 的晚反应组织, 随着分次剂量的降低, 总剂量增加较为显著。这是由于该组织中射线双击所产生的生物效应所占份额较大, 其靶细胞存活曲线的弯曲度较大。对于高 α/β 值 (一般在 7 ~ 20Gy 之间) 的早反应组织及肿瘤组织, 随着分次剂量的降低总剂量增加缓慢, 分次剂量对其反应性的影响较小。其细胞存活曲线的弯曲度也较小, 射线单击所产生效应的比重较大。

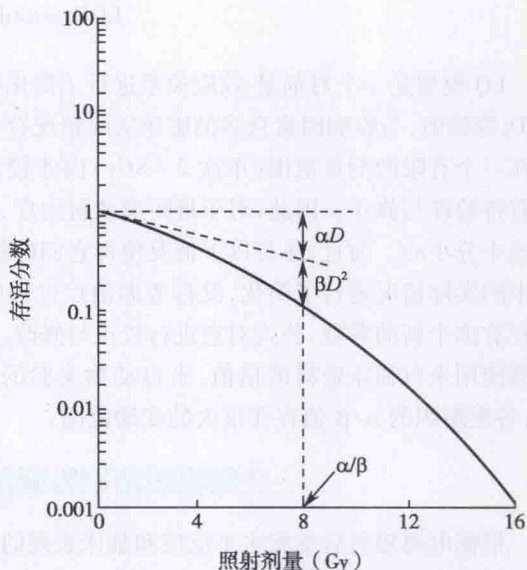


图 2-5 线性二次方程的细胞存活曲线

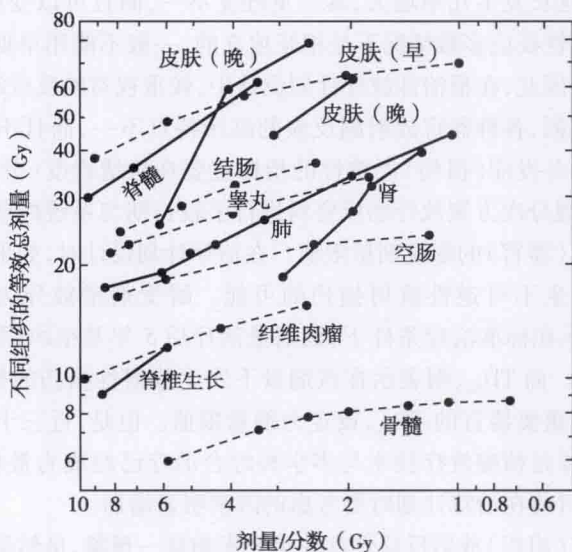


图 2-6 部分组织相同放射效应条件下的总剂量与分次剂量相关性曲线

由 LQ 模型推导出来的生物效应剂量 (biological effective dose, BED) 和 2-Gy 等效剂量 (equivalent total dose in 2-Gy fraction, EQD₂) 公式如下。其中 n 为分次数, d 为分次剂量, $n \times d$ 实



实际上是总剂量(D),而不同组织的 α/β 值可查表获得。BED被用于比较不同分次剂量治疗条件下某组织产生特定生物效应所需要的总剂量,而EQD₂则是把非常规分割方式换算成单次2Gy常规治疗时的剂量。它们对于正常组织(器官)与肿瘤组织都适用。在临床上常用于设计与比较非常规分割治疗时肿瘤生物效应剂量的差异、分次治疗意外发生时治疗方案的修正以及正常组织(主要是晚反应组织)剂量限值的确定等。

$$BED = n \times d \times [1 + d / (\alpha / \beta)]$$

$$EQD_2 = n \times d \times \frac{d + \alpha / \beta}{2 + \alpha / \beta}$$

LQ模型是一个对剂量-效应关系进行了简化的数学公式,在此基础上所得出的 α/β 、BED和EQD₂等数值,与影响因素众多的临床实际情况存在不少的差别。首先需要注意的是,该模型只有一个有限的剂量范围(单次2~8Gy)内才较为适用。超出这个范围,它的有效性和精确性均有待验证与修正。因此,对于近距离放射治疗、立体定向放射外科/治疗等情况,使用LQ模型应该十分小心。而且,还有以下情况使得它们的临床应用应该持谨慎的态度。该模型对分割治疗中的实际情况进行了简化,没有考虑治疗过程中细胞的增殖与修复等非常重要的因素,虽然现在有多个新的参数、公式对它进行校正与修改。在计算各类组织、器官效应时,其 α/β 值要尽可能使用来自临床资料的估值,来自动物实验的数值仅作参考。因为病人有明显的个体差异性,各类组织的 α/β 值存在很大的变动范围。

三、正常组织放射性副反应的剂量与体积效应

根据电离辐射后细胞水平反应和临床表现的不同,正常组织被分为早反应和晚反应组织两种。由于多数器官都同时包含有这两类组织,临床上大多可以观察急性(早期)和(或)晚期(慢性)放射性毒副反应。对于放疗副反应,目前公认的分类是按治疗开始90天的前、后分为早期与晚期两类。由于早反应组织在照射后数日至数周内就会有反应的表达,临床上表现出相应的症状与体征。在常规分割剂量下较易于发现、便于及时处理,因此多数急性副反应在放疗结束后可逐渐缓解。晚期放射性副作用(损伤)可以发生在所有受照射的器官中,其发病机制比急性反应复杂,随着时间的延长发生几率增大,其严重程度不一,而且可以变成渐进性的、不可逆的病症。早期和晚期放射性反应多数情况下是相互独立的,一般不能用早期反应的严重程度来推断晚期损伤的危险度。因此,在根治性放疗计划设计中,较重视对晚反应组织(器官)的保护。

由于组织结构的不同,各种器官放射副反应的临床特点不一,而且不同患者间也有明显的个体差异。评价放射性并发症(损伤)严重性的指标主要在病情程度(分级)与发生概率(发病率)两个方面。在对常规分次方案放疗临床资料进行了较长期与系统的整理、分析之后,已经建立起一些常见正常组织(器官)的耐受剂量限值。在治疗计划设计时,如果某器官的累积剂量超出该剂量限值,就有发生不可逆性放射损伤的可能。耐受剂量被分为最大(TD_{50/5})和最小(TD_{5/5})两种。TD_{5/5}表示在标准治疗条件下,该剂量治疗后5年某组织(器官)发生某一种放射性损伤的可能性有5%。而TD_{50/5}则表示在该剂量下发生放射性损伤的概率高达50%。因此,在根治性放疗时一般把重要器官的TD_{50/5}设定为剂量限值。但是,近三十年来临床放疗的条件发生了明显的变化,主要是精确放疗技术与多学科综合治疗已经成为常规,上述耐受剂量数值虽然仍有指导价值,但目前在治疗计划时要考虑的因素明显增加。

受照射体积对器官(组织)放射反应性存在重要影响这一现象,虽然早就在实验和临床中被证实。Emami B等在1991年首次将受照射器官体积分为1/3、2/3和100%三个水平的情况下,较系统地报告了26类器官的耐受剂量限值,这是临床工作中量化体积效应的开端。而Withers HR等组织功能亚单位(functional subunits, FSUs)概念的提出奠定体积效应的放射生物学基础。在此基础上,正常组织、器官按照其FSUs的排列被分为串联(行)与并联(行)为基础的两类体



积效应模型。在串联结构中,一个 FSUs 的失活便可导致整个器官功能的丧失。因此其并发症的风险主要与最高剂量有关,超过限定剂量就有发生正常组织损伤的危险。代表性的损伤有:放射性脊髓病与小肠穿孔。对于并行组织结构的器官来说,则要同时限定剂量与受照射体积。一定 FSUs 数损伤可能不会影响器官的功能,或者其损伤不会表现出来,因而临床上仍然是安全的。但超过体积(FSUs 数)阈值时,随着照射剂量的增大放射损伤的严重性将显著增加。代表性的器官有肾、肺和肝等。因此,在三维治疗计划系统可以正常组织、器官受照剂量与体积进行精确量化的情况下,剂量体积直方图(dose-volume histogram, DVH)能够直观地反映受照射器官的照射剂量及体积情况,成为临床判断治疗计划可行性的的重要依据。值得注意的是,组织器官的构造没有如此的简单,例如大脑就不能简单地用这两种分类来表达。它适合用中间型器官结构来描述,因为大脑的放射耐受性与所照射部位、剂量与体积等都有关系。

四、正常组织(器官)的剂量、体积限值

在已有三十多年精确放射治疗技术临床应用和较为丰富的文献报告基础上,美国放射肿瘤治疗学会(ASTRO)、美国医学物理学会(AAPM)和“*Int J Radiat Oncol Biol Phys*”杂志编辑部,组织一百多位专家历时三年多的时间,编写出包含十六种常见正常组织与器官的“临床工作中正常组织效应定量分析”(quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic, QUANTEC)的报告,其具体内容见表 2-1。

美国同行完成此项工作的目的是:通过现有资料的总结,在特定观测终点的条件下,对于正常组织(器官)剂量-效应与剂量-体积关系进行量化处理;根据新的数据与模型,给放疗临床提供更准确的放射毒性反应分类与诊治工作指导;提出有助于正确估测和减轻急性与晚期放射治疗副作用的研究方向。他们不但说明了推广运用这些研究结果的重要性,而且详细指出了该数据表的局限性,以及临床使用这些资料时的注意事项。

五、非常规分次(割)放射治疗

常规分割治疗方案(每天一次、单次剂量 1.8~2.0Gy、每周照射 5 次)是以临床经验为基础建立的,由于它基本上符合肿瘤和正常组织对放射线反应的生物学规律,因此至今仍然被广泛地使用。但 20 世纪 80 年代以来,有多种非常规分割方案使疗效有较明显的提高而备受关注。

除了内在放射敏感性有明显的差异之外,虽然不同肿瘤组织在分次照射条件下的放射反应性还存在其他方面的不同,但肿瘤(干)细胞的再(加速)增殖是分次放疗治疗失败的重要原因。因此,在正常组织毒性反应可以耐受与控制的情况下,提高照射剂量、缩短疗程时间可以提高杀灭肿瘤的效果,对于增殖快速、 α/β 值相对更高的肿瘤而言更为有效。但是,与肿瘤组织相类似的早反应正常组织,缩短总疗程时间与增加剂量却使早期毒性反应程度加重、发生率增加、持续时间延长。因此,如果明显缩短了总疗程时间,总剂量则不能提高得过多。与肿瘤组织相比,早反应正常组织中存在更多的有增殖与修复能力的(干)细胞,它们发生加速增殖的潜伏期短、速率快,在目前常用照射剂量范围内,早期毒副反应的潜伏期与单次剂量关系不大,并且通常可以得到较完全的恢复。与早反应组织明显不同的是,在分次照射疗程时间中,晚反应正常组织没有或者有较低的组织增殖能力,它主要靠对亚致死性损伤的修复来抵御放射性损伤。因此,靶区内有重要的晚反应正常组织时,一般不宜过多地提高单次剂量;为了提高肿瘤剂量采用每日一次以上照射时,分次间也必须有足够长的时间间隔,使得亚致死性损伤得到充分的修复。缩短总疗程时间能增加对肿瘤的杀灭,但一般不会加重晚反应组织的损伤。由于晚期放射性损伤(后遗症)是渐进性的、不可逆的,在设计非常规分割方案时,相对早期毒性反应而言,要更多地考虑晚反应正常组织的耐受性。



表 2-1 常规分次放疗条件下几种正常组织(器官)剂量、体积与效应的数据(QUANTEC)

器官	体积分割	放疗类型 ^①	观察终点	剂量(Gy),或者 剂量/体积参数 ^②	发生率 (%)	剂量/体积参数的注释
脑	整个器官	3D-CRT	症状性坏死	最大剂量<60	<3	72 和 90Gy 的数据由 BED 模型外推得到
	整个器官	3D-CRT	症状性坏死	最大剂量=72	5	
	整个器官	3D-CRT	症状性坏死	最大剂量=90	10	
	整个器官	SRS(单次)	症状性坏死	V12<5~10cc	<20	V12>5~10cc 时明显提高
脑干	整个器官	整个器官	永久性的颅神经病变或坏死	最大剂量<54	<5	
	整个器官	3D-CRT	永久性的颅神经病变或坏死	DI~10cc ^② ≤59	<5	
	整个器官	3D-CRT	永久性的颅神经病变或坏死	最大剂量<64	<5	点剂量≤1cc
	整个器官	SRS(单次)	永久性的颅神经病变或坏死	最大剂量<12.5	<5	针对听神经瘤的患者
视神经/视交叉	整个器官	3D-CRT	视神经病变	最大剂量<55	<3	由于体积小,三维适形放疗通常照到整个器官
	整个器官	3D-CRT	视神经病变	最大剂量 55~60	3~7	
	整个器官	3D-CRT	视神经病变	最大剂量>60	>7~20	
	整个器官	SRS(单次)	视神经病变	最大剂量<12	<10	
	部分器官	3D-CRT	脊髓病变	最大剂量=50	0.2	包括全脊髓截面
脊髓	部分器官	3D-CRT	脊髓病变	最大剂量=60	6	
	部分器官	3D-CRT	脊髓病变	最大剂量=69	50	
	部分器官	SRS(单次)	脊髓病变	最大剂量=13	1	部分脊髓截面照射
	部分器官	SRS(低分割)	脊髓病变	最大剂量=20	1	3 个分次,部分脊髓截面照射
	整个器官	3D-CRT	感觉神经性听力丧失	平均剂量≤45	<30	耳蜗的平均剂量,4kHz 时的听力
耳蜗	整个器官	SRS(单次)	感觉神经性听力丧失	处方剂量≤14	<25	有效听力
	双侧全腮腺	3D-CRT	腮腺唾液腺功能降到放疗前 25%的水平	平均剂量<25	<20	针对双侧全腮腺 ^③
	单侧全腮腺	3D-CRT	腮腺唾液腺功能降到放疗前 25%的水平	平均剂量<20	<20	针对单侧腮腺,至少一侧腮腺平均剂量<20Gy ^③



续表

器官	体积分割	放疗类型 ^①	观察终点	剂量 (Gy), 或者 剂量/体积参数 ^①	发生率 (%)	剂量/体积参数的注释
腮腺	双侧全腮腺	3D-CRT	腮腺唾液腺功能降到放疗前 25%的水平	平均剂量<39	<50	针对双侧全腮腺
咽 喉	咽缩肌	整个器官	症状性吞咽困难	平均剂量<50	<20	
	整个器官	3D-CRT	声带功能障碍	最大剂量<66	<20	同步化疗, 基于单一研究
	整个器官	3D-CRT	吸气	平均剂量<50	<30	同步化疗, 基于单一研究
	整个器官	3D-CRT	水肿	平均剂量<44	<20	未化疗, 基于非喉癌患者的单一研究
	整个器官	3D-CRT	水肿	V50<27%	<20	
肺	整个器官	3D-CRT	症状性肺炎	V20≤30%	<20	针对全肺, 渐进的剂量反应
	整个器官	3D-CRT	症状性肺炎	平均剂量=7	5	不包括全肺照射
	整个器官	3D-CRT	症状性肺炎	平均剂量=13	10	
	整个器官	3D-CRT	症状性肺炎	平均剂量=20	20	
	整个器官	3D-CRT	症状性肺炎	平均剂量=24	30	
	整个器官	3D-CRT	症状性肺炎	平均剂量=27	40	
	整个器官	3D-CRT	≥三级的急性食管炎	平均剂量<34	5~20	基于 RTOG 及几项研究
	整个器官	3D-CRT	≥二级的急性食管炎	V35<50%	<30	采用了一系列变化的阈值剂量, 表现为剂量体积的 相关性
食管	整个器官	3D-CRT	≥二级的急性食管炎	V50<40%	<30	
	整个器官	3D-CRT	≥二级的急性食管炎	V70<20%	<30	
	心包膜	3D-CRT	心包炎	平均剂量<26	<15	基于单一研究
	心包膜	3D-CRT	心包炎	V30<46%	<15	
肝	整个器官	3D-CRT	远期的心脏病死亡率	V25<10%	<1	基于安全风险评估的模型预测
	全肝减 GTV	3D-CRT 或整 个器官	典型的 RILD ^④	平均剂量<30~32	<5	不包括原有慢性肝病或肝癌的患者, 这些患者的耐 受剂量更低



续表

器官	体积分割	放疗类型 ^①	观察终点	剂量(Gy),或者 剂量/体积参数 ^①	发生率 (%)	剂量/体积参数的注释
肝	全肝减 GTV	3D-CRT	典型的 RILD	平均剂量<42	<50	原有肝病或肝癌的患者,不包括乙型肝炎复发的患者
	全肝减 GTV	3D-CRT 或 整个器官	典型的 RILD	平均剂量<28	<5	
	全肝减 GTV	3D-CRT	典型的 RILD	平均剂量<36	<50	3 次照射,原发性肝癌 6 次照射,原发性肝癌 3 次照射,转移性肝癌 6 次照射,转移性肝癌 3~5 次照射
	全肝减 GTV	SRS(低分割)	典型的 RILD	平均剂量<13 <18	<5 <5	
	全肝减 GTV	SRS(低分割)	典型的 RILD	平均剂量<15 <20	<5 <5	
	正常肝组织 >700cc	SRS(低分割)	典型的 RILD	最大剂量<15	<5	
肾脏	双侧肾脏(非 全身照射)	双侧整个器官 或 3D-CRT	临床相关的肾功能不全	平均剂量<15~18	<5	针对组合的双侧肾脏
	双侧肾脏(非 全身照射)	双侧整个器官	临床相关的肾功能不全	平均剂量<28	<50	
	双侧肾脏(非 全身照射)	3D-CRT	临床相关的肾功能不全	V12<55% V20<32% V23<30% V28<20%	<5	
	整个器官	整个器官	溃疡	D100 ^② <45	<7	
胃	小肠肠管	3D-CRT	≥3 级的急性毒副反应(联合化 疗)	V15<120cc	<10	基于小肠肠管的体积而非整个腹膜腔
	腹膜腔内的整 个空间	3D-CRT	≥3 级的急性毒副反应(联合化 疗)	V45<195cc	<10	基于整个腹膜腔容积的空间



续表

器官	体积分割	放疗类型 ^①	观察终点	剂量(Gy), 或者 剂量/体积参数 ^②	发生率 (%)	剂量/体积参数的注释
直肠	整个器官	3D-CRT	≥2级的晚期直肠毒性	V50<50%	<15	前列腺癌治疗
	整个器官	3D-CRT	≥3级的晚期直肠毒性		<10	
	整个器官	3D-CRT	≥2级的晚期直肠毒性	V60<35%	<15	
	整个器官	3D-CRT	≥3级的晚期直肠毒性		<10	
	整个器官	3D-CRT	≥2级的晚期直肠毒性	V65<25%	<15	
	整个器官	3D-CRT	≥3级的晚期直肠毒性		<10	
膀胱	整个器官	3D-CRT	≥2级的晚期直肠毒性	V70<20%	<15	膀胱癌治疗 放疗中膀胱尺寸/形状/位置的变化会影响数据的精 确性
	整个器官	3D-CRT	≥3级的晚期直肠毒性		<10	
	整个器官	3D-CRT	≥2级的晚期直肠毒性	V75<15%	<15	
	整个器官	3D-CRT	≥3级的晚期直肠毒性		<10	
	整个器官	3D-CRT	≥3级的晚期毒副反应 RTOG	最大剂量<65	<6	
	整个器官	3D-CRT	≥3级的晚期毒副反应 RTOG			
阴茎	整个器官	3D-CRT	≥3级的晚期毒副反应 RTOG	V65≤50%		前列腺癌治疗 基于当前 RTOG 0415 的推荐
	整个器官	3D-CRT	≥3级的晚期毒副反应 RTOG	V70≤35%		
	整个器官	3D-CRT	≥3级的晚期毒副反应 RTOG	V75≤25%		
	整个器官	3D-CRT	≥3级的晚期毒副反应 RTOG	V80≤15%		
	整个器官	3D-CRT	重度勃起功能障碍	95% 腺体的平均剂量 <50	<35	
	整个器官	3D-CRT	重度勃起功能障碍	D90 ^③ <50	<35	
阴茎	整个器官	3D-CRT	重度勃起功能障碍	D60-70<70	<35	

①除非另有说明,所有的都是采用标准的分次方案(如 1.8~2.0Gy 每次每天)。Vx 指器官接受大于或等于 xGy 剂量的体积,Dmax = 最大放疗剂量;
②Dx = 器官当中剂量最高的 x% 或 xcc 体积所接受的最小剂量;
③严重的口干与额外颌下腺所受剂量的因素有关;
④典型的放射诱导的肝脏疾病(RILD)包括肝大、腹水、黄疸,通常发生在治疗后的2周到3个月之间。典型的 RILD 也包括碱性磷酸酶升高(大于两倍正常值或者基线值的上限)



目前常用的非常规分割方案有:

1. 超分割放疗(每次剂量低于1.8~2.0Gy,每天照射2~3次,次间间隔大于6小时,总治疗时间相近),通过15%~20%总剂量的增加来提高肿瘤的控制效果,但每日剂量的提高会增加早期毒性反应的发生率与严重程度。而单次剂量的减少,晚反应组织的耐受性会有所增加,晚期放射性损伤可能减少、至少不会增加。

2. 加速分割(增加每周的治疗次数,缩短总疗程时间),其目的是减少肿瘤细胞的再增殖,从而提高疗效。

3. 加速超分割放疗(以超分割为基础,既增加每日或每周治疗次数,又缩短总疗程时间,但总剂量有所降低),主要目的是克服疗程中肿瘤细胞的加速再增殖,同时正常组织急性损伤控制在可以接受的水平。

4. 低(大)分割放疗(每次剂量高于2.0Gy,减少照射次数和/或缩短总治疗时间,降低总剂量),它适合于一些 α/β 值低、亚致死损伤修复能力强肿瘤的放疗,姑息性治疗多采用此方案。

六、放疗与手术、化疗的联合

放疗与手术都是局部-区域性治疗手段,两者的结合分为术前、术后和术中三种方式。术前放疗目的主要是,通过一定剂量照射使肿瘤细胞的活性降低,使肿瘤瘤体缩小,杀灭周围亚临床病灶和转移淋巴结,使部分不能切除的病灶能够进行根治性切除,降低临床分期;防止手术引起肿瘤细胞的种植和播散;减少术中出血、提高手术的切除率,等等。放疗与手术的间隔一般以2~4周为宜。可使组织有充足的修复时间,此时急性副反应已经减退、慢性反应还未发生。剂量的给予以不增加手术的难度、不干扰组织的正常愈合为原则,一般是根治量的三分之二左右。术后放疗对手术后残留肿瘤病灶、包括亚临床病灶和转移淋巴结肯定有效,可以提高肿瘤的控制率与病人的存活率。放疗时间一般不要超过手术后2~4周,这样可以在手术纤维瘢痕形成之前,而且避免残留肿瘤细胞的再增殖。对于亚临床病灶一般给45~50Gy,而对于手术中放置了标记的残留病灶则要给予根治剂量。手术中对准局部病灶一次性大剂量照射被称为术中放射治疗。其优点是可以充分暴露肿瘤,在直视下确定照射范围,同时把肿瘤以外的组织、器官机械性地推置到射野之外,使得受照射靶区有相对高的生物效应而正常组织损伤可减低到最小限度。但一次性照射的剂量比较难以决定,并且没有分次照射的生物学优势。

放疗与化疗的结合在临床上非常常用,它集放疗局部和化疗全身的作用于一体,希望能够达到既提高肿瘤局控、又降低远处转移,同时减少治疗毒副作用的目的。临床使用方法常分为序贯(交替)治疗与同步放、化疗两种。其生物学原理除了要发挥放疗和化疗分别在不同病变部位的(空间联合)作用以外,利用化疗药物抑制亚致死性和(或)潜在致死性损伤修复、干扰细胞周期分布、引起乏氧细胞再氧合等作用来增加肿瘤的放射敏感性,以及药物和射线相互独立的抗肿瘤效应来提高治疗指数。而且,由于化疗的加入使肿瘤细胞减少,可能降低肿瘤放疗剂量,由此减少对正常组织的损伤;或者由于药物与射线对正常组织不同的作用机制,也有减少毒性反应的可能。虽然,目前在一些局部晚期肿瘤的治疗中,同步放、化疗被推荐为标准方案。但是,放、化疗的联合大多数都增加了治疗的毒副作用,尤其是早反应组织(骨髓、消化道黏膜)的损伤。而且,要尽量避免使用对放疗靶区内器官毒性较强的化疗药物,例如:引起心脏毒性的阿霉素、造成肺纤维化的博来霉素等。近年来,放疗与分子靶向药物联合的疗效与生物学机制的研究值得关注。

(刘晓冬)

参考文献

1. 刘树铮. 医学放射生物学. 第3版. 北京:原子能出版社,2006.



2. 吴德昌. 放射医学. 北京:军事医学科学出版社,2001.
3. Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the Radiologist. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
4. Friedland W, Jacob P, Kunderdt P. Mechanistic simulation of radiation damage to DNA and its repair; on the track towards systems radiation biology modeling. Radiat Prot Dosimetry, 2011, 143 (2-4): 542-548.
5. Barcellos-Hoff MH. Cancer as an emergent phenomenon in systems radiation biology. Radiat Environ Biophys, 2008, 47(1): 33-38.
6. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. Nature, 2008, 451 (7182): 1069-1075.
7. Joiner M, van der Kogel A. Basic clinical radiobiology. 4th ed. London: Hodder Arnold. 2009.
8. 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等. 肿瘤放射治疗学. 第4版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008.
9. 苏燎原, 刘芬菊. 医学放射生物学基础. 北京: 中国原子能出版社, 2013.
10. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Principles and practice of radiation oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

第三章 鼻咽癌

鼻咽癌主要发生在广东等中国南方地区,呈现人群易感现象,具有明显的地区聚集性、种族易感性、家族高发倾向和发病率相对稳定的特点。鼻咽癌以男性多见,男女之比为(2~3.8):1,主要发生在30~50岁。

鼻咽位于颅底和软腭之间,连接鼻腔和口咽,被顶后壁、双侧壁、前壁、底壁包绕。鼻咽癌最好发的部位是咽隐窝,侧壁常见,其次是鼻咽顶壁。鼻咽癌以鳞癌最为常见,约占95%以上,病理分为角化性癌、非角化性癌以及基底细胞样癌三类,以非角化性未分化型癌为主,其次是非角化性分化型癌和角化性癌。偶见鼻咽腺癌等。

鼻咽癌常见的临床表现包括回吸性涕血、鼻塞、耳鸣和听力减退、头痛以及面麻、复视等颅神经损害相关症状。鼻咽癌具有局部浸润、区域淋巴结转移和较高的远处转移等特点。

鼻咽癌首选放射治疗,放疗化疗综合治疗是局部晚期鼻咽癌的标准治疗模式。

【诊疗过程】

- (1) 详细询问患者的发病过程和相关病史、诊疗经过、目前状况等。
- (2) 查体时使用间接鼻咽镜观察鼻咽部肿瘤生长部位、形态、累及范围、有无合并出血、坏死,触诊双侧颈部和锁骨上区有无肿大淋巴结以及淋巴结部位、大小、活动度、有无压痛、是否侵犯皮肤。检查颅神经有无受累。
- (3) 进行电子鼻咽镜检查,获取活组织行病理诊断,并协助判断鼻咽部肿瘤有无累及双侧后鼻孔和鼻道。
- (4) 进行鼻咽和颈部MRI检查,判断局部病灶大小、侵犯范围和颈部淋巴结转移情况。
- (5) 进行胸片/胸部CT、腹部彩超/腹部CT、全身骨扫描或全身PET-CT检查,排除远处转移。
- (6) 询问是否有内科合并症以及既往病史。
- (7) 搜集整理所有检查资料,明确分期和一般状况评估。
- (8) 全面评估患者的病情,制订治疗策略和方案。
- (9) 根据肿瘤分期和分子标志物,早期行单纯放疗,局部晚期行放化综合治疗。
- (10) 根据治疗后疗效评价,定期随访。

【临床关键点】

- (1) 鼻咽癌位于颅底和软腭之间,分为六个壁。
- (2) 鼻咽癌容易向周围浸润,导致回吸性涕血、鼻塞、耳鸣和听力减退、头痛以及颅神经损害相关症状。
- (3) MRI检查较CT能更好地显示鼻咽部病灶向周围浸润侵犯的程度,电子鼻咽镜检查有利于观察鼻咽肿物向后鼻孔、鼻腔蔓延的情况。
- (4) 鼻咽癌绝大部分为非角化性未分化型癌。
- (5) 鼻咽癌的确诊和分型依靠鼻咽部肿瘤组织活检。
- (6) 治疗原则:最大可能地提高鼻咽局部肿瘤和颈部区域淋巴结控制率,降低远处转移率,避免造成脑干、脊髓不可逆损伤以及最大限度地保存靶区周围重要的功能器官和组织如视器、



唾液腺和吞咽功能相关的肌肉,关节等的功能,改善病患生活质量。

(7) 早期患者可采用单纯放疗,局部晚期患者采用放化综合治疗。

(8) 以调强放射治疗为基础的同时放化疗是局部晚期鼻咽癌的主要治疗手段。

(9) 分子靶向治疗在鼻咽癌治疗中的地位逐渐获得循证医学证据。

第一步:病史采集

患者xxx,男性,37岁,广东人,因“回吸性涕血三个月”来诊。

患者3个月前无明显诱因出现晨起回吸性涕血,量少,就诊于当地医院,予“青霉素”治疗无明显好转。转诊至另一家医院,行鼻咽镜检查发现鼻咽部肿物,活检提示鼻咽未分化非角化癌。患者吸烟20余年,每日40支。否认肿瘤家族史。体检提示:鼻咽顶后壁见隆起型肿块,右侧壁明显,右侧咽隐窝消失。双颈未扪及肿大淋巴结。颅神经征阴性。患者体检示意图见图3-1。

初步采集病史后,考虑“鼻咽癌”诊断明确,依照NCCN治疗指南,下一步需完善影像学检查,明确分期,决定治疗策略。

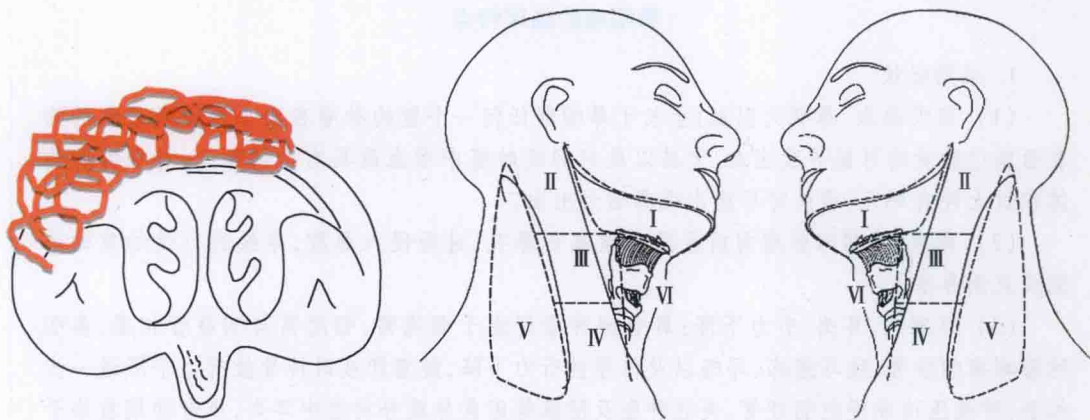


图3-1 肿瘤情况体检示意图

【问题1】鼻咽癌的主要临床表现是什么?

思路1:根据鼻咽的解剖特点,即分为6个壁,上壁邻近颅底骨质结构,前壁为鼻中隔后缘及位于两侧的后鼻孔,顶后壁邻近斜坡,两侧壁由咽鼓管前区、咽鼓管区以及咽鼓管后区组成,底壁由软腭背面及后方的咽峡构成。鼻咽各壁及邻近的部位受侵犯,引发相应的临床症状和体征。

思路2:根据鼻咽部肿瘤沿着前后、左右、上下侵犯生长的途径,产生相应的症状和体征。以下为临床上较为常见的鼻咽癌生长侵犯途径:

1. 鼻咽侧壁肿瘤→茎突前间隙→蝶骨大翼(卵圆孔)→海绵窦
2. 鼻咽侧壁肿瘤→茎突前间隙→翼内外肌→颞下窝
3. 鼻咽顶壁肿瘤→破裂孔(岩尖、斜坡)→蝶窦、海绵窦
4. 鼻咽顶壁肿瘤→蝶骨基底部→蝶窦、海绵窦
5. 鼻咽前壁肿瘤→后鼻孔→鼻腔
6. 鼻咽前壁肿瘤→翼突、翼腭窝、软腭→眶下裂→眶尖→海绵窦、上颌窦、筛窦
7. 鼻咽后壁肿瘤→茎突后间隙→斜坡、颈椎、枕骨大孔
8. 鼻咽后壁肿瘤→斜坡、岩尖(舌下神经管、颈静脉孔)→颈椎→颅内
9. 鼻咽下壁肿瘤→口咽→下咽

思路3:鼻咽癌致颅神经麻痹,患者可有面麻、复视、视力下降等症状,但颅神经具体的损伤仍需依靠医生对患者进行上述全面的颅神经检查。结合患者的主诉以及体检结果,可判断颅神经麻痹综合征的类型,初步估计鼻咽局部肿瘤侵犯的位置和路径。



1. 眶上裂综合征 眶上裂是Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ₁、Ⅵ对颅神经出颅的位置。当肿瘤侵犯眶上裂时,这四对颅神经均受损,典型症状为患侧眼球活动障碍、眼球固定、眼球外突、上睑下垂、瞳孔缩小、光反射消失、眼裂以上面部皮肤麻木感及痛温触觉障碍。

2. 眶尖综合征 肿瘤先侵犯眶尖,先有视神经(Ⅱ)受损致视力下降,肿瘤往后累及眶上裂时,才有Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ₁、Ⅵ对颅神经受损的表现,因此复视较视力下降出现时间晚,最终患侧固定性眼盲。

3. 垂体蝶窦综合征 肿瘤侵犯蝶窦、后筛窦,海绵窦内上侧颅神经(Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ)先受损,继而海绵窦外下侧颅神经(Ⅴ₁、Ⅴ₂)受累。

4. 岩蝶综合征(海绵窦综合征、破裂孔综合征) 肿瘤自破裂孔、岩骨尖后继续往前、上、外部发展,先累及海绵窦的第Ⅵ对颅神经,继而顺次累及Ⅴ₁、Ⅴ₂和Ⅲ、Ⅳ对颅神经。

5. 颈静脉孔综合征 肿瘤自破裂孔、岩尖往后发展,侵犯至后颅窝颈静脉孔,导致经颈静脉孔走行的Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ对颅神经受累。

知识点

鼻咽癌的临床特点

1. 早期症状

(1) 回吸涕血、鼻咽大出血:生长于鼻咽部任何一个壁的肿瘤表面小血管破裂和肿瘤表面糜烂破溃均可能导致出血,尤其以晨起回吸时痰中带血最具有诊断意义;鼻咽部肿瘤体积过大伴有坏死、溃疡时可能出现鼻咽大出血。

(2) 鼻塞:鼻咽部肿瘤向前生长可堵塞后鼻孔,进而侵入鼻腔,导致进行性加重的单侧或双侧鼻塞。

(3) 耳塞感、耳鸣、听力下降:鼻咽部肿瘤好发于咽隐窝,咽隐窝与咽鼓管相通,鼻咽肿瘤堵塞咽鼓管,致耳塞感、耳鸣以及传导性听力下降,鼓室积液时传导性听力下降进一步加剧;肿瘤压迫或侵犯咽鼓管、炎症肿胀及阻塞等因素导致分泌性中耳炎,患者初期就诊于耳鼻喉科,易误诊为单纯分泌性中耳炎,抽吸中耳积液后听力下降的症状可得到改善,但在短期内会反复出现。文献报道鼻咽癌患者初诊时分泌性中耳炎的发生率可达40%~60%;分泌性中耳炎可成为鼻咽癌患者初诊时唯一的症状;仅有分泌性中耳炎这一症状的患者行鼻咽部活检,病理证实5.7%的患者患有鼻咽癌。在鼻咽癌高发区,患者表现为耳塞感、耳鸣、听力下降、反复发作的分泌性中耳炎,尤其合并其他鼻咽癌常见症状体征时,应当高度警惕鼻咽癌的可能性。

2. 局部晚期症状

(1) 头痛:鼻咽部肿瘤向上侵犯颅底骨质、筋膜、颅神经、颅内结构如海绵窦等致头痛;肿瘤向后侵犯枕骨髁、寰枕关节、颈椎时,可致枕后、颈项部疼痛;转移的颈部肿大淋巴结压迫颈内静脉,使静脉回流受阻也可致头痛,鼻咽部肿瘤局部浸润感染,可引起神经血管反射性疼痛;合并感染刺激颅底骨膜致头痛。大部分为持续性钝痛,程度不一。

(2) 张口困难:鼻咽部肿瘤广泛侵及翼内外肌、翼腭窝时,患者可出现张口困难。

(3) 颅神经受累相关症状

1) 面部麻木:肿瘤压迫或侵犯三叉神经致面部麻木,表现为三叉神经分布区皮肤蚁爬感、触觉过敏或麻木,严重者可致感觉减退、消失。

2) 复视、视力下降:肿瘤压迫、侵犯第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ对颅神经或者侵入眼眶形成球后、球内占位均可导致单侧或双侧眼球活动受限,患者出现复视。肿瘤侵入眼球致占位患者可觉眼球胀痛。肿瘤侵犯第Ⅱ对颅神经或长时间球后、球内占位均可导致视力下降,最终失明。因鼻咽部肿瘤侵犯部位、路径不同,患者眼部症状各异,详见后文。



3) 伸舌受限、语言、咀嚼、吞咽功能受限:肿瘤侵犯舌下神经,患者患侧伸舌受限,伸舌时舌偏于患侧;严重者舌肌震颤、萎缩,患者说话不清、吞咽困难等。侵犯舌咽神经,迷走神经和副神经会导致软腭上抬受限,声嘶,饮水呛咳,转头,耸肩受限等症状。

3. 颈部淋巴结转移 鼻咽癌发生颈部淋巴结转移的几率高,达60%至80%,且出现较早,可较耳鼻症状早出现,10%的初诊患者以颈部肿块为首发症状而就诊。最常见的颈部淋巴结转移位置为Ⅱ/Ⅲ区,Ⅰ区少见淋巴结转移,跳跃性转移少见。除颈部肿块以外,患者还可出现颈部淋巴结侵犯压迫颈部血管、神经的表现,包括颈内动静脉受压,出现与脉率一致的搏动性头痛或回流障碍的面颈胀痛;颈动脉窦受压致颈动脉窦过敏综合征,表现为患者改变体位时压迫颈动脉窦出现发作性突然晕厥;颈部交感神经节受压,出现 Horner's 征;双侧喉返神经受压麻痹,患者声嘶、呼吸困难甚至窒息。

4. 远处转移病灶致症状 鼻咽癌患者常见远处转移部位包括骨、肺、肝脏。早期患者多数无症状,严重时可能出现持续性骨痛、咳嗽、咳血、肝区不适以及发热、贫血、体重下降等全身症状。

5. 副癌综合征 常见的有皮炎,恶性肿瘤可伴发皮炎,多出现在卵巢癌、肺癌以及消化道肿瘤患者中,在鼻咽癌患者中发生率仅0.1%。患者表现为皮肤肌肉炎症性改变,包括日光性皮炎、皮肤异色症、手和皮肤褶皱处炎症性损害、疼痛和触痛、对称性近端肌肉乏力等。Bohan 和 Pete 等建议皮炎的诊断五要素包括:①近端肢体无力;②血清肌酶升高,包括磷酸肌酸激酶、醛缩酶、乳酸脱氢酶等;③肌肉活检显示肌肉组织异常;④心电图异常;⑤皮肤肌肉炎症性改变,包括日光性皮炎、皮肤异色症、手和皮肤褶皱处炎症性损害。当患者符合3点或以上且有皮疹,即可诊断为皮炎,若符合2点且有皮疹,高度怀疑患有皮炎。

【问题2】接诊时应进行何种检查?

思路:对于恶性肿瘤的检查,一般包括局部区域分期检查(T/N分期)和全身分期检查(M分期)。局部区域检查主要评估肿瘤的侵犯范围和区域淋巴结转移状态,鼻咽癌一般采用MRI检查和电子鼻咽镜检查,MRI检查的范围须包括鼻咽部和颈部。全身检查主要评估肿瘤是否存在远隔器官的转移,对于鼻咽癌患者须完善胸部X线和腹部超声检查,淋巴结阳性患者建议胸部和腹部CT以及全身骨ECT扫描,或者全身PET-CT检查排除其他脏器转移。治疗前须检查患者基线 Epstein-Barr 病毒 DNA(EBV DNA)拷贝数。

全身状态的评估对于患者的治疗也非常重要,需要完善常规的血液学检查,包括血常规、血生化、肝肾功能、凝血功能,以及常规心电图检查。

知识点

1. 鼻咽癌通常沿着黏膜蔓延,直接侵犯鼻咽周围组织结构,还能沿着颅底骨的孔道浸润。MRI 是判断鼻咽癌局部区域浸润程度的首选检查手段。
2. 鼻咽癌容易出现咽后淋巴结和颈部淋巴结转移,MRI 扫描时需要把双侧颈部和锁骨上区包括在内。
3. 鼻咽癌常见的转移部位依次是骨(70%~80%)、肝(30%)和肺转移(18%),也有少部分的区域外淋巴结转移(腋窝、纵隔、盆腔、腹股沟)。常见骨转移部位有脊柱、骨性胸廓、骨盆、四肢长骨及颅骨等。

**第二步:门诊化验及辅助检查**

该患者在门诊完成了鼻咽+颈部 MRI(平扫+增强)(图 3-2),MRI 提示患者鼻咽腔轻度狭窄,鼻咽顶壁、后壁、双侧壁增厚,T1WI 呈等信号,T2WI 呈稍高信号,增强后见明显强化,右侧咽隐窝消失,左侧咽隐窝变浅;右侧蝶骨基底、右侧翼内板、右侧翼突基底部见骨质信号降低,增强上见强化;右侧上颌窦黏膜下囊肿表现;双颈多发淋巴结,直径约 5~10mm,孤立散在,均匀强化;余未见异常。

电子鼻咽镜检查提示鼻咽顶后壁黏膜增厚,右侧明显,可见肿物突出鼻咽腔内,质地脆,易出血,右侧咽隐窝消失(图 3-3)。

胸部 X 线正侧位片、腹部彩超、全身骨 ECT 以及血常规、生化、凝血功能和心电图等检查未见明显异常。

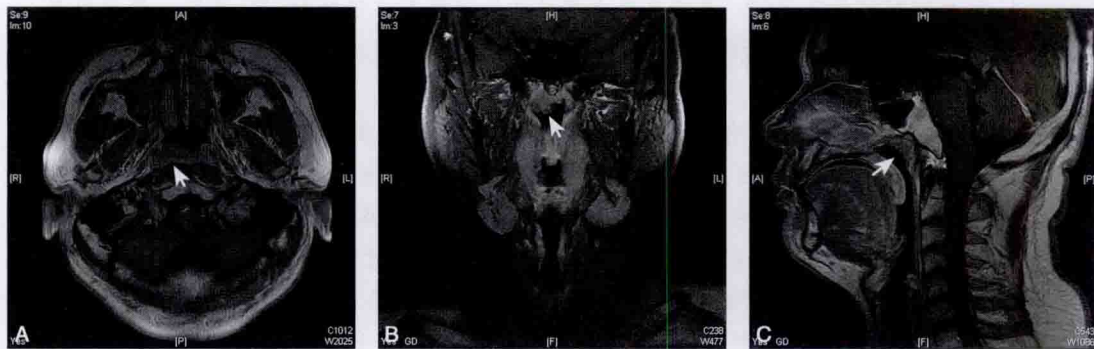


图 3-2 治疗前 MRI 检查

A. 横断面;B. 矢状面;C. 冠状面,图中显示均为 T1WI 增强序列图像

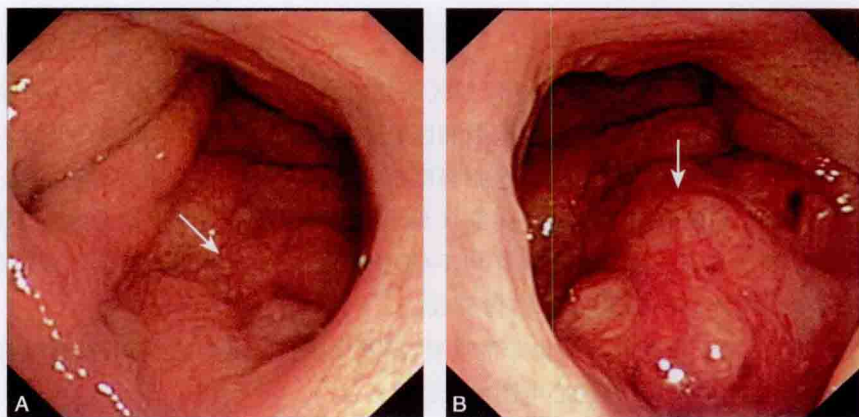


图 3-3 治疗前电子鼻咽镜检查

A. 左侧;B. 右侧

【问题 3】鼻咽癌需要和哪些疾病鉴别?

思路:根据鼻咽的解剖结构和功能,以及鼻咽癌的临床表现,需要鉴别的疾病包括:

1. 鼻咽部腺样体增生 大部分人 30 岁前鼻咽部腺样体已萎缩,但有些人在萎缩过程中出现过感染,导致局部形成凹凸不平的结节,或者伴有急性感染时,出现腺样体增生的表现,需要鉴别。
2. 其他颈部淋巴结转移癌 耳鼻咽喉和口腔的恶性肿瘤均有可能发生颈部淋巴结转移,在鼻咽部肿瘤病灶不明显时,尤其需要进行鉴别诊断。
3. 淋巴瘤 发病较急,病程较短,多发于青少年,原发肿瘤较大,常有较重鼻塞及耳部症状,可累及腭扁桃体、上颌窦、咽鼓管等周围组织,较少累及颅底,常见双侧颈部淋巴结普遍肿大,质



地较转移性淋巴结软,有弹性感,不单局限在颈部,全身多处淋巴结均可受累,颅神经的损伤不如鼻咽癌多见。鼻腔镜检查可见鼻腔息肉样肿块,质脆易出血。最后需要病理确诊。

4. 鼻咽部或颈部结核 患者多有肺结核病史,除鼻阻、涕血外,还有低热、盗汗、消瘦等症,检查见鼻部溃疡、水肿,颜色较淡;分泌物涂片,可找到抗酸杆菌,可伴有颈淋巴结结核;淋巴结肿大,呈马铃薯形,粘连,无压痛,颈淋巴结穿刺可找到结核杆菌,CT 试验强阳性,X 线胸片常提示肺部活动性结核灶。

【问题4】完整诊断包含哪些要素?

思路:鼻咽癌的完整诊断应包括肿瘤所在鼻咽腔的部位、病理类型、TNM 分期和总的临床分期,例如:鼻咽顶后壁非角化未分化癌 T3N1M0,Ⅲ期(2009UICC 分期);复发鼻咽左侧壁分化型角化癌 rT2N1M0,rⅡ期(2009UICC 分期)。鼻咽癌的转移淋巴结所在分区。

知识点

2006 年,Gregoire 提出对于淋巴结阳性的头颈部鳞癌和头颈部鳞癌术后放射治疗颈部照射的 CTVs 推荐标准,见表 3-1。2008 年中国鼻咽癌分期参照该标准对鼻咽癌颈部淋巴结分区做了推荐。

表 3-1 鼻咽癌影像学颈部淋巴结分区标准

分区	解剖边界					
	上界	下界	前界	后界	外界	内界
I a	颊舌肌、下颌骨下缘平面	舌骨体切线平面	颊联合、颈阔肌	舌骨体	二腹肌前腹内侧缘	二腹肌前腹内侧缘的中线结构
I b	下颌舌骨肌、颌下腺的上缘	舌骨体中间平面	颊联合、颈阔肌	颌下腺后缘	下颌骨内侧、颌下腺、皮肤	二腹肌前腹外侧缘
II a	颅底(颈静脉孔)	舌骨体下缘	咽旁间隙、颌下腺后缘	椎体或颅底颈内静脉后缘	腮腺间隙、胸锁乳突肌内缘	咽后淋巴结外侧缘、颈内动脉内缘、椎旁肌肉(肩胛提肌)
II b	颅底(颈静脉孔)	舌骨体下缘	颈内静脉后缘	胸锁乳突肌后缘	胸锁乳突肌内缘	颈内动脉内缘,椎旁肌肉(肩胛提肌)
III	舌骨体下缘	环状软骨下缘	胸骨舌骨肌后外缘、胸锁乳突肌前缘	胸锁乳突肌后缘	胸锁乳突肌内缘	颈内动脉内缘,椎旁肌肉(斜角肌)
IV	环状软骨下缘	胸锁关节,锁骨上缘	胸锁乳突肌前内缘	胸锁乳突肌后缘	胸锁乳突肌内缘	颈总动脉内缘,椎旁肌肉(斜角肌)
V a	舌骨体上缘	环状软骨下缘	胸锁乳突肌后缘	斜方肌前外缘	颈阔肌、皮肤	椎旁肌肉(肩胛提肌,头夹肌)
V b	环状软骨下缘	锁骨上缘	胸锁乳突肌后缘,皮肤、锁骨	斜方肌前外缘,后斜角肌前缘	颈阔肌、皮肤,后斜角肌外侧缘	椎旁肌肉(肩胛提肌,头夹肌),甲状腺或气管
咽后	颅底	舌骨体上缘	咽黏膜下的筋膜	椎前肌	颈内动脉内缘	中线



【问题5】PET-CT 在鼻咽癌分期中的价值?

思路:鼻咽癌患者治疗前行 ^{18}F -FDG PET/CT 检查的意义有以下几个提示:①协助寻找鼻咽局部病灶,明确鼻咽部高代谢病灶的范围;②协助寻找咽后淋巴结转移病灶,但价值有限;③协助寻找颈部淋巴结转移病灶,协助鉴别颈部阳性和阴性淋巴结;④协助鉴别远处转移病灶;以上几方面均可能改变患者疾病分期,从而改变疾病预期和治疗策略。

知识点

^{18}F 标记的脱氧葡萄糖(^{18}F -FDG)作为示踪剂的正电子发射断层显像术(positron emission tomography, PET)利用恶性肿瘤细胞较正常组织细胞糖代谢异常增加,由 PET 设备探测,无创、动态、定量地从分子代谢水平上显示肿瘤原发灶和转移灶糖代谢的变化。PET 与 CT 相结合的设备 PET/CT,将功能图像和解剖图像融合,在一次扫描中同时收集患者分子代谢和解剖学改变的信息。

第三步:住院后治疗

该患者住院后经过科内会诊集体讨论,确诊为鼻咽非角化性未分化型癌,T3N2M0,Ⅲ期(UICC 2010 版)。确定治疗方案为根治性 IMRT 并同步顺铂化疗。治疗方案为 GTVnx 68Gy/30F, GTVnd-L 66Gy/30F, GTVnd-R 64Gy/30F, CTV1 60Gy/30F, CTV2 54 Gy/30F。IMRT 计划分布见图 3-4。顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{q}3\text{w}$,共两周期。放疗期间,定期观察肿瘤消退情况和评价急性毒性;给予营养支持,保护口腔和口咽部粘膜以及颈部皮肤,处理局部炎症反应。

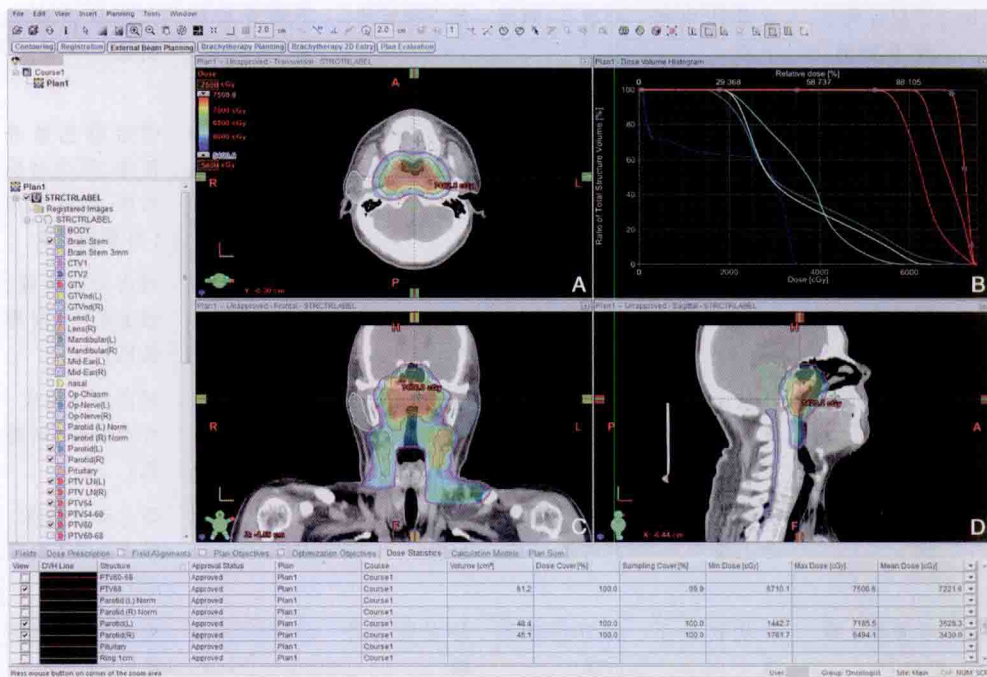


图 3-4 IMRT 剂量分布示意图(A. 横断面;B. 剂量体积直方图;C. 冠状面;D. 矢状面)

【问题6】如何进行治疗决策?

思路 1:肿瘤治疗的原则之一是综合治疗,目的是提高患者生存率,保存和改善患者的生活质量。鼻咽癌对局部侵犯和淋巴结转移特点决定了鼻咽癌不适合手术治疗,鼻咽癌对放化疗敏感,放射治疗是鼻咽癌的首选治疗手段。分期是综合治疗决策的主要考虑因素。该患者经过科内会诊



论,为局部晚期鼻咽癌患者,身体一般情况可,无严重的内科合并症影响治疗,适宜行同期放化疗±辅助化疗,因此选择了标准的同期放化疗方案,依据治疗结束时评估情况,决定是否行辅助化疗。

思路2: NCCN 指南建议: I 期患者行根治性单纯放疗, T1, N1 ~ 3; T2 ~ 4, N0 ~ 3 期患者行同期放化疗+辅助化疗(2A 类推荐), 同期放化疗(2B 类推荐), 诱导化疗+放化综合治疗(3 类推荐)。

CHEM-A Principles of Systemic Therapy--continued

1 of 5

• Squamous Cell Cancers:

➤ Nasopharynx

◇ Chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy:

- “Cisplatin+RT followed by cisplatin/5-FU” changed from category 1 to category 2A.
- “Cisplatin+RT followed by carboplatin/5-FU” changed from category 2A to category 2B.
- “Cisplatin+RT without adjuvant chemotherapy” was added as an option.

• Nasopharynx

➤ Induction/Sequential chemotherapy

- ◇ For “Induction/Sequential chemotherapy,” “Induction” changed from category 2A to category 3.
- ◇ Docetaxel/cisplatin(category 2B) was added as an option.

- New footnote “*” regarding induction therapy added: “The categories of evidence and consensus for induction therapy vary depending on site(See disease specific site in the Head and Neck Table of Contents).”
- Footnote regarding induction therapy was removed: “Induction chemotherapy should only be done in a tertiary setting.”

【问题7】鼻咽癌放疗前的准备工作是什么?

思路1: 鼻咽癌患者行根治性放疗,口腔及周围的正常组织的受照剂量均较高,在放疗开始前进行口腔科洁牙,修补和拔除坏牙,有利于减少放疗中和放疗后口腔感染、溃疡、放射性龋齿等并发症。修补和拔出坏牙后,再使用面颈肩面罩行体位固定;休息1~2周创面愈合后才能开始放疗。

思路2: 鼻咽癌患者若合并了其他内科疾病,如糖尿病、高血压等,需要先到相应的科室诊治内科疾病,病情稳定时才开始放化疗。

【问题8】鼻咽癌放射治疗的流程是什么?

思路1: 鼻咽癌放疗的流程包括放疗前准备、体位固定、CT模拟扫描、靶区和正常组织勾画、放疗剂量处方、放疗计划制订和确认、放疗计划实施、质量控制和质量保证、疗效评估。

思路2: 二维常规放疗时代,鼻咽癌患者在模拟定位机下采用头后伸的仰卧体位,患者头部置于泡沫塑料枕上,以颏尖—乳突尖连线与床面垂直为准,使用热塑小面膜予以固定。随着IMRT技术的应用,鼻咽癌的体位固定由头面部小面罩改为面颈肩面罩(图3-5),能更有效地减少摆位误差。

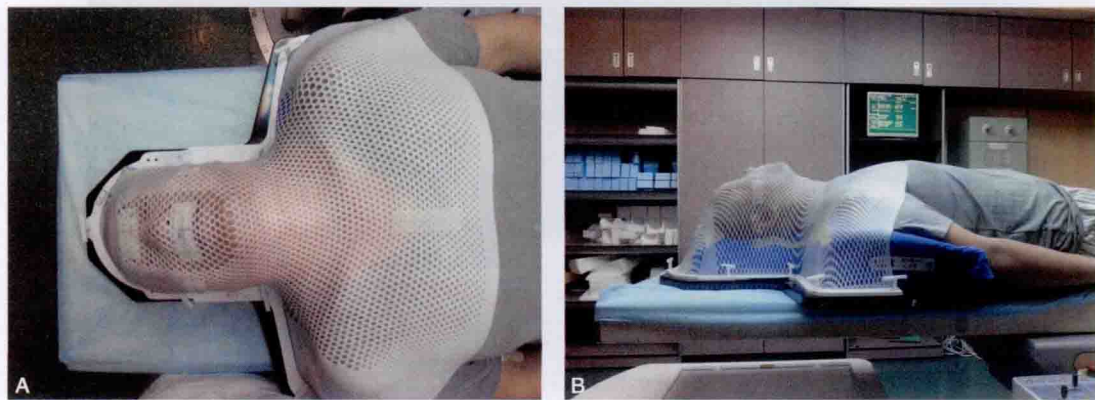


图3-5 面颈肩面罩固定鼻咽癌患者示意图



【问题9】鼻咽癌的放疗技术

思路1:二维常规放疗是基于低熔点铅挡块面颈联合野的等中心治疗技术,第一段采用面颈联合野±下颈前切野,给予34~36Gy;第二段采用面颈联合缩野(避开脊髓)+颈后电子线野±下颈前切野,给予14~16Gy;第三段设双耳前野(18~20Gy)±颈局部电子线野(10~20Gy)。鼻咽部的总剂量达68~70Gy,颈部淋巴结转移灶局部剂量达60~70Gy。若结束时肿瘤有残留,可以针对肿瘤残留病灶设局部小野,给予8~10Gy照射。

思路2:IMRT的临床试验开始于1994年,应用于鼻咽癌的IMRT布野方式包括静态调强(七野或九野)(图3-6)和容积旋转调强(图3-7)。已经累积的资料表明,IMRT用于鼻咽癌治疗

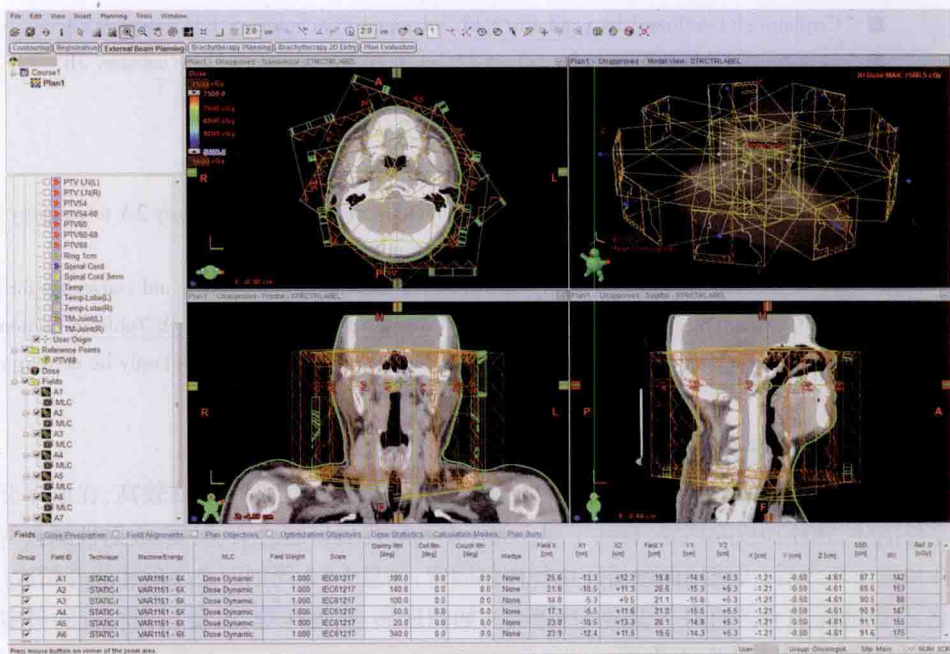


图3-6 九野静态调强治疗鼻咽癌布野示意图

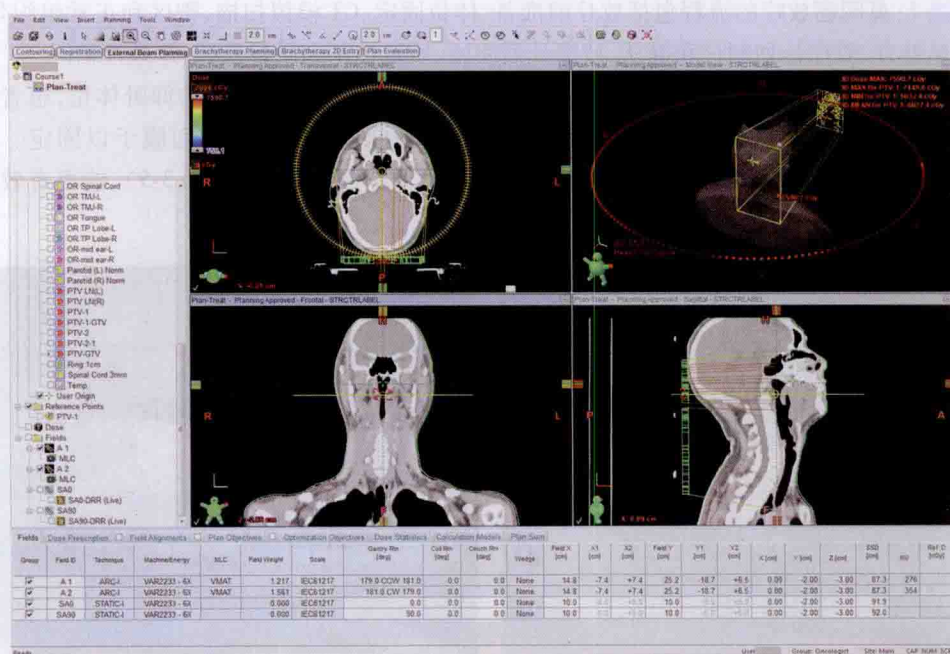


图3-7 容积旋转调强治疗鼻咽癌布野示意图



明显优于二维常规放疗技术,主要是提高了肿瘤的局部控制率,明显降低鼻咽癌患者腮腺损伤、张口困难和放射性脑损伤以及颈部肌肉等软组织纤维化等晚期损伤的发生率。

知识点

从放射生物学角度而言,腮腺是并联器官,器官的功能单位以“并行”形式相连接,某一功能单位的损伤不会引起周围功能单位的功能障碍。这里器官的损伤程度与全器官中受损的功能单位数量多少有关,即与某个平均剂量水平的受照射体积大小有关。二维常规放疗时代,腮腺的 TD5/5、TD50/5、TD100/5 分别为 32Gy、46Gy 和 50Gy。由于常规放疗治疗鼻咽癌采用两侧野对穿,当处方量达到 70Gy 时,双侧腮腺的剂量常常达到 40~50Gy,容易导致患者放疗结束后长期口干。研究结果表明腮腺的放射损伤具有体积/剂量关系,若腮腺平均剂量 $\leq 26\text{Gy}$ 或 $V30 < 50\%$,腮腺功能得到很好的保护,随着放疗结束后时间的延长,腮腺的功能逐步恢复到放疗前的水平。由于更好的剂量适形性,IMRT 较二维常规放疗能更好地保护腮腺的功能。

【问题 10】鼻咽癌的靶区定义和剂量推荐?

思路 1: 临床靶区 (clinical target volume, CTV) 包括 GTV 及其周围有一定几率存在的亚临床病灶。目前认为 CTV 包括全部鼻咽腔、咽后淋巴结区域、颅底、翼腭窝、咽旁间隙、蝶窦的下半部,部分后组筛窦、鼻腔和上颌窦的后 1/3 部分、部分颈椎和斜坡。精确放疗中,鼻咽原发灶的 CTV 可按高低危分别勾画为 CTV1 和 CTV2。CTV 的勾画遵循肿瘤局部侵犯和安全距离的概念。例如, GTV 外解剖结构的特性,比如肌肉筋膜、骨皮质被认为是肿瘤侵犯的屏障, GTV 外放至 CTV 的距离可以稍小,而脂肪间隙、黏膜则容易被肿瘤侵犯, GTV 外放至 CTV 的距离需稍大。一般而言, GTV_{nx} 向前、上、下、双侧各外扩 0.5~1.0cm, 向后外扩 0.2~0.3cm 的范围,形成 CTV1; CTV1 需包括全部的鼻咽部黏膜及黏膜下方 0.5cm; CTV1 向前、上、下、双侧各外扩 0.5~1.0cm, 向后外扩 0.2~0.3cm 的范围,形成 CTV2; CTV2 还应该包括颈部淋巴引流区。

思路 2: 二维常规放疗中,鼻咽部的总剂量达 68~70Gy, 颈部淋巴结转移灶局部剂量达 60~70Gy, 颈部淋巴结阴性者总剂量 50~60Gy。采用 IMRT 治疗鼻咽癌,大部分中心采用的同期调强加速连续放疗的分割方案,所有靶区接受相同次数放疗。国内外各放疗中心采用的剂量分割方式略有差异。RTOG0225 临床研究处方剂量的分割方案为鼻咽部 GTV 70Gy/33F, CTV59.4Gy/33F, 颈部 GTV 总量达 70Gy, CTV 达 50.4Gy。

思路 3: 根据我国鼻咽癌 IMRT 靶区及剂量设计指引(草案),鼻咽癌靶区的勾画需以 MRI 作为基本的影像学参照。靶区设置如下:

1. 靶区命名和设置

(1) 肿瘤靶区

GTV_{nx}: 影像学及临床检查可见的原发肿瘤部位及其侵犯范围。

GTV_{nd}: 符合诊断标准的颈部转移性淋巴结。

GTV_{rpn}: 咽后转移淋巴结*。

(2) 临床靶区

CTV1: 包括 (GTV_{nx}+GTV_{rpn}) +5~10mm** + 整个鼻咽腔黏膜及黏膜下 5mm。

CTV_{nd}: 包括 GTV_{nd}+需预防照射的颈部淋巴结分区。

CTV2: 涵盖 CTV1, 同时根据肿瘤侵犯的具体位置和范围适当考虑包括以下结构: 鼻腔后部、上颌窦后部、翼腭窝、部分后组筛窦、咽旁间隙、颅底、部分颈椎和斜坡, 具体解剖界限及范围可参照如下(表 3-2):

(3) 计划靶区

PTV: 上述对应各靶区外放 2~5mm(外放具体数值按各单位摆位误差确定)。



表 3-2 CTV2 边界和范围

边界	范 围
前界	鼻腔后部及上颌窦后壁前 5mm
后界	前 1/3 椎体和斜坡
上界	部分后组筛窦, 颅底区(蝶窦底壁、破裂孔及卵圆孔)
下界	第二颈椎椎体上缘, 包括整个鼻咽腔
侧界	包括翼突区、咽旁间隙, 颅底层面包括卵圆孔外侧缘

(4) 靶区说明

* 由于咽后淋巴结紧邻原发灶, 当咽后淋巴结转移时, 不论是否包膜外侵, 局部预防照射的靶区(CTV)界定按原发灶 CTV1、CTV2 处理。

** 外放的具体范围根据临床和解剖结构的特殊性可做适当的调整。

*** CTV2: 涵盖 CTV1, 主要是根据鼻咽解剖及肿瘤的生物学行为确定相应的 CTV2。

2. 颈部淋巴结 CTV 靶区设置参照如下(表 3-3):

表 3-3 鼻咽癌颈部淋巴结 CTV 靶区设置

淋 巴 结	需预防照射的颈部淋巴引流区域 CTVnd
N0 无任何肿大或可疑转移的淋巴结	双侧 II、III、Va 区
未达诊断标准的高危淋巴结	同侧 II ~ V 区, 对侧 II、III、Va 区
单颈淋巴结转移	同侧 II ~ V 区, 对侧 II、III、Va 区
双颈淋巴结转移	双侧 II ~ V 区
I b 区包括在 CTVnd 内的指征	(1) I b 区有转移性淋巴结, 或该区阳性淋巴结切除术后 (2) II a 区转移性淋巴结包膜外侵或直径 $\geq 3\text{cm}$ (3) 同侧全颈多个区域(≥ 4 个区域)淋巴结转移 (4) 鼻咽肿瘤侵犯鼻腔 $\geq$ 后 1/3、软硬腭、齿槽等

3. 靶区设置注意事项

(1) 除淋巴结术后及皮肤受侵犯者, 与 CTV 对应颈部的 PTV 不应超出皮肤, 一般距皮肤下 2 ~ 3mm。

(2) 行计划性新辅助化疗后 MRI 确认肿瘤缩小明显者, 应以化疗前的病灶影像勾画 GTVnx, 鼻咽腔内肿瘤突出部分可按照化疗后的实际退缩情况的影像勾画。

(3) GTVrpn、GTVnd 包膜无受侵者, 按化疗后实际退缩情况的影像勾画; 包膜外侵者, 按化疗后的影像勾画, 同时还应包括化疗前影像显示的外侵区域。

(4) CTVnd 包括需预防照射的颈部淋巴结分区。

4. 靶区处方剂量的推荐 定义及限制要求参照 RTOG 0615 的研究方案, 处方剂量定义: 为 95% 的 PTV 体积所接受的最低吸收剂量(表 3-4)。

表 3-4 鼻咽癌放疗处方剂量

PTV	单次剂量(Gy)	总处方剂量(Gy)
PGTVnx	2.10 ~ 2.25	≥ 66 (66 ~ 76)
PGTVrpn		
PGTVnd	2.00 ~ 2.25	≥ 66 (66 ~ 70)
PCTV1	1.80 ~ 2.05	60 ~ 62
PCTV2	1.70 ~ 1.80	50 ~ 56
PCTVnd		

处方剂量的计划评估要求: (1) PTV 接受 $\geq 110\%$ 处方剂量的体积 $< 20\%$; (2) PTV 接受 $\geq 115\%$ 处方剂量的体积 $< 5\%$; (3) PTV 接受 $< 93\%$ 处方剂量的体积 $< 1\%$; (4) PTV 外的任何地方不能出现 $> 110\%$ 的处方剂量



【问题 11】鼻咽癌正常组织的勾画和剂量限制标准

思路:理论上,所有的非靶区正常组织都是危及器官(organ at risk, OAR),但实际上根据 GTV、CTV 的位置及处方剂量的各异,危及器官亦有所不同。鼻咽癌患者需勾画的 OAR 包括脑干、颞叶、晶状体、眼球、视神经、视交叉、垂体、腮腺、颞颌关节、下颌骨、喉、舌、颌下腺、内耳、中耳等。

计划危及器官(planning organs at risk volume, PRV):与 PTV 类似,PRV 也是一个几何的概念,包括摆位误差及治疗间/治疗中危及器官的移动范围。

剂量限制标准:由于鼻咽部周围正常组织较多,过度地限制 OAR 的剂量,会造成靶区剂量分布不满意;限制标准过于宽松,无法达到优化剂量的目的。因此剂量限制标准应结合肿瘤的大小、位置、与正常组织器官的关系、治疗病史、有无化疗等多种因素考虑。优先考虑脑干和脊髓的限量,在靶区达到满意的剂量覆盖的同时,尽可能降低其他 OAR 的受照剂量。

根据 RTOG0615 的定义,鼻咽癌 IMRT 计划正常组织剂量限制标准见表 3-5。

表 3-5 鼻咽癌 IMRT 计划正常组织剂量限制标准(RTOG 0615)

名 称	处 方 剂 量
脑干	最高剂量<54Gy, PRV 的 V60<1%
脊髓	最高剂量<45Gy, PRV 的 V50<1%
视神经/视交叉	最高剂量<50Gy, PRV 最大剂量<54Gy
颞叶	最高剂量<60Gy, D1cc<65Gy
下颌骨/颞颌关节	最高剂量<70Gy, D1cc<65Gy
臂丛神经	最高剂量<66Gy
口腔(PTV 以外)	平均剂量<40Gy
耳蜗(侧)	V55<5%
眼球	最高剂量<50Gy
晶状体	最高剂量<25Gy*
垂体	平均剂量<50Gy
腮腺	平均剂量(至少单侧)<26Gy 或者双侧体积的 D20cc<20Gy 或至少单侧 V30<50%
食管/声门喉/环后区咽	平均剂量<45Gy
下颌下腺/舌下腺	尽可能减少受照剂量

* RTOG 0615 晶状体的剂量限制为最高剂量<25Gy, RTOG0225 中规定晶状体的受量尽可能低。国内各单位对晶状体的限量为最高剂量<8~10Gy。

【问题 12】鼻咽癌患者放疗期间注意事项?

思路 1:治疗过程中需定期评估肿瘤对治疗的反应。每周 1 次对患者进行查体。由于患者治疗过程中出现口腔和口咽部黏膜炎,患者难以配合间接鼻咽镜检查,对于鼻咽部原发肿瘤的评估依赖于电子鼻咽镜检查。图 3-8 和图 3-9 显示该患者放疗中以及放疗结束后电子鼻咽镜显

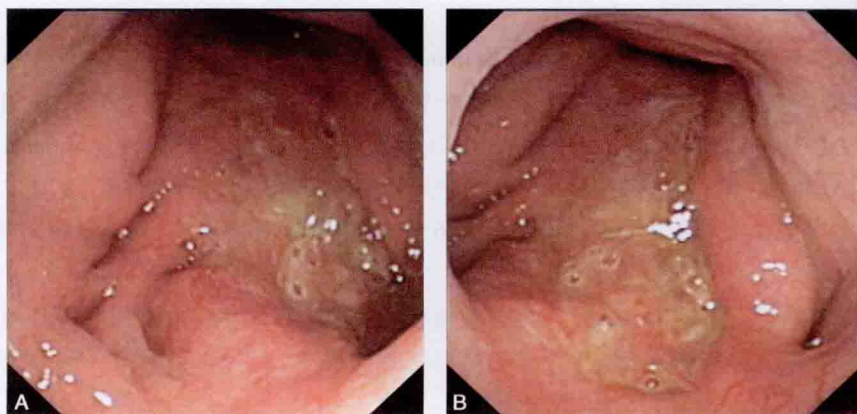


图 3-8 放疗 15 次电子鼻咽镜检查

A. 左侧;B. 右侧

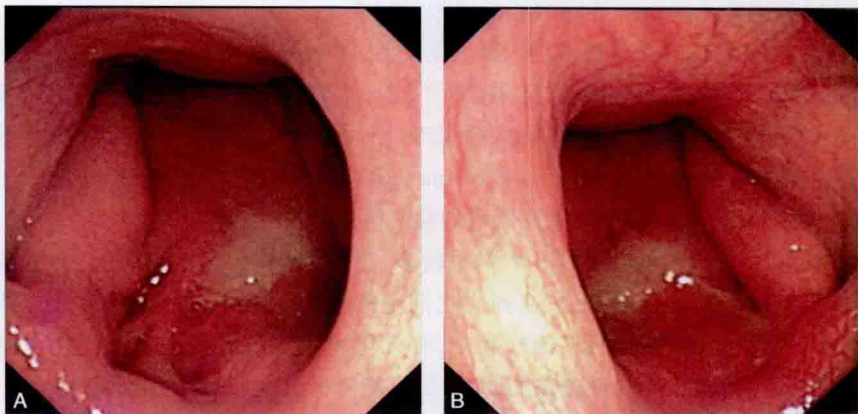


图 3-9 放疗结束电子鼻咽镜检查

A. 左侧;B. 右侧

示的鼻咽部肿瘤消退情况。颈部淋巴结的情况可以采用触诊评估。治疗前有颅神经受累的患者治疗过程中也需要每周评估一次症状体征改善的程度。

思路2:正常组织对治疗的反应需要定期评价,包括血液学毒性和非血液学毒性。鼻咽癌患者常出现的非血液学毒性包括:急性放射性皮炎、急性黏膜炎、口腔干燥、味觉改变、胃肠道反应和肝肾功能损伤等。依据 RTOG 急性毒性反应评价标准和 CTCAE 标准评价血液学和非血液学急性毒性。预防急性放射性皮炎需保持皮肤干燥和清洁、避免摩擦、避免使用肥皂等清洁剂、避免使用含金属基质的油膏、避免阳光照射,Ⅱ度以上急性放射性皮炎可使用芦荟霜、放射皮肤保护剂等外用药,Ⅲ度以上急性放射性皮炎可联合使用表皮生长因子、维生素 B₁₂ 喷剂等药物。急性放射性黏膜炎常见部位为软腭、口底、颊黏膜和舌侧缘,症状轻重不一,表现为轻度的充血至重度的黏膜溃疡和出血。勤漱口,保持口腔清洁对放射性黏膜炎有一定的预防作用,早期放射黏膜炎可使用利多卡因含漱减轻疼痛,局部可喷涂表皮生长因子,合并细菌感染可使用抗生素。

知识点

顺铂是第一代铂类抗肿瘤药物,其主要毒性为直接损伤肾实质(尤其是远曲小管),大剂量时应予以水化和利尿。其次,胃肠道反应也是顺铂的主要毒性之一,需要在使用前应用止吐药物加以预防。

知识点

通用不良事件术语标准(Common Terminology Criteria Adverse Events, CTCAE)第一版(CTC v1.0)于1984年制定,至今经历了多个版本的修订和完善;2009年5月,美国国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)和美国国立癌症研究院(National Cancer Institute, NCI)-生物医学信息学和信息技术中心对CTCAE v3.0进行了修订,发布了CTCAE v4.0,共包含790项不良反应条目。2010年6月,美国NCI再次更新,发布了最新版本CTCAE v4.03。

CTCAE中对于不良事件的定义为与所施行的医学治疗或程序有时间相关性的任何不利或者非预期的症状、体征(包括异常的实验室检查发现)、疾病,不论是否认为与医学治疗或者程序相关。

**知识点**

急性放射性皮炎和急性放射性黏膜炎是鼻咽癌患者放疗期间最常见的急性毒副作用。在放射治疗的第2~3周即出现皮肤红斑反应,随后出现干性和湿性脱皮,严重者甚至发生皮肤溃疡。随着高能射线的应用,由于高能射线的最大吸收剂量在皮下0.5cm以上,有效降低了皮肤的受量,皮肤的急性反应较常规放疗时代明显减少减轻。

急性放射性黏膜炎通常出现在放射治疗的第2周并贯穿整个治疗过程,并可能持续至放疗结束后2~3周。由于放射性黏膜炎作用的是黏膜的基底细胞,基底细胞的减少和存活的基底细胞的加速再增殖达到平衡时,患者可自觉咽痛稍有减弱。当基底细胞增生不能弥补死亡的细胞并且合并纤维素渗出时,则表现为白膜反应。

【问题13】影响鼻咽癌患者预后的因素有哪些?

思路:肿瘤相关的因素:

1. 肿瘤分期 包括T分期、N分期、M分期。肿瘤分期是最重要的预后因素,是为患者选择治疗方案最重要的依据。T、N、M的分期越晚,患者的预后越差。已有较多研究显示鼻咽部原发肿瘤体积、肿瘤PET检查的 SUV_{max} 以及外周血EBV-DNA拷贝数均是很强的不良预后因素,肿瘤体积越大、 SUV_{max} 或外周血EBV-DNA拷贝数越高,患者接受根治性放疗后失败的几率越高。

2. 患者相关的预后因素 女性鼻咽癌患者预后略优于男性。高龄患者的疗效相对较差。营养状况,包括治疗前血红蛋白浓度、血清白蛋白水平、患者身体质量指数均是影响预后的因素。

3. 治疗相关因素 靶区勾画准确程度,处方剂量以及实际获得的剂量水平,所采用的放射治疗技术,放射治疗实施的质量以及合理的综合治疗均会影响到患者的疗效。

以上因素在治疗过程中均需予以考虑,对治疗的方案选择,治疗强度调整均有指导意义,以期在规范化治疗的基础上实现个体化治疗。

知识点

个体化治疗:当前在肿瘤规范化治疗的前提下,由肿瘤生物学的异质性决定的癌症治疗的个体化治疗逐渐得到临床肿瘤医生的重视。依赖临床上的预后因素指导选择治疗方案是临床层面粗放型的个体化治疗。随着蛋白组学、基因组学、肿瘤遗传学等分子生物学技术的应用,传统的肿瘤临床治疗手段正在逐渐被以肿瘤分子标志物为指导的更为安全有效的个体化治疗所取代。

【问题14】局部晚期鼻咽癌患者中,诱导化疗和辅助化疗的地位?

思路1:几项大型的META分析均显示放疗联合各种形式的化疗治疗鼻咽癌,最大的获益来自于同期化疗。诱导化疗可以缩小肿瘤,减小放疗靶区,同时快速缓解鼻咽癌患者头痛、鼻塞等症状。依据NCCN指南,局部晚期鼻咽癌患者行诱导化疗后再接受放化疗作为3类推荐。ESMO指南推荐根据患者的一般情况、KPS评分以及对治疗的耐受程度综合评价患者能否接受诱导化疗。

思路2:来自鼻咽癌高发区的Ⅲ期随机对照临床研究显示同步放化疗后加辅助化疗与同步放化疗相比,局部晚期鼻咽癌患者无明显获益,但该患者依从性较差,可能无法全面评价辅助化疗的价值;在NCCN指南中,同步放化疗+辅助化疗推荐级别高于同步放化疗,但两者均是局部晚期鼻咽癌的标准治疗方案。局部晚期患者的治疗结局差异较大,越来越多的临床医师认识到局部晚期并不是预后均一的整体,根据预后指标进行危险分级,探索诱导化疗和辅助化疗的价



值,是今后的发展方向。

知识点

放疗前诱导化疗,从理论上推测,可能获得以下几方面临床获益:①肿瘤血管未受任何影响,化疗药物进入肿瘤的浓度相对较高,有可能改善肿瘤局控率,进而提高生存率;②迅速缓解患者症状,提高治疗依从性;③缩小肿瘤以及减轻肿瘤负荷,减少照射范围和降低放疗剂量,有利正常组织器官功能的保护;④诱导化疗在放疗前执行,患者的耐受性较好,依从性较高,提高整体的治疗强度,有效杀死亚临床转移病灶。

知识点

辅助化疗的目的在于通过杀灭放疗后局部残留的肿瘤细胞及全身亚临床转移病灶,提高局控率,减少远处转移,提高长期生存率。

【问题 15】分子肿瘤标记物检验对临床治疗有何指导意义?

思路:患者的电子鼻咽镜和触诊结果,临床评价患者肿瘤达到全消。该患者治疗前 EBV DNA 拷贝数为 0,治疗结束时亦为 0。结合该患者的临床分期、近期疗效以及分子肿瘤标记物 EBV DNA 的检验结果,主管医师未予该患者行辅助化疗。

知识点

EBV DNA 属于肿瘤源性 DNA。治疗前血浆 EBV DNA 的基线浓度与肿瘤负荷呈正相关,与疾病预后呈负相关;初治鼻咽癌治疗后持续存在可测得的 EBV DNA 是预后的不良因素;随访期间 EBV DNA 由 0 转为可测,提示肿瘤复发或转移可能。血 EBV DNA 浓度能很好地辅助影像学手段,监测不同时期血中 EBV DNA 拷贝数在鼻咽癌早期诊断、临床分期、疗效监测、预后判断等方面有重要的临床意义;采用 EBV DNA 数值对患者进行风险分级,有望用于制定分层治疗策略和实现个体化治疗。

【问题 16】靶向治疗在鼻咽癌治疗中的地位?

思路:肿瘤分子靶向治疗(molecular targeted therapy)逐渐成为抗肿瘤治疗中的新兴手段。在鼻咽癌靶向治疗中研究最热的两个靶点分别是表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)。EGFR 在 80%~90%的鼻咽癌组织中高表达,研究表明 EGFR 高表达与鼻咽癌不良预后相关,VEGFR 在 40%~70%的鼻咽癌患者中过表达,而 VEGFR 过表达的患者远处转移的发生率高、生存期短。靶向 EGFR 或 VEGFR 成为鼻咽癌治疗的理想策略。目前临床用药主要有:EGFR 单克隆抗体(西妥昔单抗、尼妥珠单抗等)、VEGF 单克隆抗体(贝伐单抗)以及小分子酪氨酸激酶抑制剂(吉非替尼、索拉非尼等)。

大部分分子靶向药物在局部区域晚期鼻咽癌中的应用研究尚处于临床试验阶段。一项尼妥珠单抗加放疗同步治疗局部晚期鼻咽癌的多中心前瞻性 II 期临床研究结果提示对于 EGFR 高表达的鼻咽癌患者,放疗+尼妥珠单抗较单纯放疗可提高 3 年总生存率,且副反应轻微。因此 2007 年中国国家食品药品监督管理局已通过尼妥珠单抗作为晚期鼻咽癌与放疗同时使用的单抗。目前,尼妥珠单抗联合同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的 III 期大规模临床研究正在开展,以比较尼妥珠单抗联合同步放化疗对比同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的安全性及疗效,其结果值得期待。



对于高危鼻咽癌患者,同期放化疗的基础上联合西妥昔单抗也显示了很好的治疗耐受性以及较好的疗效。

【问题 17】后装治疗在鼻咽癌治疗中的适应证包括哪些?

随着核技术科学、放射物理学和计算机技术的进步,现代近距离治疗日益朝微型化和精确化方向发展。近距离后装放疗和外照射相比具有剂量分布适形度高、分次剂量大的优点,适宜用于计划性外照射后局部推量放疗、外照射后残留病灶推量放疗以及复发病灶的放疗。

【问题 18】手术治疗在鼻咽癌治疗中的适应证包括哪些?

以下几种情况可考虑对鼻咽原发病灶切除和(或)颈淋巴结清扫术:

1. 放疗后较局限的鼻咽局部复发病灶。
2. 根治性放疗后 3 个月较局限的鼻咽局部残留病灶。
3. 根治性放疗后颈部淋巴结残留或者复发。

【问题 19】其他期别鼻咽癌的治疗原则是什么?

思路 1:早期鼻咽癌:大部分早期患者可采用单纯放疗根治性治疗。2014 版 NCCN 指南中建议 T1N0M0 的患者行单纯放疗,Ⅱ期的患者行放化综合治疗。随着 IMRT 的应用,鼻咽癌的总体治疗效果有所提升,Ⅱ期患者接受单纯放疗能达到满意的生存结果,因此国内对于Ⅱ期患者是否行放化疗综合治疗仍有一定的争议。

思路 2:初诊远处转移的鼻咽癌:化疗是初诊远处转移鼻咽癌患者主要的治疗方法,能够取得较高的客观缓解率和较长的疾病缓解期,部分患者还可以获得长期生存。一线治疗推荐采用含铂双药方案。二线治疗的选择,根据以往治疗的方案而定。在全身化疗将病灶控制之后,可以考虑对原发灶进行高姑息放疗,对主要转移病灶进行放疗或者手术切除。唑来膦酸可以有效地减少骨转移患者的骨相关事件。

初诊远处转移鼻咽癌患者预后呈现高度异质性。转移病灶的部位和个数,患者的一般情况等均显著影响患者的预后,个体化治疗在Ⅳ期鼻咽癌中有较大的探索空间。

思路 3:复发鼻咽癌:随着影像学的发展和 IMRT 技术的应用,原发鼻咽癌的局部区域控制率明显提高。鼻咽癌 IMRT 治疗后的长期生存结果显示,5 年局部复发率约 10%,区域复发率约 5%,复发的几率较二维常规放疗时代明显下降。

复发鼻咽癌可供选择的治疗方法有很多,但治疗效果仍然差强人意;各种手段都有其优势和明显的局限性,并且缺乏高度个体化的治疗方案选择指南。依据以往的文献研究,一般情况较差,KPS 评分较低的患者适应接受最佳营养支持治疗;一般情况较好的患者,可根据分期选择治疗方案,早期的患者再程放疗和手术挽救治疗效果均较为理想,局部晚期患者需要联合放化疗,根据病灶大小、位置、复发间隔时间等选择放化疗方案、放疗技术和处方剂量等。

第四步:治疗结束评估和随访

患者治疗过程顺利,按计划完成了治疗。放疗结束时完成了电子鼻咽镜检查、专科体格检查以及 EBV-DNA 拷贝数化验,显示肿瘤已全消,EBV-DNA 拷贝数为 0。

根据 RTOG 急性毒性反应评价标准,血红蛋白下降达 1 级,口腔咽喉部急性黏膜炎 3 级,射野内皮肤反应 1 级,口干 2 级,味觉减退 2 级,胃肠道反应 2 级。

放疗结束后 3 个月复查鼻咽+颈部 MRI 显示鼻咽部肿瘤已全消,颅底骨质破坏尚未完全修复,颈部未见明显肿大淋巴结(图 3-10)。



图 3-10 治疗后 3 个月 MRI 检查

A. 横断面; B. 矢状面; C. 冠状面, 图中显示均为 T1WI 增强序列图像

【问题 20】治疗结束后, 患者该如何随访?

思路:鼻咽癌患者治疗后 3 年内, 每三个月返院随访一次; 3 ~ 5 年内, 每六个月随访一次; 5 年后, 每年随访一次。推荐随访的内容包括根据体检和影像学检查评估肿瘤控制情况, 如有可疑的症状和体征, 应着重检查。

强调评估和记录治疗后期副反应以及患者的生存质量; 放疗晚期毒性主要包括皮肤和软组织纤维化, 口干、放射性龋齿, 颞颌关节功能障碍, 放射性听力损伤, 放射性颅神经损伤和放射性脑损伤; 晚期毒性根据 RTOG 晚期毒性分级标准评价, 生存质量的评价依赖于生存质量的量表; 必要时可对脏器功能进行评估, 例如甲状腺功能的评估。若患者有言语、听力或吞咽功能障碍, 需提供康复治疗的建议。

知识点

生存质量是不同文化和价值体系中的个体对于他们的目标、期望、标准以及所关心的事情有关的生存状况的体验。鼻咽癌患者治疗前后生存质量较正常人恶化。现代化的诊治技术提高了鼻咽癌患者的生存率。鼻咽癌患者生存期延长致使其生存质量备受关注。目前用于鼻咽癌患者生存质量评测的量表包括普适性量表 (SF-36、WHO QOL-100)、癌症患者的通用量表和头颈部肿瘤综合量表 (EORTC QLQ-C30/H&N35、FACT-H&N、QLICP) 以及头颈部肿瘤放射治疗量表 (QOL-RTI/H&N) 等。EORTC 生存质量研究小组正在开发鼻咽癌量表的辅助模块 QLQ-NPC42。

知识点

腮腺的浆液腺泡细胞对射线敏感, 易受放射损伤。鼻咽癌患者在放疗的第 1 周即可出现口干反应。放射性口干是鼻咽癌患者常见的急性和晚期的放射性毒副反应。放射结束后腮腺功能的恢复程度与腮腺受照射剂量显著相关。IMRT 技术的应用显著减少了中重度口干的发生率。由于口干可以引发感染、龋齿, 甚至咀嚼、吞咽和说话困难, 因此随访期间口干的患者可采用人工唾液替代物缓解放射性口干导致的症状。



知识点

鼻咽肿瘤和放射损伤均可以导致听力下降。放射损伤导致的听力下降包括分泌性中耳炎导致的传导性听力下降和耳蜗损伤导致的感音神经性听力下降。感音神经性听力下降目前尚没有标准的治疗方案,采用激素可能可以减少内耳水肿和炎症,但疗效不肯定。减少感音性听力下降最好的方法是限制听觉系统、尤其内耳的放疗剂量。依据 2010 年 QUANTEC 推荐标准,耳蜗平均剂量 $\leq 45\text{Gy}$ 时,4kHz 时的听力损伤发生率 $<30\%$;合并使用顺铂时,限制剂量需进一步降低。

知识点

放射性颞叶损伤严重程度不一,从没有症状至进行性不可逆的感觉、运动神经功能障碍、癫痫发作,严重者可致死。放射性颞叶损伤的机制尚未完全明了,少突胶质细胞和血管内皮细胞均有可能是靶细胞。放射性颞叶损伤发生几率和颞叶受照剂量显著相关。IMRT 技术对放射性颞叶损伤影响是近年来的研究热点,RTOG 0615 推荐最高剂量 $<60\text{Gy}$,D1cc $<65\text{Gy}$ 作为颞叶的限制剂量。皮质类固醇、神经营养药、血管扩张药、高压氧治疗以及手术治疗均在放射性颞叶损伤的治疗中有一定的作用,但总体的治疗效果不理想;目前抗血管生成的单克隆抗体贝伐单抗对放射性脑病也显示出一定的疗效。

(马 骏)

参考文献

1. Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet, 2005, 365 (9476) :2041-2054.
2. Grégoire V, Eisbruch A, Hamoir M, et al. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. Radiother Oncol, 2006, 79 (1) :15-20.
3. 中国鼻咽癌临床分期工作委员会. 2010 鼻咽癌调强放疗靶区及剂量设计指引专家共识. 中华放射肿瘤学杂志, 2011, 20(4) :267-269.
4. Langendijk JA, Leemans CR, Buter J, et al. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. J Clin Oncol, 2004, 22 (22) :4604-4612.
5. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Version 1. 2014.
6. 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 multicenter randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2012, 13 (2) :163-171.
7. Zhang L, Chen QY, Liu H, et al. Emerging treatment options for nasopharyngeal carcinoma. Drug Des Devel Ther, 2013; 7:37-52.
8. Su SF, Han F, Zhao C, et al. Treatment outcomes for different subgroups of nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiation therapy. Chin J Cancer, 2011, 30(8) :565-573.

附录 鼻咽癌的分期

1. 国际分期 1988 年国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)和美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)统一了这两个机构的分期系统,形成了鼻咽癌 UICC/AJCC 分期第 4 版,1997 年和 2002 年分别修订为第 5 版和第 6 版。UICC/AJCC 于 2009 年 12 月推出第 7 版恶性肿瘤 TNM 分期,包括鼻咽癌分期,于 2010 年 1 月起实施

具体标准如下:

- T 分期



T1:局限于鼻咽、鼻腔、口咽,无咽旁间隙侵犯

T2:咽旁侵犯

T3:侵犯骨结构和(或)鼻窦

T4:侵犯颅内和(或)脑神经、下咽、眼眶、颞下窝或咀嚼肌间隙

• N 分期

N0:未触及淋巴结

N1:锁骨上窝以上单侧颈部淋巴结转移,单侧或双侧咽后淋巴结转移;且最大直径 $\leq 6\text{cm}$

N2:锁骨上窝以上双侧颈部淋巴结转移,且最大直径 $\leq 6\text{cm}$

N3a:颈部转移淋巴结的最大直径 $> 6\text{cm}$

N3b:锁骨上窝淋巴结转移

• M 分期

M0:无远处转移

M1:有远处转移

• 临床分期

I 期:T1N0M0

II 期:T1N1M0, T1 ~ 2N1M0

III 期:T3N0 ~ 2M0, T1 ~ 2N2M0

IV A 期:T4N0 ~ 2M0

IV B 期:任何 T, N3M0

IV C 期:任何 T, 任何 N, M1

2. 中国分期 1959 年天津分期是国内第一个鼻咽癌分期标准,以后依次使用了 1965 年的上海分期、1979 年的长沙分期以及 1992 年福州分期。中国鼻咽癌临床分期工作委员会在 2008 年全国肿瘤放射治疗、放射肿瘤物理学学术年会上对我国的鼻咽癌 92 分期的修订内容进行了充分讨论和达成共识,并在大会的鼻咽癌分期修订专题讨论会上通过了“鼻咽癌 2008 分期”方案,并建议在全国推广使用。

• 检查手段

鼻咽与颈部肿瘤侵犯范围的评价主要依赖于 MRI;因我国社会经济水平尚不允许鼻咽癌患者普遍接受 PET/CT 检查,建议仍将胸部平片或 CT 扫描、骨扫描、腹腔超声波检查作为目前远处转移的常规影像学检查方法。

• T 分期

T1:局限于鼻咽

T2:侵犯鼻腔、口咽、咽旁间隙

T3:侵犯颅底、翼内肌

T4:侵犯颅神经、鼻窦、翼外肌及以外的咀嚼肌间隙、颅内(海绵窦、脑膜等)

• N 分期(淋巴结分区标准参照表 3-1)

N0:影像学及体检无淋巴结转移证据

N1a:咽后淋巴结转移

N1b:单侧 I b、II、III、V a 区淋巴结转移且直径 $\leq 3\text{cm}$

N2:双侧 I b、II、III、V a 区淋巴结转移,或直径 $> 3\text{cm}$,或淋巴结包膜外侵犯

N3:IV、V b 区淋巴结转移

• M 分期

M0:无远处转移

M1:有远处转移(包括颈部以下的淋巴结转移)

• MRI 颈部转移淋巴结诊断标准

a) 横断面图像上淋巴结最小径 $\geq 10\text{mm}$

b) 中央坏死,或环形强化

c) 同一高危区域 ≥ 3 个淋巴结,其中一个最大横断面的最小径 $\geq 8\text{mm}$ (高危区定义:N0 者,II 区;N+ 者,转移淋巴结所在区的下一区)

d) 淋巴结包膜外侵犯(征象包括淋巴结边缘不规则强化;周围脂肪间隙部分或全部消失;淋巴结相互融合)

e) 咽后淋巴结:最大横断面的最小径 $\geq 5\text{mm}$

• 临床分期



I 期:T1N0M0

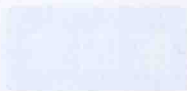
II 期:T1N1a~1bM0,T2N0~1bM0

III 期:T1~2N2M0,T3N0~2M0

IVa 期:T1~3N3M0,T4N0~3M0

IVb 期:任何 T、N 和 M1

鼻咽癌



【学习要点】

1. 鼻咽癌是我国高发恶性肿瘤中发病率居第二位, 属头颈部恶性肿瘤的第四位。(1)
2. 鼻咽癌为恶性肿瘤, 具有浸润性、转移性、复发性和耐药性。(2)
3. 鼻咽癌的临床特点: 早期症状隐匿, 易误诊; 晚期症状明显, 易误诊。(3)
4. 鼻咽癌的诊断: 根据病史、临床表现、体格检查、影像学检查、病理学检查等。(4)
5. 鼻咽癌的治疗: 以放疗为主, 手术为辅, 化疗为辅。(5)
6. 鼻咽癌的预后: 早期发现, 及时治疗, 预后较好; 晚期发现, 预后较差。(6)
7. 鼻咽癌的预防: 注意饮食卫生, 避免接触致癌物质。(7)
8. 鼻咽癌的随访: 治疗后定期随访, 监测复发和转移。(8)
9. 鼻咽癌的康复: 治疗后注意营养, 增强体质。(9)
10. 鼻咽癌的心理: 保持乐观心态, 积极配合治疗。(10)

第四章 口腔癌

口腔为消化道起始部位,向后向下与口咽相连。前界由上下唇组成的口裂构成,后界借软腭、咽前柱、舌轮廓乳头与口咽分开;上界为硬腭,下界为口底,两外侧壁由颊部构成并与牙龈相延续。按照 UICC 标准,口腔包括以下几个解剖部位:颊黏膜(上下唇内侧黏膜、颊黏膜、磨牙后区域、上下颊龈沟)、上牙槽牙龈、下牙槽牙龈、硬腭、舌(包括舌背面、舌腹面和舌两侧缘)、口底。

口腔癌是一组病,是常见的头颈部恶性肿瘤,在国内,口腔癌约占全身恶性肿瘤的 1.9% ~ 3.5%,约占头颈部恶性肿瘤的 4.7% ~ 20.3%,居头颈部恶性肿瘤的第二位。男性较女性发病率高(约为 3 ~ 4:1)。

目前较公认口腔癌的发病可能与口腔黏膜白斑(或红斑)、长期异物刺激(义齿)、饮酒、嚼槟榔、吸烟、紫外线(唇)与电离辐射等有关。尽管口腔的所有部位都非常容易看到和摸到,而且口腔病变的检查手段也较为简单,但由于疏忽或没有很好的口腔癌筛查体系,口腔癌患者就诊时,晚期病例较多。

口腔癌中,舌癌最常见,其次为牙龈、颊黏膜癌,再次为口底癌和磨牙后三角区发生的肿瘤。口腔癌的病理类型以鳞癌为主,且常常伴有与肿瘤有关的黏膜改变,大部分口腔癌都是原发于口腔黏膜表面。早期的黏膜病变仅感觉黏膜粗糙,或表现为几乎无症状的表浅的结节,或较软、较表浅的溃疡。晚期病变常常浸润深部结构如肌肉和骨,与周围器官粘连固定,甚至出现疼痛、影响患者讲话,可出现吞咽困难及痰中带血等。口腔癌的淋巴结转移率约为 36%,而且与病变部位及病期有关,颈部转移率自高到低依次为舌、口底、下牙龈、颊黏膜、上牙龈、硬腭和唇。口腔癌一般较晚出现远处转移,大多数死于远处转移的患者也同时合并锁骨以上区域的局部或区域复发。

【诊疗过程】

(1) 详细询问患者的发病过程和疼痛、吞咽困难及痰中带血等症状及与之相关的病史、诊疗经过、目前状况等。

(2) 仔细观察黏膜有无红斑、白斑、黏膜粗糙、溃破、结节,细致、全面地对全部口腔黏膜进行触诊检查,特别是舌和口底(需双合诊),以了解肿瘤的部位和范围特别是黏膜下浸润或深部浸润的程度及范围,了解口底肿物与颌下腺的关系。

(3) 原发灶和(或)颈部转移淋巴结活检以确诊及了解病理类型,淋巴结的活检最好能完整切除淋巴结,尽量避免切取活检;直接或间接的全部头颈部黏膜检查以排除第二原发癌。

(4) 口腔增强 CT/MRI 检查包括口腔及相关淋巴引流区,确定肿瘤的侵犯范围、程度及与颌骨的关系(下颌骨受侵与否)。胸部 CT 或胸片了解有无肺转移及第二原发癌(肺),颈部及腹部超声检查了解颈部淋巴结转移(作为疗效评价和随诊的对比)及肝、腹膜后淋巴结情况。

(5) 气管镜、下咽及食管造影或食管镜检查以除外第二原发癌。

(6) 询问是否有其他内科合并症。

(7) 搜集整理所有检查资料,明确分期和一般状况评估。

(8) 口腔处理包括洁齿及患牙的填充或拔除,减低或减少放射治疗并发症的发生几率。

(9) 早期病变多选择手术治疗或放射治疗,中晚期病变多选择化疗。

(10) 治疗后进行疗效评价,给予患者治疗后指导建议,定期随访。



【临床关键点】

- (1) 舌癌的诊断需要病理诊断证实。
- (2) 舌 MRI/增强 CT 是诊断舌癌、明确分期的重要影像学检查手段。
- (3) 舌癌的诊断要注意排除第二原发癌。
- (4) 舌癌的治疗与分期密切相关,早期病变多选择手术治疗或放射治疗,中晚期病变多选择放化疗。
- (5) 舌癌治疗的评价遵循 WHO 或 RECIST 实体瘤评价标准。
- (6) 舌癌的预后与分期及淋巴结转移与否有关。
- (7) 定期随访是舌癌诊疗的重要组成部分。

女性患者,28岁,以“反复左舌肿物伴疼痛1年”为主诉入院。

1年前无意中发现舌左侧缘肿物,约黄豆大小,表面粗糙,伴异物感及轻度疼痛感,无舌运动障碍,无发热,口腔其他部位黏膜无破损,无周期性发作的溃疡面,无张口困难等不适,就诊于当地医院,考虑口腔炎症,予以抗感染治疗后肿物消退,此后肿物反复出现,多次抗感染治疗后未能再消退,后肿物进行性增大,累及舌前端,自发性疼痛明显,向耳颞处放射痛,舌运动稍受限,伴口音含糊。予口服止痛药无明显好转。7天前就诊于当地某三甲医院,行舌肿物活检病理示:(舌)高分化鳞状细胞癌。

查体:卡氏评分80分,神志清楚,左颈可触及1枚肿大淋巴结,大小约2cm×1cm,质韧,无触痛,锁骨上、腋窝等浅表淋巴结无肿大。口唇无苍白,左侧舌缘中段见肿物隆起,大小约3cm×2cm,表面凹凸不平,伴溃疡占位,肿物过中线,未累及扁桃体,舌肌僵硬,舌运动稍受限(图4-1)。鼻咽未见肿物隆起,颅神经检查正常。双肺呼吸音清,未及干湿性啰音。心律齐,各瓣膜区无异常杂音。腹软,全腹无压痛、反跳痛。双下肢无水肿。

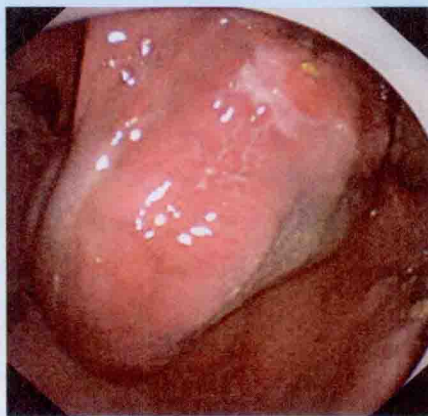


图4-1 舌癌大体表现

【问题1】舌癌的主要临床表现是什么?

思路1:舌是一个与咀嚼、吞咽、语言和味觉有关的肌性器官。舌口腔部为舌前2/3区域。舌肌分为舌内肌(起止于舌内)和舌外肌(起于骨止于舌内)。血供主要来自舌动脉(终末支:舌下动脉和舌深动脉)。淋巴引流:舌的淋巴管经不同途径引流至颈深淋巴结及二腹肌淋巴结,一部分(舌体前1/3)可引流至颌下淋巴结。舌癌的临床表现与舌的解剖及舌的功能密切相关。

思路2:舌癌的好发部位为舌侧缘,其次为舌腹和舌背,而发生于舌尖者最少。多表现为溃疡和肿物,且逐渐增大,可合并局部疼痛或同侧耳牵扯痛。晚期病变由于舌深部肌肉的广泛受侵而引起舌活动受限,此时病人则出现吞咽困难和言语困难。

知识点

舌癌的临床特点

1. 舌癌的发病与口腔卫生差、酗酒、过量吸烟等因素有关。
2. 早期症状 可表现为长期不愈合的浅溃疡,伴或不伴疼痛,或结节状肿物触之易出血,或浸润性生长伴溃疡形成。



3. 晚期症状 可出现局部肿物变硬、固定并侵犯邻近结构,当肿瘤侵及舌神经时,可出现同侧耳痛、唾液分泌增多。当肿瘤侵犯范围较大或固定时,患者可出现舌活动受限、说话和吞咽困难。

4. 患者常死于局部肿瘤未控所致的出血、恶病质、吸入性肺炎和其他并发症。

5. 舌癌是口腔癌中最易出现颈部淋巴结转移的肿瘤,最常受累的淋巴结是二腹肌淋巴结,其次为颌下淋巴结和中颈淋巴结。

【问题2】门诊应该进行哪些检查?

思路:对于恶性肿瘤的检查,一般分为局部检查和全身检查,局部检查主要评估肿瘤的侵犯范围和深度以及区域淋巴结转移状态。舌癌一般采用 MRI 和(或)CT,确诊依赖于活检证实。全身检查主要评估肿瘤是否存在身体其他部位转移,有胸片或胸部 CT、腹部超声,颈部彩超对颈部淋巴结的诊断和可疑淋巴结的动态观察具有一定价值。气管镜、下咽及食管造影或食管镜检查对除外第二原发癌具有重要作用。常规的血液检查包括血常规、生化、LDH 等。

知识点

1. 舌癌常伴有邻近器官浸润,口腔 MRI 能较好显示肿瘤侵犯范围,可作为分期依据。
2. 舌癌最易出现颈部淋巴结转移,颈部彩色超声多普勒检查对颈部淋巴结(伴有动脉血流)的诊断和可疑淋巴结的动态观察有一定价值。
3. 舌癌远处转移较为少见,常见远处转移器官为肺、肝、骨,胸腹部 CT 及骨 ECT 对排除远处转移有一定价值。
4. 19% 患者在不同阶段出现第二原发癌,且大部分位于上消化道和上呼吸道,气管镜、食道镜、食道造影有助于排除第二原发癌。

辅助检查

该患者入院前已于当地三甲医院行病理活检,入院后行舌 MRI,影像所见:舌左侧见片状异常信号影,T2WI 呈高信号,T1WI 呈低信号,DWI 呈高信号,增强后可见强化,最大横断面大小约为 3.3cm×1.8cm。双颈见多发淋巴结,较大者位于左侧,最大横断面大小约为 1.1cm×0.6cm。鼻咽壁右侧后壁略增厚。双侧上颌窦、筛窦见长 T1 长 T2 信号。影像诊断:1. 考虑舌癌并双颈多发淋巴结肿大;2. 鼻咽壁增厚,考虑炎性增生;3. 鼻旁窦炎症。(图 4-2)

胸部 CT 平扫示:纵隔各大血管结构显示清楚,纵隔淋巴结待增强后观察,肺门结构清晰,气管、左右支气管及各段叶支气管开口无狭窄,管壁无明显增厚。双肺野未见明显实质性病灶。胸壁光整,未见胸水征。影像诊断:双肺未见明显异常。

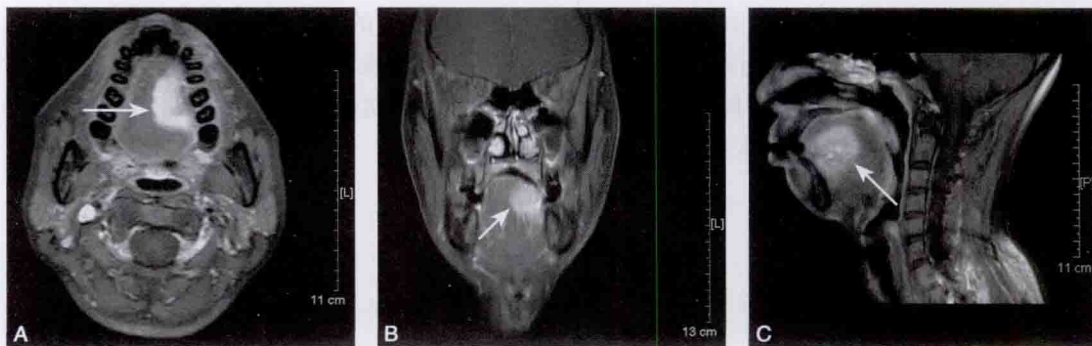


图 4-2 舌癌 MRI 表现

A. T1 增强相,轴位;B. T1 增强相,冠状位;C. T1 增强相,矢状位



【问题3】该患者的诊断和分期?

思路1:舌癌的确诊需要依靠病理诊断,该患者入院前已于当地医院行组织病理活检,病理提示:(舌)高分化鳞状细胞癌。

思路2:分期采用2010年第七版AJCC分期,见章末附录。

舌肿物侵犯舌深部肌肉,确定为T4a;双颈多发淋巴结肿大,且最大径 $\leq 6\text{cm}$,确定为N2c;常规检查未发现远处转移,定为M0。

根据患者的分期检查和分期标准诊断为:

1. 舌高分化鳞癌侵犯舌深部肌肉伴双颈淋巴结转移 T4aN2cM0 IVa期;
2. 鼻旁窦炎。

知识点

诊断时的分期是最佳的生存预测因素,附录中显示了由美国癌症联合委员会(AJCC)制定的关于口腔肿瘤的2010年第七版TNM分期。通常来说,I期或II期的病变原发肿瘤相对较小,且没有淋巴结转移。III期和IV期的病变意味着原发肿瘤较大,且侵犯下方组织结构和(或)转移至局部淋巴结。就诊时远处转移并不多见。一般情况下局部晚期肿瘤(III期或IV期)患者的生存率不到早期患者的50%。

【问题4】舌癌需要与哪些疾病鉴别?

舌癌常与白斑、结核性溃疡、口腔其他肿瘤、颈部淋巴结反应性增生及颈部淋巴结结核等鉴别。

1. 白斑 常发生于唇、舌、牙龈、颊部等部位,通常稍高于黏膜表面,由上皮增生和过度角化而形成,患者可自觉有粗涩感,Ⅲ度白斑通常被看做癌前病变,需行组织病理检查以明确。

2. 结核性溃疡 好发于舌背,通常溃疡表浅、表面不平、边缘不齐,常见灰黄色渗出液,患者可自觉疼痛,患者常有结核病病史。完善影像学检查、试验性抗结核治疗有助于鉴别诊断,必要时可行活组织检查。

3. 口腔部其他肿瘤 唇癌、口底癌、颊黏膜癌等可根据发生部位及临床表现不同加以鉴别,对于口腔良性肿瘤,可予完善病例活检后加以鉴别。

4. 颈部淋巴结反应性增生 是最常见的颈部淋巴结肿大的病理改变,常见于感染性疾病。需要避免将舌癌颈部淋巴结转移误诊为淋巴结反应性增生(炎性淋巴结)。

5. 颈淋巴结结核 舌癌容易发生颈部淋巴结转移,当舌癌肿瘤隐匿时,颈部淋巴结转移易被误诊为淋巴结结核,应根据有无结核病史、结核症状加以鉴别,因此颈部肿块就诊时必须详查鼻咽、喉、食管、肺等部位。

该患者住院后经过多学科综合查房讨论,诊断为:

1. 舌高分化鳞癌侵犯舌深部肌肉伴双颈淋巴结转移 T4aN2cM0 IVa期;
2. 鼻旁窦炎。

【问题5】如何进行治疗决策?

思路1:治疗决策需要综合患者的肿瘤分期,有无手术指征,以及患者的身体情况和治疗意愿。严重的内科并发症使得患者不能耐受手术或者患者拒绝手术意愿均需在治疗决策中加以考虑。

思路2:舌癌的治疗目的是提高患者生存率和器官功能保全率。肿瘤分期是治疗决策的主要考虑因素,该患者系T4aN2cM0 IVa期,按照2014NCCN指南,该患者应该先手术,后根据术后病理及不良预后因素决定行术后放化疗或术后放疗。若患者有手术禁忌证或患者拒绝行手术



治疗,可考虑进入多中心临床研究,行根治性放化疗治疗。经与患者沟通后,患者同意先行手术治疗,酌情配合术后放化疗。

知识点

舌癌不良预后因素

按照 2014NCCN 指南,舌癌不良预后因素包括淋巴结包膜外受侵、切缘阳性、原发肿瘤 pT3 或 pT4、淋巴结 N2 或 N3、部分 pT2N0~1 疾病、IV 区或 V 区淋巴结转移、神经周围受侵、血管内瘤栓。

患者行原发灶切除及双颈部淋巴结清扫术,术后病理提示双侧淋巴结阳性且淋巴结包膜外受侵,EGFR 检测(+++),据 2014NCCN 指南,有选择 EGFR 抑制剂的指征,但该药目前不属于医保覆盖范围,患者经济上无法承受;据术后病理,有预后不良因素,拟行术后放化疗。

【问题 6】如何选择化疗方案?

思路:患者 KPS 评分 80 分,PS 评分 1 分,相关基线检查无化放疗禁忌证,采用高剂量顺铂单药化疗。

知识点

化疗方案选择

化疗方案选择应根据患者的特征(一般情况、治疗目的)选择个体化的化疗方案,据 2014 年 NCCN 指南,“全身化疗+同步放疗”可供选择的化疗方案包括:顺铂单药(推荐)(1 类证据);西妥昔单抗(1 类证据)、5-Fu/羟基脲、顺铂/紫杉醇、顺铂/5-Fu 输注、卡铂/5-Fu 输注、卡铂/紫杉醇(2B 类证据)。

学习
笔记

【问题 7】放射治疗技术的选择? 照射野、剂量如何设定?

思路 1:可采用 4~6MV 高能 X 线及 8~12MeV 电子线补充照射,术后放疗照射野应包括整个手术区和全颈,而且放疗应在伤口愈合后即开始,一般认为手术与放疗的间隔应<6 周。

思路 2:剂量设定:原发灶剂量 60~66Gy(2.0Gy/次),颈部受侵淋巴结区域:60~66Gy(2.0Gy/次),未受侵淋巴结区域:44~64Gy(2.0Gy/次)。

知识点

照射野设定

1. 原发灶野 应包括原发灶和双上颈淋巴结。上界:在含口含器,将舌压至口底状况下,应于舌面上 1.5~2cm。后界:至椎体后缘,应包括颈静脉链。前界:以避开下唇为度。下界:可在舌骨水平或根据颈部淋巴结的具体情况来定,原则上尽量不在转移淋巴结上分野。

2. 颈部野 包括中下颈和锁骨上区,一般采用颈部前切线野。颈部野可根据病变大小,与原发灶野在舌骨下缘、喉切迹或环甲膜处分野,下界至锁骨下缘,中间挡脊髓 2~2.5cm 宽。36~40Gy 后,将原发灶野的后界前移以避免脊髓继续推量。

知识点

体腔管照射技术及腔内近距离插植技术可用于早期浅表性病变的单纯治疗,或作为体外照射的局部加量手段。



思路3:IMRT 技术相比于常规放射治疗技术,有物理剂量分布的优势,可提高肿瘤局部控制和减少正常组织损伤,对于口腔中的舌癌行 IMRT 治疗,目前有越来越多的数据支持。

【问题8】舌癌放疗常见的并发症包括哪些?

口腔癌放疗的主要并发症为味觉减退、口干、口腔黏膜糜烂或溃疡,偶有放射性脊髓炎、放射性龋齿与颌骨骨髓炎发生。为了减少并发症的出现,放射治疗前应常规行口腔处理,包括洁齿和修补龋齿或拔除残根,拔牙后应使用抗生素,原则上休息 1~2 周才能开始放射治疗,以减少放射性骨髓炎的发生。在照射技术上,可采用高能 X 线或高能 X 线加组织间近距离治疗,以减少周围正常组织的过量照射,减少口干和放射性龋齿的发生。

【问题9】舌癌的预后如何?

小的黏膜表面的肿瘤无论手术或放射治疗均可获得满意的疗效,其 5 年生存率:T1 病变约为 80%~90%,T2 约为 50%。无论手术或放射治疗对 T3、T4 病变的局部控制率都较低,约为 25%~30%。对于晚期病变,特别是 N2、N3 的病例可采用同步放化疗,以期提高局部控制率。生存率与分期及淋巴结转移与否有关。性别与预后有一定的关系(女性患者的预后较男性略好)。放射治疗的局部控制率主要与肿瘤的大小和原发肿瘤的浸润深度有关,与肿瘤的分化程度关系不大。

【问题10】如何进行随访?

思路:

1. 病史和体格检查 第 1 年,每 1~3 个月一次;第 2 年,每 2~4 个月一次;第 3~5 年,每 4~6 个月一次;>5 年,每 6~12 个月一次。
2. 治疗后的 6 个月之内,对原发部位和颈部进行基线的影像学检查。
3. 如有临床症状,进行胸部影像学检查。
4. 颈部接受过放疗,每 6~12 个月检查一次促甲状腺激素(TSH)。
5. 如有临床指征,进行言语/听力和吞咽功能评估和康复治疗。
6. 建议戒烟、戒酒。
7. 行口腔科评价。

【问题11】其他期别肿瘤的治疗原则?

根据口腔癌 2014NCCN 指南,对于 T1~2N0 患者,首选原发灶切除±单侧或双侧颈清扫,若术后有不良预后因素,可进一步行术后放化疗或再切除或单纯放疗;对于拒绝手术的患者也可考虑行外照射±近距离照射,若有肿瘤残留可再行补救性手术。

T3N0 的患者行原发灶切除及对至少 I~III 区行选择性或改良根治性颈清扫,若有包膜外受侵和(或)切缘阳性,推荐术后放化疗,也可行再切除或放疗;若有除包膜外受侵和(或)切缘阳性外的其他预后不良因素,可行放疗或放化疗;若无术后不良因素,可只行术后放疗。

T4a 任何 N 和 T1~3N1~3 的患者,若有双侧颈部淋巴结转移(即 N2c),行原发灶切除及双侧颈清扫;若非 N2c 则行原发灶切除+同侧颈清扫±对侧颈清扫。若有包膜外受侵和(或)切缘阳性,推荐术后放化疗,也可行再切除或放疗;若有除包膜外受侵和(或)切缘阳性外的其他预后不良因素,可行放疗或放化疗;若无术后不良因素,可只行术后放疗。

部分 T4 病变、无手术指征或有手术禁忌证、或拒绝手术的晚期病例可考虑姑息性放射治疗。

(潘建基)

参考文献

1. 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等.肿瘤放射治疗学.第4版.北京:中国协和医科大学出版社,2008.
2. 崔念基,卢泰祥,邓小武.实用临床放射肿瘤学.广州:中山大学出版社,2005.



3. 汤钊猷. 现代肿瘤学. 第3版. 上海: 复旦大学出版社, 2012.
4. George Rodrigues, Vikram Velker, Lara Best. Radiation Oncology Primer and Review-Essential Concepts and Protocols. New York: Demos medical, 2013.
5. Eric K. Hansen, Mack Roach, III. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. 2nd Edition. Berlin: Springer Science+Business Media, 2010.
6. 朱广迎. 放射肿瘤学. 第2版. 北京: 科学技术文献出版社, 2011.

附录 口腔癌 AJCC(2010 年第七版)TNM 分期

原发肿瘤(T)

Tx 原发肿瘤不能评估 T0 无原发肿瘤证据

Tis 原位癌

T1 肿瘤最大径 $\leq 2\text{cm}$

T2 $2\text{cm} < \text{肿瘤最大径} \leq 4\text{cm}$

T3 肿瘤最大径 $> 4\text{cm}$

T4a 中等晚期局部疾病 * 肿瘤侵犯邻近结构[如穿透骨皮质(下颌骨或上颌骨)至舌的深部(外部)肌肉(颊舌肌、舌舌骨肌、舌腭肌和茎突舌肌),上颌窦,面部皮肤

T4b 非常晚期局部疾病 肿瘤侵犯咀嚼肌间隙、翼板或颅底和(或)包绕颈内动脉

* 注释:原发齿根的肿瘤仅侵犯浅表的牙/牙槽窝不足以分为 T4。

区域淋巴结(N)

Nx 区域淋巴结不能评估

N0 无区域淋巴结转移

N1 同侧单个淋巴结转移,最大径 $\leq 3\text{cm}$

N2 同侧单个淋巴结转移, $3\text{cm} < \text{最大径} \leq 6\text{cm}$;或同侧多个淋巴结转移,最大径 $\leq 6\text{cm}$;或双侧或对侧淋巴结转移,最大径 $\leq 6\text{cm}$

N2a 同侧单个淋巴结转移, $3\text{cm} < \text{最大径} \leq 6\text{cm}$

N2b 同侧多个淋巴结转移,最大径 $\leq 6\text{cm}$

N2c 双侧或对侧淋巴结转移,最大径 $\leq 6\text{cm}$

N3 转移淋巴结最大径 $> 6\text{cm}$

远处转移(M)

M0 无远处转移

M1 有远处转移

解剖分期/预后分组

0期 is N0 M0

I期 T1 N0 M0

II期 T2 N0 M0

III期 T3 N0 M0; T1 N1 M0; T2 N1 M0; T3 N1 M0

IVA期 T4a N0 M0; T4a N1 M0; T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N2 M0; T4a N2 M0

IVB期 T4b 任何 N M0; 任何 T N3 M0

IVC期 任何 T 任何 N M1

组织学分级(G)

Gx 级别无法评估

G1 高分化

G2 中分化

G3 低分化

G4 未分化

第五章 口咽癌

口咽部上起软腭腹侧,下至会厌谷,相当于二三颈椎水平。前方以舌腭弓及舌轮廓乳头与口腔为界。侧壁由舌腭弓、扁桃体和咽腭弓组成。后壁软组织覆盖于颈椎前。口咽部分为舌根、扁桃体区、软腭腹侧及咽后壁四个部分,侧面及后壁由咽缩肌包裹,与咽旁间隙及咽后间隙分隔。

口咽癌年发病率约为4.9/10万,常见于男性,好发年龄为50~60岁。男女比约为1.7:1。目前口咽癌的病因尚不明确,多数文献报道吸烟和饮酒是其发生的重要因素,其他危险因素也可能参与口咽癌的发生,如维生素缺乏、口腔卫生差、营养不良、白斑和增殖性红斑癌前病变等。

口咽部的恶性肿瘤,有上皮或腺体腺上皮来源的癌及中胚层来源的各种肉瘤和淋巴瘤。临床上以上皮来源的癌及恶性淋巴瘤为最多,其他少见。从发病部位上讲,以扁桃体区恶性肿瘤最常见,约占口咽部恶性肿瘤的60%左右,其次为舌根,占25%左右,发生于软腭部位的约为15%左右。

口咽肿瘤初期症状不明显,可有咽部不适及异物感。随肿瘤长大或破溃感染后开始出现咽痛,进食时加重,也可因舌咽神经反射造成内耳痛。如向咽侧侵犯,侵及翼内肌引起张口困难。向上累及鼻咽部,可以造成一侧耳闷、听力减退;舌根部侵犯累及舌神经或舌下神经则舌麻木、伸舌困难。颈部淋巴结转移多见,主要在上颈部、下颌角后。

【诊疗过程】

(1) 病史采集:通过仔细的病史询问,了解患者的首发症状,以及症状的持续时间和进展速度。询问有无明确诱因及容易诱发头颈部肿瘤的不良生活习惯,如烟酒嗜好及持续时间。一些重要的阴性体征,往往提示肿瘤侵犯的程度和对功能的影响程度,对临床分期和治疗原则的确定有重要意义。

(2) 原发灶及颈部淋巴结检查:在全身检查的基础上,应重点检查头颈部。包括应用间接喉镜、鼻咽喉镜明确原发肿瘤的部位及侵犯范围。口咽癌具有沿软腭及咽侧壁黏膜向周围浸润性生长并向深层浸润的特性,因此其局部浸润性病变更多较广泛,往往超出肉眼所见的黏膜病变。手指触诊检查常可检出超出肉眼所见的肿瘤浸润范围,且通过简单的指诊即可明确有无舌根和舌会厌谷的侵犯。口咽癌发生颈部淋巴结转移相当多见,在触诊时颈部淋巴结转移的阳性率占60%~75%。体检颈部时注意是否有肿大淋巴结以及肿大淋巴结部位,大小,活动度,疼痛,压迫,是否侵犯皮肤。

(3) 鼻咽喉镜、下咽部及颈部MRI或CT等影像学检查,判断局部病灶大小及侵犯范围,并获取病理诊断和肿瘤预后相关分子标志物检测。

(4) 胸片或胸部CT、腹盆腔超声或CT、骨扫描等,除外远处转移。

(5) 头颈部肿瘤多具有相同的致癌因素,如饮食习惯、吸烟、酗酒等不良生活习惯,有部分患者会同时出现第二原发癌,如上消化道和上呼吸道器官同时患有原发肿瘤,食管镜、气管镜检查除外第二原发癌。

(6) 询问是否有其他内科合并症,合并症也会影响治疗决策。

(7) 整理所有检查资料,明确分期和疗前一般状况评估,同时对合并症进行处理。

(8) 早期口咽癌放射治疗和手术治疗效果相当。早期患者采用放射治疗,不仅可取得治愈性效果,而且能有效地保留器官解剖结构的完整性。因此放射治疗在早期口咽癌的治疗上较手术有一定的优势。

(9) 晚期口咽癌单纯手术和单纯放射治疗疗效均不理想,采用放疗和手术或放化疗和手术



的综合治疗策略则可降低局部复发率,改进生存率。

(10) 治疗后进行疗效评价,给予患者治疗后指导建议,定期随访。

【临床关键点】

(1) 口咽连接口腔、鼻咽和下咽,是上呼吸道和上消化道的共同通道。分为舌根、扁桃体区、软腭腹侧及咽后壁四个部分。

(2) 口咽癌同头颈部其他肿瘤多具有相同的致癌因素,如饮食习惯、吸烟、酗酒等不良生活习惯,有部分患者会同时出现第二原发癌,如上消化道和上呼吸道器官同时患有原发肿瘤,食管镜、气管镜检查除外第二原发癌。

(3) 完善的临床检查,包括病史、体格检查、实验室检查、影像学检查及病理诊断有助于制定翔实的诊疗方案。

(4) 治疗原则:最大可能地提高肿瘤的局部区域控制率和生存率的同时,应该考虑尽量保留口咽部的功能,提高患者的生活质量。

(5) 早期病变,根治性放射治疗或手术治疗均可,基于器官功能保全原则,更倾向于选择放射治疗。

(6) 局部晚期口咽癌可选择诱导化疗+同步放化疗或同步放化疗等治疗手段,治疗失败后手术挽救治疗,或者计划性术前同步放化疗。不能手术切除的局部晚期病变以诱导化疗+同步放化疗或者同步放化疗作为治疗手段。

(7) 选择放射治疗为主要治疗手段的患者,可选择三维适形或调强放射治疗。适形放射治疗基于其物理剂量分布的优势,能够保证靶区得到更为确定的给定剂量,同时使周围正常组织的受量减少。

(8) 随着分子靶向治疗的研究,有可能为口咽癌的治疗带来新的治疗模式。

(9) 治疗后定期复查,及早发现治疗失败情况,观察记录晚期并发症并指导功能锻炼。

临床病例

患者男,59岁,农民,以“左侧咽部疼痛2月,张口困难1周”为主诉就诊。

2个月前无明显诱因出现左侧咽部疼痛,渐进性加重,并放射至左耳部,进食时加重,1周前出现张口困难,无发热、畏冷、寒战,无声音嘶哑、吞咽呛咳、呼吸困难,无面麻、复视、听力下降。

既往吸烟史40年,40支/日,余病史无特殊。

查体:一般情况中,KPS 80分,身高165cm,体重65kg。左上颈可及肿大淋巴结1枚,大小约2cm×1.5cm,质硬,活动受限,无触痛。张口受限,门齿间距3cm。左扁桃体区见菜花状肿物,表面覆盖有坏死分泌物。鼻咽未见肿物。下咽及喉窥视不清。(图5-1)

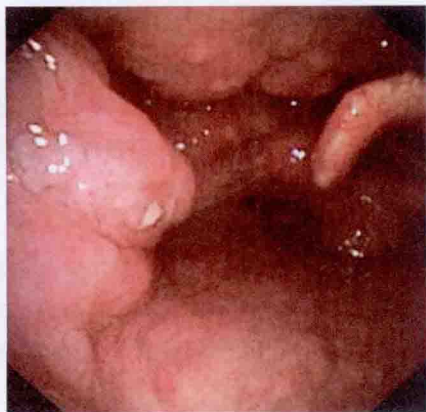


图5-1 扁桃体癌大体表现



【问题1】如果考虑该患者左扁桃体癌可能性大,该肿瘤主要的临床表现有哪些?

思路:扁桃体癌常见症状是咽喉部疼痛,常是单侧、持续性疼痛,并可放射至耳部,进食或饮水时疼痛加重。如肿物侵及硬腭、牙龈时可引起咬合不全。出现张口困难则表明肿瘤范围广泛已侵及翼肌。

知识点

口咽癌的临床特点

1. 口咽癌的发病与吸烟、酗酒、口腔卫生差、营养不良等相关。
2. 早期症状多以咽异物感、咽痛为主,无特异性。
3. 局部晚期症状出现吞咽困难、张口受限等。
4. 颈部淋巴结转移几率较高,最常见的淋巴结转移部位为Ⅱ区和Ⅲ区。

【问题2】该患者为初诊患者,应常规进行哪些检查?

思路:对于恶性肿瘤的检查,一般分为局部分期检查和全身分期检查。局部检查主要评估肿瘤的侵犯范围和深度以及区域淋巴结转移状态,口咽癌一般采用MRI和(或)CT,鼻咽喉内镜检查并获取肿瘤组织送病理检查。全身检查主要评估肿瘤是否存在身体其他部位转移,有胸片或胸部CT,腹部超声或腹部CT,晚期病变需要检查骨扫描除外其他脏器转移。

食管镜、气管镜检查除外第二原发癌。

常规的血液学检查包括血常规、血生化、甲状腺功能等。

知识点

1. 一般检查

(1) 病史:应包括有无烟酒嗜好及咀嚼烟草、槟榔的病史。

(2) 查体:重点头颈部检查。

1) 包括口腔、口咽(强调指诊的重要性),鼻咽、下咽、喉(间接鼻咽镜、喉镜或光导纤维鼻咽喉镜检查)。

2) 颈部检查确定是否有肿大淋巴结以及肿大淋巴结部位、大小、活动度、疼痛、压痛,是否侵犯皮肤。

2. 实验室检查 三大常规,血液生化,凝血功能,免疫九项,血型,甲状腺功能,HPV(16、18、31、33、35)检查。

3. 影像学检查 胸片或胸部CT,腹盆腔超声或CT,骨ECT(根据病情需要),咽部CT或MRI(扫描范围上至颅底,下至喉咽,必要时扫描下颈)。

该患者检查结果为:三大常规及血生化均无异常;心电图正常;肺功能正常;肺部CT示双肺未见实质性病变;腹部B超示肝、门静脉、腹腔、盆腔均未见占位性病变;纤维鼻咽喉镜示左扁桃体及左侧咽弓见大块菜花状肿物,表面粗糙;鼻咽、下咽及喉未见异常。鼻咽MR示:符合左扁桃体癌累及软腭、翼内肌并左颈部淋巴结转移。病理示:左扁桃体高分化鳞癌。

【问题3】该患者的临床诊断与分期?(图5-2)

思路1:口咽癌的确诊主要依靠活检或手术。

思路2:口咽癌发生颈部淋巴结转移相当多见,在触诊时颈部淋巴结转移的阳性率占60%~75%,若原发肿瘤已超过中线,则对侧淋巴结发生转移的几率为20%~30%。



思路3:分期采用目前国际上采用的2010年第七版AJCC分期,见附录。

根据AJCC分期,MR示左扁桃体癌累及软腭、翼内肌,为T4a,体检示左上颈可扪及肿大淋巴结1枚,直径<3.0cm,为N1,相关检查未发现远处转移,为M0,诊断:左扁桃体癌累及软腭、翼内肌并左颈部淋巴结转移T4aN1M0 IVa期。

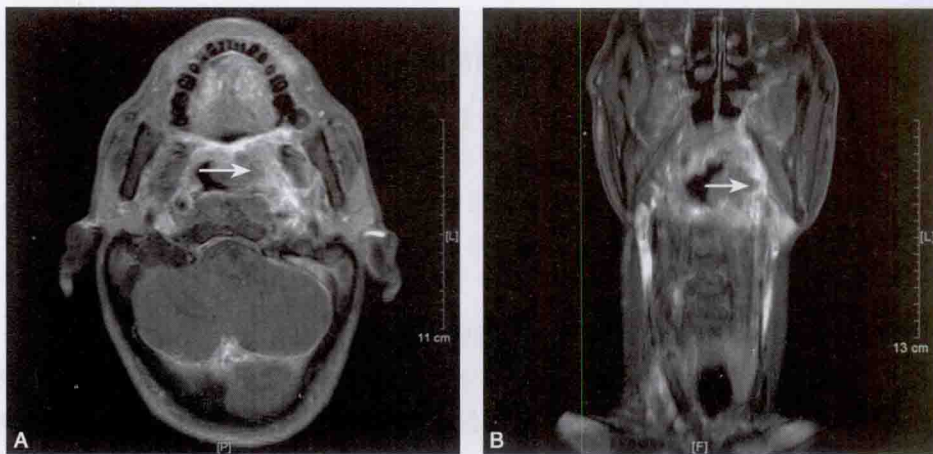


图5-2 扁桃体癌MR表现

A. T1增强,轴位;B. T1增强 冠状位

【问题4】若该患者诊断T4aN1M0 IVa期,可选择的治疗方案有哪些?

思路1:治疗决策需要综合患者的肿瘤分期,有无紧急手术情况(大出血和呼吸困难等);以及患者的身体条件和治疗意愿。严重的内科合并症使患者不能耐受手术或者患者拒绝手术的意愿均需在治疗决策中加以考虑。

思路2:口咽连接口腔、鼻咽和下咽,是上呼吸道和上消化道的共同通道。因此,决定治疗手段时,在考虑局部控制的同时,应该考虑尽量保留口咽部的功能,提高患者的生活质量。

知识点

患者为T4aN1M0 IVa期,根据NCCN指南,可有下列治疗方案:

1. 同步放化疗 常规分割放疗,即7周内给予2.0Gy/次,至70Gy,同时用每3周单药顺铂 $80 \sim 100\text{mg}/\text{m}^2$,共3次。治疗后行影像学检查评估原发灶及颈部淋巴结退缩情况,必要时予原发灶挽救性手术和(或)颈清扫。
2. 原发灶切除+同侧颈清扫(如有指征,进行重建) 根据是否有术后病理不良预后因素决定采用放疗+化疗或单独放疗。术后病理不良预后因素包括:淋巴结包膜外侵犯、切缘阳性、原发肿瘤pT3或pT4、淋巴结N2或N3、IV区或V区淋巴结转移、神经周围侵犯、血管内瘤栓。
3. 行诱导化疗(Ⅲ类证据)后予同步放化疗 治疗后行影像学检查评估原发灶及颈部淋巴结退缩情况,必要时予原发灶挽救性手术和(或)颈清扫。
4. 进入含多种治疗模式的临床试验 针对一些患者不愿接受手术,放化疗或是合并内科疾病等无法耐受规范治疗者。

【问题5】若该患者要求先行保守治疗,应该如何进行?

思路:口咽癌的诊断和治疗都要遵循正确的临床思维原则,在采取治疗之前要对患者进行全面评估,收集包括患者一般情况评价、疾病诊断、分期、既往治疗和合并症等资料,然后形成对该患者的个体化治疗方案。



知识点

该患者可采用同步放化疗,DT50Gy 时进行疗效评价,若原发灶完全消退,予继续放疗到根治量,如根治量放化疗后仍未完全消退者,需行残留灶挽救性手术切除;颈部淋巴结的处理:N1 患者,淋巴结对非手术治疗的反应,CR 者予观察,未能达到 CR 者,行颈清扫(若 N2~3 病人,行计划性颈清扫)。

患者也可先行诱导化疗后再行同步放化疗,再根据影像学检查评估肿瘤对放化疗的敏感性指导下一步治疗。

口咽癌患者接受放疗时推荐行三维适形或是调强放疗,目的是减少危及器官的受量,尤其是实现对腮腺的保护。

【问题6】放疗应该注意哪些事项?

思路1:放疗前需要明确告知患者放射治疗的目的,放疗中会出现的急性放疗反应和晚反应组织损伤表现,是否需要合并同期化疗等。交代疗前、疗中和疗后需要注意的事项。育龄期女性患者需要告知治疗期间和治疗后2~3年内避免妊娠;有条件患者可以在治疗前进行生殖细胞储备。

思路2:预知和预防大出血/窒息发生的可能性和采取相应的防范措施,并与患者进行沟通和签署知情同意书。有些患者原发肿瘤巨大,破坏和占据喉腔,挤压气道,导致呼吸困难,放疗时症状可进一步加重,必要时需先行气管切开。

思路3:放射治疗前需要口腔处理。建议患者在放疗前就诊口腔专科,待修补坏牙和拔除残根和洁齿等口腔处理完成后1~2周,创面愈合后开始放疗。

思路4:放射治疗前需要处理严重内科合并症,治疗已经存在的肿瘤合并感染、出血等情形,使患者达到能够耐受放疗的条件。

思路5:纠正治疗前存在的营养不良状态,做好营养支持准备工作。放疗前针对高危营养风险的患者,可置入鼻饲管、空肠营养管,或行胃造瘘,胃造瘘效果更优。

【问题7】该患者要求手术治疗,术后应行放化疗的指征有哪些?

思路:患者一般情况可,血生化、心电图、肺功能检查正常,既往病史无特殊。可考虑手术治疗。行原发灶切除+同侧颈清扫(如有指征,进行重建),根据是否有术后病理不良预后因素决定采用放疗+化疗或单独放疗。

知识点

术后病理不良预后因素包括:淋巴结包膜外侵犯、切缘阳性、原发肿瘤 pT3 或 pT4、淋巴结 N2 或 N3、IV 区或 V 区淋巴结转移、神经周围侵犯、血管内瘤栓。

术后病理示:左扁桃体高分化鳞癌,手术标本上切缘见癌浸润,余切缘未见癌浸润。另送颈前 0/2,左上颈淋巴结(5/16),左下颈淋巴结 2/10,右上颈淋巴结 2/12,右下颈淋巴结 0/8 见癌浸润。

【问题8】该患者接受选择手术治疗,下一步如何治疗?

思路:患者术前 MRI 示肿瘤侵犯范围广泛,术后病理示左扁桃体肿块 4.5cm×3cm,累及软腭、翼内肌,上切缘阳性,余切缘阴性,且双颈清扫见左上颈淋巴结 5/16,左下颈 2/10,右上颈 2/12,右下颈 0/8 转移,术后分期为 T4aN2cM0 IVa 期。患者一般情况可,心电图及肺功能检查均未见异常,可予术后同步放化疗提高局控率,降低远处转移风险,延长患者生存期,提高疗效。术后放疗主要针对瘤床及淋巴引流区予补充照射,切缘阳性予 DT60~66Gy,颈部高危区予照射



DT56~60Gy,右下颈低危区予照射 DT50Gy,化疗的药物以铂类为主。

【问题9】治疗后如何随访及监测?

思路1:一般要求治疗后2年内每3月复查一次,2~5年内每半年复查一次,5年以后每年复查一次。复查项目包括一般体格检查,间接鼻咽、喉镜或光导纤维鼻咽/喉镜检查,胸片或胸部CT,腹盆腔超声或CT,骨ECT(必要时),咽部CT或MRI。

思路2:如有临床指征,推荐胸部影像学检查作为监测有无第二原发肿瘤的手段。难以随访的疾病(即用放化疗而没用手术治疗的患者),建议在原发灶和颈部术后(3~6个月)行影像学检查了解基线水平,如体检中发现可疑的症状或体征则需重复影像学检查。如果随访使用PET检查的话,第一次应在术后不少于12周的时间完成,以减少假阳性率。如果放疗范围包括甲状腺,应每6~12个月行TSH水平检查。如有指征行言语、听力和吞咽功能评价及康复治疗。建议戒除烟酒。如有指征口腔科随访。

知识扩展或延伸问题

【问题10】思考口咽癌的治疗原则?

思路1:根据不同分期,治疗方案可分为四大类:①T1~2, N0~1;②T3~4a, N0;③T3~4a, N+或任何T, N2~3;④T4b, 任何N,或不可切除的N+。

思路2:早期(T1~2, N0~1)口咽部肿瘤可采取切除原发灶加颈部淋巴结清扫或者根治性放疗。基于器官功能保全原则,更倾向于选择放射治疗。根治性放疗后残留或者复发的肿瘤也可采取挽救性手术治疗。单独放疗适用于原发灶T1或T2加上N1的情况。术后病理结果显示有不良预后因素的病例应予以术后放疗。两者最佳间隔时间不应超过6周。存在淋巴结包膜外侵犯和黏膜切缘阳性的不良预后因素的恶性肿瘤应给予辅助化疗/放疗。对于其他不良预后因素,如原发肿瘤pT3或pT4、淋巴结N2或N3、IV区或V区淋巴结转移、神经周围侵犯、血管内瘤栓,需要根据临床情况判断在放疗基础上加用化疗或单独放疗。

思路3:对于晚期可切除的肿瘤(T3~4a, 任何N;或N2~3)。有3种治疗方法可供选择,加上参与包括功能评估的、含多种治疗模式的临床试验。3种方法分别为:

1. 同步全身治疗/放疗(挽救性手术用于处理残留或者复发的肿瘤)。
2. 原发灶/颈部淋巴结清扫术/重建术后,根据是否有病理不良预后因素决定采用放疗+化疗或单独放疗。
3. 诱导化疗加化/放疗,目前该方法争议较大。对于同步全身治疗/放疗的方法,所有患者需在治疗结束后接受原发灶及颈部疗效的评估。如果患者开始治疗前有淋巴结受侵,治疗后原发灶及颈部获得完全缓解,那么接下来的治疗需要根据最初的N分期决定。N1的患者可继续观察,N2或N3的患者可选择继续观察或者按计划行颈部淋巴结清扫术。然而,如果颈部有肿瘤残留(原发灶已经得到控制),则需要实行颈淋巴结清扫术。原发灶有残留的患者应施行挽救性肿瘤切除术加颈部淋巴结清扫术。

思路4:此外,对于T4b, 任何N,或不可切除的N+,可选择推荐临床试验或接受标准治疗。标准治疗根据一般情况评分(PS)进行,对于PS0~1,可选择同步以顺铂化疗+放疗或诱导化疗继之化/放疗;对于PS2,可选择根治性放疗±同步全身治疗;对于PS3,可选择根治性放疗或最佳支持治疗。

【问题11】思考口咽癌与HPV的关系?

思路:口咽部癌变上皮组织中HPV感染率较正常上皮组织明显增高。口咽癌中HPV阳性率为41%。HPV16是口咽癌中主要的感染型别,占到所有HPV感染90%,其次是HPV18,占比为5%。HPV感染是口咽癌的重要致病因素。口-生殖器直接接触是口腔黏膜感染HPV的主要途径。HPV阳性的口咽癌患者对放化疗敏感,长期预后好。HPV感染是口咽癌总生存期和无病生存期的独立预后因子,不管患者采用外科切除还是化疗放疗,肿瘤组织中HPV阳性总提示着



更高的生存率。与 HPV 阴性的口咽癌相比,尽管 HPV 阳性口咽癌的发病年龄小、肿瘤病理分化程度差、区域转移早,但是对放化疗却更为敏感,局部复发率低,因而具有更好的生存预后。此外肿瘤组织中 HPV 拷贝数越高患者总生存期和无病生存期就会随之提高,肿瘤复发的概率也显著降低。虽然 HPV 阳性口咽癌患者有较好的预后,但是如果患者有持续吸烟或既往有吸烟史,其生存期死亡风险和复发间隔时间等指标均劣于从不吸烟的 HPV 阳性口咽癌患者。2012 年 2 月美国儿科学会发布了新的 HPV 疫苗指南,推荐男孩和女孩达到 11 到 12 周岁时接种 HPV 疫苗,其中男孩仅可接种四价 HPV 疫苗(主要针对 HPV 6,11,16 和 18),女孩可接种二价(主要针对 HPV16 和 18)或四价 HPV 疫苗(主要针对 HPV 6,11,16 和 18)。

(潘建基)

参考文献

1. 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等. 肿瘤放射治疗学. 第 4 版. 北京:中国协和医科大学出版社,2008.
2. 崔念基,卢泰祥,邓小武. 实用临床放射肿瘤学. 广州:中山大学出版社,2005.
3. 汤钊猷. 现代肿瘤学. 第 3 版. 上海:复旦大学出版社,2012.
4. George Rodrigues, Vikram Velker, Lara Best. Radiation Oncology Primer and Review-Essential Concepts and Protocols. New York: Demos medical, 2013.
5. Eric K. Hansen, Mack Roach, III. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. 2nd Edition. Berlin: Springer Science+Business Media, 2010.
6. 朱广迎. 放射肿瘤学. 第 2 版. 北京:科学技术文献出版社,2011.

附录 口咽癌 TNM 分期(2010AJCC 分期)

原发肿瘤(T)

Tx 原发肿瘤无法评估

T0 无原发肿瘤证据

Tis 原位癌

T1 肿瘤最大径 $\leq 2\text{cm}$

T2 $2\text{cm} < \text{肿瘤最大径} \leq 4\text{cm}$

T3 肿瘤最大径 $> 4\text{cm}$ 或侵犯会厌的舌面

T4a 肿瘤侵犯喉、舌的外部肌肉、翼内肌、硬腭或下颌骨

T4b 肿瘤侵犯翼外肌、翼板、鼻咽侧壁,或颅底,或肿瘤包绕颈动脉

区域淋巴结(N)

Nx 区域淋巴结无法评估

N0 无区域淋巴结转移

N1 同侧单个淋巴结转移,最大径 $\leq 3\text{cm}$

N2 同侧单个淋巴结转移,最大径 $> 3\text{cm}$,但 $\leq 6\text{cm}$;或同侧多个淋巴结转移,最大径均 $\leq 6\text{cm}$;或双侧或对侧淋巴结转移,最大径均 $\leq 6\text{cm}$

N2a 同侧单个淋巴结转移,最大径 $> 3\text{cm}$,但 $\leq 6\text{cm}$

N2b 同侧多个淋巴结转移,最大径均 $\leq 6\text{cm}$

N2c 双侧或对侧淋巴结转移,最大径均 $\leq 6\text{cm}$

N3 转移淋巴结最大径 $> 6\text{cm}$

远处转移(M)

Mx 远处转移无法评估

M0 无远处转移

M1 有远处转移

0 期 Tis N0 M0

I 期 T1 N0 M0

II 期 T2 N0 M0

III 期 T3 N0 M0



	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IVA 期	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
IVB 期	T4b	任何 N	M0
	任何 T	N3	M0
IVC 期	任何 T	任何 N	M1

组织学分级(G)

Gx 级别无法评估

G1 高分化

G2 中分化

G3 低分化

G4 未分化

第六章 下咽癌

下咽部紧邻喉部,由梨状窝、环后区和咽后壁三个亚区构成。下咽和喉共同构成咽喉结构,主要功能有:呼吸、刺激引起咳嗽、吞咽和发音。

下咽癌约占头颈部恶性肿瘤的0.8%~1.5%。以男性为多见,男女之比为(2~3):1。平均发病年龄在60~65岁。发病与烟酒的消耗量呈显著正相关。过量酗酒和每天吸烟超过40~60支的人群的发病率是无此嗜好人群的35倍。

梨状窝区约占60%~70%;咽后壁区占25%~30%;环后区占5%左右。

病理以鳞状细胞癌为主,未分化癌、腺癌少见,偶见肉瘤及黑素瘤。鳞状细胞癌以中分化及低分化最常见。下咽癌具有侵袭性,具有弥漫性局部播散,早期淋巴结转移及较高的远处转移等特点。

【诊疗过程】

(1) 详细询问患者的发病过程和喉部刺激症状及发声、吞咽功能改变的相关病史、诊疗经过、目前状况等,询问患者呼出气体有无异味或恶臭。

(2) 间接喉镜观察下咽肿瘤生长部位、累及范围、有无合并坏死,以及声带活动情况,同时间接鼻咽镜检查鼻咽部。颈部淋巴结的部位、大小、活动度、疼痛、压痛、是否侵犯皮肤。喉摩擦音是否消失。

(3) 内镜、下咽部及颈部MRI或CT等影像学检查,并获取病理诊断和肿瘤预后相关分子标志物检测,判断局部病灶大小及侵犯范围。

(4) 胸片或胸部CT、腹盆腔超声或CT、骨扫描等,除外远地转移。

(5) 食管镜、气管镜检查除外第二原发癌。

(6) 询问是否有其他内科合并症。

(7) 明确分期和一般状况评估。

(8) 早期病变可选择手术治疗或放射治疗。

(9) 中晚期病变经多学科联合会诊,制订治疗方案。

(10) 治疗后进行疗效评价,给予患者治疗后随访指导建议,定期随访。

【临床关键点】

(1) 下咽分为环后区、梨状窝和咽后壁三个亚区。

(2) 下咽癌容易合并感染、坏死,如有深溃疡形成,侵蚀血管,大出血致窒息,局部晚期肿瘤挤压气道,导致呼吸困难等情形,危及生命,应有预见能力并告知和提醒患者可能发生的严重后果以及采取积极预防措施。

(3) MRI检查能够较好地显示肿瘤侵犯的范围和颈部淋巴结转移状态,应该特别关注咽后淋巴结是否有转移。内镜检查能够帮助确定肿瘤范围和有无坏死以及声带活动情况。

(4) 下咽癌绝大多数(约95%)为鳞状上皮癌,治疗时需要获取病理诊断。

(5) 治疗原则:最大可能地提高肿瘤的局部区域控制率和生存率,尽量降低治疗手段对喉功能损害程度的原则。

(6) 早期病变(T1N0和部分T2N0)患者可以首选根治性放射治疗或保喉的手术治疗。



(7) 可手术治疗但需要行全喉切除的局部晚期下咽癌选择诱导化疗+同步放化疗或同步放化疗等保留喉功能的治疗手段为首选,治疗失败后手术挽救治疗,或者计划性术前同步放化疗。不能手术切除的局部晚期病变以诱导化疗+同步放化疗或者同步放化疗作为治疗手段。

(8) 以调强放射治疗为基础的同步化疗或靶向治疗成为局部晚期下咽癌的主要放疗技术。

(9) 治疗后定期复查,及早发现治疗失败情况,观察记录放疗晚期并发症并指导功能锻炼。

临床病例

59岁农民,因为“进食咽部异物感8个月,痰中带血丝2月”就诊。

8个月前无明显诱因出现进食咽部异物感,逐渐发展为进食梗塞感,但可正常吞咽食物,无声音嘶哑、喝水呛咳、呼吸困难、发热等,近2个月出现吞咽疼痛,伴痰中带血。

查体:一般情况下,KPS 80分,身高170cm,体重70kg,左颈Ⅲ区可触及直径4.0cm肿大淋巴结,质中,活动欠佳,无压疼。间接喉镜检查见下咽左侧梨状窝隆起菜花样肿物,达会厌尖水平。肿瘤向前推挤披裂皱襞,喉内结构窥及不满意。

【问题1】下咽癌的主要临床表现是什么?

思路1:下咽位于消化系统和呼吸系统的分界区域,相关的临床症状也由此引发,即呼吸、刺激引起咳嗽、吞咽疼痛或困难和发音障碍。

思路2:根据肿瘤的大小和侵犯解剖亚区,以上4类症状的出现时期也不一样。梨状窝病变起病比较隐匿,早期病变不易发现,环后区病变通常会累及喉部结构,较早出现发音改变。咽后壁肿物容易沿咽后壁上下生长,累及食管入口或颈段食管时易出现吞咽困难。早期患者可以出现咽异物感、咽痛、咳嗽,晚期患者会出现声音嘶哑、饮水呛咳、吞咽困难、呼吸困难,肿瘤坏死合并感染时呼出气体有异味或恶臭味,肿瘤有深溃疡时有大出血危险。下咽癌出现颈部淋巴结转移几率高,有时原发灶较小,会出现颈部肿大淋巴结,就诊时60%~80%出现同侧颈部淋巴结转移,40%对侧有隐匿的转移灶。最常见的淋巴结转移区域为邻近下咽/喉的Ⅱ区和Ⅲ区。

知识点

下咽癌的临床特点

1. 早期症状 约占所有就诊患者的40%,以咽异物感、咽痛、咳嗽为主。
2. 局部晚期症状 约占所有就诊患者的40%,以声音嘶哑、饮水呛咳、吞咽困难、呼吸困难为主。
3. 颈部淋巴结转移几率较高,最常见的淋巴结区域为Ⅱ区和Ⅲ区。
4. 下咽癌通常合并肿瘤坏死、感染,如有深溃疡形成,有大出血可能。肿瘤巨大时,压迫和堵塞气道,导致呼吸困难。

【问题2】门诊应该进行哪些检查?

思路:局部检查主要评估肿瘤的侵犯范围和深度以及区域淋巴结转移状态,下咽癌一般采用MRI和(或)CT,鼻咽喉内镜检查并获取肿瘤组织送病理检查。全身检查主要评估肿瘤是否存在身体其他部位转移,有胸片或胸部CT,腹部超声,晚期病变需要检查骨扫描除外其他脏器转移。

下咽癌等头颈部肿瘤需要食管镜检查除外食管/胃等部位的第二原发癌,常规的血液学检



查包括血常规、血生化、LDH、甲状腺功能等。

知识点

1. 下咽癌通常沿黏膜下侵犯较广的范围, MRI 能够较好地显示肿瘤侵犯范围, 应该作为分期的首选手段。
 2. 由于下咽和喉部结构在正常状态时经常处于相互贴邻状态, MRI 图像在显示是否侵犯咽后壁和喉部结构时不易区分, 喉镜检查能够在咽部充气状态下观察, 有助于判断肿瘤侵犯, 内镜检查应该成为必要手段之一。
 3. 下咽癌容易出现颈部淋巴结转移, 发生在咽后壁和梨状窝部位的肿瘤还容易出现咽后淋巴结转移, 申请检查时扫描范围需要包括咽后淋巴结区域。
 4. 下咽癌远地转移几率高, 治疗之前需要除外远处转移情况, 肺和骨是较为常见的部位。
 5. 下咽癌患者病程中合并第二原发肿瘤的几率为 30% 左右, 最常见的为食管癌。
- 对于下咽癌患者, 常规要求行食管镜和胃镜除外第二原发肿瘤。

门诊化验及辅助检查

该患者在门诊进行了增强下咽 MRI (图 6-1)、鼻咽喉镜 (图 6-2)、胃镜、支气管镜、颈胸 CT、心电图、腹部超声以及生化、血常规等检查。

下咽部 MRI 显示: 下咽后壁可见长约 4.4cm 弥漫增厚软组织影, 最厚处约 1.8cm, T2WI/FS 呈稍高信号, T1WI 呈等信号, 增强扫描明显强化, 病变向上达口底水平, 向下达声门上区, 椎前筋膜局部略厚。扫描范围双颈可见肿大淋巴结, 主要位于 II 和 III 区, 左颈大者最大径 1.5cm×1cm, 右颈可见直径 1cm 淋巴结, 伴中央坏死, 口咽未见异常。双侧甲状腺未见明确异常信号影。

鼻咽喉镜: 口咽双侧扁桃体略肿大。舌根部淋巴滤泡略增生。下咽后壁偏左侧可见菜花样肿物 (活检 3 块), 病变上界达会厌尖水平, 向下达左侧梨状窝尖部, 未侵及食管入口。左侧梨状窝外侧壁黏膜充血, 可疑有癌变。环后区及右侧梨状窝黏膜基本光滑。喉部结构完整, 双侧披裂对称, 未见明显侵及。双侧声带活动正常。

活检病理: (下咽) 低分化鳞状细胞癌

胃镜、支气管镜、胸部 CT、超声及生化、血常规均正常。MRI、鼻咽喉镜结果如下图:

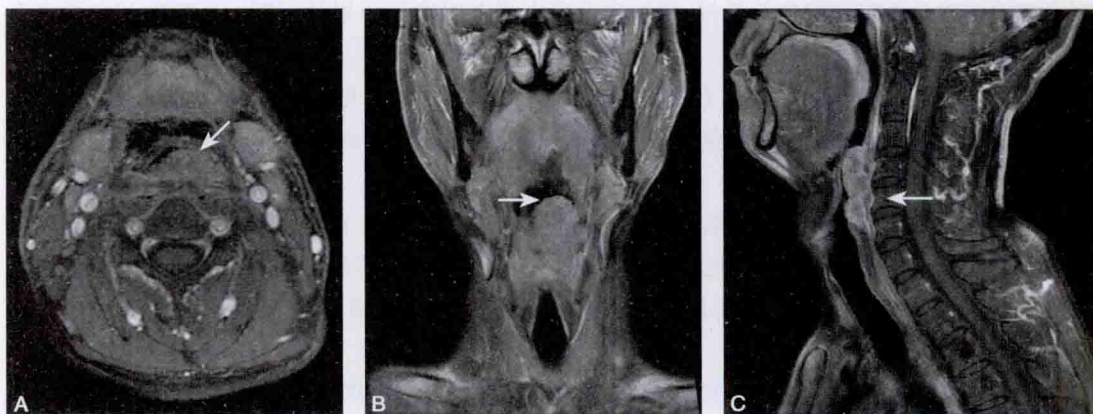


图 6-1 下咽癌 MRI 表现

A. 轴位 T1WI 增强; B. 冠状位 T1WI 增强; C. 矢状位 T1WI 增强

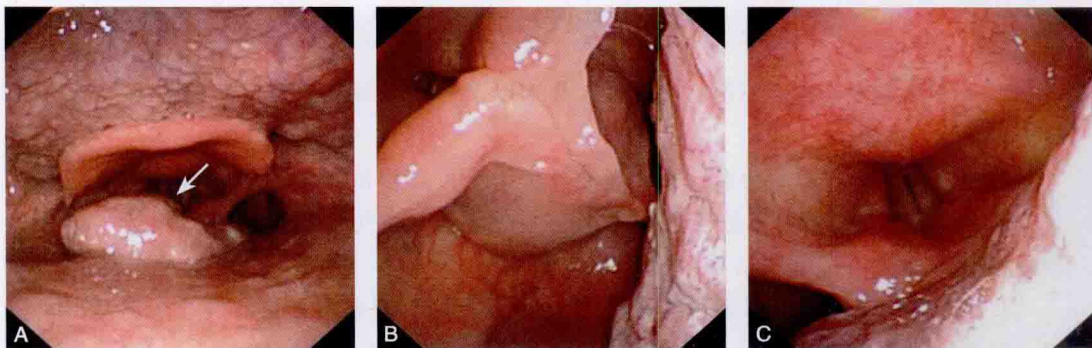


图 6-2 下咽癌镜下表现

A. 喉和下咽;B. 下咽后壁和环后区;C. 声门区

【问题 3】该患者的诊断和分期?

思路 1:下咽癌的确诊主要依靠活检或手术获取病理证实。

思路 2:分期采用目前国际上采用的 2010 年第七版 AJCC 分期,见附录。

根据患者的分期检查和分期标准,目前诊断为:

p 下咽低分化鳞状细胞癌

侵犯下咽后壁,左侧梨状窝,椎前筋膜

双侧 II、III 区淋巴结转移

T4bN2cM0 (AJCC 2010 版)

【问题 4】下咽癌需要与哪些疾病鉴别?

思路:根据下咽的解剖结构和功能,以及下咽癌的临床表现,需要鉴别的疾病包括:

1. 咽炎及咽喉官能症 上呼吸道感染或咽部炎症时会出现声嘶、咽部不适、咽痛等症状,间接喉镜和内镜检查无下咽部位肿物发现,血常规检查可能会有白细胞或淋巴细胞数量和比例的改变。

咽喉肿瘤患者常被误诊为咽炎或咽喉官能症,凡咽部症状持续,应做间接喉镜检查,必要时钡餐食管下咽造影,以排除恶性。

2. 喉部肿瘤 喉和下咽紧邻,早期喉癌主要临床表现是声音改变,晚期肿瘤临床症状与下咽相似,鉴别诊断需要内镜和影像学检查,明确肿瘤部位。

3. 颈段食管癌 早期症状主要是进行性吞咽困难,晚期累及下咽时症状与下咽癌相似,下咽癌需要明确是否有颈段食管受侵,颈段食管癌也需要明确是否累及下咽。下咽癌和食管癌有时互为第二原发癌。

4. 颈部淋巴结反应性增生 颈部淋巴结反应性增生是最常见的颈部淋巴结肿大的病理改变,常见于感染性疾病。需要避免将下咽癌转移淋巴结误诊为淋巴结反应性增生(炎性淋巴结)。

5. 颈淋巴结结核 下咽癌容易出现颈部淋巴结转移,当下咽部肿瘤小,比较隐匿时,颈部转移淋巴结易被误诊为淋巴结结核,应根据有无接触史,其他部位结核,以及午后低热、盗汗等结核症状,加以鉴别和排除。因颈部肿块就诊时,必须详查鼻咽、口咽、下咽、喉及食管等处。

【问题 5】下咽癌是否有预示预后不良的分子标志物? 目前可以申请哪些常用分子标志物检测,以指导临床治疗方案的制订。

思路:表皮生长因子受体(EGFR)是一种膜受体酪氨酸激酶,通过多种途径引起细胞的增殖,促进肿瘤血管形成,促使肿瘤细胞转移。在头颈部鳞癌中,EGFR 经常是过表达的,与预后呈



负相关。Bonner 研究显示,放疗联合 EGFR 抑制剂 cetuximab 与单纯放疗比,5 年总生存率从 36.4% 提高到 45.6%。

该患者的分子病理结果:鳞状细胞癌,表皮生长因子受体表达(EGFR +++) ,血管内皮生长因子表达(VEGF +)。

住院后治疗

该患者住院后经过多学科联合查房讨论,诊断为下咽癌低分化鳞状细胞癌,侵犯下咽后壁,左侧梨状窝,椎前筋膜,可疑侵犯甲状软骨、气管膜部,伴双侧Ⅱ、Ⅲ区淋巴结转移 T4bN2cM0(AJCC 2010 版)ⅣB 期。

【问题6】如何进行治疗决策?

思路1:治疗决策需要综合患者的肿瘤分期,有无紧急手术情况(大出血和呼吸困难等);以及患者的身体条件和治疗意愿。

思路2:下咽癌治疗的目的是提高患者生存率和喉器官功能保全率。肿瘤分期是治疗决策的主要考虑因素,该患者为不可手术切除病变。

知识点

不可手术切除病变的评估和情形

不可手术病变包括目前手术技术条件下,不易获得阴性切缘的病变;以及肿瘤侵犯范围广泛,通过手术切除不能使患者在生存或局部控制上获益和导致器官功能严重受损或丧失的情形。当然,对某一具体的患者而言,这些情况并不是手术的绝对禁忌证。

对下咽癌而言,T4b 肿瘤侵犯椎前筋膜,包绕颈动脉,或累及纵隔结构属于不可手术切除的情形。

思路3:肿瘤组织 EGFR 表达(+++);有选择使用 EGFR 抑制剂治疗的指征,该类药物在头颈肿瘤治疗中目前不属于医保覆盖范围,患者经济不能承受。

根据肿瘤期别和患者意愿,确定初步治疗方案为调强放射治疗联合同期顺铂化疗,同期顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{q}3\text{w}$ 。放疗期间,给予营养支持、保护咽部黏膜和颈部皮肤等。在放疗中期(50Gy)时评价疗效,决定行根治性放疗还是放疗+手术。

【问题7】放射治疗前应该注意什么?

预知和预防大出血/窒息发生的可能性和采取相应的防范措施,并与患者进行沟通和签署知情同意书。原发肿瘤巨大,破坏和占据喉腔,挤压气道,导致呼吸困难者,必要时先行气管切开。

放射治疗前需要口腔处理,待修补坏牙和拔除残根和洁齿等口腔处理完成后 1~2 周,创面愈合后开始放疗。

处理严重内科合并症,治疗已经存在的肿瘤合并感染、出血等情形,纠正治疗前存在的营养不良状态,做好营养支持准备工作。针对高危营养风险的患者,可置入鼻饲管、空肠营养管,或行胃造瘘,胃造瘘效果更优。

【问题8】放疗范围和剂量如何确定?

思路1:常规放射治疗技术照射野的设计方案有:

1. 两侧面颈野对穿照射+下颈锁骨上野垂直照射,此种方案适合患者颈部较长,病变相对较小,颈部淋巴结不在分野部位,肿瘤未累及食管。

2. 两侧对穿照射大野。这种方案适用于患者颈部短粗,原发肿瘤较大,侵犯食管入口或者颈段食管,或者颈部有较大转移淋巴结。可以避免因面颈联合野下界与原发肿瘤安全距不够或者在原发肿瘤上分野,原发肿瘤剂量不够或者不确定的情况发生。



放射剂量根据治疗目的决定,原发肿瘤/阳性淋巴结根治性放疗通常给予 70Gy,原发肿瘤邻近区域,阳性淋巴结区域及邻近区域给予 60Gy,颈部预防区给予 50Gy。术前放疗需要给予原发肿瘤 50Gy。

思路 2:IMRT 技术相比于常规放射治疗技术,具有物理剂量分布的优势,提高肿瘤局部控制和减少正常组织损伤,是主流的放射治疗技术。

如果患者接受了诱导化疗,靶区应该按照化疗前的侵犯范围来确定。

1. 大体肿瘤(GTVp) 临床检查和 CT/MRI 等影像学检查以及内镜、间接镜检查获得原发肿瘤信息。特别指出,内镜检查和间接喉镜检查对发现黏膜病变非常重要,有时由于病变表浅,CT/MRI 可能无阳性发现。内镜检查和间接喉镜检查对确定 GTV 的位置非常有帮助,有些首先以原发不明颈转移癌诊断的患者,经过内镜和间接镜检查最终发现是下咽癌,尤其是内镜下的窄带光成像(NBI)对帮助发现隐匿病灶有帮助。

2. 阳性淋巴结(GTVnd) 阳性淋巴结的定义为 CT/MRI 检出的最大短径大于 1cm 的淋巴结,或者大小虽不超过 1cm,但淋巴结有明显坏死、环形强化等影像学表现,临床可判断为阳性淋巴结,或者 B 超引导下穿刺细胞证实。对于梨状窝外侧壁和咽后壁肿瘤而言,需要特别关注是否有咽后淋巴结(retropharyngeal lymph nodes)转移。

3. 高危区(CTV1) 包括大体肿瘤邻近的亚临床区域和转移淋巴结区域以及相邻淋巴结区域。下咽癌的淋巴引流区包括 II ~ V 区,RPN,根据原发灶的期别和颈转移淋巴结的期别决定淋巴引流区的危险性。包含淋巴结的 CTV1 上界,不管淋巴结状态如何,同侧应该包括咽后淋巴结引流区。对侧 N0 时,对侧 II 区上界可以到第一颈椎横突水平。

4. 低危区(CTV2) 指可能出现淋巴结转移的区域,CTV1 和 CTV2 的范围应根据淋巴结的多少和转移淋巴结部位、大小适当调整。详见表 6-1。

表 6-1 不同期别下咽癌推荐靶区定义及剂量

临床期别	GTV	CTV1	CTV2
T1 ~ 2N0	原发肿瘤	GTV 外放 2cm + IN II, III, 同侧 RPN	IN IV ~ V, RPN CN II ~ V
T3 ~ 4N0	原发肿瘤	GTV 外放 2cm + IN II ~ V, RPN; CN II, III, RPN	CN IV ~ V
T1 ~ 2N1	原发肿瘤 + 阳性淋巴结	GTV 外放 2cm + IN II ~ V, RPN; CN II, III, RPN	CN IV ~ V
T1 ~ 2N2a ~ 2b	原发肿瘤 + 阳性淋巴结	GTV 外放 2cm + IN II ~ V, RPN + CN II, III, RPN	CN IV ~ V
T1 ~ 2N2c	原发肿瘤 + 阳性淋巴结	GTV 外放 2cm + IN II ~ V, RPN + CN 阳性 LN 区, RPN	CN 阴性 LN 区
T3 ~ 4N1	原发肿瘤 + 阳性淋巴结	GTV 外放 2cm + IN II ~ V, RPN + CN III, RPN	CN II, IV, V
T3 ~ 4N2a ~ 2b	原发肿瘤 + 阳性淋巴结	GTV 外放 2cm + IN II ~ V, RPN + CN RPN, II - III	CN IV ~ V
T3 ~ 4N2c	原发肿瘤 + 阳性淋巴结	GTV 外放 2cm + IN II ~ V, RPN + CN 阳性 LN 区, RPN	CN 阴性 LN 区
剂量范围	70Gy	60Gy	50 ~ 56Gy

备注:IN 同侧,CN 对侧,RPN 咽后淋巴结



IMRT 处方剂量同常规放射治疗。本患者 IMRT 计划见图 6-3。

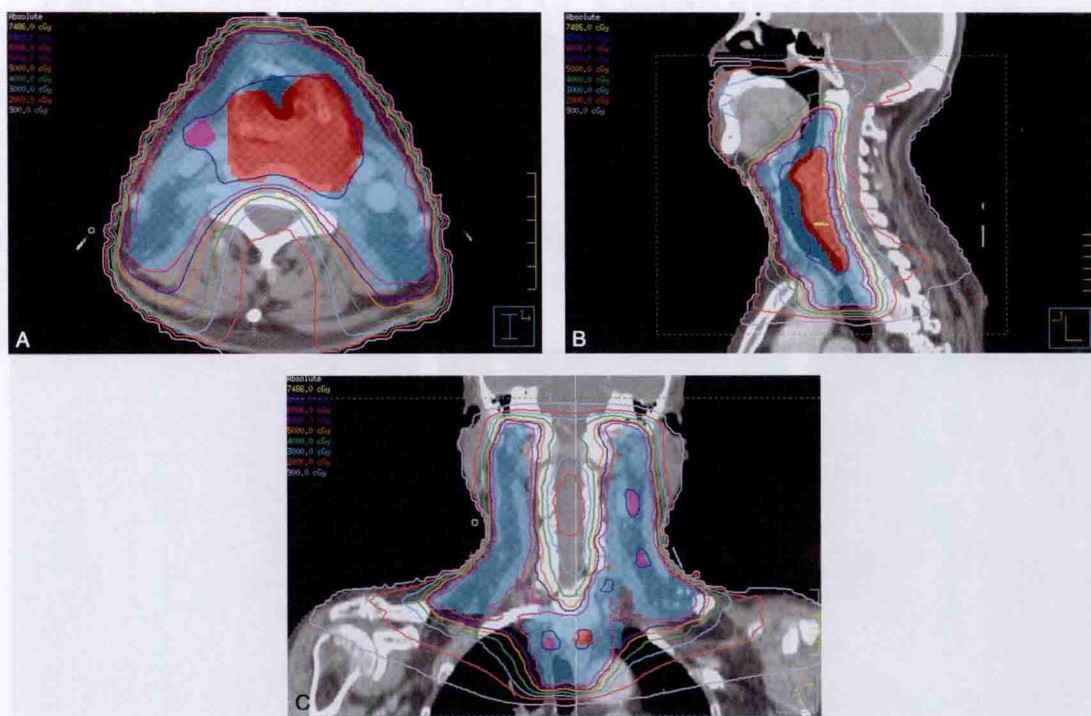


图 6-3 患者放疗靶区和计划剂量分布

剂量限制建议如下：

脊髓最大剂量 PRV $\leq 40\text{Gy}$ ；

脑干最大剂量 PRV $\leq 54\text{Gy}$ ；

单侧腮腺 50% 体积接受剂量 $\leq 30\text{Gy}$ ；早期病变腮腺 50% 体积接受的剂量 $< 20\text{Gy}$ ，对于两侧淋巴结转移不同的情况，双侧腮腺限制剂量可以不同。

下颌骨最大剂量 $\leq 60\text{Gy}$ 。臂丛神经 $< 60\text{Gy}$ ；气管造瘘口 $\leq 50\text{Gy}$ ；有下列情况者：明显的声门下侵犯、急诊造瘘、VI 区淋巴结结外侵犯、切除边缘接近或阳性，应加量至 60 ~ 66Gy。

【问题 9】在放疗期间该注意什么？

思路 1：肿瘤对治疗的反应。

每周 1 次对患者进行查体，评估原发肿瘤和转移淋巴结大小的变化情况。DT 50Gy 左右对肿瘤进行中期影像学评价。如果原发肿瘤或颈部淋巴结消退明显，导致肿瘤位置改变和（或）外轮廓改变明显，影响剂量分布，需要重新定位和第二次计划。

知识点

下咽癌的综合治疗

对于局部晚期下咽癌，综合治疗（放疗+手术）的疗效要好于单纯放疗或手术，尤其是对于 T4 病变的患者，因不可手术完整切除，一般这部分患者均行放疗或放化疗。但由于肿瘤侵犯广泛，部分患者即使接受了根治剂量放疗，也不能达到完全缓解。一般在 DT 50Gy 时评价疗效，如果肿瘤消退明显，提示肿瘤对放疗敏感，可继续放疗至根治剂量。如果肿瘤消退不满意，明显残留，提示肿瘤对放疗不敏感，此时需要考虑手术介入。



放射治疗第二计划的情形

对于局部晚期或者颈部淋巴结巨大者,治疗过程中,原发肿瘤和(或)颈部淋巴结缩小明显,肿瘤的相对位置发生改变,使得原有靶区不能很好地涵盖肿瘤,或者正常组织/危及器官受到超量照射,需要行第二次治疗计划,尽可能使得肿瘤获得所需要的治疗剂量,正常组织和危及器官获得最佳保护。

该患者放疗中复查 MRI 和鼻咽喉镜,均提示肿瘤消退明显,接近完全缓解,因此经多学科查房讨论,决定该患者继续放疗至根治剂量(图 6-4,图 6-5)。

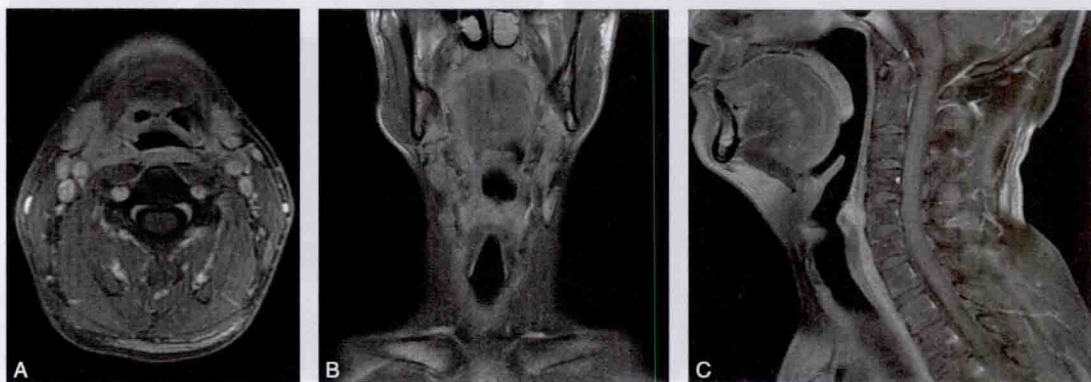


图 6-4 下咽癌放疗中 MRI 表现

A. 轴位 T1WI 增强;B. 冠状位 T1WI 增强;C. 矢状位 T1WI 增强

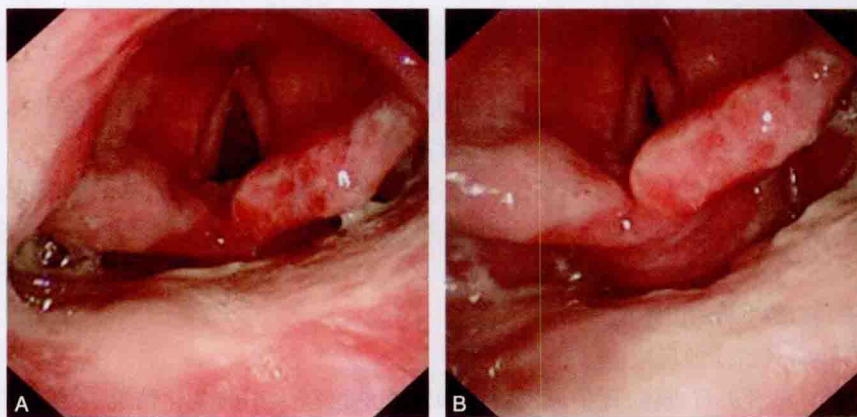


图 6-5 下咽癌放疗中(50Gy)镜下表现

A. 喉和下咽;B. 下咽后壁和环后区

思路 2:正常组织对放疗反应(毒副作用),包括两方面非血液学毒性和血液学毒性。

非血液学毒性包括:照射范围内的皮肤、黏膜、口腔味觉、吞咽疼痛、喉部水肿等。

血液学毒性包括:Hb,WBC,PLt 以及肝肾功能等变化。

【问题 10】患者治疗结束,应对患者告知哪些内容?

思路 1:治疗疗效和毒副作用评估:患者治疗结束后,应告知患者和家属是否有肿瘤残存,正常组织损伤严重程度评估。是否会有喉水肿的可能以及预防和紧急情况下处理措施。

思路 2:随访:告知患者治疗后 2 年内每 3 月复查一次,2~5 年内每半年复查一次,5 年以后每年复查一次。

**【问题 11】其他期别下咽癌的治疗原则是什么？**

思路 1: 早期病变, 包括大多数 T1N0 和部分 T2N0 (不需要全喉切除的患者), 治疗原则可选择:

1. 根治性放疗, 达到完全缓解者, 观察, 有肿瘤残存者, 挽救性手术, 如有必要加行颈清扫。
2. 部分喉切除+同侧或双侧颈清扫。无不良预后因素者观察。有不良预后因素者根据情况接受以下选择

(1) 淋巴结包膜外受侵和(或)切缘阳性者, 术后同步放化疗。

(2) 切缘阳性者, 如再次手术能够获得阴性切缘则再次手术或者行术后放射治疗。

(3) 其他预后不良因素: 术后放疗或者同期化放疗。

思路 2: 需要全喉切除的中晚期病变, 包括需要行全喉切除的部分 T2N0, 以及 T1N+; T2~3 任何 N, 治疗原则可有以下选择:

1. 先诱导化疗 2 周期, 根据对诱导化疗的反应进行后续治疗。

(1) 原发灶完全缓解者, 根治性放射治疗或同期化放疗, 放疗后颈部有残存行颈清扫; 颈部临床评价无残留者, 治疗后 4~8 周临床疗效评价, 阴性者观察, 影像学评价阳性者行选择性颈清扫。

(2) 原发灶部分缓解者, 选择同步放化疗, 同步放化疗后达到完全缓解者, 观察; 同步放化疗未达完全缓解者行挽救手术。

(3) 原发肿瘤小于部分缓解者, 手术治疗, 术后根据有无不良预后因素, 选择观察/术后放疗或同步放化疗。

2. 全喉切除+包括 VI 区的颈清扫。术后根据有无不良预后因素, 选择观察/术后放疗或同步放化疗。

3. 同期化放疗 通常选择单药顺铂作为同期化疗方案。根据同步放化疗的疗效进行后续治疗。

(1) 原发灶完全缓解: 颈部临床评价完全缓解者, 治疗后评价 (CT/MRI), 无残留病灶者观察; 有残留病灶者, 选择性颈清扫。

(2) 原发灶完全缓解: 颈部有残留者, 行颈清扫。

(3) 原发灶残存者: 挽救手术+必要时颈清扫。

4. 进入临床研究

思路 3: 局部中晚期, 包括可手术切除 T4a 任何 N, 治疗原则可有以下选择:

1. 首选手术切除+颈清扫, 术后根据不良预后因素选择放射治疗或者同步放化疗。

2. 先诱导化疗, 根据诱导化疗的疗效, 选择后续治疗, 参看本节 (需要全喉切除的中晚期病变患者诱导化疗者的后续治疗选择)。

3. 同步放化疗, 参看本节 (需要全喉切除的中晚期病变选择同步放化疗者的后续治疗选择)。

4. 进入临床研究。

知识点

术后不良预后因素包括: T3/4; N2 及以上; 切缘安全距离 < 5mm; 切缘阳性, 淋巴结包膜外受侵; 脉管瘤栓; 肿瘤侵及脉管、神经, 分化差等。其中淋巴结包膜外受侵和切缘阳性/安全距离 < 5mm 是术后同步放化疗的指征。

【问题 12】下咽癌疗效如何？

早期下咽癌采用手术治疗和放射治疗为主的手段, 疗效和喉功能保留率基本相同。临床 I



期5年生存率为60%左右。

临床Ⅱ/Ⅲ期下咽癌采用同步放化疗的综合治疗模式,5年生存率在35%左右。采用术前同期放疗的综合治疗模式5年生存率在40%~50%。临床Ⅳ期下咽癌5年生存率在20%左右。

(易俊林)

参考文献

1. 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等. 肿瘤放射治疗学. 第4版. 北京:中国协和医科大学出版社,2008.
2. James D, Cox MD, KianAng K. Radiation oncology, Rationale, Technique, Results. 9th ed. Philadelphia: Mosby, 2010.
3. Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez and Brady's Principle and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
4. Wang Y-L, Feng S-H, Zhu J, et al. Impact of Lymph Node Ratio on the Survival of Patients with Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Analysis. PLoS ONE, 2013, 8(2): e56613.
5. Angelis DR, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EU-ROCARE-5-a population-based study. Lancet Oncol, 2014, 15(1): 23-34.

附录 下咽癌第七版 AJCC 分期(2010 年)

T1: 肿瘤局限于一个亚区, 和(或)最大径小于2cm

T2: 肿瘤侵犯一个以上亚区或各个邻近部位, 或者肿瘤最大径大于2cm, 但不超过4cm, 没有半喉固定

T3: 肿瘤最大径超过4cm, 或伴有半喉固定或侵犯食管

T4a: 中晚期局部病变

肿瘤侵犯甲状软骨/环状软骨, 舌骨, 甲状腺, 软组织的中央部分

注(软组织的中央部分包括喉前带状肌和皮下脂肪)

T4b: 晚期局部病变

肿瘤侵犯椎前筋膜, 包绕颈动脉或累及纵隔结构

N0: 无区域淋巴结转移

N1: 同侧单个淋巴结转移, 最大径小于或等于3cm

N2: 同侧单个淋巴结, 最大径大于3cm, 但小于或等于6cm; 同侧多个淋巴结, 最大径不大于6cm; 双侧或对侧淋巴结转移, 最大径不大于6cm

N2a: 同侧单个淋巴结, 最大径大于3cm, 但小于或等于6cm

N2b: 同侧多个淋巴结, 最大径不大于6cm

N2c: 双侧或对侧淋巴结转移, 最大径不大于6cm

N3: 转移淋巴结最大径大于6cm

注: VII区淋巴结转移归为区域淋巴结

临床分期:

I T1N0M0

II T2N0M0

III T3N0M0, T1~3N1M0

IVa T4aN0~2M0; T1~3N2M0

IVb anyT N3M0, T4b anyNM0

IVc M1

第七章 喉 癌

喉位于颈前中央,成人相当于第四至第六颈椎椎体水平。其上方与口咽相延续,下方与气管相通,两侧及后方与下咽相连。结构上分为声门上区、声门区和声门下区。

声门上区:声带以上的喉部,包括舌骨上会厌(会厌尖、会厌舌面、会厌喉面);杓会厌皱襞、喉侧缘、杓状软骨部、舌骨下会厌、室带。

声门区:包括声带、前、后联合及声带游离缘下0.5cm范围内的区域。

声门下区:声门区以下至环状软骨下缘水平,长约2cm,包括声带游离缘下0.5cm至第一气管环上缘之间的结构。

喉癌发病年龄多集中在50~70岁。以男性为多见,男女之比为4:1。声门癌最常见,约占60%,声门上区癌占35%,声门下区癌少见,仅占5%左右。

喉癌以鳞状细胞癌为主,占90%以上;分化程度较高,其中分化程度最好的是声门区,而声门上区癌分化较差,声门下区癌介于两者之间。声门上区癌易出现颈部淋巴结转移;而声门下区及声带癌甚少发生淋巴结转移。

【诊疗过程】

(1) 详细询问患者的发病过程、病情变化、诊疗经过,目前状况等。

(2) 详细临床查体,观察喉外形并推移喉部,注意喉摩擦音是否存在。观察并触诊口底、舌体、舌根、扁桃体、舌会厌溪等部位,以除外第二原发肿瘤;同时观察牙齿情况,常规行放疗前口腔处理。检查双颈及气管前有无肿大淋巴结,记录肿大淋巴结部位、大小、质地、活动度、触痛、是否侵犯皮肤。

(3) 间接喉镜观察肿瘤生长部位,累及范围,有无合并坏死,声带活动情况。检查过程中应注意观察口咽、下咽区的全部解剖结构,同时间接鼻咽镜检查鼻咽部。

(4) 电子鼻咽喉镜、喉及颈部MRI或增强CT等影像学检查,判断局部病灶大小、侵犯范围以局部淋巴结转移情况,并获取病理诊断和检测肿瘤预后相关分子标志物。

(5) 胸片或胸部CT、腹盆腔超声或CT、骨扫描等,除外远处转移。消化道造影或食管镜、气管镜检查除外第二原发癌。

(6) 询问是否有其他内科合并症。

(7) 搜集整理所有检查资料,明确诊断、分期和一般状况评估。

(8) 营养、发声以及吞咽功能评估。

(9) 早期病变可选择手术治疗或放射治疗。

(10) 晚期病变经多学科诊疗会诊,制订综合治疗方案。

(11) 治疗后进行疗效评价,给予患者治疗后指导建议,定期随访。

【临床关键点】

(1) 早期症状以声嘶、咽部不适为主要表现;进展期可表现为甲状软骨区疼痛、颈部肿块、饮水呛咳、吞咽或呼吸困难。

(2) 声门上区癌颈部淋巴结转移率较高,最常见的淋巴结区域为Ⅱ区和Ⅲ区;声门区和声门下区病变颈部转移率相对低。



(3) 喉癌治疗前必做检查包括:电子鼻咽喉镜检查、颈部影像学检查(建议最好做MRI)、胸腹影像学检查、明确病理诊断、包括甲状腺功能在内的实验室检查,建议行食管镜及胃镜检查,必要时还需行骨扫描检查。

(4) 放疗开始前要进行营养评估及口腔处理。

(5) 早期声门型喉癌可采用单纯手术或者放疗,具有相同的临床疗效。放射治疗能够更好地保存喉功能。

(6) 局部晚期喉癌需经多学科查房讨论,采用综合治疗模式:可采用全喉切除术+术后放疗±同步化疗;术前新辅助同步放化疗+保喉手术或全喉切除术;新辅助治疗后肿瘤消退满意的病变还可考虑继续放疗至根治剂量并联合同步化疗。

(7) 对于不能耐受同步放化疗的病人可考虑采用放疗联合EGFR单克隆抗体的靶向治疗。

(8) 放疗中及结束后应对肿瘤消退情况进行评估;按照相应毒性标准进行正常器官治疗反应的评估;交代患者进行器官功能锻炼并规律随访。

临床病例介绍

患者曹××,男,62岁,因“声嘶伴咽痛2个月”就诊。

患者于2个月前无诱因出现声音嘶哑伴咽部疼痛,就诊于当地医院,诊断为“咽炎”,给予抗炎治疗无效;当地鼻咽喉镜提示喉部肿物,进一步就诊于我院。查体:一般情况可,KPS 80分。颈软,无抵抗,气管居中,甲状腺未触及肿物,喉活动可。间接喉镜检查见会厌喉面不规则隆起性病变,双侧声带活动良好,双侧颈部未触及明确肿大淋巴结。

【问题1】喉癌的主要临床表现是什么?

思路:相关临床症状取决于肿瘤所在解剖部位以及局部区域侵犯情况。

1. 喉癌常见症状包括 声嘶、咽部不适、咳嗽、痰中带血、呼吸困难及颈部肿块。根据肿瘤大小、侵犯解剖亚区以及生物学行为、症状表现和出现时间不同。声带癌早期症状主要为声嘶症状,咽痛、耳痛、甲状软骨区疼痛以及气道梗阻通常作为晚期症状发生。对于声门上区癌,轻中度吞咽疼痛是最常见的首发症状,部分病人可表达为“吞咽阻挡感”;声嘶并不是主要症状,除非病变已侵犯声带。声门上癌淋巴结转移几率高,经常表现为颈部肿块。晚期病变侵犯范围广,除前述症状外,还可表现为耳痛、饮水呛咳、吞咽困难、呼吸困难、体重下降,肿瘤坏死合并感染时呼出气体有异味或恶臭味,肿瘤有深溃疡者时有大出血危险。

2. 喉癌的淋巴引流与淋巴结转移有密切关系 声门上、声门下区淋巴引流以声带为界限分别引流至不同的淋巴结。声门上区淋巴管丰富,引流至颈内静脉淋巴结上组及中组,一些淋巴结可引流至颈中深、甚至颈下淋巴结,因此转移部位多见于颈深淋巴结的上、中组(Ⅱ、Ⅲ区);而声门下区毛细淋巴管相对较少,转移常见于颈内静脉链中、下组(Ⅲ、Ⅳ区),同时也向后引流至气管周围淋巴结(Ⅵ区)。真声带基本没有毛细淋巴管,故早期声带癌甚少发生淋巴结转移。

知识点

喉癌的临床特点

1. 早期症状以声嘶、咽部不适为主要表现;进展期可表现为甲状软骨区疼痛、颈部肿块、饮水呛咳、吞咽或呼吸困难。

2. 声门上区癌颈部淋巴结转移率较高,最常见的淋巴结区域为Ⅱ区和Ⅲ区;声门区和声门下区病变颈部转移率相对低。



【问题2】门诊应该进行哪些检查?

思路:对于恶性肿瘤的检查,一般分为血液学/化验检查、影像检查以及病理检查。另外,须请患者至口腔科门诊行口腔评估及相应处理。

喉癌治疗前常规的血液学检查通常包括血常规、血生化、凝血系统分析、病毒指标分析、甲状腺功能分析等。

影像检查分为局部检查和全身检查。局部检查主要评估肿瘤的侵犯范围以及区域淋巴结转移状态。喉癌一般采用 MRI 或 CT(首选 MRI),鼻咽喉内窥镜检查并获取肿瘤组织送病理检查。全身检查主要评估肿瘤是否存在身体其他部位转移。喉癌一般须进行胸片/胸部 CT 和腹部超声/CT 检查以排查肺转移和肝转移,晚期病变还需要检查骨扫描除外骨转移;Ⅲ~Ⅳ期病变可考虑行 PET-CT 检查排除远处转移。另外,喉癌还需要行气管镜检查以排除气管和肺第二原发癌;对于有明显下咽侵犯的喉癌还需行食管镜检查除外食管/胃等部位的第二原发癌。

病理检查可通过鼻咽喉镜下获取肿瘤组织或者通过颈部淋巴结穿刺活检获取肿瘤细胞或组织明确诊断以及肿瘤分化程度。

门诊化验及辅助检查

该患者在门诊进行了术前头颈胸 CT(图 7-1)、鼻咽喉镜(图 7-2)、胃镜、支气管镜、心电图、腹部超声以及血生化、血常规等检查。

头颈 CT 显示:会厌根部及右侧会厌披裂皱襞软组织增厚,最厚处约 1.2cm,中等度强化,边缘不规则,会厌前间隙变窄,向前与右侧甲状软骨关系密切。肿物向下侵及右侧假声带,使之变厚。舌骨水平右侧颈深组见约 1.0cm×2.3cm 结节,不均匀强化。余双颈深上组多发小淋巴结,大者短径约 0.5cm。

鼻咽喉镜:下咽部黏膜光滑、完整,局部未见明显肿物及溃疡。会厌喉面不规则隆起性病变,病变主要位于会厌喉面,右侧室襞,部分右侧杓会厌皱襞,病变向下与前联合关系密切且分界欠清楚,声带活动可,声门下未见明显异常。

活检病理:鳞状细胞癌。

胃镜、支气管镜、胸部 CT、超声及血生化、甲状腺功能、血常规均正常。

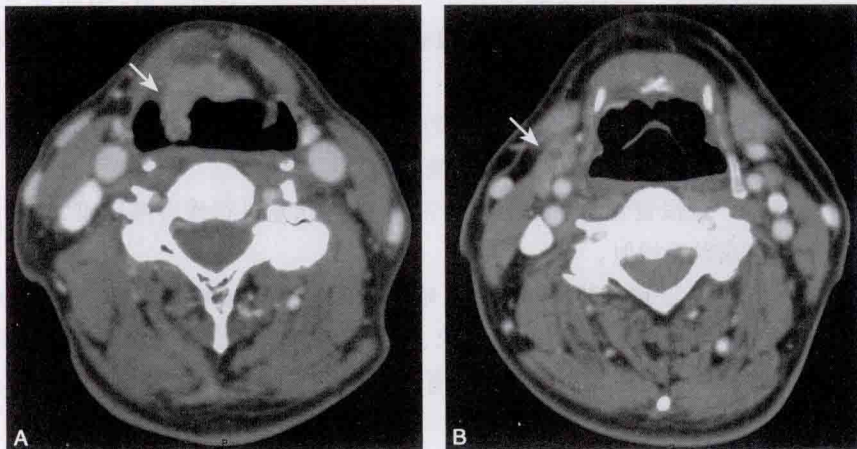


图 7-1 喉癌局部及颈部转移淋巴结 CT 表现

A: 会厌根部及右侧会厌披裂皱襞软组织增厚,最厚处约 1.2cm,中等度强化,边缘不规则,会厌前间隙变窄,向前与右侧甲状软骨关系密切;B: 舌骨水平右侧颈深组见约 1.0cm×2.3cm 淋巴结,不均匀强化,内见低密度坏死



图 7-2 喉癌镜下表现

【问题3】该患者的诊断和分期

思路1:喉癌的确诊主要依靠活检或手术,通常在表面麻醉及内镜下取肿瘤组织送病理诊断。合并呼吸困难和有大出血可能者,取活检应慎重。

思路2:目前通常采用2010年第七版AJCC分期。

根据患者的分期检查结果和分期标准,临床诊断为:

P 声门上型鳞状细胞癌

侵犯会厌喉面、会厌软骨、会厌前间隙、前联合、双侧室带、右侧杓会厌皱襞,可疑侵犯右侧甲状软骨双侧Ⅱ区淋巴结转移

T3N2cM0,ⅣA期(AJCC 2010版)

【问题4】喉癌需要与哪些疾病鉴别?

思路:根据喉的解剖结构、功能、临床表现及体征,需要鉴别的疾病包括:

1. 咽炎及咽喉官能症 感冒或咽部炎症时会出现声嘶,咽部不适,咽痛等症状,间接镜和内镜检查无喉或咽部肿物发现,血常规检查可能会有白细胞或淋巴细胞数量和比例的改变。

2. 咽部肿瘤 喉和下咽紧邻,早期喉癌主要临床表现是声音改变,晚期肿瘤临床症状与下咽相似,鉴别诊断需要内镜和影像学检查,以明确肿瘤来源部位。

3. 颈段食管肿瘤 颈段食管与喉和下咽紧邻,主要症状是进行性吞咽困难,晚期累及下咽或喉时症状与下咽癌或喉癌相似。

4. 喉结核 早期喉癌须和喉结核相鉴别。喉结核病变多位于喉的后部,表现为喉黏膜苍白、水肿,也可出现一侧声带充血和增厚,但会厌、杓会厌襞都有较广泛的水肿和表浅的溃疡;也可伴有颈部淋巴结肿大。主要症状为声嘶和喉痛。胸片检查、痰的结核杆菌检查等有助于鉴别诊断,最终仍需通过活检确诊。

5. 喉其他肿瘤 良性病变如乳头状瘤、淀粉样瘤等;其他恶性病变包括肉瘤、涎腺来源肿瘤、黏膜黑色素瘤、淋巴瘤等;都需要通过活检来确诊。

6. 颈部淋巴结反应性增生是最常见的颈部淋巴结肿大的病理改变,常见于感染性疾病。需要避免将喉癌颈部淋巴结转移误诊为淋巴结反应性增生(炎性淋巴结)。



【问题5】喉癌的治疗原则

思路1:治疗决策的制定需要综合患者的疾病分期、病变亚区、病人的一般情况、对喉功能保留的要求以及患者的治疗意愿。

思路2:喉癌的主要治疗手段为手术和放射治疗(图7-3)。早期喉癌(T1~2N0及部分T3N0病人)无论是手术还是单纯放射治疗,总生存率相似;而采用放射治疗,能够有效地保留患者的发音功能及吞咽功能的完整性。即使是放疗后肿瘤残存或者复发,采用挽救性手术也仍有较高的治愈率。T3~4N0~3的进展期喉癌,需采用综合治疗。可供选择的治疗策略包括:全喉切除术(±颈部淋巴结清扫)±术后放射治疗或者术前放化疗±手术治疗(全喉切除术±颈部淋巴结清扫)。对于先行手术的病人,在术式选择上,T3期病变需行全喉切除,T4病变需在全喉切除基础上联合甲状腺切除;并根据是否存在预后不良因素来决定是否需行术后放疗。不良预后因素包括:术后切缘阳性、淋巴结包膜外侵犯、T4病变、N2~3病变或神经管浸润;而对于存在切缘阳性或者淋巴结包膜外侵犯的病人,还需行术后放疗同步化疗。对于先行同步放化疗的T3~4N0~3病人,根据疗效进行下一步治疗决策:如果疗后达到临床完全缓解(即肿瘤完全消退),不需行进一步治疗,密切观察随访即可;如果原发病变有残留,需行挽救性全喉切除±颈部淋巴结清扫;如果原发病变完全消退,颈部淋巴结有残留,可行单纯颈部淋巴结清扫术从而保留喉的器官功能。另外,对于不能耐受同步放化疗的病人,可考虑采用放疗联合EGFR单克隆抗体(如西妥昔单抗)治疗。

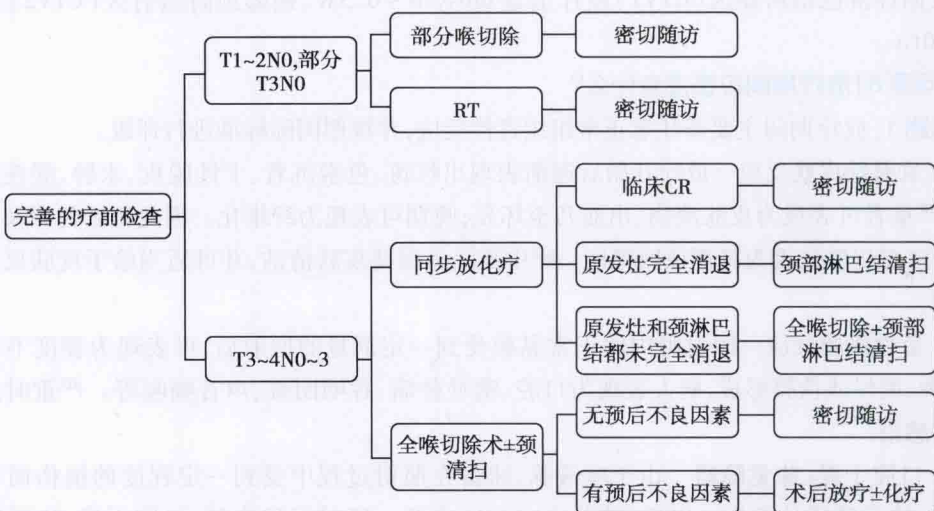


图 7-3 喉癌治疗策略

住院后治疗

患者住院后经过多学科联合查房讨论,先接受了水平部分喉切除术,术后病理为:会厌喉面中分化鳞状细胞癌,肿瘤侵透会厌软骨达会厌前间隙,累及前联合及双侧室带,未累及双侧喉室及甲状软骨板。会厌前切缘、下切缘、双侧切缘、前联合切缘均未见癌。淋巴结转移性癌(2/55),转移淋巴结最大直径2.5cm,未累及淋巴结被膜外;两枚转移淋巴结分别位于右颈Ⅲ区和左颈Ⅱ区淋巴结。(甲状腺右叶结节)结节性甲状腺肿。免疫组化:EGFR(+),P16(-),VEGF(-)。pTNM分期:pT3N2cM0,ⅣA期。

【问题6】该患者是否需行术后辅助治疗? 何种方式?

思路:喉癌根治性切除术后需根据是否存在预后不良因素来决定辅助治疗方式。

结合患者术后病理及分期,切缘阴性、无淋巴结包膜外侵犯、局部T3、N2病变、无神经管



浸润,有术后放疗指征,无需同步化疗。

【问题7】该病人的放疗范围和剂量如何确定?

思路1:声门上型喉癌具有颈部淋巴结转移率高和转移发生早的特点,靶区设计应充分包括原发灶及颈部淋巴结引流区。

目前临床上多基于CT影像逐层行靶区勾画,具体范围:GTVtb包括瘤床、术床,注意包全原肿瘤的侵犯范围;如果转移淋巴结有包膜外侵犯、侵犯肌肉或者血管,需将原转移淋巴结所在区域勾画为GTVnd-tb;CTV1(高危)包括GTVtb、GTVnd-tb、喉其他区域、下咽、舌会厌溪、声门旁间隙、会厌前间隙和整个甲状软骨、清扫淋巴结所在亚区以及高危淋巴引流区;对于声门上型喉癌,即使是N0的病人,CTV1需包括上中颈(Ⅱ、Ⅲ区)淋巴引流区;下颈及锁骨上区(Ⅳ区)淋巴结可作为CTV2给予预防剂量照射;若上中颈淋巴结阳性,CTV1则需包括双侧全颈。

对于以下情况还需要包括气管造瘘口:病变侵及声门下区、术前行紧急气管切开术者、颈部软组织受侵、气管切缘阳性或安全界不够、手术切痕通过造瘘口。

思路2:放射剂量根据治疗目的决定。接受根治性治疗的病人,原发肿瘤(GTVp)及阳性淋巴结(GTVnd)根治性放疗通常给予70Gy;邻近原发肿瘤的亚临床病灶以及阳性淋巴结所在区域(CTV1)给予60Gy;颈部预防区(CTV2)给予50Gy。术前放疗需要给予原发肿瘤及阳性淋巴结所在区50Gy。对于术后放疗,GTVtb和GTVnd-tb剂量66Gy/6.5W,瘤床周围亚临床病灶及阳性淋巴结所在区(CTV1)放疗剂量60Gy/6~6.5W,颈部预防照射区(CTV2)剂量通常为50Gy。

【问题8】放疗期间应该注意什么?

思路1:放疗期间主要需注意正常组织毒性反应,并按照国际标准进行评级。

1. 放射性皮肤反应 放疗开始后逐渐表现出红斑、色素沉着、干性脱皮、水肿、湿性脱皮等表现,严重者可表现为皮肤溃疡、出血乃至坏死;晚期可表现为纤维化。因此靶区勾画及制订计划时需注意皮肤是否为高剂量区靶区。疗中需注意保持皮肤清洁,并可适当给予皮肤反应的预防处理。

2. 急性黏膜反应 照射野内的正常黏膜受到一定剂量的照射后,可表现为程度不等的充血、水肿、糜烂或伪膜形成,病人表现为口腔、咽喉肿痛、吞咽困难、声音嘶哑等。严重时还会合并细菌感染。

3. 口腔干燥、味觉障碍 由于唾液腺、味蕾在照射过程中受到一定程度的损伤而导致口腔干燥、味觉障碍的发生。以后,随着放疗的结束及一段时间的恢复,口腔干燥、味觉障碍可有一定程度的恢复,味觉在放疗后6~18个月内可恢复基本正常,但口干一般不能恢复到正常水平。

4. 喉水肿 一般在放疗后6个月左右消退。超过6个月仍持续存在的喉水肿,应警惕有肿瘤残存或复发的危险,应紧密随访,必要时活检证实,但应注意活检有可能导致周围喉软骨坏死的危险。

5. 每周复查血象、肝肾功能,特别是放疗联合化疗时。

6. 喉癌术后患者还需注意气管套管的定期护理,练习咳痰,避免喉套管感染。

思路2:对于有大体肿瘤的病人,放疗期间及放疗后需评估肿瘤消退情况,即肿瘤对治疗的反应。

【问题9】估计该患者治疗后的局部控制率和生存情况如何?

思路:基于既往的临床研究结果,以及上述影响局部控制率的因素来估计患者的肿瘤控制情况及预后。



根据该患者临床分期,既往研究报告显示声门上型喉癌全喉切除术后局部控制率为71%~94%;5年生存率53%~67%。

【问题10】患者治疗结束,需对患者告知哪些内容?

思路1:治疗近期疗效即肿瘤消退情况;估计预后即远期生存情况;毒副作用评级、持续时间、功能锻炼及转归。

思路2:根据恶性肿瘤的生物学行为,治疗后需告知患者规律随访,以早期发现肿瘤复发、转移,并对持续存在或者新出现的治疗毒副反应进行相应处理。规律随访也便于肿瘤医生评估远期疗效和正常组织损伤情况,获得相应数据进行总结,以进一步改进现有治疗和处理。

知识扩展或延伸问题

【问题11】早期声门型喉癌治疗原则?

思路1:早期声门型喉癌(T1~2N0)的根治性治疗手段包括手术、放疗、内镜下切除、激光治疗等。Cochrane数据库系统综述结果显示,放疗和手术治疗早期声门型喉癌的5年生存率相似(T1:91.7% vs. 100%; T2:88.8% vs. 97.4%),无统计学差别。放射治疗能有效保留喉解剖结构的完整性,并保留患者的发音和吞咽功能;即使是放疗后残存或复发,采用挽救性手术也仍有较高的治愈率;目前在欧美国家多首选放射治疗。内镜下切除和激光治疗也能保留喉的结构和功能,但对操作人员的技术要求较高,目前应用尚不广泛。

思路2:治疗方式的选择取决于病变位置、疾病分期、对喉功能保留的要求、病人的意愿、定期随访的条件以及患者一般情况。是否需要辅助治疗取决于术后是否存在预后不良因素。

【问题12】喉癌患者的整体局部控制率和生存情况如何?

思路:基于既往的临床研究结果,以及上述影响局部控制率的因素来估计患者的肿瘤控制情况及预后。

早期声门型喉癌T1N0采用单纯放疗、单纯手术或激光治疗的局控率类似,80%~100%,5年生存率为80%~95%;若放疗后失败经手术挽救的最终5年生存率也可达80%~90%。T2N0局控率为74%~81%,5年生存率65%~85%。T3N0声带固定的声门型喉癌病人单纯放疗局控率为36%~77%,在复发病人经手术挽救后,整体局控率可达57%~86%;5年生存率约55%~65%;对于T4期声门型喉癌,5年无病生存率30%~50%。

总体而言,声门上型喉癌疗效较声门癌差。放疗为主综合治疗的局控率T1期80%~100%,T2期60%~90%,T3期50%~75%,T4期30%~70%。手术切除患者局控率T1期95%~100%,T2期67%~97%,T3期约80%,T4期约70%。整体5年生存率53%~67%。

早期声门下区癌单独放疗局控率56%~75%,单纯放疗5年生存率为40%~50%;中、晚期者常伴不同程度的气道梗阻,以手术处理为主,少有单纯放疗报道。

(易俊林)

参考文献

1. 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等. 肿瘤放射治疗学. 第4版. 北京:中国协和医科大学出版社,2008.
2. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancer (Version 2. 2014). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf. Accessed July 29, 2014.
3. Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez and Brady's Principle and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
4. Dey P, Arnold D, Wight R, et al. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2002 (2): CD002027.
5. Eric K. Hansen, Mack Roach, III. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. 2nd ed. Berlin: Springer Sci-



ence+Business Media,2010.

6. Brockstein BE,Stenson KM,Sher DJ. Treatment of locoregionally advanced (stage III and IV) head and neck cancer:The larynx and hypopharynx. <http://www.uptodate. com/contents/treatment-of-locoregionally-advanced-stage-iii-and-iv-head-and-neck-cancer-the-larynx-and-hypopharynx>.
7. Koch WM,Machtay M. Treatment of early (stage I and II) head and neck cancer:The larynx. <http://www.uptodate. com/contents/treatment-of-early-stage-i-and-ii-head-and-neck-cancer-the-larynx>.

第八章 鼻腔和鼻窦癌

鼻腔与鼻窦解剖关系密切,且临床表现和治疗方式也相似,上颌窦癌高发,临床病例我们将以上颌窦癌为例进行讲述。鼻腔由鼻前庭、鼻甲、鼻道组成。鼻窦是鼻腔周围颅骨内的含气空腔,腔内覆盖黏膜,并有窦口与鼻腔相通,左右成对,共4对,包含有上颌窦、筛窦、额窦和蝶窦。

鼻腔和鼻窦癌约占头颈部恶性肿瘤的3%,以男性为多见,男女之比为2:1,大部分患者发病年龄在40岁以上,中位发病年龄为47岁。常见于吸烟者。发病与木头粉尘、制鞋业和磨面粉相关的职业有一定关系。

上颌窦癌约占50%~65%,是鼻腔癌的两倍;筛窦癌少见,约占10%~25%;蝶窦和额窦癌十分罕见。

病理以鳞状细胞癌为主,还包含腺癌、肉瘤、嗅神经母细胞瘤、恶性黑色素瘤、内翻性乳头状瘤。

鼻腔癌:鳞癌好发于中、下鼻甲,易破坏鼻腔侧壁而侵入上颌窦,亦可穿破硬腭而侵入口腔。有5%~10%的鳞状细胞癌出现颈部淋巴结转移,多数先转移到颌下淋巴结,然后至颈内静脉淋巴结链,远处转移少见。腺癌好发于鼻腔上部,肿瘤主要向眼眶及筛窦方向扩展,易发生远处转移。腺样囊性癌具有亲神经特性,常沿神经鞘侵犯,晚期可破坏骨壁而侵入鼻咽及颅底。恶性黑色素瘤多见于鼻中隔或中、下鼻甲,常向上颌窦扩展或突出鼻外。约20%的恶性黑色素瘤可发生颈部淋巴结转移,远处转移比鳞癌多见。

鼻窦癌:由于鼻窦腔黏膜淋巴系统不太丰富,故鼻窦癌的淋巴转移发生较晚。

鼻腔、筛窦癌总5年生存率42.1%,上颌窦癌总的5年生存率为32.5%~43.6%。

【诊疗过程】

- (1) 详细询问患者的发病过程、诊疗经过、目前状况等。
- (2) 鼻咽喉镜观察鼻腔肿瘤生长部位,累及范围,有无合并坏死。检查颈部是否有肿大淋巴结以及肿大淋巴结部位、大小、活动度、疼痛、压痛、是否侵犯皮肤。
- (3) 鼻咽喉镜、鼻腔+颅底+颈部MRI或CT等影像学检查,判断局部病灶大小及侵犯范围,并获取病理诊断和肿瘤预后相关分子标志物检测。
- (4) 胸片或胸部CT、腹盆腔超声或CT、骨扫描等,除外远处转移。
- (5) 询问是否有其他内科合并症。
- (6) 搜集整理所有检查资料,明确分期和一般状况评估。
- (7) 早期病变可选择手术治疗或放射治疗。
- (8) 晚期病变经多学科诊疗会诊,制订治疗方案。
- (9) 治疗后进行疗效评价,给予患者治疗后指导建议,定期随访。

【临床关键点】

- (1) MRI检查能够较好地显示肿瘤侵犯的范围和颈部淋巴结转移状态。
- (2) 鼻腔和鼻窦癌绝大多数(约50%)为鳞状上皮癌,治疗时需要获取病理诊断。
- (3) 治疗原则:最大可能地提高肿瘤的局部区域控制率和生存率,尽量降低治疗手段对正



常组织损伤程度的原则。

(4) 以手术为基础加术后放疗(或术后同期放化疗)成为局部晚期上颌窦癌的主要治疗手段。

(5) 治疗后定期复查,及早发现治疗失败情况,观察记录放疗晚期并发症并指导功能锻炼。

临床病例

患者,男,50岁,因“反复鼻塞1年”就诊。

患者1年前无明显诱因出现左侧鼻塞,无回吸性血痰,无耳鸣、听力下降、头晕、头痛、复视、颜面部麻木,无咳嗽、咳痰,无胸闷、胸痛,无腹胀、腹痛等不适。患者未予重视。近来鼻塞加重,伴流鼻血,余阴性症状同前。

既往无特殊。否认过敏史。

查体:生命体征平稳,神清,卡氏评分80分,全身浅表淋巴结未触及肿大,心肺腹未见明显异常。

【问题1】上颌窦癌的主要临床表现是什么?

思路1:上颌窦位于上颌骨内,分为6个壁。内壁即鼻腔外侧壁,部分骨壁较薄,肿瘤易由此侵入鼻腔。前壁犬齿窝处最薄,上颌窦开窗由此进入窦腔。顶壁即为眼眶的底壁。底壁为硬腭外侧份和上颌骨牙槽突。上颌窦腔与第二双尖牙、第一、二磨牙仅隔非常薄的一层骨质,肿瘤容易经此向外扩展,临床出现牙齿松动或伴有疼痛。后壁与外壁分别与翼腭窝、颞下窝相邻,两壁间没有明确的分界线。上颌窦淋巴引流至Ⅱ区淋巴结。

思路2:早期上颌窦癌仅局限于上颌窦腔内,可无明显症状。随着病情进展,当肿瘤破坏窦壁出现超腔侵犯时,根据肿瘤侵犯周围结构的不同,会出现不同的临床表现。侵及内侧壁或鼻腔,出现鼻涕、鼻出血、鼻塞等。侵及底壁,出现牙痛、牙齿松动甚至脱落。侵及前壁,出现面部疼痛,软组织受侵出现面部肿胀,严重者可出现皮肤破溃;眶下神经受侵,眼裂与唇裂间的皮肤感觉减退或面麻。侵及顶壁,出现眼球胀痛、向上移位、外突、复视等;累及眶周肌肉或视神经时,眼球活动障碍及视力减退。肿瘤冲破后壁侵犯翼腭窝及翼内外肌,出现颞部疼痛,张口困难,严重者出现牙关紧闭。向外还可侵及颞下窝、鼻咽、颅底等,可同时伴有头痛、耳鸣、听力下降等。常见的淋巴结转移区域为Ⅱ区淋巴结转移。

知识点

上颌窦癌的临床特点

1. 上颌窦癌的发病与吸烟有关。
2. 早期无明显症状。
3. 局部晚期症状:以鼻塞、鼻出血、牙痛、面部疼痛、眼球胀痛、颞部疼痛为主。
4. 常见的淋巴结转移区域为Ⅱ区。

【问题2】门诊应该进行哪些检查?

思路:对于恶性肿瘤的检查,一般分为局部分期检查和全身分期检查。局部检查主要评估肿瘤的侵犯范围和深度以及区域淋巴结的转移状态,上颌窦癌一般采用MRI和(或)CT,穿刺检查并获取肿瘤组织送病理检查。全身检查主要评估肿瘤是否存在身体其他部位转移,有胸片或胸部CT,腹部超声,晚期病变需要检查骨扫描除外其他脏器转移。

常规的血液学检查包括血常规、血生化、LDH、甲状腺功能等。



知识点

1. 上颌窦癌通常周围侵犯较广的范围,MRI 能够较好地显示肿瘤侵犯范围,应该作为分期的首选手段。
2. 上颌窦癌会出现颈部淋巴结转移,当肿瘤位于或侵犯鼻腔后 1/3 或鼻咽时,可出现咽后淋巴结转移,申请检查时扫描范围需要包括咽后淋巴结区域。
3. 虽然上颌窦癌远处转移几率不高,但治疗之前需要除外远处转移情况。

门诊化验及辅助检查

该患者进行了增强鼻腔+颅底+颈部 MRI、鼻咽喉镜、胸部 CT、心电图、腹部超声以及生化、血常规等检查。

鼻咽喉镜:左鼻腔见息肉样肿块(图 8-1)。

鼻腔+颅底+颈部 MRI 显示:上颌窦占位,侵及左鼻腔、左颞下窝,扫描范围双颈未见肿大淋巴结(图 8-2)。

活检病理:上颌窦低分化鳞状细胞癌。

胸部 CT、腹部超声及生化、血常规均正常。

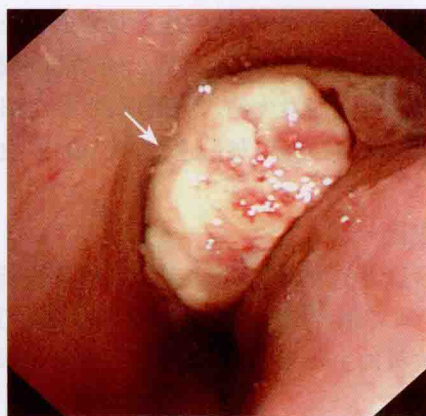


图 8-1 上颌窦癌侵犯鼻腔大体表现

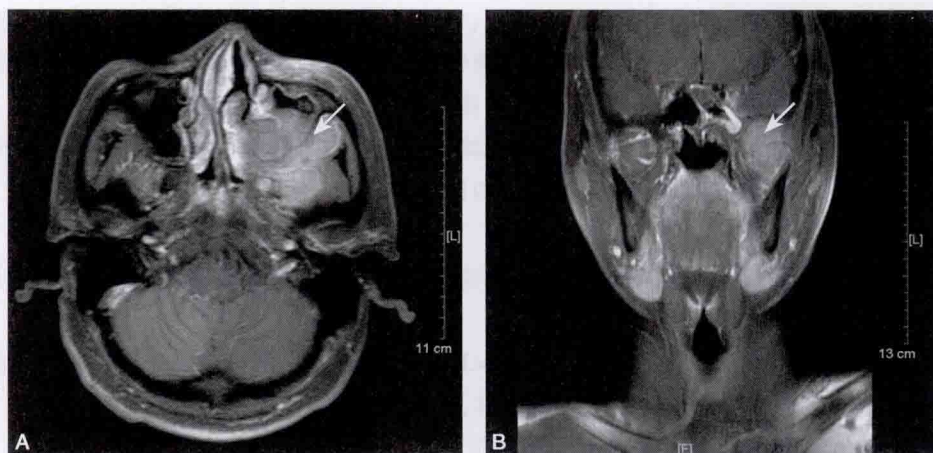


图 8-2 上颌窦癌 MRI 表现

A. 轴位 T1WI 增强;B. 冠状位 T1WI 增强



【问题3】该患者的诊断和分期?

思路1:上颌窦癌的确诊主要依靠活检或手术,通常在表面麻醉及穿刺下取肿瘤组织送病理诊断。

思路2:目前国际上采用2010年第七版AJCC分期,见附录。根据患者的分期检查和分期标准,目前诊断为:

P左上颌窦低分化鳞状细胞癌

侵犯左鼻腔、翼板、颞下窝

颈部淋巴结未见肿大

cT4aN0M0 IVa期(AJCC 2010版)

【问题4】上颌窦癌需要与哪些疾病鉴别?

思路:根据上颌窦的解剖结构和功能,以及上颌窦癌的临床表现,需要鉴别的疾病包括:

1. 上颌窦炎 表现为病史长,脓性鼻涕,多为双侧性,少有血性。X线片常有液平面,少有骨质破坏征。做上颌窦穿刺冲洗,冲洗液做细胞学检查有助于鉴别诊断。

2. 上颌窦囊肿 肿块呈圆形或类圆形,表面光滑,略有弹性。X线片显示膨胀性生长,有一边缘整齐、圆或半圆形的透明囊肿阴影。如做上颌窦穿刺,可得黄液或黏液,为囊肿所特有。

3. 上颌窦骨化纤维增生症 发病年龄轻,常以面部无痛性隆起逐渐缓慢地增大为主诉。X线摄片有其特征,易与恶性肿瘤鉴别。

4. 上牙龈癌 初发症状是牙龈黏膜病变,然后才侵犯牙槽骨及龈颊沟。而上颌窦癌多数先有鼻腔症状,然后才侵犯上颌窦内下壁和牙槽突,导致牙松动和牙龈黏膜溃疡。

5. 鼻息肉 系鼻黏膜受慢性刺激而发生的水肿肥厚,水肿组织向下垂坠而形成息肉。息肉的附着处多在鼻腔侧壁,其形圆滑而有光泽,灰白色,质软不易出血。将息肉切除送病理检查可作鉴别。

【问题5】如何进行治疗决策?

思路1:治疗决策需要综合患者的肿瘤分期,以及患者的身体条件和治疗意愿。严重的内科合并症使得患者不能耐受手术或者患者拒绝手术的意愿均需在治疗决策中加以考虑。

思路2:肿瘤分期是治疗决策的主要考虑因素,该患者为可手术切除病变。

知识点

不可手术切除病变的评估和情形

不可手术病变包括目前手术技术条件下,不易获得阴性切缘的病变;以及肿瘤侵犯范围广泛,通过手术切除不能使患者在生存或局部控制上获益和导致器官功能严重受损或丧失的情形。当然,对某一具体的患者而言,这些情况并不是手术的绝对禁忌证。

对上颌窦癌而言,T4b肿瘤侵犯眶尖、硬脑膜、脑组织、中颅窝、颅神经(除外三叉神经上颌支V2)、鼻咽或斜坡结构属于不可手术切除的情形。

根据肿瘤期别和患者意愿,确定治疗方案为手术治疗,根据术后情况再决定进一步治疗方式。

术后病理:左上颌窦低分化鳞癌,大小4cm×3cm×2.5cm,侵犯翼板、颞肌、翼外肌。左前组筛窦、左后组筛窦、左眶下软组织未见癌,切缘阴性,颈部淋巴结0/15见转移。

术后分期:pT4aN0M0 IVa期(AJCC 2010版)

【问题6】手术切除后如何进一步治疗实施?

思路:手术完整切除后治疗方案的选择取决于有无不良预后因素。

1. 存在高危不良预后因素者行术后化疗+术后原发灶和颈部放疗。



2. 存在非高危的不良预后因素者行术后原发灶和颈部放疗。

知识点

高危不良预后因素包括切缘阳性或淋巴结包膜外受侵,指南推荐行术后同步放化疗。

术后放疗指征:腺样囊性癌、术后安全边界不够、由于其他原因先手术治疗的分化差的肿瘤、原发肿瘤 pT3 或 pT4、淋巴结 N2 或 N3、IV 区或 V 区淋巴结转移、神经周围受侵、血管内瘤栓等。

【问题 7】患者治疗结束,应对患者告知哪些内容?

思路 1: 治疗疗效和毒副作用评估:患者治疗结束后,应告知患者和家属是否有肿瘤残存,放疗后正常组织损伤严重程度评估,估计预后,急性正常组织损伤持续时间,可能的晚反应组织损伤出现时间。

思路 2: 随访:一般要求治疗后 2 年内每 3 月复查一次,2~5 年内每半年复查一次,5 年以后每年复查一次。

知识扩展或延伸问题

【问题 8】影响预后的因素有哪些?

思路 1

1. 分期 一般而言,早期(Ⅰ、Ⅱ期)患者 5 年生存率明显高于晚期患者(Ⅲ、Ⅳ期)。
2. 治疗手段 晚期病变采用放疗加手术的 5 年生存率明显高于单纯放疗或单纯手术。
3. 病理类型 一般认为以鳞癌、腺癌和腺样囊性癌的疗效较好,而恶性黑色素瘤、横纹肌肉瘤的疗效较差。
4. 颈部淋巴结转移 无淋巴结转移者较有淋巴结转移的 5 年生存率高。

思路 2: 解剖与预后的关系。

1933 年 Ohngren 通过内眦与下颌角的假想线,将上颌骨分为前下结构和后上结构。国内学者证实:肿瘤位于前下结构的比后上结构的预后好,上下结构均受侵时预后最差。

【问题 9】其他期别上颌窦癌(以鳞状细胞癌为例)的治疗原则是什么?

思路 1: 早期病变,包括 T1N0 和 T2N0,治疗原则可选择:上颌骨切除(T1:部分切除,T2:全部切除)。无不良预后因素者观察。有切缘阳性、外周神经受侵、脉管瘤栓等不良预后因素者,根据情况接受以下选择:

1. 切缘阳性者,如再次手术能够获得阴性切缘则再次手术,再次手术后切缘阴性,行术后放疗;再次手术后切缘阳性,行术后同期放化疗。

2. 其他预后不良因素:术后放疗或者同期放化疗。

思路 2: T3~4N0,治疗原则可有以下选择:

1. 上颌骨全切除加眶内容清除或筛窦切除术。术后根据情况接受以下选择:

(1) 无高危不良预后因素者:术后针对原发灶和颈部放疗。

(2) 其他预后不良因素:术后同期化疗+针对原发灶和颈部放疗。

2. T4b,任何 N,治疗原则可有以下选择 临床试验或根治性放疗或同期放化疗,如无肿瘤残留,随访。

3. T1~4a,N+,治疗原则可有以下选择 根据 T 分期选择局部术式+颈清扫。术后根据情况接受以下选择:

(1) 无不良预后因素者:术后针对原发灶和颈部放疗。

(2) 其他预后不良因素:术后同期化疗+针对原发灶和颈部放疗。

(潘建基)



参考文献

1. 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等. 肿瘤放射治疗学. 第4版. 北京:中国协和医科大学出版社,2008.
2. Jiade Jay Lu, Luther W Brady. Decision Making in Radiation Oncology : Volume 2. Berlin:Springer,2011.
3. George Rodrigues, Vikram Velker, Lara Best. Radiation Oncology Primer and Review Essential Concepts and Protocols. New York:Demos medical,2013.
4. 崔念基,卢泰祥,邓小武. 实用临床放射肿瘤学. 广州:中山大学出版社,2005.
5. 汤钊猷. 现代肿瘤学. 第3版. 上海:复旦大学出版社,2012.
6. Eric K. Hansen, Mack Roach, III. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. 2nd Edition. Berlin: Springer Science+Business Media,2010.
7. 刘泰福. 现代放射肿瘤学. 上海:复旦大学出版社,2001.
8. 董志伟,谷铎之. 临床肿瘤学. 北京:人民卫生出版社,2002.

附录 鼻腔、鼻窦肿瘤 AJCC (2010 年第七版) TNM 分期

(未包括非上皮性肿瘤,如淋巴组织、软组织、骨和软骨的肿瘤)

原发肿瘤(T)	
Tx	原发肿瘤不能评估
T0	无原发肿瘤证据
Tis	原位癌
上颌窦	T1 肿瘤局限在上颌窦的黏膜,无骨质的破坏或侵蚀
	T2 肿瘤导致骨质的破坏或侵蚀包括侵犯至硬腭和(或)中鼻道,除外侵犯至上颌窦的后壁和翼板
	T3 肿瘤侵犯任何以下一处:上颌窦的后壁骨质、皮下组织、眼眶的底壁或内侧壁、翼腭窝、筛窦
	T4a 中等晚期局部疾病* 肿瘤侵犯眼眶内容前部、颊部皮肤、翼板、颧下窝、筛板、蝶窦或额窦
	T4b 非常晚期局部疾病 肿瘤侵犯下列任何一个部位:眶尖、硬脑膜、脑组织、中颅窝、颅神经(除外三叉神经上颌支)、鼻咽或斜坡
鼻腔、筛窦	T1 肿瘤局限在任何一个亚区,有或无骨质破坏
	T2 肿瘤侵犯一个区域内的两个亚区或侵犯至鼻窦复合体内的一个相邻区域,伴或不伴骨质破坏
	T3 肿瘤侵犯眼眶的底壁或内侧壁、上颌窦、腭部或筛板
	T4a 中等晚期局部疾病 肿瘤侵犯任何以下一处:眼眶内容物前部、鼻部或颊部皮肤、微小侵犯至前颅窝、翼板、蝶窦或额窦
	T4b 非常晚期局部疾病 肿瘤侵犯任何以下一处:眶尖、硬脑膜、脑组织、中颅窝、颅神经(除外三叉神经上颌支)、鼻咽或斜坡
区域淋巴结(N)	
Nx	区域淋巴结不能评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	同侧单个淋巴结转移,最大径 $\leq 3\text{cm}$
N2	同侧单个淋巴结转移, $3\text{cm} < \text{最大径} \leq 6\text{cm}$; 或同侧多个淋巴结转移,最大径 $\leq 6\text{cm}$; 或双侧或对侧淋巴结转移,最大径 $\leq 6\text{cm}$
N2a	同侧单个淋巴结转移, $3\text{cm} < \text{最大径} \leq 6\text{cm}$



续表

区域淋巴结(N)	
N2b	同侧多个淋巴结转移,最大径 $\leq 6\text{cm}$
N2c	双侧或对侧淋巴结转移,最大径 $\leq 6\text{cm}$
N3	转移淋巴结最大径 $> 6\text{cm}$
远处转移(M)	
M0	无远处转移
M1	有远处转移
解剖分期/预后分组	
0期	Tis N0 M0
I期	T1 N0 M0
II期	T2 N0 M0
III期	T3 N0 M0; T1 N1 M0; T2 N1 M0; T3 N1 M0
IVA期	T4a N0 M0; T4a N1 M0; T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N2 M0; T4a N2 M0
IVB期	T4b 任何 N M0; 任何 T N3 M0
IVC期	任何 T 任何 N M1
组织学分级(G)	
Gx 级别无法评估; G1 高分化; G2 中分化; G3 低分化; G4 未分化	

第九章 腮腺癌

涎腺也称唾液腺,人类有腮腺、颌下腺及舌下腺等三对较大的唾液腺及许多小的唾液腺。腮腺是三大唾液腺中最大的一对,系浆液性腺体。腮腺区位于颧弓以下,颌骨上缘沿线以上,前外界为下颌支内面后份和翼内肌后缘,后外界为外耳道的前下部并延伸到乳突尖部。大体呈楔形。底向外尖向内,以面神经为界将腮腺分为深叶和浅叶(图 9-1)。

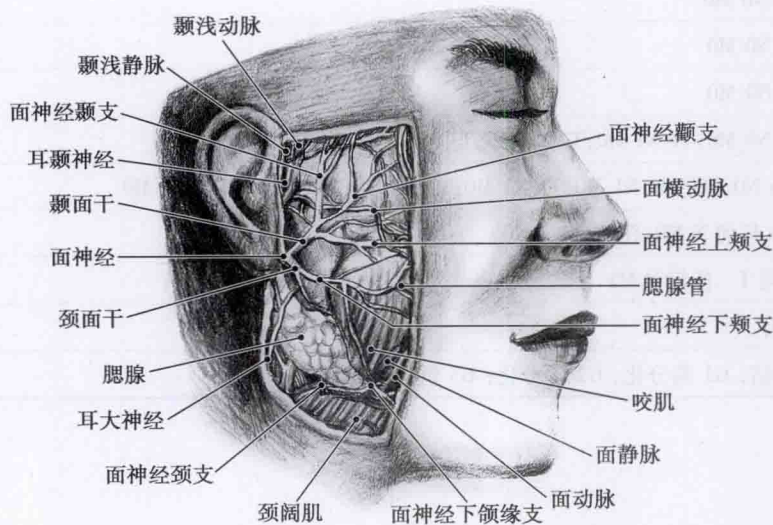


图 9-1 人体腮腺及周围组织解剖示意图

浅叶上缘:颞浅静脉、耳颞神经、颞浅动脉、面神经颞支及颞支;浅叶前缘:面神经颞支、面横动脉、面神经上颊支、腮腺导管、面神经下颊支及下颌缘支;浅叶下端:下颌缘支及颈支、下颌后静脉

涎腺肿瘤的发病率为:男性(0.5~0.6)/10万,女性(0.4~0.5)/10万,涎腺恶性肿瘤占头颈部恶性肿瘤的2.3%~10.4%。腮腺肿瘤约占涎腺肿瘤的70%,但良性肿瘤占大多数,恶性肿瘤不足20%。涎腺肿瘤的发病原因目前尚不清楚,可能与物理因素、化学因素、生物因素、遗传因素、内分泌因素和机体免疫状况有关。

腮腺肿瘤的病理类型以黏液表皮样癌、腺样囊性癌、腺泡细胞癌和恶性混合瘤最常见,各种病理类型生物学行为和预后差别较大。

【诊疗过程】

- (1) 详细询问患者的发病过程、症状特征、诊疗经过、目前状况等。
- (2) 触诊腮腺区肿物大小,活动度,疼痛、压痛,是否侵犯皮肤,注意有无面神经麻痹。
- (3) 腮腺及颈部MRI或CT等影像学检查,判断局部病灶大小及侵犯范围,并获取病理诊断。
- (4) 胸片或胸部CT、腹盆腔超声或CT、全身骨扫描等,除外远处转移。
- (5) 询问是否有其他内科合并症。
- (6) 搜集整理所有检查资料,明确分期和一般状况评估。
- (7) 以外科治疗为主,有适应证时应行术后放疗。
- (8) 治疗后进行疗效评价,给予治疗后建议,嘱定期随访。



临床病例

59岁农民,男性,因为“发现左耳后肿物21年,反复疼痛1年”就诊。

21年前发现左耳后肿物,约小指头大小,质中,无疼痛及发热。此后肿物缓慢增大。近1年来出现左耳后肿物反复疼痛,右侧口角轻微歪斜。

查体:一般情况下,KPS 80分,身高165cm,体重48kg,左耳后可见皮肤肿胀,可触及1个约5cm×5cm大小肿物,边界不清,质硬,表面光滑,有压痛,皮温正常,双侧腮腺导管口无红肿,右侧口角轻微歪斜表现,双颈淋巴结未触及。

【问题1】腮腺癌的主要临床表现是什么?

思路1:以面神经为界将腮腺分为深叶和浅叶。浅叶较大,覆盖于咬肌后部的浅面,腮腺肿瘤约90%发生在浅叶。深叶较小,在外耳道软骨下方绕下颌骨后缘向内,腮腺前缘和下端有面神经分支和面横动脉穿出。腮腺浅叶肿物多表现为耳垂前下或耳垂后的无痛性肿物。腮腺深叶肿瘤因其部位深在,不容易早期发现,就诊时有时可见肿瘤突入口咽侧壁。当咀嚼肌受侵时出现张口困难。

思路2:由于面神经及其分支从腮腺中通过,部分患者有神经受侵表现,如与病变相关的局部麻木感,严重时全部面肌瘫痪,表现为不能皱额、皱眉、闭目,角膜反射消失,鼻唇沟变浅,不能露齿、鼓腮、吹口哨,口角下垂。此外还可出现舌前2/3味觉障碍,说话不清晰等。

知识点

腮腺癌的特点

1. 病理类型复杂多样,每种病理类型的肿瘤又各具有不同的生物学行为,对同一种治疗方式可能会产生不同的治疗反应及不同的治疗效果。
2. 相当一部分腮腺恶性肿瘤发展缓慢,自然病程长,评价治疗效果常需要10年以上随访。

【问题2】门诊接诊后应该进行哪些检查?

思路:腮腺癌一般应行MRI和(或)CT扫描了解局部浸润情况及颈部淋巴结转移情况,行胸片或胸部CT、腹部超声以评估胸腹部脏器有无转移,晚期病变还需行全身骨扫描以除外骨转移。此外,应常规进行血液学检查,包括血常规、血生化、LDH、甲状腺功能等。

门诊化验及辅助检查

该患者门诊接诊后进行了腮腺+颈部增强CT(图9-2)、胸片、心电图、腹部超声以及血生化、血常规等检查。

腮腺CT(图9-2)示:左侧腮腺肿物,考虑混合瘤可能性大,不排除恶变。双颈多发小淋巴结。

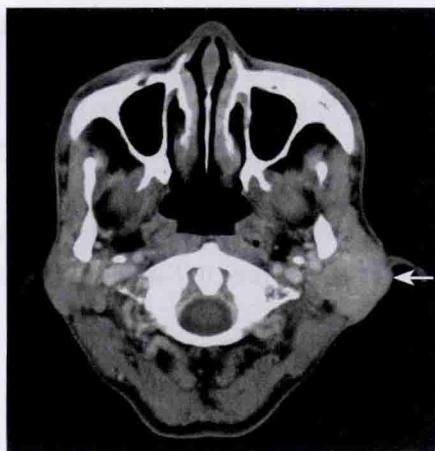


图9-2 腮腺癌术前CT



住院后治疗

该患者住院后经过多学科联合会诊讨论,诊断为左腮腺癌 T4aN0M0, IV A 期 (AJCC 第七版),遂行手术治疗。

手术情况:

术前诊断:1. 左侧腮腺癌? 2. 左侧周围型面瘫

手术名称:左腮腺癌扩大切除术+左颈淋巴结清扫

大体所见:左腮腺肿物,约 5cm×4cm×3cm 大小,质硬,固定,边界不清楚,灰白色,无包膜,肿物侵犯左侧茎乳孔、乳突表面、面神经。左颈 I、II、III 区见少量淋巴结,大小不一,约 1~2cm 直径,均质中,界清,活动好。将腮腺肿物切除送快速病理,回报为左腮腺癌。

术后病理:1. (左腮腺)腺样囊性癌,侵犯周围腮腺组织;2. (左颌下腺及左颈 I 区淋巴结)涎腺组织,未见癌侵犯,未找到淋巴结;3. (左颈 II 区淋巴结)1 个、(左颈 III 区淋巴结)2 个均未见癌;4. 免疫组化:CK7(+), P53(+), SMA(-), S-100(-), ki67 20%, CK5/6(-), Vimentin(-), CD117(+).

术后 MRI:左侧腮腺缺如呈术后改变,术区囊状长 T1 长 T2 积液信号灶,大小约 1.5cm×1.7cm,增强扫描未见强化,左侧腮腺区及颈部邻近皮肤、肌肉较对侧稍肿胀;左侧颌下腺缺如呈术后改变,右侧腮腺、颌下腺未见异常信号及强化灶。两侧咽后外侧组及颈部 II 区见数枚小淋巴结,较大者短径为 0.6cm。

【问题 3】该患者的诊断和分期?

思路 1:腮腺癌的确诊主要依靠穿刺细胞学检查或手术后病理诊断,禁忌在手术前做切取活检,一般情况下是在术中冰冻切片检查。但穿刺细胞学检查的诊断准确性受针吸部位的准确性及细胞病理学医师的经验的影响。

思路 2:目前国际上采用的临床分期为第七版 AJCC 分期(见附录)。

根据患者的分期检查和分期标准,目前诊断为:

左腮腺腺样囊性癌 pT4aN0M0, IV A 期 (AJCC 第七版)

【问题 4】腮腺癌需要与哪些疾病鉴别?

思路:需要鉴别的疾病包括:

1. 良性混合瘤 占腮腺肿瘤的 50%~60%,肿瘤生长缓慢,就诊前平均病程在 8~10 年。肿块多在耳垂下方,呈结节状,硬度不一,基底活动,肿瘤较大时不难与恶性肿瘤鉴别,但肿瘤较小时,与腺泡细胞癌、腺样囊性癌等不易鉴别,常需术中冰冻切片检查鉴别。

2. 腮腺区淋巴结结核 临床并非罕见。表现为耳前或耳下肿块,初为腺内淋巴结病变,继而侵犯腮腺实质,常反复肿胀,肿块活动差,有时伴有其他部位结核,细针穿刺细胞学检查有助于诊断,确诊后应抗结核治疗。

3. 腮腺良性肥大 一般为双侧,整个腺体肥大,触诊不能触及具体结节,B 超腺体内无占位病变。

4. 腮腺淋巴结转移癌 颧颞部皮肤、前部头皮、耳廓外耳道、眼睑皮肤鳞癌及黑色素瘤、眼结膜和黑色素瘤、睑板腺癌甚至鼻咽癌均可转移至腮腺淋巴结。表现为耳前或耳下结节,有时原发灶并不明显,应仔细查找以上部位有无原发灶,若能查到原发灶,腮腺淋巴结转移的诊断即可确立,其治疗应和原发灶同时进行。

5. 腮腺区淋巴瘤 多为霍奇金淋巴瘤,表现为耳前或耳下结节状肿块,一般为多个淋巴结融合,肿块生长较快,若同时伴有颈部、腋下淋巴结肿大,诊断并不困难;若无其他部位淋巴结肿大,应行腮腺淋巴结切除活检。

【问题 5】腮腺癌的病理类型?

思路 1:黏液表皮样癌是最常见的腮腺恶性肿瘤,高分化黏液表皮样癌较多见,中低分化癌生长较快,多呈浸润性生长,边界不清,活动差,常伴有疼痛。肿瘤分化差、直径大于 3cm 时,容



易发生区域淋巴结转移,亦可血行转移。术后复发率较高。

思路2:腺样囊性癌生长较慢,很少发生淋巴结转移,但肿瘤侵袭性极强,与周围组织界限不清,易沿血管、神经向周围侵袭,甚至侵及肌肉、骨髓腔、血管等,因手术不易切尽,术后复发率高。当血管内受侵时,极易形成瘤栓,发生血行转移,最常见的转移部位是肺。

思路3:其他病理类型有腺泡细胞癌、腺癌、恶性混合瘤、鳞状细胞癌、涎腺导管癌、基底细胞腺癌、乳头状囊腺癌、未分化癌、上皮-肌上皮癌、肌上皮癌、多形性低度恶性腺癌、嗜酸细胞癌等。

知识点

腺样囊性癌的临床特点

1. 局部浸润强,广泛侵及周围组织。
2. 易侵及神经,并沿神经向颅底或颅内浸润。
3. 易发生血行转移,主要是肺转移。
4. 淋巴结转移率低。

知识点

腮腺癌的少见病理类型

1. 腺泡细胞癌 此肿瘤虽然属低度恶性,但常侵犯包膜,可发生淋巴结转移或血行转移。远处转移部位常见于肺和骨,而骨转移多发生于椎骨。此病理类型是腮腺恶性肿瘤中预后最好的。

2. 腺癌 又称非特异性腺癌,是指组织学有不同程度的腺性分化,但又不能归于某一特定类型的癌。发病率虽低,其生物学行为高度恶性,易发生区域淋巴结转移和远处转移,局部复发率也高。

3. 恶性混合瘤 约10%~15%为良性混合瘤恶变而来。

4. 鳞状细胞癌 原发于腮腺的鳞癌很少见,其恶性程度高,肿瘤生长迅速,易侵及面神经或颌下神经节,淋巴结转移率高,很少发生远处转移,预后差。

5. 涎腺导管癌 恶性程度高,侵袭性强,肿瘤生长较快,面神经受侵较常见。易发生淋巴结及远处转移,术后复发率极高,预后较差。

6. 基底细胞腺癌 多见于老年人,此肿瘤具有浸润性,可沿神经扩散或侵犯血管。淋巴结转移瘤<10%,约25%患者治疗后局部复发,很少发生远处转移。

7. 乳头状囊腺癌 属低度恶性,偶有远处转移发生,术后复发率高,近1/3发生淋巴结转移,预后较差。

8. 未分化癌 少见,属高度恶性肿瘤。肿瘤易向周围组织广泛浸润,常边界不清,容易发生区域淋巴结转移和远处转移,预后最差。

9. 上皮-肌上皮癌 此肿瘤发病率很低,老年男性相对多发,为低度恶性。因其具有较强的局部浸润性和破坏性,治疗后局部复发率高。淋巴结转移率10%~20%,远处转移瘤7.5%~26.3%,可转移至肺、骨、肝、肾脏及脑组织,预后较差。

10. 肌上皮癌 是一种很少见的肿瘤,多见于男性。淋巴结转移机会较少,晚期可出现血行转移,常见血行转移部位为肺、肝、骨。局部复发率高,放射敏感性差。

11. 嗜酸细胞癌 老年人多发。此肿瘤的局部复发率、淋巴结转移率和远处转移率均较高,预后较差。

**【问题6】术后放疗如何实施?**

思路1:放疗前须明确告知患者放疗的急性和慢性毒副反应,如口干、放射性皮炎、放射性黏膜炎、颈部纤维化等,并告知患者预后,签署知情同意书。术后放疗应在手术切口愈合好后进行。

思路2:常用的放疗技术有二维常规放射治疗技术和调强放射治疗技术,应向患者详细说明上述技术各自的优缺点,由患者自行选择。

思路3:定位时采用仰卧位,面罩固定,并用铅丝标记瘢痕和引流口。

知识点**腮腺癌术后放疗的适应证**

1. 肿瘤组织学高度恶性 如分化差的黏液表皮样癌、鳞状细胞癌、腺癌、涎腺导管癌、未分化癌、嗜酸细胞癌等。
2. 侵袭性强容易侵及神经的组织学类型 如腺样囊性癌、鳞状细胞癌、涎腺导管癌、黏液表皮样癌、未分化癌等。
3. 治疗前已发生神经麻痹者需行术后放疗。
4. 手术切缘阳性,或肿瘤残存,或由于解剖条件限制切缘 $<5\text{mm}$,且无再手术机会者。
5. 局部晚期病变 肿瘤侵及包膜或包膜外,或术中肿瘤外溢污染术床,或肿瘤广泛侵及周围肌肉、神经、骨骼等组织,腮腺肿瘤深叶受侵。
6. 已发生区域淋巴结转移者。
7. 单纯手术后复发的腮腺恶性肿瘤患者,或多次术后复发的良性混合瘤以往未行放疗治疗者。
8. 腮腺肿瘤术后发生腮腺痿,经加压包扎的一般性处理仍不能完全控制者,可行患侧腮腺区小剂量放疗。

知识点**腮腺癌术后颈部区域淋巴结放疗指征**

1. 颈部淋巴结阳性。
2. 局部晚期肿瘤。
3. 高度恶性、已发生淋巴结转移的组织学类型 如:鳞状细胞癌、腺癌、涎腺导管癌、未分化癌、嗜酸细胞癌等。
4. 照射范围至少包括同侧颈部Ⅰ~Ⅲ区。

【问题7】放疗范围、照射技术和剂量如何确定?

思路1:常规放射治疗技术照射野的设计方案及剂量。

1. 照射范围 病侧腮腺癌床区域;如需颈部预防照射,照射范围至少包括同侧颈部Ⅰ~Ⅲ区。
2. 两侧野对穿照射技术 适用于病变已侵犯深部结构并过体中线者。
3. 同侧两野交角楔形照射技术 适用于病变完全局限于一侧,同时又为了更好地避开对侧腮腺、脊髓和其他正常组织。
4. 单野混合束照射 适用于无深层结构受侵者,可采用电子线和高能X线的混合束照射。
5. 术后放疗剂量一般为 $60\text{Gy}/6$ 周,如有镜下残存或面神经受侵者放疗剂量不能低于 $66\text{Gy}/6\sim 7$ 周,肿瘤明显残存的放疗剂量局部应达到 $70\text{Gy}/7$ 周,颈部淋巴结区预防照射剂量



50Gy/5 周。

思路 2: 调强适形放射治疗的靶区范围及剂量(图 9-3,图 9-4)。

1. GTVtb 根据术前影像学、临床查体及术中所见显示的具体肿瘤以及术后病理检查结果等确定的肿瘤所在位置及侵犯范围。

2. CTV 可根据危险度不同分为 1 个或 2 个 CTV。CTV 包括左侧腮腺全部、瘤床区、左侧咽旁间隙及左上颈淋巴引流区。

3. 瘤床或残存肿瘤可给予较高的分次剂量和总剂量,而 CTV 给予常规分次剂量,如 GTVtb66Gy/2.2Gy/30f,CTV60Gy/2.0Gy/30f。

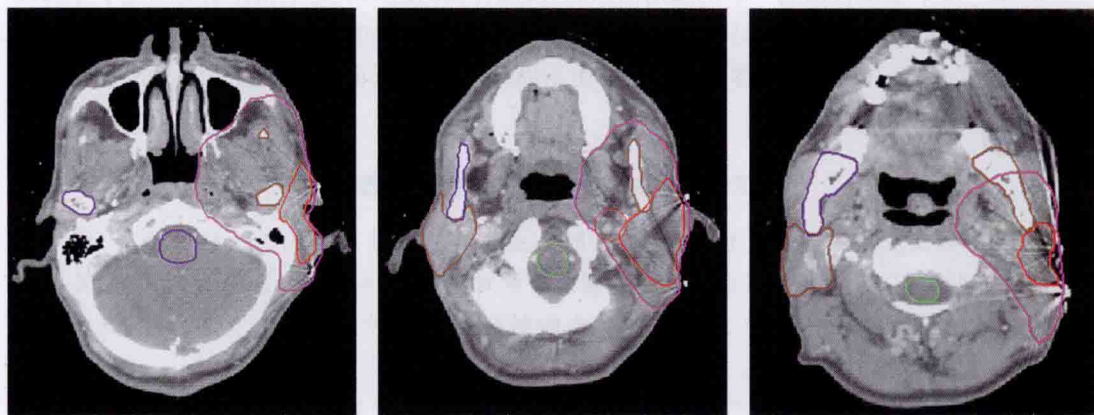


图 9-3 靶区截图(红色线为 GTVtb,粉色线为 CTV)

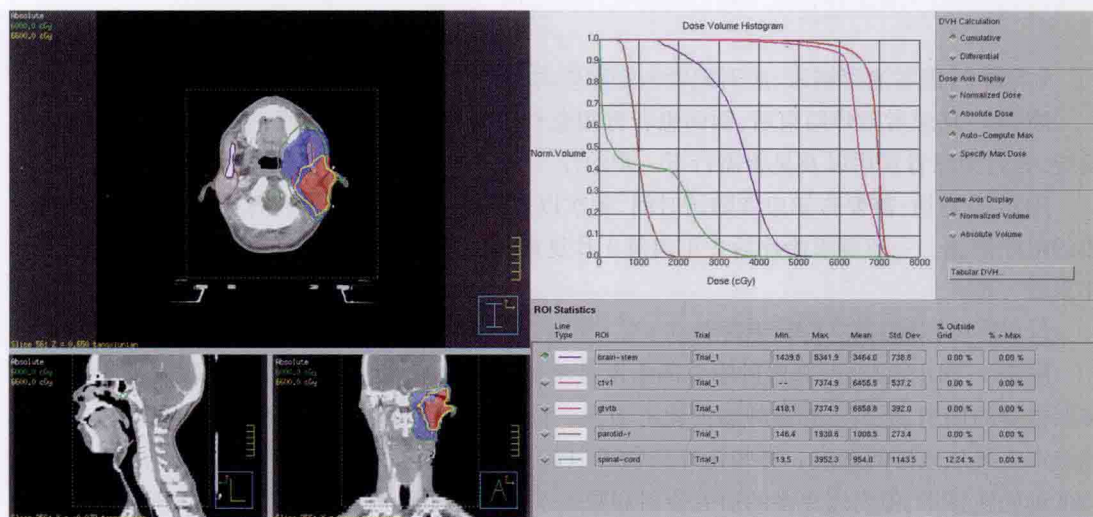


图 9-4 调强放疗计划截图(红色阴影区域为 PGTVtb,蓝色阴影区域为 PTV)及 DVH 图(红色线为 PGTVtb,粉色线为 PTV)

【问题 8】预后及影响预后的因素有哪些?

思路 1: 腮腺癌总的 5 年生存率为 57% ~ 80.2%, 10 年生存率 43% ~ 62%。不同病理类型 and 分化程度对预后影响很大。黏液表皮样癌和腺泡细胞癌的预后最好,未分化癌和鳞癌的预后最差,组织学分化差的腮腺癌术后放疗可提高 5 年生存率。腮腺癌治疗失败以局部复发为主。腮腺癌复发后再治疗的 5 年生存率虽然低于首次治疗者,但是仍可获得比较满意的效果。单纯手术治疗后复发,再程治疗时应选择综合治疗,因为手术加放疗的 5 年生存率远远高于单纯手术治疗。

**思路2:**影响预后的因素:

1. TNM 分期 肿瘤体积大于3cm、骨受侵、神经受侵、肿瘤侵及包膜或周围软组织、淋巴结转移等,提示肿瘤晚期,容易发生淋巴结转移或血行转移。

2. 组织学类型及分化程度 组织学类型和分化程度与预后密切相关。组织学分化差、侵袭性强的腮腺恶性肿瘤预后差。

3. 治疗方法 手术是腮腺恶性肿瘤的主要治疗方法,手术加放疗不但可以降低局部复发率,而且可提高生存率。对那些术后有放射治疗适应证的腮腺癌患者,应在短期内采取积极的放射治疗。在术后2周内进行放射治疗的生存率优于4周后行放射治疗者。

4. 第一次手术是否彻底 解剖结构的限制、浸润性强的组织学类型和肿瘤晚期是手术切缘阳性的主要原因。切缘阳性又是肿瘤复发的主要原因。腮腺肿瘤治疗后的失败原因和死亡原因,局部复发占第一位,远处转移占第二位。由于局部复发率高,而直接影响了患者的生存率。

知识点**腮腺恶性肿瘤放疗的并发症及处理**

1. 早期反应 主要是口腔黏膜炎,照射区皮肤的放射性皮炎,口干,味觉丧失,中耳炎,毛发脱落等。放射性口腔黏膜炎的处理主要是对症处理,在保持口腔卫生的同时,可采用漱口水、含麻醉剂的含漱液、促进黏膜愈合的制剂等;严重者可使用抗生素治疗,进食困难者可进行鼻饲或静脉营养。

2. 晚期反应 可能出现听力下降,颈部纤维化,下颌骨放射性骨坏死、骨髓炎,放射性龋齿等。放疗前应进行全面的口腔检查,注意保持口腔卫生;对于有牙周疾病及龋齿的患者,为避免放疗后放射性骨髓炎的发生,应先洁齿和修补龋齿,必要时拔除龋齿。

【问题9】患者治疗结束,应对患者告知哪些内容?

思路1:在患者治疗结束后,须向患者告知急性反应消失的可能时间,以及可能出现的晚期反应,并告知患者预后以及是否需行下一步治疗。

思路2:随访:需要告知患者随访时间、频次以及随访中需要注意的特殊事项,是否需要进一步的治疗措施。一般要求治疗后2年内每3月复查一次,2~5年内每半年复查一次,5年以后每年复查一次。

【问题10】腮腺癌的综合治疗?

思路1:同步放化疗:腮腺肿瘤总的来说对于化疗不敏感,近年来随着紫杉醇以及其衍生物多西他赛的使用,提高了腮腺肿瘤的化疗效果。同步放化疗可以提高腮腺肿瘤的疗效,主要是能够产生叠加或协同效应。有些化疗药物可以起放疗增敏作用。尽管理论上可以通过化疗来减低远处转移率,但尚需更多的研究资料和数据来证实。而且常有严重的口腔黏膜反应和其他化疗反应。

思路2:靶向治疗:多数腮腺恶性肿瘤都存在表皮生长因子受体的高表达,这种过度高表达与肿瘤的恶性程度高低、预后的好坏以及放疗的抗拒性都有关。因此,通过采用EGFR单克隆抗体(爱必妥、泰欣生)来抑制肿瘤细胞的增殖水平可能能够提高放射敏感性,联合放疗也许是一种新的治疗模式。

(朱晓东)

参考文献

1. 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等. 肿瘤放射治疗学. 第4版. 北京:中国协和医科大学出版社,2008.
2. 董志伟,谷铎之. 临床肿瘤学. 北京:人民卫生出版社,2002.



3. Edward C. Halperin, Carlos A. Perez, Luther W. Brady. Perez and Brady's Principle and Practice of Radiation Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
4. Pfisterer MJ, Vazquez A, Mady LJ. Squamous cell carcinoma of the parotid gland: A population-based analysis of 2545 cases. Am J Otolaryngol, 2014, 35(4): 469-475.
5. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. New York: Springer; 2010.
6. Wahlberg P, Anderson H, Biorklund A, et al. Carcinoma of the parotid and submandibular glands—a study of survival in 2465 patients. Oral Oncol, 2002, 38(7): 706-713.

附录 腮腺癌的分期(UICC 2010 分期)

T: 原发肿瘤

Tx: 原发肿瘤不能评估

T0: 没有原发肿瘤证据

T1: 肿瘤最大直径 $\leq 2\text{cm}$, 无腺体外侵犯*

T2: 肿瘤最大直径 $> 2\text{cm}$, 但 $\leq 4\text{cm}$, 无腺体外侵犯*

T3: 肿瘤最大直径 $> 4\text{cm}$, 伴或不伴有腺体外侵犯*

T4a: 肿瘤侵及皮肤、下颌骨、耳道、和(或)面神经

T4b: 肿瘤侵及颅底, 和(或)翼板, 和(或)包绕颈动脉

注: * 腺体外侵犯指临床或肉眼可见的肿瘤侵犯腺体外组织, 如软组织、神经, 不包括 T4a 和 T4b 分期中所涉及的组织。如果仅仅是显微镜下见到腺体外侵犯, 分期时不计算在内。

N: 区域淋巴结

Nx: 区域淋巴结转移无法确定

N0: 无区域淋巴结转移

N1: 同侧单个淋巴结转移, 直径 $\leq 3\text{cm}$

N2: 转移可进一步描述为

N2a: 同侧单个淋巴结转移, 直径 $> 3\text{cm}$, 但 $\leq 6\text{cm}$

N2b: 同侧多个淋巴结转移, 其中最大直径 $\leq 6\text{cm}$

N2c: 双侧或对侧淋巴结转移, 其中最大直径 $\leq 6\text{cm}$

N3: 转移淋巴结最大直径 $> 6\text{cm}$

注: 中线的淋巴结被认为属于同侧淋巴结

M: 远处转移

M0: 没有远处转移

M1: 有远处转移

临床分期

I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IVa	T4a, T4b	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
IVb	T4b	任何 N	M0
	任何 T	N3	M0
IVc	任何 T	任何 N	M1

原发不明头颈部癌最易受累的淋巴结区为Ⅱ区(约70%),其次为Ⅲ区(约10%),而Ⅰ、Ⅳ、Ⅴ区单独受累少见。单侧淋巴结受累常见,双侧同时受累者仅占10%(图10-1)。



【诊疗过程】

- ## 临床病例

126



8个多月前无明显诱因发现右侧颈部有一包块,约成人拇指大小,后右颈部包块逐渐增大,且数目增多,无鼻塞、血涕,无畏寒、发热、盗汗,无咳嗽、咳痰、呼吸困难,无声嘶、饮水呛咳,无腹痛、腹泻等不适,1个多月前到当地医院就诊,行鼻咽部活检示鼻咽部黏膜慢性炎伴淋巴滤泡反应性增生,CK、CD3、CD20 正常分布。颈部肿物活检病理示:(颈部淋巴结)镜下见转移性低分化癌,结合免疫组化倾向鳞癌,请查原发灶。免疫组化结果:CK-pan,CK5/6,P63 阳性,CK-L,TTF-1 部分阳性。

查体:一般情况可,KPS 80 分,身高 153cm,体重 59kg,右侧上中颈部可触及多个肿大淋巴结,质韧,相互融合,活动度欠佳,较大者约 3.0cm×2.0cm,左侧上颈部触及一约 2.0cm×2.0cm 大小肿大淋巴结,质中等,活动度尚可,均无压痛,余浅表淋巴结未及肿大。鼻腔通畅,未见明显肿物,鼻咽、腮腺、双侧扁桃体、口咽、口底、软硬腭未见明显肿物,舌外形、活动正常,未触及明显肿物。

【问题 1】原发不明头颈部癌的主要临床表现是什么?

思路 1:主要表现为颈侧区或锁骨上窝出现坚硬如石的肿大淋巴结,初起常为单发,无痛,可被推动;以后很快出现多个淋巴结,并侵及周围组织,此时,肿块呈结节状,固定,有局部或放射性疼痛,晚期肿块可发生坏死,以致溃破、感染、出血,外观呈菜花样,分泌物带有恶臭。此外,患者还可能出现发热、盗汗及体重下降等全身症状。一般缺乏原发灶所产生的症状或体征。

思路 2:了解颈部淋巴结肿大发生的时间、最先出现的部位、如何发展、生长速度、接受了何种治疗、颈部淋巴结的变化,以及患者有无其他相关症状和既往有无手术史等。患者的个人史也有助于原发部位的寻找,如吸烟及饮酒史与黏膜发生的鳞状细胞癌相关;过度的阳光暴晒与皮肤癌的发生有关;放射线接触史与甲状腺、腮腺和皮肤癌相关等。患者的籍贯、肿瘤家族史等也可提供寻找原发灶的信息。

知识点

Davidason 等认为目前原发灶不明转移癌确切的定义

1. 无可疑恶性病变切除的病史;
2. 无特定器官系统相关特异性症状的病史;
3. 无临床或实验室的证据证明有原发病变的存在;
4. 组织病理学或细胞学证实颈部转移灶为癌。

【问题 2】需完善哪些检查来寻找原发灶?

思路:寻找原发病灶对原发不明头颈部癌的治疗具有十分重要的意义,建议完善以下检查来寻找原发病灶:

1. 血液学检查 应包括血常规、肝肾功能、肿瘤标志物、EB 病毒抗体及 DNA 检测等检查。
2. 影像检查 建议完善头颈部增强 MRI、增强 CT 检查(胸部、腹部、盆腔)、骨 ECT、上消化道造影等影像检查。近年来,¹⁸FDG PET-CT 在发现原发不明头颈部鳞癌的原发灶较常规影像检查显示出明显优势,可考虑行 PET-CT 检查。
3. 内镜检查 纤维内镜检查范围应包括鼻咽、口咽、下咽、喉、食管、气管及支气管等部位,故考虑完善鼻咽喉镜、食管胃镜、支气管镜。

知识点

原发病灶分布

根据国外的 132 例原发不明头颈部癌患者原发病灶的研究报道结果显示 45% 患者(59 例)原发病灶位于扁桃体窝,44% 患者(58 例)原发病灶位于舌底,8% 患者(10 例)原



发病灶位于梨状窝,2%患者(3例)原发病灶位于咽后壁,1%患者(1例)原发病灶位于声门上区,1%患者(1例)原发病灶位于鼻咽。但需要指出的是我国是鼻咽癌高发区,特别是两广地区,该地区原发不明头颈部癌患者需警惕鼻咽癌的可能性。

门诊化验及辅助检查结果

该患者在门诊进行了鼻咽及颈部增强 MRI、鼻咽喉镜、食管胃镜、支气管镜、全身 PET-CT、肿瘤标记物、EB 病毒抗体及 DNA 检测、血常规、血生化、血沉等化验检查。

鼻咽及颈部增强 MRI 显示双侧咽后外侧组、颈深 I b、II、III、IV 组见多发肿大淋巴结,最大者位于左侧颌下腺后缘,大小约 3.1cm×3.6cm,边缘不规则、毛糙,病变包绕双侧颈静脉。右侧筛窦及左侧上颌窦见少量长 T2WI 信号影,余鼻窦及乳突未见异常信号影。鼻咽、口咽、声门、喉、腮腺、甲状腺、颌下腺未见明显异常(图 10-2)。

全身 PET-CT 显示两侧咽旁及两侧颈部多发结节,代谢增高,考虑恶性肿瘤可能;左上肺及右中肺少许陈旧性病变;左肾多发错构瘤,左肾多发囊肿;全身其他部位 PET-CT 显像未见明显异常(图 10-3)。

鼻咽喉镜、胃镜、支气管镜、肿瘤标记物、EB 病毒抗体及 DNA 检测、血常规、血生化、血沉均正常。

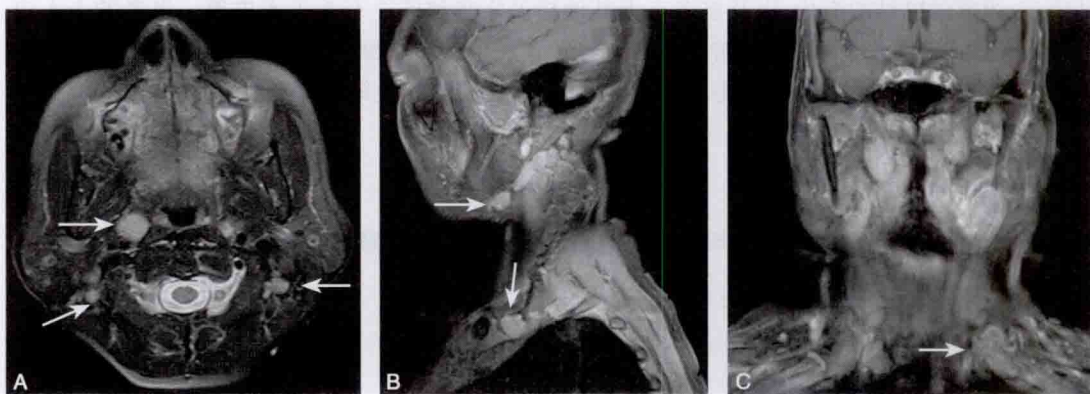


图 10-2 鼻咽和颈部增强 MRI

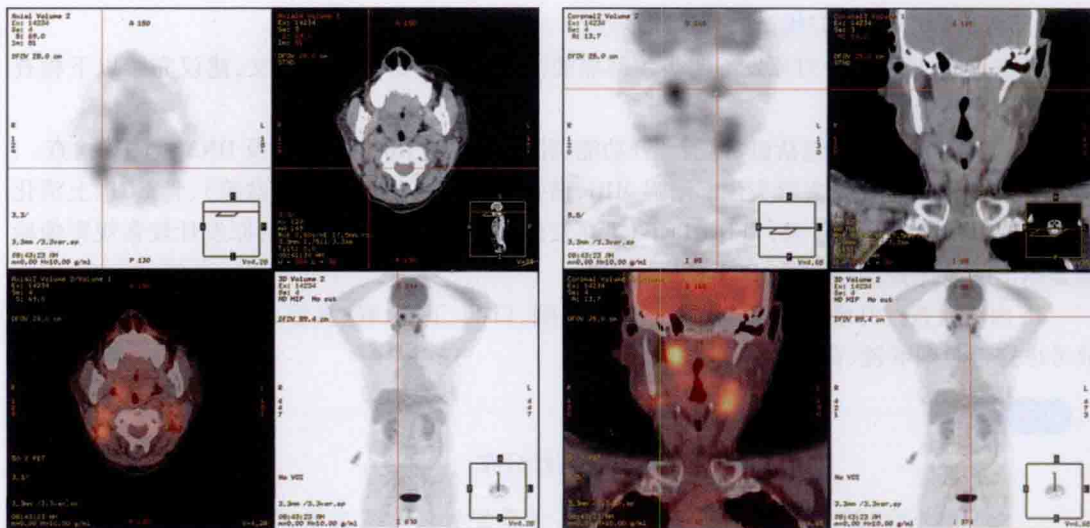


图 10-3 全身 PET-CT



知识点

¹⁸F FDG PET-CT 应用价值

近年来¹⁸F FDG PET-CT 在原发不明头颈部癌患者中得到广泛应用,来自国外的研究报道结果显示¹⁸F FDG PET-CT 判断原发病灶的敏感性为 87.5% (14/16),特异性为 82.1% (23/28),判断远处转移的敏感性为 100% (6/6),特异性为 97.5% (39/40),较常规影像将原发病灶探测率提高约 40%。

【问题3】原发不明头颈部癌受累的淋巴结区与可能原发部位的关系?

思路:颈部不同淋巴结区的转移癌发生几率有很大差别,而其原发部位也不尽相同。了解颈部淋巴结的解剖和引流区域对于寻找原发灶是非常重要的(表 10-1)。

表 10-1 颈部淋巴结转移部位与原发灶关系

颈部淋巴结分区	发生几率	可能原发部位
颈上深淋巴结(Ⅱa区)	55%	鼻咽、口咽、下咽、口腔及声门上癌等
颈上深淋巴结(Ⅱb区)	20%	鼻咽、口咽
中颈深淋巴结(Ⅲ区)	10%	口咽、声门上癌、下咽、甲状腺、颈段食管
下颈深淋巴结(Ⅳ区)	5%	下咽、甲状腺、颈段食管
颌下淋巴结(Ⅰa区)	5%	口腔、鼻腔
颌下淋巴结(Ⅰb区)	罕见	口底、舌尖
颈后淋巴结(Ⅳ区)	5%	鼻咽

该患者病变侵及双侧咽后外侧组、颈深Ⅰb、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ区淋巴结,最大者位于Ⅱ区,提示其可能原发部位为鼻咽、口咽、下咽等。

知识点

颈部淋巴结分区

I 区:包括颌下及颌下三角区

I a 区:颌下淋巴结; **I b 区:**颌下淋巴结

Ⅱ 区:即颈深上淋巴结。从颅底到颈动脉分叉水平之间

Ⅱ a 区:上颈前组或二腹肌下淋巴结,从二腹肌下缘到颈动脉分叉水平之间; **Ⅱ b 区:**上颈后组淋巴结或乳突下淋巴结,从颈静脉孔到胸锁乳突肌后缘之间的副神经链周围的淋巴结。

Ⅲ 区:中颈静脉链淋巴结。从舌骨下缘水平至肩胛舌骨肌与颈内静脉交界处(环状软骨水平)

Ⅳ 区:下颈静脉链淋巴结。从锁骨以上到肩胛舌骨肌中间腱下缘(环状软骨水平)

V 区:颈后三角区(副神经链)淋巴结和锁骨上窝淋巴结,位于斜方肌、胸锁乳突肌后缘和锁骨围成的三角区内,以肩胛舌骨肌为界分为上后方的 **V a 区**和下前方的 **V b 区**。

Ⅵ 区:颈前区(器官周围)淋巴结,包括环甲膜淋巴结、气管和甲状腺前淋巴结、气管食管沟淋巴结,以及咽后淋巴结。两侧界为颈总动脉,上到舌骨下至胸骨上窝。

【问题4】该患者诊断及分期?

思路1:对于肿瘤医师来讲,发现颈部肿块,应首先对头颈部做详尽而全面的检查,在难以找



到原发病灶的情况下,方考虑对颈部肿块进行活检。目前对鼻咽、扁桃体、舌根等部位的随机盲取活检尚有争议。颈部肿瘤的病理诊断除了进行颈部淋巴结切除术或肿物切取活检术外,超声引导下做细胞针吸活检是一个非常有效的诊断方法。

思路2:关于病理检查,除常规病理检查外,应考虑充分免疫组化、分子生物学检查,后两者可能为寻找原发病灶提供信息。原发灶不明的颈部淋巴结转移癌的病理类型多以鳞状细胞癌为主,约占60%左右,其次是低分化或未分化癌,约占20%左右,其他病理类型包括恶性黑色素瘤、腺癌、软组织肉瘤等的发生率较低。

思路3:目前国内外普遍采用的分期是根据其他头颈部肿瘤的颈部转移和远处转移标准制定的,具体见附录。

根据检查结果和分期标准,该患者诊断为颈部转移性低分化鳞癌 TxN2cM0 (AJCC 分期)。

知识点

病理类型和分化程度与原发灶部位的联系(表 10-2)

表 10-2 头颈部鳞癌原发灶部位与病理类型关系

最常见的原发部位	淋巴结的病理类型
Waldeyer's ring 肿瘤	多为低分化鳞癌和未分化癌
口腔肿瘤	高分化鳞癌常见
喉部肿瘤	高、中分化鳞癌
下咽肿瘤	中、低分化鳞癌常见
鼻腔、鼻窦肿瘤	鳞癌为主、小涎腺肿瘤也较常见
涎腺肿瘤	腺癌
甲状腺	乳头状腺癌或滤泡状腺癌常见
其他	食道:鳞癌;肺:鳞癌、腺癌、小细胞癌;乳腺癌;腺癌等

【问题5】原发不明头颈部癌需要与哪些疾病进行鉴别?

思路:原发不明头颈部癌需与其他以颈部肿块为主要表现的疾病相鉴别,如下:

1. 淋巴瘤 淋巴瘤在头颈部恶性肿瘤中占第二位,仅次于鳞癌,其中以非霍奇金淋巴瘤占大多数。淋巴瘤的淋巴结受侵部位广泛,主要为咽后组、颈静脉链周围及颈后三角区淋巴结,有时可侵及颌下及腮腺内淋巴结,常为双侧侵犯,大部分边缘较清楚,密度均匀,绝大部分CT增强后淋巴结无明显强化,与颈后三角区肌肉密度一致。

2. 颈部淋巴结结核 颈淋巴结是常见肺外结核感染部位,颈淋巴结结核好发于儿童及青年,多见于青年女性。颈淋巴结结核好发部位为颈静脉周围及后三角区淋巴结,以颈下深组及后三角组下区最为多见。淋巴结结核常浸润周围脂肪组织,CT表现为淋巴结边缘规则或不规则,多呈轻中度强化,淋巴结边缘不规则环状强化或多个肿大淋巴结相互融合、内有多个分隔及多个低密度区,为颈部淋巴结结核的特征性改变。

3. 巨大淋巴结增生 巨大淋巴结增生又称 Castelman 病,60%发生于纵隔淋巴结,也可见于颈部、腹膜后及盆腔淋巴结,临床分为局限性及弥漫型。该病发病率低,由于肿大淋巴结明显强化,须与甲状腺癌颈部淋巴结转移相鉴别,主要观察甲状腺有无癌变特点。

【问题6】如何进行治疗决策?

思路:原发不明头颈部癌治疗原则需综合颈部淋巴结大小、部位、N分期、治疗史、病理类型等因素后确定,具体如下:

1. 病理类型为鳞癌患者 N1 鳞癌患者且转移淋巴结的包膜未见明显侵犯,且无淋巴结切



除或活检病史者可考虑行单纯手术治疗,也可考虑行单纯放疗;N1 鳞癌患者但有转移淋巴结的包膜侵犯、淋巴结活检病史、手术切除不净病史和 N2 ~ 3 患者且病理分化较好的鳞癌患者可考虑行肿瘤切除或颈部淋巴结清扫术,术后辅以放疗。对于中上颈部的转移性低分化或未分化癌患者可先考虑予放疗,若放疗后仍有残留,考虑行放疗后颈部清扫术。

2. 病理类型为腺癌患者 对于转移性腺癌,则采用单纯手术或以手术为主的综合治疗。假如病理提示可能为甲状腺来源者,应考虑行双侧甲状腺切除术。

3. 单纯锁骨上淋巴结转移患者 单纯锁骨上淋巴结转移多来源于胸部、腹部、盆腔肿瘤,患者一般情况允许时,可给予局部治疗+化疗。

4. 对于局部晚期患者 可采用同步放化疗或辅助化疗。根据患者肿瘤分期、病理类型及综合患者意愿后,予患者根治性放疗+同步化疗。

【问题7】放疗范围及剂量如何确定?

思路1: 原发不明头颈部鳞癌的照射范围应包括韦氏环、下咽、喉和双颈、锁骨上淋巴引流区。

思路2: 原发不明头颈部鳞癌的放射剂量根据治疗目的决定。

1. 阳性淋巴结根治性放疗通常给予放疗剂量:70Gy/7 周,隐性原发病灶的放疗剂量:60 ~ 66Gy/5 ~ 5.5 周,预防照射区域剂量:50 ~ 56Gy/5 ~ 5.5 周。

2. 术前放疗应在保证隐性原发病灶的剂量条件下,需要给予颈部 50Gy/5w 的剂量。

3. 术后放疗应在保证隐性原发病灶剂量的条件下,对手术切除彻底,病理切缘阴性,包膜侵犯不明显者,考虑予 56 ~ 60Gy/5.5 ~ 6w;对手术镜下有残存者,考虑予 60 ~ 66Gy/6 ~ 6.5w;对术中肉眼残存者,考虑予 66 ~ 70Gy/6.5 ~ 7w。

【问题8】患者治疗结束,应该对患者告知哪些内容?

思路1: 在患者治疗结束后,须向患者告知急性反应消失的可能时间,以及可能存在的远期并发症、后遗症及处理方案,并告知患者预后以及是否需行下一步治疗。

思路2: 随访:需要告知患者随访时间、频次,以及随访中需要注意的特殊事项,是否需要进一步的治疗措施。一般情况下两年内每三个月复查一次,3 ~ 5 年内每半年复查一次,5 年后每年复查一次,如有需要随时就诊。

【问题9】原发不明头颈部鳞癌的疗效及影响预后的因素?

思路1: 疗效。原发不明头颈部鳞癌患者的 5 年总生存率为 40% ~ 50%,颈部转移鳞癌的原发灶出现率在 2% ~ 44%,淋巴结局部控制大概在 70% 左右。其中 N1 的区域控制率为 82% ~ 88%,N2 的区域控制率为 70% ~ 94%,N3 的区域控制率为 50% ~ 69%。

思路2: 影响原发不明头颈部鳞癌的预后因素。

1. 淋巴结因素 淋巴结分期是原发灶不明颈部转移癌的主要预后因素,随着 N 分期的增加,区域控制率和总生存率均显著下降。淋巴结固定或包膜外侵是预后不良的指征。颈部转移灶的部位也是影响预后的重要因素。锁骨上区转移者,病理为腺癌的比例较高,且原发灶多位于锁骨下区,远地转移率较高,预后较差,即使均为鳞癌患者,预后也显著低于中上颈转移患者。

2. 病理类型 病理类型是影响原发不明头颈部鳞癌预后的重要因素。颈部淋巴结转移性腺癌的远地转移率高,预后差。

3. 治疗因素 单纯手术治疗的患者,原发灶出现率高,应用不同手术方式也影响预后。在接受放射治疗的患者中,放疗范围、放疗剂量、放疗时间等均影响预后。

4. 其他因素 如治疗前的状态、年龄、血红蛋白水平低也是影响预后不良的因素。

(朱晓东)



参考文献

1. Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ, et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. Laryngoscope, 2009, 119(12): 2348-2354.
2. Roh JL, Kim JS, Lee JH, et al. Utility of combined (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography in patients with cervical metastases from unknown primary tumors. Oral Oncol, 2009, 45(3): 218-224.
3. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(3 Suppl): S10-S19.
4. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991, 21(1): 109-122.

附录 原发不明头颈部鳞癌分期标准(AJCC 分期)

T 分期

Tx 或 T0: 原发灶不明或无原发灶证据

N 分期

Nx: 肿瘤不能估计;

N0: 无淋巴结转移;

N1: 单个转移淋巴结, 直径 $\leq 3\text{cm}$;

N2a: 同侧单个转移淋巴结, $3\text{cm} < \text{直径} \leq 6\text{cm}$; N2b: 同侧多个转移淋巴结, 直径 $\leq 6\text{cm}$; N2c: 双颈或对侧颈淋巴结转移, 直径 $\leq 6\text{cm}$;

N3: 转移淋巴结直径 $> 6\text{cm}$;

M 分期

Mx: 无法判定远处转移的情况; M0: 无远处转移; M1: 有远处转移

第十一章 中枢神经系统肿瘤

第一节 低度恶性胶质瘤

低度恶性胶质瘤占全部颅内肿瘤的 10%，胶质瘤的 20%，包括 WHO I 级和 WHO II 级病变，可分为毛细胞型和非毛细胞型两种亚型。毛细胞型星形细胞瘤也称青少年毛细胞型星形细胞瘤(juvenile pilocytic astrocytoma, JPA)，WHO I 级，在儿童中更常见，发病高峰在 10~20 岁。非毛细胞型/弥漫浸润型低级别胶质瘤属于 WHO II 级，发病高峰在 30~40 岁。癫痫是低度恶性胶质瘤最常见的首发症状(60%~70%，提示预后较好)，其次为头痛和轻瘫。年龄<40 岁、好的 KPS 状态、少枝亚型、肿瘤全切、低增殖指数、少枝胶质细胞瘤的 1p/19q 缺失提示预后良好，否则为预后不良(表 11-1)。

表 11-1 EORTC 低度恶性胶质瘤的预后评分

不良预后因素	分组	分组依据	中位生存期
年龄>60 岁	低危	≤2 个不良预后因素	7.7 年
组织学为星形细胞瘤			
肿瘤最大直径>6cm	高危	≥3 个不良预后因素	3.2 年
肿瘤跨越中线			
存在神经功能缺陷			

【诊疗过程】

- (1) 详细询问患者的发病过程、症状特征及相关病史；
- (2) 查体时注意患者的感觉、运动及神经认知功能的改变；
- (3) 行头颅 CT、MRI 等影像学检查，初步判断颅内病灶位置、大小及个数；
- (4) 行胸片、腹盆腔超声/CT 或全身 PET-CT 等检查，判断颅内病灶为原发或转移；
- (5) 搜集整理所有检查资料，进行多学科诊疗会诊(MDT)讨论，制订治疗策略和方案；
- (6) 由神经外科行神经导航下活检或手术；
- (7) 术后行病理分级(WHO)及分子病理学检查；
- (8) 根据病理分级和分子标志物，选择治疗方案；
- (9) 根据术后疗效评价，定期随访。

【临床关键点】

- (1) 低度恶性胶质瘤包括 WHO I 级和 WHO II 级的肿瘤；
- (2) 确诊和分级依赖活检或手术；
- (3) 一部分低度恶性胶质瘤会转化为高度恶性胶质瘤，有恶性转化的肿瘤治疗上应依照高度恶性胶质瘤的治疗原则；
- (4) 手术是主要的治疗手段；
- (5) 少枝胶质细胞瘤 1p/19q 缺失提示预后良好且可能对化疗敏感；
- (6) WHO I 级肿瘤手术完全切除后无须辅助治疗；



- (7) WHO II级肿瘤术后放疗可改善无进展生存和癫痫控制,对总生存无影响;
- (8) 化疗加入放疗未能改善低度恶性胶质瘤的预后;
- (9) 替莫唑胺用于低度恶性胶质瘤的研究正在进行中。

临床病例

患者女,54岁,因“阵发性头晕4年,加重伴行走不利2个月”就诊。门诊采集病史如下:

患者于4年前无明显诱因下反复出现阵发性头晕,持续2~3小时,休息后可自行缓解,无头痛、喷射性呕吐、视力下降、肢体活动障碍等,未予重视。2个月前上述症状加重,并出现步态不稳。行头颅MRI检查提示右额叶占位,胶质瘤可能。遂行“右额开颅肿瘤切除术”。术中见肿瘤位于额顶叶交界,内侧达纵裂,主体在皮层下,灰红色,实性,质中等,血供中等,边界不清。沿肿瘤周边分离肿瘤,分块切除肿瘤,直至肿瘤边界的脑组织。全切肿瘤大小约3.0cm×3.5cm×3.5cm。术后病理示:少枝星形细胞瘤,WHO II级,1p/19q缺失,Ki67 2%+。术后恢复良好,头晕、行走不利等症状逐渐消失。现为行术后放疗就诊。病程中患者食欲、睡眠可,二便正常,近期体重无明显变化。

初步采集病史后,考虑“右额顶叶少枝星形细胞瘤 WHO II级肿瘤全切术后”诊断明确,下一步考虑放疗。然后,针对此类患者,在治疗前尚需考虑以下问题:

【问题1】术后颅内是否有病灶残留?

思路1:手术是低度恶性胶质瘤的主要治疗手段。但即使患者的一般状况很好,对于弥漫性浸润和累及重要区域的肿瘤完全切除并外扩足够的边界依然很困难。尽管有争议,但多数的研究仍认为完全或次全切除肿瘤可获得良好的预后。单纯手术切除不能根治,中位进展时间为5年。

思路2:根据患者手术记录,肿瘤位于非功能区,术中沿肿瘤周边分离肿瘤,分块切除肿瘤直至肿瘤边界的脑组织,考虑为肿瘤全切。需要行术后影像学检查进一步确认是否有肿瘤残留。

知识点

主要的大脑功能区(表 11-2)

表 11-2 主要的大脑功能区

第 I 躯体运动区	中央前回和中央旁小叶前部
第 I 躯体感觉区	中央后回和中央旁小叶后部
视觉区	距状沟上、下方的枕叶皮质
听觉区	颞横回
平衡觉区	中央后回下端
嗅觉区	海马旁回钩的内侧部及附近
味觉区	中央后回下部
内脏活动的皮质中枢	边缘叶
运动型语言中枢	额下回后部
书写中枢	额中回后部
听觉性语言中枢	额上回后部
视觉性语言中枢	顶下小叶的角回



知识点

神经导航

在手术前和手术中影像学的基础上,CT、MRI 和超声引导的系统可以为外科医生提供术中导航。术前外科医生可以通过该系统制订损伤最小、最安全的入路。术中在显微镜的辅助下,可以辨认肿瘤与周围正常脑组织的外观和质地的不同,并在其指导下切除肿瘤并判断肿瘤切除是否完整。病变在可疑功能区,或邻近可疑功能区时,可行大脑皮层功能定位,勾画出运动或语言等重要功能区。

【问题2】分子病理结果如何? 对临床治疗有何指导意义?

思路1:相当一部分低度恶性胶质瘤会在肿瘤发展的不同阶段转化为恶性胶质瘤,伴有恶性转化的低度恶性胶质瘤在治疗上应遵循高度恶性胶质瘤的治疗原则。因此需详阅患者病理,以便制订适合的治疗方案。该患者病理未提示有恶性转化,治疗按照低度恶性胶质瘤的治疗原则进行。

思路2:患者病理示:少枝星形细胞瘤,WHO II 级,1p/19q 缺失,Ki67 指数<3%,提示预后良好。

知识点

少枝胶质细胞瘤 1p/19q 缺失的意义

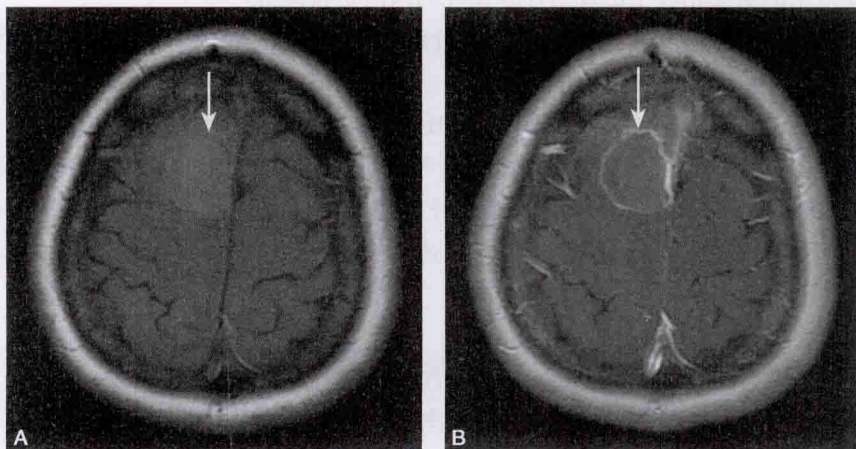
目前已有研究证明:在少枝胶质细胞瘤患者中,1p 和 19q 同时缺失提示预后良好,是独立的预后因素。这一现象在单纯的少枝胶质细胞瘤中较混合性少枝星形细胞瘤更普遍(75%:39%)。1p 和 19q 同时缺失的患者中位生存期为 14.9 年,而无缺失患者为 4.7 年。此外,一些小样本的研究显示:有 1p 缺失的复发患者的化疗有效率明显优于无 1p 缺失的患者,但仍需更多的数据进一步证明。

门诊化验及辅助检查

患者在门诊进行了增强 MRI、胸片、心电图、腹部超声、心脏超声以及血常规、生化等检查。

胸片、超声、血常规、生化均正常。

术后 MRI 结果如图 11-1:



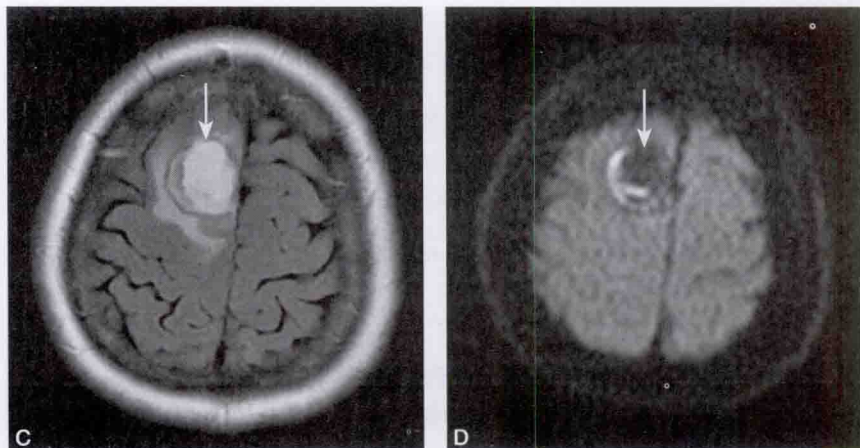


图 11-1 右额叶胶质瘤切除术后 MR 表现

A. T₁ WI ;B. T₁ WI+C;C. T₂ flair;D. DWI**【问题 3】如何阅读 MRI, 判断有无残留?**

思路:右侧额叶呈术后改变,局部可见 T₂WI/FLAIR 高信号灶,边界清晰,范围约 2.4cm×2.6cm,增强扫描边缘见均匀环形强化,考虑为术后改变,未见明确肿瘤征象。

知识点**低度恶性胶质瘤的影像学特点**

毛细胞型星形细胞瘤在影像学上可见边界清晰的强化病灶,常有囊性变。非毛细胞型星形细胞瘤、弥漫浸润型星形细胞瘤 CT 的典型表现为边界不清、弥漫性生长、无强化的低密度区,通常发生在额叶或颞叶。少突胶质细胞瘤常可见到钙化。MRI 在发现和确定病变上更敏感。病变在 T₁ 加权像表现为低信号,无强化,T₂ 加权像上为高信号。除毛细胞型星形细胞瘤和多形性黄色星形细胞瘤外,一般低分级胶质瘤增强后均不强化,强化的区域提示可能有高级别的转化。

【问题 4】是否需要放疗? 依据是什么?

思路 1:是否行术后放疗需考虑两个方面的问题:

1. 是否能给患者带来益处,尤其是生存益处;
2. 放疗带来的益处相较于出现治疗并发症的风险是否值得。

思路 2:目前的循证医学证据表明:术后放疗并不能改善低度恶性胶质瘤患者的总生存(68%:66%),但可改善无进展生存(PFS)。中位 PFS 5.3 年:3.4 年,5 年 PFS 55%:35%。基于此,目前临床上的处理原则是:WHO I 级的毛细胞型星形细胞瘤在完全切除肿瘤后 90% 的患者可以治愈,不需辅助治疗;对于未完全切除的患者,根据肿瘤位置、残存肿瘤的范围、再次手术切除的可能性和患者是否有随访的条件选择行术后放疗或密切随访。WHO II 级的低度恶性胶质瘤通过放疗可以改善无进展生存和癫痫的控制,推荐行术后放疗。

住院后治疗

该患者住院后经过 MDT 讨论,确定治疗方案为 IMRT 放疗,放疗期间给予脱水、神经保护剂、预防癫痫等治疗。



【问题5】放疗靶区如何设计?

思路1:放疗靶区应包括临床病灶、亚临床病灶以及肿瘤可能侵犯的区域,并尽可能保护重要的功能区域。

思路2:经过对手术记录及术前、术后 MRI 图像的复阅,判断该患者手术范围为肿瘤全切,无病灶残留。GTVtb 为结合术前 MRI 所勾画的瘤床区域,PGTVtb 为 GTVtb 外放 3mm 形成;CTV 为 GTVtb 外放 1.5cm 形成,根据解剖屏障调整,PTV 为 CTV 外放 3mm 形成(图 11-2)。

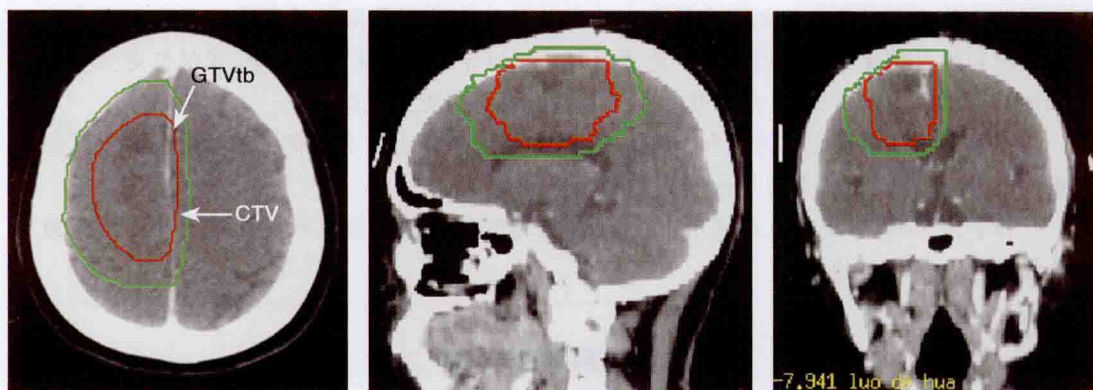


图 11-2 放疗靶区示意图(绿色线条为 CTV,红色线条为 GTVtb)

知识点

如何参考 MRI 图像

低度恶性胶质瘤通常不强化, T_2 flair 序列由于抑制了脑脊液的高信号,可以更好地显示肿瘤的边界,因此可作为勾画靶区时的首要参考序列。

【问题6】放疗的处方剂量?

思路1:有两项Ⅲ期试验确定了患者术后放疗的剂量。EORTC 22844:接受 45Gy/5 周和 59.4Gy/6.6 周的两组患者,总生存率相似(58% : 59%),无进展生存率相似(47% : 50%)。RTOG 和 ECOG:接受 50.4Gy/28F 和 64.8Gy/36F 的两组患者,总生存率相似(2 年 OS 94% : 85%; 5 年 OS 72% : 64%),高剂量组 3~5 级神经毒性的发生率为 5%,低剂量组为 2.5%。目前临床推荐的剂量为 45~54Gy。

思路2:本例患者处方剂量:6MV-X IMRT 95% PGTVtb54Gy/2.16Gy/25F,95% PTV 45Gy/1.8Gy/25F。

知识点

低度恶性胶质瘤的复发 90% 发生在野内,但提高放疗处方剂量并不能进一步降低复发率,提示低度恶性胶质瘤的局部控制与放疗剂量无剂量效应关系。对于无剂量效应关系的肿瘤,单纯提高照射剂量并不能使患者获益,需从其他角度调整治疗方案以提高疗效。

【问题7】该患者是否需要其他同步治疗手段?

思路1:低度恶性胶质瘤放疗不能改善生存,同样研究也并未显示加入 PCV 同步化疗比单纯放疗更有优势。关于替莫唑胺的临床实验正在进行。

思路2:该患者进行了单纯放疗,未加入其他同步治疗手段。



知识点

放化疗联合的策略

放化疗联合的目的是通过提高局部区域肿瘤的控制,降低或消除远处转移以提高患者的生存期,同时保留器官和组织的完整性及功能。

联合策略主要包括4组:

空间协同是放疗联合化疗最初的理论基础,基于放化疗针对的解剖部位不同。放疗主要针对局部的肿瘤,而化疗药物则对清除分散的微小转移病灶更有效;

独立的毒性对正常组织的毒性是化疗和放疗的主要剂量限制性因素。因此如果选用的化疗药物对特定细胞类型及组织的毒性和放疗所导致的毒性不相重叠,或仅仅是少量增加放疗所致毒性的话,那放疗和化疗相联合则能被患者更好地耐受;

增加肿瘤反应性化疗药物和放疗在分子、细胞或病理生理水平存在某种类型的相互作用,并由此引起了比基于相加作用更大的抗肿瘤效果;

保护正常组织,提高放疗技术,或给予能够选择性保护正常组织免受放射线或化疗药物损伤的化学或生物制剂。

知识扩展或延伸问题

【问题8】该患者的随访内容及间隔时间如何?

思路1:随访内容

1. 治疗副反应;
2. 类固醇激素减量情况;
3. 及时发现肿瘤复发,随访发现复发时需判断是否有恶性转化。

思路2: MRI 为主要的随访影像手段。推荐放疗后2~6周复查 MRI 评估疗效,每6个月复查 MRI,持续5年,此后每年复查 MRI。

学习
笔记

第二节 高度恶性胶质瘤

恶性胶质瘤是成人最常见的原发颅内肿瘤,包括间变性星形细胞瘤(WHO Ⅲ级)和多形性胶质母细胞瘤(WHO Ⅳ级),其中75%为多形性胶质母细胞瘤。发病率随年龄的增长而递增,45~55岁达到发病高峰。病灶多单发,多病灶病例不足5%。头痛是最常见的症状(50%),其次是癫痫(20%)。年龄、组织学类型、KPS、手术范围以及症状持续时间是影响疾病预后的主要因素(表11-3)。

表11-3 RTOG 对恶性胶质瘤的预后回归分析

组别	患者特点	中位生存期(月)
I、II	间变性星形细胞瘤 年龄≤50岁,精神状态正常; 年龄>50岁,KPS>70分,症状持续>3个月	40~60
III、IV	间变性星形细胞瘤 年龄≤50岁,精神状态正常; 或年龄>50岁,症状持续<3个月 胶质母细胞瘤 年龄<50岁; 年龄>50岁,KPS≥70分	11~18
V、VI	胶质母细胞瘤 年龄>50岁,KPS<70分或精神状态异常	5~9



【诊疗过程】

- (1) 详细询问患者的发病过程、症状特征及相关病史;
- (2) 查体时注意患者的感觉、运动及神经认知功能的改变;
- (3) 行头颅 CT、MRI 等影像学检查,初步判断颅内病灶位置、大小及个数;
- (4) 行胸片、腹盆腔超声/CT 或全身 PET-CT 等检查,判断颅内病灶为原发或转移;
- (5) 搜集整理所有检查资料,进行多学科诊疗会诊(MDT)讨论,制订治疗策略和方案;
- (6) 由神经外科行神经导航下活检或手术;
- (7) 术后行病理分级(WHO)及分子病理学检查;
- (8) 根据病理分级和分子标志物,选择治疗方案;
- (9) 根据疗效评价,定期随访。

【临床关键点】

- (1) 恶性胶质瘤是成人最常见的原发颅内肿瘤;
- (2) MRI 是首选的影像检查手段;
- (3) 确诊和分级往往依赖活检或手术;
- (4) 手术方式根据病灶的位置来决定,功能区和非功能区有别;
- (5) 手术的原则:在确保安全的情况下,最大范围切除;
- (6) 病理分级和分子病理影响预后,也决定了进一步的治疗策略;
- (7) 现代精确放疗成为高级别胶质瘤的必要手段;
- (8) 临床病灶区域需要给予 54~60Gy/1.8~2Gy 的剂量照射,亚临床区域剂量应不低于 50Gy/1.8Gy,进一步提高剂量未见生存获益;
- (9) 替莫唑胺可以显著改善 MGMT 启动子甲基化患者的预后;
- (10) 分子靶向治疗逐渐获得新的循证医学证据。

临床病例

患者女,52岁,会计,因“头痛头晕1月余”就诊。门诊采集病史如下:

患者于1月余前无明显诱因下出现间断头痛、头晕,伴计算能力明显下降,无法进行正常工作,头痛、头晕症状持续约半小时可自行好转。无恶心、呕吐,无四肢抽搐,无意识障碍及语言障碍。于当地医院查头颅 MRI 示:左侧顶枕叶占位病变,呈囊实性,囊性为主,无明显周边水肿,强化后囊壁明显强化,囊壁厚薄不均。遂于2014-5-28 外科在局麻下行左顶枕叶囊性病变更穿刺引流术,术后计算能力即恢复。2014-5-30 于全麻下行左顶枕叶占位病变切除+颞骨气房开放重建+骨板复位固定术。术中见肿瘤位于左侧顶枕叶,浅部肿瘤色灰红,边界尚清,肿瘤质地稍韧,血供丰富。深部肿瘤色灰白,质地稍韧,血供一般,与深部脑组织边界不清。分块切除深部肿瘤,至水肿脑组织边界。术后病理示:胶质母细胞瘤,WHO IV级。术后患者出现双侧视力下降,自觉视物模糊,无复视,无飞蚊症,无视野缺损。为行术后放疗就诊。病程中患者食欲、睡眠可,二便正常,近期体重无明显变化。

初步采集病史后,考虑“左顶枕叶胶质母细胞瘤 WHO IV级大部切除术后”诊断明确。下一步需要同步放化疗。针对此类患者,在治疗前尚需考虑以下问题:

【问题1】术后颅内是否有病灶残留?

思路1:恶性胶质瘤手术切除的主要原则是在尽量保护神经系统功能的基础上,尽可能完整地切除大体肿瘤,减少肿瘤相关的占位效应,降低颅内压力,并提供病理诊断的标本。由于要保护周围脑组织,手术彻底切除很难做到。只有当肿瘤限制在脑功能的“哑区”或主要侵犯颅盖部脑膜和颅骨时,才有可能行根治手术。不同术式情况下患者预后不同,并直接影响术后放疗方



案,因此判断术后颅内有无肿瘤残留是非常重要的步骤。

思路2: MRI 是大多数中枢神经系统肿瘤的首选影像检查,可以显示很多解剖及病理过程的细节。对于不能或不愿接受 MRI 检查的患者可以选择 CT。MRI T₂ 加权相显示的脑实质受侵体积大于 CT 扫描低 CT 值所显现的体积。理论上所有患者均应在术后 72 小时内接受 MRI 检查来判断手术范围及残留情况,临床上患者不能提供时,需要进一步完善该项检查。

知识点

恶性胶质瘤手术治疗

主要包括以下术式:肿瘤全切(切除范围包括肿瘤周围一切可能受侵犯的组织)、肿瘤次全切(切除肿瘤 90% 以上)、大部切除(切除肿瘤 60% 以上)、部分切除和肿瘤活检。目前部分循证医学证据支持手术范围与预后呈正相关这一观点,但也有一些研究认为只有接受肿瘤全切的患者可以获得更好的预后,这需要更多的临床试验证明。

知识点

MRI 的作用

增强 MRI 较平扫 MRI 可以更好地区分肿瘤与其他组织学类型、肿瘤亚型以及肿瘤的亚分级。但仍要注意与细菌脓肿、脑转移瘤、吸收期血肿、肿瘤反应性增生以及脑梗死鉴别。一般来说低分级胶质瘤(除毛细胞型星形细胞瘤和多形性黄色星形细胞瘤外)增强后不强化,强化的区域提示可能有高级别的转化。

学
习
笔
记

【问题2】分子病理结果如何?对临床治疗有何指导意义?

思路1: 恶性胶质瘤的分子病理结果不仅能提示疾病预后,也可指导治疗,是肿瘤个体化治疗研究进程中的一个重点方向。因此所有胶质瘤患者均应尽可能地获得分子病理结果。

思路2: 该患者的分子病理结果为:胶质母细胞瘤,WHO IV级。GFAP++,Ki67 30%+,Olig +,EGFR++,VEGF+,MGMT 启动子甲基化+。

知识点

胶质瘤的病理分级(表 11-4)

表 11-4 WHO 胶质瘤分级

肿瘤命名	WHO 分级
弥漫性浸润型星形细胞瘤	
星形细胞瘤	II
间变性星形细胞瘤	III
多形性胶质母细胞瘤	IV
星形细胞瘤的特殊类型	
毛细胞型星形细胞瘤	I
多形性黄色瘤型星形细胞瘤	II ~ III
室管膜下巨细胞型星形细胞瘤	I
少突胶质细胞肿瘤	
少突胶质细胞瘤	II
间变性少突胶质细胞瘤	III
混合型少突星形细胞瘤	II
间变性少突星形细胞瘤	III

注: I 级为良性, II 级为低度恶性, III、IV 为高度恶性



知识点

关于 MGMT

O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶(MGMT)是一种 DNA 修复酶,其作用是将甲基团从鸟嘌呤的 O⁶位置上移除,从而使细胞避免凋亡。在这过程中,MGMT 启动子自身会发生不可逆转的甲基化而被消耗掉,必须重新生成。已有临床实验证实:与 MGMT 启动子非甲基化的患者相比,甲基化患者总的中位生存期延长(12.2 个月:18.2 个月, $P<0.001$)。放疗时增加替莫唑胺治疗,对 MGMT 启动子甲基化的患者有明显延长生存的作用。因此 MGMT 启动子甲基化状态不仅是预后因素,也是预测因素。

门诊化验及辅助检查

患者在门诊进行了增强 MRI、胸片、心电图、腹部超声、心脏超声以及血常规、生化等检查。

胸片、心电图、超声、血常规、生化均正常。

术后 MRI 结果如图 11-3。

左顶枕叶胶质瘤部分切除前、引流后的 CT 表现见图 11-4。

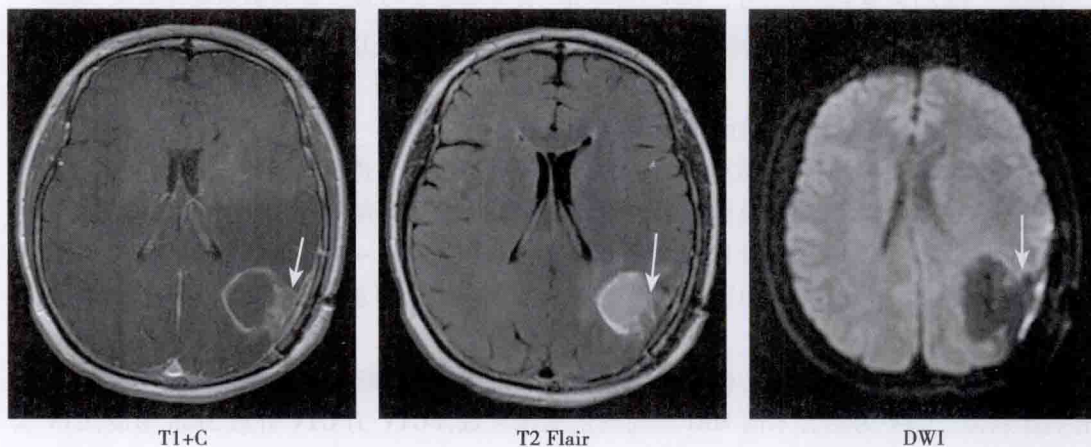


图 11-3 左顶枕叶胶质瘤部分切除术后 MR 表现

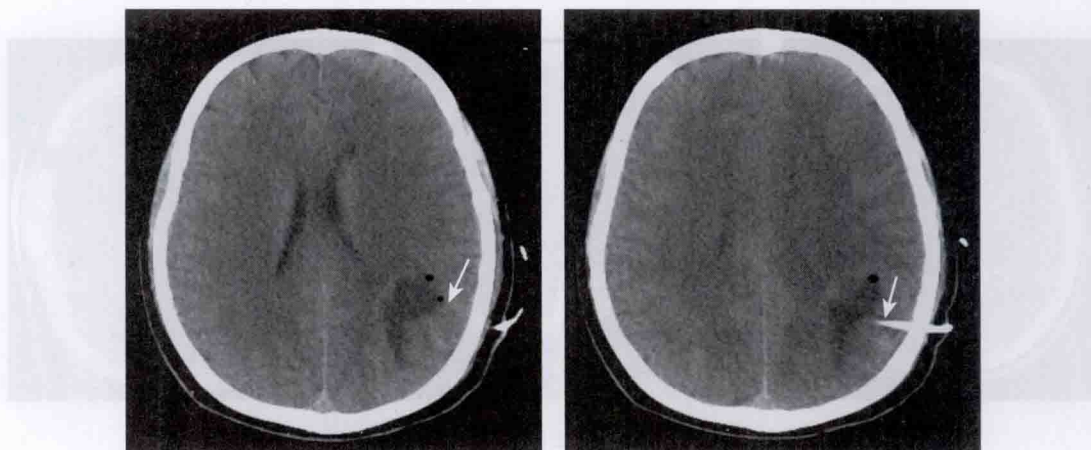


图 11-4 左顶枕叶胶质瘤部分切除前、引流后的 CT 表现



【问题3】如何阅读 MRI, 判断有无残留?

思路:左侧顶枕部区域可见异常信号区,约3.3cm×2.8cm,局部可见片状长 T_2 信号区,小类结节状短 T_1 信号区,增强扫描病变边缘及近脑膜侧可见片状强化。

知识点

恶性胶质瘤的影像学特点

多形性胶质母细胞瘤突出特点是脑内肿块显著不均质,瘤周水肿明显,囊变/坏死率高达95%。 T_1WI 为境界不清的混杂信号肿块,有时可显示囊变的更低信号及不规则囊壁。 T_2WI 为不均匀高信号,瘤周有时见血管流空信号。增强的 T_1WI 呈显著及不均匀强化。瘤周水肿呈 T_1WI 低信号及 T_2WI 高信号。DWI对胶质瘤环形强化和脑脓肿环形强化的鉴别很有价值。胶质瘤中心坏死区水分子弥散通常不受限,在DWI上呈低信号。而脑脓肿内主要含有大量黏液,其内含有细菌、炎性细胞、黏蛋白、细胞碎屑等,较高的黏稠度和炎性细胞限制了水分子的扩散,因此,在DWI上呈高信号。

住院后治疗

该患者住院后经过MDT讨论,确定治疗方案为IMRT放疗联合替莫唑胺(temozolomide, TMZ)同步+辅助治疗。TMZ 75mg/m²,放疗同步时口服。放疗期间给予脱水、保护神经、预防癫痫等治疗。放疗结束后,TMZ 150~200mg/m²,D1~5,28天一周期,共6个周期。

【问题4】放疗靶区如何设计? 处方剂量是多少?

思路1:放疗的目的在于改善局部控制率,降低复发率,进而改善远期生存。靶区应包括临床病灶、亚临床病灶以及肿瘤可能侵犯的区域,并尽可能地保护重要的功能区域。根据目前的专家共识,临床病灶区域需要给予54~60Gy/1.8~2Gy的剂量照射,亚临床区域剂量应不低于50Gy/1.8Gy。年龄大、KPS评分差的患者可以给予大分割放疗40Gy/15F。

思路2:经过对手术记录及术前、术后MRI图像的复阅,判断该患者手术范围为大部切除,有病灶残留。GTV为结合术前MRI所勾画的瘤床区域,PGTV为GTV外放3mm形成;CTV为GTV外放2.5cm形成,PTV为CTV外放3mm形成。采用IMRT计划:6MV-X IMRT 95% PGTV 60Gy/2Gy/30F,95% PTV 54Gy/1.8Gy/30F(图11-5)。

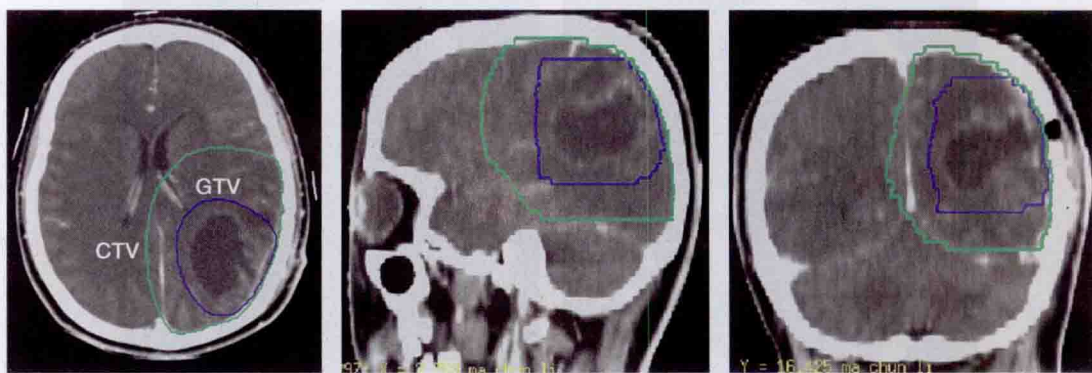


图 11-5 放疗靶区示意图(蓝色线条为 GTV,绿色线条为 CTV)



知识点

放疗的价值及 CTV 定义依据

已有多项随机对照试验证实术后放疗对生存有明显的益处。有研究证实:放疗照射野包括强化病灶和周围水肿并外扩 1cm 的边界,55% 的患者射野覆盖了组织学上证实的肿瘤。而外扩达 3cm 后,组织学证实的肿瘤才能被射野完全覆盖。但也有指南建议 GTV 为 MRI T₁ 加权增强区域,CTV 为 T₂ 加权水肿区域。

【问题 5】残留病灶 boost 放疗的依据是什么? 如何实现?

思路 1: 恶性胶质瘤绝大多数复发发生在原来的射野内,因此尝试提高放疗总剂量来改善局部控制和远期生存。但大野加量照射范围广,治疗毒性太大,因此考虑针对肿瘤残留区域给予更高的处方剂量,称为 boost。Boost 的实现可以采用同步加量,也可采用序贯加量。

思路 2: 然而常规放疗总剂量大于 60Gy,尚未显现生存益处,且放疗毒性增加。此外,加速超分割、大分割、近距离放疗、放射外科、立体定向推量相较于普通分割照射均未显示出明显的优势。因此,应慎重应用 boost 技术。

【问题 6】该患者可以采用何种同步治疗方案?

思路 1: 患者 MGMT 启动子甲基化(+),放疗时可增加替莫唑胺化疗:TMZ 75mg/m²,每次放疗前口服;放疗结束后,TMZ 150~200mg/m²,D1~5,28 天一周期,共 6 个周期。

思路 2: 患者 EGFR(++),可考虑 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(如吉非替尼、厄罗替尼和 EGFR 抗体)的治疗。但通过免疫组化定量测定的 EGFR 水平对新确诊的多形胶质母细胞的预后评估没有价值,吉非替尼的疗效与肿瘤的 EGFR 状态无关,其临床应用价值还需要进一步研究证实。患者 VEGF(+),可以考虑抑制血管生成的药物如 VEGF 抗体贝伐单抗。初期的研究表明贝伐单抗治疗多形胶质母有较好的反应率,但后续的实验未能获得期望的结果,故限制了其进一步发展,但国际上对于血管生成抑制剂的研究兴趣仍然很高,目前仍在积极研究中。

知识点

关于替莫唑胺

替莫唑胺是一种烷化剂类抗肿瘤药物,本身没有活性,属于前体药物,需在生理水平 pH 下转化为活性化合物 MITC,后者进一步水解成活性代谢物方能发挥作用。MITC 主要通过鸟嘌呤的第六位氧原子产生主要的 DNA 烷基化(甲基化)作用,同时与第七位氮原子发生次要的附加性烷基化作用而产生细胞毒性。放疗同步+辅助替莫唑胺的治疗是目前 70 岁以下、一般状态良好、神经精神状态良好的成人初诊恶性胶质瘤的标准治疗方案。该药是目前唯一一个被证实的加入放疗中可显著改善生存的药物。MGMT 启动子甲基化患者,替莫唑胺加入放疗可显著延长中位生存期(21.7 个月:15.7 个月, $P=0.007$);而 MGMT 启动子非甲基化的患者,放疗联合替莫唑胺治疗和单纯放疗相比,中位生存期的差异没有统计学意义(12.7 个月:11.8 个月)。

知识点

分子靶向治疗(molecular targeted therapy)

分子靶向治疗,指在细胞分子水平上,针对已经明确的致癌位点,来设计相应的治疗药物。药物进入体内会特异性地选择致癌位点来结合而发生作用,使肿瘤细胞特异性死亡,而不会波及肿瘤周围的正常组织细胞。



知识扩展或延伸问题

【问题7】该患者的随访内容及间隔时间如何？

思路1:随访内容:

1. 治疗副反应;
2. 类固醇激素减量情况;
3. 及时发现肿瘤复发。

思路2:主要的随访影像手段为MRI。推荐放疗后2~6周复查MRI评估疗效,此后每3个月复查MRI。

知识点

放疗的远期并发症

放疗的远期并发症在放疗后6个月至数年出现,通常是不可逆的和进展的。最严重的晚期反应是放射性坏死,放疗后3年是发病的高峰。放射性坏死与肿瘤复发相似,临床上表现为初始症状的再次出现,原有的神经功能障碍恶化,影像学上出现进展的、不可逆的强化肿物,其周围有相关水肿。采用PET、MR分光镜、核素和CT动态扫描等有助于鉴别放射性坏死和肿瘤复发。此外还包括听力损伤、前庭功能损伤、视力损伤、激素分泌功能障碍、神经精神改变、认知障碍等。

【问题8】假性进展如何诊断和处理？

思路1:带有氨基酸示踪剂(如 ^{11}C -蛋氨酸、 ^{18}F -乙基酪氨酸)的PET有助于鉴别假性进展和肿瘤进展,动态观察MRI变化,是目前最好的建议。

思路2:TMZ联合放疗后出现早期无临床症状和体征的影像学进展性病变,原则上应继续替莫唑胺辅助化疗。如出现明显临床症状,或增强病灶短期快速增大,则应对症治疗并考虑手术干预。

知识点

假性进展

接受综合治疗的恶性胶质瘤患者中,约有25%~40%甚至更多的患者会在治疗的早期出现影像学改变,通常在几个月内,影像学表现与疾病进展相似。然而,不需要任何处理,随着时间的进展即可自行好转或消失,病理多提示为大片的肿瘤坏死。

(李高峰)

参考文献

1. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med, 2005, 352(10):997-1003.
2. Roa W, Brasher PM, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. J Clin Oncol, 2004, 22(9):1583-1588.
3. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med, 2005, 352(10):987-996.
4. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol, 2009, 10(5):459-466.
5. Smith JS, Perry A, Borell TJ, et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligo-



- dendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol*, 2000, 18(3):636-645.
6. Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, et al. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol*, 2004, 22(15):3133-3138.
 7. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults; the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet*, 2005, 366(9490):985-990.
 8. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36(3):549-556.
 9. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation-Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2002, 20(9):2267-2276.
 10. Shaw EG, Wang MH, Coons SW, et al. Randomized Trial of Radiation Therapy Plus Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy for Supratentorial Adult Low-Grade Glioma: Initial Results of RTOG 9802. *J Clin Oncol*, 2012, 30(25):3065-3070.
 11. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol*, 2002, 20(8):2076-2084.

第十二章 食管癌

第一节 食管癌根治性放化综合治疗

食管上端起自环状软骨下缘的环咽肌(咽下口)相当于第6颈椎水平,下端在第11胸椎水平止于食管胃连接部。成人食管长度一般为25~30cm,食管有三个自然狭窄部位:食管入口处、左主支气管跨越食管处和食管穿过膈肌食管裂孔处。2002年国际抗癌联盟(UICC)将食管分为颈段、胸上段、胸中段及胸下段。食管壁由四层构成:最内层的上皮层、内层的环形肌层、外层的纵行肌层和外膜层。食管壁厚约0.3~0.5cm,因为食管本身没有浆膜,致使食管病变容易向外扩展。

食管癌为消化道常见恶性肿瘤之一,为世界第7大常见恶性肿瘤,每年全世界食管癌新发病例约32万人,其中一半以上发生在我国,其死亡率居恶性肿瘤致死率的第4位。食管癌的发病率和死亡率均有明显的地域聚集性和家族遗传性,男女发病率约为2:1。迄今为止没有肯定引起食管癌的病因,相关因素包括:亚硝胺和亚硝酸盐等化合物、霉菌污染食物、营养不良、维生素及微量元素缺乏、饮酒和吸烟等。

在我国,食管癌90%以上的病理类型为鳞状细胞癌,偶见腺癌及其他类型,如小细胞癌、恶性黑色素瘤、平滑肌肉瘤等。食管癌的蔓延及转移一般有3个途径:直接浸润、淋巴结转移和血行转移。

【诊疗过程】

(1) 详细询问患者的发病过程和吞咽症状改变的相关病史、诊疗经过及目前一般情况等,询问患者吞咽困难程度,进食哽噎的状态、有无呕吐黏液、呃逆、胸背部疼痛、声音嘶哑、饮水呛咳以及有无颈部淋巴结肿大等情况,有利于进行治疗前的临床分期。

(2) 进行食管钡餐造影、电子胃镜、腔内超声内镜(EUS)等检查,判断食管局部病灶大小、侵犯范围及纵隔内肿大淋巴结并获得病理诊断。

(3) 胸部X线平片,胸部和上腹部强化CT/MRI或超声等检查排除远处转移。

(4) 询问是否存在其他科严重合并症,既往有无胃肠道手术病史。

(5) 搜集所有检查资料,明确治疗前临床分期并进行一般状况评估。

(6) 进行多学科诊疗会议(MDT)讨论,根据分期制订具体的治疗策略和可供选择的化疗方案。

(7) 根据治疗后疗效评价预后生存,并定期复查和随访。

【临床关键点】

(1) 食管病变发生于食管的具体区段和部位。

(2) 常规食管造影显示病变部位,黏膜破坏程度及病变长短,管腔梗阻程度,钡剂通畅程度,有无充盈缺损和龛影形成,有无扭曲成角变形、轴向偏移等。

(3) 食管癌容易合并穿孔,形成食管纵隔瘘、食管气管瘘,易发感染。另有较深溃疡形成侵蚀血管出现大出血,可导致大呕血或便血或窒息等危及生命,应先告知并提醒患者可能发生的严重后果以及采取积极预防措施。



(4) 食管穿孔 X 线征象:①尖刺突出,②龛影形成,③憩室形成,④扭曲成角。

(5) CT/MRI 检查可以显示食管原发病变部位外侵程度,与周围组织器官的关系以及纵隔淋巴结转移情况,尤其判断对大气管、大血管、隆突及椎体有无直接侵犯有帮助,除外远处转移也是必做的检查。

(6) 腔内超声内镜检查可以准确显示肿瘤侵犯至食管壁哪一层,确诊侵犯深度。通过透壁穿刺活检纵隔淋巴结,可进一步确定肿大淋巴结的转移与否,从而进行准确的疗前临床分期。

(7) 食管癌病理确诊需行电子胃镜组织活检或手术切除浅表肿大淋巴结活检。

(8) 治疗原则:根治性手术切除和根治性放射治疗是食管癌的主要治疗手段,胸中段、胸下段食管癌适合手术切除,而颈段和胸上段食管癌由于病变部位较高,常位于主动脉弓水平和隆突上,手术完整切除难度较大,给予放射治疗效果较好,可首选根治性放射治疗或放化综合治疗,总的治疗原则是要提高肿瘤局部控制率,进而改善长期生存。

(9) 食管癌准确的临床分期决定着治疗策略和治疗方案的选择,另外分期早晚能较准确地评估预后生存。

(10) 食管癌的治疗目前包括:可手术切除者首选根治性手术切除,因病变部位、病期偏晚等不适宜手术切除者可以选择术前放化疗即新辅助放化疗等,根据新辅助治疗效果,评估病人全身状况,制订下一步治疗方案,并且要依据术后病理选择术后的辅助治疗。临床分期较晚、没有根治机会者可以选择姑息性放化疗作为缓解症状、延长生存期的治疗手段。

(11) 以三维适形放疗或调强放疗为基础的同期放化疗已成为中晚期食管癌的主要治疗手段。

(12) 分子靶向治疗方面的证据不甚充足,并且可选择的药物比较少,成为近几年研究热点。

临床病例

患者男,69岁,退休干部,因“进食下咽不顺1个月”就诊。门诊病史收集如下:1个月前无明显诱因出现进食不顺,以进食开始时梗阻明显,无明显吞咽疼痛、胸背部疼痛、声音嘶哑、饮水呛咳及反酸呃逆等症状。患者诉最近2个月来明显消瘦,体重减少约5公斤,近1周自觉下咽不适症状加重,遂就诊于我院门诊,电子胃镜检查示:距门齿25~30cm食管右侧壁可见溃疡状新生物,边缘隆起,附有污浊白苔,病变长约5cm;35cm处右壁可见片状暗红区,约1.2cm范围;贲门及胃部未见明显异常;十二指肠球部可见息肉样隆起,黏膜光滑。活检病理报告:食管(30cm):鳞状细胞癌;食管(35cm):鳞状上皮不典型增生可疑癌变;十二指肠球部:黏膜慢性炎症。食管钡餐造影X线片显示:食管中段黏膜破坏中断,管腔狭窄伴有充盈缺损,食管壁僵直、不规则,钡剂通过受阻,食管病变长度约5.2cm。检查胸部、上腹部强化CT显示:气管前腔静脉后、主动脉弓旁、隆突下可见肿大淋巴结;食管中段管壁明显增厚,且呈偏心性管壁增厚,病变与椎体前脂肪间隙尚存在;腹腔及腹膜后未见肿大淋巴结。CT扫描诊断:食管中段管壁明显增厚,符合食管癌表现;纵隔多发淋巴结肿大。

初步病史采集后,考虑患者为“食管胸中段鳞状细胞癌”,伴多发纵隔淋巴结肿大,且诊断比较明确,按照NCCN治疗指南,下一步需行MDT讨论,决定治疗策略。

【问题1】食管癌的主要临床表现是什么?

思路1:食管属于上消化系统器官,但其本身并无消化功能,其主要作用是通过食道平滑肌的蠕动运动将食物由咽喉运送至胃部,再通过下端食管胃连接部括约肌的弛缓舒张调节食物进入胃内,如果食管功能出现障碍则会导致食物咽下障碍及胸背部疼痛等症状。

思路2:根据肿瘤所在部位和肿瘤大小及其侵犯周围组织器官不同,出现的症状也不相同:早期患者症状多为非特异性,时隐时现的进食不适症状,可表现为偶有吞咽哽噎感、胸骨后闷胀不适等;发展至中期时表现为进行性吞咽困难、呃逆,甚至呕吐泡沫样黏液,可以伴有胸背部沉



重感,只能进半流食,不能进固体食物。晚期则可以出现明显胸背部疼痛,进流食困难,常常呕吐食物或黏液,伴或不伴锁骨上淋巴结肿大,病变累及喉返神经或肿大淋巴结压迫神经者可出现声音嘶哑、饮水呛咳等症状表现。

知识点

食管癌的临床特点

1. 早期症状 以吞咽食物哽噎感为多见,另有胸骨后不适感或闷胀,咽喉部异物感及食物通过缓慢或有滞留感。
2. 中晚期症状 进行性吞咽困难,只能进半流食或流食,可有后背部沉重压迫感或胸背部疼痛,常见伴随症状为呃逆、呕吐食物或黏液、声音嘶哑、颈部或锁骨上肿物及相应压迫症状。
3. 食管癌患者出现食管穿孔、食管气管瘘、食管纵隔瘘时,常表现为心率加快、高热、胸闷、气短等症状,外周血象有中性粒细胞显著增高,有大出血可能。

【问题2】接诊时应进行何种检查?

思路:针对恶性肿瘤的检查主要有2种:即评估肿瘤侵犯范围、深度及区域淋巴结转移状态的局部检查,食管癌一般采用食管钡餐造影、电子胃镜及胸腹部CT检查等;再者为评估其他内脏器官转移的全身性检查,即胸腹部强化CT扫描、MRI检查,为准确疗前分期可行超声内窥镜和PET/CT检查。电子胃镜检查及食管钡餐造影检查有利于诊断食管双原发癌发生的可能性。常见的血液学检查包括血常规、电解质、血生化及上消化道肿瘤标志物等。

知识点

食管钡餐造影和胸腹部CT扫描作用

1. 食管钡餐造影检查是诊断食管癌特别是中晚期食管癌既简单又实用且容易被病人所接受的一种常见检查方法,尽管目前CT、MRI先进影像技术广泛应用,钡餐造影检查仍然是必不可少的,其在诊断黏膜破坏、确定病变长度、有无深在溃疡或穿孔可能等方面均有很好的优势。
2. 食管癌胸腹部CT扫描能在横截面上显示肿瘤的最大左右径和前后径,肿瘤与食管腔的关系以及肿瘤的最大浸润深度,与周围组织器官的关系,对判断手术完整切除有很好的指导价值。特别是三维重建技术可清楚地显示病变段食管肿瘤与周围血管、气管的关系,肿瘤的体积大小,能显示瘤床区域内或外的淋巴结肿大及其与原发癌的关系。另外CT扫描的肺窗及肝脏扫描能诊断肺内、肝内转移灶。
3. 电子胃镜及食管超声内镜(EUS)是临床上广泛应用能取得病理诊断的确诊方法,EUS为术前准确判断病变侵犯深度及是否为阳性淋巴结提供依据,使临床分期更接近于病理分期。
4. PET/CT对确定食管癌局部范围及全身转移均有很好的指导价值,对放射治疗靶区的确定也有较大的帮助,但因其费用较高,目前临床尚不能广泛应用。
5. 食管癌在诊断时应该警惕双原发癌的可能性。食管癌的多原发癌是指食管的不同部位,同时或先后发生两个或两个以上的癌灶,一般认为同时或在半年内发生者为同期食管多原发癌,在半年以上发生为不同期食管多原发癌。有关双原发癌的诊断标准,有人提出,在非手术治疗的患者的X线片上显示存在两段病变间的正常黏膜,间距超过4cm,并且两段病变黏膜破坏或充盈缺损比较明显,即使只有一段病变有病理细胞学证实,另一段因内镜不能通过,未能取得病理或细胞学结果,但钡餐造影清楚地显示黏膜破坏、中断或溃疡形成等,亦可诊断为食管双原发癌。



门诊化验及辅助检查

该患者在门诊已行食管钡餐造影、电子胃镜、胸部及上腹部强化 CT 扫描等。患者食管钡餐造影 X 线片、胸部 CT 及电子胃镜检查结果见图 12-1 至图 12-3。

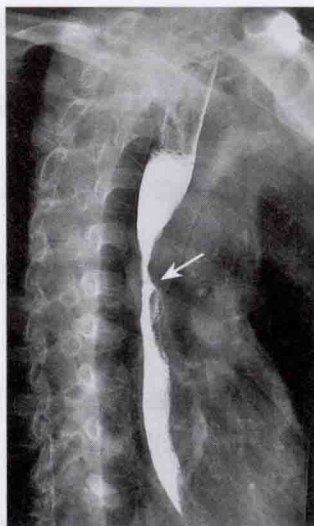


图 12-1 食管癌食管钡餐造影 X 线表现

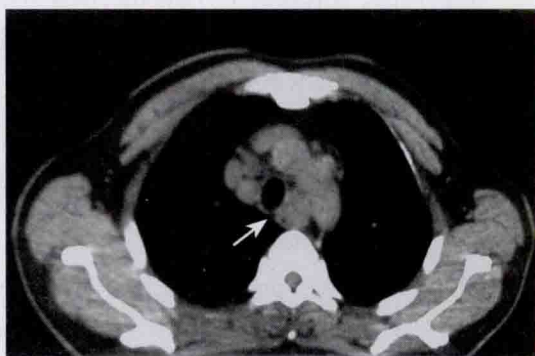
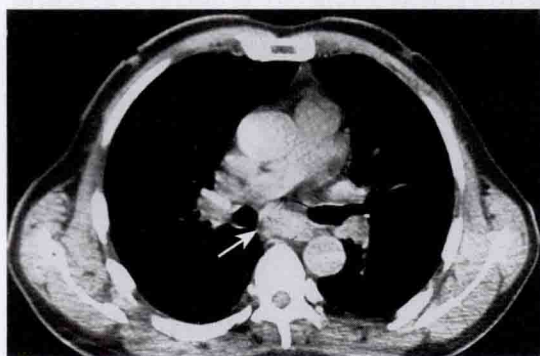


图 12-2 食管癌 CT 扫描下的表现

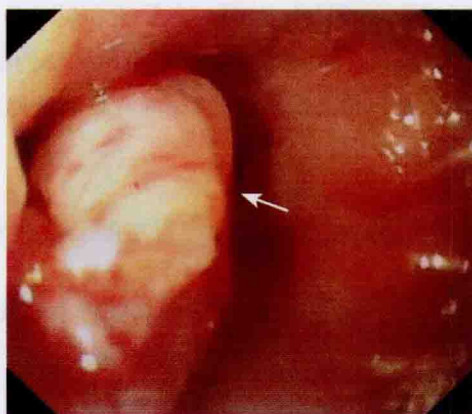


图 12-3 食管癌电子胃镜下的表现

**【问题3】食管癌需要与哪些疾病鉴别？**

思路：根据食管癌在胸腔纵隔中的位置、解剖结构和功能以及食管癌的临床表现，需要鉴别的疾病包括：

1. 食管外压性改变 外压的原因有先天性血管异常、主动脉瘤、胸内甲状腺、纵隔肿瘤、纵隔淋巴结肿大等，要点是钡餐造影摄片显示食管黏膜正常，必要时行 CT 扫描以进一步明确病变性质。
2. 食管贲门失弛缓症 鉴别要点是病情进展缓慢，有明显临床症状如呕吐食物等，X 线钡餐造影呈“鸟嘴状”改变。
3. 反流性食管炎 症状类似早期食管癌，鉴别的主要依据是食管镜病理检查和反复拉网细胞学检查。
4. 食管良性狭窄 多为化学灼伤后遗症，常有明确吞食化学物质的病史，X 线检查有助于鉴别，食管镜可明确诊断。
5. 食管良性肿瘤 如食管平滑肌瘤比较常见，食管造影见黏膜光滑，管壁柔软，钡剂通过顺畅，病理及细胞学可鉴别。

【问题4】如何进行食管癌的疗前临床分期？

思路1：非手术治疗食管癌临床分期在实际临床工作中是比较难的，因为食管钡餐造影、CT 扫描甚至 PET/CT 均不能明确诊断病变具体侵犯至食管壁哪一层，目前国际仍然沿用 2002 年 UICC 分期标准，见附录。

思路2：非手术治疗食管癌如果不行 EUS 检查，实际上是不能准确确定 T 分期的，因此我们也推荐应用 2009 年中国非手术治疗食管癌临床分期草案标准，进行临床分期如下：

非手术治疗食管癌的 T 分期标准：钡餐造影显示的食管病变长度、CT 显示的病变最大层面直径及邻近器官受侵三项标准不一致的病例，按分期较高者划分。有腔内超声内镜检查者，T 分期时请注明，建议与本草案结合进行，见表 12-1。

表 12-1 非手术治疗食管癌的 T 分期标准

期别	病变长度 ^a	食管病变最大层面的食管直径 ^b	邻近组织或器官受侵 ^c
T1	≤3cm	≤2cm	无
T2	>3 ~ 5cm	>2 ~ 4cm	无
T3	>5 ~ 7cm	>4cm	无
T4	>7cm	>4cm	有(任何一处)

注：^a病变长度以 X 线钡餐造影检查结果为准。^b应以 CT 所示食管病变最大层面的食管直径为准；对于全周型肿瘤管腔消失，应测阴影最大直径。^c邻近组织或器官包括隆突、大气管、支气管、主动脉及心包

非手术治疗食管癌的 N 分期标准：淋巴结肿大诊断为癌转移的标准，一般认为淋巴结短径 ≥10mm，食管旁、气管食管旁沟、心包角淋巴结长径 ≥5mm，腹腔淋巴结长径 ≥5mm 即可诊断为转移。

N0：无淋巴结肿大。

N1：胸内(食管旁、纵隔)淋巴结肿大，食管下段癌胃左淋巴结肿大，食管颈段癌锁骨上淋巴结肿大。

N2：食管胸中段、胸下段癌锁骨上淋巴结肿大，任何段病变腹主动脉旁淋巴结肿大。

非手术治疗食管癌的 M 分期标准：

M0：无远处转移；

M1：有远处转移。

非手术治疗食管癌的临床分期标准：

I 期：T1 ~ 2N0M0；



Ⅱ期: T2N1M0, T3N0 ~ 1M0;

Ⅲ期: T4N0 ~ 2M0;

Ⅳ期: T1 ~ 4N0 ~ 2M1。

思路3: 食管癌区域性淋巴结转移在临床较常见, 为影响患者预后的最重要指标, 淋巴结转移的发生与食管病变长度、T分期、癌细胞分化程度等均有相关性。因食管黏膜层、黏膜下层和外膜内的淋巴毛细管交汇成网, 既有横向交通支互相联络, 也有上、下交通支形成淋巴管网。食管癌原发部位和病期早晚不同, 其淋巴结转移的部位和阳性率也有一定的差异: 颈段食管癌主要转移至咽后淋巴结、颈深淋巴结及锁骨上淋巴结; 胸上段食管癌主要转移至食管旁淋巴结、气管旁淋巴结, 继而注入颈深淋巴结; 胸中段食管癌主要转移至食管旁淋巴结、胸主动脉旁、支气管旁淋巴结、隆突下淋巴结及心包后、贲门胃左血管区淋巴结; 胸下段食管癌主要转移至食管旁淋巴结、心包后淋巴结、贲门旁淋巴结、胃左动脉旁及腹腔干旁淋巴结。

整体来说纵隔及腹腔淋巴结转移率高, 中下段食管癌转移至腹腔淋巴结者较多, 因此对于影像学可疑但临床高度可疑的淋巴结应行进一步确诊。

知识点

1. EUS 检查除能确定食管肿瘤本身的外侵范围、病变长度、外侵至食管壁哪一层外, 还能应用透壁细针穿刺活检技术对食管病变旁的肿大淋巴结进行活检, 取得淋巴结的病理诊断, 对于准确分期非常重要。
2. 胸部、腹部 CT 强化扫描除外远隔脏器转移外, 还能确定锁骨上、纵隔及胃左、贲门及腹膜后淋巴结有无肿大, 根据既往经验判断淋巴结转移的标准为纵隔内淋巴结短径 $\geq 1.0\text{cm}$, 而气管食管旁沟、心包及腹腔淋巴结长径 $\geq 0.5\text{cm}$ 即可考虑为转移。另外, 食管病变部位不同时淋巴结转移的部位及转移率也不相同, 据此可对不同病变部位的食管癌给予不同区域的淋巴结引流区预防照射, 也是区域淋巴结转移规律所决定的。
3. 根据疗前分期及一般状况评估, 进行治疗策略的筛选及治疗方案的制订, 既要遵从治疗指南, 又要依据准确的分期及体质状况进行个体化治疗。

知识点

1. 放疗前准备应明确病变部位、照射范围、病人体位有无限制, 选择何种体位、体膜重复性好。CT 模拟定位体位如何利于将来计划设计, 定位 CT 要否强化扫描, 病人胃部是要求充盈还是空腹为好, 有无过敏史等。
2. 放化疗前准确评估体质状况评分, 血及生化指标所达到的水平, 进食状况如何, 应注意纠正营养不足的状况, 尽量给予肠内营养。做好心、肺功能检测, 尤其合并慢性呼吸系统疾病及心脏病者, 应谨慎给予化疗药物的剂量及疗程, 防止心脏功能、肺功能、肾功能衰竭发生。

住院后治疗

该患者住院后经过 MDT 讨论, 认为患者为食管双原发癌伴纵隔多发淋巴结转移, 不能手术根治切除病变, 依据 2002 年 UICC 临床分期, 患者为 T3N1M0 (Ⅲ期), 确定治疗方案为根治性调强放射治疗加同期 LFP 方案化疗。具体治疗方案为: 放疗处方剂量 95% PTVp 和 95% PTVnd 接受 60Gy/30 次/6W, 具体化疗用药剂量: 左亚叶酸钙 200mg/d, 每日一次, d1 ~ 5, 替加氟 1g/次 d1 ~ 5, 顺铂 20mg/d, 每日一次, d1 ~ 5。方案: 每 3 ~ 4 周 1 个疗程, 放疗开始第 1 天即用第 1 周期化疗, 放化疗期间给予患者相应营养支持、保护食管黏膜及照射野皮肤等治疗。

**【问题5】如何进行治疗决策？**

思路1: 肿瘤治疗的目的是提高局部控制率、生存率和保留器官功能结构,对于食管癌治疗决策,其肿瘤分期是主要考虑的因素,该患者经MDT讨论,为不可手术根治性切除病变,因此选择了根治性同期放化疗方案。

思路2: 治疗决策还要考虑患者的身体因素和治疗意愿,有无严重的内科疾病,多原发癌和纵隔内多发淋巴结转移,为该患者不能接受手术切除的主要原因。

知识点

1. 食管癌手术治疗要求有严格的适应证,如肿瘤有明显外侵或已有明显淋巴结转移,尤其是隆突下淋巴结转移时,或有严重合并症如较严重心脏病等则不适合手术,因此临床上能进行根治性手术治疗的患者仅占全部就诊患者的25%~35%。
2. 根治性放化综合治疗作为不能手术切除的中晚期食管癌的标准治疗方案已被列入NCCN指南及国内食管癌治疗规范,大量前瞻性随机研究及回顾性研究结果已经肯定了根治性放化疗的作用。

【问题6】放射治疗的流程是什么？

思路1: 目前三维适形或调强放射治疗的流程主要包括放疗前准备、体模制作、CT模拟定位、图像传输和三维重建、放疗靶区范围勾画和危及器官的勾画、放疗计划制订、治疗计划的实施、质量控制、质量保证和放疗疗效的评价等。

思路2: 放疗前准备工作很重要,主要包括向患者及其家属做思想准备工作;医师的准备包括对诊断进行核实、CT模拟定位、放疗前的对症支持、纠正一般状况等治疗。如患者有严重内科合并症,需要在放疗前进行处理,使患者达到能耐受放疗的条件,评估和预防食管癌大出血、穿孔、瘘形成的可能,并采取相应的预防措施,与患者或(和)家属进行沟通和签署知情同意书。由于食管癌患者同步放化疗时出现急性放射性食管炎可能性较大,放化疗期间患者进食将会受到明显影响,造成患者体重下降,难以耐受继续治疗,因此在放疗前针对高危营养风险的患者,可行置入鼻饲管、空肠营养管或胃造瘘等方法给予营养支持。

知识点

放疗至中期时有可能出现进食疼痛或咽下困难加重,属于正常放化疗反应,治疗前应做好病人解释工作,便于病人及其家属有思想准备而不会因此影响到治疗的依从性。

【问题7】放疗技术有哪些？放疗范围和剂量如何确定？

思路1: 目前常用的放疗技术有常规二维放疗技术、三维适形放疗技术和调强放射治疗技术。

思路2: 常规放疗技术设计的原则

常用的定位方法是模拟机下定位,病人平卧于定位床上,吞食钡餐造影剂,即普通食管钡餐造影显示病变所在的部位和病变长度以及轴向偏移程度,但食管钡餐造影无法显示管腔外肿瘤的大小、最大浸润深度和转移淋巴结。

传统的常规二维放疗方法有等中心照射即一前野加二后斜野或两前斜野所实施的照射,非等中心的前后对穿照射野和斜野照射技术。

照射野大小和方向的设计:照射野的长度一般为可见肿瘤上下各放5cm,对于中下段食管癌,如果肿瘤最大横径<5cm,可行三野等中心照射即一前野加二后斜野,而后斜野机架角为 $\pm 130^\circ$,一般均可避开脊髓。如为颈段、胸上段食管癌,通常给予两前斜野等中心照射,射野宽度



4.5~5.0cm,机架角 $45^{\circ}\sim 55^{\circ}$,使用楔形板可调整剂量分布不均性。

当食管原发肿瘤较大或外侵非常明显和(或)CT扫描片显示瘤床区内有肿大淋巴结者,胸中下段食管癌通常采用先后对穿照射,剂量达到36~40Gy后,改为两后斜野等中心避开脊髓推量至60~66Gy;颈段、胸上段食管癌通常采用纵隔野加锁骨上联合野照射即T形野,剂量达到36Gy后改为前后斜野照射避开脊髓推量至60~66Gy。

思路3:三维适形放疗技术采用CT模拟定位,比常规二维技术能够更准确地显示食管病变局部及转移淋巴结,放疗医师能更准确地勾画出食管原发肿瘤所在部位、肿瘤大小、浸润的范围和淋巴结转移的部位,并根据靶区范围大小,给予适当外扩以保证靶区范围能得到所要求的处方剂量。

近几年,调强放射治疗技术的发展,使体积较大的食管肿瘤和(或)区域外转移淋巴结均能够勾画在靶区范围内,并且原发病和转移淋巴结能够给予不同的处方剂量照射,同时还可以对高危淋巴结引流区给予预防照射剂量,这对于降低局部区域复发,提高局控率进而改善生存发挥了重要作用,同时对周围正常组织器官的限量及准确的计划设计,也降低了正常组织不良反应的发生。

知识点

食管癌放射治疗靶区定义

1. 大体肿瘤(GTV) 以影像学(如食管钡餐造影)和内镜[电子胃镜或(和)EUS]可见的肿瘤长度,结合CT片或(和)PET/CT显示原发肿瘤长度和外侵范围,综合各种影像学资料确定GTV范围。

2. 阳性淋巴结(GTVnd) 阳性淋巴结定义为CT/MRI检出的最大短径 $\geq 1\text{cm}$ 的淋巴结,或者大小虽不超过1cm,但淋巴结有明显坏死、环形强化等影像学表现,临床可判断为阳性的淋巴结,尤其是胸中、上段食管癌时需要特别关注气管食管旁沟淋巴结转移。

3. 临床靶区(CTV) 包括GTV和GTVnd,并在其左右前后方向轴向均匀外扩约0.8~1.0cm,外放后再按解剖屏障调整靶区范围,在GTV上下方向需外放2.0~3.0cm或在GTVnd上下各外放1.0~1.5cm。

4. 计划靶区(PTV) 在CTV基础上各外放0.5~1.0cm,需要根据各单位的摆位误差适当外放PTV范围,以保证CTV得到所要求的处方剂量。

5. 选择性淋巴引流区的照射(ENI) 一般在完成PTV勾画的基础上进行ENI的CTV1靶区范围的勾画,食管病变部位不同时在上、中、下纵隔的淋巴结转移比例也不相同,根据转移规律分别勾画不同的CTV1范围:

胸上段癌:双侧锁骨上淋巴引流区、上段食管旁引流区、2区、4区、5区及7区、8区至隆突下3~4cm的范围;

胸中段癌:中上纵隔食管旁引流区、2区、4区、5区、7区、8区、9区及贲门胃左血管区;

胸下段癌:中下纵隔食管旁引流区、4区、5区、7区、8区、9区和贲门、胃左、腹腔干旁淋巴结引流区。

6. 处方剂量 淋巴引流区预防照射时的处方剂量50.4Gy/28次/5.6周,然后缩野至PTV或(和)PTVnd,加量20Gy/10次/2周。三维适形或调强放疗仅行累及野照射时,要求95%PTV和(或)95%PTVnd接受处方剂量为60Gy/30次/6周~66Gy/33次/6.6周,要求靶体积内的剂量均匀度在95%~105%的等剂量曲线范围内,即PTV靶区内最小和最大剂量为处方剂量的95%~107%。正常组织器官耐受剂量:两肺平均剂量 $\leq 15\text{Gy}$,两肺V20 $\leq 30\%$,V30 $\leq 20\%$;脊髓接受最大照射剂量 $\leq 45\text{Gy}$;心脏平均剂量 $\leq 30\text{Gy}$,V30 $< 50\%$,V40 $< 30\%$,如果同期放化疗或合并有慢性阻塞性肺病或心脏病者,心肺耐受剂量应进一步限制。



该患者三维适形治疗计划见图 12-4,图 12-5:

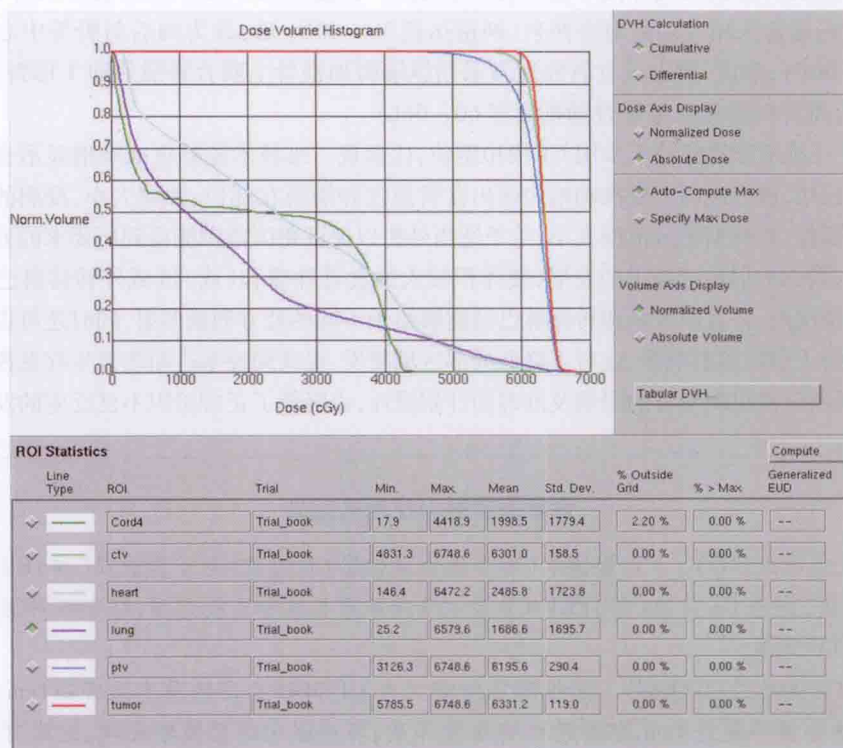


图 12-4 患者剂量-体积直方图 (DVH 图)

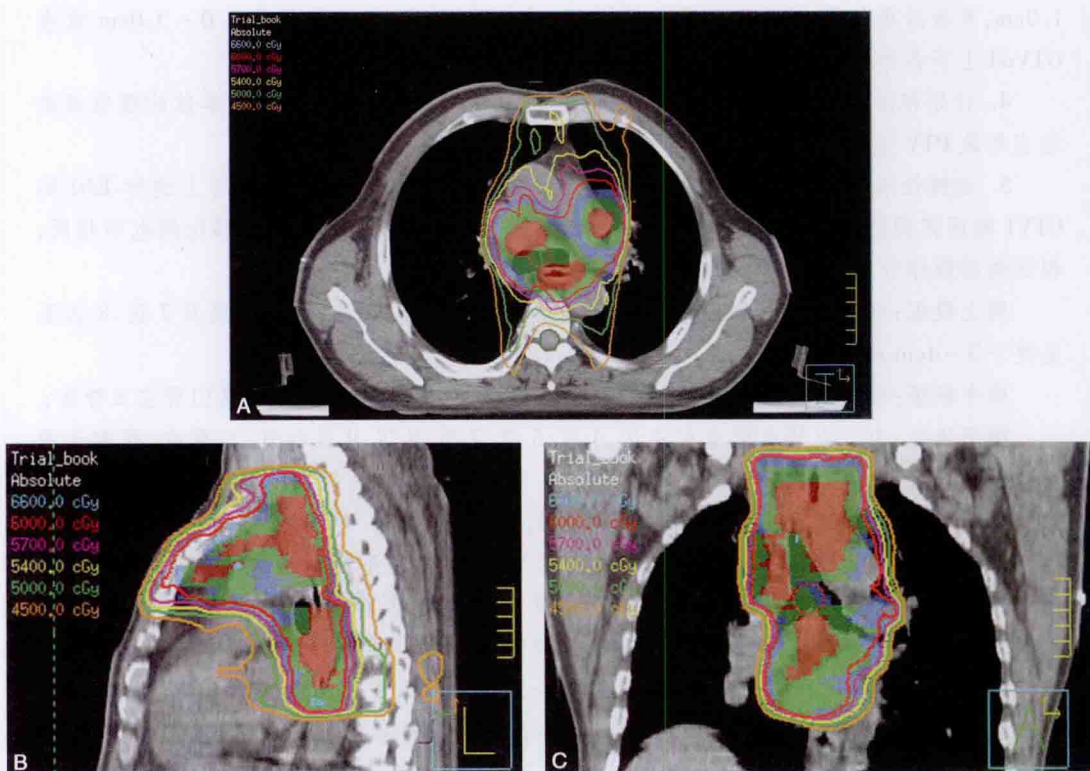


图 12-5 患者剂量曲线分布图

**知识点**

根治性放疗食管癌处方剂量的给予仍然坚持常规分割 2Gy/次,1 次/日,总剂量不宜过高,一般 60~64Gy/30~32 次即可,如果有深在溃疡、穿孔和痿发生的可能,单次剂量不应高于 1.8Gy/次,总剂量也应相应降至 50~56Gy/28~32 次,姑息放疗即可。

知识点

根据目前研究结果,相对早期、年轻患者可考虑给予淋巴引流区预防照射,同样胸中、下段病变者也建议行淋巴引流区预防照射,可以明显地降低局部区域复发,提高局部区域控制率,进而改善长期生存。但应注意肺和心脏正常组织的耐受剂量,尽量避免 ≥ 3 级不良反应发生。

【问题 8】放化疗期间应该注意的问题?**思路 1:肿瘤对治疗的反应**

治疗期间应每周对患者进行病史症状问询、查体、血象及电解质检测及进食情况,并评估症状改善或恶化的原因等。

思路 2:放化疗期间正常组织器官的不良反应包括两方面,即血液学和非血液学不良反应。

1. 全身放化疗反应 放化疗同期应用者,全身反应会比较明显,如食欲下降、恶心,甚至呕吐,给予输液支持治疗及增加食欲的药物治疗,即可保证顺利完成放化疗。单纯放疗患者全身症状不明显,常见症状有乏力、食欲下降、进食疼痛、梗阻稍重等。

2. 放射性食管炎 多数患者表现为吞咽疼痛,吞咽困难的症状较前加重,多出现在放疗剂量达 20~40Gy 左右,主要原因为食管黏膜充血、水肿、渗出及糜烂,尤其合并应用化疗者,疼痛症状比较明显,甚至急性食管炎达到 III~IV 级程度,给予消炎、止痛、静脉营养或鼻饲管营养支持治疗,口服止痛合剂或止痛栓剂或静脉输液止痛治疗,可获得较好的效果。

3. 肺部和大气管反应 食管癌放化疗期间多数患者表现为刺激性干咳或痰不易咳出,症状轻者无须处理,咳痰明显或咳嗽影响休息者,可行雾化吸入帮助排痰,应用止咳和镇静药物利于患者睡眠休息。

4. 晚期并发症 少数患者出现局部肺纤维化、肺实变、放射性食管狭窄、气管狭窄等。

【问题 9】食管癌放化疗模式的选择?

有关食管癌单纯化疗的报道比较少见,既往的单一化疗或单纯放疗方案,目前已被放化综合治疗所代替。大量临床研究结果证明,以“顺铂”为主的联合化疗作为放疗增敏剂同期应用,在提高放疗对局部肿瘤控制的同时,还能有效杀灭靶体积之外的亚临床病灶和全身微转移瘤。食管癌根治性放化疗的结合形式有同期放化疗、序贯放化疗两种,临床上以同期化放疗应用最常见,效果也最好。

思路 1:食管癌患者选择根治性放化疗时,首先要评估病人体质,卡氏评分 ≥ 70 分、能进半流食,无明显肝肾、心肺功能障碍,另外预期生存 ≥ 3 个月以上者。选择最有效药物及最合适的剂量和疗程,科学合理地安排综合放化疗才能达到提高治疗效果的目的。放化结合治疗的理论基础:①发挥化疗药物增敏放射线的作用,协同提高局部控制,降低或消除远处转移;②放射线作用使 G_0 期细胞大量进入增殖周期,加速肿瘤细胞的增殖,化疗对迅速分裂的肿瘤细胞有效杀灭的生物学原理,是放化疗同时应用的理论依据;③ S 期细胞对放射抗拒,但对 5-FU 敏感,乏氧细胞对放射不敏感,但对 DDP、MMC 敏感,且肿瘤细胞放射损伤的修复可被 DDP 抑制,TAX 可使放射敏感时相细胞积聚,而化疗抗药细胞可被射线杀灭。但放化疗同期应用不良反应会明显增加,尤其是全身性反应如食欲下降、恶心、呕吐,甚至严重骨髓抑制,这些需尽早尽快地处理,给



予营养支持,以使患者完成治疗计划。

思路2:目前食管癌序贯放化疗,临床应用较多的为诱导化疗后再行局部放疗或诱导化疗后再行放化综合治疗。主要是因为诱导化疗对已有远处转移或局部晚期压迫大气管、喘憋明显者不适于立即行放疗的患者,可采用先化疗后放疗的序贯疗法,目的是通过化疗缩小局部病变,解除严重压迫或先控制全身广泛转移,再行局部放疗缓解症状,化疗药物可大量杀灭对化疗敏感的肿瘤细胞,使肿瘤体积缩小,减低肿瘤负荷,改善肿瘤细胞供氧,消除远处转移病灶,为放疗创造条件,变不易放疗为可能放疗。

思路3:关于食管癌放化疗后的巩固化疗或单纯放疗后的巩固治疗

前瞻性随机研究结果和回顾性研究结果均没有提示巩固化疗对改善食管癌局部控制和长期生存的益处,因此目前多主张进行同期放化疗或诱导化疗后再同期放化疗。

思路4:食管癌根治性切除术后是否给予术后放化疗

目前研究结论认为Ⅲ期患者和有淋巴结转移患者应给予术后放化疗辅助治疗,与不行术后放化辅助治疗者相比能明显改善长期生存,这已有明确结论。而对于比较早期食管癌如T3N0M0和T2N1M0,部分研究认为术后瘤床区的放疗能明显降低局部区域复发转移,但对长期生存改善尚不确定。

知识点

1. 首先评估病人一般情况和体质、进食状况,综合考虑后再选择放化结合治疗具体方案。
2. 放化疗同期进行时,化疗药物剂量均应较单纯化疗时偏低些,以减轻全身反应,保证顺利完成方案。
3. 局部晚期病变非常明确,局部症状较重,如压迫气管,出现呼吸困难或梗阻严重,不能进食水者,应先对症局部处理,缓解症状后再行治疗,如行气管插管或鼻饲、胃造瘘口肠营养等。
4. 食管病变局部有深而大溃疡或有出血、黑便史者,单次放疗剂量应降低,1.6~1.8Gy/次,避免出现瘘和穿孔。
5. 根治性放化疗后或根治性手术后,巩固化疗的作用目前并不十分明确,根据病情个体化掌握。

【问题10】食管癌化疗药物及方案的选择

思路:食管癌化疗常用的药物有顺铂(DDP)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、紫杉醇(PTX)、多西紫杉醇(TXT)、伊立替康(CPT-11)、吉西他滨(GEM)。常用联合化疗方案如下:

1. PF方案 DDP 20mg/m²静点,d1~5天;5-FU 800mg/m²连续静滴,1~4天或泵入,28天为1周期;
2. TP方案1 PTX 135~175mg/m²静点,第1天;DDP 40mg/m²静滴,第2、3天,21天为1周期;
3. TP方案2 TXT 50mg/m²静点,第1、15天;DDP 50mg/m²静滴,第2、15天,28天为1周期;
4. TPF方案 PTX 175mg/m²静点3小时,第1天;DDP 20mg/m²静滴,第1~5天;5-Fu 1000mg/m²静滴第1~5天,21天为1周期;
5. CP方案 CPT-11 65mg/m²静点,第1、8天;DDP 30mg/m²静滴,第1、8天,21天为1周期;
6. GP方案 GEM 1000mg/m²静点,第1、8天;DDP 40mg/m²静滴,第8、9天,21天为1周期;
7. TC方案 TXT 35mg/m²静点,第1、8天;CPT-11 50mg/m²静滴,第1、8天,21天为1周期;



【问题 11】影响预后的因素有哪些?

思路 1: 患者自身和肿瘤局部的因素

1. 患者性别和年龄为预后因素之一,部分研究显示女性患者预后较好,年轻患者预后稍好些。

2. 食管原发病变的部位、病变长度、浸润深度、大体分型等与患者生存均有一定相关性。

3. 淋巴结转移状态 所有文献报道,认为淋巴结转移是影响食管癌预后最重要的因素,无论是手术切除还是单纯放化疗者。治疗前是否有淋巴结转移、转移区域部位、转移数量等与患者预后明显相关。

4. 肿瘤体积 近年来随着三维适形放疗计划的广泛应用,病变局部肿瘤体积计算也比较精确,肿瘤体积对预后的影响越来越得到临床医师的重视,且越来越多的研究表明肿瘤体积不仅与患者生存相关,且与患者临床分期密切相关。

5. 放射治疗后疗效评价 放化疗后 1~3 个月内行近期疗效评估治疗结果,近期疗效与患者长期生存密切相关。

思路 2: 放疗分割模式和剂量以及放化疗结合模式

食管癌常规分割放疗后 5 年生存率不能令人满意,5 年生存率也只有 10%~20%,根据肿瘤细胞增殖动力学基础与临床研究结果,20 世纪 90 年代提出并进行食管癌的后程加速超分割放疗,取得了较理想结果,但目前鉴于多种条件限制(三维适形放疗如果每日两次照射,工作量较大,病人太多的情况下难实现;每次摆位误差影响放疗重复性和准确性),此分割方式目前很少有单位开展应用。三维适形放疗技术和调强技术的广泛应用,局部靶区范围处方剂量涵盖率的提高和肿瘤局部剂量的提高,近年放化疗后 5 年生存率可达 20%~30%,尤其对局部控制率有明显改善。

【问题 12】放射治疗后局部复发的处理

思路:根治性放化疗患者多数在 1~2 年内复发,多为病变局部未控或复发,或区域淋巴结复发转移。再次放射治疗前,病理诊断是必需的,如果胃镜检查肉眼未见明显肿物,显微镜下仅为不典型增生或原位癌变,建议密切观察。复发后的治疗方法有:①手术治疗:根治性放射治疗后纤维化明显,肿瘤乏氧,再放疗效果很差。如能手术切除应尽量行手术,但手术难度较大,手术死亡率和并发症较单一手术者较高,且在首程治疗中多数患者病期偏晚,已失去手术机会者居多,因此能手术治疗的患者并不多;②放射治疗:复发后再程放射治疗的效果各家报道不一,再程放疗有延长患者生存的作用,但是在放疗过程中或放疗后有 25.5% 的患者可能出现食管大出血、穿孔、瘘形成,再程放疗剂量不宜过高,一般为 50~56Gy 足已。

(祝淑钗)

第二节 食管癌术前放化综合治疗

临床病例

患者女,42 岁,农民,因“吞咽困难 2 月余”就诊,门诊病史收集如下:

2 个多月前无明显诱因出现进食哽噎,尤以进食馒头时为重,无明显呕吐黏液,不伴胸背部疼痛、声嘶、饮水呛咳及反酸、烧心等不适症状。近来进食困难症状逐渐加重,体重无明显减轻,遂就诊于我院门诊,检查胸、上腹部强化 CT 扫描显示:食管中段管壁明显增厚,病变与椎前脂肪间隙消失,与支气管关系密切;纵隔内、贲门及胃左血管区均未见明显肿大淋巴结。CT 诊断:食管中段管壁明显增厚,符合食管癌表现。电子胃镜检查显示:肉眼下可见距门齿 27cm 处食管中段可见肿物突入腔内,黏膜糜烂充血,表面凹凸不平,附着污浊白苔。活检病理报告:鳞状细胞癌。食管钡餐造影 X 线片显示:食管中段黏膜破坏中断,可



见充盈缺损,管壁僵硬、不规则,管腔狭窄,钡剂通过受阻,病变长约 2.1 cm。

初步病史采集结合门诊各项常规检查后,考虑该患者为“食管胸中段鳞状细胞癌”,诊断明确,临床分期为Ⅲ期(T4N0M0),按照 NCCN 治疗指南,下一步需行 MDT 讨论,决定治疗策略。

门诊化验及辅助检查

该患者在门诊已行食管钡餐造影、胸部上腹部 CT 强化扫描、电子胃镜等相关检查,同时已行心、肺功能检查,无明显手术禁忌证。

患者食管钡餐造影 X 线片、胸部 CT 及电子胃镜检查结果(图 12-6 至图 12-8):



图 12-6 食管癌食管钡餐造影 X 线表现

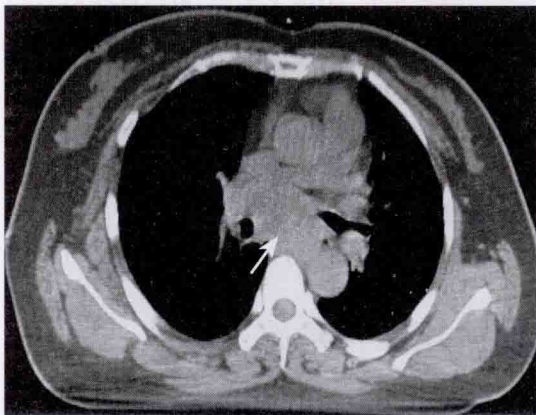


图 12-7 食管癌 CT 扫描表现

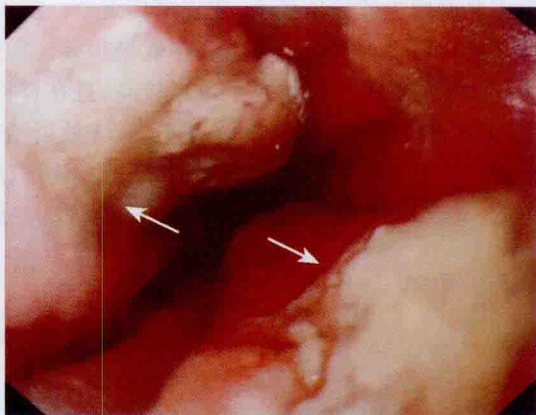


图 12-8 食管癌电子胃镜检查表现

住院后治疗

该患者住院后经 MDT 讨论,认为系食管胸中段鳞状细胞癌,依据 UICC 分期为 T4N0M0 Ⅲ期,即病变与周围脂肪间隙消失,且与支气管关系密切,系局部晚期病变,外侵明显,直接手术行根治切除比较困难,考虑患者年龄较轻,耐受性相对较好,确定治疗方案为术前调强放射治疗同步化疗,向患者及其家属交代病情及治疗方案,以及同期放化疗的不良反应和治疗效果,反复沟通交流后,家属签署知情同意书,并根据患者意愿,最终选择



术前同期放化疗,以“FP”方案化疗。具体放疗方案为:95% PTV 接受40Gy/20次/4W,常规分割调强放疗,化疗方案为“左亚叶酸钙每次200mg,d1~5,替加氟每次1g,每日一次,d1~5,顺铂每次20mg,d1~5”,每4周1个疗程,放化疗期间给予相应营养支持、保护食管黏膜和骨髓抑制等对症支持治疗。

【问题1】术前放射治疗联合化疗的理论依据

思路1:目前认为根治性手术切除仍然是食管癌最主要的治疗方法,尤其对可行手术切除者而言,尽量给予手术切除,尽管近10年来的研究(包括随机分组研究)显示了食管鳞状细胞癌根治性放化疗疗效和以手术为主的综合治疗疗效差别不大,但多数研究显示手术参与治疗后的局部未控或复发或(和)区域淋巴结转移率明显低于单纯根治性放化疗组。

思路2:放射治疗作为食管癌治疗的重要手段,近10年来,随着三维适形调强技术的广泛应用,5年生存率已从二维放疗时代的10%~15%提高至目前的20%~30%,精确放疗技术的发展明显降低了正常组织器官的不良反应,为术前放化综合治疗创造了条件。通过术前放射治疗和化疗可使肿瘤体积缩小,降低分期,消灭亚临床病灶,促使毛细淋巴管闭塞,减少远处转移,可以明显提高手术切除率,减少肿瘤播散,进而改善长期生存率。

尽管国内外多组非随机研究认为术前放射治疗加手术的综合治疗,其5年生存率较单纯手术组5年生存率高,但随机分组研究显示,两组的差别并没有非随机分组研究结果那么明显。英国医学研究委员会癌症计划办公室1998年对全世界可信度最高的5组随机分组试验资料的荟萃(Meta)分析显示,术前放射治疗可以使食管癌患者的2年生存率从30%提高到34%,5年生存率从15%提高到18%;与单纯手术组相比,综合治疗组的危险度为0.89,但两组差别未达到显著性意义($P=0.06$)。近几年,随着高效低毒化疗药物问世和药物增敏放射治疗作用的发挥,目前多数研究肯定了食管癌术前放化疗的价值,无论是鳞状细胞癌还是腺癌,局部晚期食管癌患者均能从术前新辅助放化疗中获益,不仅提高了手术根治性切除率,对降低局部区域复发或(和)淋巴结转移和延长3年生存率也有好处。

知识点

1. 食管癌术前放化疗应严格选择适应证,即通过术前放化疗确实降低了分期,缩小了肿瘤外侵范围,消灭了亚临床病灶,使原来不可根治切除的病变变为可以根治切除。如有条件应在手术前行EUS或PET-CT检查,重新评估分期后再决定手术与否。
2. 局部晚期食管癌,尤其是纵隔内已有多发淋巴结转移者,手术切除难度大或不能行根治性切除时,应选择根治性放化疗作为主要治疗方法。
3. 多数前瞻性研究和回顾性研究都显示术前新辅助放化疗效果较术后辅助治疗的效果要好,即术前放化疗对局控和生存都能获益,有肯定疗效。

【问题2】术前放射治疗联合化疗的临床意义

思路:术前放射治疗时瘤床区相对乏氧不明显,对射线比较敏感,肿瘤缩小明显,能减少日后手术野内癌细胞的污染和种植,降低癌细胞的增殖能力,减少术中播散。化疗药物在治疗全身性亚临床病灶的同时,还能发挥放射治疗增敏作用。放化疗协同作用,使肿瘤分期下降,亚临床病灶被杀灭,提高手术根治性切除,进而改善局部控制和长期生存。

知识点

1. 局部晚期可手术切除食管癌患者,术前新辅助放化疗作为标准治疗模式已写在NCCN指南中。
2. 全面评估患者一般状况和心、肺、肝、肾功能,放化疗期间严密观察骨髓抑制情况,根据患者耐受能力随时调整治疗方案,包括放疗剂量和化疗药物剂量及疗程。



【问题3】术前放射治疗的靶区范围

思路:就目前而言,术前放射治疗范围各家报道不一,国际上也没有统一标准,多数尸检资料结果所显示的淋巴结转移部位、食管病变部位不同时淋巴结在不同区域内的转移率以及术后清扫淋巴结的范围内分布规律等,均可作为术前放疗范围勾画的依据。

国内外大多数文献报道术前放疗范围多局限于原发食管癌病变上下各外放5cm或全纵隔食管淋巴结引流区给予照射。根据近年研究结果,大多认为食管癌患者淋巴结转移的部位区域及转移率高低与食管原发病变部位密切相关,因此,建议胸上段食管癌时术前放疗包括双侧锁骨上区和中上纵隔瘤床区,下界至气管隆突下3~4cm范围,原因是在三野淋巴结清扫时发现胸上段锁骨上淋巴结转移率可高达46.3%;胸下段食管癌术前放射治疗范围应包括中下纵隔(上界一般平气管隆突上缘,包括4R和4L区)及下界直至贲门旁、胃左血管及腹腔干旁淋巴引流区。

知识点

1. 食管原发病变部位不同时,术前放射治疗靶区范围也不相同,要根据不同病变部位淋巴结转移规律确定放疗靶区范围。
2. 如果术前病人体质稍差,食管病变局部外侵非常明显,而纵隔瘤床区内淋巴结转移不太明显,也可以仅仅针对食管病变局部放射治疗,处方剂量可以提高至50Gy/25次/5W,其目的是尽量缩小肿瘤体积,消除对周围组织器官的侵犯,变不可切除为可切除病变。

【问题4】术前放射治疗剂量与术后病理放疗反应的程度

思路1:术前放化疗后行手术切除,切除标本的术后病理显示对术前放化疗的反应是不同的,可达到病理显微镜下完全消失,也可只有轻度放化疗反应,肿瘤残留非常明显,这一方面与放疗、化疗剂量疗程以及术前放化疗后至手术间隔时间有关,另一方面与个体敏感性有关。但目前尚没有肯定的检查手段能够在术前判定这种病理反应程度。

思路2:一般认为术前放疗剂量越高,术后病理放疗反应程度越大,即肿瘤完全消失的可能性越大,其长期预后生存也越好。

前期大量研究表明,在40Gy和 ≥ 50 Gy的术前放疗剂量两组患者的根治性切除率、切缘残癌率和淋巴结转移率并没有明显区别,但 ≥ 50 Gy组患者的手术死亡率却明显升高,因此胸段食管癌术前放疗剂量推荐为40Gy/20次/4周~50Gy/25次/5周。

【问题5】术前放射治疗剂量和分割方式

思路:食管癌术前放疗按其放疗剂量和分割方式可分为三类:

1. 快速术前放疗 5Gy/次,1日/次,总剂量25Gy/5次/5天,照射后3~7天内手术切除,其优点是疗程短、费用少,免除患者对长期肿瘤不能切除的担忧,其缺陷是肿瘤退缩不明显,降期不明显。
2. 常规术前放疗 2Gy/次,1次/日,总剂量40~46Gy,休息3~4周后行手术切除,因其放疗时间长,一般能够给予两周期同期化疗,且耐受性和治疗依从性较好,其优点是肿瘤消退明显,降期明显,特别适合于放疗前评估肿瘤难以切除的患者,可显著地增加手术根治切除,并不增加手术并发症和围术期死亡率,该方式也是临床上应用最多的治疗模式。
3. 高剂量术前放疗 多属于非计划性的术前放疗,多数患者是因各种原因不能手术或拒绝手术,最终接受了根治性放化疗,但疗后半年或1年之内局部未控或又局部复发者,再去行手术切除系作为挽救性手术切除。该方案放疗多数为常规分割方式,50~60Gy/25~30次/5~6周,该种放疗方式不但疗程长、费用大,放疗剂量高,对心、肺功能均有损伤,因此手术后并发症明显增多,一般不推荐使用。



本例患者术前放疗剂量为40Gy/20次/4周,其 DVH 图如下(图 12-9,图 12-10):

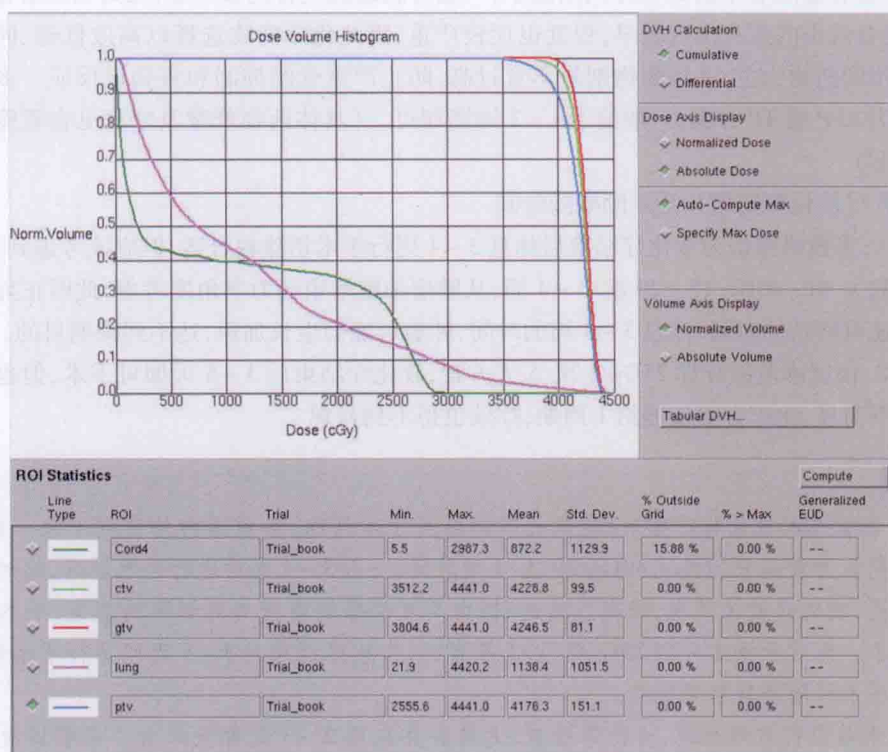


图 12-9 本例患者的剂量-体积直方图 (DVH 图)

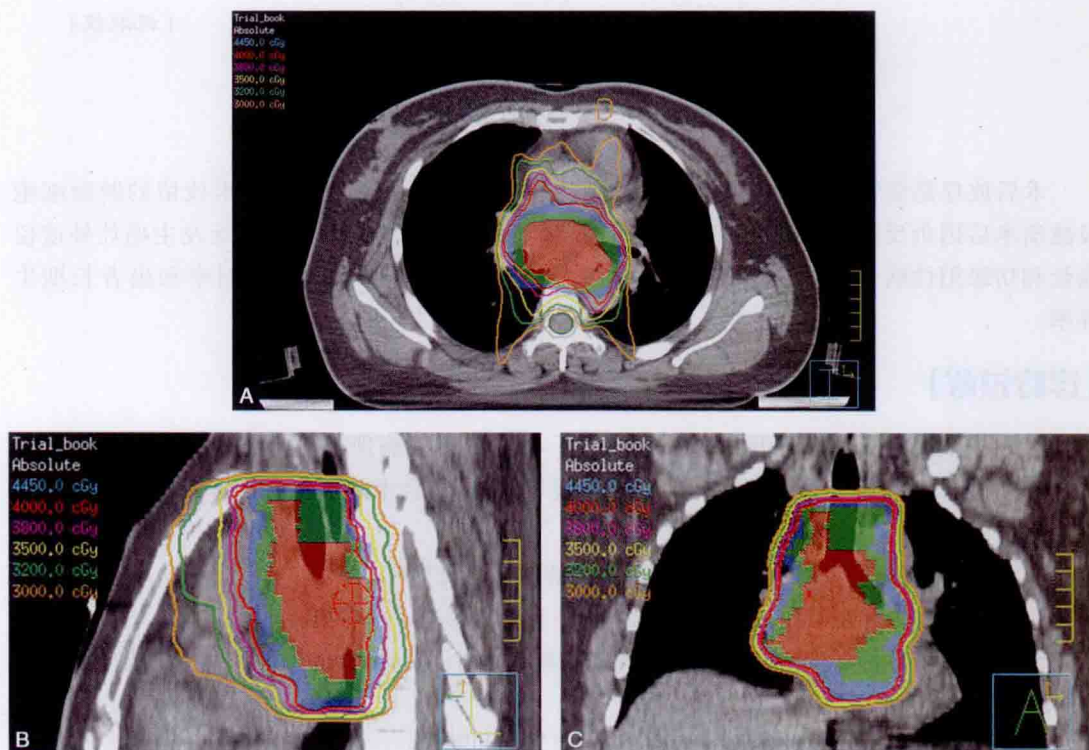


图 12-10 患者剂量曲线分布图

**【问题6】术前新辅助治疗时化疗方案选择**

思路:食管癌患者术前放化疗同期给予,一般胃肠道反应会比较明显,尤其当照射范围比较大时,急性食管炎的症状出现较早,程度也比较严重,因此化疗药物选择以高效低毒、同时有放射增敏作用的药物为主,并且药物剂量不宜过高,防止严重骨髓抑制和胃肠道反应。多采用的化疗方案为 LFP 或 TP 方案,一般给予 1~2 周期即可。(具体药物剂量及疗程见食管癌根治性放化疗章节)

【问题7】放化疗结束与手术间隔的时间

思路1:多数研究认为放化疗结束后休息 3~4 周行手术切除较合适,但应该考虑到:术前放疗剂量多数为 30~40Gy/15~20 次/3~4 周,从肿瘤细胞增殖动力学角度考虑,此时正好是肿瘤干细胞加速再增殖的时间,休息 3~4 周的时间,肿瘤可能会生长加速,达不到降期目的。

思路2:快速术前放疗即 25Gy/5 次/5 天方案,放化疗结束后 3~5 天即可手术,但也存在问题即降期不明显,化疗方案仅能给 1 周期,疗效也得不到显现。

知识点

1. 食管癌术前放化疗结束,需多长时间再行手术切除,目前国内外观点不太一致,大多数研究认为常规分割模式 40Gy/20 次/4 周方案,一般 3~4 周后进行手术较好,此时炎症水肿消退,放化疗效果显现,降期目的达到,由不可切除病变变为可切除的病变,手术危险性也较小。而对于快速分割 25Gy/5 次/1 周者,认为放疗结束后 3~5 天即可行手术切除,不增加手术风险及转移可能性。

2. 术前应行常规血液、生化等检查,尤其合并应用 2~3 周期化疗者。应警惕放化疗结束后 3~4 周骨髓迟发抑制反应发生,影响术中出血和术后手术切口愈合。

(祝淑钗)

第三节 食管癌术后放疗

术后放疗是食管癌术后辅助治疗的重要手段。其目的主要是杀灭手术残留的肿瘤细胞及减瘤术后因负反馈作用而大量进入增殖周期的肿瘤细胞;消灭微小转移灶及主癌灶外遗留癌灶和切缘阳性病灶,防止局部复发和远处转移,提高术后局部区域控制率和患者长期生存率。

【诊疗过程】

- (1) 详细询问患者的病历资料,主要包括手术记录、术后病理等,明确患者的病理分期。
- (2) 进行胸部 CT、食管钡餐造影、电子胃镜等检查,结合术前资料和手术资料判断食管吻合口部位、瘤床部位以及转移淋巴结位置。
- (3) 上腹部强化 CT/MRI 或颈部超声等检查排除远处转移。
- (4) 询问是否存在其他科严重合并症,既往有无胃肠道手术病史。
- (5) 进行多学科诊疗会议(MDT)讨论,根据分期制订具体的治疗策略和可供选择的化疗方案。
- (6) 根据治疗后疗效评价预后生存,并定期复查和随访。

【临床关键点】

1. 术后放疗能杀灭术中残留的肿瘤细胞,清除微转移病灶,可增加局控率,延长生存。



2. 术后需完善增强 CT、上消化道造影、纤维胃镜等检查。

3. 对于 R0 切除者,推荐对Ⅲ期以上患者行术后放疗±氟尿嘧啶为基础的化疗。对 T1~T2N1M0 及广泛脉管癌栓的患者即使分期较早也应酌情考虑给予术后辅助性放化疗。对于 R1、R2 切除者,均应行术后放疗联合氟尿嘧啶为基础的化疗。

4. 患者术后解剖结构发生改变,需考虑处理由此引起的放疗副反应。

5. 治疗后患者均应给予系统的随访。

临床病例

患者,男,71岁,因“胸中段食管鳞癌术后1个月”就诊。门诊病史采集如下:

患者3个月前出现进食后轻微哽噎感,未行处理,症状进行性加重,进流质食物也有哽噎感,伴胸骨后烧灼感。至某医院胃镜检查示:胸中段食管癌。内镜活检病理证实为鳞癌。1个月前行“食管癌根治、胃代食管胸内弓上吻合术”,术后病理示:“食管高-中分化鳞状细胞癌,侵达外膜。上切缘鳞状上皮中-重度不典型增生,局部黏膜下见少许浸润性癌。下切缘未见癌,送检淋巴结(1/8)查见转移癌”。术后恢复良好,今日为行进一步治疗入住放疗科。

初步采集病史后,考虑“胸中段食管鳞癌术后残留”诊断明确,下一步需行术后放疗。然而,对于此类患者,在治疗之前尚需考虑以下问题:

【问题1】该患者门诊应该进行哪些检查?

思路:对于术后患者,应行局部检查,判断有无局部及区域的残留、复发及进展,并行全身检查以明确有无远处转移。

第二次门诊检查

该患者在门诊进行了上消化道钡餐造影、纤维胃镜、颈胸部增强 CT、腹部超声、心电图以及生化、血常规、肿瘤标志物等检查。

知识点

食管癌术后的辅助检查

1. 纤维食管镜及超声内镜检查 可在直视下观察术后腔内情况,并能取得病理,对于复发的判断及疗效的判定具有重要意义。
2. X线钡餐造影 可观察黏膜皱襞、管腔的充盈缺损或狭窄情况等。对术后吻合口复发、狭窄、吻合口瘘及胃排空障碍等并发症做出判断。
3. 增强 CT 或 MR 检查 可观察术后瘤床及淋巴结转移情况,并对远处转移做出评价。
4. 超声检查 可用于发现腹部重要器官及腹腔淋巴结及颈深部淋巴结检查。
5. 血清癌胚抗原(CEA)、鳞癌相关抗原(SCC)、组织多肽抗原(TPA)、细胞角质素片段19(cyfra21-1)等,都可用于疗效的评价及复发的监测。
6. 常规血液学和血生化检查,利于术后了解病人营养状况。

住院后治疗

该患者 CT 结果示:双侧气管旁、隆突下见多发增大或小淋巴结,考虑转移。住院后经过多学科联合讨论,诊断为胸中段食管鳞癌术后残留(pT3N1M0),具有术后同步放化疗指征。

【问题2】食管癌术后失败的模式有哪些?

思路1:局部复发与转移。发生于残余食管、瘤床、吻合口的局部复发以及相应淋巴引流区



的转移。常见区域为吻合口、瘤床、锁骨上-颈部、纵隔以及腹腔动脉旁淋巴引流区。

思路2:全身转移。肿瘤经过血行播散出现在其他脏器的转移。常见部位为肝、肺、骨等。

思路3:其他较少见的转移。包括胸膜腔播散以及手术切口或胸腔镜操作孔种植转移等。

【问题3】食管癌术后哪些患者需要行放疗?

思路:需要综合患者的分期、术后病灶残留情况、病变的进展程度以及患者的一般状况和治疗意愿。文献报道,淋巴结阳性的患者术后放疗组比单纯手术组生存期延长,尤以淋巴结阳性数 ≥ 3 个为著。术后放疗能显著地降低局部复发或(和)淋巴结转移概率。

知识点

食管癌术后放疗原则

1. 对于R0切除者,推荐对Ⅲ期以上患者行术后放疗±氟尿嘧啶为基础的化疗。对T1-2N1M0及广泛脉管癌栓的患者即使分期较早也应酌情考虑给予术后辅助性放疗。
2. 对于R1切除者,推荐行术后放疗+氟尿嘧啶为基础的化疗。
3. 对于R2切除者,推荐行术后放疗+氟尿嘧啶为基础的化疗,或姑息性治疗。

根据肿瘤分期和患者意愿,确定治疗方案为术后调强放射治疗,同步顺铂联合氟尿嘧啶化疗,DDP 25mg/m² d1~3;5-Fu 500mg/m² d1~5;q3w。照射范围包括吻合口、上切缘残留灶、瘤床及上下各3cm外扩、纵隔转移淋巴结。放疗期间给予营养支持,保护食管和残胃黏膜及对症治疗等。

【问题4】胸段食管鳞癌淋巴结转移有何规律?

思路:了解食管鳞癌淋巴结转移规律有助于确定放疗靶区。文献报道,T1~2期的胸中段食管癌中纵隔、胸下段食管癌下纵隔和腹腔淋巴结转移率分别为18.6%、34.5%和20.4%。T3~4期胸中段食管癌中纵隔和腹腔淋巴结转移率分别为42.4%和18.8%;胸下段中纵隔、下纵隔和腹腔淋巴结转移率分别为21.1%、43.4%和30.0%。高分化胸中段食管癌中纵隔及低分化胸中段食管癌中纵隔、下纵隔和腹腔淋巴结转移率分别为34.8%、17.6%、38.5%和27.4%;低分化胸中段食管癌中纵隔和腹腔淋巴结转移率分别为46.9%和29.1%,胸下段中纵隔、下纵隔和腹腔淋巴结转移率分别为28.3%、55.6%和29.3%。(图12-11)

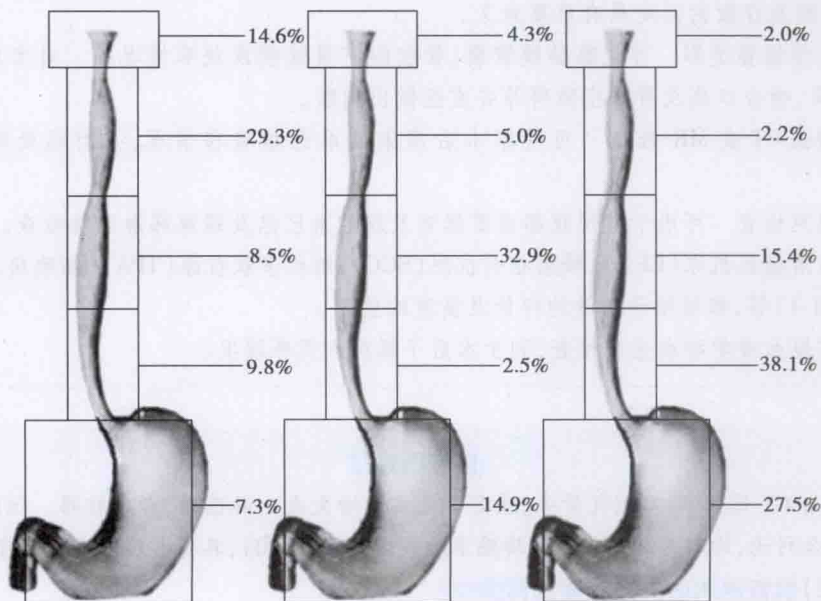


图 12-11 胸段食管鳞癌淋巴结转移规律

**【问题5】食管癌术后放疗靶区勾画及放疗剂量如何确定？**

思路: 术后照射野范围需考虑患者的分期、术中淋巴结清扫程度及术后正常组织器官解剖结构的变化等因素。

知识点**食管癌术后放疗靶区确定及剂量分割方式**

1. 靶区范围 综合手术前后影像学检查和纤维胃镜检查、术后解剖结构改变,确定放疗靶区范围。

CTV:需包括术后残留灶,术后影像学检查确定的转移淋巴结。

CTV:需包括亚临床灶及肿瘤可能侵犯的范围。

上段食管癌-CTV:上界至环甲膜水平,下界至隆突下3~4cm,包括吻合口、食管旁、气管旁、锁骨上、2区、4区、5区、7区等相应高危淋巴引流区。

中下段食管癌-CTV:包括原发灶的术后吻合口、瘤床、原发灶上下各外放3~4cm、相应高危淋巴引流区。中段食管癌患者的上界建议至T1上缘水平,并包括2区的淋巴引流区。对T1~2患者可酌情缩小瘤床外放范围。

PTV:各治疗中心需结合各自质控数据给予一定的外放边界,建议CTV外扩5~10mm。

2. 分割方式和剂量 推荐常规分割方式,1.8~2.0Gy/次,5次/周。

放疗剂量:具有术后放疗适应证患者中,对R0切除、术后影像检查无可见转移淋巴结患者,建议给予45~50Gy。对R1、R2切除及(或)术后影像检查有可见转移淋巴结患者,建议残留灶或转移灶剂量达54~60Gy;可行大野照射后缩野加量。

【问题6】食管癌术后放疗常见并发症有哪些？

思路: 食管癌术后解剖结构的改变致其放疗副反应具有一定的特殊性,主要表现为吻合口和残胃相关的放疗副反应。

知识点**食管癌术后放疗并发症**

1. 吻合口狭窄 表现为进食阻挡感逐渐加重,严重者完全不能进食。由局部水肿、炎症反应及纤维化引起。在抗炎、退肿的同时,可考虑食管扩张术、支架置入术等处理方法。

2. 吻合口瘘 包括颈部吻合口瘘和胸内吻合口瘘。前者表现为颈部皮肤红肿、压痛、皮下气肿,切开引流后可见脓液;后者表现为高热、剧烈胸痛、呼吸困难、休克。应早诊断、早治疗,可行手术或保守治疗。

3. 残胃炎 主要表现为胃纳不佳、恶心、上腹痛或胸骨后烧灼感、呕吐等。轻者继续放疗同时给予对症处理,重者应停止放疗。

4. 反流性食管炎合并放射性食管炎 表现为吞咽困难加重、局部疼痛、胸骨后烧灼感、胃内容物反流等。可给予抑酸药、止痛药等对症处理。

【问题7】食管癌术后放疗对患者的预后有何影响？

食管癌术后放疗可提高患者生存率。SWOG 9008/INT-0116 临床试验,对单纯手术和术后辅助放化疗食管腺癌患者进行随机对照研究,术后辅助放化疗能将该组患者的中位生存期由27个月延长到36个月,3年总生存率达到50%。我国学者针对本国高发的食管鳞癌,回顾分析1715例患者,结果显示,单纯手术组与术后放疗组的5年生存率分别为21.3%及34.2%;中位生



存期分别为 21.9 个月及 35.4 个月。术后放疗可使食管癌患者获益。

(李宝生)

参考文献

1. Higuchi K, Komori S, Tanabe S, et al. Definitive chemoradiation therapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF-R) in advanced esophageal cancer; a phase 2 trial (KDOC 0501-P2). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89(4):872-879.
2. 非手术治疗食管癌临床分期专家小组. 非手术治疗食管癌的临床分期标准(草案). *中华放射肿瘤学杂志*, 2010, 19(3):179-180.
3. Kenjo M1, Uno T, Murakami Y, et al. Radiation therapy for esophageal cancer in Japan; results of the Patterns of Care Study 1999-2001. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(2):357-363.
4. Morota M, Gomi K, Kozuka T, et al. Late toxicity after definitive concurrent chemoradiotherapy for thoracic esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(1):122-128.
5. Zhao KL, Shi XH, Jiang GL, et al. Late course accelerated hyperfractionated radiotherapy plus concurrent chemotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus; a phase III randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(4):1014-1020.
6. Zhang Z, Liao Z, Jin J, et al. Dose-response relationship in locoregional control for patients with stage II-III esophageal cancer treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(3):656-664.
7. Thomas CR Jr, Berkey BA, Minsky BD, et al. Recursive partitioning analysis of pretreatment variables of 416 patients with locoregional esophageal cancer treated with definitive concomitant chemoradiotherapy on Intergroup and Radiation Therapy Oncology Group trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(5):1405-1410.
8. Amott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma; a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 41(3):579-583.
9. 杨红鹰, 刘复生, 殷蔚伯, 等. 食管癌术前放射治疗后的癌组织及淋巴结反应的比较. *中华放射肿瘤学杂志*, 2002, 11(3):172-173.
10. Ishikawa K, Nakamatsu K, Shiraishi O, et al. Clinical results of definitive-dose (50 Gy/25 fractions) preoperative chemoradiotherapy for unresectable esophageal cancer. *Int J Clin Oncol* 2014, 31(3):234-239.
11. Berg MW, Walter D, Vries EM, et al. Biodegradable stent placement before neoadjuvant chemoradiotherapy as a bridge to surgery in patients with locally advanced esophageal cancer. *Gastrointest Endosc*, 2014, 80(5):908-913.
12. Mariette C, Dahan L, Mornex F, et al. Surgery Alone Versus Chemoradiotherapy Followed by Surgery for Stage I and II Esophageal Cancer; Final Analysis of Randomized Controlled Phase III Trial FFCD 9901. *J Clin Oncol*, 2014, 32(23):2416-2422.
13. Park JW, Kim JH, Choi EK, et al. Prognosis of esophageal cancer patients with pathologic complete response after preoperative concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(3):691-697.
14. Scheer RV, Fakiris AJ, Johnstone PA. Quantifying the benefit of a pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(4):996-1001.
15. Kim MK, Cho KJ, Park SI, et al. Initial stage affects survival even after complete pathologic remission is achieved in locally advanced esophageal cancer; analysis of 70 patients with pathologic major response after preoperative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(1):115-1121.
16. 中国抗癌协会食管癌专业委员会. 食管癌规范化诊治指南. 北京:中国协和医科大学出版社, 2011.
17. Chen J, Pan J, Zheng X, et al. Number and location of positive nodes, postoperative radiotherapy, and survival after esophagectomy with three-field lymph node dissection for thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(1):475-482.
18. Jaffer A, Thomas A, Khaodaul A, et al. The NCCN Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (version 1. 2014). Fort Washington: NCCN, 2014 [2014-05-30]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf.



19. Cheng J, Kong L, Huang W, et al. Explore the radiotherapeutic clinical target volume delineation for thoracic esophageal squamous cell carcinoma from the pattern of lymphatic metastases. J Thorac Oncol, 2013, 8(3): 359-365.
20. 朱广迎, 罗京伟, 殷蔚伯, 等. 放射肿瘤学. 北京: 科学技术文献出版社, 2006.
21. 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等. 肿瘤放射治疗学. 第4版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008.
22. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med, 2001, 345(10): 725-730.
23. Chen J, Wu S, Zheng X, et al. Cervical lymph node metastasis classified as regional nodal staging in thoracic esophageal squamous cell carcinoma after radical esophagectomy and three-field lymph node dissection. BMC surgery, 2014, 14: 110.

附录 第六版食管癌 TNM 分期(2002 版)

食管癌 T 分级标准:

Tx: 原发肿瘤不能测定

T0: 无原发肿瘤的证据

Tis: 黏膜内癌

T1: 肿瘤侵及黏膜固有层或黏膜下层

T2: 肿瘤侵及肌层

T3: 肿瘤侵及食管纤维膜

T4: 肿瘤侵及邻近器官

食管癌 N 分级标准:

Nx: 区域内淋巴结不能测定

N0: 无区域淋巴结转移

N1: 区域淋巴结转移

食管癌 M 分级标准:

Mx: 远处转移不能测定

M0: 无远处转移

M1: 有远处转移

胸上段食管癌: M1a 颈淋巴结转移

M1b 其他远处转移

胸中段食管癌: M1a 没有应用

M1b 非区域淋巴结发生转移, 和(或)其他远处转移

胸下段食管癌: M1a 腹腔动脉淋巴结转移

M1b 其他远处转移

食管癌 TNM 分期

0 期 Tis N0 M0

I 期 T1 N0 M0

II A 期 T2 N0 M0、T3 N0 M0

II B 期 T1 N1 M0、T2 N1 M0

III 期 T3 N1 M0、T4 任何 N M0

IV 期 任何 T 任何 N M1

IV A 期 任何 T 任何 N M1a

IV B 期 任何 T 任何 N M1b

第十三章 非小细胞肺癌

第一节 早期非小细胞肺癌

肺癌是最常见的肺原发性恶性肿瘤,绝大多数肺癌起源于支气管黏膜上皮,故亦称支气管肺癌。根据肺癌发生部位的不同,临床上将肺癌分为中央型肺癌、周围型肺癌及弥漫型肺癌三类。目前对于早期肺癌并没有一个明确定义,通常而言,对于TNM分期上处于I期(I_A和I_B)的肺癌(见本节附:IASLC国际肺癌第7版TNM分期),一般认为是早期病变。对于能够手术的早期肺癌患者,首先建议行完全性手术切除。对于因医学原因不能耐受手术或拒绝手术的患者,建议行根治性放射治疗。

【诊疗过程】

(1) 详细询问患者的发病过程、诊疗经过和目前状况等,询问患者既往有无吸烟史,目前的体力状态和体重下降情况。

(2) 查体时听诊肺部有无呼吸音消失的情况,检查颈部是否有肿大淋巴结以及肿大淋巴结部位、大小、活动度、疼痛、压痛、是否侵犯皮肤。

(3) 进行胸部和上腹部CT等影像学检查,判断病变大小及侵犯范围。

(4) 通过纤维支气管镜、纵隔镜、支气管内镜超声以及CT引导下穿刺等手段获取原发病变及纵隔淋巴结的病理诊断。

(5) 通过肺功能检查了解肺部的通气储备情况。

(6) 通过ECT、脑MRI或全身PET-CT等除外远地转移。

(7) 询问是否有其他内科合并症。

(8) 搜集整理所有检查资料,明确分期和一般状况评估。

(9) 进行多学科诊疗会诊(MDT)讨论,制订治疗策略和方案。

(10) 如无手术禁忌,可行手术治疗;如因医学原因无法手术,则应行放射治疗。

(11) 根据治疗后疗效评价,定期随访。

【临床关键点】

(1) 肺癌是一种与环境因素和生活方式有关的疾病,吸烟是目前公认的肺癌病因中最重要的致病因素。

(2) 早期肺癌大多无明显的症状和体征。

(3) 胸部CT是目前诊断肺癌的重要手段,PET-CT检查有助于鉴别良恶性以及准确分期。

(4) 纤维支气管镜和CT引导下经皮肺病灶穿刺活检是重要的获取细胞学和组织学诊断的技术。

(5) 对于因医学原因无法接受手术或拒绝手术的患者,立体定向放射治疗是主要的根治性治疗手段。

(6) 肺癌SBRT治疗技术的两项核心内容是影像引导放疗(IGRT)和肿瘤呼吸运动的干预



技术。

(7) 对于中央型肺癌和周围型肺癌的处方剂量要区别对待,以降低正常组织并发症的发生率。

临床病例

患者男,70岁,主因“发现左肺占位两周”来院就诊,门诊采集病史如下:

患者两周前于外院行常规体检,胸片检查发现左上肺结节影,继续行胸部CT检查示左肺上叶前段结节,考虑恶性可能性大。因肺功能差无法手术故来我院就诊。既往支气管哮喘病史10年;吸烟史30年,平均50支/天。查体KPS 90分;浅表淋巴结未及肿大,双肺听诊呼吸音清。

初步采集病史后,考虑“左肺占位”,下一步需要明确诊断,需要考虑以下问题。

【问题1】该患者是否可诊断为早期肺癌?

思路1:胸部CT是诊断肺癌的重要手段,因此可疑肺癌患者必须进行胸部CT的检查,通过影像学纵隔特征来初步判断结节的良恶性。全身PET-CT检查有助于鉴别良恶性以及判断纵隔淋巴结转移状态,进行准确的分期。

思路2:肺部结节除恶性可能外,还有很多良性病变需要进行鉴别。

知识点

高度恶性可能的结节

1. 直径 $>20\text{mm}$;
2. 年龄 ≥ 55 岁;
3. 吸烟 ≥ 20 包/年,有肺癌家族史和慢性肺部疾病史;
4. 边缘毛刺、分叶,实性结节或混杂性结节。

知识点

肺癌的鉴别诊断

需要与肺结核、肺真菌病、良性肿瘤及转移性肿瘤等进行鉴别。结核和真菌感染的血清学检查有时也会为相关的鉴别诊断提供参考依据。不能排除感染性疾病者,可在正规抗感染治疗1~2个月后复查胸部CT。

门诊化验及辅助检查

该患者在门诊进行了心电图、肺功能、血常规、血生化检查,以及全身PET-CT检查。血常规及血生化检查基本正常,肺功能检查示 FEV_1 0.45L,重度阻塞性为主的混合性通气功能障碍。PET-CT示左肺上叶前段结节,肿瘤大小为 $2.5\text{cm} \times 2.4\text{cm}$,SUV值16.3。(图13-1、图13-2)

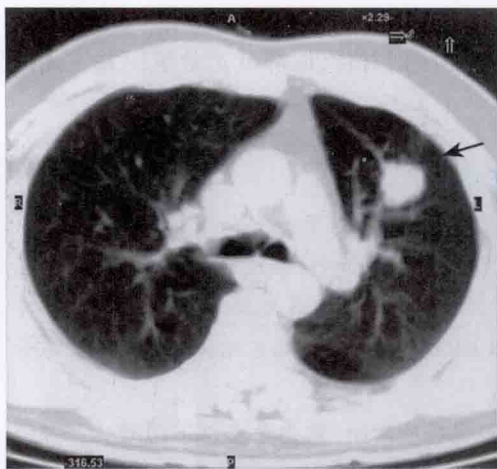


图 13-1 胸部 CT (肺窗)

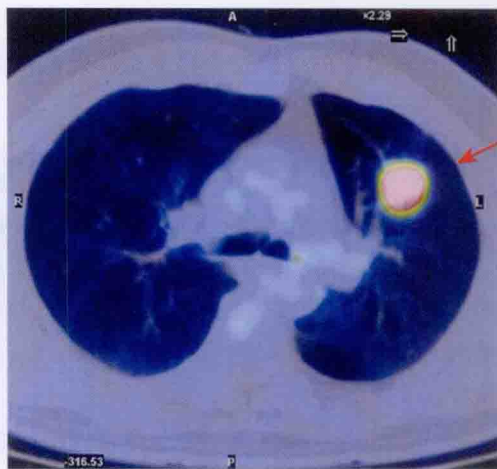


图 13-2 胸部 PET-CT (肺窗)

【问题2】如何通过阅读 PET-CT 图像,判断良恶性结节?**思路1:形态学**

左肺上叶前段见一结节,呈分叶状,边缘可见短毛刺,大小约 $2.5\text{cm} \times 2.4\text{cm}$, 结节远端多发斑片及条索。肺门及纵隔淋巴结未见明显肿大。

思路2:功能显像

PET 显示左肺上叶前段结节呈现异常放射性浓聚, SUV 值 16.3。

综合上述检查结果,左肺上叶前段结节代谢异常,考虑为周围型肺癌。

知识点

正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography-computed tomograph, PET-CT)

PET-CT 是反映病变的基因、分子、代谢及功能状态的显像设备。它是利用正电子核素标记葡萄糖等人体代谢物作为显像剂,通过病灶对显像剂的摄取来反映其代谢变化,从而为临床提供疾病的生物代谢信息。PET-CT 在肿瘤疾患中的应用主要包括:肿瘤的早期诊断和良恶性鉴别、确定各类恶性肿瘤的分期和分级、治疗效果评估和预后判断、早期鉴别肿瘤复发,对肿瘤进行再分期、肿瘤原发病灶的寻找以及放射治疗的生物靶区定位。

知识点

标准摄取值 (standard uptake value, SUV)

SUV 值是 PET 在肿瘤诊断中常用的半定量指标,是指局部组织摄取的显像剂的放射性活度与全身平均注射活度的比值。 $\text{SUV} = \frac{\text{病灶的放射性浓度 (kBq/ml)}}{[\text{注射剂量 (MBq)} / \text{体重 (kg)}]}$, 临床上常将 SUV2.5 作为恶性病变的判定标准。目前 SUV 值已被广泛应用于肿瘤的良恶性鉴别、疗效评价和预后预测。

【问题3】如何判断纵隔淋巴结状态(N分期)?

思路: 目前,常用的 N 分期检查手段包括胸部 CT、PET-CT 和纵隔镜。胸部 CT 诊断肺癌纵隔淋巴结转移的敏感性为 61%, 特异性 79%; PET-CT 的敏感性为 85%, 特异性 90%, 而纵隔镜的敏感性为 84%, 特异性 100%, 因此纵隔镜仍然是诊断肺癌纵隔淋巴结转移的金标准。若临床诊断为 I 期肺癌且肿瘤为周围型, PET 显示纵隔区域无高摄取, 则可以不用进行有创检查。该



患者 PET-CT 显示纵隔淋巴结未见明显放射性摄取,故可认为无纵隔淋巴结转移。

进一步检查

患者在 PET-CT 诊断的基础上,进一步接受了 CT 引导下穿刺活检,病理回报为低分化腺癌,故该患者的最终诊断为左肺周围型腺癌, I A 期(cT1bN0M0)。

知识点

肺癌常见的病理分型

1. 鳞状上皮细胞 在各种类型的肺癌中鳞癌最为常见,约占 50%。鳞癌大多起源于较大的支气管,常为中央型肺癌。
2. 腺癌 约占原发性肺癌的 25%。多生长在肺边缘小支气管的黏液腺,在周围型肺癌中以腺癌为最常见。
3. 未分化小细胞癌 是肺癌中恶性程度最高的一种,约占原发性肺癌的 1/5。
4. 细支气管-肺泡癌 是腺癌的一个亚型,发病年龄较轻,男女发病率近似,约占原发性肺癌的 2%~5%,病因尚不明确。
5. 大细胞癌 可发生在肺门附近或肺边缘的支气管。细胞较大,但大小不一,常呈多角形或不规则形,呈实性巢状排列。

住院后治疗

该患者入院后经过肺内科、胸外科和放疗科联合 MDT 讨论,确定治疗方案为立体定向放射治疗,处方剂量为每次 20Gy,共 3 次,总剂量为 60Gy。放疗期间予以脱水及激素治疗。(图 13-3、图 13-4)

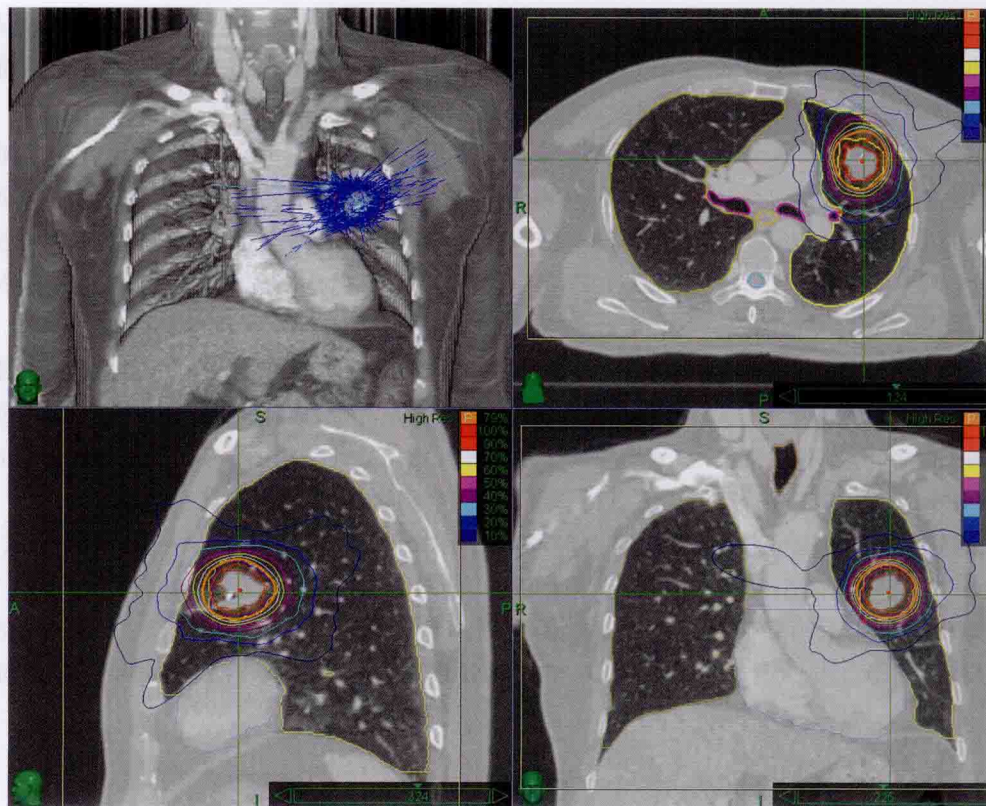


图 13-3 放疗靶区和剂量分布



图 13-4 放疗射野和危及器官受量

【问题 4】为何采用立体定向放射治疗技术？如何实现？处方剂量如何确定？

思路 1: 由于肺叶切除术要求患者的一秒用力呼气容积 (FEV_1) 达到 1.5L 以上, 而该患者有严重的支气管哮喘史, 肺功能检查示 FEV_1 0.45L, 且存在重度阻塞性为主的混合性通气功能障碍, 手术风险很大。故该患者属于医学原因不可手术的患者。

思路 2: 目前美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南已将体部立体定向放射治疗 (stereotactic body radiotherapy, SBRT) 推荐用于医学上不适合手术或拒绝手术的早期肺癌患者。在多个中心的非随机研究中, SBRT 取得的原发肿瘤控制率和总生存与肺叶切除相似, 明显优于三维适形放疗 (3D-CRT)。SBRT 也是高危手术患者的合适选择, 其与亚肺叶切除获得相似的癌症特异生存和原发肿瘤控制。

思路 3: SBRT 的实现需要模拟定位、治疗计划和执行三个步骤。应该采用合适的固定装置获取放射治疗的模拟定位 CT。肿瘤和器官的运动, 特别是呼吸, 应在模拟定位时进行评估或计算。如果呼吸运动明显的话应该采用呼吸运动干预技术。推荐使用图像引导放疗 (image guided radiation therapy, IGRT) 技术, 包括正交双平面影像和容积影像 (如 CBCT)。

思路 4: 对于周围型肺癌, 单次照射剂量可给予 15 ~ 20Gy, 但对于中央型肺癌 (定义为: 距离支气管树、大血管、食管、心脏、气管、心包、臂丛神经和椎体 2cm 以内, 但在脊髓 1cm 外), 单次剂量应适当降低至 8 ~ 12Gy。无论周围型还是中央型肺癌, 处方剂量的等效生物学剂量 (BED) 要大于 100Gy, 因其与较低强度的方案相比局部控制和生存都显著提高。



知识点

SBRT 处方剂量原则

1. 所用剂量分割的等效生物学剂量 BED 需要大于 100Gy。
2. 对于中央型肺癌和距离胸壁较近的肿瘤,降低单次剂量,增加治疗次数,会降低正常组织放射性损伤的发生。
3. 在现有剂量分割(60Gy/3f 或 48~50Gy/4f)的基础上增加放疗剂量,并未显示出能增加疗效(表 13-1,表 13-2)。

表 13-1 早期肺癌 SBRT 的常用处方剂量

总剂量	分次	适应证举例
25~34Gy	1	周围型,小肿瘤(<2cm),特别是离胸壁>1cm
45~60Gy	3	周围型,且离胸壁>1cm
48~50Gy	4	中央型或周围型肿瘤<4~5cm,特别是离胸壁>1cm
50~55Gy	5	中央型或周围型肿瘤,特别是离胸壁>1cm
60~70Gy	8~10	中央型肿瘤

表 13-2 早期肺癌 SBRT 的最大剂量限制

危及器官	1 分次	3 分次	4 分次	5 分次
脊髓	14Gy	18Gy	26Gy	30Gy
食管	15.4Gy	30Gy	30Gy	32.5Gy
臂丛神经	17.5Gy	21Gy	27.2Gy	30Gy
心脏/心包	22Gy	30Gy	34Gy	35Gy
大血管	37Gy	39Gy	49Gy	55Gy
气管和近端支气管	20.2Gy	30Gy	34.8Gy	32.5Gy
肋骨	30Gy	30Gy	30Gy	32.5Gy
皮肤	26Gy	30Gy	36Gy	40Gy
胃	12.4Gy	27Gy	30Gy	35Gy

随 访

患者治疗结束后出院,定期来院复查。1 个月后复查胸部 CT 示左肺上叶病变较前明显缩小,局部呈条带样软组织影。30 个月后再次复查胸部 CT 示左肺上叶实变浸润影较前增大。(图 13-5、图 13-6)

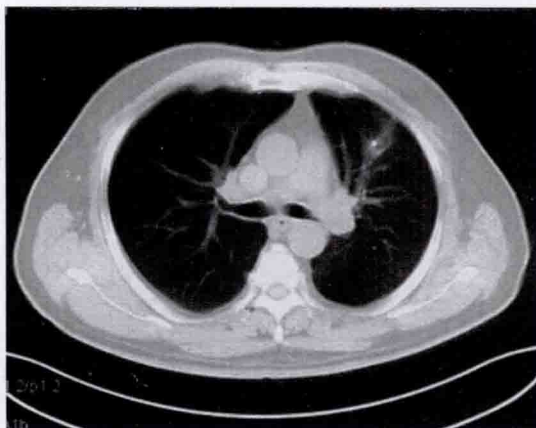


图 13-5 放疗后 1 个月胸部 CT(肺窗)

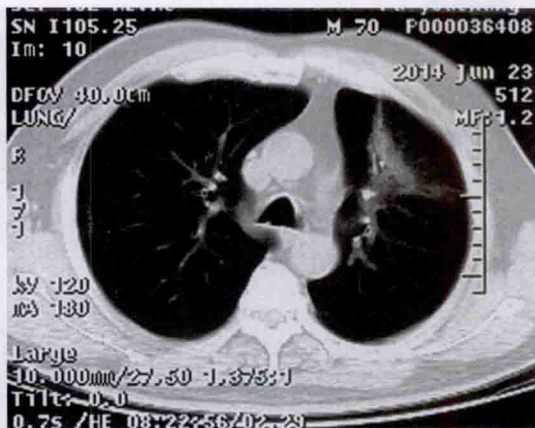


图 13-6 放疗后 30 个月胸部 CT(肺窗)

【问题 5】该患者是否可判断为肿瘤复发或进展？该患者的预后如何？

思路 1: 由于剂量分割和剂量梯度的变化, SBRT 治疗早期非小细胞肺癌患者的肺损伤表现的最大特征就是接受高剂量照射区域的纤维化与伴随的炎性改变。而这些改变一旦与治疗靶区重叠, 就为判断肿瘤的局部控制情况带来不便。目前, 在美国放射肿瘤协作组 (RTOG) 开展的此类临床研究中应用的局部复发判断标准为: 肿瘤较治疗前最大径增大 20% 以上, 同时, PET/CT 上 SUV 值与治疗前相仿, 或者就这个增大肿块进行穿刺或活检, 穿刺或活检的组织中仍有恶性肿瘤细胞残存。因此, 临床上切忌单纯凭 SBRT 治疗后原肿瘤病灶在 PET/CT 上仍有 FDG 异常摄取而认为是肿瘤复发或残留, 从而给予局部干预和治疗。

思路 2: 荟萃分析的结果显示, SBRT 治疗不可手术的早期非小细胞肺癌患者的 5 年生存率为 42% (34% ~ 50%), 而对于可手术患者, 其治疗后的 5 年生存率可达 60% ~ 70%, 与手术的疗效相当。SBRT 的疗效受很多因素的影响, 肿瘤大小和性别与 SBRT 治疗后的局部进展、疾病进展和总生存率相关, 肿瘤直径 < 2cm、女性患者的预后较好。RTOG0236 的研究结果表明, T1 期和 T2 期非小细胞肺癌患者的总生存率及肿瘤特异生存率均相近, 但 T2 期患者的远处转移率 (47.0%) 明显高于 T1 期患者。

(王 平)

第二节 非小细胞肺癌术后放疗

仅约 20% 的非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者能够行完全切除的根治性手术切除术 (complete resection)。NSCLC 术后不同的切除状态、不同的病理分期存在着较大的预后差异, 需要规范化的以手术为基础的个体化治疗方案的实施。术后放疗 (postoperative radiotherapy, PORT) 在 NSCLC 完全切除术后患者中的价值目前仍缺乏充足的临床证据, 而越来越多的新证据提示三维技术条件下的 PORT 对于病理确诊为 IIIA (N2) 期完全切除术后患者能够降低其局部区域复发风险并获得生存获益。但是, 在新放射治疗技术条件下 PORT 的实施规范尤其是术后靶区照射范围并不明确。PORT 在具有高危局部区域复发因素的人群中如何与化疗相互结合实施的顺序也有待进一步的研究。本章节重点介绍手术完全切除术后 IIIA (N2) 期患者术后放疗相关的临床问题。对于手术后切除状态为 R1 或 R2 者的术后放疗问题将在知识拓展部分介绍。

【诊疗过程】

(1) 收集病史资料 (术前影像学检查、术中探查情况、术后病理等), 判断患者的临床分期、病理分期和手术切除状态, 初步判断患者预后, 制订全面规范的治疗方案。



(2) PORT 前需要进行相应的体格检查和辅助检查,通过全身检查、胸部 CT、腹盆腔超声或全身 PET-CT 等,判断有无复发转移情况,除外放疗禁忌证。

(3) PORT 前需要评估患者的内科条件以及是否存在夹杂病和影响正常组织器官放射性损伤发生的临床因子。

(4) 进行多学科及放疗科内讨论,结合患者的局部区域复发高危因素、内科条件以制订 PORT 的治疗方案。

(5) 合理设计三维适形技术条件下 PORT 的靶区范围,以减少心、肺等正常组织受量。

(6) 根据手术切除状态决定 PORT 的处方剂量。同时根据正常组织的放射耐受性来确定放射治疗的剂量,要注意术后患者正常组织器官特别是肺的保护。

(7) 放疗期间副反应的判断和评估,及时对症处理。

(8) 定期随访复查,了解治疗后有无复发或转移的情况。

【临床关键点】

(1) 术前分期的重要性:①排除手术禁忌证,评估手术完全切除的可能性;②ⅢA 期 NSCLC 是个异质性非常大的群体,存在不同预后的亚群,应根据术前分期选择相应的治疗方案。

(2) 以根治性切除手术后肿瘤状态的评估来确定术后是完全切除、不完全性切除还是不确定性切除,根据不同状态来实施不同术后放疗策略。

(3) 对于完全性切除的Ⅱ~ⅢA 期或者ⅠB 期具有临床病理高危因素,并且 PS 评分良好的患者,推荐给予以铂类为基础的两药联合辅助化疗,疗程不宜超过 4 周期。

(4) 下列情况考虑为术后放疗的指征:阳性手术切缘,病理确诊为 N2 期(pN2)完全切除术后患者,不完全性切除和切除状态不确定者中大部分需要补充放疗等局部治疗。

(5) 术后放疗技术建议采用三维适形放疗技术(3D-CRT),以避开心脏和降低正常肺组织的损伤;选择直线加速器,能量为 6~10MeV,采用等中心多野照射技术。

(6) 精确的靶区确认是实现精确放射治疗的前提。纵隔淋巴结的分布非常弥散,需结合肺的淋巴引流基本规律(左侧肺淋巴主要向两侧上纵隔引流,右侧肺淋巴主要向同侧纵隔引流)、术中病理的淋巴结转移规律、术后局部区域失败表型等,合理设计 PORT 靶区范围。

(7) ⅢA(N2)期的 NSCLC 完全切除术后局部区域复发仍然是治疗失败的主要问题之一,需要进一步研究术后局部区域复发的高危因素和失败表型,从而进一步寻找从术后放疗明显获益的人群,实施个体化 PORT 策略,并探索 PORT 与术后化疗相结合应用的方式。

临床病例

患者男,57 岁,公司职员,因“左上肺癌术后 4 月余,化疗四程后”于我院放疗科就诊并收入院。病史采集如下:

患者 4 月余前无明显诱因下出现痰中带少量血丝,同时伴乏力,无发热、咯血、胸闷胸痛、声音嘶哑、消瘦等症状。遂就诊于外院,查胸部 CT 示左肺上叶见 2.0cm×2.4cm 占位,肺门及纵隔未见肿大淋巴结,考虑周围型肺癌可能大。经完善术前检查后于外院行胸腔镜下左上肺叶切除术及系统淋巴结清扫术。术后恢复良好,病理报告提示:左上肺腺癌,肿块大小 2.5cm,分化Ⅱ~Ⅲ级,累及脏层胸膜,支气管切缘未见癌累及。送检淋巴结情况(11/24)(转移数/总数):支气管旁淋巴结(0/6),第 11 组淋巴结(7/9),第 10 组淋巴结(0/2),第 5 组淋巴结(0/3),第 6 组淋巴结(2/3),第 7 组淋巴结(0/1)。术后行辅助化疗四周期,方案为:多西他赛 120mg(75mg/m²)d1,顺铂 120mg(75mg/m²)d1,末次化疗时间:2010 年 5 月 21 日。现患者为行 PORT 来我院就诊。既往吸烟 40 年,1 包/天,已戒烟 5 个月。

查体:ECOG 1 分,两侧锁骨上未扪及肿大的浅表淋巴结,胸廓对称,左侧胸壁见两处



5cm 左右陈旧性手术瘢痕,愈合好。

初步采集病史后,考虑“左肺腺癌术后”诊断明确,对于此类患者,临床上随之需要考
虑以下几个相关问题。决定下一步是否需要术后辅助放疗。

【问题1】如何进行临床病理分期和预后判断?

思路1:根据该患者术后病理检查结果,诊断为左肺上叶腺癌 pT2aN2M0,ⅢA 期。(分期见
本章附:IASLC 国际肺癌第7版 TNM 分期)。

思路2:根据第七版 AJCC 分期,ⅢA 期 NSCLC 是个异质性非常大的群体,ⅢA 期 NSCLC
患者治疗后的5年生存率为10%~30%,这提示该期别存在不同预后的亚群。有学者建议将
ⅢA 期 NSCLC 进一步细分亚型来指导进一步的治疗方案:①ⅢA0:T3N1 或 T4N0-1;②ⅢA1:术
中发现的单站 N2 淋巴结转移;③ⅢA2:切除标本最后的病理学检查偶然发现的 N2 转移;
④ⅢA3:术前分期检查(纵隔镜、其他的淋巴结活检或 PET/CT)发现的单站或多站 N2 淋
巴结转移;⑤ⅢA4:术前分期检查发现巨块或固定的多站 N2 淋巴结转移[CT 显示纵隔淋
巴结短径>2cm,伴有淋巴结膜外侵犯,有多组淋巴结转移和(或)组内多个小淋巴结转
移灶]。

根据该患者术前的影像学分期检查(胸部 CT 结果提示未发现明确的纵隔淋巴结肿大的证
据),同时结合患者术中发现、术后病理结果,考虑为术后发现的隐匿性 N2 淋巴结转移(因为无
术中纵隔淋巴结病理资料,因此该患者术后病理分期为ⅢA1 或ⅢA2 期)。

知识点

N2 期患者的异质性

N2 期 NSCLC 可分为隐匿性 N2 和临床 N2 两类:

1. 隐匿性 N2 指纵隔淋巴结短径<10mm,手术后病理确诊为 N2 转移;或纵隔淋巴结
短径虽然≥10mm,但术前有创的病理分期检查病理结果为阴性,而在手术后病理确诊为同
一侧或隆突下纵隔淋巴结存在转移。
2. 临床 N2 术前纵隔淋巴结分期检查病理提示为癌转移或术前的胸部 CT 上显示有
短径≥10mm 的纵隔淋巴结,术后病理确诊为 N2 者。
3. 有多项研究显示纵隔镜检查阴性,术后阳性的 N2 期患者的5年生存率明显高于临
床上术前发现 N2 受累的患者。

知识点

肺癌的纵隔淋巴结的分布和定义(2009,IASLC 和 UICC)

1. 锁骨上区域

第1组(1R/1L):下颈部,锁骨上和胸骨颈静脉切迹淋巴结

2. 上纵隔区域

第2组(2R/2L):上气管旁淋巴结

第3组(3a/3p):血管前和气管后淋巴结

第4组(4R/4L):下气管旁淋巴结

3. 主肺动脉窗区域

第5组:主动脉下淋巴结(主动脉肺动脉窗)

第6组:主动脉旁淋巴结(升主动脉或膈神经)

4. 下纵隔区域

第7组:隆突下淋巴结



第8组:食管旁淋巴结

第9组:肺韧带淋巴结

5. N1 组淋巴结

第10组(10R/10L):肺门淋巴结

第11组(11R/11L):叶间淋巴结

第12、13、14组:叶、段、亚段淋巴结

知识点

肺的淋巴引流基本规律

1. 右肺上叶常引流至→同侧纵隔区域淋巴结;
2. 左肺上叶常引流至→同侧、对侧纵隔区域淋巴结;
3. 右肺下叶常引流至→隆突下区淋巴结,同侧上纵隔区域淋巴结,同侧下纵隔区域淋巴结;
4. 左肺下叶常引流至→隆突下区淋巴结,同侧、对侧上纵隔区域淋巴结,同侧、对侧下纵隔区域淋巴结。

【问题2】如何进行 NSCLC 手术方式的评估? 如何进行完全性切除的判断?

思路1:目前 NSCLC 标准的手术是原发病灶解剖性肺叶切除,包括肺叶切除、袖状切除和全肺切除(尽量不做全肺切除),一般不做肿块的局部切除,如楔形切除和肺段切除等手术,若是行肿块的局部切除也是在高度选择性人群中进行的。淋巴结处理采取系统性淋巴结清扫或摘除术,至少包括3组 N2 的淋巴结区。因此,该患者接受的手术方式为根治性手术切除(肺叶切除术+系统性淋巴结清扫)。

思路2:根治性切除手术后肿瘤状态的评估可以分为原发灶的切除状态和淋巴结的切除状态。完全性切除代号为 R0,镜下癌残留的手术为 R1,肉眼癌残留的手术为 R2。具体术后肿瘤的状态分为完全性切除、不完全性切除和不确定性切除。

肿瘤状态	判断标准
完全性切除	同时满足以下标准:①所有切缘,包括支气管、动脉、静脉、支气管周围组织和肿瘤附近组织均为阴性;②系统性淋巴结清扫(必须包括6组淋巴结,其中3组来自于肺内和肺门淋巴结,3组来自于包括隆突下的纵隔淋巴结);③无淋巴结结外侵犯;④最高组纵隔淋巴结必须切除而且病理镜下阴性
不完全性切除	①切缘肿瘤残留;②淋巴结结外侵犯;③淋巴结阳性但不能切除(R2);④胸膜腔或心包积液癌细胞阳性
不确定性切除	所有切缘均阴性,但出现下列情况之一者:①淋巴结清扫未达到上述要求;②最高组纵隔淋巴结切除,但病理为阳性;③支气管切缘为原位癌;④胸膜腔冲洗液细胞学阳性

根据患者手术中所见及术后病理情况,该患者为所有切缘均为阴性,进行了系统性的淋巴结清扫,三站来自纵隔淋巴结,三站来自肺内和肺门淋巴结。由于目前最高组淋巴结转移情况不能进行常规术中冰冻检查、淋巴结包膜外侵犯情况目前不能作为病理科常规报告的内容。根据目前患者的信息和目前国内病理的检测情况,定义为完全性切除(R0切除)。

**【问题3】NSCLC 术后辅助化疗的指征和化疗方案选择?**

思路:根据高级别的临床证据,对于完全性切除的Ⅱ~ⅢA期或者ⅠB期具有临床病理高危因素,并且PS评分良好的患者,推荐给予以铂类为基础的两药联合辅助化疗,疗程不宜超过4周期。但对于ⅠA期、全肺切除、PS $\geq$ 2,有手术并发症致术后恢复慢和不适于使用铂类药物的患者建议不行术后辅助化疗。

新辅助或辅助化疗方案(2014年NCCN推荐):

1. 顺铂 50mg/m² D1,8;长春瑞滨 25mg/m² D1,8,15,22 Q28 $\times$ 4 周期
2. 顺铂 100mg/m² D1;长春瑞滨 30mg/m² D1,8,15,22 Q28 $\times$ 4 周期
3. 顺铂 75~80mg/m² D1;长春瑞滨 25~30mg/m² D1,8 Q21 $\times$ 4 周期
4. 顺铂 100mg/m² D1,依托泊苷 100mg/m² D1~3 Q28 $\times$ 4 周期
5. 顺铂 75mg/m² D1;吉西他滨 1250mg/m² D1,8 Q21 $\times$ 4 周期
6. 顺铂 75mg/m² D1;多西紫杉醇 75mg/m² D1 Q21 $\times$ 4 周期
7. 顺铂 75mg/m² D1;培美曲塞 500mg/m² D1 Q21 $\times$ 4 周期(对于腺癌,大细胞癌或无法分类的NSCLC)
8. 不能耐受顺铂:紫杉醇 200mg/m² D1;卡铂 AUC=6 D1,Q21

知识点**ⅠB期 NSCLC 需要术后辅助化疗的参考指标**

分化差、镜下血管侵犯、楔形切除、肿瘤大小>4cm、脏层胸膜侵犯、不确定切除(Nx)。

知识点**关于术后辅助化疗原则的总结**

1. 已有多项高级别的证据支持以顺铂为基础的两药联合方案的辅助化疗对于完全切除NSCLC患者具有一定的生存获益;
2. 具有淋巴结转移和(或)肿瘤大小超过4cm的患者从术后辅助化疗中的获益更显著;
3. 目前仍没有高级别的证据支持在术后辅助化疗方案中应用卡铂来替代顺铂能够达到相同的疗效,但是可以在顺铂不耐受的情况下考虑应用卡铂;
4. 分子生物学信息(例如ERCC1表达)在术后辅助化疗个体化选择中的价值仍需进一步临床研究,不推荐常规用于指导术后辅助化疗的应用;
5. 分子靶向药物(EGFR-TKI、西妥昔单抗、贝伐珠单抗等)在辅助治疗中的价值和地位仍处于研究阶段,不推荐临床常规应用。

【问题4】接诊时放疗前应该进行何种检查?

思路:对于NSCLC完全切除术后患者的检查,主要分为患者一般情况的检查和全身、局部有无复发转移情况的评估。一般情况检查包括血常规、尿常规、粪常规、肝肾功能、电解质、心电图,必要时需要心脏彩超、24小时心电图检查(HOLTER)等以除外放疗的禁忌证;全身及胸部的检查主要评估肿瘤在完全性切除术后及辅助化疗后有无出现胸部复发或其他部位转移的情况,主要包括体格检查(两侧锁骨上有无浅表淋巴结肿大)、胸部CT增强,腹部超声(必要时腹部CT增强),必要时骨扫描、头颅MRI,PET/CT检查(选择性检查项目)以除外其他脏器的转移。另外还需要评估患者是否存在内科夹杂疾病以及影响正常组织器官放射性损伤发生的临床因子存在。



门诊辅助检查

进一步检查:血常规、生化、入院常规均正常。

颈胸部 CT:双侧锁骨上多发小淋巴结。左上肺叶切除术后,未见明显异常表现,两侧肺门及纵隔未见肿大淋巴结。

腹部 B 超:肝囊肿,胆囊内胆固醇结晶。余脾脏、胰腺、腹膜后、双肾、肾上腺未见明显占位。

全身 PET-CT 检查:左肺癌术后,全身未见 FDG 代谢异常增高灶。双侧锁骨上、纵隔及右颈根部多发小淋巴结,未见 FDG 代谢异常增高。

患者无严重的 COPD 和糖尿病存在。

【问题 5】如何考虑下一步 PORT 的决策?

思路 1:PORT 的意义与价值

依据术后肿瘤残留状态,若为不完全性切除或切除状态不确定的情况,多数患者是需要考虑接受 PORT 的,主要争论的问题是对于手术完全切除后的患者,是否需要行 PORT。

局部区域复发是 NSCLC 术后常见的治疗失败模式,Ⅰ期 NSCLC 术后患者局部区域率约 20%,Ⅲ期患者则可达 50% 左右。常见的局部区域复发部位包括支气管残端、肺门淋巴结及纵隔淋巴结区域。根据ⅢA 期手术完全切除术后治疗失败表型看,局部和区域性复发率为 23%~33%,远处转移高达 50% 以上。可见,pN2 期完全切除术患者尽管经过根治性切除以及足疗程的术后辅助化疗,仍有 20%~40% 的患者具有局部区域复发风险。因此,ⅢA(N2)期 NSCLC 完全切除术后如何控制局部区域的复发,进一步提高生存疗效是需要引起我们思考和关注的重要问题。

目前大量的临床证据显现 PORT 能降低局部复发风险。然而,1998 年 PORT 的 Meta 分析显示 PORT 对于早期的 N0、N1 患者反而降低了生存率;对于 pN2 患者具有一定的生存疗效的提高,但未达统计学差异。但该分析纳入的研究存在着较多的缺陷。且多数学者认为 PORT 具有局部控制的获益,而生存的降低可能是由于放疗相关的副反应所造成的。随着目前放疗技术的进展,来自 SEER 数据库和 ANITA 大样本的回顾性分析和少量的Ⅲ期随机研究结果表明对于病理确诊为 pN2 期的患者现代三维技术条件下的 PORT 不仅能够提高局部控制率,也能够提高生存的疗效。目前,用于评估术后辅助适形放射治疗的 LUNG ART 试验已基本完成病人入组,有望进一步的结果。

思路 2:手术完全切除后 PORT 的指征

2014 年 NCCN 治疗指南推荐在下列情况考虑为 PORT 的指征:病理确诊为 N2 期(pN2)即使手术完全切除术后仍需要 PORT 治疗。

知识点

术后辅助放疗原则的总结

1. 对于Ⅰ~Ⅱ期(pN0-1)NSCLC 完全切除术后患者不推荐术后放疗。
2. 对于临床早期 NSCLC 接受了根治性手术切除,病理证实所有切缘阴性但偶然发现的病理 N2 期患者应该首先接受 4 周期含铂两药方案的辅助化疗(具有明确的生存获益),随后应该考虑术后辅助放疗(局部控制的提高和现代三维技术条件下可能带来生存疗效的提高)。
3. 对于需要放疗患者应需要改进照射技术(范围、时间-剂量、能量选择、射线方向选择等)。
4. 对于 NSCLC 术后具有高危局部复发风险的患者的术后辅助放疗如何与术后化疗相结合应用的方式仍需要探索。

**思路3: NSCLC 术后局部区域复发风险的高危因素和 PORT 的个体化选择**

从Ⅲ期 NSCLC 术后的失败模式上看,局部区域复发的患者约占 23% ~ 33%。因此,能够从术后辅助放疗中获益的人群可能是所有 NSCLC 完全切除术后患者中的那部分具有局部区域复发高风险的人群。因此,筛选出提示局部区域复发高风险的临床、病理和分子生物学因素以指导 PORT 的个体化实施是我们需要探索的方向。

该患者局部区域复发的高危因素有:多个、多站纵隔淋巴结转移、淋巴结转移度较高。较多文献提示该指标提示了淋巴结受累的程度,是ⅢA 期 NSCLC 完全切除术后患者的局部区域复发高危的独立预后因素。

知识点**预后与预测因素**

1. 预后因素 指独立于治疗因素以外的能够预测生存预后的指标,例如 TNM 分期等;pN2 期 NSCLC 术后提示局部区域复发的高危因素:多组淋巴结转移、淋巴结转移度高者、淋巴结膜外侵犯、纵隔淋巴结清扫规范程度低、T 分期为 T3 ~ 4 期等。
2. 预测因素 指对于某一治疗方案能够预测敏感性和反应性的指标。

住院后治疗

该患者住院后经过多学科及放疗科内专家讨论,该患者诊断为ⅢA(N2)期 NSCLC 完全切除术后,经过足疗程的术后辅助化疗,放疗前检查未发现明显肿瘤复发或转移的表现。对于病理确诊为 N2 的隐匿性 N2 期患者,具有 PORT 的指征。由于术前及术中均未发现锁骨上淋巴结肿大,PET-CT 均阴性,考虑目前锁骨上淋巴结转移证据不足,暂不行锁骨上淋巴引流区放射治疗。与患者及家属沟通后决定行术后辅助放疗,放疗方案为 3DCRT 技术放疗,等中心放疗技术(SAD),靶区主要采纳 NSCLC 术后靶区勾画指南(主要包括支气管残端、同侧肺门及高危的纵隔淋巴结引流区域),DT50.4Gy/28F。放疗期间,出现轻度的吞咽疼痛,予保护黏膜等对症处理后好转。

【问题6】PORT 的技术选择和具体实施顺序?

思路1:PORT 技术建议采用三维适形放疗技术(3D-CRT),必要时也可以应用调强放射治疗(IMRT),以避开心脏和降低正常肺组织的损伤;设备应为直线加速器,能量选择 6 ~ 10MeV,采用 SAD 照射技术。

思路2:PORT 与化疗的具体实施顺序并没有明确的规定和研究证据,目前临床上推荐为先化疗后放疗的序贯方式,但对于具有高危局部区域复发风险的患者,将 PORT 实施时间提前是否能够提高生存疗效还有待进一步的研究。

【问题7】对于 pN2 期 NSCLC 完全切除 PORT 靶区的建议?

思路1:精确的靶区确认是实现精确放射治疗的前提。纵隔淋巴结的分布非常弥散,既往文献报道 PORT 照射野范围的大小与放射性相关损伤呈正比关系,因此若实施 PORT,如何确定局部区域复发的规律从而缩小 PORT 的照射范围并提供合适的放疗靶区是一个亟待探究的问题。两项分别来自于日本和美国的调查分析显示,NSCLC 的 PORT 靶区勾画在不同医院和同一医院的不同医师之间均存在显著性差异。研究还显示,若制订临床靶区勾画指引来指导靶区的勾画,将显著降低这一差异性。但在 PORT 靶区方面,目前尚无明确勾画的规范。

思路2:新放射技术条件下 PORT 靶区范围制订的相关依据和建议,关于如何确定 PORT 靶区,我们依据以下几方面信息建立了 PORT 靶区勾画的指引:

1. 正常的左右肺叶淋巴引流存在差异。一项利用美兰注射后观察淋巴引流规律性的研究



显示,左侧肺淋巴主要向两侧上纵隔引流,右侧肺淋巴主要向同侧纵隔引流。

2. NSCLC 术后病理关于淋巴结转移分布的分析显示,发生在不同侧 NSCLC 的淋巴引流规律类似于正常肺组织。

3. PET-CT 提供的关于Ⅲ期 NSCLC 淋巴结转移分布的补充信息。主要是为了减少 NSCLC 手术中淋巴结清扫的盲区,从而减轻低估某些区域淋巴结转移状况的问题。PET-CT 资料显示右侧肺癌很少转移到第 5、6 组纵隔淋巴结。

4. ⅢA(N2)期 NSCLC 完全切除术后局部区域复发表型的分析同样显示,根据肺部原发灶所在部位的不同,局部区域复发的规律具有差异性。

建议:根据以上信息提出了三维适形放疗条件下 PORT 的靶区勾画指引的建议(图 13-7):对于左侧 NSCLC 完全切除术后,PORT 靶区范围需要包括支气管残端、第 2R、2L、4R、4L、5、6、7 和 10~11L 组淋巴结(不包括第 1、3A、3P、8 和 9 组淋巴结);对于右侧 NSCLC 完全切除术后,PORT 靶区范围需要包括支气管残端、第 2R、4R、7 和 10~11R 组淋巴结(不包括第 1、3A、3P、8、9、2L、4L、5、6 组淋巴结)。具体淋巴结分组参照 2009 年 IASLC 提出的纵隔淋巴结分组和分布标准。

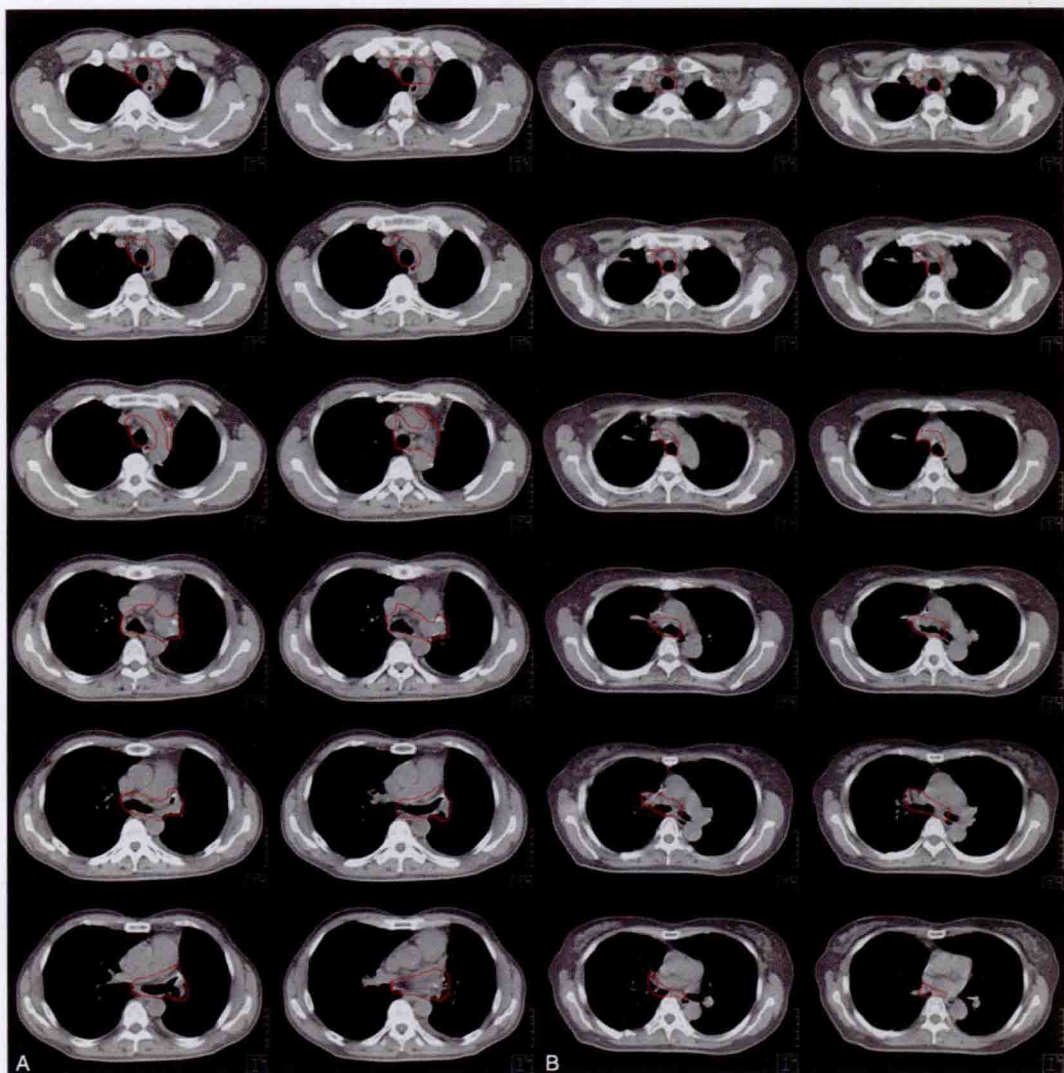


图 13-7 对于ⅢA(N2)期 NSCLC 完全切除术后三维适形技术下 PORT 靶区勾画范围的建议
(A:左侧 NSCLC;B:右侧 NSCLC)



但需要指出的是这一靶区规范的合理性和有效性有待于临床研究验证,目前 PORT 靶区勾画范围仍存在一定争议。对于左肺病例,照射靶区是否应该包括 2R、4R 区,仍有不同的观点,临床也存在包和不包这两个区域的两种射野情况。对于右肺病灶,同样也存在类似争议。

【问题 8】PORT 的处方剂量给予以及相关正常组织的剂量限制

思路 1: 术后适形放射治疗的剂量主要取决于手术切除状态

该患者是手术完全切除的 pN2M0 患者,因此术后放疗推荐剂量:50~54Gy,分割剂量 1.8~2.0Gy;若淋巴结包膜外侵犯处或有镜下残留处:54~60Gy,分割剂量 1.8~2.0Gy。

思路 2: 对于接受胸部 3D-CRT 的患者,正常组织危及器官(OARs)主要包括有双侧肺组织体积减去 GTV、心脏、脊髓,另外在必要时,也应该评估食管、心包和臂丛神经的受量。应对重要器官的剂量体积直方图(dose-volume histograms, DVH)作出基本的评价,限制对这些重要器官的剂量,将正常组织包括肺、心脏和脊髓的毒性尽可能降至最低(图 13-8,表 13-3)。术后患者的肺对放射治疗的耐受性要显著差于非手术者,因此,根据正常肺的放射耐受性来确定放射治疗的剂量就显得特别重要,要注意对肺的保护。

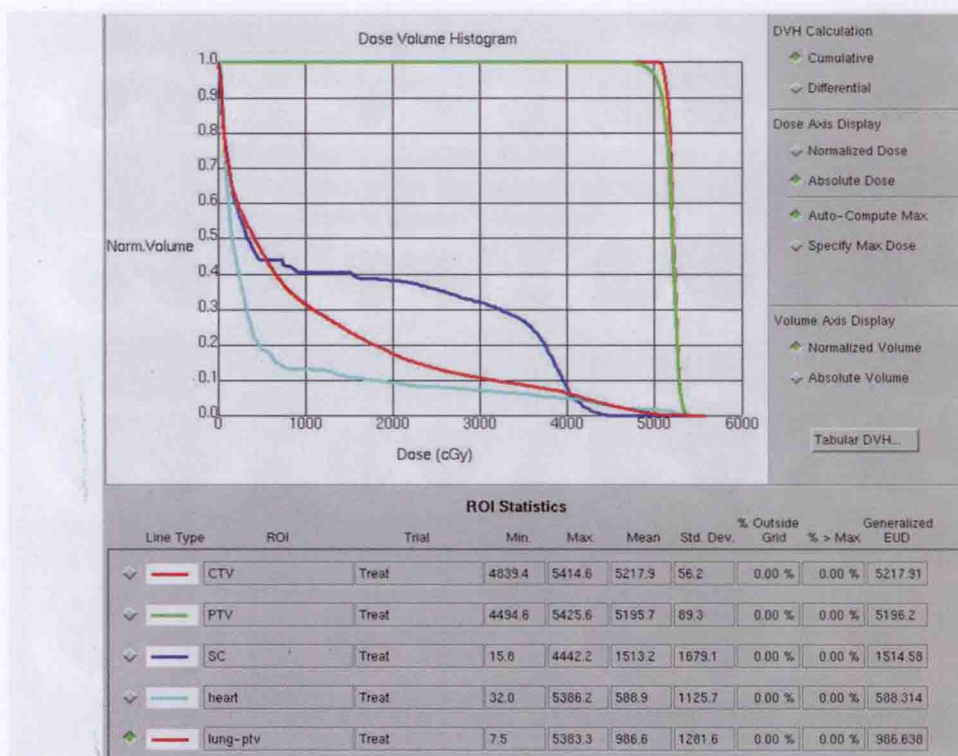


图 13-8 该患者 PORT 的 DVH 图

表 13-3 术后常规分割 3DCRT 的正常组织剂量体积限制

组织器官	限制
脊髓	Max ≤ 45Gy
肺	V20 ≤ 25% ; V5 ≤ 60% ; MLD ≤ 15Gy, 单侧肺 V20 ≤ 45%
心脏	V40 ≤ 80% ; V45 ≤ 60% ; V60 ≤ 30% ; 平均剂量 ≤ 30Gy

注: Vxx 是指整个器官中接受 ≥ xxGy 的部分所占的百分比。肺 V20 是指双肺减去重合的 GTV 后肺组织中接受放射剂量 ≥ 20Gy 的部分所占的百分比。MLD=全肺平均剂量



【问题9】PORT 期间可能出现的常见副反应的判断

思路:与放射治疗相关的并发症可以分为急性放射性损伤和后期放射损伤,其中发生在放疗开始后 90 天内的毒副反应为急性放射性损伤,常常开始与常规放疗开始后第 2~3 周,往往呈自限性特点;后期放射损伤多发生在放疗结束后 6~18 个月,多为不可逆的组织损害,如慢性肺纤维化、晚期食管损伤、放射性心脏损伤、放射性脊髓炎。胸部放疗常见的急性放射性损伤包括:

1. 急性放射性肺炎 临床表现为气急、干咳和发热,处理以抗感染、激素等治疗为主,关键要靠预防,限制放疗计划中肺组织的剂量体积。

2. 放射性食管炎 为肺癌治疗中最常见的并发症,多数患者表现为吞咽疼痛、烧灼感、进食困难的症状。处理:消除患者的思想负担,解释原因。轻者观察,重者给予补液。适当的激素和抗生素治疗。轻者口服康复新液等保护黏膜,严重者需抗感染药联合激素治疗,再严重者鼻饲营养等。

3. 放射性皮肤反应 常呈轻中度,注意保持清洁和干燥,避免摩擦和化学品刺激可以明显减轻症状。

知识点

肿瘤控制概率(tumor control probability, TCP)

TCP:指消灭所有肿瘤细胞的概率随剂量的变化。达到 95% 的肿瘤控制概率所需要的剂量,定义为肿瘤致死剂量 TCD_{95} 。

一个好的治疗方案应使肿瘤得到最大可能的治愈(高的 TCP)和使正常组织的并发症概率最小;评估计划时应同时注意正常组织的耐受剂量和肿瘤靶区的包括程度达到平衡。评估靶体积的包括情况:95% PTV 接受处方剂量;99% PTV 接受 95% 的处方剂量。

知识扩展或延伸问题

【问题10】不完全切除术后镜下癌残留(R1 切除)患者该如何处理?

思路1:PORT 在 R1 切除术后的价值及具体治疗原则

据文献报道,手术切缘镜下残留(R1 切除)的发生率约占所有肺癌术后患者 4%~5%。除了支气管切缘为原位癌(carcinoma in situ, CIS)外,手术切缘镜下癌残留(R1 切除)是影响局部区域复发风险和生存预后的主要高危因素之一。然而,由于受到较多伦理因素的限制和考虑,PORT 对各病理分期 NSCLC 不完全切除术后患者的生存疗效是否获益并没有得到高级别前瞻性随机临床研究的证实。在较多小样本的回顾性分析中 PORT 的价值也是有争议的。有研究指出对于 NSCLC 不完全切除术后,PORT 在 I~II 期患者中获益明显,而在 III 期患者中 PORT 的价值并不显著,可能是该期别主要以远处转移为首要的失败模式,也强调了全身药物治疗在该期别人群中的重要意义。目前在临床实践中,对于 NSCLC 不完全切除术后主要补救的治疗方式的选择主要包括了密切随访观察、再次手术切除和 PORT,同时部分人群需要联合化疗的应用。考虑到临床上再次手术切除对于患者心肺功能等生活质量的影响以及具体实施的困难,放射治疗仍是针对不完全切除术后患者临床上普遍应用和需要考虑的主要治疗方式。根据不同的切缘状态、不同的病理分期,2014 年 NCCN 治疗指引提出了不完全切除术后总的治疗原则,归纳如下:

1. 支气管切缘原位癌时,按照 R0 切除的原则,根据具体肿瘤分期行术后辅助治疗,对于支气管切缘情况推荐密切随访纤维支气管镜;

2. IA 期(T1abN0)手术切缘镜下残留(R1 切除)时,考虑再次手术切除将其转为完全性切



除,若不能或不愿手术的,建议行放疗;

3. I B 期(T2aN0)、II A 期(T2bN0)手术切缘镜下残留(R1 切除)时,考虑再次手术切除联合或不联合化疗,若不能或不愿手术的,建议行放疗±化疗(对于 I B 期高危患者及 II A 期 NSCLC 患者建议辅助化疗);

4. II A 期(T1-2aN1)、II B 期(T2bN1,T3N0)手术切缘镜下残留(R1 切除)时,可选择的治疗方式:①再次手术切除联合化疗;②序贯或者同步放化疗;

5. III A 期(T1-3N2,T3N1)手术切缘镜下残留(R1 切除)时,建议序贯或者同步放化疗。

思路2:在 PORT 技术参数规范方面,参照美国全美放射治疗协作组(RTOG)及 NCCN 治疗指引的规定,PORT 剂量:淋巴结包膜外侵犯处或有镜下残留处:54~60Gy,分割剂量 1.8~2.0Gy,治疗时间:5~6 周。PORT 技术建议采用三维适形放疗技术。但对于 R1 切除 PORT 靶区的设计目前没有明确的规定。在实际临床工作中,对于 pN0-1(R1 切除)NSCLC 患者的 PORT 照射野范围各中心、各医生之间存在着一定的差异,照射范围主要包括了镜下肿瘤残留区域,但是否需要包括同侧肺门区域及高危的纵隔淋巴结引流区域并未达成共识。2013 年发表的一项研究通过分析了 pN0-1 患者 R1 切除术后失败表型与放疗布野的差异性,一组 PORT 的照射范围仅包括支气管切缘及同侧肺门区域,不包括高危纵隔淋巴引流区域,另一组 PORT 的照射范围包括支气管切缘、同侧肺门区域以及选择性的纵隔淋巴引流区域,该项研究指出对于 pN0-1 患者的 PORT 范围若不包括纵隔淋巴引流区域,仍具有较高的局部区域照射野外复发的风险,该研究建议对于 pN0-1 患者的 PORT 靶区范围应包括高危的纵隔淋巴结引流区域。但是针对该靶区建议是否合理、是否能够获得生存疗效的获益仍有待于进一步的临床探索和研究。

【问题 11】不完全切除术后肉眼可见癌残留病灶(R2 切除)患者该如何处理?

思路1:参照 2014 年 NCCN 治疗指引的规定,总体治疗原则为:①对于病理分期 I~II 期(pN0)不完全切除术后肉眼可见残留病灶(R2 切除)可选择再次手术切除将其转为完全性切除。在不能耐受再次手术风险情况下,考虑放疗±化疗。②对于部分 II A 期(pN1)和 II B 期 R2 切除术后患者建议同步放化疗或者考虑再次手术切除+术后化疗。③对于 III A 期 R2 切除术后患者推荐同步放化疗。在 PORT 技术参数规范方面,PORT 剂量:有肉眼可见残留病灶:可达 60~70Gy,分割剂量 2.0Gy,治疗时间:6~7 周。PORT 技术建议采用三维适形放疗技术。

思路2:术后肉眼可见癌残留病灶(R2 切除)是影响术后生存预后的重要因素,因此,在无远处转移的 NSCLC 患者术前肿瘤病灶的局部区域分期检查(尤其是纵隔分期)有助于治疗策略的改变,具有重要的临床意义。分期及手术可切除性的评估过程需要结合影像学、内镜检查、侵入性创伤性手术等检查手段,更需要多学科专业人员的共同参与和讨论来制订综合的治疗决策,ACCP 分期推荐的具体的局部区域分期评估和诊断过程详见图 13-9。该过程主要内容是:①影像学上(CT 和 PET-CT)均提示纵隔淋巴结阴性具有较高的阴性预测值,若原发灶非中央型、无肺门淋巴结肿大患者中可首先选择手术治疗;②对于影像学评估具有纵隔淋巴结可疑阳性的患者,根据 CT 和 PET 影像学的分类标准的非巨块纵隔淋巴结,需要进行经食管(EUS-FNA)或经气管(EBUS-TBNA)超声引导下针吸活检进一步明确诊断;③对于影像学上怀疑有纵隔淋巴结转移阳性,但 EBUS/BUS 结果阴性患者,纵隔镜检查具有较高的阴性预测值,有助于进一步排除纵隔淋巴结转移的可能性。因此,目前在 NSCLC 初治的纵隔淋巴结状态的分期检查中,绝大多数患者仍然需要通过有创性检查(包括纵隔镜、EBUS 等)参与来获得准确的临床分期。

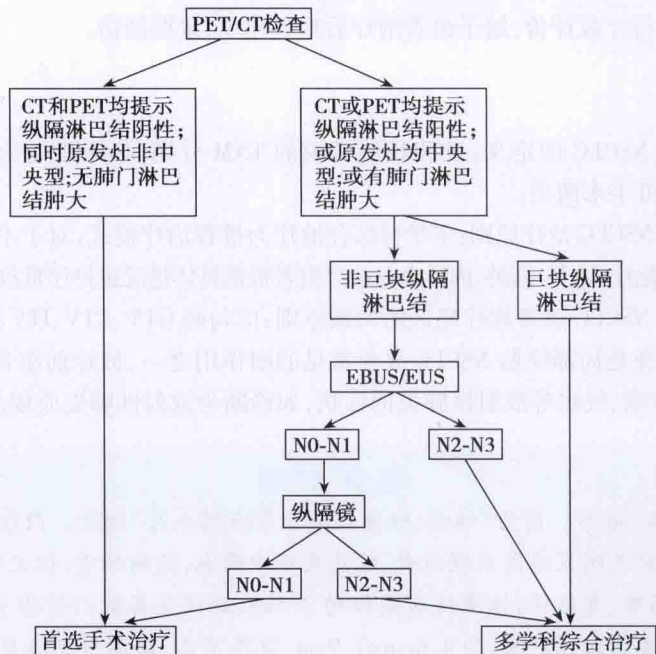


图 13-9 检查排除远处转移的 NSCLC 患者推荐的局部区域分期诊断的流程图

(傅小龙)

第三节 局部晚期非小细胞肺癌

学习
笔记

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,非小细胞肺癌(NSCLC)占全部肺癌的80%。据文献报道,局部晚期非小细胞肺癌(locally advanced non-small cell lung cancer, LANSCLC)约占 NSCLC 的30%左右,占全部肺癌的25%左右。LANSCLC 是指已伴有同侧纵隔淋巴结(N2)、对侧纵隔和(或)锁骨上淋巴结(N3)转移、侵犯肺尖部和纵隔重要结构(T4),且用现有的检查方法未发现有远处转移的非小细胞肺癌。LANSCLC 主要为ⅢA期和ⅢB期肺癌,从治疗方法上可将其分为“可切除”和“不可切除”两大类。目前这部分患者的治疗效果并不令人满意,ⅢA期的5年生存率为15%~23%,ⅢB期为6%~7%。对于不可切除的 LANSCLC 患者,目前标准的治疗方法是放化疗为主的综合治疗。

【诊疗过程】

- (1) 详细询问患者的发病过程和症状特征及相关病史,有无咳血、胸闷、体重减轻等,以及药物过敏、重大疾病史、内科合并症病史。
- (2) 认真体检,特别是一般状况评分、锁骨上淋巴结情况。
- (3) 胸部 CT 明确肿瘤部位、大小、累及范围,有无肺不张及局部炎症等,肿大淋巴结部位、大小等。
- (4) 纤维支气管镜、超声支气管镜、纵隔镜等获取病理诊断和相关基因检测。
- (5) 锁骨上、腹部超声或 CT、骨扫描、脑部增强 CT 或 MRI,有条件可行全身 PET 检查,除外远处转移。
- (6) 必要时经多学科诊疗会诊,制订治疗方案。
- (7) 参照多学科会诊制订的治疗方案,结合患者病理结果、分期、体质情况、年龄等确定同步放化疗还是序贯放化疗,放疗的范围和剂量。



- (8) 治疗过程中密切注意病情变化,及时处理放疗副作用。
- (9) 治疗后进行疗效评价,给予患者治疗后指导建议,定期随访。

【临床关键点】

- (1) 局部晚期 NSCLC 的定义:按照我们常说的 TNM 分期,临床Ⅲ期为局部晚期 NSCLC。它分为可手术和不可手术两类。
- (2) 局部晚期 NSCLC 治疗原则:多学科综合治疗为推荐治疗模式,对于不能手术切除的Ⅲ期患者,应首选同步放化疗,体弱、高龄、内科合并症严重者根据具体情况选择序贯放化疗或单纯放疗。
- (3) 局部晚期 NSCLC 患者放疗靶区的勾画原则:应勾画 GTV、CTV、ITV 和 PTV。
- (4) 放射性肺炎是局部晚期 NSCLC 放疗常见的副作用之一,放疗前应告知,放疗期间应关注患者有无发热、咳嗽、气短等放射性肺炎的症状,如诊断为放射性肺炎应规范治疗。

临床病例

患者男,57岁,教师。因为“咳嗽、咳痰及痰中带血两个月”就诊。门诊病史采集如下:

患者2个月前无明显诱因出现咳嗽、咳痰及痰中带血,逐渐加重,但无咳血、声音嘶哑、饮水呛咳、呼吸困难、发热等,体重较前减轻约2.5kg,就诊某医院门诊检查胸部CT示:左肺上叶支气管旁见软组织肿块,约4.6cm×7.9cm,边界不清,周围可见多发条索影,牵拉肋间胸膜,病变包绕左上肺动脉。纵隔4R、左肺门可见多发淋巴结,与肿物相互融合,边界不清。纤维气管镜检查取病理诊断为左肺上叶低分化腺癌。

初步采集病史后,考虑患者为左肺上叶腺癌,诊断明确,按照NCCN分期标准,临床分期为cT3N3M0,ⅢB期。根据NCCN治疗指南,下一步需行MDT讨论,决定治疗策略。

【问题1】局部晚期 NSCLC 的主要临床表现有哪些?

思路:局部晚期 NSCLC 患者临床症状主要表现为咳嗽、咳痰及痰中带血等,但肿瘤生长部位不同,临床表现会有所差异,如肿大淋巴结或原发灶压迫上腔静脉可出现上腔静脉压迫综合征;肿瘤压迫支气管导致肺不张可出现胸闷等。

知识点

1. 局部晚期 NSCLC 常见临床表现主要为咳嗽、咳痰、痰中带血、胸痛。
2. 原发灶或肿大淋巴结如压迫主支气管,有导致单侧肺不张可能;压迫上腔静脉可出现上腔静脉综合征,侵犯膈神经可引起一侧膈肌麻痹,侵犯喉返神经可引起声嘶。

【问题2】NSCLC 患者,接诊时应进行哪些分期检查和分子病理检查及其对临床治疗的意义?

思路1:对于 NSCLC 的检查,一般采用胸部CT、腹部CT或B超、锁骨上B超、全身骨扫描、颅脑增强CT或MRI等,有条件的患者可采用全身PET/CT加脑增强CT或MRI进行分期。

实验室检查包括血常规、血生化、肿瘤标记物、淋巴细胞亚群、肺功能、心电图等。

知识点

1. NSCLC 通常发生同侧支气管、肺门、纵隔及锁骨上淋巴结转移,胸部增强CT、锁骨上B超有助于显示区域淋巴结转移情况。
2. NSCLC 易出现远处转移,治疗前应明确有无远处转移,脑、骨、肝脏、肾上腺是常见的转移部位。

思路2:局部晚期 NSCLC 的病理检查应明确病理分型。分子病理学检查,如血管内皮生长



因子(VEGF)、表皮生长因子受体表达(EGFR)、K-RAS、ALK等,可为一些分子靶向药物治疗联合放疗研究的开展提供基础。

肿瘤标记物是反映肿瘤存在的化学物质,它的存在或量变可以提示肿瘤病理类型和负荷,可借以了解肿瘤的组织发生、细胞分化等,有助于肿瘤的诊断、分类、预后判断和治疗手段选择。

知识点

1. 分子靶向治疗是在分子水平上,针对特定的基因位点、肿瘤发生、发展、转移信号途径中关键位点,来设计特定治疗药物,药物进入体内后与特定位点结合并发生作用,达到阻断肿瘤细胞增殖、转移、新血管生成等或使细胞死亡,而较少损伤正常组织。与全身化疗相比,分子靶向药物的最大优点是副作用相对较轻。放疗合用靶向药物提高局部晚期 NSCLC 疗效的研究正在进行之中。

2. 肿瘤标记物作为反映肿瘤性质、负荷的重要指标,它可以用于肿瘤的分类、预后判断、随访观察。

门诊化验和辅助检查

该患者在门诊进行了胸部增强 CT(图 13-10),支气管镜、腹部和锁骨上超声、骨扫描、脑 MRI、心电图、生化、血常规等检查。

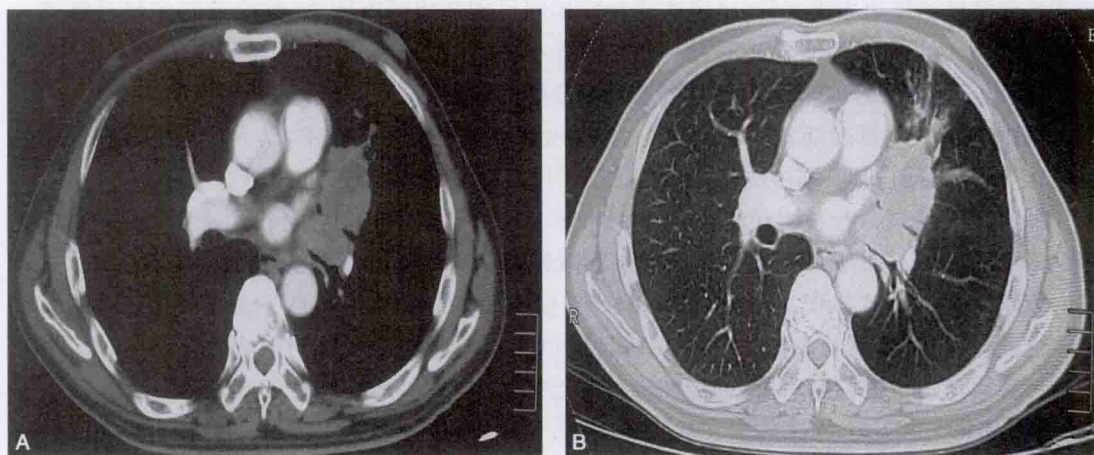


图 13-10 肺癌 CT 表现

A. 纵隔窗;B. 肺窗

住院后治疗

该患者住院后经过多学科讨论,确定分期为临床ⅢB期, cT3N3M0(见本章附录:IASLC 国际肺癌第7版 TNM 分期)。根据美国 NCCN 肺癌治疗指南,应予以综合治疗。经患者同意,确定治疗方案为根治性调强放射治疗(IMRT)同步培美曲塞+顺铂化疗。治疗方案为:95% PTV 60Gy/30F/6W,培美曲塞 $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{q3w}$ +顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{q3w}$ 。放疗期间给予营养支持及对症支持治疗。

【问题3】如何进行治疗决策?

思路1:对于局部晚期 NSCLC 肺癌其治疗以尽可能获得根治为目的。因此,准确分期是决策治疗方案的关键所在。该患者经 MDT 讨论后,诊断为局部晚期不可手术患者,因此选择同步放化疗综合治疗方案。

思路2:决定治疗决策时需要考虑病理类型、分期、患者的身体状况、患者治疗意愿。



知识

局部晚期 NSCLC 的定义

根据 NCCN 指南,临床 III 期为局部晚期 NSCLC。中国抗癌协会肺癌专业委员会共识定义局部晚期 NSCLC 为同侧纵隔淋巴结转移 (N2)、对侧纵隔和 (或) 锁骨上淋巴结转移 (N3)、侵犯纵隔重要结构 (T4), 即 III a 和 III b 期患者。

局部晚期 NSCLC 可分为可切除和不可切除两大类;对于不能切除的局部晚期 NSCLC 患者,其标准治疗方案是同步放化疗,其中位生存期约为 17 个月,五年生存率约为 16%;体质弱者应选择序贯放化疗,中位生存期约为 13 个月,五年生存率为 9%。对于局部晚期 NSCLC 患者,治疗前应进行 MDT 讨论决定治疗方案。对于纵隔淋巴结转移的患者同步放化疗和手术的 5 年生存率类似。

【问题 4】局部晚期 NSCLC 放疗该注意什么?

思路:放疗准备工作十分重要,涉及放疗能否顺利完成以及患者今后的放疗副作用和生活质量。如患者发热伴肺部炎症时应给予抗生素控制感染后开始放疗。高血压、糖尿病也应相应治疗。

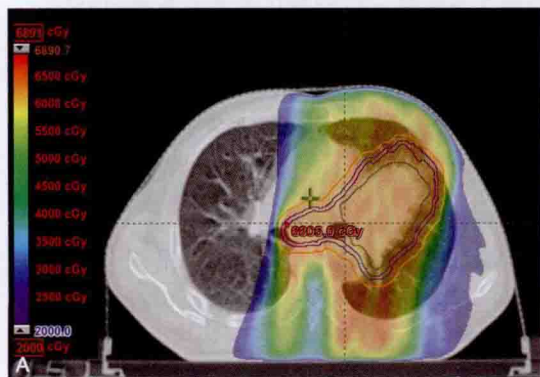
如果患者有严重内科并发症,应在治疗前进行处理,使患者达到能耐受放疗的条件。预防窒息发生的可能性并采取相应的预防措施,并与患方沟通和签署知情同意书。如有些患者因肿瘤或转移淋巴结压迫主支气管,已造成或放疗期间可能造成呼吸困难,放疗期间症状可能进一步加重,必要时应建议患者放疗前行气管支架植入术。

【问题 5】局部晚期 NSCLC 放疗范围和剂量如何确定?

思路 1:对于局部晚期 NSCLC 患者,目前主要采用累及野放疗技术,其放疗范围为影像学可见病灶。根据目前证据,同步放化疗时通常给予原发肿瘤/阳性淋巴结 60Gy。

思路 2:与常规放疗技术相比,三维放疗技术具有物理剂量分布均匀、适形度好,正常组织受照剂量少的优势,它能提高肿瘤局部控制率和减轻正常组织损伤,是主流的放疗技术。

思路 3:关于放疗体积,按照 ICRU-62 指南,根据大体肿瘤靶区 (GTV),加上显微病灶的临床靶区 (CTV)、靶区运动的内靶区 (ITV)、每日摆位误差的计划靶区 (PTV)。根据 CT 或 PET/CT 上可见肿瘤勾画 GTV (包括原发肿瘤和转移淋巴结)。原发肿瘤在肺窗勾画,窗宽、窗位分别为 800 ~ 1600Hu、-600Hu,纵隔病变在纵隔窗勾画,窗宽、窗位分别为 400Hu、20Hu;CTV 为根据病理类型由 GTV 外扩获得 (原发灶鳞癌外扩 6mm、腺癌 8mm);根据模拟机或四维 CT 测定肿瘤运动情况确定内靶区 (ITV);PTV 为 ITV+摆位误差 (通常为 0.5cm)。主治医师可以根据靶区周围重要器官情况适当修改 PTV,如果患者有肺不张,建议每周行透视或胸片或 CBCT 检查观察复发情况,以便及时修改放疗计划。本例患者 IMRT 计划见图 13-11。



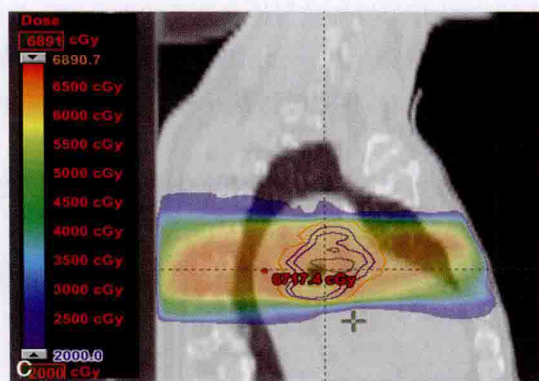


图 13-11 该患者放疗计划剂量分布
CT 肺窗 A. 轴位图; B. 冠状位; C. 矢状位

知识点

放疗范围的确定

肺癌患者摆位误差为 3~9mm。

原发灶勾画 CTV 为 GTV+(6~8)mm, ITV 为 CTV+呼吸运动, PTV 为 ITV+摆位误差。

约 1/3 患者需在照射 40~50Gy 时改野。

CT 的肺窗窗宽、窗位分别为 1600、-600Hu, 纵隔窗窗宽、窗位 400、20Hu。采用累积野照射。淋巴结预防照射不能提高生存率。

【问题 6】放疗期间该注意什么?

思路 1: 肿瘤对治疗的反应

每周 1 次对患者进行查体、血常规、肝肾功能、CBCT 等检查, 有条件的单位可行 CBCT 评估原发肿瘤和转移淋巴结的变化情况。40~50Gy 时行再次模拟定位 CT 检查, 评估肿瘤变化, 决定是否修改放疗计划。伴肺不张患者应每周行透视或胸片或 CBCT 检查, 以便及时修改放疗计划。

思路 2: 放化疗的毒副作用, 包括血液毒性和非血液毒性。

1. 早期副作用

(1) 每周行血常规、肝肾功能检查, 评估放化疗的血液毒性。根据患者的治疗毒性及时调整治疗方案, 如必要时减少化疗剂量甚至停止化疗, 中断甚至停止放疗。

(2) 放射性肺炎是放疗中常见的并发症。其发生与患者年龄、既往化疗史、基础肺功能状态、肺受照体积、剂量等诸多因素有关。其临床症状常出现在放疗开始后的 1~3 个月, 早期症状多为低热、干咳、胸闷等, 严重者可出现高热、咳痰、气急、胸痛、呼吸窘迫, 甚至死亡。查体在受照肺野区域可闻及湿啰音。目前放射性肺炎没有明确的诊断标准, 它的诊断主要参考病史、放射治疗计划、症状、血常规、影像学检查等综合判断。急性放射性肺炎的治疗主要是采用肾上腺皮质激素, 首次用足量(推荐使用甲强龙, 一般按照每公斤体重 1mg 使用), 待临床症状控制 5~7 天逐渐减量 1/3~1/4, 减量至 20~25mg 等量转换口服, 逐减至停。治疗期间必要时及时复查胸片或 CT, 以便调整激素用量。如伴有感染应行抗生素治疗, 也可给予吸氧、补充维生素、中药对症等辅助治疗。

(3) 放射性纤维化是一种晚期放射性肺损伤, 常发生在放疗结束 3 个月以后, 在 1~2 年后病情趋于稳定, 但患者如出现肺部感染等可再次出现胸闷、喘憋等急性症状。治疗可参考硅沉着病治疗, 伴有感染时应行抗感染治疗。



(4) 放射性食管炎,同步放化疗可增加放射性食管炎的发生率。放射性食管炎通常开始于放疗第3周,同步放化疗患者中,30%以上患者会出现Ⅲ度以上放射性食管炎,因此放疗期间应特别注意,可给予黏膜保护剂康复新液、麻醉剂利多卡因胶浆等药物。必要时给予鼻胃管、临时胃造瘘术或静脉营养。

(5) 放疗期间的其他副作用,如心脏反应、放射性脊髓炎、放射性皮肤损伤等,也应引起我们的关注。

2. 晚期副作用 晚期副作用包括放射性肺纤维化、食管狭窄、心脏毒副作用、脊髓病变和臂神经丛损伤等。

知识点

正常组织剂量限制

脊髓剂量 $\leq 50\text{Gy}/6$ 周

心脏 $V40 \leq 80\%$

肺平均剂量 $\leq 20\text{Gy}$, 双肺 $V20 \leq 30\%$, 双肺 $V5 \leq 65\%$

食管最大剂量 $\leq 105\%$ 处方剂量

臂丛神经 $< 60\text{Gy}$

【问题7】治疗结束后该如何评价疗效和进行随访?

思路1: 治疗结束后进行疗效评价,疗效评价应从治疗结束后开始直至患者肿瘤进展、死亡。疗效评价包括客观疗效和生存率评估。

思路2: 随访

治疗结束后1个月首次进行随访,评价客观疗效,2年内每3个月随访1次,2~5年每半年1次,5年后每年1次。

思路3: 随访项目

随访内容包括血常规、生化、肿瘤标记物、胸部CT、腹部和锁骨上B超、脑MRI、骨扫描(建议间隔6个月,如已做PET/CT,则可选择不做)等,条件许可的可行PET/CT检查。

【问题8】治疗结束,应对患者告知哪些内容?

思路1: 治疗效果和毒副作用评估

患者治疗结束后及每次随访后,应告知患者和家属肿瘤控制情况,正常组织损伤严重程度评估,估计预后,急性正常组织损伤持续时间,可能出现的晚反应损伤。尤其告知病人如出现发热、咳嗽、胸闷等症状时应及时到医院就诊。

思路2: 告诉患者随访的重要性、随访时间及频次,每次随访的检查项目,需要注意的特殊事项及处理办法等。

【问题9】影响预后的因素有哪些?

思路: 患者和肿瘤因素

患者性别、年龄、卡式评分均影响患者的预后,一般而言,女性患者预后好于男性,年轻患者预后好于年老者,卡式评分高者预后好于低者。

患者症状如前胸背痛、血红蛋白、白蛋白水平、大体肿瘤体积(GTV)及近期疗效亦影响预后。

(朱广迎)



小结

1. 在肺癌中, NSCLC 约占 80%, 其中 1/3 为 LANSCLC 不能手术的Ⅲ期 NSCLC。
2. LANSCLC 的标准治疗方法是以放射治疗为主的综合治疗。
3. 治疗前行纤维支气管镜、纵隔镜、胸部 CT 或 MRI、PET/CT、肿瘤标记物等影像学和实验室检查, 判断局部病灶和区域淋巴结累及范围, 进行临床分期并获取病理诊断是正确制订治疗方案的保障。
4. 治疗原则 最大可能地提高肿瘤的局部区域控制率和生存率, 尽量降低放射性副作用。
5. 由胸外科、胸内科、放疗科组成的多学科会诊, 制订综合治疗方案, 结合肿瘤部位、大小、范围, 确定放疗方式、范围和剂量。
6. 制订放疗方案时注意正常肺组织的受量, 降低放射性肺炎的发生率。治疗过程中密切注意病情变化, 及时处理放疗副反应。
7. 治疗后定期复查, 及早发现治疗失败情况并进行相关处理。

第四节 IV期非小细胞肺癌

晚期 NSCLC 通常是指初诊时出现肿瘤远处转移, 包括恶性胸膜腔和心包腔积液、对侧肺内和肺外转移的病例。根据 IASLC 国际肺癌第 7 版 TNM 分期, 胸膜结节或胸膜腔(心包腔)转移、对侧肺内转移为 M1a, 肺外转移为 M1b, 临床分期为Ⅳ期。(具体见本章附录: IASLC 国际肺癌第 7 版 TNM 分期)

NSCLC 确诊时 30% ~ 40% 为Ⅳ期。未治疗病例的中位生存时间约 3 ~ 4 个月, 1 年生存率为 10% ~ 15%。

【诊疗过程】

- (1) 详细询问现病史和流行病史, 重视任何症状。
- (2) 重视任何症状及其相关部位体查。
- (3) 病理诊断。
- (4) 治疗前肺及纵隔、骨骼、脑、肝、肾上腺影像检查和三大常规、心、肝、肾、肺、凝血功能检测。
- (5) 副病诊断及专科处理。
- (6) 明确临床分期和生存状态评估。
- (7) 实行全程管理, 从诊断分期、计划实施至复查与随访的顺序。
- (8) 可处理恶性浆膜腔积液、脑转移、良恶性急症应首先治疗。

【临床关键点】

- (1) 原发肿瘤分期晚、远处转移多样性和特殊性;
- (2) 急诊、重症的优先处理;
- (3) 完善治疗前检查, 避免决策错误;
- (4) 病理诊断与确诊、治疗选择密切相关, 尽可能获取;
- (5) 目的决定治疗, 全身治疗基础上联合三维放疗为主的局部治疗;
- (6) 延长生存期和改善生存质量为目的选择原发肿瘤和转移病灶根治剂量、根治剂量联合姑息剂量同期放化疗, 改善生存质量目的中放射治疗主要起姑息减症作用, 化疗同期原发肿瘤



三维放疗延长生存模式已引起广泛关注；

(7) 放疗技术选择以 IMRT 为主；

(8) 分子靶向治疗重要但需谨慎，建议治疗前进行基因检测，联合放射治疗疗效需深入研究；

(9) 重视疗后医嘱、定期复查和随访、及时后续治疗对患者有益。

临床病例

67 岁，因“刺激性咳嗽 6 月余，偶发痰血 2 个月，左上胸痛 1 周”就诊。

6 个月前出现刺激性咳嗽，无进行性加重、痰血，曾自服川贝枇杷膏等药物治疗，无变化。2 个月前发现痰中带血丝，1~2 次/月、血鲜红，无凝血块、咯血，未诊治。2 周前感左上胸部持续性疼痛，未影响睡眠，无固定压痛点，似有加重，无呼吸困难、声嘶、吞咽梗阻、发热等。外院查血红蛋白 13.5g/L，胸部 CT 平扫示“左肺上叶分叶状肿块、与胸壁粘连，5cm×3.5cm，纵隔淋巴结肿大，直径 1~1.5cm，余肺(-)”。近 3 个月体重减轻不明显，偶感腰部不适。

查体：一般情况好，KPS 为 90%，身高 170cm，体重 68kg(体重降低<5%/3 月)，全身浅表淋巴结未扪及肿大，胸廓及双肺查体(-)，左上胸部和腰椎无明显压痛点，余无特殊。

【问题 1】IV 期 NSCLC 的主要临床表现？

思路 1：原发肿瘤

根据原发灶和引流区转移淋巴结发生部位不同，肿瘤压迫或(和)侵犯不同器官和组织，产生相应临床表现，类似早期至局部晚期 NSCLC，甚至无临床表现。初诊 IV 期 NSCLC 原发病灶分期中 T1 约为 9%、T3~4 约 63%，引流区转移淋巴结中 N0 约为 8%、N2~3 约 77%。

思路 2：转移肿瘤

根据远处转移病灶于不同器官和组织引起相应的临床表现。主要为骨转移持续和(或)进行性加重的疼痛；脑转移的头痛、神经功能障碍常见。但部分病例初诊时远处转移无相应临床表现，完善治疗前评估非常重要。

知识点

IV 期 NSCLC 的临床特点

1. 病史通常为 6 个月或更长，少数病例可体检时发现，临床表现各异。
2. 原发肿瘤分期多为 T3~4、N2~3。
3. 远处转移主要发生于骨骼、脑、肺、肾上腺、肝脏等器官，骨骼最常见，尤其是椎体。
4. 远处转移临床症状可有可无，影像确诊为主，具有多样性和特殊性，可借助病理诊断。
5. 重视体重、贫血、凝血功能等变化。

【问题 2】治疗前应该进行哪些检查？

思路 1：原发肿瘤特征

从影像了解原发病灶和引流区转移淋巴结的范围和浸润深度；纤维支气管镜了解肿瘤管腔内浸润和转移并获取病理组织。病理类型主要为腺癌、鳞癌、大细胞癌等，腺癌占 70% 左右。不同病理类型选择不同的一线、二线和维持化疗药物、放疗剂量和靶区等。

思路 2：远处转移特征

可单器官、多器官转移；单病灶、多病灶转移。初诊病例发生单器官转移率为 67%~69.4%、≥2 个器官转移率为 30.6%~33%。器官转移率高低顺序报道不完全一致，尸检结果转



转移率为骨 23% ~ 41%、脑 17% ~ 39%、肾上腺 23% ~ 30%、肝脏 17% ~ 23%、肺内 12% ~ 14%。李凤虎等报道为骨、脑、肺、肝、肾上腺、其他；王绿化等报道为骨、肝、肾上腺、脑、肺。少部分出现如听神经、鼻前庭、嘴唇等特殊部位转移。

思路 3: 近年报道部分病例远处转移病灶数少，一段时间内疾病的复发和进展仍主要发生于最早发生的病灶和器官，提出 Oligometastases (限制性转移、寡转移) 概念，通常定义转移病灶数 ≤ 5 个，可能有利于局部治疗，预后优于广泛转移。远处转移多样性和特殊性是 IV 期 NSCLC 最突出的特点和治疗难点。

思路 4: 单光子发射计算机断层显像 (single photon emission computed tomography, SPECT) 诊断骨转移时，敏感性高、特异性低，放射性浓聚区必须与骨良性病变、外伤及手术损伤等因素鉴别，不能仅凭 SPECT 诊断骨转移，必须联合放射性浓聚区 MRI 等影像、病理检查联合诊断。脑转移诊断首选头颅 MRI。

知识点

检查项目及意义

1. 胸部增强 CT 原发病灶、引流区转移淋巴结、肺内转移特征。
2. 纤维支气管镜 获取病理 (拒查者可经皮肺穿刺活检、痰脱落细胞学) 并判断管内浸润、转移、出血等，与确诊、靶区、急诊处理相关。
3. 肝脏和肾上腺、颅内、骨转移诊断主要检查上腹部增强 CT、头颅 MRI 平扫加增强、SPECT 并放射性浓聚区 MRI 等影像。
4. 三大常规、心电图，肝功能、肾功能、凝血功能，建议例行 EGFR 基因突变检测，尤其是腺癌。
5. 条件许可行 PET/CT [特异性 70% ~ 80% (除外脑转移)]，但肿瘤 $< 8\text{mm}$ 假阴性明显增加，且价格昂贵，联合头颅 MRI 平扫加增强检查。

【问题 3】该患者的诊断和分期

思路: 诊断依据

刺激性咳嗽并血痰、胸痛，左肺上叶分叶状占位，浸润左前胸壁，4R、5、6、10L 区分别有 2、1、1 枚肿大淋巴结，1 ~ 1.5cm，均明显强化；纤支镜检示左肺上叶前段支气管内隆起新生物，表面白苔，质脆易出血，部分堵塞管腔，在此活检，余 (-)；病理诊断为左肺上叶前段中分化腺癌；上腹部增强 CT 示左肾上腺不规则肿大，2.5cm；SPECT 示 L_4 椎体放射性浓聚，腰椎 MRI 示 T_4 椎体外形无异常，增强和压脂像显示椎体内不规则增强高信号；肝、颅内无异常；患者拒查 EGFR 和 PET-CT，余实验室检查 (-)。

临床诊断：左肺上叶中分化腺癌浸及左胸壁 ($\geq 5\text{cm}$)，引流区 4R、5、6、10L 区淋巴结转移，左肾上腺、 L_4 椎体转移；T3N3M1b/IV 期 (2009 年第七版 AJCC 分期标准)。

【问题 4】IV 期 NSCLC 鉴别诊断点

思路 1: 肿瘤原发病灶 T3-4 较多，易获取病理诊断并与其他良性疾病等鉴别。

思路 2: 肺间叶组织肉瘤也可出现浸润和远处转移，但其主要为膨胀式，和癌浸润性生长的影像有一定区别，病理诊断更利于鉴别。

思路 3: 与其他肺癌、转移性肺癌等鉴别。

【问题 5】诊断、治疗、预后判断的分子标志物有哪些？目前可申请哪些分子标志物检测并指导临床治疗方案制订？

思路 1: 至今仍无肯定的血液学指标作为 NSCLC 诊断、化疗药物选择和预后评估的依据。

思路 2: 病理组织基因检测是选择分子靶向治疗的重要依据。目前已证实、批准并临床应用



的分子标记物 *EGFR*、*ALK* 基因检测。总人群中 *EGFR* 敏感突变发生率约 15% ~ 20%, 腺癌发生率高, 亚裔人群约 30% ~ 40%; 鳞癌约为 5% 左右。*ALK* 基因重排在高加索等人群中发生率约为 1% 左右, 中国等亚裔人群中约为 3% ~ 7%。

知识点

分子标志物和分子靶向药物治疗

EGFR 的 19、21 外显子等敏感突变适用酪氨酸激酶抑制剂治疗, 20 外显子的 T790M 突变则有原发及继发耐药特性。分子靶向治疗是方向, 但晚期 NSCLC 中只能惠及 20% 左右病例, 存在耐药等一定的局限性, 应该慎重和科学应用。对 *EGFR* 状况不明或未检测患者建议首选全身化疗。

【问题6】如何进行治疗决策?

思路1: 首先治疗恶性和良性疾病急、重症。

思路2: 生存状态评价

间隔 1 ~ 2 周/次, 持续至疗程结束, 采用 KPS 或 PS 标准。KPS 标准中 10% / 等级, 100% 无临床表现, 0% 死亡。PS 标准分 0 ~ 5, 0 为正常活动, 5 为死亡。

治疗前生存状态 PS 0 ~ 1 或 KPS $\geq$ 70 采用含铂两药方案化疗, PS = 2 化疗获益不确定, PS > 2 首选姑息、最佳支持治疗 (BSC)。放疗可用于 BSC 病例姑息减症。

思路3: 治疗目的和模式

学习
记
治疗目的主要是延长生存期、改善生活质量, 两个目的或共存, 或以改善生活质量为主。化疗对生存状态良好并能承受的患者可改善生存和生存质量作用已肯定, 但十余年无进展; 适合分子靶向治疗病例能进一步延长无进展生存; 对于孤立转移灶、原发肿瘤可局部治疗控制的 IV 期 NSCLC 的 5 年生存率 11% ~ 34%; 近年化疗同期联合原发肿瘤三维根治剂量放射治疗较单纯化疗显著延长生存期和生活质量引起高度关注; 生存状态较差的病例首选姑息减症、最佳支持治疗等, 但治疗目的可随着治疗结果、生存状态变化进行调整。

推荐基于化疗等全身治疗联合局部治疗 (三维放疗为主) 的综合治疗模式。

思路4: 放射治疗

二维放射治疗晚期 NSCLC 原发肿瘤、转移病灶的姑息减症疗效已肯定, 但原发肿瘤放疗可否延长生存期争议很大。然而, 2008 年对 13 项二维放疗前瞻性研究 Meta 分析显示, 提高原发肿瘤剂量后, 可显著改善姑息减症、1 年生存率和中位生存期, 2 年生存率有提高趋势。2008 年和 2011 年两项综述认为过去的研究设计存在的缺陷之一是未基于化疗开展放疗研究, 放疗作用未显现, 增加原发肿瘤剂量分割次数和剂量可显著延长生存期, 应该开展现代化疗联合三维放射治疗 IV 期 NSCLC 的前瞻性临床研究。

过去认为 IV 期 NSCLC 最主要的预后不良因素是远处转移, 单纯化疗是提高生存率的唯一治疗。然而, 分析 IV 期 NSCLC 单纯化疗后原发肿瘤大小、位置、外侵及压迫、局控率等均与生存相关 (2012 年 IJROBP、2013 年 ASTRO), 提示原发肿瘤局部治疗的重要性。卢冰等 2009 年报道, IV 期 NSCLC 原发肿瘤三维放疗联合化疗的总生存率显著优于单纯化疗, 原发肿瘤剂量高低影响生存, 2011 年国内外第一次报道 IV 期 NSCLC 化疗同期原发肿瘤三维放疗的前瞻性研究, 从疗效与安全性、剂量与生存、近期疗效与生存、单器官与多器官转移对生存影响等四个方面分析, 显示基于化疗同期原发肿瘤三维根治剂量放疗是生存的独立预后因子, 4 ~ 6 周期化疗同期原发肿瘤剂量 $\geq$ 63Gy 的中位生存期和 1、2、3 年生存率达到 16.1 个月和 66%、23%、19%, 近期疗效越好, 生存期越长, 单器官比多器官转移的生存期延长, 安全并毒性可耐受。欧阳伟伟等分层分析 4 ~ 6 周期化疗并原发肿瘤 $\geq$ 63Gy 比 < 63Gy 的局部无进展生存期及总体生存期均显著延长; 苏



胜发等还提出预后与治疗后的生存状态密切相关,5年生存率5%。2012年Lopez等回顾性分析了78例寡转移的IV期NSCLC,原发肿瘤放疗剂量 $\geq 63\text{Gy}$ 患者的总生存期、无进展生存期和局部控制率显著提高。

对孤立病灶如肾上腺、脑、肺转移并原发肿瘤为T0~2N0~1 IV期NSCLC,通过化疗联合原发肿瘤和转移病灶根治性切除、根治剂量放疗的5年生存率约20%左右,原发肿瘤根治性同期放化疗或手术的中位生存期和5年生存率显著高于未行根治性治疗者($P<0.0001$),原发肿瘤根治或有效治疗使生存获益。

王刚等认为化疗同期单器官比多器官转移更应重视原发肿瘤三维放疗以延长生存期。欧阳伟炜等、苏胜发等均认为单纯骨转移病例原发肿瘤三维根治剂量放疗比骨合并其他器官转移病例获得更多生存利益。

IV期NSCLC化疗同期原发肿瘤三维放疗延长生存的意义已引起广泛关注。

思路5:化疗的意义

全身化疗是最重要的治疗基础,以铂类为基础联合紫杉类、吉西他滨等为一线化疗方案,各方案单纯化疗疗效相似(ECOG1594等),1年生存率为30%~41%、中位生存期8~10个月。

思路6:靶向治疗分子靶向药物不适合与化疗同期应用;EGFR敏感突变患者选择先分子靶向治疗后化疗或先化疗后分子靶向治疗的模式尚无定论;分子靶向药物联合放疗的模式是以后的重要研究方向。

知识点

治疗原则

根据治疗目的,基于全身治疗基础上合理使用局部治疗。

该患者KPS为90%;体重降低 $<5\%$,HB正常;原发肿瘤中原发病灶5cm且位于上肺、N3但集中且与原发灶相邻,易控制肺和食管损伤;转移器官2个,但具有转移灶少、限制性特征。以延长生存期、改善生存质量为目的,选择一线化疗(除含吉西他滨方案)同期原发肿瘤根治剂量三维放疗,而后顺序或同时完成左肾上腺和L₄椎体放疗;中期(化疗2周期后)评估时肾上腺转移作为化疗评价靶病灶,如无效或(和)L₄疼痛加重、毒性严重,更换化疗方案(二线等),放疗无效可考虑更换剂量分割模式推量。

【问题7】放射治疗如何实施?

思路1:推荐对严重影响生活质量,如骨转移并 ≥ 4 分疼痛、脑转移、椎体转移并侵及椎管可能致瘫痪、大血管压迫征等转移和原发肿瘤首先进行放疗;对生存状态良好病例,先原发肿瘤后转移病灶放疗;最佳支持治疗病例放疗的目的为姑息减症;不能化疗病例,合理的单纯三维放疗可能使部分病例生存期延长。

思路2:放疗前签署知情同意书,放疗流程规范,高质量完成。

【问题8】放疗技术有哪些?放疗范围和剂量如何确定?

思路1:原发肿瘤放射治疗

NSCLC放疗时保护正常组织器官同样重要。已经证实I~III期NSCLC三维适形放疗(3D-CRT)优于二维放疗、调强放疗(IMRT)疗效显著优于3D-CRT;有研究对晚期NSCLC放疗的剂量体积分析,在射野角度、数目相似情况下,IMRT降低控制肺损伤重要指标V20、平均肺剂量、V5,推荐首选IMRT技术。

晚期NSCLC原发肿瘤放疗靶区勾画原则与其他分期病例相似,特殊情况可根据治疗目的调整,靶区包括原发灶、引流区转移淋巴结(ICRU 62号文件示例),而剂量没有定论,George



Rodrigus 等认为单次大剂量照射并非合理,增加分割次数和总剂量可延长生存和降低损伤,姑息减症治疗 30Gy/10f 优于 16Gy/2f。卢冰等、Lopez 等认为原发肿瘤计划靶体积剂量 $\geq 63\text{Gy}$ 可以显著提高生存率。

思路 2: 远处转移病灶放疗

转移病灶放疗需根据治疗目的、病灶部位、正常器官保护等选择放疗技术和剂量,推荐使用三维放疗技术,延长生存高剂量,姑息减症低剂量。脑转移的全脑照射推荐 30Gy/10f/2w; 骨转移止痛治疗 30Gy/10f/2w,疼痛复发率低于单次或两次大分割照射。

【问题 9】在放疗期间该注意什么?

思路 1: 有效率 70% 左右,原发肿瘤照射 40Gy 左右须评估疗效,决定是否调整计划;疗后评价近期疗效,决定疗后医嘱。

思路 2: 原发肿瘤放疗主要为肺、食管毒性,转移灶放疗可产生邻近脏器相关毒性,控制放射性损伤的剂量体积标准与其他 NSCLC 相似;放疗毒性多为 I ~ II 级。胸部放疗期间禁用吉西他滨、博来霉素等药物。

思路 3: 1 次/周全身体查,观察肿瘤、生存状态、毒性变化并及时处理,每周复查血象、肝肾功能,特别是联合化疗时。

【问题 10】放射治疗过程中如何进行质量控制?

思路: 根据放射治疗技术,QA/QC 标准与其他分期 NSCLC 相同。

【问题 11】疗后应对患者告知内容

思路 1: 近期疗效、可能的治疗毒性出现时间及处理措施、合理的出院医嘱。

思路 2: 复查和随访时间、频次、注意事项及进一步治疗措施。一般治疗后每 3 个月复查一次或随诊,无进展时 2 ~ 5 年内每半年复查一次。

(卢冰)

学习
笔记

参考文献

1. Schwartz AM, Rezaei MK. Diagnostic surgical pathology in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest, 2013, 143 (5 Suppl): e251S-262S.
2. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. J Clin Oncol, 2013, 31(8): 992-1001.
3. Schöder H, Erdi YE, Larson SM. PET/CT: a new imaging technology in nuclear medicine. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003, 30(10): 1419-1437.
4. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81(5): 1352-1358.
5. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. J Clin Oncol, 2009, 27(20): 3290-3296.
6. Bradley JD, El Naqa I, Drzymala RE et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer: the pattern of failure is distant. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77(4): 1146-1150.
7. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 2010, 28(6): 928-935.
8. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. J Clin Oncol, 2006, 24(30): 4833-4839.
9. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. Med Phys, 2006, 33(10): 3874-3900.
10. 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等. 肿瘤放射治疗学. 第 4 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008.
11. Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez and Brady's Principle and Practice of Radiation Oncology.



- gy. 6th ed. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2013.
12. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(5): 568-577.
 13. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol*, 2000, 18(16): 2981-2989.
 14. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*, 2010, 375(9722): 1267-1277.
 15. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, (2): CD002142.
 16. Lally BE, Zeltermann D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *J Clin Oncol*, 2006, 24(19): 2998-3006.
 17. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(3): 695-701.
 18. Miles EF, Kelsey CR, Kirkpatrick JP, et al. Estimating the magnitude and field-size dependence of radiotherapy-induced mortality and tumor control after postoperative radiotherapy for non-small-cell lung cancer: calculations from clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(4): 1047-1052.
 19. 朱广迎, 夏廷毅, 王绿化, 等. 非小细胞肺癌靶区勾画的共识和争议. *中华放射肿瘤学杂志*, 2008, 17(6): 432-436.
 20. Nancy Y. Lee, Jiade J. Lu. Target volume delineation and field setup—a practical guide for conformal and intensity-modulated radiation therapy. Springer New York Heidelberg Dordrecht London: Springer, 2013.
 21. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2002, 346(2): 92-98.
 22. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2380-2388.
 23. Higginson DS, Chen RC, Tracton G, et al. The impact of local and regional disease extent on overall survival in patients with advanced stage III B/IV non-small cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(3): e385-e392.
 24. Fairchild A, Harris K, Barnes E, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*, 2008, 26(24): 4001-4011.
 25. Rodrigues G, Videtic GM, Sur R, et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol*, 2011, 1(2): 60-71.
 26. Lopez Guerra JL, Gomez D, Zhuang Y, et al. Prognostic impact of radiation therapy to the primary tumor in patients with non-small cell lung cancer and oligometastasis at diagnosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(1): e61-e67.
 27. Ouyang WW, Su SF, Hu YX, et al. Radiation dose and survival of patients with stage IV non-small cell lung cancer undergoing concurrent chemotherapy and thoracic three-dimensional radiotherapy: reanalysis of the findings of a single-center prospective study. *BMC Cancer*, 2014, 14:491.
 28. 苏胜发, 卢冰, 张波, 等. IV期非小细胞肺癌化疗同期胸部三维放疗的前瞻性临床研究(一)——疗效与不良反应. *中华放射肿瘤学杂志*, 2011, 20(6): 113-116.
 29. 王刚, 卢冰, 苏胜发, 等. IV期非小细胞肺癌化疗同期胸部三维放疗的前瞻性临床研究(二)——不同器官转移状态对生存的影响. *中华放射肿瘤学杂志*, 2011, 20(6): 473-477.

附录 IASLC 国际肺癌第7版 TNM 分期

T 分期

Tx: 原发肿瘤不能评价; 或痰、支气管冲洗液找到癌细胞但影像学或支气管镜没有可视肿瘤

T0: 没有原发肿瘤的证据



Tis:原位癌

T1:肿瘤最大径 $\leq 3\text{cm}$,周围为肺或脏层胸膜所包绕,镜下肿瘤没有累及叶支气管以上(即没有累及主支气管)①T1a:肿瘤最大径 $\leq 2\text{cm}$;②T1b:肿瘤最大径 $2\sim 3\text{cm}$

T2:肿瘤大小或范围符合以下任何一点:①肿瘤最大径 $>3\text{cm}$,且 $\leq 7\text{cm}$;②累及主支气管,但距隆突 $\geq 2\text{cm}$;③累及脏胸膜;④扩散到肺门造成肺不张或阻塞性肺炎(不累及全肺);⑤T2a:肿瘤最大径为 $3\sim 5\text{cm}$ (或其他因素造成T2但肿瘤最大径 $\leq 5\text{cm}$);⑥T2b:肿瘤最大径为 $5\sim 7\text{cm}$

T3:任意大小肿瘤,但直接侵及下列任何部位:①胸壁(含肺上沟癌)、膈肌、纵隔胸膜、壁层心包;②肿瘤在主支气管,距隆突小于 2cm (未累及隆突);③全肺的肺不张或阻塞性炎症;④同一叶内有肿瘤转移灶;⑤肿瘤最大径大于 7cm

T4:无论肿瘤大小,但侵及下列部位:①纵隔、心脏、大血管、气管、食管、椎体、隆突;②原发灶同侧肺不同肺叶内有肿瘤转移灶

N分期

Nx:无法判断区域淋巴结是否转移

N0:没有区域淋巴结转移

N1:转移至同侧气管旁和(或)同侧肺门淋巴结和原发肿瘤直接侵及肺内淋巴结

N2:转移至同侧纵隔和(或)隆突下淋巴结

N3:转移至对侧纵隔、对侧肺门淋巴结,同侧或对侧斜角肌或锁骨上淋巴结

M分期

Mx:无法估计是否有远处转移

M0:没有远处转移

M1a:恶性胸腔积液或恶性心包积液

M1b:有远处转移(注:与原发肿瘤同侧,但不同肺叶的转移结节为T4)

肺癌TNM分期

隐匿期 TxN0M0

0期 TisN0M0

I a期 T1a,bN0M0

I b期 T2aN0M0

II a期 T1a,bN1M0,T2aN1M0,T2bN0M0

II b期 T2bN1M0,T3N0M0

III a期 T1~2N2M0,T3N1~2M0,T4N0~1M0

III b期 T1~4N3M0,T4N2~3M0

IV期 T1~4N0~3M1a,b

第十四章 小细胞肺癌

第一节 局限期小细胞肺癌

肺癌是世界范围内最常见,死亡率最高的恶性肿瘤之一,小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)发病数相对较少,约占所有肺癌病例的15%。由于SCLC生物学行为倾向于远处转移,确诊时局限期SCLC仅占全部SCLC的30%。

SCLC的发生与吸烟密切相关,90%以上的SCLC患者曾经有吸烟史或正在吸烟,该病发生的风险与吸烟的时间及数量呈正相关,典型的SCLC患者通常见于有长期吸烟史的中老年男性患者。对从不吸烟的患者而言,SCLC的发生可能与室外空气污染、室内煤烟污染、长间接接触厨房油烟等因素有关。

【诊疗过程】

(1) 详细询问患者发病过程及诊治经过,注意与原发灶、可能转移部位、肿瘤伴发综合征相关的症状和体征,目前状况,有否其他内科合并症等。

(2) 体格检查应注意触诊双颈部及锁骨上区,是否有可触及的肿大淋巴结及肿大淋巴结的部位、大小、质地、活动度、与周围组织的关系、是否有压痛;肺部查体应注意双侧肺部呼吸动度是否一致,肋间隙是否饱满甚至膨出,双肺野触觉语颤是否对称,叩诊音是否有浊音或实音,呼吸音是否减弱或消失等;其他体征应注意是否有杵状指(趾),主要承重骨,如椎骨,是否有压痛等。因SCLC脑转移的风险较高,故查体中应对神经系统的相关体征加以检查。

(3) 通过支气管镜等取得病理诊断,完成脑增强MRI、胸部及上腹部增强CT、全身骨扫描等分期检查,做出SCLC的诊断,完整的肺癌诊断必须包括定位(原发灶位置)、定性(病理类型和分化程度)、定量(即临床分期TNM),今后还可能包括小细胞肺癌相关的基因和分子指标的检测结果。

(4) 完成诊断后进行多学科会诊,根据分期及患者具体情况制订合理的治疗方案。

(5) 完成治疗后进行评价疗效,定期随访。

【临床关键点】

(1) SCLC的发生与长期大量吸烟密切相关。

(2) SCLC多发于男性患者,多为中央型,症状以咳嗽、胸闷气促等为主,就诊时症状持续时间通常较短。

(3) 肺鳞癌也多为中央型,因此确诊SCLC需要通过支气管镜、穿刺活检等取得病理标本,必要时进一步行免疫组化染色。

(4) 必须完成分期检查,至少包括脑增强MRI、胸部及上腹部增强CT、骨扫描等以确定SCLC的病情严重程度。

(5) 由于SCLC恶性度高,潜在倍增时间短,易于发生血道转移,因此其诊断过程应尽量在较短时间内完成,并尽快开始治疗。

(6) SCLC完整的临床诊断必须包括定位、定性、定量三方面。

(7) 大部分局限期SCLC患者的治疗原则为全身化疗联合同步的胸部放疗,仅约5%的早



期患者(T1-2N0M0)可手术治疗,辅以后化疗±胸部放疗。

(8) 预防性全脑放疗是局限期 SCLC 的重要治疗部分,适用于胸部放疗及化疗后完全缓解及部分缓解,以及手术完全切除后的患者。

(9) 治疗结束后 2 年内是局限期 SCLC 患者局部、区域及远处失败的高危时间段,应重视随访。可考虑每 3 个月复查胸腹部增强 CT,必要时联合其他检查。

(10) 总体而言局限期 SCLC 治疗效果尚不令人满意,五年总生存率约 20%。

临床病例

患者男,61 岁,农民,因“咳嗽伴痰中带血半个月”就诊。首次门诊病史如下:

患者半个月前无明显诱因出现咳嗽、咳痰,伴痰中带血丝,无声音嘶哑、发热盗汗、胸闷胸痛、呼吸困难、头晕头痛、活动后气促等不适。胸部 X 线检查发现“右上肺叶支气管狭窄、右肺门肿物伴纵隔增宽,右上肺多发斑片影”,予“消炎”治疗效果不佳。发病以来,一般状态可,体重下降不明显。既往身体健康,无特殊内科合并症。吸烟史 40 支/日×40 年,饮白酒 300ml/d×40 年。家族中无肿瘤患者。

【问题 1】通过上述问诊后考虑患者的诊断可能有哪些?

根据患者主诉、既往史,已有的初步辅助检查,最应高度怀疑支气管肺癌的可能性。但应注意与其他肺部良恶性疾病的鉴别:

1. 肺结核 多见于青年患者,常伴午后低热、盗汗、乏力、体重下降等结核中毒症状,结核菌素试验阳性。周围型 SCLC 需与肺结核球相鉴别,前者可位于肺内外周任何位置,影像学表现为软组织密度肿物伴毛刺、分叶;后者多位于肺上叶,影像学表现为边缘光滑,分叶较少,可有卫星病灶。中央型肺癌需与肺门淋巴结结核相鉴别,前者症状多为咳嗽、痰血等,胸片表现为肺门阴影,常伴阻塞性肺炎及肺不张;后者较少发生咳血症状,胸片表现为纵隔旁圆形阴性。

2. 肺部良性肿瘤 如错构瘤、结节病等,一般病程较长,症状不明显。胸片上肿物常呈圆形,边缘光滑,无分叶。肺结节病胸片常表现为双侧肺门及纵隔对称性淋巴结肿大。

3. 肺部感染 早期中央型肺癌所致阻塞性肺炎需与支气管肺炎鉴别。后者通常起病急,伴感染症状。胸片表现为边界模糊的片状或斑片影,密度不均。经抗感染治疗后症状消失,病变吸收。肺癌中央部位坏死液化形成空洞时,需与肺脓肿鉴别。后者急性期时伴感染症状,咳多量脓臭痰,胸片表现为薄壁空洞,内壁光滑,常伴液平面。而癌性空洞常为厚壁偏心空洞,其内壁不规则,常不伴液平面。

4. 恶性淋巴瘤 可有咳嗽、发热、体重下降等症状。肿瘤位于纵隔时需与中央型肺癌鉴别,二者胸片均可示纵隔增宽,呈分叶状。但淋巴瘤 CT 扫描可见肿瘤密度较均一,而肺癌则常常密度不均,可有局部低密度坏死区。如淋巴瘤有锁骨上、颈部淋巴结肿大,触诊时其质地偏韧,似有弹性,而肺癌淋巴结转移触诊质地坚硬。

5. 肺转移瘤 常伴身体其他部位症状,且转移瘤通常位于肺野外周,体积较小,边缘通常光滑,可有分叶。

思路 1: 本例患者为中老年男性,且有长期吸烟史,吸烟指数高达 1600。

知识点

吸烟指数

吸烟指数=每日吸烟支数×吸烟年数,目前医学界将吸烟指数超过 400 的人列为肺癌发生的高危人群。



思路2:肺癌患者的症状可能有哪些?

肺癌患者症状可由肿瘤局部生长浸润压迫、远处转移以及肿瘤伴发综合征所致。

1. 局部生长浸润压迫 中央型肺癌症状主要表现为刺激性咳嗽、咳痰、咳血、气促、呼吸困难、头面部乃至上肢肿胀等。周围型肺癌咳嗽、呼吸困难等症状较中央型肺癌少,而症状多表现为胸痛或无明显症状。当肿瘤或纵隔肿大淋巴结侵犯压迫喉返神经可引起声嘶、饮水呛咳,压迫上腔静脉可致上腔静脉压迫综合征,引起头面部乃至上肢肿胀。

2. 远处转移 肺癌最常见的远处转移部位为脑、肝、骨、肾上腺、肺。常可引起相应症状,如头晕、头痛、视物模糊、喷射性呕吐等颅高压症状,乏力、转移部位的持续性疼痛、体重下降等。

3. 肿瘤伴发综合征 如抗利尿激素异常分泌综合征、库欣综合征、匍行性回状红斑、皮炎炎等以及高(低)血糖症、高钙血症、男性乳房发育等。

知识点

中央型肺癌和周围型肺癌

发生在段支气管以上部位的肺癌为中央型肺癌,而发生在段支气管以下部位的肺癌则为周围型肺癌。

知识点

肿瘤伴发综合征

除肿瘤本身局部侵犯、压迫,远处转移引起的症状之外,由肿瘤细胞分泌的多种不同生物活性物质可引起一系列特殊的症状,称之为肿瘤伴发综合征(para-neoplastic syndrome)。

思路3:对怀疑肺癌患者的体格检查应注意哪些方面?

应注意触诊双颈部及锁骨上区,是否有可触及的肿大淋巴结及肿大淋巴结的部位、大小、质地、活动度、与周围组织的关系、是否有压痛;肺部查体按照视、触、叩、听的原则,应注意双侧肺部呼吸动度是否一致,肋间隙是否饱满甚至膨出,双肺野触觉语颤是否对称,叩诊音是否有浊音或实音,呼吸音是否减弱或消失等;其他体征应注意是否有杵状指(趾),主要承重骨,如椎骨,是否有压痛、叩痛等。因 SCLC 脑转移的风险较高,故查体中应对神经系统的相关体征加以检查,如患者神志是否清晰,双侧瞳孔是否等大等圆,瞳孔直、间接对光放射是否灵敏,四肢肌力级别、肌力是否对称等。

思路4:患者确诊疾病最需要的检查是什么?

病理诊断是确诊疾病的最终标准。本例患者胸片显示肿物位于右肺门处,且右肺上叶支气管狭窄,考虑肿物为中央型,故首选支气管镜检查,活检组织,获得病理诊断。此外,虽然部分肺癌为周围型病变,不能由内镜直接看见,但通过细胞学刷检及细支气管肺泡灌洗,也可取得50%~60%的诊断率。其他方法还包括CT引导下肺穿刺活检、浅表淋巴结穿刺/切除活检、纵隔镜活检、胸腔镜、胸腔积液细胞学检查及怀疑转移的部位的活检等。

第二次门诊记录

纤维支气管镜检查结果(图14-1):顺利进入气管,隆突锐利,搏动存在。左主支气管、右主支气管、中间支气管、右肺中叶、右肺下叶、左肺上叶、左肺下叶支气管管腔通畅,黏膜光滑。右肺上叶开口及开口内见外压性新生物伴管腔狭窄,咬检,并予局部喷洒麻黄碱5ml止血治疗。活检病理:(右肺上叶)符合小细胞癌。

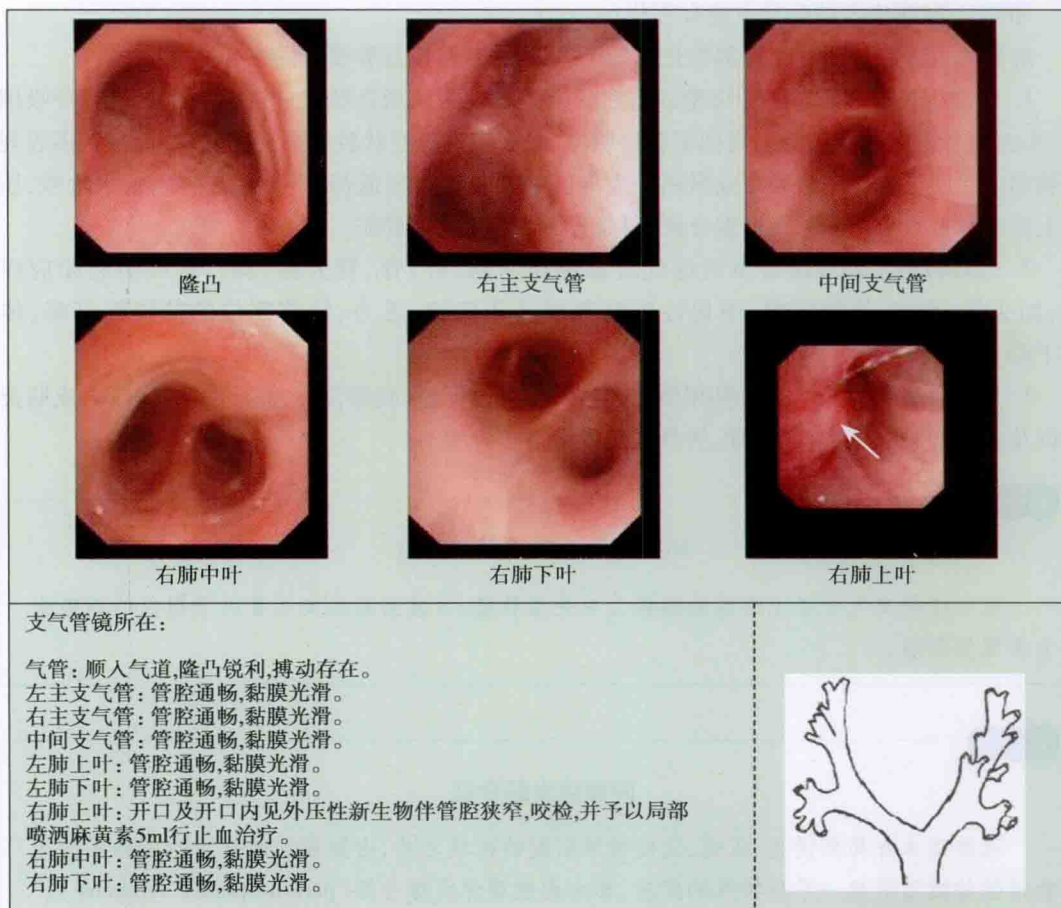


图 14-1 右肺上叶小细胞肺癌支气管镜表现

【问题 2】患者已经明确病理诊断, 下一步还应该进行哪些检查?

思路 1: 为判断患者病情严重程度、指导下一步治疗, 还应进行与分期有关的检查, 其中包括局部分期检查, 即胸部增强 CT 扫描, 以及全身分期检查, 包括全脑增强 MRI (排除脑转移)、全身骨显像 (排除骨转移)、上腹部增强 CT (排除肝脏及肾上腺转移等)。有条件者可行全身 PET/CT 检查。

对血常规检查发现有核红细胞、中性粒细胞减少或血小板减少且没有其他部位转移证据的患者, 可考虑行骨髓活检。骨髓转移在 5% 的广泛期 SCLC 患者中表现为唯一的转移部位。

此外, 锁骨上区由于血管、肌肉、骨骼等正常组织较为集中, 且 CT 扫描中碘造影剂通过锁骨下静脉时常产生伪影, 对判断该区域淋巴结转移造成一定困难, 而颈部、锁骨上区超声检查有助于弥补 CT 检查在此方面的不足, 且可以同时怀疑有转移的淋巴结进行超声引导下的穿刺活检病理检查, 提高锁骨上区淋巴结转移诊断的准确性。

思路 2: 为发现患者可能存在的内科并发症以及评估对下一步治疗的耐受性, 还应检查血常规、血生化常规、大小便常规、心电图、肺功能等。而肿瘤标记物的检查可作为患者疾病的诊断与鉴别诊断、治疗效果及治疗结束后随访中的参考。

知识点**肿瘤标志物**

是指由肿瘤细胞直接产生或由非肿瘤细胞经肿瘤细胞诱导产生的物质。对于肿瘤标志物的检测可对肿瘤存在、发病过程及预后作出判断。其中, 神经特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 是 SCLC 较为特异的肿瘤标志物。



入院后检查情况

常规检查:WBC $5.6 \times 10^9/L$, Hb 13.6g/L, PLT $309 \times 10^9/L$, ALB 40.7g/L, Ka^+ 4.5mmol/L, Na^+ 141.0mmol/L, NSE 56.5ng/ml ↑。大小便常规、心电图、肺功能均无临床意义上的异常。

胸部增强 CT 显示:右上肺右肺门旁见不规则肿块影,分叶,增强后不均匀强化,横断面最大径约 8.9cm×9.0cm。右肺上叶支气管不同程度狭窄,远端肺内见多发斑片状模糊影,肿块与右肺动脉关系密切。上腔静脉形态不规则。纵隔右侧上、下气管旁,血管前淋巴结和右肺门多发肿大淋巴结影,大者约 4.9cm×3.3cm,可见强化。右侧胸腔见少量积液;心包影增厚,可疑少量积液。(图 14-2、图 14-3)

上腹部增强 CT 未见占位病变。

脑 MRI 未见转移病灶。

全身骨显像示:全身骨骼显影清晰,未见异常浓聚。

彩超检查示:双颈部、锁骨上区未见明显肿大淋巴结回声。CDFI 未见异常血流信号。

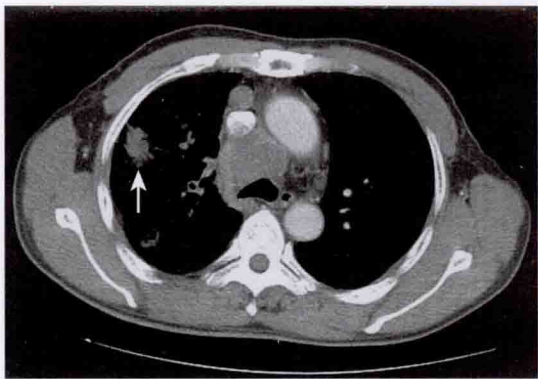


图 14-2 胸部增强 CT(纵隔窗)

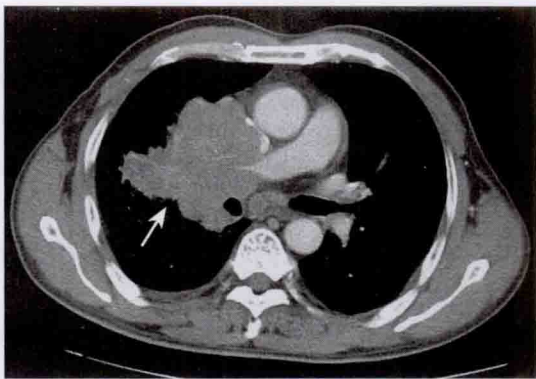


图 14-3 胸部增强 CT(纵隔窗)

【问题3】结合患者病史及已有辅助检查,患者可以做出何种临床诊断?

思路1:根据已完成的临床检查项目,患者目前可以确诊为右上肺小细胞癌,局限性。

知识点

局限性及广泛期的定义

1973年美国退伍军人医院分期系统将 SCLC 分为局限性或广泛期,2010年由国际肺癌研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)修订的肺癌 TNM 分期第七版已用于指导 SCLC 的治疗和预后,因此局限性及广泛期的定义作了相应的调整。局限性定义为肿瘤局限于一侧胸腔、同侧肺门、双侧纵隔、同侧锁骨上区,且除外恶性心包积液或恶性胸腔积液等情况。简单而言,局限性即所有肿瘤体积能够被一个放疗野所包括;而广泛期 SCLC 目前定义为 IV 期或是多发肺内转移结节和(或)肿瘤病灶、转移淋巴结靶区过大而难以耐受根治性放疗。

思路2:尽管美国退伍军人医院 SCLC 分期系统简单易用,但比较笼统,“局限性”这个说法实际上包括了具有显著异质性的一大类患者,因此不能对具体患者做出个体化的治疗选择及准确反映患者的预后情况。而且对原发病灶对侧肺门、锁骨上区淋巴结转移的情况划分为局限性或广泛期存在争议,以至于影响到进一步治疗选择是根治性或姑息性。

随着分期检查方法的完善,治疗方法的进步,以及对疾病的认识不断加深,国际肺癌研究联



盟(IASLC)推荐在日常诊疗和临床研究中 SCLC 同样应该参照美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer Staging, AJCC)及国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC) TNM 分期法进行分期(见第十三章第一节附:IASLC 国际肺癌第7版 TNM 分期)。因此,局限期即包括任何 T、N 及 M0 的情况,而广泛期则包括了任何 T、N 及 M1a/1b 的情况。

总之,对肺癌的完整诊断必须包括定位、定性、定量三方面,即描述原发肿瘤所在左、右肺及上、中、下具体肺叶,具体病理类型及 TNM 分期。

因此,本例患者进一步行 TNM 分期后的临床诊断为:右上肺小细胞癌 T4N2M0,ⅢB 期。

【问题4】患者诊断明确,下一步将怎样决定治疗策略?

思路1:对于恶性肿瘤患者,目前主张采用基于循证医学证据的多学科综合治疗,以取得最好的治疗效果并尽量减少治疗的毒副作用,保证患者生活质量。

美国国立综合癌症网(national comprehensive cancer network, NCCN)基于循证医学证据制订的各种癌症治疗指南得到了世界范围肿瘤科医生的认可,是最权威的制订肿瘤治疗策略的依据。

此外,患者的合理治疗意愿及具体身体情况也是决定治疗策略的参考因素。

知识点

循证医学及证据分级

循证医学(evidence-based medicine, EBM)即本着对病人个体的医护目的,将目前所能获得的最佳临床研究证据加以尽责地、明白地和明智地应用。

按质量和可靠程度大体可将循证医学证据分为以下五级(可靠性依次降低):

一级:按照特定病种的特定疗法收集所有质量可靠的随机对照试验后所作的系统评价或荟萃分析。

二级:单个的样本量足够的随机对照试验结果。

三级:设有对照组但未用随机方法分组的研究。

四级:无对照的系列病例观察,其可靠性较上述两种降低。

五级:专家意见。(个人经验性意见)

思路2: SCLC 恶性程度高,生物学行为表现为生长迅速,易于发生区域淋巴结甚至远处转移。因此,患者就诊时多已无手术适应证。而全身化疗联合胸部放疗的综合治疗是大多数局限期 SCLC 的首选治疗方案。

【问题5】患者治疗策略确定为胸部放疗联合化疗的综合治疗,但放疗与化疗应该怎样配合?

思路1:胸部放疗与化疗的组合方式有多种,包括同步放化疗、序贯放化疗等,根据现有的循证医学证据, NCCN 治疗指南推荐对 SCLC 行同步放化疗。

思路2:在化疗中何时加入胸部放疗能取得最佳疗效?

放射肿瘤学界中多数观点支持放疗尽早开始,除注册临床研究之外,日常临床实践中诱导化疗最多不应超过2疗程,之后即应开始同步放化疗。 NCCN 治疗指南推荐在第1疗程或第2疗程化疗的同时即开始放疗。

【问题6】由于 SCLC 对化疗敏感,大多情况下诱导化疗后肿瘤即可迅速退缩,此时胸部放疗的靶区应包括化疗前的原发病灶范围还是可以只照射化疗后残留的原发灶?而 SCLC 恶性度高,易于发生纵隔淋巴结转移,对于未发生淋巴结转移的纵隔区域是否也应该预防性照射?

思路:基于已有的临床研究证据,在临床实践中可以只照射诱导化疗后残留的原发肿瘤范围,且不用预防照射未发生淋巴结转移的纵隔、锁骨上区域,由此造成的照射范围以外的局部、



区域失败概率较低,而放疗副作用比照射化疗前原发病灶范围及预防照射纵隔淋巴结引流区所引起的副作用低。但对于已有淋巴结转移的区域,即使诱导化疗后该区域淋巴结完全缓解,也应该照射该淋巴结所在的完整结区,原发病灶同侧肺门区应常规给予照射。

【问题7】局限性 SCLC 的胸部放疗的剂量-分割方式的选择?

思路:目前 NCCN 治疗指南根据已有的临床研究资料,推荐局限性 SCLC 的胸部放疗可以采用 45Gy/30 次,2 次/日,5 日/周的加速超分割放疗方案,或 60~70Gy/30~35 次,1 次/日,5 日/周的常规分割放疗方案。这两种治疗方案各有利弊,而最佳的剂量-分割方式目前仍在继续探索中。

知识点

剂量-分割方式

常规分割:一般为 1.8~2Gy/次,1 次/日,5 日/周。

超分割:相比常规分割而言,单次剂量较小而放疗分次数多,总治疗时间不变而放疗总剂量增加。

加速分割:相比常规分割而言,总治疗时间缩短,而放疗分次数、总剂量、单次剂量不变或减少。

【问题8】局限性 SCLC 的化疗方案及化疗方式的选择?

思路1:目前已明确多种化疗药物对 SCLC 有效,包括阿霉素、环磷酰胺、依托泊苷、铂类、紫杉类、伊立替康、吉西他滨等。而临床研究表明在初治的 SCLC 患者中,联合化疗方案较单药化疗方案疗效更好。因此局限性 SCLC 初治患者目前多采用联合化疗方案。

思路2:联合化疗较单药化疗能对 SCLC 产生更好疗效,但联合化疗采取交替化疗、提高化疗剂量强度及维持化疗等治疗方式均未能显著改善局限性 SCLC 的预后。此外,临床研究还表明同步放化疗较序贯放化疗治疗 SCLC 效果更佳,因此,在应用化疗的同时必须要考虑到与胸部放疗相配合的问题。由于蒽环类药物如阿霉素等在放疗时同步使用会加重对心脏的毒性,因此,目前依托泊苷(etoposide)联合顺铂(cisplatin)的 EP 方案常作为初治局限性 SCLC 化疗的标准一线方案。

住院后治疗

入院后该患者经多学科讨论,临床诊断明确为右上肺小细胞癌 T4N2M0,ⅢB 期(UICC/AJCC 2009),无手术适应证。治疗方案定为第 2 疗程诱导化疗后行根治性胸部放疗联合同步化疗。具体为:依托泊苷(etoposide)100mg/m² d1~3 联合顺铂(cisplatin)80mg/m² d1(EP 方案),每三周重复,共 4 个疗程。胸部放疗与第 3 疗程 EP 方案同时开始,放疗靶区的大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV)为诱导化疗后残留原发灶及肺门、纵隔阳性淋巴结;原发灶的临床靶体积(clinical target volume, CTV)为 GTV 外扩 0.8cm 并人工修回扩入大血管、骨骼内的体积,淋巴结的 CTV 为病灶同侧肺门区及纵隔、锁骨上阳性淋巴结区域,对未发生转移的纵隔、锁骨上淋巴结区域不做预防性照射。而计划靶体积(planning target volume, PTV)为上述 CTV 考虑摆位误差及生理活动度后外扩所得。采用加速超分割放疗,处方剂量给予 PTV 照射 45Gy/30 次,2 次/日(2 次间隔≥6 小时),5 日/周。同时保证双肺、脊髓、心脏等正常器官受照剂量不超过其耐受剂量。

【问题9】肺癌患者在胸部同步放化疗期间应注意什么?

思路1:放疗联合同步化疗的毒副反应较单纯放疗或化疗大,会对患者带来一些非血液学及血液学毒副反应,对此应当引起重视,以保证治疗顺利完成。常见的毒副反应及防治办法如下:



1. 急性放射性食管反应 在采用加速超分割放疗联合同步化疗的患者中较为常见,常出现于放疗2周,表现为胸痛,为尖锐刺痛,吞咽时症状加重。一般可予少量表面麻醉剂餐前口服,症状较重者应考虑使用止痛药物及静脉营养。

2. 急性放射性肺反应 多数与放疗中双肺受照的体积和剂量有关,因此,制订放疗计划时应仔细勾画放疗靶区并对双肺受照剂量-体积进行严格控制。少数与患者个体对放射线的敏感性有关。症状轻微者表现为偶尔干咳,严重者表现为咳嗽、咳痰,胸闷气促甚至呼吸困难,可伴随感染而出现发热、咳黄脓痰等。症状轻微者可予观察或止咳对症处理,症状较重者应予吸氧、足量激素治疗并缓慢减量,合并感染者应根据细菌培养及药敏试验选择相应的抗生素。

3. 急性血液学毒性 在同步放化疗的患者中较常见,可表现为白细胞、中性粒细胞、血小板计数及血红蛋白含量的一种或几种降低,治疗期间应每周复查血常规,视情况予升白细胞、血小板、血红蛋白治疗,必要时申请输成分血。

思路2:注意肿瘤对放化疗的反应,特别是在放化疗开始时合并有明显肺不张或肿瘤体积较大者,在放化疗中应每周复查胸部正侧位片,了解肺复张及肿瘤退缩情况。如治疗中肺完全复张或肿瘤明显退缩者,应考虑重新模拟定位制订放疗计划以尽量准确照射肿瘤并减少正常器官受照剂量。

知识点

放疗反应及评价标准

放疗反应可分为急性和后期反应。急性反应一般指放疗第1天至第90天这段时间的反应,之后则为后期放射反应。急性和后期放疗反应可采用 RTOG/EORTC 标准进行定量评价。此外,放化疗期间的毒性反应也可采用不良反应通用术语标准(common terminology criteria for adverse events,CTCAE)进行定量评价。

第三次门诊记录

患者胸部放疗及4疗程化疗结束后一个月复查,胸部增强CT示:右上肺右肺门旁软组织密度片状影,较第一次CT片所示病灶明显缩小,右肺门、纵隔多发淋巴结影,大者约0.9cm×0.8cm,较前明显缩小,双侧胸腔未见积液。(图14-4、图14-5)

上腹部增强CT示:未见明显占位病变。

脑MRI未见明显转移病灶。

全身骨显像示:全身骨骼显影清晰,未见明显异常浓聚。

NSE:10.6ng/ml(正常)。

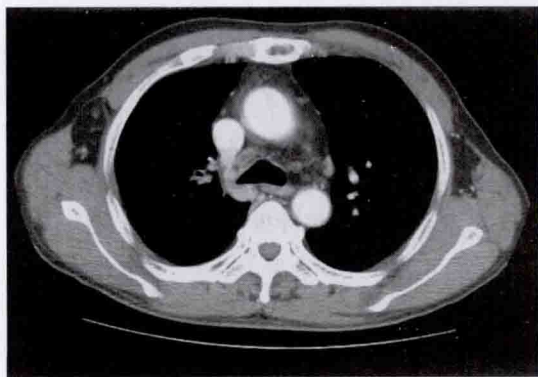


图14-4 胸部增强CT(纵隔窗)

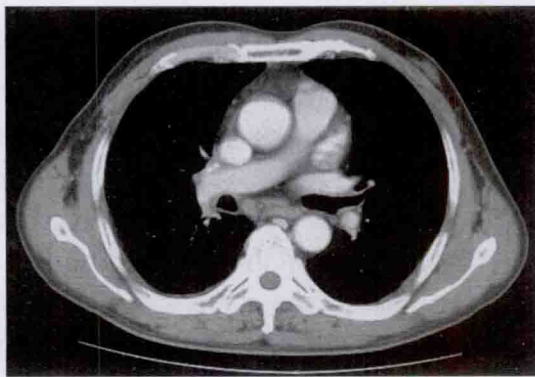


图14-5 胸部增强CT(纵隔窗)

**【问题 10】该患者疗效判断为完全缓解,下一步应该采取何种治疗措施?**

思路 1:随着综合治疗的进步,局限期 SCLC 患者生存率提高,随之而来的脑转移发生的概率也相应提高。有报道显示在 SCLC 确诊后 2 年内脑转移的累积发生率可高达 50% ~ 80%。

思路 2:为什么患者生存率提高的同时会伴随着脑转移发生率的增加?

这是由于血脑屏障的存在,常规化疗药物难以有效进入脑组织,于是脑组织就成为潜在的脑部微小转移病灶的“庇护所”,因此长期存活的患者更有机会发生脑转移。

目前已有循证医学证据显示对经过放化综合治疗后疗效评价达到完全缓解及部分缓解的患者行预防性全脑照射(prophylactic brain irradiation, PCI)可以有效降低脑转移的发生率,同时提高长期生存率。

思路 3:“预防性全脑照射”从逻辑上讲,并非真正起到“预防”脑转移发生的作用,其原理是消灭脑内可能已经存在但尚不能被发现的微小转移病灶。

思路 4:既然 PCI 的作用是消灭脑内微小转移病灶,是不是照射剂量越高越好?

照射剂量需要考虑脑组织的耐受剂量及长期存活的生活质量。此外,尽管理论上提高照射剂量可以降低脑转移发生率,但临床研究表明高剂量的照射和较低剂量相比并未明确降低脑转移发生率和提高生存率,但神经毒性发生率较高。因此,目前 NCCN 治疗指南推荐局限期 SCLC 行 PCI 剂量的标准为 25Gy/10 次或 30Gy/15 次,但从方便患者及经济实用的角度来说,前者是较好选择。

门诊治疗记录

患者采用面罩固定,常规 X 线模拟定位,靶区包括了全脑并尽量避开眼球。等中心左右对穿野照射,处方剂量 25Gy/10 次,1 次/日,5 日/周。

【问题 11】在全脑放疗期间有哪些注意事项?

思路 1:由于放疗期间可能引起急性脑水肿,严重者可能引起颅内高压、脑疝,因此在放疗同时必须使用脱水剂如 20% 甘露醇以及皮质激素等,以保证放疗期间不产生脑水肿的临床症状。

思路 2:成人造血系统主要依赖于扁骨骨髓,其中颅骨骨髓占人体骨髓的 12%,故全脑放疗期间应注意复查血常规,至少每周一次,必要时予相应对症治疗。

思路 3:全脑放疗不能与化疗同时进行。有研究表明 PCI 与化疗叠加会导致严重的血液学毒性及神经系统后期毒性。

【问题 12】患者放化疗全疗程结束后应怎样进行随访?

思路:患者在治疗全部结束后 1 个月进行第一次随访并全面评估治疗效果。由于患者在治疗后的 2 年内为局部或远处治疗失败的高危时间段,因此建议这段时间内每 3 个月复查一次,复查内容包括体格检查、胸部及上腹部增强 CT 扫描,必要时予脑增强 MRI、骨显像检查。此后可以每半年复查一次。治疗结束 5 年后可以每年复查 1 次。

【问题 13】其他分期的局限期 SCLC 的治疗原则?

思路 1:由于 SCLC 生物恶性度高,易于局部侵犯及远处转移,因此患者就诊时多已非早期,失去手术机会。但仍有少数,约 5% 的 SCLC 患者能够得到早期确诊,确诊时的临床分期为 T1-2N0M0,对这部分患者的治疗选择:

1. 根治性肺叶切除术加纵隔、肺门淋巴结清扫术。根据术后病理确定下一步治疗:

- (1) 完全切除,纵隔淋巴结阴性:辅助化疗 4 ~ 6 疗程。
- (2) 完全切除,纵隔淋巴结阳性:照射纵隔淋巴结引流区联合 EP 方案同步化疗。

2. 如患者拒绝手术,或身体状况不能手术,可行同步放化疗。

思路 2:一部分患者就诊时表现为孤立肺内结节病灶,手术治疗后确诊为 T1-2N0M0 的



SCLC,其术后治疗原则同上。

思路3:对于上述早期 SCLC 根治术后的患者,辅助化疗后仍推荐行 PCI。

思路4:目前的临床研究表明分期超过 T1-2N0M0 的 SCLC 患者不能从手术中获益,因此在除外注册临床实验的日常诊疗中,对于这部分患者应该行根治性放化疗。

(陈 明)

第二节 广泛期小细胞肺癌

小细胞肺癌与吸烟关系密切,其肿瘤倍增时间短、生长分数高,在早期即可出现广泛转移。其组织病理学特点为肿瘤细胞呈圆形、卵圆形或纺锤形,细胞边界不清,胞浆缺乏、染色质呈细团粒状结构、核仁消失或不明显,核分裂象常见。此外,约 30% 的 SCLC 尸解可以发现肿瘤病灶局灶性地向非小细胞肺癌分化。在其肿瘤标志物中,角蛋白(Keratin)、上皮膜抗原(epithelial membrane antigen)、甲状腺转录因子-1(TTF-1)、嗜铬粒蛋白 A(chromogranin A)、神经烯醇化酶(NSE)、神经细胞黏附分子(N-CAM/CD56)、突触素(synaptophysin)等表达多为阳性。SCLC 既往广泛应用的美国退伍军人协会分期系统,将其分为局限期及广泛期,目前广泛期 SCLC 的定义为Ⅳ期或是多发肺内转移结节和(或)肿瘤病灶、转移淋巴结靶区过大而难以耐受根治性放疗(具体见本章第一节)。

【诊疗过程】

学
习
笔
记

(1) 详细询问患者病史,重点包括呼吸系统的症状、体征、发生时间、持续时间、加重缓解因素及有无吸烟史等。同时因 SCLC 容易伴发副瘤综合征,需注意询问和检查患者有无副瘤综合征的相关症状和体征,如有无下肢近端的肌无力(Lambert-Eaton 综合征);多发感觉及运动功能障碍(脑脊髓炎);满月脸、向心性肥胖、高血压、糖尿病(库欣综合征);少尿、低钠血症、神志淡漠、精神异常等(抗利尿激素分泌异常综合征)。

(2) 注意患者既往的相关实验室检查结果,注意血钠、尿钠等指标。

(3) 常规的血常规、肝肾功检查,有条件的单位可行血清肿瘤标志物检查,主要为 NSE。

(4) 影像学检查包括:胸部及上腹部增强 CT(包括肝及肾上腺位置)、头部增强 MRI、核素骨扫描,如患者经济条件允许,可行全身 PET-CT 检查,同时联合头部增强 MRI,以明确肿瘤侵犯及转移的范围。

(5) 组织病理学检查包括:痰查脱落细胞、纤支镜活检、肿瘤经胸壁穿刺活检、纵隔镜、超声内镜引导下的经支气管针吸活检(EBUS-TBNA)。

(6) 询问是否有其他内科合并症。

(7) 根据各项检查资料及一般体能状态,明确患者分期,制订治疗方案。

(8) 广泛期 SCLC 的治疗以全身化疗为主,对于同时伴有脑转移的患者,依据其是否伴有脑转移导致的神经系统症状,而设定全身化疗与脑部放疗的次序。

(9) 对于一线化疗后转移肿瘤病灶达到或接近完全缓解(complete response, CR)的患者,可针对其原发残留病灶进行放疗。

(10) 一线治疗有效的患者可以考虑行预防性全脑照射(prophylactic cranial irradiation, PCI)。

(11) 对于骨转移引起的骨痛,脊髓压迫、阻塞性的肺炎及脑转移可以进行姑息性放疗。

(12) 治疗后给予患者疗效评价,并给予健康指导,定期随访。



临床病例

患者女,58岁,工人,因“咳嗽、咳痰1⁺月,乏力、纳差10⁺天”入院。

1⁺月前患者受凉后出现咳嗽、气紧伴有咳白色泡沫痰,偶伴有痰中带血丝,无心慌、胸闷,无潮热、盗汗等症状,于外院考虑肺部感染行抗感染治疗2周,症状无明显缓解。入院前10⁺天出现乏力、纳差、神志淡漠,不伴有头晕头痛、恶心呕吐、腹痛腹泻,不伴昏迷抽搐等症状,近一周患者体重增加4kg。患者既往有吸烟史(100年支),无饮酒史,否认乙肝、结核等传染病史。入院查体:ECOG PS 3分,生命体征平稳,双肺底可闻及少量干湿啰音,心音正常、心界不大,肝脾未扪及,四肢肌力及肌张力正常,双下肢无水肿,腹部移动性浊音阴性。余查体未见异常。患者于外院行胸部增强CT示:右肺下叶支气管开口部位软组织占位伴强化约4cm×3cm,伴有周围肺组织的阻塞性肺炎;右肺下叶后基底段另见结节样病灶约2cm×1cm;右侧肺门、纵隔及隆突下多发肿大淋巴结。

【问题1】该患者可能的诊断是什么?

思路:该患者起病较急、病程较短,起病以呼吸系统症状为主要表现,首先考虑呼吸系统的感染性病变及结核等良性病变。但患者于院外行抗感染治疗2周症状无明显缓解,且其无潮热、盗汗等结核伴随症状,此时需高度警惕恶性疾病的可能,加之患者有长期吸烟史的危险因素,胸部增强CT发现肺内占位性病变,进一步增加了其肺癌诊断的可能性。

此外,患者症状呈进行性加重,出现乏力、神志淡漠等神经精神症状,应考虑有肿瘤脑转移及水电解质紊乱的可能,但患者不伴有颅内高压及神经定位症状及体征,因此水电解质紊乱的可能性更大。患者的临床症状符合低钠的表现,但患者不伴有恶心呕吐、腹痛腹泻,考虑电解质丢失可能性较小,此时应考虑其有副瘤综合征——抗利尿激素分泌异常综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)的可能。

知识点

肺癌的临床特点

1. 长期的吸烟史是肺癌的危险因素。
2. 肺癌的临床症状较为复杂,患者出现症状的早晚及严重程度与肿瘤的病理类型、发生部位、远处转移情况、并发症发生情况、副瘤综合征的发生情况及患者的耐受程度相关,依据其症状发生的部位和发生原因可分为肺内及纵隔病变导致的肺内症状,以及由肺外转移病灶或副瘤综合征所致的肺外症状。其中肺内症状多为非特异性,临床上常见的为咳嗽、咳痰、痰中带血丝、咯血、气紧、声嘶等,以上症状同肺部感染不易区分,但如抗感染2周,症状无明显缓解的患者需高度警惕为肺癌。
3. 肺癌可伴发多种副瘤综合征,其中与SCLC相关的常见副瘤综合征包括:SIADH—由于肿瘤组织大量分泌抗利尿激素或具有抗利尿作用的多肽物质导致,其主要临床特点为顽固性的低钠血症,尿渗透压大于血浆渗透压,患者出现少尿、血钠降低、神志淡漠、精神差等;Lambert-Eaton综合征—由于自身抗体直接抑制了神经末梢突触前的压力门控钙通道,从而导致了肌无力症状,多累及下肢近端的肌群;脑脊髓炎—因肿瘤抗原导致的交叉免疫反应(anti-Hu),而使神经元RNA绑定蛋白出现免疫损伤,从而导致多发的感觉及运动功能障碍;库欣综合征—因肿瘤异位分泌肾上腺皮质激素而导致。

**【问题2】该患者入院后还需进行哪些检查？**

思路：除血常规、大小便常规、肝肾功等检查外，该患者考虑为肺癌可能性大，需对肺癌容易转移的相关器官组织进行检查以明确患者分期，同时需对肿瘤组织活检以明确病理学类型。用于患者分期的相关检查包括：增强胸部CT、上腹部增强CT（明确肝脏及肾上腺有无肿瘤转移）、脑增强MRI或CT（明确有无颅内转移）、全身骨核素扫描（明确有无骨转移）；如其经济条件允许，可行全身PET-CT+脑增强MRI；此外可行肿瘤标志物的检测，常用的肺癌肿瘤标志物包括癌胚抗原（CEA）、细胞角蛋白19可溶性片段（CYFRA21-1）及NSE。用于病理学确诊的检查：因患者肺部占位位于右肺上叶支气管开口处，预期纤支镜活检获得病理学标本可能性大，故纤支镜活检为合理的检查选择。该患者考虑合并有抗利尿激素分泌异常综合征的可能，故需行相关检查以明确诊断，如血钠、尿钠、血浆渗透压、尿渗透压等。

患者入院后行纤支镜活检示左肺上叶支气管开口处管腔狭窄，管腔内见菜花样异物，质脆，触之易出血。病理检查示：查见异型细胞，PCK少部分细胞点状（+）、EMA部分细胞（+）、CD56（+）、CgA少部分细胞（+）、Syn（+）、TTF-1（+）、NSE（+）、Ki-67阳性率约为70%，考虑为小细胞癌；脑增强MRI示：颅内多发占位病灶，伴有强化，病灶周围水肿不明显，考虑肿瘤转移病灶可能性大；上腹部CT及骨扫描未见异常；血电解质示：钠102.5mmol/L、氯78.7mmol/L；尿钠35mmol/L、血浆渗透压260mOsm/L；肿瘤标志物示：NSE 370.00ng/ml。

知识点**肺癌的检查**

1. 组织病理学诊断是恶性肿瘤确诊的依据，也是肿瘤非手术治疗的前提。

常用于肺癌的组织病理学检查包括：痰细胞学检查，一般连续3天留取清晨深咳痰液进行痰细胞学涂片；纤支镜活检；对于外周性占位病变，可行经胸壁肺内肿物穿刺针吸活检术（TTNA），但其可引起穿刺后血气胸以及肿瘤播散转移的可能，故不作为有手术指征患者的常规检查手段；对于纵隔淋巴结明显肿大，而肺内原发灶不明显或不易取得病理组织的患者，可考虑行纵隔镜活检及超声内镜引导下的经支气管针吸活检术（transbronchial needle biopsy, TBNB）。

2. 肺癌患者无论有无手术的可能，皆需行全身的分期检查。除双肺及纵隔外，骨、脑、肝、肾上腺等也是肺癌容易发生转移的器官，因此相关的影像学检查应包含上述部位：胸部及上腹部增强CT、脑增强MRI及骨扫描；如患者经济情况允许也可行全身PET-CT检查，但PET-CT对颅内肿瘤的检出率较低，故脑增强MRI还是需要进行；血清肿瘤标志物不能确诊肺癌，但可以监测疗效并作为治疗后追踪早期复发的指标，临床上常用的包括CYFRA21-1（非小细胞肺癌，尤其是鳞癌）、CEA（腺癌）及NSE（小细胞癌）。

3. SIADH是由于肿瘤组织大量分泌抗利尿激素或具有抗利尿作用的多肽物质导致，其主要临床特点为顽固性的低钠血症，尿渗透压大于血浆渗透压，实验室检查可以发现血钠降低低于正常值，尿钠增高（常超过30mmol/L），血浆渗透压降低（常低于270mOsm/L），尿渗透压超过血浆渗透压。

【问题3】患者的诊断及分期

思路：根据患者的相关检查结果，考虑诊断为右肺下叶小细胞癌伴右肺门、隆突下及纵隔淋巴结、右肺内、多发脑转移，cT3N2M1b IV期，广泛期。



此外,患者有乏力、神志淡漠等神经精神症状,不伴有颅内高压及神经定位症状及体征,脑增强 MRI 示占位病灶周围水肿不明显,同时其血钠降低、尿钠升高。考虑肿瘤脑转移导致其精神症状可能性较小,而 SIADH 导致血钠过低可能是其主要原因。因此该患者还需诊断:SIADH,低钠血症。

知识点

SCLC 的分期

1. SCLC 有两套分期系统,分别是美国退伍军人协会的分期系统(将其分为局限期及广泛期)及 UICC/AJCC 的 TNM 分期系统。
2. 既往局限期定义为肿瘤局限于半侧胸腔并能被一个安全的放射野所覆盖;广泛期定义为肿瘤超出了半侧胸腔,有胸膜及心包膜受侵和(或)伴有远处转移。
3. 2010 年由 IASLC 修订的肺癌 TNM 分期第七版同样适用于 SCLC,因此目前 SCLC 的临床分期应首要参照肺癌 TNM 分期第七版。
4. 目前局限期定义为:能够接受根治性放疗的 I ~ III 期 SCLC,同时排除多发肺内转移结节和(或)肿瘤病灶、转移淋巴结靶区过大而难以耐受根治性放疗;广泛期定义为:IV 期或多发肺内转移结节和(或)肿瘤病灶、转移淋巴结靶区过大而难以耐受根治性放疗。

【问题4】该患者下一步的治疗方案

思路:该患者入院时 ECOG PS 评分为 3 分,全身化疗风险较大。分析其一般体能状态差的主要原因应为 SIADH 导致血钠过低,因此首要的治疗目标为积极纠正患者的低钠血症,使其一般体能状态有所恢复,从而为后续的全身化疗打下基础。纠正 SIADH 导致的低钠血症的内科治疗包括:严格限制患者每日水摄入量($<800 \sim 1000\text{ml/d}$);因患者血钠值过低,且已伴发神志淡漠等精神症状,因此可适当加用高渗 NaCl 溶液及呋塞米。

治疗 SIADH 的根本是治疗原发肿瘤,故待患者的血钠水平升高 $\geq 125\text{mmol/L}$ 和(或)一般情况有所好转后,应积极行抗肿瘤治疗。该患者为初治 IV 期,虽然伴有肿瘤脑转移,但影像学检查显示其转移灶周围无明显组织水肿,且患者无明显由肿瘤脑转移导致的神经系统症状,同时 SCLC 对初程化疗大多敏感,因此首要治疗应考虑全身化疗,而全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)可安排于化疗完成后,或患者神经系统症状加重时。

知识点

SCLC 的一线治疗

1. SIADH 的治疗 治疗 SIADH 的根本是治疗原发疾病,对于肿瘤导致的 SIADH 来说即为通过手术、放疗、化疗等手段控制原发肿瘤;严格限制患者每日的总摄入量($\leq 800 \sim 1000\text{ml}$);对于已有严重水中毒症状的患者,可使用呋塞米(袪利尿剂,排水多于排钠)及 3% 的高渗 NaCl 溶液,待血钠恢复至 125mmol/L 时,即可停用高渗 NaCl 溶液;可加用血管加压素受体抑制剂托伐普坦。
2. 目前最常用的广泛期 SCLC 一线化疗方案为依托泊苷联合铂类方案,共 4 ~ 6 周期。
3. 依托泊苷联合铂类方案中,铂类药物可以是顺铂或是卡铂,在 Meta 分析中两者的疗效相当,具体临床应用时根据患者的具体情况加以选择。卡铂在恶性呕吐、肾毒性及神经系统毒性方面的副作用更低,但其骨髓抑制的毒副作用更强。
4. 其他一线化疗方案还包括伊立替康联合铂类方案,日本完成的 III 期临床研究显示



伊立替康联合顺铂较依托泊苷联合顺铂在患者总生存方面有一定优势,但后续由美国完成的两项Ⅲ期临床研究却没有印证上述结果。

5. 虽然对于大多数肿瘤来说,ECOG PS $\leq$ 2分是全身化疗的前提条件,但对于广泛期SCLC来说,因肿瘤恶性程度高,生长及转移的速度较快,患者较差的一般体能状态通常都与其肿瘤负荷较大相关,加之SCLC对一线化疗的近期有效率较高,因此对该类患者,如能排除其他内科因素,虽然其一般体能状态较差,仍可试行化疗。

患者入院后给予严格限制每日摄入量(每日饮入及补液总量 $<1000\text{ml}$),并予以3%的高渗NaCl溶液缓慢输注,密切监测血清电解质的变化,经过2天的处理,其血钠恢复至 125mmol/L 以上,神志清楚,回答切题,一般体能状态有所恢复,ECOG PS 1~2分。其后给予依托泊苷 $100\text{mg}/\text{m}^2 \text{d}1 \sim 5$ +顺铂 $25\text{mg}/\text{m}^2 \text{d}1 \sim 3$,4周期化疗,2周期后影像学检查示患者肺内及颅内病灶明显减小减少,疗效评价为部分缓解(partial response, PR);4周期后影像学检查示患者肺内及颅内病灶进一步减小减少,疗效评价为PR(图14-6,图14-7)。



图14-6 患者化疗前后肺部病灶的变化情况

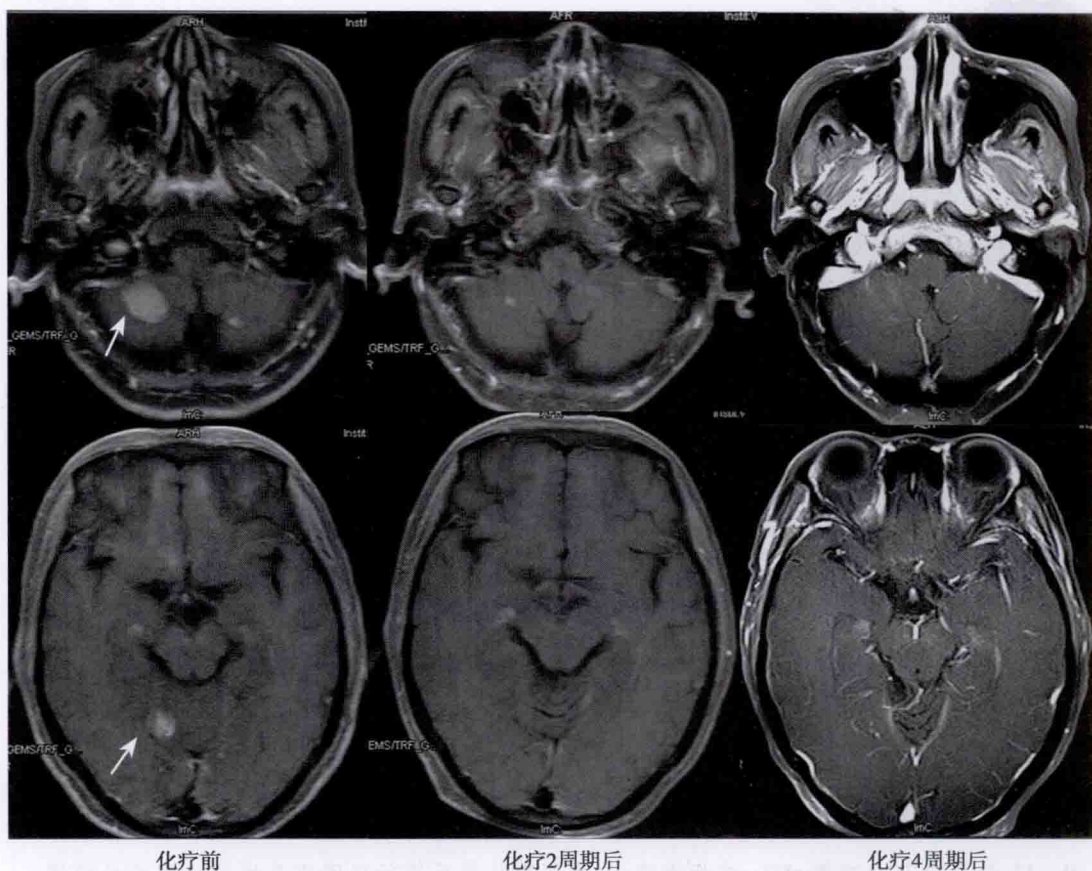


图 14-7 患者化疗前后脑转移病灶的变化情况 (T₁增强相,横断位)

【问题5】该患者的后续治疗及随访方案

思路:该患者4周期化疗后,肺内及脑肿瘤转移病灶疗效接近完全缓解 (complete response, CR),可考虑对肺原发病灶的残留部分进行放疗,以进一步提高疗效。此外,虽然患者脑转移病灶在化疗后影像学上几乎没有残留,但不能排除影像学的漏检及亚临床病灶的存在。因此,该患者可行 WBRT 已进一步控制颅内转移病灶。该患者的随访方案按照肺癌的常规随访方案进行随访,2年内每3个月随访一次,2~5年每6个月随访一次,5年后每年随访一次。

患者在化疗完成后,行胸部原发病灶及肺门、纵隔残留阳性淋巴结的局部放疗,放疗剂量 60Gy/30f。此外,胸部放疗后再完成 WBRT 30Gy/10f。其后患者进入临床随访 (图 14-8)。

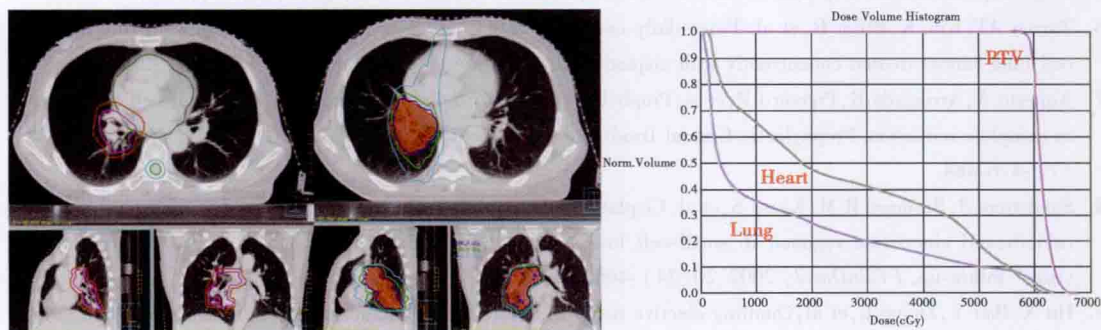


图 14-8 患者胸部放疗的靶区、剂量及 DVH 图
左:化疗前;中:化疗2周期后;右:化疗4周期后



知识点

广泛期 SCLC 的一线治疗有效后的治疗

1. 研究显示对于化疗后转移病灶疗效达到或接近 CR 的患者,原发灶的局部放疗可以进一步提高患者的中位生存期。
2. 对于初始无脑转移的广泛期 SCLC,在化疗后接近或达到 CR 的患者,可行预防性全脑照射(prophylactic cranial irradiation, PCI),其可降低 SCLC 脑转移的发生率。
3. PCI 的放疗分割方案:25Gy/10f、30Gy/10f、30Gy/15f、24Gy/8f 等。

【问题6】如该患者在后续的随访过程中(<6个月),又出现多发的肿瘤转移病灶,治疗方案如何确定?

思路:患者一线治疗6个月内肿瘤复发转移,可选用第三代化疗药物(拓扑替康、伊立替康、吉西他滨、多西紫杉醇、紫杉醇等)及替莫唑胺、口服依托泊苷单药化疗。

知识点

广泛期 SCLC 的二线治疗及整体预后

1. 小细胞肺癌对初始放化疗大多较敏感,但大多数患者最终还是死于肿瘤复发。
2. 如一线治疗6个月内肿瘤再次出现复发转移,可选用第三代化疗药物(拓扑替康、伊立替康、吉西他滨、多西紫杉醇、紫杉醇等)及替莫唑胺、口服依托泊苷单药化疗。
3. 如一线治疗6个月后肿瘤再次出现复发转移,仍可选用一线化疗方案化疗。
4. 广泛期 SCLC 一线联合铂类双药方案化疗的缓解率为 60%~70%,中位生存期为 9~11 个月,2 年生存率<5%,在标准的 4~6 周期化疗后进行巩固或是维持化疗并没能增加患者的生存率。

(卢 铀)

参考文献

1. Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez and Brady's Principle and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Philadelphia; LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2013.
2. 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等.肿瘤放射治疗学.第4版.北京:中国协和医科大学出版社,2008.
3. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet*, 2011, 378(9804):1741-1755.
4. NCCN 小细胞肺癌治疗指南: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf
5. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1):10-29.
6. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*, 1999, 340(4):265-271.
7. Auperin A, Arriagada R, Pignon J P, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*, 1999, 341(7):476-484.
8. Sundstrom S, Bremnes R M, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol*, 2002, 20(24):4665-4672.
9. Hu X, Bao Y, Zhang L, et al. Omitting elective nodal irradiation and irradiating post induction versus pre induction chemotherapy tumor extent for limited-stage small cell lung cancer: interim analysis of a prospective randomized noninferiority trial. *Cancer*, 2012, 118(1):278-287.
10. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming



- (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. J Thorac Oncol, 2007; 2(12): 1067-1077.
11. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol, 2007; 2(8): 706-714.
 12. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin-or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. J Clin Oncol, 2012, 30(14): 1692-1698.
 13. Noda K, Nishiaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2002, 346(2): 85-91.
 14. Lara PN, Jr., Natale R, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. J Clin Oncol, 2009, 27(15): 2530-2535.
 15. Hanna N, Bunn PA, Jr., Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 2006, 24(13): 2038-2043.
 16. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. J Clin Oncol, 1999, 17(7): 2092-2099.

项目	第一组	第二组	第三组	第四组
年龄	65.2	64.8	65.1	64.9
性别	男/女	男/女	男/女	男/女
分期	广泛期	广泛期	广泛期	广泛期
治疗	化疗	化疗	化疗	化疗
疗效	ORR	ORR	ORR	ORR
生存	OS	OS	OS	OS
毒性	CTCAE	CTCAE	CTCAE	CTCAE

【病例讨论】

患者，男，65岁，既往有高血压、糖尿病、冠心病史。因“咳嗽、咯血、消瘦”就诊。查体：消瘦，双肺呼吸音减低，右下肺可闻及湿啰音。胸部CT示：右下肺占位性病变，伴纵膈淋巴结肿大。血常规：血红蛋白80g/L，白细胞12.0×10⁹/L。血清肿瘤标志物：NSE 150ng/mL，Pro-GRP 1500ng/mL。病理检查：小细胞肺癌。诊断为：广泛期小细胞肺癌。治疗方案：化疗+放疗。随访：定期复查胸部CT、血常规、肿瘤标志物。

第十五章 纵隔肿瘤

纵隔位于两侧肺之间,以胸骨和胸椎为其前后界,内有許多重要器官,有大血管、气管、主支气管、心包、食管、胸腺及丰富的神经、淋巴和结缔组织。胚胎发育过程中发生异常或后天性囊肿或肿瘤形成,就成为纵隔肿瘤。

纵隔内肿瘤种类繁多,有原发的,有转移的。原发肿瘤中以良性多见,但也有相当一部分为恶性。据国内统计资料显示,纵隔肿瘤发病率以神经源性肿瘤占第一位,其次为畸胎类、胸腺肿瘤和甲状腺肿瘤,各种囊性肿瘤最少。

为标明病变在纵隔所在部位,临床上常把纵隔分为以下几个区域:①上下分界:以胸骨角平面为分界线,胸骨角平面以上为上纵隔,以下为下纵隔。②前后分界:以心包所占空间为界分为前后纵隔,心包前者为前纵隔,心包后者为后纵隔,心包位于中纵隔。在上纵隔有气管、食管、胸腺、大血管、胸导管、迷走神经、左喉返神经、膈神经及交感神经干;中部有心包、心脏、升主动脉、肺血管、上腔静脉下端、主支气管和膈神经,后部有降主动脉、奇静脉、胸导管、食管和淋巴结。此种区分对纵隔疾患的临床诊断及治疗有一定的意义。

按照解剖位置来划分,纵隔肿瘤中54%发生在前纵隔,20%在中纵隔,26%在后纵隔。常见者均有其好发部位(表15-1)。前纵隔有胸腺瘤、畸胎类肿瘤和胸内甲状腺瘤等。中纵隔有淋巴组织肿瘤、心包囊肿和支气管囊肿等。后纵隔有神经源性肿瘤、食管囊肿等。按年龄分,儿童中以神经源性肿瘤为多见,成人以胸腺瘤、淋巴瘤为多见。

表 15-1 纵隔各区的解剖结构和纵隔分类

	上纵隔	前纵隔	中纵隔	后纵隔
解剖结构	横 向 主 动 脉、大 血 管、胸腺、淋巴结	升 主 动 脉、腔 静 脉、胸腺	心、心包、气管、肺血管、淋巴结	交感神经链、迷走神经、食管、胸导管、降主动脉、淋巴结
纵隔肿瘤	淋巴瘤 甲状腺肿瘤 胸腺肿瘤 甲状旁腺肿瘤 气管圆柱瘤 支气管囊肿	淋巴瘤、畸胎瘤 胸腺肿瘤 生殖细胞肿瘤 副节细胞瘤 甲状腺肿瘤	淋巴瘤 类肉瘤病 (结节病) 心包肿瘤 血管肿瘤 气管肿瘤	神经源肿瘤 淋巴瘤 食管肿瘤 甲状腺肿瘤 脊柱肿瘤

【诊疗过程】

(1) 详细询问患者的症状学特征和发病过程,40%病例是无症状的,偶尔体检时发现。无症状者多为良性,而有症状者的病变多为隐匿恶性或恶性。60%患者的临床症状为肿瘤压迫或侵犯纵隔及周围组织结构造成的。

(2) 体检可有胸骨隆起,颈部或锁骨上淋巴结肿大,局限性哮鸣音或出现上腔静脉压迫综合征。注意颈部有无肿大的甲状腺和淋巴结,气管位置偏移,和端坐位颈静脉充盈程度。Horner综合征:注意瞳孔缩小、眼睑下垂和皮肤出汗情况。

(3) X线检查可见纵隔肿块阴影或囊性阴影。纵隔超声波检查有助于囊性和实性病变相鉴别,特别对紧贴胸骨后的肿瘤。CT和核磁共振检查可见纵隔占位病变。对疑有胸内甲状腺肿瘤病人,可做放射性碘示踪检查。

(4) 鉴别诊断时应考虑:肿瘤位于纵隔还是肺内或胸膜腔内。



(5) 纵隔肿块穿刺活检,细胞学及组织学检查可以明确诊断。

(6) 除恶性淋巴源性肿瘤适用放、化疗外,绝大多数原发性纵隔肿瘤只要无手术禁忌证,均应外科手术治疗。即使良性肿瘤或囊肿,由于其会逐渐长大,压迫邻近器官,甚至出现继发感染或恶变,均应手术。具体外科手术方式的选择可根据病人及肿瘤的特点选用常规开胸或微创胸腔。

(7) 恶性纵隔肿瘤若已侵及邻近器官无法切除或已有远处转移,则为手术禁忌,可根据病理给予放疗或化疗。

【临床关键点】

(1) 在治疗前纵隔肿瘤的性质往往较难确定,但大多数纵隔肿瘤有其独特的好发部位。因此临床医师根据肿瘤的部位、患者的年龄以及特征性症状(如重症肌无力与胸腺肿瘤的关系,多发神经纤维瘤病同时伴有后纵隔神经纤维瘤的关系),可以做出较准确的诊断。

(2) CT、MRI、PET-CT、细针穿刺活检以及血清生化检验学(如纵隔绒癌与 HCG 的关系)的应用,使纵隔肿瘤的诊断准确性有所提高。

(3) 所有具有纵隔肿块的患者治疗前均应进行评估,包括确定肿块的类型、病变的范围、肿瘤的组织学诊断以及疾病的分期,之后制订纵隔肿瘤的最佳治疗方案。

(4) 生殖细胞瘤和恶性淋巴瘤以外的纵隔肿瘤的治疗以手术为主,必要时在术前后辅以放疗和或化疗;局部晚期无法切除或已明确远处转移者,进行放化综合治疗。

(5) 肿瘤与周围组织粘连难以完全剥离者,行术前辅助放疗,DT 30 ~ 40Gy/3 ~ 4 周,放疗后 2 ~ 4 周手术。术后肿瘤残留者,应于瘤床放置金属标志,术后 2 ~ 4 周放疗。

(6) 精原细胞瘤、侵袭性胸腺瘤术后残留及不能手术患者,可给予根治性放疗,根据不同肿瘤分别予以不同剂量,DT 40 ~ 70Gy/4 ~ 7 周,并根据肿瘤退缩情况及时缩野。

(7) 当肿瘤侵犯重要脏器难以根治,或发生远处转移,以及严重内科疾病不能耐受高剂量放疗者,可以行姑息性放疗,DT 40 ~ 50Gy/4 ~ 5 周。

(8) 对于肿瘤发展迅速伴有上腔静脉压迫的急诊患者,经过集体讨论确定临床诊断后,可予以减症性放疗,DT 10 ~ 20Gy/1 ~ 2 周。

【问题 1】纵隔肿瘤的临床表现有哪些?

思路:临床上无症状的纵隔肿瘤以良性为多见,反之以恶性为多见。纵隔肿瘤中恶性者的临床症状要显著多于良性者。纵隔肿瘤常见症状和体征见表 15-2,其中以胸痛、咳嗽、气急、上腔静脉压迫综合征、Horner 综合征、声嘶和神经功能低下为多见。许多纵隔肿瘤可出现全身症状,有些肿瘤分泌激素可引发一些综合征(表 15-3)。

表 15-2 纵隔肿瘤常见症状和体征

症状	体征	症状	体征
胸痛	体重下降	吞咽困难	声带麻痹
气急	发热	盗汗	神经功能异常
咳嗽	喘鸣	声嘶	心包填塞征
疲劳	上腔静脉压迫综合征	痰血	心律不齐

表 15-3 纵隔肿瘤的全身综合征

肿 瘤	综合征
胸腺瘤	重症肌无力、红细胞再障、低丙种球蛋白血症、自身免疫病
霍奇金病	酒精诱发疼痛、Pel-Ebstein 发热
神经鞘纤维瘤	神经纤维瘤病(von Recklinghausen 病),骨关节炎
胸腺类癌	多发性内分泌肿瘤
神经母细胞瘤	斜视、眼肌痉挛、红细胞异常
神经鞘瘤	消化性溃疡

**【问题2】纵隔肿瘤与哪些疾病相鉴别?****思路:**

1. 中央型肺癌 咳嗽、咳痰等呼吸道症状,X线表现为肺门肿块,呈半圆形或分叶状。支气管检查常能见到肿瘤,痰中可查到肿瘤细胞。
2. 纵隔淋巴结核 多见于儿童或青少年,常无临床症状。少数伴有低热、盗汗等轻度中毒症状。在肺门处可见到圆形或分叶状肿块,常伴有肺部结核病灶。有时在淋巴结中可见到钙化点。鉴别困难时,可作结核菌素试验,或短期抗结核药物治疗。
3. 主动脉瘤 多见于年龄较大的患者。体检时可听到血管杂音,透视可见扩张性搏动。逆行主动脉造影可明确诊断。
4. 椎旁脓肿 椎旁脓肿位于脊柱两侧,呈对称性。X线检查可显示骨质破坏和畸形。结合临床表现即可确诊。
5. 纵隔转移性淋巴结肿大 结合恶性肿瘤的病史,伴有纵隔淋巴结肿大,往往呈多发的。

知识点**纵隔肿瘤与肺肿瘤的鉴别****纵隔肿瘤**

1. 瘤体中心在纵隔内
2. 瘤体和纵隔不可分
3. 不随呼吸运动
4. 咳嗽动作固定
5. 基底径为最大径
6. 与纵隔的交角:钝角
7. 有胸膜反折
8. 与肺裂无关,常“跨叶”

肺肿瘤

1. 肺内
2. 瘤体和纵隔可分
3. 与肺纹理方向运动一致
4. 咳嗽动作向肺门运动
5. 基底径小于肿瘤最大径
6. 锐角
7. 无胸膜反折
8. 跨叶少见

【问题3】纵隔肿瘤的检查?

思路1:根据胸片、胸透、CT和MRI等非创伤性检查方法,能获得纵隔肿瘤部位、大小、性质以及与周围组织和(或)器官关系的信息。

1. X线摄片和(或)透视能初步显示纵隔肿瘤所在部位、大小、密度。据此对大多数纵隔肿瘤来说,临床上能初步断定其来源和良恶性。

2. 胸部CT检查是判断纵隔内有无肿块的必需检查项目。CT能准确显示纵隔肿块的位置、大小、侵犯范围以及与周围组织和器官的关系,还能帮助区分肿块性质(如实质性、囊性或血管等),显示软组织肿块影的密度和均匀性。下述CT特性对判断纵隔肿块的性质十分有价值:肿块内有无钙化;组织密度是否均匀;有无多种组织来源成分的混合;用造影剂后肿块是否有强化。

3. MRI可以三维显示肿块与周围组织和器官的关系,精确显示血管、囊肿和脊髓。因此MRI在纵隔肿瘤诊断仍有一定价值。特别对判断纵隔占位是否来自于血管和后纵隔、是否沿椎间孔长入椎管内侵犯脊髓很有帮助。

由于纵隔肿瘤组织来源的复杂性,不同组织来源的肿瘤所需要的治疗策略和手段不一致,因此纵隔肿瘤特别是前纵隔肿瘤,通常需要明确肿瘤病理组织学诊断。

4. 在CT或彩超引导下进行针吸活检是一种简单而有效获得组织和细胞学的诊断方法。多数文献显示针吸活检诊断的准确性可达90%以上,是一种对多数纵隔肿瘤适合的初步诊断方法。



5. 纵隔镜适用于气管前、气管旁、左侧无名静脉及右侧支气管上动脉区肿大淋巴结的活检。对于隆突下、肺门及气管旁等处肿块,纵隔镜往往难以达到。对左下气管旁及胸骨后肿块,可采用相应的胸骨旁纵隔切开术检查。

6. 胸腔镜检查创伤较大,通常需要在双腔气管导管麻醉下施行。对后纵隔肿瘤有时颇为实用,但在后纵隔占位需行或拟行胸腔镜检查之前,应先排除此占位是来自主动脉搏动可能。

思路2:纵隔肿瘤的诊断检查见表15-4。

表15-4 纵隔肿瘤的诊断检查

一般检查	睾丸超声检查(生殖细胞瘤患者)
病史	淋巴造影(生殖细胞瘤患者)
体格检查(患生殖细胞瘤的男性患者应做睾丸的全面检查)	实验室检查
放射检查	全血细胞常规检查、血液生化检查、尿检查
常规	AFP、CEA(生殖细胞瘤患者)
胸部X光片	乙酰胆碱酯酶受体放免测定(胸腺瘤患者)
胸部CT	特殊检查/操作
补充检查	PET-CT(微小转移灶或残余灶)
胸部MRI	细针活检
上消化道钡餐	纵隔镜检查
胸透	前纵隔切开活检
动脉造影	气管镜检查
¹³¹ I扫描(胸内甲状腺肿患者)	食管镜检查
⁶⁷ Ga扫描(霍奇金淋巴瘤患者)	可触及的锁上淋巴结活检
	诊断性治疗

第一节 胸腺瘤和胸腺癌

胸腺瘤约占纵隔肿瘤的20%,男女发病率基本相同,通常在50~60岁最常见,儿童胸腺瘤罕见,但如果发生多为恶性。

胸腺位于前上纵隔,是一个不规则的分叶状的器官,上至颈部甲状腺下缘,下达第4肋软骨水平,有时可达第6肋软骨水平,前方紧贴胸骨,后方从上至下贴附于气管、无名静脉、主动脉弓和心包。胸腺分颈、胸两个部分,颈部包括甲状腺韧带和胸骨体,胸部位于胸骨柄和胸骨体后方。通常在出生后继续生长,到青春期最盛,随年龄的增长逐渐萎缩,最后被脂肪组织所替代。

胸腺由皮质和髓质组成,髓质内以网状上皮细胞为主,有散在分布的胸腺淋巴细胞,皮质内密集胸腺淋巴细胞。胸腺瘤是指发源于胸腺网状上皮细胞的肿瘤,内可伴有不同程度的淋巴细胞。

胸腺瘤多数呈膨胀性生长,有时虽生长巨大,但仍有完整包膜,与周围组织无粘连或仅有纤维性粘连,易被完整切除,这一类称为非浸润性胸腺瘤。部分胸腺瘤(约40%~60%),无完整包膜或无包膜,呈浸润性生长,侵犯包膜或包膜外周围脂肪组织和器官组织如胸膜、心包、肺、纵隔大血管和胸壁等,称为浸润性胸腺瘤。

【诊疗过程】

(1) 详细询问患者的症状和发病过程。胸腺瘤一般生长相对缓慢,30%~40%病例是无症



状的,偶尔体检时发现。临床症状及体征一般是由于肿瘤压迫、侵犯、转移或伴随疾病而造成的。需注意呼吸道症状,如胸闷、胸痛和咳嗽;神经系统症状,相应区域的胸壁疼痛或感觉异常、呃逆、声音嘶哑和 Horner 综合征等;上腔静脉受压可引起颈静脉怒张;气管、食管受压可产生呼吸困难和吞咽困难;侵及胸膜及心包时出现胸腔积液及心包积液。

(2) 询问是否有其他合并症。胸腺瘤常见的伴随疾病有重症肌无力、单纯红细胞再生障碍性贫血、获得性丙种球蛋白缺乏症、库欣综合征、系统性红斑狼疮或硬皮病等。

(3) 胸腺瘤主要靠胸部 X 线检查。行胸部 CT 或 MRI 检查最好,有利于判断肿瘤的位置、范围及周围组织结构的关系,也可能发现胸膜、心包、肺内种植转移情况,避免不必要手术。

(4) 对不能进行开胸探查术的病例,治疗前经皮针吸活检是必要的,以明确病理诊断。

(5) 扩散方式以局部侵犯为主,淋巴转移少见,血行转移更少见,肝、肺、骨为常见转移部位,通过腹部盆腔超声或 CT、骨扫描等除外远处转移。

(6) 进行多学科诊疗会诊(MDT)讨论,制订治疗策略和方案。

(7) 根据肿瘤侵犯范围,早期病变行手术治疗。

(8) 根据肿瘤术后病理分期,术后予以根治性放疗。

(9) 晚期患者采取综合治疗方案。

(10) 治疗后进行疗效评价,定期随访。

【临床关键点】

(1) 严重的病例有胸骨后疼痛、呼吸困难、胸膜渗出、心包积液、上腔静脉阻塞综合征等,一般提示为浸润型胸腺瘤。

(2) 扩散方式即使是浸润型胸腺瘤,也是以胸内进展为主,它们可向颈部延伸侵犯甲状腺。侵犯胸膜及心包时,出现胸腔积液、心包积液,并可直接侵犯周围组织及器官。淋巴转移少见,血行转移更少见。

(3) 胸腺瘤病人常(约 10%~20%)伴有复视、眼睑下垂、咀嚼困难等重症肌无力症状。单纯红细胞再生障碍性贫血发生率为 5%,表现为贫血,外周血中的网织红细胞几乎完全消失。获得性丙种球蛋白缺乏症,5%~10%的胸腺瘤患者中可有此症。细胞免疫和体液免疫功能低下,表现为易感染,特别是腹泻。治疗除胸腺切除外,需输入新鲜血,单纯输入丙种球蛋白无效。

(4) 胸腺瘤主要靠胸部 X 线检查,胸部正侧位像诊断阳性率达到 80%。X 线表现为肿块位于前纵隔,紧贴于胸骨后,绝大多数位于心基部,升主动脉前。包膜完整的肿块轮廓光整,密度均匀或少数有斑点状钙化;如肿瘤是浸润性生长,则轮廓毛糙、不规则,有明显分叶现象,也可出现胸腔积液或心包积液。

(5) 对于不能进行开胸探查术的患者,治疗前经皮针吸活检是必要的,以求明确病理诊断。

(6) 外科手术是胸腺瘤治疗的首选方法,尽可能完整地切除或尽可能多地切除肿瘤。

(7) 浸润型胸腺瘤即使外科医生认为肉眼已“完整切除”的,术后应给予根治性放疗。

(8) 晚期胸腺瘤(Ⅲ~Ⅳ期),应积极给予放疗和(或)化疗,仍有获得长期生存的可能。

临床病例

卢某,女,66岁,因“咳嗽、咳痰伴胸闷、气短2个月”就诊。初步采集病史如下:

2个月前患者无任何诱因出现咳嗽、咳痰,咳白色泡沫痰,伴胸闷、气短,无发热、盗汗,无呼吸困难,偶有全身及眼睑乏力,傍晚时明显。为进一步诊治入我院门诊,于门诊行胸部 CT(图 15-1)检查示“前纵隔内主动脉弓及左肺动脉左缘见块状异常密度影,大小约 7.6cm×8.5cm,密度欠均匀,CT 值为 52~71HU。病变向左侧肺实质突入,邻近左肺受压呈条索致密影。比邻纵隔大血管及心脏略受压。前纵隔占位性病变,考虑胸腺瘤可能性大,伴左



肺上叶外压性肺不张。查体:一般情况下,PS 评分 80 分。浅表淋巴结未触及肿大。颈部对称,气管居中。无颈静脉怒张及颈动脉异常搏动。甲状腺无肿大,未触及结节,未闻及血管杂音。胸廓对称,无胸壁静脉曲张。双肺呼吸运动对称,未闻及干湿啰音。心率 80 次/分,律整。腹部平软,肝脾肋下未触及。脊柱、四肢、关节活动良好。肌张力正常,肌力 5 级。

初步采集病史后,临床诊断为“前纵隔占位性病变,考虑胸腺瘤可能性大”,需要完善相关检查,明确诊断并行多学科讨论,决定治疗策略。

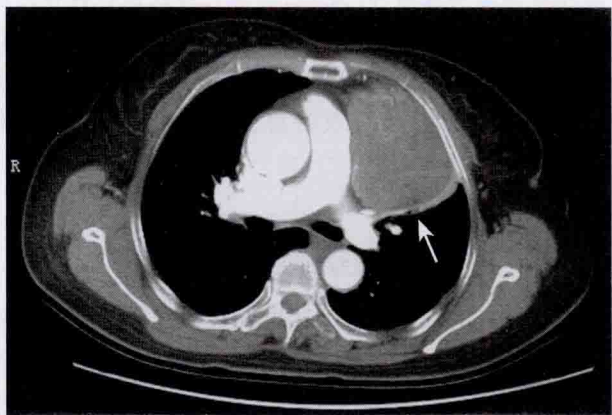


图 15-1 门诊胸部 CT(纵隔窗)

【问题 1】胸腺瘤的临床表现都有哪些?

思路:胸腺瘤的临床表现各异:约 30% ~ 40% 的患者可无症状,仅在偶然的胸片检查时发现。有症状的主要有以下四个方面:

1. 有症状的患者主要表现为瘤体侵犯或压迫邻近纵隔结构所引起的局部症状,包括咳嗽、胸痛、喘鸣、反复发作的呼吸道感染、呼吸困难、吞咽困难、声音嘶哑、霍纳综合征、上腔静脉综合征、心包填塞等症状。
2. 胸腺瘤最常见的转移是胸内转移(如胸膜、心包),可伴胸水,引起呼吸困难、胸痛、胸部不适等症状。胸外和血行转移少见,转移部位以肝、肺、骨为常见。
3. 全身症状有发热、体重下降、疲劳、食欲减退、盗汗等。
4. 胸腺瘤常具有特异性表现,合并多种副瘤综合征:重症肌无力,最常见;红细胞发育不良;低丙种球蛋白血症;多肌炎;系统性红斑狼疮;类风湿关节炎;甲状腺炎等多种疾病。

知识点

胸腺瘤合并的副瘤综合征

1. 神经肌肉综合征 重症肌无力、Eaton-Lambert 综合征、强直性肌营养不良症、边缘性脑病、僵硬人症候群。
2. 胃肠道疾病 慢性溃疡性结肠炎、局限性肠炎。
3. 胶原蛋白和自身免疫疾病 系统性红斑狼疮、结节病、类风湿关节炎、多发性肌炎、皮肤肌炎、心包炎、干燥综合征、雷诺病、甲状腺炎。
4. 皮肤疾病 天疱疹、脱发、慢性念珠菌感染
5. 内分泌系统疾病 Cushing 综合征、甲状腺功能低下、Addison 病、肥大性骨关节病。
6. 泌尿系统疾病 肾病、微小病变肾病。
7. 造血系统疾病 红细胞再生障碍性贫血、红细胞发育不全、恶性贫血、红细胞增多



症、粒细胞缺乏症、多发性骨髓瘤、溶血性贫血、急性白血病、T-淋巴细胞增多症。

8. 免疫缺陷综合征 低丙种球蛋白血症、T-淋巴细胞缺乏症。

知识点

良性、恶性胸腺瘤和胸腺癌

“良性胸腺瘤”是指早期非浸润型胸腺瘤。

“恶性胸腺瘤”是指浸润型胸腺瘤和(或)已有淋巴结或血行转移的胸腺瘤。

WHO(2004)分类取消了C型胸腺瘤作为胸腺癌的同义词,将胸腺癌分为鳞状细胞癌、基底样癌、黏液样癌、淋巴上皮瘤样癌、透明细胞癌、腺癌、未分化癌等。另外胸腺的神经内分泌癌也属于原发于胸腺的一大类恶性上皮肿瘤,所以胸腺癌的诊断依赖于病理学检查。

知识点

重症肌无力

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种横纹肌神经肌肉接头点处传导障碍的自身免疫性疾病,以肌肉易疲劳,晨轻暮重,休息或用胆碱酯酶抑制剂后减轻为特点。常累及眼外周肌、咀嚼肌、吞咽肌和呼吸肌。根据患者的病史和临床表现,尤其是重症肌无力的患者,要考虑胸腺瘤的可能。可通过血清乙酰胆碱受体抗体检测、疲劳试验、抗胆碱酯酶药物试验及肌电图的检查诊断。

【问题2】胸腺肿瘤的临床检查项目有哪些?

思路:对于肿瘤的检查,一般分为局部检查和全身检查。局部检查主要评估肿瘤的侵犯范围和深度以及区域淋巴结转移状态,胸片提供的诊断信息十分有限。胸部增强CT是诊断胸腺瘤的首选方法,能够显示肿瘤病变范围、有无周围组织浸润,对胸腺瘤的诊断和治疗有重要的指导价值。MRI平扫能准确分辨纵隔淋巴结和血管(无须增强扫描)。全身检查主要评估肿瘤是否存在身体其他部位转移,有腹部超声、骨扫描等。PET/CT对胸腺肿瘤的早期诊断和良恶性鉴别具有指导性,还可以在在一定程度上预测胸腺瘤的恶性程度。

常规的血液学检查包括血常规、血生化和尿常规,对伴有肌无力患者,测定血清内乙酰胆碱受体的抗体(一般阳性率90%左右)等。

病理诊断:临床及影像学特征明确,可手术切除的胸腺瘤应避免行穿刺活检。对于晚期不可手术切除的患者,建议行穿刺活检或手术活检。疑似恶性胸腺瘤时活检应避免胸膜腔入路。穿刺活检包括细针抽吸(fine needle aspiration, FNA)活检、经纤维支气管镜或食道镜穿刺活检、超声引导下的纵隔肿瘤穿刺活检、CT引导下经皮穿刺纵隔肿瘤活检等方法,它们共同的特点是创伤小、操作简单、安全、有效,但这些方法获得的组织少,常无法给出明确的病理诊断,而且不能确定胸腺瘤、淋巴瘤和胸腺增生之间的病理分化。

知识点

病理诊断原则

1. 可手术切除的胸腺瘤应避免行穿刺活检。术后明确分型分期。
2. 对于不能进行开胸探查术的患者,治疗前经皮针吸活检是必要的,以明确病理诊断。
3. 手术诊断 纵隔镜、胸腔镜、小切口开胸手术取病理适用于部分复杂的晚期患者。



住院后治疗

该患者入院后行心电图、腹部超声、全身骨显像以及血生化、血常规、尿常规、便常规等检查。结果回报:正常心电图。全身骨显像未见异常。肝、胆、胰、脾、肾上腺、双侧输尿管彩超未见异常。血液生化、血常规、尿常规、便常规未见异常。新斯的明试验阳性。术前诊断“前纵隔占位性病变考虑胸腺瘤、重症肌无力(眼肌型)”。

经过多学科会诊,诊断为前纵隔肿瘤,结合胸部增强 CT 考虑胸腺瘤可能性大,但无病理学依据,不能除外其他肿瘤,考虑行手术治疗,但肿物与左肺上叶关系密切,必要时行左肺上叶切除术,术中根据快速病理决定术式。

手术情况:术中探查见后胸壁有一结节,大小 $1.5\text{cm} \times 1.0\text{cm} \times 1.0\text{cm}$,质地硬,胸腔内无积液,病变位于前下纵隔,有完整包膜,与左肺上叶上舌段粘连,电刀分离粘连,探查肿物约 $10.0\text{cm} \times 9.0\text{cm} \times 6.0\text{cm}$,质地硬韧。术中用超声刀、电刀仔细游离肿物被膜,钝锐性分离,因病变被膜血运丰富,术中出血约 1000 毫升,术中输血 400 毫升。送检快速病理回报(前下纵隔肿瘤):送检增生淋巴组织,内见部分上皮样细胞,考虑为胸腺瘤或淋巴造血系统病变,待石蜡进一步明确诊断。术中诊断为前下纵隔肿瘤。因左肺上叶上舌段长期受病变压迫,肺组织不张实变,术中应用肺切割缝合器行左肺上叶舌段部分楔形切除术,胸壁见一结节,给予切除。

术后病理:(纵隔肿瘤)形态符合 B2 型胸腺瘤(图 15-2);(左肺上叶舌段)肺组织出血,炎性细胞浸润;(胸壁结节)变性增生纤维组织见少量炎性细胞浸润。明确术后分型分期。

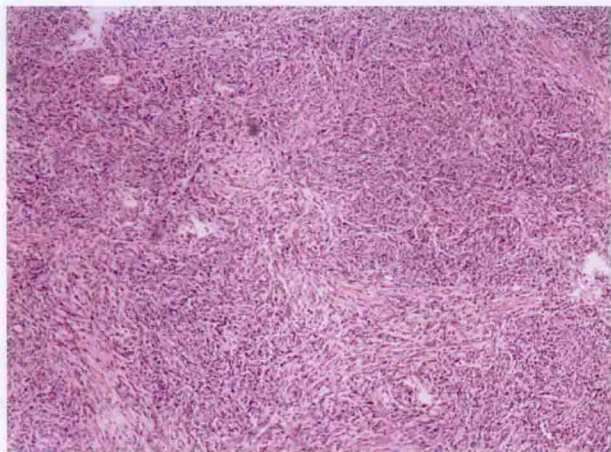


图 15-2 患者术后病理 B2 型胸腺瘤

知识点

恶性胸腺瘤手术治疗原则

1. 所有患者应由肿瘤放疗科医生、外科医生、肿瘤内科医生、专业影像诊断医生共同评价肿瘤的可切除性及手术的可操作性。
2. 术前应评估患者有无重症肌无力的症状及体征,术前应通过药物加以控制。
3. 手术目的是通过全胸腺切除同时一并切除邻近及非比邻部位的病变,从而完全切除病变。
4. 完全切除可能需要切除包括心包、胸膜、肺甚至部分大血管结构等比邻组织结构。不切除膈神经,避免引起呼吸困难。
5. 胸腺切除术中,应探查胸膜面了解有无胸膜转移。对于某些病例,切除胸膜转移病



灶可实现完全肉眼切除。

6. 微创手术由于缺乏长期数据不被常规推荐。但是,如果能满足标准治疗下的所有肿瘤学目标,并且在专门的治疗中心由具有相关经验的外科医生来实施,可以考虑微创手术。

知识点

钝性分离和锐性分离

钝性分离(blunt dissection)是指用刀柄、止血钳或手指等进行分离。适用于正常肌肉、筋膜和良性肿瘤等的分离。

锐性分离(sharp dissection)是用手术刀或剪刀在直视下作细致的切割与剪开。此法对组织损伤最小,适用于精细的解剖和分离致密组织。

【问题3】胸腺瘤的分型和分期?

思路:胸腺瘤特殊的形态学特征使它的病理分类标准一直未统一。现行的病理分类方法有Muller-Hermelink 分类法、WHO 分类法、Suster 和 Moran 分类法,其中以 WHO 分类法使用最广泛。2004 年 WHO 发表的胸腺肿瘤病理学分类如表 15-5 所示。A 型和 AB 型为良性肿瘤,B1 型为低度恶性,B2 型为中度恶性,B3 型与胸腺癌均为高度恶性,侵袭性强。

表 15-5 WHO 胸腺上皮肿瘤病理学和遗传学分类(2004)

胸腺瘤	胸腺癌(包括神经内分泌上皮肿瘤)
A 型(梭形细胞、髓质性)	鳞癌
AB 型(混合性)	基底细胞癌
B1 型(富于淋巴细胞、淋巴细胞性、皮质为主性、器官样)	黏液表皮样癌、淋巴上皮瘤样癌
B2 型(皮质性)	肉瘤样癌(癌肉瘤)
B3 型(上皮性、非典型性、鳞状样、分化好胸腺癌)	透明细胞癌腺癌
微结节性胸腺瘤	乳头状腺癌
化生性胸腺瘤	具有 t(15;19) 异位的癌
显微镜下胸腺瘤	分化好的神经内分泌癌
硬化性胸腺瘤	典型类癌
脂肪纤维腺瘤	不典型类癌
	分化差神经内分泌癌
	大细胞神经内分泌癌
	小细胞癌、神经内分泌型
	未分化癌
	复合型胸腺上皮肿瘤,包括神经内分泌癌

临床上常用 Masaoka 分期和 WHO TNM 分期来判断病变的程度和预后。分期见附录。

术后诊断为“B2 型胸腺瘤 Ⅲ期(Masaoka 分期) pT3N0M0 Ⅲ期(2004 WHO)”。按照 NCCN 指南的明确推荐术后应行放射治疗。



【问题4】如何进行治疗决策?

外科手术是胸腺瘤治疗的首选方法,尽可能地完整切除或尽可能多地切除肿瘤;对浸润型胸腺瘤即使外科医生认为肉眼已完整切除,术后一律给予根治性放疗;对 I 期非浸润性胸腺瘤,不需常规术后放疗,术后定期复查,一旦发现复发,争取二次手术后再行根治性放疗;对晚期胸腺瘤(Ⅲ、Ⅳ期),只要患者情况允许,不要轻易放弃治疗,应积极给予放疗和(或)化疗,仍有长期生存的可能。

本病历经 MDT 讨论后先行手术切除,切除后根据术后病理分期考虑为Ⅲ期病变,需行术后放疗。

【问题5】放疗流程是什么?

思路:放疗前与副肿瘤综合征、手术及诱导化疗有关的心肺和(或)神经毒性应作为基线予以记录。肿瘤放疗医生与手术医生交流,回顾术中所见,确定可能的靶区范围,还应向病理科医生了解有关包膜外侵犯及组织学情况。

胸腺瘤合并重症肌无力时,放射治疗应慎重,放疗前应先用抗胆碱酯酶药物控制肌无力,放射治疗开始时剂量要小,可以从 DT 1Gy 起,缓慢增加剂量至 2Gy/F,治疗中或治疗后要密切观察肌无力的病情变化,一旦出现肌无力加重或危象发生,应予以处理。

对于不伴有重症肌无力的胸腺瘤,放疗时一般分次剂量为 DT 2Gy,每周 5 次;至少每周透视 1 次,了解肿块退缩情况,对肿块缩小明显的,应在剂量达 30~40Gy 后及时缩野,避免放射性肺炎的发生。

脊髓剂量不超过其耐受量。注意射野及分割剂量,减少心包炎等并发症。

双侧锁骨上区不需常规预防照射。

【问题6】放射治疗靶区及剂量?

思路:

1. 放疗靶区 大体肿瘤体积(GTV)应包括所有肉眼可见肿瘤,外科金属银夹标记的肉眼残余肿瘤。临床靶体积(CTV)为 GTV 边界外放 1cm;对于部分切除的患者应包括全胸腺及所有可能的潜在残余,CTV 应与外科医生共同回顾后予以确定。由于胸腺瘤通常并不转移至区域淋巴结,因而不推荐行扩大的选择性淋巴结(包括纵隔及锁骨上区域)放疗。计划靶区体积(PTV)应考虑靶区的移动及每天的位置误差。CTV 外放 0.5cm 形成 PTV 时,各个方向上均匀外放。

2. 2014 年 NCCN 指南推荐放疗剂量 放疗剂量及分割需依据放疗指南及手术切除的完整性而定。病变无法切除的患者总剂量应达 60~70Gy/6~7w;手术完整切除的浸润性胸腺瘤,术后放疗剂量为 45~50Gy/4~5w,切缘镜下阳性的患者可给予总剂量 54Gy 的放疗。肿瘤肉眼残留的患者术后放疗总剂量应达到 60Gy,每次 1.8~2Gy,1 次/天的常规分割。

3. 危及器官体积及限量 双肺 $V_{20} \leq 30\%$,脊髓 $\leq 45\text{Gy}$,心脏 $V_{40} \leq 30\%$, $V_{30} \leq 40\%$,食管 $V_{50} \leq 50\%$ 等。

4. 计划的评估 至少 95% 的 PTV 满足上述靶区的处方剂量,PTV 接受 $>110\%$ 的处方剂量的体积应 $<20\%$,PTV 接受 $<93\%$ 的处方剂量的体积应 $<3\%$,PTV 外的任何地方不能出现 $>110\%$ 处方剂量。评估包括靶区和危及器官的剂量体积直方图(DVH)的评价和逐层评价。

放射治疗

转入放疗科,综合病史及辅助检查临床诊断为:胸腺瘤术后(B2 型,Ⅲ期)。给予胸腺瘤术后放疗,放射源:6MV-X 线,放疗方式:IMRT+IGRT,放疗部位:纵隔瘤床,单次量:2.0Gy(图 15-3)。患者治疗耐受性良好,共完成放疗组织量:DT:50Gy/25 次/31 天。放疗后 1 个月复查胸部 CT(图 15-4)。

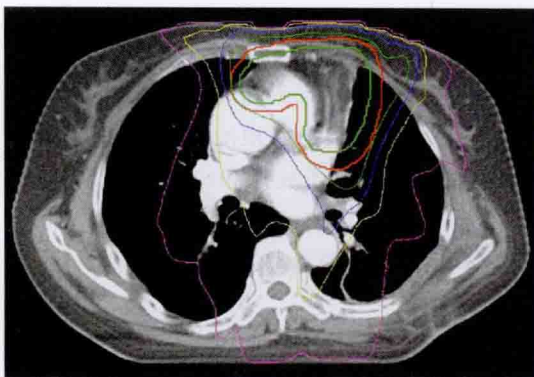


图 15-3 放疗靶区计划(胸部增强 CT 纵隔窗)

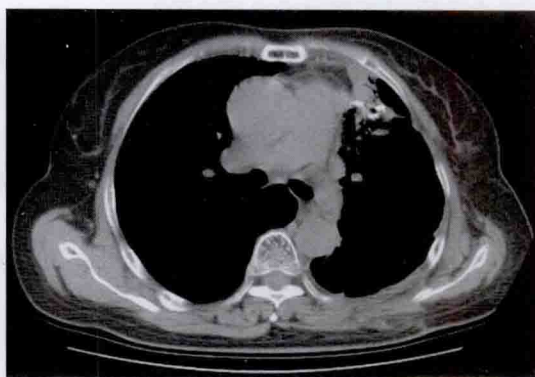


图 15-4 放疗后 1 个月 CT(纵隔窗)

【问题 7】影响预后的因素有哪些?

思路:手术切除程度、Masaoka 分期、组织学分级及组织学分类、治疗模式等为主要的预后因素。胸腺瘤患者的生存期差异很大。肿瘤分期是决定肿瘤复发及患者生存期的最重要的独立预后因素,不同分期患者 5 年生存率不同。肿瘤能否完全切除是影响预后的另一重要因素。胸腺瘤的组织学分型也与患者预后有很大关系,WHO 分类中,A 型和 AB 型预后最好,胸腺癌最差,资料显示 A、AB、B1、B2 型 10 年生存率接近 100%,B3 型为 80% 左右,而胸腺癌则仅有 30% 左右。晚期胸腺瘤患者的生存期主要由有效的综合治疗方法决定。副瘤综合征也与患者预后有关,红细胞发育不良、低丙种球蛋白血症和系统性红斑狼疮是影响患者预后的不良因素,而重症肌无力不会对胸腺瘤患者生存期产生负面影响。

【问题 8】胸腺癌的特点?

思路:胸腺癌的诊断依赖于病理学检查。胸腺癌无论在发病、临床表现、诊断、治疗还是预后等各方面,都与胸腺瘤(尤其是恶性胸腺瘤)极为相似。但两者相比,它也有自身的特点:

1. 具有显微镜下形态学所表现的恶性特征。
2. 更易于侵及周围组织器官和胸膜种植,更易于复发、淋巴结转移和远处转移。
3. 癌外表现及综合征发生率低。
4. CT 和 X 线检查显示肿瘤密度常有不均。
5. 预后差。

手术治疗也是胸腺癌的首选治疗,手术、放疗和化疗相互结合的综合治疗对胸腺癌更重要。胸腺癌的病理类型是影响预后的因素之一。

【问题 9】胸腺瘤、癌的治疗原则?

思路:

I 期:手术完整切除整个胸腺;术前和术后放疗和化疗均不被推荐;因医学原因无法耐受手术的 I 期患者放化疗或单纯放疗。

II 期:手术完整切除整个胸腺;2014 年 NCCN 指南建议辅助放疗用于 II ~ IV 期患者;术前和术后化疗均不被推荐;因医学原因无法耐受手术的 II 期患者放化疗或单纯放疗。

可切除或者潜在可切除病灶的 III 期:手术目的是尽可能完整切除,且切缘留有足够的安全边界,如果完全切除可能小,那么应考虑行术前新辅助放化疗,如果开胸手术时发现无法完全切除,应该考虑最大限度地实施减瘤术(包括血管重建),术中应该在肿瘤残留病灶处标记金属银夹以利于术后放疗。辅助放疗应在此期患者中常规应用,辅助化疗可以考虑使用,但是完全切除术后辅助化疗证据不足。

无法切除的 III 期:无法切除胸腺瘤的确切定义尚存在争论,较为公认的是侵犯了中纵隔器官如气管、大血管和(或)心脏并且含铂化疗无效的侵袭性肿瘤。当无法手术时,同期放化疗或



者序贯化放疗是标准治疗,减瘤术的地位亦存有争议。

ⅣA期:如果所侵犯的胸膜或者心包病灶有潜在切除可能,则适用Ⅲ期疾病的推荐治疗方案;当病灶广泛侵袭(如双侧胸膜、心包广泛受累)或者技术上无法切除时,化疗是常规治疗,化疗同期联合放疗或者序贯化疗也是合理的选择;铂类联合蒽环类化疗药物是最为常用的一线化疗方案。

ⅣB期:手术不适用,可以考虑放疗,尤其是肿瘤威胁生命的情况下。化疗最为常用,含铂的联合化疗或铂类联合蒽环类化疗药物为一线化疗(图15-5)。

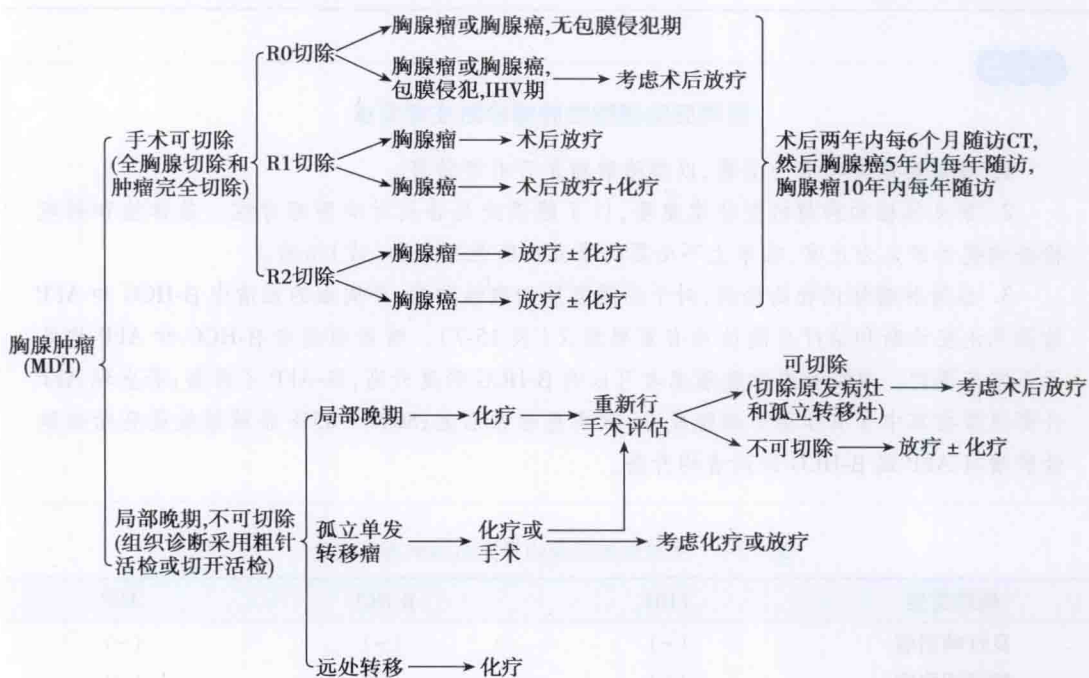


图 15-5 胸腺肿瘤诊疗图

第二节 其他来源纵隔恶性肿瘤

本节仅介绍原发纵隔生殖细胞肿瘤和神经源性肿瘤的诊断和治疗,有关纵隔淋巴瘤参见本书第29章恶性淋巴瘤。

一、纵隔生殖细胞肿瘤

生殖细胞肿瘤发源于胚胎发育时不正常迁移的生殖细胞,占全身恶性肿瘤的1%,其中2%~5%发生于性腺之外,主要沿人体中线如纵隔、腹膜后、骶尾部、松果体区等部位。

纵隔是性腺外生殖细胞肿瘤最好发部位,临床上分为良性和恶性两类,最常见的是良性畸胎瘤,又称成熟囊性畸胎瘤或皮样囊肿;恶性生殖细胞肿瘤少见,包括精原细胞瘤和非精原细胞瘤性生殖细胞肿瘤(non-seminomatous germ cell tumor, NSGCT)。NSGCT包括内胚窦瘤、畸胎瘤、胚胎瘤、绒毛膜癌及混合型非精原细胞瘤等病理类型。

良性畸胎瘤完整切除可获得较高的治愈率。恶性生殖细胞肿瘤中精原细胞瘤对放、化疗敏感,被认为是一种可以治愈的恶性肿瘤。非精原细胞瘤恶性度高,诊断时多数出现转移,预后不良。临床上,恶性胚胎细胞性肿瘤发生在性腺内外,其临床和生物学特性有异同,两者的比较见表15-6。



表 15-6 恶性胚胎细胞性肿瘤发生在性腺内外的肿瘤生物学和临床特性的比较

相同点	对铂类联合化疗敏感
均好发于年轻人,尤其是年轻男性	不同点
肿瘤位于中线器官内	性腺外的确诊时肿瘤体积大
转移的好发部位为肺、肝和骨	性腺外的以胸腺前上纵隔为好发
外周血中可有 β -HCG 和(或)AFP 升高	性腺外的以多种来源的混合细胞为多见
12 号染色体有异常	性腺外的易激发血液系统恶性变

知识点

纵隔胚胎细胞性肿瘤诊断注意要点

1. 腹部影像学检查为必需,以排除肿瘤是否有肝转移。
2. 睾丸体检和彩超检查非常重要,以了解该处是否同时有肿瘤存在。若体检和彩超检查均提示睾丸为正常,临床上不必要行睾丸诊断性穿刺和(或)活检。
3. 血清肿瘤标记物的检测,对于纵隔胚胎细胞性肿瘤,外周血的血清中 β -HCG 和 AFP 检测无论在诊断和治疗后随访均有重要意义(表 15-7)。畸胎瘤患者 β -HCG 和 AFP 均处于正常范围内。单纯精原细胞瘤患者可以有 β -HCG 轻度升高,但 AFP 不升高;若出现 AFP 升高通常指其中含有非精原细胞成分,该类患者预后差;80%~85% 非精原纵隔胚胎细胞性肿瘤有 AFP 或 β -HCG 或两者均升高。

表 15-7 生殖细胞肿瘤的常见血清学指标变化

病理类型	LDH	β -HCG	AFP
良性畸胎瘤	(-)	(-)	(-)
精原细胞瘤	(+)	(-)	(-)
胚胎癌	(+)	(+)	(+)
绒毛膜癌	(+)	(+)	(-)
内胚窦瘤	(+)	(-)	(+)

注:乳酸脱氢酶(LDH),人绒毛膜促性腺激素(β -HCG),甲种胎儿球蛋白(AFP)

(一) 畸胎瘤

纵隔生殖细胞肿瘤中以畸胎瘤最常见,其中成熟型畸胎瘤居多,约占 75%,由来自 3 个胚层的成熟组织构成,常以外胚层成分为主,多为囊性,可单房或多房,囊壁常有单发或多发的生发结节(Rokitansky 突起),含毛发、牙齿、脂肪等组织,是恶变的好发部位。

根据成熟度畸胎瘤可分为 3 类:

1. 囊性成熟畸胎瘤 又称皮样囊肿,包膜完整,内可含有毛发、皮脂、软骨成分,恶变率 9%~15%,其中以鳞癌常见,腺癌少见。
2. 实性畸胎瘤 呈实性团块,切面有大小不等的囊腔,内有出血和坏死,镜下可见所有胚胎组织的成分,以内胚层成分居多。介于良恶性之间,为中间型畸胎瘤。
3. 未成熟型畸胎瘤 含有未分化的幼稚组织成分,又称恶性畸胎瘤,生长迅速,常浸润邻近组织而引起严重症状,经血和淋巴转移,通常以腺癌居多。

临床病例

于某,男性,41 岁,因“颈胸部肿胀 1 月余”就诊。病史采集如下:

患者于 1 个月余前开始出现颈部、胸部肿胀感,无咳嗽、咳痰,无低热、盗汗,无胸闷、心



悸, 自服“消炎药”后症状无好转, 到当地医院行全面检查, 胸部 CT 发现前纵隔有一肿物, 大小约 3cm×4cm, 未明确诊断转入我院。门诊以“纵隔肿物”收入院。

住院后治疗

入院后经头部 CT、腹部彩超、全身骨显像检查, 未发现远处转移, 胸部 CT 结果(图 15-6): 前上纵隔增宽, 胸骨后方见团块状软组织肿块影, 边界不清, 形态不整, 其内密度不均匀, 可见脂肪密度影, 大小约 3.0cm×4.5cm×4.5cm, 病变与上腔静脉、升主动脉及右侧头臂干界线不清。双肺纹理清晰, 未见异常改变。纵隔未见明确淋巴结肿大。经过 MDT 讨论, 拟行全麻下纵隔肿物切除术。

术中探查肿物位于前上纵隔, 大小 5.0cm×4.0cm×7.0cm, 质地不均匀, 部分呈囊性, 呈分叶状, 无完整包膜, 与组织粘连不清, 肿物呈浸润性生长, 侵及上腔静脉, 主动脉弓上缘, 右侧胸膜等。

术后病理(图 15-7): 畸胎瘤, 并腺癌恶变, 另纤维组织内可见少许腺样分化癌巢, 两枚淋巴结未见癌。

患者“纵隔恶性畸胎瘤”诊断明确, 根据术中及术后病理情况, 应予以术后放疗和化疗。

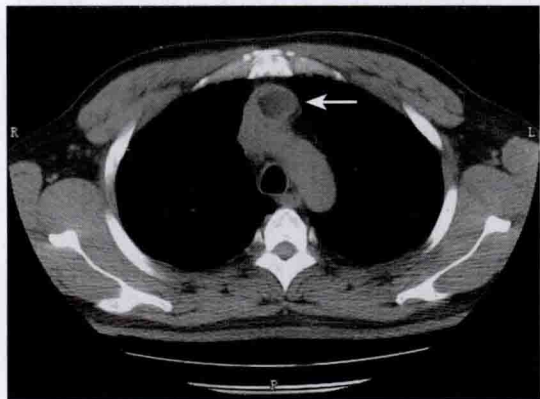


图 15-6 患者术前 CT(纵隔窗)

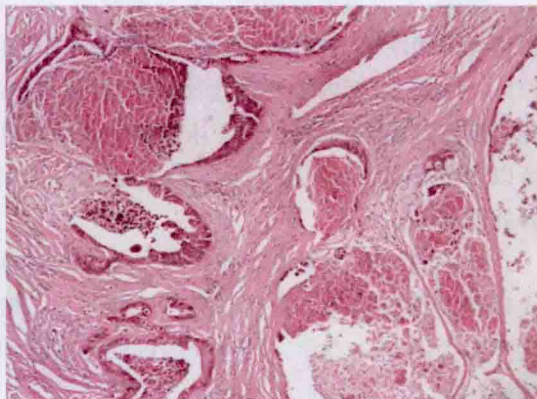


图 15-7 患者术后病理(畸胎瘤)

知识点

畸胎瘤恶变

无论成熟型或未成熟型畸胎瘤内看到除胚胎瘤、精原细胞瘤或绒癌的成分以外的恶性成分, 这种现象称为畸胎瘤恶变, 它可以是肉瘤成分, 也可以是癌的成分。

畸胎瘤可以发生恶变, 也可合并其他类型的生殖细胞瘤, 但均罕见。

肿瘤恶变的症状包括浅表静脉怒张、充血、局部皮肤被浸润并伴有皮肤温度增高, 也可出现消瘦、贫血、瘤源性发热等全身症状。

放射治疗

放疗前评估术后残余病灶, 胸部 CT 示(图 15-8)胸骨后方局部软组织略增厚, 纵隔内可见多个肿大的淋巴结, 边界尚清。双肺纹理清晰, 未见异常。模拟机下定位, 制订放疗计划(图 15-9), 三维适形放射治疗, 总剂量 60Gy, 单次剂量 2Gy, 每周 5 次。放疗过程顺利, 放疗后转内科行 4 个周期 GP 方案化疗。

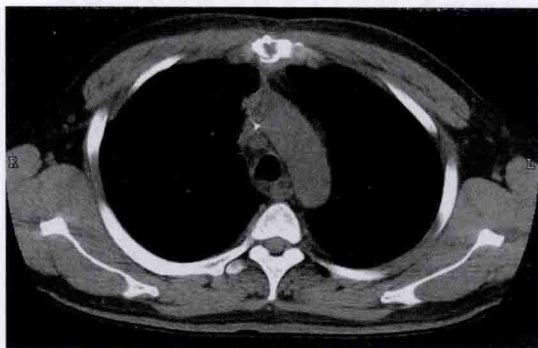


图 15-8 患者术后 CT(纵隔窗)

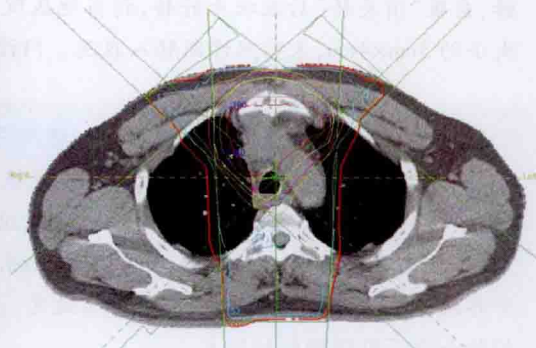


图 15-9 放疗靶区计划

【问题1】畸胎瘤治疗原则?

思路:畸胎瘤的治疗以手术为主。对于成熟型畸胎瘤或是 R0 切除 I 期的未成熟畸胎瘤经手术完全切除后,患者可以获得极好的生存疗效。手术前后均不需要应用放疗和(或)化疗。对于术后残留、浸润型未成熟畸胎瘤或是畸胎瘤癌变的患者,应给予术后放疗或(和)化疗。建议接受 3~4 疗程 BEP 方案(博来霉素+依托泊苷+铂类药物)化疗。

【问题2】畸胎瘤复发和转移的治疗?

思路:未成熟型畸胎瘤的复发率较高,在切除原发肿瘤后可在短到几周内局部复发,复发灶的病理分级距第一次手术的时间间隔在一年以内,全部为未成熟型;时间超过一年者,多数为成熟型。因此,短期内复发者,瘤细胞仍分化差;较长时间复发者,病理多数可自未成熟向成熟转化。复发越晚,越成熟。由于未成熟型畸胎瘤可以由未成熟向成熟演变,即由恶性向良性转化,所以切忌放弃手术机会。反复手术,经过一定时间间隔,肿瘤即可转化为成熟型,有助于提高患者的存活率。

畸胎瘤未成熟型提示肿瘤具有多发和转移的潜能,这种潜能与所含神经上皮的数量和未成熟程度直接相关。转移以淋巴转移为主,其次是血行转移。转移患者的治疗应采取以全身化疗为主的综合治疗。转移灶内的畸胎瘤组织可出现向成熟组织分化,切除转移灶病人预后较好。

(二) 精原细胞瘤

原发性纵隔精原细胞瘤生长相对缓慢隐匿,症状均是由压迫或侵犯局部纵隔结构引起。因无典型的 X 线表现,难以与其他纵隔恶性肿瘤相鉴别。对年轻男性的前纵隔肿块应考虑到纵隔生殖细胞瘤的可能,应做胸部 CT 或 MRI 及 AFP 和 β -HCG 等血清学检查。如发现腹膜后肿块,则应做睾丸检查和或睾丸超声波检查,以除外睾丸原发肿瘤。

该类肿瘤对化疗和放疗均有很高的敏感性,因此该类患者治疗属于根治性的。对于无远处转移,肿瘤小,孤立性病灶,单纯放疗为首选,可以取得极好的生存疗效。对于肿瘤体积大、局部晚期患者,可以选择 4 个疗程化疗然后再给予局部放疗。初次化疗所用方案为 VP16+DDP+平阳霉素(VP16 100mg/m² d1~3, DDP 25mg/m² d1~3, 平阳霉素 15 单位/m² d1)。对于复发性患者可给予挽救性化疗。复发性患者的挽救性化疗药物为长春碱、IFO 和 DDP 等。

知识点

纵隔精原细胞瘤放疗剂量

1. 放疗方法,3DCRT、IMRT、VMAT+IGRT,常规分割,2Gy/F,5 次/周,总剂量从 20~60Gy



不等,需要根据放疗时肿瘤大小来确定。

2. 若肿瘤为亚临床灶,放疗总剂量为 30Gy。

3. 若肿瘤为临床可见,需要行全纵隔+双侧锁骨上放疗 40Gy 后,再对临床可见病灶缩小野加量 10Gy/5 次。

(三) 非精原细胞瘤

与精原细胞相比,非精原细胞的病程短,发展快,诊断时常有自觉症状。诊断时 85% ~ 95% 的病例已有远地转移,常见转移部位包括肺、胸膜、锁骨上和腹膜后淋巴结和肝脏。

含铂类联合化疗能显著提高非精原胚胎细胞性肿瘤患者的预后,完全缓解率为 40% ~ 50%。常用化疗方案中除铂类以外,还有 VP16 和平阳霉素。3 周重复一次,连用 4 次。

应用 4 次化疗后,根据胸部影像学 and 血清肿瘤标记物检测来决定下步治疗。若患者影像学上无肿瘤残存,血中肿瘤标记物 β -HCG 和 AFP 正常,则无须进一步治疗,密切随访观察。若影像学上无肿瘤残留,血 β -HCG 和 AFP 仍高于正常或逐渐升高者,需要在常规 4 次化疗后予补充挽救性化疗。若影像学上表现胸部肿瘤有残留者,在 4 次化疗完成后 4 ~ 6 周内行手术切除。手术切除需要强调手术切除彻底性,任何姑息性减瘤手术未能提高肿瘤治疗效果。若术后标本中仍可见残留肿瘤细胞,需要补充 2 个疗程化疗。

对于复发的患者,无有效成熟的治疗方法。

二、纵隔神经源性肿瘤

神经源性肿瘤是后纵隔最常见的肿瘤,偶可发生于前纵隔和胸廓入口等其他部位。神经源性肿瘤占纵隔肿瘤的 19% ~ 39%,后纵隔肿瘤的 75%。神经源性肿瘤来源于周围神经、自主交感神经节和迷走神经。

神经源性肿瘤在不同年龄段有不同的生物学特性,在婴儿及儿童发病的常出现远处转移而表现为恶性肿瘤生物学特性,在成年人,绝大多数表现为良性肿瘤生物学特性。

临床上,大多数患者无自觉症状或偶有胸背疼痛。根据肿瘤起源、大小、肿瘤所在部位可以有同侧交感神经麻痹、脊髓压迫、肌肉萎缩等体征。X 线片显示单侧后纵隔可见边缘清楚、密度均匀、圆形或椭圆形阴影。部分肿瘤可以伸入椎间孔,长入椎管内对脊髓形成压迫,或肿瘤一部分长入椎管内、一部分在椎管外呈哑铃状。肿瘤和周边组织和(或)器官的关系尤其是与脊髓的关系,需要通过 MRI 检查来帮助了解,以便估计手术路径和切除范围,避免术中损伤脊髓。

神经母细胞瘤好发于婴幼儿,1 岁以内多见,70% 见于 4 岁以内,成人少见。成神经系肿瘤是高度恶性肿瘤,发展迅速,早期出现转移,远处转移见于肝脏(65%)、骨髓(50%)、皮下(35%),幼儿常有骨转移。

美国儿童肿瘤协作组分期系统(CCSG)如下:

I 期:肿瘤局限于原发器官;

II 期:肿瘤超出原发器官但未超过中线同侧,淋巴结可能受累;

III 期:肿瘤超过中线,双侧淋巴结可能受累;

IV 期:远处转移;

IVs 期:<1 岁原发灶为 I、II 期但有局限于肝、皮肤、骨髓的转移灶。

【问题 3】神经母细胞瘤的治疗原则?

思路 1:神经母细胞瘤治疗原则

I 期:完整切除,不需要常规化疗;



Ⅱ期:尽可能手术切除肿瘤,术后化疗;

Ⅲ期:尽可能多切除肿瘤,术中放置标志物,术后放疗和化疗;

Ⅳ期:术前化疗,择期手术,术后放疗和化疗;

Ⅳs期:手术切除原发肿瘤,术后化疗。

思路2:治疗方面,由于神经源性肿瘤部分为恶性,或局部生长产生对脊髓和周围神经的压迫症状,因此不论良恶性一旦诊断成立,原则上应尽早行手术切除。这类肿瘤多数有完整包膜,易于完整切除。但对于肿瘤已长入椎管内,或位于胸顶或来源于迷走神经者,术中应注意避免损伤脊髓、交感神经及喉返神经等。良性肿瘤完整切除后均能治愈,个别术后复发者,可再行手术治疗,治愈率仍较高。

(刘士新)

参考文献

1. 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等. 肿瘤放射治疗学. 第4版. 北京:中国协和医科大学出版社,2008.
2. 崔念基,卢泰祥,邓小武. 实用临床放射肿瘤学. 广州:中山大学出版社,2005.
3. 张熙曾. 纵隔肿瘤学. 北京:中国医药科技出版社,2004.
4. MJ Kornstein, GG Deblois. Pathology of the Thymus and Mediastinum. Philadelphia: WB Saunders, 1995.
5. Wood DE, Thomas CR Jr. Mediastinal Tumors Update 1995. Berlin: Springer, 1995.
6. Falkson CB, Bezjak A, Darling G, et al. Lung cancer disease site group of cancer care Ontario's Program in evidence-based care. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. J Thorac Oncol, 2009, 4(7): 911-919.
7. Hosaka Y, Tsuchida M, Toyabe S. Masaoka stage and histologic grade predict prognosis in patients with thymic carcinoma. Ann Thorac Surg, 2010, 89(3): 912-917.
8. Okereke IC, Kesler KA, Freeman RK, et al. Thymic carcinoma: outcomes after surgical resection. Ann Thorac Surg, 2012, 93(5): 1668-1672.
9. Nonaka T, Tamaki Y, Higuchi K, et al. The role of radiotherapy for thymic carcinoma. Jpn J Clin Oncol, 2004, 34(12): 722-726.
10. Weksler B, Dhupar R, Parikh V, Nason KS, Pennathur A, Ferson PF. Thymic carcinoma: a multivariate analysis of factors predictive of survival in 290 patients. Ann Thorac Surg, 2013, 95(1): 299-303.

附录

改良的胸腺瘤 Masaoka 分期:

I 期:肿瘤局限在胸腺内,肉眼及镜下均无包膜浸润

Ⅱa 期:肿瘤镜下浸润包膜

Ⅱb 期:肿瘤肉眼可见侵犯邻近脂肪组织,但未侵犯至纵隔胸膜

Ⅲ期:肿瘤侵犯邻近组织或器官,包括心包、肺或大血管(Ⅲa 期不侵犯大血管,Ⅲb 期侵犯大血管)

Ⅳa 期:肿瘤广泛侵犯胸膜和(或)心包

Ⅳb 期:肿瘤扩散到远处器官

胸腺瘤 WHO TNM 分期(2004 年)

T1:包膜完整

T2:肿瘤浸润包膜外结缔组织

T3:肿瘤浸润邻近组织器官,如:心包、纵隔胸膜、胸壁、大血管及肺

T4:肿瘤广泛侵犯胸膜和(或)心包

N0:无淋巴结转移

N1:前纵隔淋巴结转移

N2:N1+胸内淋巴结转移

N3:前斜角肌或锁骨上淋巴结转移

M0:无远处转移

M1:有远处转移



临床分期:

I:T1N0M0

II:T2N0M0

III:T1~2N1M0,T3N0~1M0

IV:T4N0~3M0,T1~4N2~3M0,T1~4N0~3M1

第十六章 恶性胸膜间皮瘤

胸膜间皮瘤起源于胸膜间皮层附近腔隙里的不定型间质细胞,分为局限型和弥漫型。弥漫型即为恶性胸膜间皮瘤(malignant pleural mesothelioma,MPM)。其病理分4型:上皮型、肉瘤型、混合型、促结缔组织增生性间皮瘤。

MPM 发生率非常低,约占恶性肿瘤的0.04%。高发年龄多为40~60岁。男女比例约3:1,自然病程4~18个月。

MPM 发病与石棉有关,可能与恒河猴病毒40(SV40)有关。石棉接触与SV40在MPM的发病中起到协同作用。

【诊疗过程】

- (1) 询问患者症状,全面体格检查。
- (2) 胸部增强CT或MRI检查,判断局部病灶大小、侵犯范围及淋巴结转移情况。
- (3) 胸膜活检明确病理诊断。
- (4) 完善其他影像学检查,明确分期,详细询问病史,结合血清标记物,与胸膜转移瘤鉴别。
- (5) 早期病变可选择手术治疗或新辅助化疗后手术治疗。
- (6) 晚期病变经多学科会诊,制订综合治疗方案。
- (7) 治疗后进行疗效评价,给予患者治疗后指导建议,定期随访。

【临床关键点】

- (1) MPM 发病与石棉有关。
- (2) 该病缺乏特异的临床表现,可出现咳嗽、胸痛、呼吸困难、消瘦乏力及胸腔积液等症状。
- (3) 胸部CT/MRI检查能明确肿瘤侵犯范围,观察有无胸腔积液,颅脑和腹部影像学检查、ECT等检查明确分期,排除胸膜转移瘤。
- (4) 推荐胸腔镜胸膜活检取得病理诊断,酌情应用CT/超声引导下穿刺及腹腔镜检查。
- (5) 手术及化疗是治疗MPM的主要手段,放疗是重要的辅助治疗手段。
- (6) 对于早期患者首选手术治疗,手术难度大的患者考虑先行新辅助化疗后评估病情,再制订下一步综合治疗方案。一线化疗推荐培美曲塞联合顺铂方案。
- (7) 治疗后定期复查,及早发现局部复发及远处转移。

临床病例

患者男,40岁。因“胸闷憋气伴左肋下疼痛不适1月余”就诊。

1月余前无明显诱因出现胸闷憋气,活动后加重,伴左侧肋下疼痛不适,吸气时加重。近期症状加重。偶有咳嗽、咳痰,无咯血,无发热,无盗汗。

查体:KPS 90分。浅表淋巴结未触及肿大。左下肺叩诊实音,呼吸音消失。

【问题1】MPM主要临床表现是什么?

思路1:MPM多表现为胸腔积液、进行性呼吸困难及持续的非胸膜炎性胸痛。此外可有干



咳、低热、乏力、盗汗、体重减轻等症状。体检时可有胸腔积液的表现,受累一侧呼吸运动幅度下降,肋间饱满或膨出。

思路2:晚期患者常因肿瘤的局部侵犯而出现上腔静脉压迫综合征、脊髓压迫症状、Horner综合征、吞咽困难、声音嘶哑及臂丛神经痛等,受累胸腔常活动受限,呈“冰冻胸”,肋间隙变窄,肋骨呈瓦片状重叠;也可出现远处转移的相关表现。

【问题2】应与哪些疾病鉴别?

思路:MPM 无特异性临床表现,需与肺炎、结核、肺癌等疾病鉴别,但需重点排除胸膜转移肿瘤,主要依靠病史、病理学,尤其是免疫组化鉴别诊断。

【问题3】应进行哪些检查?

思路1:对于高度怀疑 MPM 的患者,行如下检查

1. 胸部增强 CT 或 MRI。
2. 胸膜活检,明确病理诊断。推荐首选胸腔镜下活检,也可考虑影像引导下细针穿刺活检。
3. 如合并胸腔积液,建议穿刺后行细胞学检查。
4. 可选择性检测血清间皮素和骨桥蛋白。

思路2:临床确诊后检查

1. 如有条件可行 PET-CT 检查,明确侵犯范围和远处转移情况。
2. 胸腹部影像学检查。
3. 纵隔镜或支气管内超声内镜。
4. 腹腔镜检查排除经膈肌转移(可选)。
5. 纵隔淋巴结活检(可选)。
6. 若怀疑对侧异常,考虑胸腔镜检查。

门诊化验及辅助检查

该患者在门诊所行检查结果如下:

胸部增强 CT 显示:①左侧肋胸膜、纵隔胸膜及叶间胸膜可见多发结节及肿块,边界局部光滑;增强扫描呈显著不均匀强化,部分病灶内示斑片状更低密度坏死区;隆凸下见肿大淋巴结,纵隔未见明确肿大淋巴结。②右侧胸膜钙化灶。(图 16-1)

CT 引导下活检病理显示:(左侧胸膜穿刺活检)结合临床及免疫组化,符合恶性胸膜间皮瘤。免疫组化:CK 广谱+、CAM 5.2+、CR+、CK7 个别细胞+、MC-、CK5/6-、TTF-1-、S-100-、HBM45-、Desmin-。(图 16-2)

心电图、血生化、肝肾功能、血常规检查均正常。



图 16-1 胸部 CT(纵隔窗)
左侧可见弥漫性胸膜结节及肿块

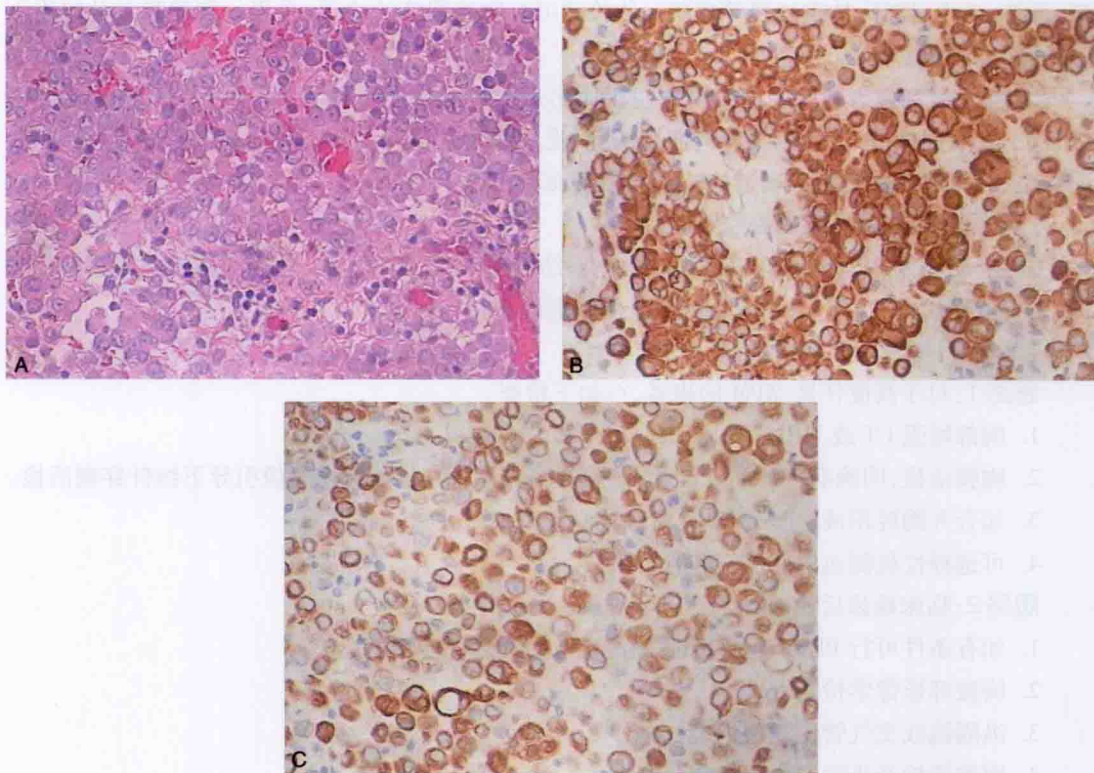


图 16-2 活检病理

A. HE 染色; B. 免疫组化显示 CK7; C. 免疫组化显示 CK5/6

【问题 4】疾病的诊断与分期？

思路 1: 首选的确诊检查是胸腔镜下活检, 活检可获得足够的组织, 行免疫组化检测以明确病理诊断。CT 或超声引导下肿物穿刺活检有助于明确病理诊断。由于 MPM 的首发体征常为胸腔积液, 故常须行细胞学检查, 但误诊率高, 需结合其他检查综合考虑。

思路 2: 影像学检查是 MPM 的主要诊断依据之一。胸部 CT 发现胸腔积液、弥漫性或结节性的胸膜增厚提示 MPM。

思路 3: 分期采用国际间皮瘤协作组 (International Mesothelioma Interest Group, IMIG) 制订的 TNM 分期, 具体见附件。

根据患者的临床检查和分期标准, 目前诊断为:

c 恶性胸膜间皮瘤

左侧脏壁层胸膜、纵隔以及横膈受侵

隆突下淋巴结转移

T4N2M0 IV 期 (IMIG 分期)

知识点**胸膜间皮瘤 CT 影像学表现**

胸膜间皮瘤常见影像学征象为单侧胸膜弥漫性不规则、结节状增厚, 厚度常超过 1cm, 或形成多发胸膜肿块, 常累及纵隔胸膜、叶间胸膜, 伴或不伴胸腔积液。弥漫性胸膜增厚常导致同侧胸腔体积缩小, 纵隔向患侧移位, 且僵硬、固定。可见胸膜斑 (提示与石棉吸入有关)。增强后增厚的胸膜多均匀强化, 若病灶较大会出现坏死、囊变, 此时为不均匀强化。晚期病变可侵犯胸壁、纵隔、横膈膜, 甚至侵入腹腔, 还可出现肺门、纵隔、内乳等区域淋巴结肿大, 以及远处转移。

需要鉴别的疾病为胸膜转移瘤、淋巴瘤、结核以及与石棉相关的良性胸膜疾病。



住院后治疗

患者住院后经多学科讨论,诊断为恶性胸膜间皮瘤(cT4N2M0,Ⅳ期)。

根据肿瘤分期和患者意愿,确定治疗方案为:培美曲塞 1.0g,d1;顺铂 40mg,d1~3,每3周重复。化疗期间给予对症支持等治疗。

【问题5】如何进行治疗决策?

思路1:MPM 无根治性治疗手段,现有治疗手段只能有限延长患者的生存期或提高生存质量。治疗需考虑患者分期、身体状况及个人意愿。

思路2:早期患者应首选手术治疗,此患者分期较晚,手术不可切除,选择全身化疗。

知识点

手术原则及术后处理

MPM 常用的外科手术式包括:胸膜切除术/剥脱术(pleurectomy/decortication,P/D),即完整切除胸膜和所有肿瘤;胸膜外全肺切除术(extrapleural pneumonectomy,EPP),即切除整块胸膜、肺、膈肌和心包。并进行纵隔淋巴结清扫。

对于可行手术的早期患者(病变限于胸膜[Ⅰ期],无N2淋巴结受侵),P/D是首选。不能忍受EPP的进展期MPM患者也可采用P/D。

对于需要完全减瘤的部分患者,如评分好、无并发症、Ⅱ~Ⅲ期、组织学分型好(如上皮型)、未到N2期等,推荐采用EPP。

术前未行新辅助化疗的患者术后需行辅助化疗,行新辅助化疗的术后患者可不进行辅助化疗。EPP术后需行辅助放疗。

【问题6】化疗方案如何选择?

培美曲塞联合顺铂作为一线化疗方案。PS评分较低或有内科合并症的患者可选择培美曲塞联合卡铂方案。不能使用培美曲塞患者可选择卡培他滨。有严重内科合并症,无法手术或拒绝手术者,可行化疗。

一线推荐方案:

培美曲塞 500mg/m² d1;顺铂 75mg/m² d1,q3w。

培美曲塞 500mg/m² d1;卡铂 AUC 5 d1,q3w。

$$\text{卡铂剂量(mg)} = \text{AUC(mg/ml/min)} \times [\text{肌酐清除率(ml/min)} + 25]$$

卡培他滨 1000~1250mg/m² d1,8,15;顺铂 75mg/m² d1,q4w。

培美曲塞 500mg/m²,q3w。

长春瑞滨 25~30mg/m²,qw。

患者化疗2周期后,复查CT显示较前好转。继续化疗2周期,患者出现胸痛,复查CT显示病灶部分较前进展。经多学科讨论,建议行放疗。遂行IMRT,因肺剂量体积限制,给予1.8Gy/次×25次,5次/周。

【问题7】放射治疗实施?

思路1:放射治疗在MPM治疗中的作用和适应证如下:

放疗是重要的辅助治疗手段,对部分MPM患者能提高疗效,可有效缓解MPM引起的胸痛,具有姑息治疗作用。

可手术的MPM患者,接受EPP后,有较好的PS评分时应推荐辅助放疗,以提高局部控制率;病灶无法切除、局部切除或P/D术后,在严格的危及器官剂量控制下可以考虑放疗。穿刺部位、引流口或胸腔镜切口等部位放射治疗,可减少肿瘤的局部复发或种植。对因胸膜间皮瘤引



起的胸痛患者可考虑放疗。

有条件的中心可考虑基于 PET-CT 定位的治疗计划。

思路2:放疗的剂量、分割方式

根据不同的治疗目的决定放疗剂量和分割方式,常见分割放疗的剂量推荐如下表:

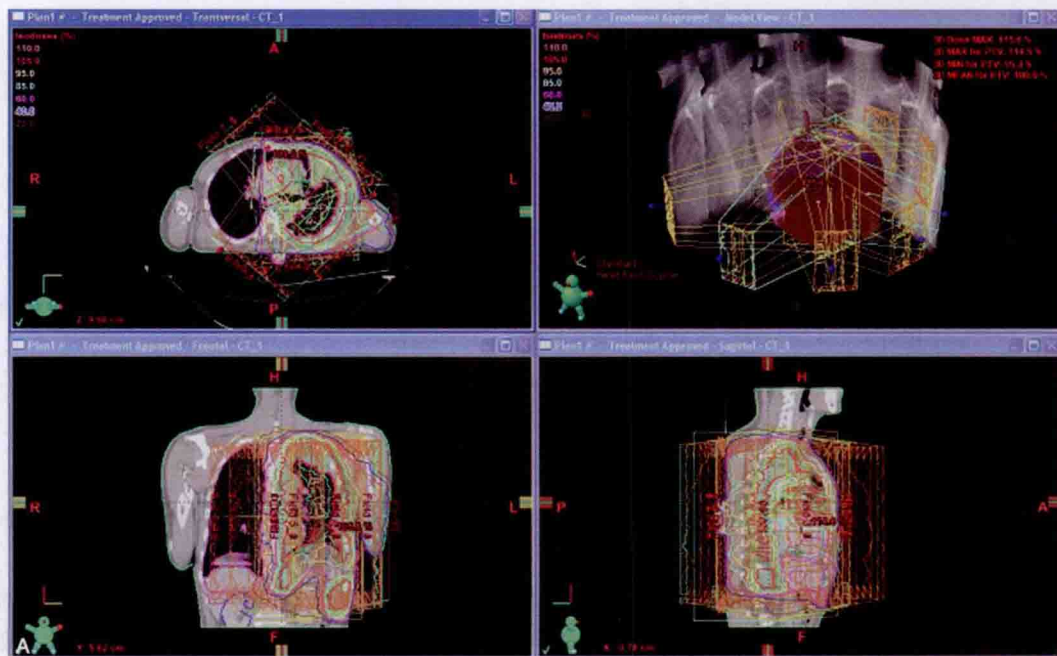
治疗分型	总剂量	单次剂量	持续时间
术后辅助			
切缘阴性	50 ~ 54Gy	1.8 ~ 2Gy	4 ~ 5 周
镜下或肉眼切缘阳性	54 ~ 60Gy	1.8 ~ 2Gy	5 ~ 6 周
缓解疼痛			
复发病灶引起的胸壁疼痛	20 ~ 40Gy 或 30Gy	≥4Gy	1 ~ 2 周
		3Gy	2 周
多个脑或者骨转移灶	30Gy	3Gy	2 周
防止外科切口、引流口等引起复发的预防性放疗	21Gy	7Gy	1 ~ 2 周
未手术患者	40 ~ 50Gy	1.8 ~ 2Gy	4 ~ 5 周

对于术后的预防性放疗,推荐总剂量为 21Gy(7Gy/次×3 次)。对于有残瘤的患者,一些有经验的医师使用了近距离放疗或术中放疗联合手术治疗。

思路3:MPM 放疗中的注意事项

1. 考虑靶区的覆盖和正常组织的耐受剂量,推荐 CRT/IMRT。但需严格限制肺受量,使肺受照射剂量、体积最小化,注意减少低剂量区,尤其是健侧肺。

2. GTV 应包括任何可见的肿瘤。EPP 术后辅助放疗患者,GTV 应包括手术银夹标示残留区域。CTV 应该覆盖整个胸膜表面(部分切除的患者)、手术银夹区域及可能潜在的残余瘤位置。PTV 要考虑靶区的运动和每日摆位误差。不推荐广泛的选择性淋巴结(整个纵隔和双侧锁骨上淋巴结区域)照射(图 16-3)。



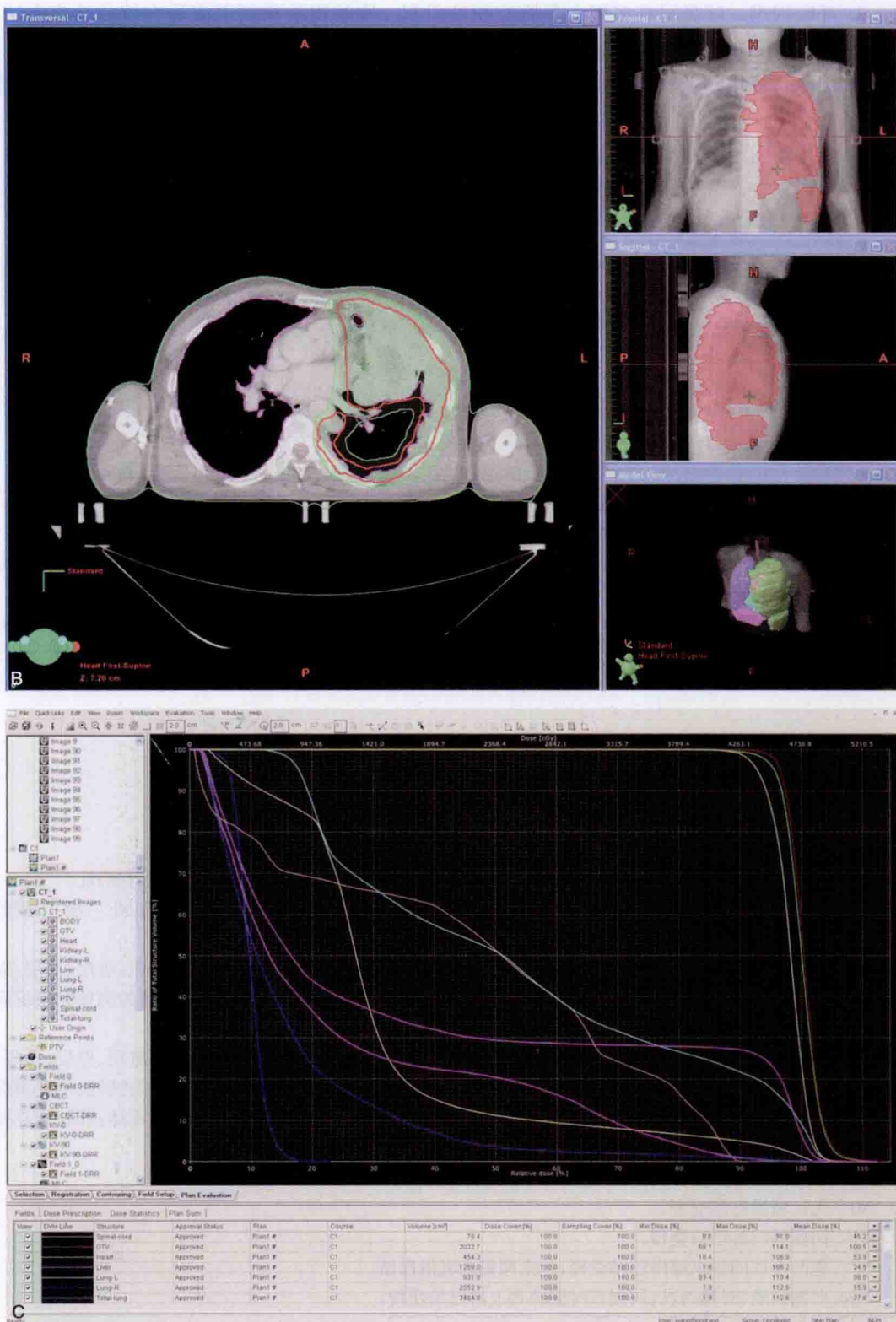


图 16-3 MPM 靶区勾画及 DVH 图

A. 放疗设野设计及剂量分布; B. 靶区勾画; C. DVH 图

【问题 8】治疗期间应注意哪些问题？

1. 疼痛 按照癌症疼痛处理原则,必要时可采用神经破坏疗法进行止痛。因肿瘤压迫引起的疼痛,可采用姑息放疗。



2. 呼吸困难 呼吸困难多因大量胸腔积液引起。胸腔积液穿刺引流是有效的治疗方法。胸膜固定术对预防复发性胸腔积液有效。

3. 咳嗽 使用镇咳药如可卡因或吗啡。排除或治疗胸部感染、心力衰竭等并发症尤为重要。

4. 化疗期间给予抑酸、止吐药物减轻胃肠道反应。

5. 每周复查血常规、肝肾功能,尤其是同步放化疗时。

【问题9】疗效评价及随访?

通过临床表现、影像学检查结果评价疗效。术后短期内建议行影像学检查,用于随访对照。疗效评价标准可参照实体瘤的 WHO 疗效评价标准。治疗结束后,第1~2年每3个月随访一次,第3~5年每半年随访一次,5年后每年随访一次,至病情进展。

(李宝生)

参考文献

1. 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等. 肿瘤放射治疗学. 第4版. 北京:中国协和医科大学出版社,2008.
2. 汤钊猷. 现代肿瘤学. 第3版. 上海:复旦大学出版社,2011.
3. Kenneth O'Byrne, Valerie Rusch. Malignant Pleural Mesothelioma. Oxford: Oxford University Press, 2006.
4. The NCCN malignant pleural mesothelioma clinical practice guidelines in oncology (version 1. 2014) [EB/OL]. Fort Washington: NCCN, 2014 [2014-08-12/13].
5. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J, 2010, 35 (3): 479-495.

附录 胸膜间皮瘤分期标准

国际间皮瘤协作组 (IMIG) TNM 分期

T: 原发肿瘤和范围

T1a: 肿瘤局限于同侧壁层胸膜, 包括纵隔胸膜以及膈肌胸膜, 脏层胸膜未受累。

T1b: 肿瘤局限于同侧壁层胸膜。包括纵隔胸膜以及膈肌胸膜, 累及脏层胸膜或有散在病灶。

T2: 同侧胸膜的所有这些部位均可见到肿瘤侵犯: 脏层、壁层、纵隔、横膈, 并至少有以下一项: ①膈肌受侵; ②脏层胸膜肿瘤彼此融合 (含叶间裂) 或脏层胸膜肿瘤直接侵犯到肺。

T3: 局部进展但潜在可切除的肿瘤——同侧胸膜的所有这些部位均可见到肿瘤侵犯: 脏层、壁层、纵隔、横膈, 并至少有以下一项: ①胸内筋膜受侵; ②纵隔脂肪受侵; ③伴有孤立、可完全切除的胸壁软组织病灶; ④非透壁性心包受侵。

T4: 局部进展, 不可切除的肿瘤——同侧胸膜的所有这些部位均可见到肿瘤侵犯: 脏层、壁层、纵隔、横膈, 并至少有以下一项: ①胸壁的弥漫多发病变, 伴或不伴有直接的肋骨破坏; ②肿瘤穿透膈肌侵犯到腹膜; ③肿瘤直接侵犯对侧胸膜; ④肿瘤直接侵犯到一个或多个纵隔器官; ⑤肿瘤直接侵犯椎体; ⑥肿瘤直接侵犯到脏层心包, 伴或不伴有心包积液, 或肿瘤侵犯心肌。

Nx 区域淋巴结无法评估。

N0 无区域淋巴结受侵。

N1 同侧肺门淋巴结受侵。

N2 隆凸下或同侧纵隔淋巴结受侵, 包括同侧内乳淋巴结。

N3 对侧纵隔、对侧内乳、同侧或对侧锁骨上淋巴结受侵。

Mx 远处转移无法评估。

M0 无远处转移。

M1 伴有远处转移。

I a 期 T1aN0M0

I b 期 T1bN0M0

II 期 T2N0M0

III 期 T1~2N1~2M0, T3N0~2M0



IV期 T4N0~3M0;T1~4N3M0;M1

国际抗癌联盟(UICC)的恶性间皮瘤分期标准

T 原发瘤及其程度

T1 原发瘤局限于同侧壁层胸膜或脏层胸膜

T2 肿瘤侵犯任何下述结构同侧肺、皮下组织(筋膜)横膈、心包

T3 肿瘤侵犯任何下述结构同侧胸壁肌肉、肋骨、纵隔器官或组织

T4 肿瘤播散到任何下述结构:对侧胸膜、对侧肺脏、腹腔内器官、脊椎、颈部组织

N 淋巴结

N0 无区域淋巴结转移

N1 转移至同侧气管肺或肺门淋巴结

N2 转移至纵隔或气管隆突(位于气管分叉下方)淋巴结

N3 转移至原发瘤对侧淋巴结

M 转移

M0 无远处转移

M1 有远处转移

I期 T1~2N0M0

II期 T1~2N1M0

III期 T3N0~2M0,T1~2N2M0

IV期 T4N0~3M0~1,M1

恶性胸膜间皮瘤的 Brigham 分期系统

I 胸膜间皮瘤可切除,无淋巴结转移

II 胸膜间皮瘤可切除,有淋巴结转移

III 胸膜间皮瘤不可切除,侵入胸壁、心脏、横膈或腹膜腔,有或无淋巴结转移

IV 远处转移

恶性胸膜间皮瘤 Butchart 分期系统

I 胸膜间皮瘤位于左侧或右侧胸膜腔,也可能累及同侧横膈

II 间皮瘤侵犯胸壁或纵隔结构(如食管、心脏、胸膜等)

III 间皮瘤穿透横膈进入腹膜腔或腹膜胸壁的淋巴结也可能累及

IV 有远处转移证据

第十七章 乳腺癌

第一节 乳腺癌全乳切除术后放疗

据美国癌症数据统计,2014 年新增 232 670 例新发癌症病例,其中乳腺癌患病人数占全部女性恶性肿瘤的 41%。相对于肺癌、结肠癌而言,乳腺癌的发病呈现年轻化趋势,且约 61% 的乳腺癌患者在诊断初期已为局部晚期。近年来,乳腺癌发病率在中国也呈现明显高发态势。目前,乳腺癌最为常用的术式仍是全乳房切除的改良根治术。全乳切除术后,对于具有高危复发预后因素患者,应给予术后放疗。全乳切除术后放疗可以使腋窝淋巴结阳性的患者 5 年局部-区域复发率降低到原来的 1/4 左右。

【诊疗过程】

(1) 接诊:首先需详细询问乳腺病史、月经婚姻史、既往乳腺癌家族史、心脏病史等相关内科合并疾病,以及是否已进行相关实验室检查。

(2) 全面体格检查:特别注意检查乳房内肿块部位、大小、活动度,乳腺皮肤有无受侵,皮肤有无红肿。两侧腋窝及锁骨上有无肿大淋巴结,以及淋巴结的数目、大小、部位,有无固定或融合。

(3) 实验室检查:血常规、肝肾功能、肿瘤标志物(包括 CA153、CEA、CA125 等)。

(4) X 线检查:双侧乳腺钼靶平片,胸部 X 线片等。

(5) 其他检查:乳腺和淋巴结区域 B 超,按病变情况做骨放射性核素扫描、腹部超声或 CT 扫描、胸部 CT、头颅 CT 或 MRI 等检查。

(6) 病理学或细胞学检查:肿块细针活检、空心针穿刺活检,以获得组织学诊断;同时明确激素受体 ER、PR、HER-2/neu、Ki67 等状态。

(7) 对于乳腺癌术后患者,需了解手术方式、术后病理、术后辅助化疗及内分泌治疗史、术后切口愈合及恢复情况;整合临床及辅助检查资料,明确临床分期,评估患者一般状态。

(8) 根据肿瘤分期、分子标志物等基本信息,结合患者一般状况,制订合理治疗方案。

(9) 综合治疗后给予疗效评价,并进行定期随访。

临床病例

患者女性,40 岁,因“左乳腺癌改良根治术后 6 个月、8 程化疗后 3 周”入院。采集病史如下:患者于 2014 年初无意中发现左乳外上有一 3.0cm×2.8cm 大小肿块,无明显疼痛,无乳头溢血、溢液,无乳头内陷,无橘皮样改变,无乏力、消瘦等。外院彩超示:左乳腺内实性结节性病灶,左侧腋窝淋巴结肿大。于 2014.01.16 在全麻下行左乳癌改良根治术,术后病理:肿瘤大小 2.4cm×2.3cm×1.5cm;浸润性导管癌,Ⅲ级;部分导管内癌(约占 10%);基底切缘(-),同侧腋窝淋巴结清扫 2/35+,ER(-),PR(-),HER-2(3+),Ki67+80%,FISH(+). 2014.01.25 行 EC×4-T×4;赫赛汀治疗 3 周期,末次化疗结束时间为 2014.06.25。月经生育史:未绝经,育有 2 女。母亲 55 岁时死于乳腺癌。查体:神志清楚,一般情况可,PS 0 分。双侧锁骨上及双侧腋下未及肿大淋巴结,左侧胸壁见手术瘢痕,愈合良好,未扪及包块。右乳腺未及肿块。心肺腹无异常。

根据病史信息及手术病理,明确诊断为左侧乳腺浸润性导管癌。按照 2014 年 NCCN 治疗指南及乳腺癌诊疗规范,需进行手术、放疗、化疗等综合治疗。



【问题1】乳腺局部解剖结构如何？

成年女性乳房上下缘位于第2肋与第6肋之间,内外侧位于胸骨边缘与腋中线之间,平均直径10~12cm,平均中心厚度为5~7cm。乳房主要由皮肤、皮下组织及乳腺组织构成,乳腺组织又包括软组织和间质2部分。乳房的血供主要来源于内乳动脉和胸外侧动脉。胸壁和乳房静脉回流涉及的主要静脉是胸内侧静脉穿支、腋静脉分支和肋间后静脉穿支。

乳腺的皮下淋巴管或乳头淋巴管丛通过体表淋巴管回流。腋淋巴结是乳腺原发肿瘤主要的局部传播途径,其中较为详尽的是 Pickren 分类。临床上,为确定病理解剖和转移程度,通常将淋巴结分成不同水平。第I水平位于乳房外侧到胸小肌外侧缘之间,第II水平位于胸小肌后方,第III水平位于胸小肌内侧端以内。一般这些水平分类只有在手术时给予标记才能准确识别。此外,位于胸骨旁肋间隙的内乳淋巴结,也是肿瘤转移的第一站淋巴结;绝大部分转移性内乳淋巴结位于第1~3肋间隙(图17-1)。

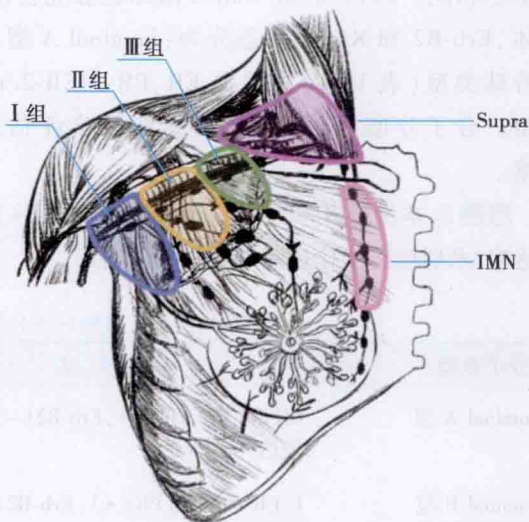


图17-1 乳腺淋巴引流示意图

Supra:锁骨上区淋巴结;I、II、III:分别代表第I、II、III水平区域淋巴结;Mamm. Int.:内乳淋巴结区域

知识点

乳腺局部解剖结构的特点对乳腺癌术后放疗范围的指导意义

1. 乳腺癌改良根治术通常清扫腋淋巴结第I、II水平区域,因此,术后放疗范围需要包及第III水平区域。
2. 此外,绝大部分转移性内乳淋巴结位于第1~3肋间隙,因此,若需照射内乳淋巴结,第1~3肋间隙内乳淋巴结是照射重点。

【问题2】该患者的诊断和分期如何? 应怎样考虑后续治疗方案?

思路1:乳腺癌的确诊主要依靠细胞及组织学检查。细胞学检查需包括三次以上乳头溢液涂片或细针穿刺,但其阴性结果仍不能排除乳腺癌;粗针针吸活检和切除活检等组织学检查是乳腺癌的明确诊断依据。根据术前评估及术后病理对于乳腺原发肿块大小、转移淋巴结状态的描述,可以判断本例患者分期为pT2N1M0, II B期。

思路2:本病例为未绝经女性患者,较年轻;且病理学证实为乳腺浸润性导管癌,组织分级高,且激素受体阴性,HER-2过表达,复发风险较高。按照2014年NCCN治疗指南及乳腺癌诊疗规范,推荐此类患者改良根治术后应接受辅助化疗、分子靶向药物治疗和放疗。

知识点

1. 浸润性导管癌是乳腺癌最常见的病理类型。
2. 术后病理报告需要注意的关键点 包括与患者治疗和预后相关的所有内容,如肿瘤大小(大体或镜下必须有一个肿瘤大小或范围的测量值)、组织学类型、组织学分级、有无并存的导管原位癌及所占百分率、有无脉管侵犯、切缘和淋巴结情况等。还应包括ER、PR、Her2以及Ki-67等免疫组化检测的情况。



【问题3】分子病理结果对乳腺癌临床治疗的指导意义是什么？

思路1:随着对分子肿瘤学研究的深入,现在认识到乳腺癌不再是单一疾病,根据基因分析或免疫组化的结果可以分为不同亚型。各亚型具有不同的生物学特性,因而治疗策略也不尽相同。2011年 St. Gallen 国际乳腺癌会议专家组达成共识,根据乳腺癌组织雌激素受体、Erb-B2 和 Ki-67 状态分为:Luminal A 型、Luminal B 型、Erb-B2 阳性型、三阴性和其他特殊类型(表 17-1)。根据 ER、PR、HER-2/neu 及 Ki67 状态将乳腺癌分为不同的分子分型。分子分型、肿瘤分期及复发风险评估系统是乳腺癌综合治疗方案的重要决策依据。

思路2:本例患者 ER(-)、PR(-)、HER-2(3+)、Ki67+80%、FISH(+),分子分型为 HER-2 过表达型,术后应给予化疗及赫赛汀靶向治疗。

表 17-1 乳腺癌分子分型及相应的治疗措施

分子亚型	定义	治疗类型
Luminal A 型	ER 和(或)PR(+), Erb-B2(-), Ki67 低表达(<14%)	内分泌治疗
Luminal B 型	1. ER 和(或)PR(+), Erb-B2(-), Ki67 高表达($\geq 14\%$) 2. ER 和(或)PR 阳性, Erb-B2(+), Ki67 任何水平	内分泌治疗+化疗 $\pm$ 抗 HER-2 靶向治疗
Erb-B2 过表达型	ER 和(或)PR(-), Erb-B2(+)	化疗 $\pm$ 抗 HER-2 靶向治疗
基底样型	三阴性、ER 和(或)PR(-), Erb-B2(-); 表达乳腺上皮基底样或干细胞相关基因	化疗为主

知识点

1. Her2 过表达型,推荐化疗联合抗 HER2 靶向治疗,术后辅助推荐曲妥珠单抗。其他 Her 靶向药物还包括拉帕替尼、帕妥珠单抗、T-DM1 等。

2. 相对于 Luminal A 型,三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)不论初始治疗时淋巴结状态,其局部复发和远处转移率均较高,且复发转移时间早。TNBC 缺少 HER-2 和内分泌的治疗靶点,化疗方案主要采用蒽环、紫杉、铂类及环磷酰胺等,尚没有标准的治疗方案。此外,目前其他相关的靶向药物包括 PARP、EGFR、c-kit、Sre 酪氨酸激酶抑制剂、VEGF 抗血管生成等都有相关的临床研究,但其总体生存率仍低于 Luminal 型。

【问题4】乳腺癌术后复发风险分层是什么? 如何评估该患者复发风险?

思路1:乳腺癌是一类异质性明显的恶性肿瘤。早期的危险因素分层仅依靠临床病理特征,如原发肿块大小、切缘、组织学分级,发病年龄等,从而评估局部复发风险。随着分子生物学进展,St. Gallen 会议提出了针对个体病人选择合理治疗方案的要求,推荐在原先的临床特征基础上结合分子分型进一步评估其术后复发风险(表 17-2),以获得最优的综合治疗方案。

思路2:本例患者,腋淋巴结 1~3 个阳性,且 HER-2 过度表达,且直系亲属有乳腺癌病史,属于高度危险患者,应接受术后辅助化疗及分子靶向药物治疗。同时术后放疗有助于提高局部控制率,减少复发。



表 17-2 乳腺癌术后复发风险分层

危险度分级	
低度危险	腋淋巴结阴性,并同时具备以下所有特性 标本中病灶大小(pT) $\leq 2\text{cm}$, 且 分级 1 级 且 瘤周脉管未见肿瘤侵犯 且 HER-2 基因没有过度表达或扩增 且 年龄 ≥ 35 岁
中度危险	腋淋巴结阴性且具备下列至少一条: 标本中病灶大小(pT) $\geq 2\text{cm}$, 或 分级 2~3 级 或 有瘤周脉管肿瘤侵犯 或 HER-2 基因过度表达或扩增 或 年龄 ≤ 35 岁 腋淋巴结 1~3 个阳性者且未见 HER-2 过度表达和扩增
高度危险	腋淋巴结 1~3 个阳性者且 HER-2 过度表达或扩增 腋淋巴结 4 个或以上转移者

【问题 5】乳腺癌术后辅助化疗的适应证是什么? 该患者是否需要术后化疗?

思路 1: 初治乳腺癌的化疗包括术前新辅助化疗及术后辅助化疗两种。前者适用于局部晚期或炎性乳腺癌患者,旨在缩小原发灶、提高完全切除率、减少手术播散,同时为术后化疗提供依据;后者是综合治疗的重要组成部分之一,目的在于降低肿瘤复发和转移率,延长患者生存。

思路 2: 2011 年 St. Gallen 专家组共识提出,对于具有乳腺癌复发高危因素的患者(即高 Ki67 指数、三阴性分子亚型、激素受体阴性、HER-2 阳性、组织学分级为 3 级),应强烈推荐行术后辅助化疗。同时,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会指南指出,对于发病年龄小于 35 岁,存在原发灶大肿块($T>2\text{cm}$),转移淋巴结阳性、脉管癌栓阳性等高危患者均建议接受术后辅助化疗。辅助化疗方案中,多种药物对于治疗乳腺癌均有效,包括蒽环类、紫杉类、长春瑞滨、卡培他滨、吉西他滨、铂类药物等;具体方案需要根据患者病变范围、治疗目的、个体耐受情况、既往用药史等情况综合考虑制订。本例患者属于复发风险高度危险患者,应接受术后辅助化疗。

知识点

化疗方案与注意事项

1. 首选含蒽环类药物的联合方案,常用方案为 CA(E)F、AC。
2. 蒽环类与紫杉类药物联合方案,如 TAC。
3. 蒽环类与紫杉类序贯方案,如 AC-T/P 或 FEC-T。
4. 老年、低风险、蒽环类禁忌或不能耐受的患者可选用非蒽环类联合化疗方案,常用 CMF 或 TC。
5. 辅助化疗通常不与内分泌或术后辅助放疗同时进行。

注:C-环磷酰胺,A-阿霉素,E-表阿霉素,F-氟尿嘧啶,T-多西他赛,P-紫杉醇,M-甲氨蝶呤

【问题 6】该患者术后是否需要辅助内分泌治疗?

思路 1: 激素受体[ER 和(或)PR]阳性的早期乳腺癌是乳腺癌术后辅助内分泌治疗的适应



证。绝经前患者辅助内分泌治疗首选他莫西芬(Tamoxifen, TAM),绝经前高复发风险者,可采用内分泌联合卵巢抑制/切除;绝经后患者可起始使用第三代芳香化酶抑制剂。临床试验 NSABP B-14 奠定了他莫西芬作为辅助内分泌治疗的地位,同时将5年治疗时间作为相对的标准参照。随着芳香化酶抑制剂(Aromatase Inhibitor, AI)类药物的出现,继而产生了5年TAM序贯AI的用药方案,两者的治疗疗效均较为肯定。但对于内分泌治疗时间和疗效的关系仍存在一定争议,对于不同复发风险患者均延长内分泌治疗时间可能带来不必要的副作用和经济负担。而对高复发风险的ER和(或)PR阳性患者,则推荐第三代芳香化酶抑制剂。

思路2:本例患者ER(-)、PR(-),为激素受体阴性,无术后辅助内分泌治疗指征。

知识点

1. 绝经定义 一般指月经永久性停止,满足以下任意一条则可推断为绝经。

(1) 双侧卵巢切除术后。

(2) 年龄 ≥ 60 岁。

(3) 年龄 < 60 岁,停经 ≥ 12 个月,且FSH及雌二醇水平在绝经后的范围内。但是,正在或1年内接受过化疗或者药物性卵巢功能抑制治疗(例如LH-RH类似物或激动剂)的患者除外。

2. 内分泌治疗副作用主要有:更年期症状、骨骼健康问题、血栓风险和生殖损伤;对非手术去势患者建议定期复查子宫附件B超及血常规、肝肾功能等血液学检查;必要时进行骨密度测定。

3. 不能耐受AI的绝经后患者,仍可选择TAM治疗。

4. 其他的内分泌药物如氟维司群或mTOR抑制剂与内分泌联合应用的方案疗效有待临床研究结果进一步证实。

【问题7】该患者术后是否需要接受靶向药物治疗?

思路1:曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等分子靶向治疗的应用对于HER-2/neu过表达的患者具有重要意义。此外,Kadcyla(ado-曲妥珠单抗emtansine,又称T-DM1)是美国FDA批准的最新细胞毒药物耦联单抗;它是HER-2阳性、晚期转移性乳腺癌的有力新药。

思路2:对于原发肿块 ≥ 1 cm,HER-2阳性的乳腺癌患者,推荐曲妥珠单抗;若合并有腋窝淋巴结转移者强烈建议与化疗联合使用,并在辅助化疗结束后连续使用一年。本例患者为HER-2阳性,且伴腋窝淋巴结转移,因此接受了化疗及赫赛汀靶向治疗。对于T1a和T1b且淋巴结阴性的患者,其HER-2扩增或过表达时是否采用靶向治疗仍存在争议,特别需要注意曲妥珠单抗的心脏毒性,严密评估治疗获益比。

知识点

1. HER-2阳性定义

(1) HER-2/neu基因过表达:免疫组化染色3+、FISH或CISH阳性。

(2) HER-2免疫组化染色2+时,需进一步行FISH或CISH检测HER-2基因是否扩增。

2. 曲妥珠单抗一般不与阿霉素化疗同期使用,但可以序贯使用。

3. 曲妥珠单抗治疗前后,每4~6个月监测一次左心室射血分数(LVEF)。治疗中若出现LVEF低于50%,应暂停治疗,并跟踪监测LVEF结果,直至恢复50%以上方可继续使用。若不恢复,或继续恶化,或出现心衰症状则应当终止治疗。

4. 对于复发转移患者,通常建议复发灶再次活检并行基因检测,以便提供用药依据。



住院后治疗

该患者疾病分期为 pT2N1M0 II B 期,分子分型为 HER-2 过表达型,住院后经多学科讨论,确定治疗方案为左乳癌术后放疗。放疗方案为:给予左侧胸壁及左侧锁骨上下淋巴结引流区放疗,DT50Gy/25 次。患者为左侧乳腺癌,勾画靶区时注意心脏、肺的受照剂量及体积。患者既往接受过蒽环类药物治疗,目前仍在赫赛汀靶向治疗中,二者均有心脏毒性。故放疗前及治疗期间予以观察左心室射血分数、评估心功能。放疗期间同时采用靶向治疗,注意观察照射区域皮肤反应,定期复查血常规、肝肾功能等。

【问题 8】乳腺癌全乳切除术后放疗指征及照射部位是什么? 如何考虑该患者术后放疗的范围?

思路 1:乳腺癌术后辅助放疗的目的在于:杀灭术后残存于胸壁和淋巴引流区的亚临床灶,降低局部复发和远处转移发生率。手术应尽可能做到肿瘤的完全切除,在此基础上,对于有辅助化疗指征的患者,术后辅助放疗在完成辅助化疗后开展。如无辅助化疗指征,在切口愈合良好的前提下,术后 8 周内开始放射治疗。辅助化疗患者,术后 6 个月内开始放疗。

在浸润性乳腺癌综合治疗中,放疗具有十分重要的作用。术后辅助放疗的合理应用不仅有助于提高肿瘤的局部控制率、降低复发风险,同时能够减少肿瘤的播散和转移机会,从而提高乳腺癌患者的生存率。术后辅助放疗主要适用于局部和区域淋巴结复发高危的患者,包括:

1. 原发肿瘤最大直径 $\geq 5\text{cm}$,或肿瘤侵及乳腺皮肤、胸壁;
2. 腋窝淋巴结阳性 ≥ 4 个的患者;
3. 1~3 个腋窝淋巴结阳性者,根据患者复发转移高危因素的情况(年龄 ≤ 40 岁、激素受体阴性、淋巴结清扫数目不完整或转移比例大于 20%,HER-2/neu 过表达等),可选择术后辅助放疗,但其临床获益比仍存在一定争议。

思路 2:术后照射部位

所有患者靶区包及胸壁或(和)锁骨上下淋巴结区域;腋窝淋巴结未清扫或清扫不彻底的患者需包及腋窝;对于内乳淋巴结区是否放疗,不同放疗中心有争议,根据最近加拿大和欧洲的研究结果,建议肿块位于内侧的,可行内乳区放疗。

1. 胸壁野照射(包括乳腺重建术后) 包括同侧胸壁、手术瘢痕。推荐使用 CT 三维治疗计划系统,可以显示肺和心脏的位置及体积,尽量减少正常器官的照射范围。
2. 目前胸壁野的放疗以切线野为主,定位后采用 CT 三维治疗计划系统进行剂量计算,锁骨上下淋巴结引流区和内乳野淋巴结引流区采用电子线和光子线混合射线。胸壁和区域淋巴结放疗剂量为 50Gy。

思路 3:本例患者 T2、1~3 个腋窝淋巴结阳性,但是属于复发转移高度危险患者,经与患者沟通,患者同意后给予术后辅助放疗。原发乳腺肿瘤位于外上象限,且为左侧乳癌术后患者,故此照射范围为左侧胸壁、左侧锁骨上下区域,不照射内乳淋巴结区域。

知识点

术后放疗与全身治疗的时序配合

具有全乳切除术后放疗指征的患者一般都具有辅助化疗适应证,所以术后放疗应在完成末次化疗后 2~4 周内开始。个别有辅助化疗禁忌证的患者可以在术后切口愈合,上肢功能恢复后开始术后放疗。内分泌治疗与放疗的时序配合目前没有一致意见,可以同期或放疗后开展。曲妥珠单抗治疗患者只要开始放疗前心功能正常,可以与放疗同时使用,但一方面这些患者不宜照射内乳区;其次,左侧患者尽可能采用三维治疗技术,降低心脏照射体积。

**【问题9】乳腺癌全乳切除术后放疗如何定位？靶区范围及剂量如何确定？**

思路1:和二维放射治疗相比,基于CT定位的三维治疗计划可以显著提高靶区剂量均匀性和减少对正常组织不必要的照射,提高射野衔接处剂量的合理性,所以即使采用常规定位,也建议在三维治疗计划系统上进行剂量参考点的优化,楔形滤片角度的选择和正常组织体积剂量的评估等,以更好地达到靶区剂量的完整覆盖和放射损伤的降低。胸壁和区域淋巴结靶区勾画可以参照 RTOG 标准或其他勾画指南。如果采用逆向优化计划,一定要严格控制照射野的角度,避免对侧乳腺和其他不必要的正常组织被照射。

思路2:靶区及放射治疗实施

1. 定位扫描 建议采用乳腺托架,可同时满足纠正胸廓斜度和上臂外展 90° 的目的(图 17-2)。逆向调强时,5mm 层厚 CT 扫描。无锁骨上野时头不偏,需照射锁骨上野时偏向健侧。正向调强时,X 线透视下标记内外切线野,放置金属标记,然后行 CT 模拟扫描。一般扫描上界在环甲膜上 2cm,下界为胸廓下缘。

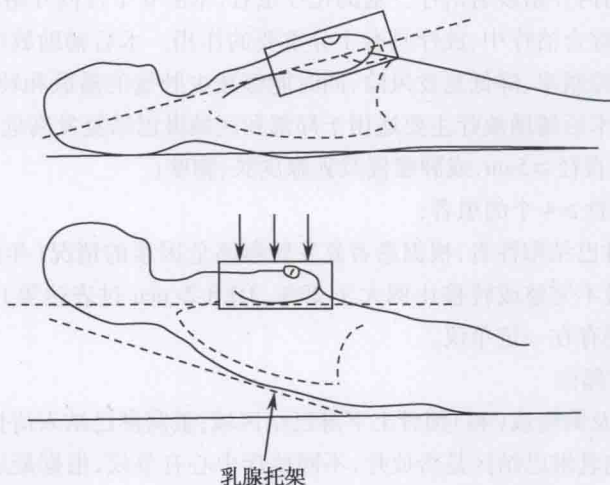


图 17-2 乳腺托架固定,帮助纠正胸廓斜度及固定体位

2. 标记放置 整条手术瘢痕;(对侧)乳腺下缘下 1~2cm;第一肋骨下缘水平(锁骨头下缘)。

3. 照射范围 腋窝淋巴结有阳性转移:照射胸壁、同侧锁骨上下区;伴原发灶位于乳晕区、内侧象限:同时照射内乳淋巴结(淋巴结区域照射见图 17-3 所示)

4. 靶区(planning target volume, PTV)勾画

锁骨上下野:

上界:环甲膜水平;

下界:锁骨头下缘下 0.5~1cm,与胸壁野相接;

内界:胸锁乳突肌内缘;

外界:肱骨头内缘。

胸壁野:

上界:锁骨头下缘下 0.5~1cm;

下界:对照健侧乳房确定皱襞下 1~1.5cm,根据患者情况可平皱襞下缘;

内界:体中线;

外界:腋中线(对照健侧乳房,包及所有腺体水平);

外缘:皮肤(胸壁表面一般放置 3mm 组织等效填充物)。

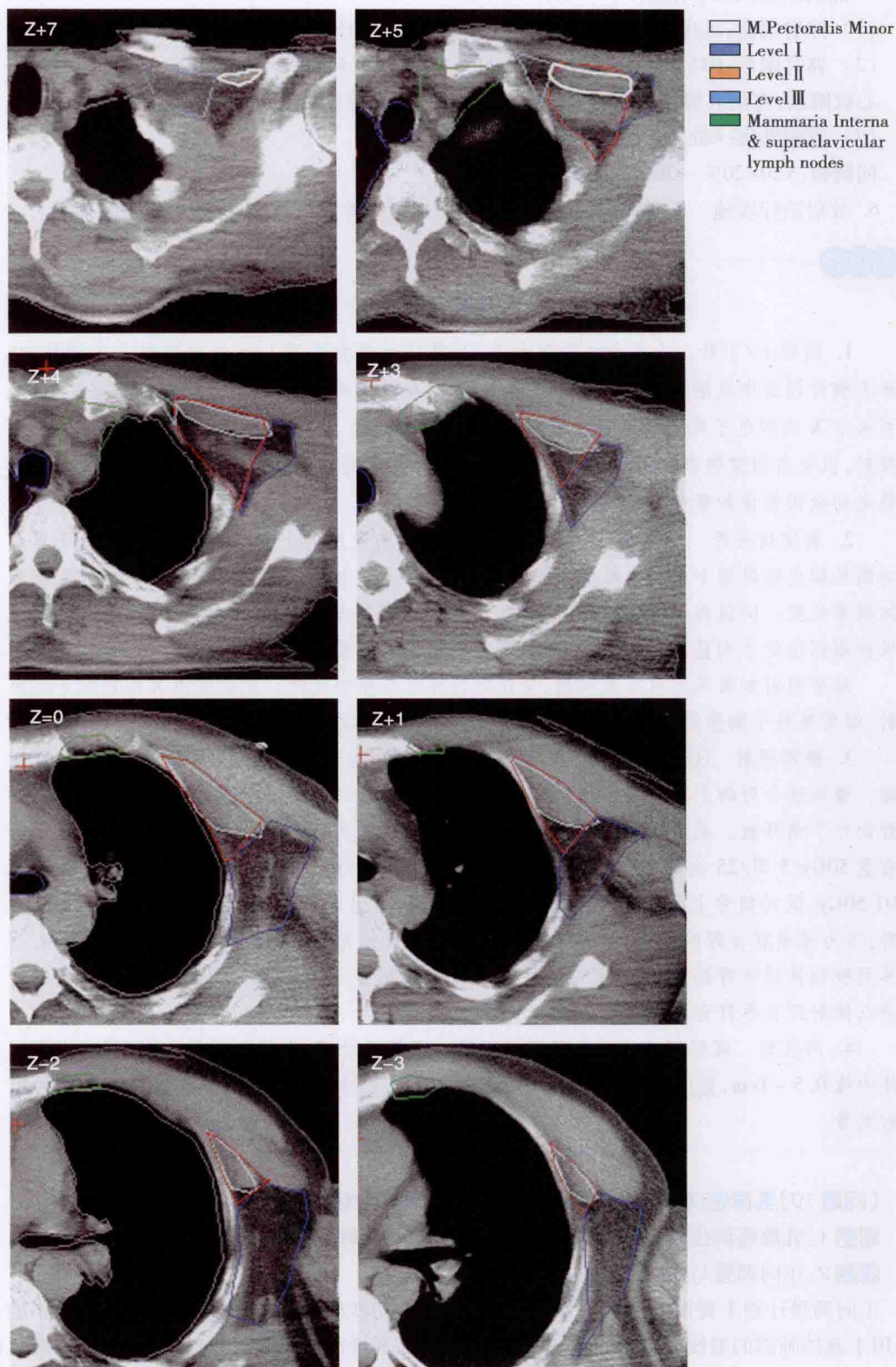


图 17-3 CT 定位扫描所示局部淋巴结引流区示意图,包括腋窝淋巴结、内乳淋巴结和锁骨上淋巴结

前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)活检阳性的患者,建议行淋巴结清扫术,其范围包括第 I、II、III 水平区域淋巴结;通常情况下,只有在第 II 水平腋窝淋巴结存在显著病灶时,才进一步扩大施行第 III 水平淋巴结清扫至胸廓入口。



5. 照射剂量及器官限量

(1) 照射剂量:乳房根治术后或改良根治术后,给予6MVX线,照射50Gy/25次。

(2) 器官限量:PTV 95% $\geq$ 50Gy, PTV 99% $\geq$ 47.5Gy, 热点52.5Gy $\leq$ 5%。

心脏限量:左侧乳腺癌,平均剂量 $\leq$ 8~10Gy;右侧乳腺癌,不直接照射到心脏。

(3) 健侧乳房:<处方剂量的3%。

同侧肺:V20<20%~30%, V5<70%。

6. 放射治疗实施 光子照射时需在皮肤表面加组织等效材料,以保证皮肤表面剂量。

知识点

常规照射技术

1. 锁骨上/下野 上界为环甲膜水平,下界位于锁骨头下1cm与胸壁野上界相接,内界为胸骨切迹中点沿胸锁乳突肌内缘向上,外界与肱骨头相接,照射野需包括完整的锁骨。可采用X线和电子线混合照射以减少肺尖的照射剂量。治疗时为头部偏向健侧以减少喉照射,机架角向健侧偏斜 $10^{\circ}\sim 15^{\circ}$ 以保护气管、食管和脊髓。内上射野必要时沿胸锁乳突肌走向做铅挡保护喉和脊髓。

2. 胸壁切线野 上界与锁骨上野衔接,如单纯胸壁照射上界可达锁骨头下缘,下界为对侧乳腺皮肤皱褶下1cm。内界一般过体中线。外界:腋中线或腋后线,参照对侧乳腺腺体附着位置。同保乳术后的全乳照射,各边界也需要根据原发肿瘤的部位进行微调,保证原肿瘤部位处于剂量充分的区域,同时需要包括手术瘢痕。

胸壁照射如果采用电子线照射,各设野边界可参照切线野。无论采用X线或电子线照射,都需要给予胸壁组织等效填充物以提高皮肤剂量至足量。

3. 腋窝照射 ①锁骨上和腋窝联合野,照射范围包括锁骨上、下和腋窝,与胸壁野衔接。腋锁联合野的上界和内界都同锁骨上野,下界在第二肋间,外界包括肱骨颈,需保证射野的外下角开放。采用6MVX线,锁骨上、下区深度以皮下3~4cm计算,达到锁骨上区肿瘤量50Gy/5周/25次后,腋窝深度根据实际测量结果计算,欠缺的剂量采用腋后野补量至DT 50Gy,同时锁骨上区缩野至常规锁骨上野范围,采用电子线追加剂量至50Gy。②腋后野:作为腋锁联合野的补充,采用6MVX线,上界平锁骨下缘,内界位于肋缘内1.5cm,下界同腋锁联合野的下界,外界与前野肱骨头铅挡相接,一般包括约1cm肱骨头。光栏转动以使射野各界符合条件。

4. 内乳野 常规定位的内乳野需包括第一至第三肋间,上界与锁骨上野衔接,内界过体中线0.5~1cm,宽度一般为5cm,原则上2/3及以上剂量需采用电子线以减少心脏的照射剂量。

【问题10】乳腺癌调强放疗计划实现的方式有哪些? 相互有何区别?

思路1:乳腺癌调强放疗计划可通过正向调强及逆向调强两种模式完成。

思路2:正向调强与逆向调强的区别。

正向调强计划主要设计两个对穿切线野,在每个切线野的方向上再分别设计若干小的子野,用于遮挡肺部的射线受量,同时也减少靶区内的高剂量区域,然后通过调节大野和小野之间的权重、多叶光栅(multi-leave collimators, MLC)的形状进一步调整剂量线的分布。

逆向调强则给予两个相同的对穿切线野,同时限定子野个数、设定优化条件,由放射治疗计划系统(treatment planning system, TPS)自行优化出剂量分布线;然后根据剂量处方的要求,反复调整优化参数、射野权重,达到理想的剂量分布线。

在临床实践中,以上两种调强设计的方法均有应用,目前比较常用的是正向调强计划。部



分研究支持逆向调强,认为其有助于降低正常器官(心脏、肺)的射线受量;但一般认为,两者的适形度、靶区均匀性相差并不大,而逆向调强的计划中会增加加速器的跳数,增加机器损耗。

【问题 11】乳腺癌全乳切除术后放疗并发症有哪些?

1. 早期反应 放射性皮炎、放疗区域局部水肿疼痛、放射性肺炎、骨髓抑制、疲劳等。
2. 晚期反应 同侧上肢水肿、臂丛神经炎、肋骨骨折、心脏损伤、第二原发性肿瘤等。

知识点

减少并发症的应对办法:

1. 放疗前进行全面体格检查,评估术后切口恢复情况,敦促患者配合患侧上肢上举练习,保证放疗定位及治疗期间能达到上举、外展的标准要求,减少不必要的肢体受照。
2. 随着放疗技术的进步,心脏的放射后反应及相关死亡率较以往有所降低。但左侧乳腺癌照射前仍强烈建议给予心超检查,确认 LVEF 大于 50%;结合病史、用药史,全面评估心肺功能,控制心肺受照剂量及体积,减少并发症的发生。
3. 通过三维治疗计划系统优化剂量参考点,选择合适的楔形滤板角度,严格评估正常组织体积和剂量,在更好达到靶区剂量的完整覆盖基础上,降低周围正常组织的放射损伤。
4. 根据胸壁厚度调整组织补偿物的厚度,确定射线能量,也有助于最大限度减少对肺组织和心脏大血管的照射剂量,减少损伤。
5. 嘱患者照射区域皮肤注意保持干燥,减少摩擦和刺激;对于肥胖、局部皮肤皱褶较多的患者加强皮肤护理,多观察,及时进行必要的处理。
6. 放疗期间定期复查血常规,根据个体情况加做肝、肾功能等检查,并对症处理。

【问题 12】影响乳腺癌预后的因素有哪些,如何评估?

思路 1:影响乳腺癌预后的因素:年龄、腋淋巴结状态、原发性肿瘤(T)大小、组织学分类分级、是否存在脉管浸润、激素受体及 HER-2 状态。

思路 2:目前采用的其他的评估标准及方法:St. Gallen 标准、NIH 共识标准、Nottingham 预后指数、辅助在线(adjutant online)。

依据基因组学和基因表达谱检测技术建立的评估办法:Oncotype DX 复发分数和 Mammaprint 基因阵列均已被批准用于临床,高通量分子生物学的技术可以通过检测肿瘤生物学本质,为临床选择治疗方案和评估预后提供帮助。

知识点

1. Oncotype DX,又称 21-基因检测,是商品化的基因表达检测手段。可用于 ER 阳性的早期乳腺癌复发风险的评估,对于 ER 阳性、淋巴结阴性患者的辅助化疗获益也有预测作用。NCCN 指南也将 21-基因检测复发评分(21-gene recurrence score, RS)列为 NO, ER 阳性患者的评估标准之一。通过基因表达的评分将患者分为高、中或低复发风险组。其中低风险 $RS < 18$, 中风险 $18 \leq RS < 31$, 高风险 $RS \geq 31$ 。
2. Mammaprint (MP),是包含 70 个基因的微阵列,对于临床特征与生物学特性存在异质性的乳腺癌患者有辅助决策及评估预后的作用。
3. 循环肿瘤细胞对于晚期转移性乳腺癌的治疗反应、疾病预后和个体化治疗方案制订具有一定意义,但目前尚处于临床研究阶段。
4. 乳腺癌的血清标记物,如 CA153、CEA、CA125 等,仅作为疾病的观察、随访期间的参考指标,不能作为诊断标准。



第二节 乳腺癌保乳术后放疗

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,发病高峰在40~50岁,患者多以无痛性肿块就诊。

乳腺的增生异常限于小叶和导管上皮。小叶或导管上皮的增生性病变包括多种形式:增生、非典型性增生、原位癌和浸润癌。约85%~90%的浸润癌起源于导管。

传统的乳腺癌手术为改良根治术,近年来,随着对患者生活质量的关注,早期患者采取保乳+放疗模式进行治疗,具有与根治手术相似的疗效。

【诊疗过程】

(1) 详细询问患者的发病过程。

(2) 查体时重点关注局部改变,皮肤有无凹陷、破溃,乳头有无回缩,有无肿块并判断肿块的部位、大小、活动度、质地、有无触痛。检查腋下及锁骨上是否有肿大淋巴结及肿大淋巴结的部位、大小、活动度、有无触痛、是否侵犯皮肤。

(3) 进行乳腺钼靶,乳腺及其淋巴引流区超声、MRI等影像学检查,判断局部病灶大小及其侵及范围,活检或手术获取病理诊断及免疫病理诊断。

(4) 通过胸部CT、腹盆腔超声、CT、MRI、骨扫描等排除远处转移。

(5) 询问有无其他内科合并症。

(6) 搜集整理所有检查资料,进行准确临床分期、分型和一般情况评估。

(7) 根据循证医学的原则及目前的条件,制订合适的治疗方案。

(8) 治疗后疗效评价,随访。

【临床关键点】

(1) 乳腺癌相对多发于外上象限,触诊时应从外上象限开始,依次为外上、外下、内下、内上,最后为乳头乳晕区。

(2) 乳腺淋巴回流丰富,乳腺癌易早期发生淋巴转移。乳腺淋巴引流区主要包括腋淋巴结区及内乳淋巴结区两部分,约75%的乳腺淋巴液流向前者,约25%流向后者,不同象限肿瘤淋巴引流略有差异。

(3) 乳腺癌肿块触诊多质硬、活动度差、无或轻触痛、与周围组织粘连明显。

(4) 乳腺癌的确诊有赖于病理学检查。

(5) 分子标志物检测有助于对乳腺癌进行分子分型,对于指导治疗、预测预后具有重要意义。

临床病例

患者女,59岁,因“发现右乳肿块4天”就诊,门诊采集病史如下:

4天前无意中发现右乳外上方肿块,无明显疼痛,无红肿发热,就诊于我院门诊,体检:右乳外上象限触及一大小约2cm×1cm肿块,质硬,活动欠佳,无触痛。未触及腋下及锁骨上肿大淋巴结。辅助检查结果如下:肿瘤标志物:糖类抗原125(CA125)40.8U/ml(参考值:0~35U/ml),甲胎蛋白(AFP)1.09ng/ml(参考值:0~20ng/ml),癌胚抗原(CEA)8.06ng/ml(参考值:0~5ng/ml),肿瘤抗原15-3(CA15-3)132U/ml(参考值:0~28U/ml)。超声示:右乳外上实质占位伴钙化(BI-RADS 4C),右乳内下象限小结节(BI-RADS 2)。钼靶示:右乳外上象限占位,MT待排,BI-RADS 4B。右乳内下象限小结节,考虑良性,BI-RADS 2。乳腺MRI示:右乳外上肿块样强化灶MT可能,大小约22mm×12mm,BI-RADS 4C。两乳头后方点状、短线状强化灶,建议定期随访,BI-RADS 2。乳腺空心针穿刺示:(右乳)浸润性导管癌。

初步采集病史后,考虑“乳腺癌”诊断明确,收治入院,参照2014年第一版NCCN指南,经多学科讨论,制订治疗策略。



【问题1】乳腺癌的主要临床表现是什么？

思路:乳房位于胸肌筋膜表面,上、下缘位于第2~6前肋之间,内、外侧位于胸骨边缘与腋中线之间。乳房由3种结构组成,分别为皮肤、皮下组织、乳腺组织。乳腺组织包括15~20个腺叶,每个腺叶内有一输乳管,末端在乳头处呈放射状汇聚。腺叶间结缔组织中有许多与皮肤垂直的纤维素,连于皮肤和胸肌筋膜之间,成为乳房悬韧带(cooper韧带)。乳房的皮下淋巴管非常丰富,乳房的淋巴引流区包括腋窝、内乳、锁骨上引流区等。根据乳房的解剖特征及肿瘤累及范围,乳腺癌的临床表现主要包括乳房肿块、皮肤改变、乳头乳晕异常、区域淋巴结肿大等。

乳房肿块:乳腺癌患者多因乳腺局部无痛性肿块就诊。肿块大多呈实性,质地较硬,形态不规则,边界欠清,多为单发,常见于乳房外上象限。

皮肤改变:当乳腺癌侵犯乳腺悬韧带,相应部位的皮肤便会被牵引向深侧,形成“酒窝征”,在较表浅的乳腺癌中往往疾病早期即可表现出来。乳腺皮下淋巴网很发达,癌肿阻塞皮下淋巴管,造成淋巴循环障碍,形成“橘皮征”。肿瘤侵及皮肤后破溃,形成溃疡。

乳头乳晕异常:当肿块侵及输乳导管时,发生乳头内陷、移位,乳头溢液、溢血。部分病人可出现乳头乳晕湿疹样改变,为乳头 Paget's 病的典型特征。

区域淋巴结肿大:典型的转移性淋巴结一般质硬,无触痛,癌细胞突破包膜后相互融合,与周围组织粘连,活动度差。同时,转移的淋巴结可直接压迫、侵犯周围淋巴、血管等,引起相应症状。

全身转移症状:晚期乳腺癌多以血行播散造成全身转移,常发生转移的部位为骨、肺、肝。

知识点

1. 肿瘤性肿块一般生长较快。
2. 乳腺癌肿块初始多为无痛性,当侵及周围组织时可出现疼痛症状。
3. 若发生淋巴转移,先转移至同侧。腋下淋巴结的转移多早于锁骨上淋巴结。
4. 若出现皮肤及胸壁侵犯,肿瘤已进入局部晚期。

【问题2】接诊时应该进行何种检查？

思路1:在确诊恶性肿瘤的同时,需要对局部及全身情况进行分期。局部检查主要明确肿瘤的大小、浸润深度及区域淋巴结的转移情况。全身检查主要明确患者的一般情况及是否存在远处转移。主要包括:

1. 基本检查 病史和体检;全血细胞计数;肝功能检查;乳腺钼靶;乳腺及淋巴引流区域超声检查;病理检查;免疫病理,明确 ER、PR 及 HER-2 表达状态;乳腺 MRI;遗传性乳腺癌高危患者进行遗传学咨询;绝经前期生育咨询。

2. 如为临床ⅢA期,考虑以下检查:骨扫描;腹部+盆腔超声,疑有脏器转移时,再进行 CT 或 MRI 检查;胸部影像学检查。

3. 根据症状做补充检查 出现骨痛症状或碱性磷酸酶升高应考虑骨扫描;如果碱性磷酸酶升高,肝功能异常,有腹部症状,腹部或盆腔体检发现有异常体征,则行腹部/盆腔超声或 CT 或 MRI 检查;胸部影像学检查。



知识点

1. 研究表明,乳腺钼靶是目前最有效、最为经济的早期发现乳腺癌的方法。钼靶中乳腺癌的直接征象主要包括肿块结节影和微小钙化。
2. 病理学诊断为恶性肿瘤诊断的金标准。乳腺癌切除标本都需常规进行石蜡切片病理检查,以确定患者的最后诊断。
3. 乳腺 MRI 假阳性率较高,一般考虑用于乳腺钼靶和超声检查无法充分评估疾病时(如乳腺组织特别致密,腋窝淋巴结阳性但原发灶不明且怀疑源于乳腺,或需要评估胸壁的情况)。
4. 治疗前先排除远处转移。

思路2: 患者的病理学诊断为浸润性导管癌,Ⅲ级,肿块大小 $2\text{cm}\times 1\text{cm}\times 0.8\text{cm}$,脉管内癌栓(-),神经侵犯(-),切缘均未见癌累及。右腋下(15枚)及右胸肌间淋巴结(2枚)均未见癌累及。瘤细胞示:ER(-),PR(-),HER-2/Neu(1+),CK5/6(-),Ki-67(+),70%,E-cad(+),EGFR(+),CK14(-),CAM5.2(灶+)。

乳腺癌是生物学高度异质性肿瘤,为更好地指导乳腺癌的治疗,将乳腺癌进行分子分型。根据ER、PR、HER-2表达状态将乳腺癌分为五大主要类型,ER阳性/HER-2阴性(Luminal A亚型和Luminal B亚型)(部分Luminal B型HER-2可为阳性)、ER阴性/HER-2阴性(基底亚型)、HER-2阳性以及正常乳腺样型。对于激素受体阳性的患者应用内分泌治疗可降低局部复发率和死亡率,且生存获益不依赖于化疗以及患者年龄、绝经状态和腋窝淋巴结状况。

*CerbB-2*是一种原癌基因,该基因编码一种跨膜蛋白HER-2,参与调控细胞的生长、增殖、分化,是公认的重要的肿瘤分子标志物。HER-2(+)患者应用曲妥珠单抗能降低约一半的复发风险,赫赛汀作为HER-2靶向药广泛应用于临床。

知识点

HER-2 的检测原则

若采用免疫组织化学(IHC):IHC(0/+) $\rightarrow$ HER-2(-);IHC(++) $\rightarrow$ 交界性结果,需进一步采用原位杂交(ISH)检测;IHC(+++) $\rightarrow$ HER-2(+). ISH判定HER-2阳性的标准为:单探针每个细胞HER-2拷贝数 ≥ 6.0 ;或双探针HER-2/CEP17(17号染色体着丝粒)比值 ≥ 2.0 ;或双探针HER-2/CEP17比值 < 2.0 ,但每个细胞HER-2拷贝数 ≥ 6.0 。判定阴性的标准:单探针每个细胞HER-2拷贝数为 < 4.0 ;或双探针HER-2/CEP17比值 < 2.0 且平均每个细胞HER-2拷贝数 < 4.0 。不确定结果:单探针每个细胞HER-2拷贝数为 < 6.0 ,但 ≥ 4.0 ;双探针HER-2/CEP17比值 < 2.0 且平均每个细胞HER-2拷贝数 < 6.0 ,但 ≥ 4.0 。对于ISH结果不确定的病例,需要再计算20个细胞核中的信号或由另外一位分析者重新计数。如仍为临界值,则应行IHC检测,也可选取不同的组织块重新检测。

知识点

肿瘤分子标志

肿瘤分子标志是指肿瘤组织和细胞产生的表达异常的生物活性物质,与肿瘤细胞生长、浸润、复发、转移密切相关,在临床诊断、疗效监测、随访与预后预测等方面有重要价值。乳腺癌中,雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体2(HER-2)、Ki-67等是目前预测乳腺癌预后和指导治疗重要的分子标志。



门诊化验及辅助检查

该患者在门诊进行了乳腺钼靶(图 17-4)、乳腺及其引流区超声、乳腺 MRI(图 17-5)、胸部 CT、腹部超声、乳腺空心针穿刺、心电图,以及肿瘤标志物、血生化、血常规检查。

胸部 CT、腹部超声、心电图以及生化、血常规检查均正常。乳腺钼靶、乳腺 MRI 结果如下图:

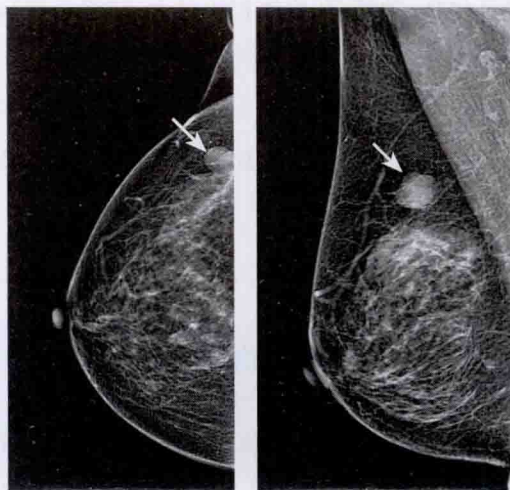


图 17-4 乳腺癌钼靶表现

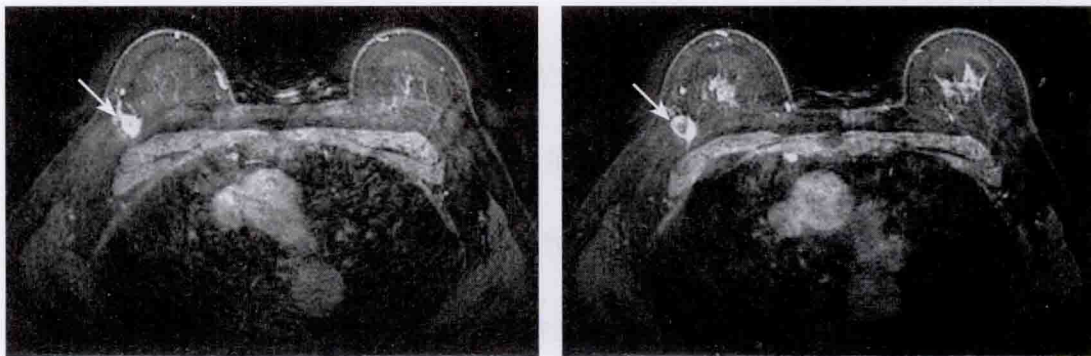


图 17-5 乳腺癌 MRI 表现(T1WI 增强,轴位)

【问题 3】乳腺癌一般需要与哪些疾病鉴别?

思路:根据乳腺癌的临床表现,需要与以下疾病鉴别:

1. 乳腺纤维腺瘤 与乳腺癌都表现为乳腺肿块。乳腺纤维腺瘤好发于内分泌旺盛而调节紊乱的年轻妇女,大多在 20~30 岁期间。肿块无痛,生长缓慢,表面结节状,分界清楚,触之有滑动感。常通过触诊、B 超、钼靶等检查与乳腺癌鉴别。
2. 乳腺增生病 由于内分泌功能紊乱引起的正常结构的错乱,一般有典型的症状和体征,容易区分。
3. 乳腺结核 较少见,多为胸壁结核蔓延而来,多有午后低热、盗汗等结核中毒症状。部分患者有腋下淋巴结肿大,与肿瘤难以区分,行病理检查加以确诊。

【问题 4】如何进行肿瘤诊断?

思路:乳腺癌的诊断主要是依靠空心针/细针穿刺或手术切除标本获得的病理诊断。

**【问题5】保乳治疗的适应证及禁忌证是什么？**

思路1:乳腺癌保乳治疗的适应证主要包括以下几点:单个病灶, $T \leq 3\text{cm}$ (视乳房体积大小而变化);临床N0或N1;乳腺肿瘤可以完整切除,获得阴性切缘;位于乳晕区以外;无胶原血管病史;患者有保留乳房的意愿。

思路2:乳腺癌保乳治疗的禁忌证包括绝对禁忌证和相对禁忌证。绝对禁忌证包括:不同象限内有两个或两个以上肿瘤或者有弥漫性恶性微钙化;切缘持续阳性;既往有乳腺或胸部放疗史;妊娠期患者。相对禁忌证包括:肿瘤/乳房体积比过大;结缔组织病史(硬皮病,系统性红斑狼疮等);乳房过大或下垂(放射治疗体位重复差);切缘病理局灶阳性。

知识点

1. 乳腺癌保乳治疗包括保乳手术与全乳放疗两个部分,EBCTCG的meta分析显示保乳手术加放疗可取得与根治性手术相似的预后。
2. 年龄不作为保乳手术的禁忌证。

住院后治疗

该患者疾病分期为pT1N0M0 I A期,分子分型为三阴性乳腺癌,住院后经过多学科讨论,并尊重患者个人意愿,行保乳治疗。确定治疗方案为右乳癌保乳手术+辅助化、放疗。化疗方案为CEF $\times 3$ -T $\times 3$,即环磷酰胺 $500\text{mg}/\text{m}^2$ d1,表柔比星 $100\text{mg}/\text{m}^2$ d1,5-Fu $500\text{mg}/\text{m}^2$ d1,21天为1个周期,共3个周期;序贯多西他赛 $100\text{mg}/\text{m}^2$ d1,21天为1个周期,共3个周期。化疗后行调强放疗,右乳 $5000\text{cGy}/25\text{F}$,序贯瘤床加量 $10\text{Gy}/5\text{F}$ 。放疗期间注意营养支持、保护照射区域皮肤等。

【问题6】如何进行治疗决策？

思路1:肿瘤治疗的目的是最大限度提高患者的生存率和器官功能保全率。在进行治疗决策时,应根据患者的临床分期,经过多学科讨论,并尊重患者的意愿,制订出最优的治疗方案。

思路2:对于乳腺癌而言,在保证生存率的前提下,保留乳房能很大程度上提高患者的生存质量。对符合条件的患者可行保乳治疗。

【问题7】保乳治疗的模式及放疗与全身治疗的时序配合？

思路1:保乳治疗模式

手术:肿块切除或象限切除加腋窝淋巴结清扫或前哨淋巴结活检(SLNB)。

辅助化疗、内分泌治疗及靶向治疗:根据原发肿瘤和腋窝淋巴结分期及生物基因指标决定。

放射治疗:同侧乳房+/-淋巴引流区外照射 $45 \sim 50\text{Gy}/25\text{F}$,瘤床加量 $10 \sim 16\text{Gy}$ (视切缘情况而定)。

知识点

全身治疗不因手术方式的改变而改变。

思路2:无辅助化疗指征的患者术后放疗建议在术后8周内进行。由于术后早期术腔体积存在动态变化,尤其是含有术腔血清肿的患者,所以不推荐术后4周内开始放疗。接受辅助化疗的患者应在末次化疗后2~4周内开始。内分泌治疗与放疗的时序配合目前没有一致意见,可以同期或放疗后开展。曲妥珠单抗靶向治疗可与放疗同时使用。

【问题8】保乳术后放疗的价值与适应证是什么？

思路1:理论依据

杀灭手术无法切除的多中心亚临床病灶。研究表明,腋窝淋巴结(+/-)的患者,术后全乳



放疗均可以降低约 2/3 的局部复发率,提高乳房保留成功率。10 年时每降低 4 例首次复发转移事件,就能在 15 年时降低 1 例乳腺癌死亡,呈现 4:1 的比例。

思路 2:所有保乳手术以后的患者都可以通过乳腺根治性放疗达到显著降低局部复发率的目的。即使高度选择的“低危”患者,也不能证实免除放疗是安全的。70 岁以上、T1 肿瘤、腋窝淋巴结阴性、受体阳性的老年患者可以考虑单纯手术+内分泌治疗。

知识点

亚临床病灶的定义

亚临床病灶是用一般临床检查方法不能发现的,肉眼也看不到,而且在显微镜下也是阴性的病灶。这种病灶常常位于肿瘤主体的周围或远隔部位,有时是多发病灶。若亚临床病灶不消灭,会造成多数病人治疗失败,主要是局部复发。

【问题 9】放疗的流程是什么?

思路:放疗流程包括放疗前准备、放疗定位、放疗靶区确定、放疗计划制订、治疗实施、质量控制和质量保证、疗效评估。

【问题 10】放疗前应注意哪些事项?

思路:放疗前准备工作与放疗的顺利进行、治疗副反应的降低及患者生活质量的提高密切相关。因手术瘢痕包含在射野内,放疗前要确保手术刀口已愈合,否则放疗后局部放疗反应的出现,会使刀口更加难以愈合。对于多数乳腺癌患者,腋窝淋巴结清扫造成局部炎症反应及纤维组织增生,而腋窝区放疗会加重这一反应,使上肢上举受限,且易造成上肢淋巴水肿。因此,腋窝淋巴结清扫病人放疗前需积极锻炼上肢功能。

若患者行辅助化疗,且化疗反应大,放疗前应积极纠正化疗引起的低血细胞血症、营养不良等,并在治疗中做好营养支持。

若合并严重的内科疾病,尤其心肺疾病,需在治疗前进行处理,良好的心、肺功能是患者能够耐受放疗的前提。

【问题 11】保乳术后放疗技术有哪些? 放疗范围和剂量如何确定?

思路 1:目前全乳腺照射技术有传统的切线野技术、三维适形和调强放射治疗技术。

治疗体位:患者采用仰卧位,乳腺托架或者臂托为理想的固定装置,可同时满足纠正胸廓斜度和上臂外展 90°以上。也可使用真空垫固定。

思路 2:常规的切线野放疗技术

乳房的照射范围:上界为乳腺组织最上缘约 1~2cm(如有锁骨上野,则需与之衔接);下界为乳房皱褶下 1~2cm;后界包括 1~2cm 肺组织;前界开放 1.5~2cm,以防止照射过程中因乳房肿胀和呼吸运动而使射野显得局限;外界为乳房组织外 1cm;内界为乳房组织内缘。手术瘢痕需包含在射野覆盖范围内。切线野照射一般选择 4~6MV X 线。对部分大乳房和乳房明显下垂者,常规的切线野加楔形板技术仍存在剂量分布不均和部分心肺剂量过高的问题,同时影响美观。

锁骨上野的照射范围:上界为环甲切迹;下界为锁骨头下缘 0.5~1cm;内界为体中线;外侧界为肱骨头内侧。

内乳野的照射范围:上界与锁骨上野衔接或间隔 0.5cm;下界位于第四肋间隙下缘;内侧界过体中线 1cm,野宽度通常为 5cm。

思路 3:三维适形和调强放射治疗

调强放射治疗(IMRT)技术是三维适形放射治疗的一种类型,通过采用各种计算机优化技术形成非均匀的放射束强度分布并作用于病人。与常规的切线野技术相比,IMRT 的优势在于它能够达到更优的计划靶体积覆盖,更好的剂量均匀性及更低的正常组织高剂量区体积,显著



降低乳腺相关的早期及晚期不良反应。

乳房靶区的勾画:乳腺 CTV 勾画需要包括定位 CT 图像上可见的腺体组织,并参考 CT 定位时所做的临床标记点。CTV 边界可参考下表。对于局部复发风险高危的患者,采用推量照射。瘤床 GTV 应包括定位 CT 图像上可见的血清肿及术中放置的钛夹,并参考手术瘢痕(表 17-3)。

表 17-3 保乳术后乳腺靶区勾画范围

乳腺	上界	下界	前界	后界	外侧界	内侧界
	临床参考以及第二肋水平	临床参考以及 CT 上可见的乳腺组织结束的地方	皮下 0.5cm	不包括胸肌、胸腔壁以及肋骨	临床参考以及腋中线,不包括背阔肌	胸骨和肋骨接合处

锁骨上淋巴引流区的勾画:锁骨上淋巴结解剖上定义为由锁骨、胸锁乳突肌和舌骨肌构成的锁骨上三角内的淋巴结。锁骨上淋巴结 CTV 的勾画可参考 RTOG 定义的勾画范围,如表 17-4 所示:

表 17-4 保乳术后锁骨上淋巴引流区勾画范围

锁骨上区	上界	下界	前界	后界	外侧界	内侧界
	环状软骨下缘	头臂静脉与腋静脉接合处、锁骨头下缘	胸锁乳突肌	斜角肌前缘	颅侧:胸锁乳突肌侧缘;尾侧:锁骨与第一肋骨接合处	体中线,不包括甲状腺和气管

思路 4:全乳放疗时的处方剂量为 45 ~ 50Gy,单次剂量为 1.8 ~ 2Gy。对于存在 ≥ 4 个阳性淋巴结的患者推荐进行锁骨下区和锁骨上区的放疗,对于存在 1 ~ 3 个阳性淋巴结的患者也应强烈考虑进行锁骨下区和锁骨上区的放疗。区域淋巴结照射的放疗剂量为 50Gy,其分割剂量为 1.8 ~ 2.0Gy。

IMRT 计划见图 17-6。

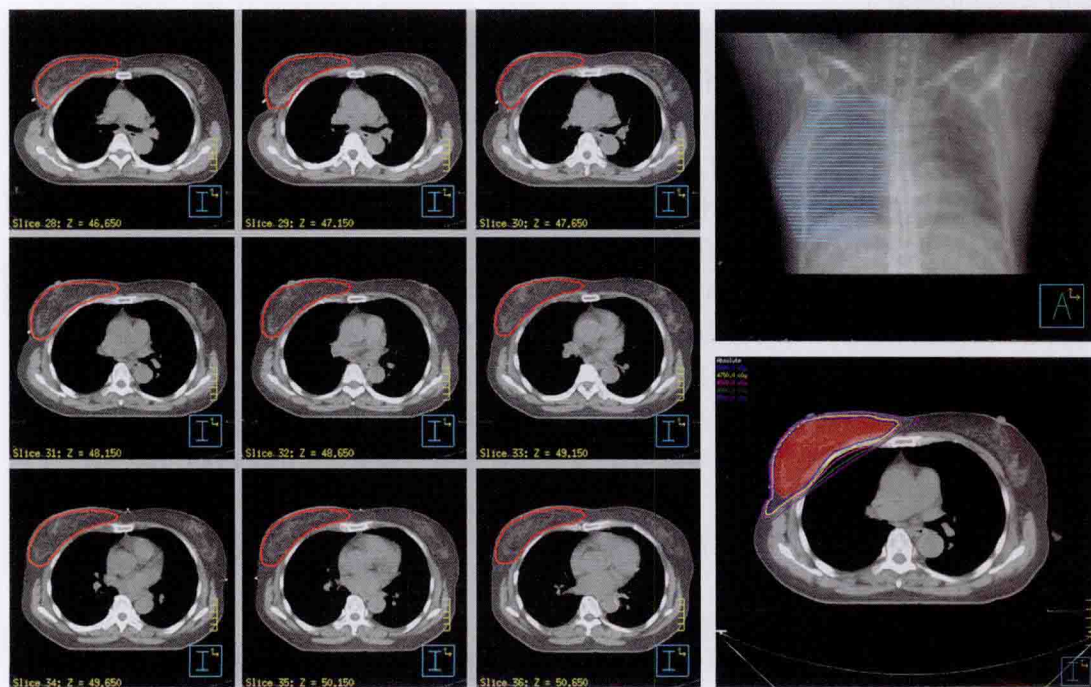


图 17-6 该患者放疗计划图

**【问题 12】瘤床加量的意义?**

思路 1:多灶性病灶在原发肿瘤附近概率最高;80%的复发发生在原瘤床附近。研究表明位于瘤床的复发占47%,手术瘢痕处复发占10%,其余发生于瘤床外或表现为弥漫性。研究表明,保乳手术及全乳放疗的基础上瘤床加量可以降低乳腺癌局部复发率,尤其是对年轻的女性患者。

思路 2:瘤床加量的剂量多为10~16Gy/5~8Fx。时间多为全乳放疗结束后。序贯加量后的总疗程为6~8周。

知识点

1. 同期瘤床加量(SIB) 维持全乳常规照射同时,瘤床达到与常规瘤床加量相等或更高的生物等效剂量。
2. 究竟通过序贯还是同期方式完成瘤床加量尚无定论。
3. 瘤床加量除了延长一周的疗程外无特殊的损伤增加。
4. 瘤床加量在绝经前患者中意义更大。
5. 在切缘阳性或接近的患者中不能免除瘤床加量。

【问题 13】乳腺癌放疗的常见损伤有哪些?

思路:放射治疗是一种局部治疗手段,在杀灭肿瘤细胞的同时,周围正常组织也会受到一定的辐射剂量,引起形态或功能损害。乳腺癌放疗常见的局部损伤包括心血管损伤、放射性肺损伤、皮肤损伤及乳房纤维化、放射性臂丛神经损伤、上肢淋巴水肿等。

1. 放射性心血管损伤 放射性心脏损伤是指放疗后产生的心肌、冠状血管、心脏传导系统等组织结构的损伤。包括放射性心包炎、放射性心肌病、放射性冠心病、放射性瓣膜损伤、放射性传导系统损伤等类型。

2. 放射性肺损伤 放射性肺损伤是指肺组织在受到放射后发生的局部损伤。主要症状有干咳、轻微或严重的呼吸困难、低热等,严重者会出现呼吸功能不全。影像学表现为肺部出现与放射野一致的片状模糊阴影,不受肺叶、肺段的限制。慢性期出现纤维索条影或局部胸膜增厚。

3. 皮肤损伤及乳房纤维化 由于乳腺位置较表浅,故高剂量点的设置位置较浅,放疗时会对局部的皮肤产生不同程度的损伤,尤其是真皮、皮下血管丛和上皮生发层细胞的损伤,即放射性皮肤损伤。主要表现为上皮的生发层和皮下血管的变化。而血管损伤、微循环障碍则会引起组织细胞变性坏死,造成乳腺纤维化。

4. 放射性臂丛神经损伤 放射性臂丛神经损伤是指成熟的神经组织在受到放射治疗后发生的延迟性局部损伤。临床表现主要包括四个方面,主要是感觉改变、神经性疼痛、运动无力以及淋巴水肿。

5. 上肢淋巴水肿 多发生于术后辅助放疗的病人,表现为外观异常伴上肢功能障碍。上肢淋巴水肿的发生主要与腋窝淋巴结清扫有关,腋窝淋巴结清扫切断了部分淋巴管,放疗进一步引起细微的淋巴管狭窄、闭塞,且皮下组织发生纤维化,限制了淋巴液回流,长期如此则引起淋巴管壁增厚、硬化及管腔内出现纤维蛋白原栓子,淋巴液回流进一步受阻,并可继发感染。

【问题 14】保乳术后的加速部分乳腺照射(accelerated partial breast irradiation, APBI)是什么?

思路:APBI将原肿瘤床及周围1~2cm边界的范围定义为临床肿瘤靶区(clinical target volume, CTV),而不是传统的全乳。整个治疗疗程为4~5天,而不是传统的5~6周。是一



种在不影响局部控制率的前提下显著降低正常组织损伤且大幅度缩短疗程的方法。根据美国肿瘤放射治疗学会(American Society of Radiation Oncology, ASTRO)的共识,严格符合“低危”标准的患者必须同时具备下列条件:年龄 ≥ 60 岁,T1N0的单灶肿块,未接受新辅助治疗,切缘阴性,无脉管受侵,无广泛导管内癌成分,激素受体阳性的浸润性导管癌或其他预后良好的浸润性癌。在治疗计划方面,可使用近距离照射,也可以使用三维适形外照射。外照射是最容易普及的技术,剂量分割模式可采用每次340~385cGy,每天2次,总剂量为3400~3850cGy。

【问题15】影响保乳治疗后局部复发的因素是什么?

思路:

1. 临床病理学因素

- (1) 年龄: <35 岁是保乳治疗后局部复发的重要因素。
- (2) 肿瘤大小、淋巴结状况、组织分化程度、血管浸润情况及新生血管情况。
- (3) 切缘状态。
- (4) 广泛导管内癌成分(EIC):EIC的存在是保乳术后高危复发因素。
- (5) 其他。

2. 分子生物学因素

- (1) ER/PR的表达状态,HER-2基因有无扩增。
- (2) p53突变,bcl-2低表达及Ki-67高表达。
- (3) BRCA1/2突变或其他基因突变。
- (4) 其他。

3. 病理因素 广泛导管内癌成分(EIC):浸润性癌灶中导管原位癌的比例超过25%。

【问题16】保乳治疗的预后

保乳手术+放疗能达到与根治性手术相似的疗效。保乳治疗10~15年同侧乳房复发率约为3.3%~16%,年局部复发率约为1%,总生存率约为62%~79%。且保乳治疗未增加对侧乳腺癌及第二原发肿瘤的发生率,具有较好的安全性。

【问题17】乳腺癌分期

乳腺癌分期采用的是NCCN指南,具体见附录。

知识点

腋窝淋巴结

腋窝淋巴结以胸小肌为标志分为三组:I组为腋下组(胸小肌外侧组);II组为腋中组(胸小肌后组);III组为腋上组或锁骨下组,即锁骨下淋巴结。

新辅助治疗

1. 如果患者新辅助化疗前为M1期,分期应为IV期,无论对新辅助化疗的反应如何,其分期始终为IV期。
2. 如果无疾病进展的证据,且未接受过术前化疗,术后影像学检查(在诊断后4个月内进行)发现远处转移,分期可以更改。
3. 新辅助治疗后的分期应冠以“yc”或“yp”。需注意,新辅助治疗后达到完全病理学缓解没有相应的期别,例如ypT0 ypN0cM0。

(郭小毛)



参考文献

1. 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等. 肿瘤放射治疗学. 第4版. 北京:中国协和医科大学出版社,2008.
2. 殷蔚伯,李晔雄,王绿化,等. 肿瘤放射治疗手册. 北京:中国协和医科大学出版社,2010.
3. Ann Barrett, Jane Dobbs, Stephen Morris, et al. Practical Radiotherapy Planning. 4th ed. Boca raton: CRC Press,2009.
4. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol, 2014, 32(19): 2078-2099.
5. Tang G, Shak S, Anderson SJ, et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. Breast Cancer Res Treat, 2011, 127(1): 133-142.
6. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American society of clinical oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol, 2007, 25(33): 5287-5312.
7. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive estrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomized trial. Lancet Oncol, 2010, 11(1): 55-65.
8. 沈镇宙,邵志敏. 乳腺肿瘤学. 上海:上海科学技术出版社,2005.
9. Arriagada, R., M. G. Le, F. Rochard, et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. J Clin Oncol, 1996, 14(5): 1558-1564.
10. Fisher, B., S. Anderson, C. K. Redmond, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med, 1995, 333(22): 1456-1461.
11. Veronesi, U., N. Cascinelli, L. Mariani, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med, 2002, 347(16): 1227-1232.
12. Beal, K. and B. McCormick. Consensus statement: APBI from ASTRO (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74: 987-1001). Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(2): 638-639.

附录 乳腺癌分期

NCCN 指南 2014 年第一版指南分期如下:

原发肿瘤(T)T分期适用于临床评估或病理评估,但在书写时需冠以 c 或 p 加以区分。通常情况下,计量肿块大小精确到 0.1cm,病理评估优于临床评估。

Tx 原发肿瘤无法评估

T0 没有原发肿瘤证据

Tis 原位癌

Tis(DCIS)导管原位癌

Tis(LCIS)小叶原位癌

Tis(Paget's)乳头 Paget's 病不伴有肿块。伴有肿块的 Paget's 病按肿瘤大小和特点进行分类,同时要注明乳腺 Paget's 病

T1 肿瘤最大直径 ≤ 2.0 cm

T1mi 肿瘤最大直径 ≤ 0.1 cm

T1a 肿瘤最大直径 > 0.1 cm,但 ≤ 0.5 cm

T1b 肿瘤最大直径 > 0.5 cm,但 ≤ 1.0 cm

T1c 肿瘤最大直径 > 1.0 cm,但 ≤ 2.0 cm



T2	肿瘤最大直径>2.0cm,但≤5.0cm
T3	肿瘤最大直径>5.0cm
T4	不论肿瘤大小,直接侵犯胸壁或皮肤
注:单纯侵犯真皮不作为T4	
T4a	侵犯胸壁,不包含单纯的胸肌侵犯
T4b	患侧皮肤水肿(包括橘皮样变),皮肤溃破,或同侧乳房皮肤的卫星结节
T4c	T4a与T4b并存
T4d	炎性乳腺癌
区域淋巴结(N)	
临床分期	
Nx	区域淋巴结无法评估(例如过去已切除)
N0	无区域淋巴结转移
N1	同侧腋窝淋巴结转移(I、II级),可活动
N2	同侧腋窝淋巴结转移(I、II级),固定或相互融合;或缺乏同侧腋窝淋巴结转移的证据,但临床上发现*有同侧内乳淋巴结转移
N2a	同侧腋窝淋巴结转移(I、II级),相互融合或与其他组织固定
N2b	临床上发现*有同侧内乳淋巴结转移,但缺乏同侧腋窝淋巴结(I、II级)转移的证据
N3	同侧锁骨下淋巴结转移(III级腋窝淋巴结),伴或不伴I、II级腋窝淋巴结转移;或临床上发现*同侧内乳淋巴结转移,伴I、II级腋窝淋巴结转移的证据;或同侧锁骨上淋巴结转移伴或不伴同侧腋窝或内乳淋巴结转移
N3a	同侧锁骨下淋巴结转移
N3b	同侧内乳淋巴结转移和腋窝淋巴结转移
N3c	同侧锁骨上淋巴结转移
*“临床上发现”的定义为:影像学检查(淋巴结闪烁扫描除外)或临床体检发现高度怀疑为恶性转移的特征,或细针穿刺病理检查中可见大体转移。	
病理学分期(*pN)	
pNx	区域淋巴结无法评估(例如已切除或未行病理学检测)
pN0	无组织学上区域淋巴结转移
注:孤立肿瘤细胞(ITC):最大直径≤0.2mm的细胞簇或单个肿瘤细胞,或单张组织切片肿瘤的细胞数≤200个。ITC可由常规组织学或免疫组织化学的方法发现。存在ITC的淋巴结不计入用于N分期的阳性淋巴结,只计为用作评价的淋巴结总数。	
pN0(i-)	无组织学上的淋巴结转移,IHC阴性
pN0(i+)	区域淋巴结转移中恶性细胞≤0.2mm(通过HE染色或IHC方法确定,包括ITC)
pN0(mol-)	组织学上无区域淋巴结转移,分子生物学方法测定阴性(PT-PCR)**
pN0(mol+)	组织学上无区域淋巴结转移,分子生物学方法测定阳性(PT-PCR)**
*pN分类是基于腋窝淋巴结清扫伴或不伴有前哨淋巴结活检,分类如果仅仅基于前哨淋巴结活检,而没有随后的腋窝淋巴结清扫,则前哨淋巴结表示为(sn),如pN0(sn)。	
** PT-PCR:逆转录酶/聚合酶链反应。	
pN1	微转移;1~3个腋窝淋巴结转移;和(或)通过前哨淋巴结活检发现内乳淋巴结转移,但临床上未发现***
pN1mi	微小转移[>0.2mm和(或)多于200个细胞,但≤2.0mm]
pN1a	1~3个腋窝淋巴结转移,至少一个转移病灶>2.0mm
pN1b	通过前哨淋巴结切除发现内乳淋巴结转移或大体转移,但临床上未发现***



pN1c	1~3 个腋窝淋巴结转移,同时通过前哨淋巴结切除发现内乳淋巴结转移或大体转移,但临床上未发现***
pN2	4~9 个腋窝淋巴结转移;临床上发现**** 内乳淋巴结转移,但无腋窝淋巴结转移
pN2a	4~9 个腋窝淋巴结转移,至少一个转移病灶>2.0mm
pN2b	临床上发现内乳淋巴结转移,但无腋窝淋巴结转移
pN3	≥10 个腋窝淋巴结转移;锁骨下淋巴结转移;临床上发现**** 同侧内乳淋巴结转移,同时有 1 个或更多腋窝淋巴结阳性;或超过 3 个腋窝淋巴结转移,同时前哨淋巴结切除发现有临床上未发现*** 的内乳淋巴结转移;或同侧锁骨上淋巴结转移
pN3a	≥10 个腋窝淋巴结转移(至少一个转移病灶>2.0mm),或锁骨下淋巴结转移
pN3b	临床上发现**** 同侧内乳淋巴结转移,同时有 1 个或更多腋窝淋巴结阳性;或多于 3 个腋窝淋巴结转移,同时前哨淋巴结切除发现有临床上未发现*** 的内乳淋巴结转移
pN3c	同侧锁骨上淋巴结转移

***“临床上未发现”的定义为:影像学检查(淋巴结闪烁扫描除外)或临床体检未发现异常。

****“临床上发现”的定义为:影像学检查(淋巴结闪烁扫描除外)或临床体检发现高度怀疑为恶性转移的特征,或细针穿刺病理检查中可见大体转移。

远处转移(M)

M0	无远处转移的临床或影像学证据
cM0(i+)	无远处转移的临床或影像学证据,但通过分子学方法或显微镜检查在循环血液、骨髓、或其他非区域淋巴结组织中发现不超过 0.2mm 的肿瘤细胞,患者无转移的症状及体征
M1	通过传统的临床方法、影像学方法发现的远处转移灶和(或)组织学方法证实超过 0.2mm 的转移灶

临床分期

0 期	Tis	N0	M0
I A 期	T1 *	N0	M0
I B 期	T0	N1 mi	M0
	T1 *	N1 mi	M0
II A 期	T0	N1 **	M0
	T1 *	N1 **	M0
	T2	N0	M0
II B 期	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III A 期	T0	N2	M0
	T1 *	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
III B 期	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
III C 期	任何 T	N3	M0
IV 期	任何 T	任何 N	M1

第十八章 胃 癌

胃由贲门接于食管,下由幽门止于十二指肠。胃的上缘短而凹陷,称为胃小弯;下缘长而外凸,称为胃大弯。通常以贲门口、角切迹和幽门口为标记把胃分为4部分:贲门部、胃底、胃体和幽门部。具有容纳食物、调和食物和消化食物的功能。

胃癌在全世界很多国家的发病率都很高。在日本,胃癌仍是男性最常见的肿瘤。中国每年都有较其他国家更多的新发胃癌病例。不过在第二次世界大战之后,全球胃癌的发病率逐渐下降。在北美洲,胃癌是最少见的癌症之一。据估计,世界范围内最常见恶性肿瘤中胃癌排名第四。西方国家的发病部位逐渐向近端偏移,最常见于近端胃小弯一侧,如贲门和胃食管结合部。在未来的数十年,南美洲和亚洲可能也会出现这种变化趋势。这种变化的原因目前仍不明确,可能有多种因素参与其中。

【诊疗过程】

(1) 详细询问患者既往相关病史、发病过程和诊疗经过,询问患者在病程中经历的症状及变化,如上腹部不适、疼痛和消化不良至厌食伴轻度恶心、黑便、呕血、贫血、吞咽困难、呕吐和体重下降等。

(2) 如怀疑胃部肿瘤,首先应推荐胃镜检查,胃镜观察肿瘤生长部位、累及范围、有无溃疡,胃壁是否僵硬,然后行多点活检。必要时行超声胃镜检查,帮助明确分期,指导治疗。

(3) 体格检查要求检查双侧锁骨上淋巴结有无肿大,以及肿大淋巴结的部位、大小、活动度、有无压痛、是否侵犯皮肤等,还要进行肛门指检,帮助判断有无盆腔种植转移。

(4) 腹部增强CT和上消化道造影等影像学检查,判断局部病灶大小及侵犯范围、局部淋巴结是否有转移及转移的程度。

(5) 胸片或胸部CT、盆腔CT、骨扫描等,排除远处转移。

(6) 询问有无其他内科合并症,如心脏病、糖尿病等。

(7) 搜集整理所有检查材料,明确一般状况评估和肿瘤分期。

(8) 早期胃癌可选择内镜下切除或手术切除。

(9) 进展期胃癌需经多学科讨论,制订具体治疗方案。

(10) 治疗后进行疗效评价,给予患者治疗后指导建议,是否需要后续治疗,如术后化疗、术后放化疗等,并给予饮食和随访指导。

【临床关键点】

(1) 胃由贲门接于食管,下由幽门止于十二指肠。胃的上缘短而凹陷,称为胃小弯;下缘长而外凸,称为胃大弯。通常以贲门口、角切迹和幽门口为标记把胃分为4部分:贲门部、胃底、胃体和幽门部。具有容纳食物、调和食物和消化食物的功能。

(2) 胃癌经常到晚期才得以诊断,这是因为世界上大多数国家并没有开展胃癌筛查,只有日本和韩国经常进行胃癌的早期检测。

胃癌的危险因素包括幽门螺杆菌感染、吸烟、高盐饮食和其他饮食因素。有非遗传性



胃癌家族史的患者发生胃癌的风险升高。1%~3%的胃癌与遗传性胃癌易感综合征有关。

(3) 胃癌在检查时通常需要应用静脉造影剂和口服造影剂,而且早期就可以出现淋巴结转移,所以通常选用增强CT作为分期的首选手段,多排螺旋CT在胃癌诊断中发挥着优势,高质量的分层横断图像和三维图像,立体显示胃癌与周围组织器官的关系,对胃癌的范围、胃周血管和淋巴结转移了解得更加清晰,明显提高了CT分期的准确性。并且检查时需要使胃充分地充盈,以利于显示胃病灶范围和外侵程度。

(4) 胃癌多数为腺癌,治疗前需要获取病理诊断。

(5) 早期胃癌,T1a或Tis的患者可以选择行内镜下黏膜剥离术(ESD)。

(6) 局部进展期治疗原则:需要行多学科综合治疗的模式,尽可能地行根治性手术切除,同时注意提高患者的生活质量。

(7) 局部进展期胃癌:可以切除且能耐受手术者,可以选择手术治疗+辅助放化疗或辅助化疗,或新辅助化疗或新辅助放化疗+手术治疗。

(8) 局部进展期胃癌:无法行手术切除或无法耐受手术治疗,则可以选择姑息性的放化疗。

(9) 局部进展期胃癌:初始选择手术治疗的患者,如果没能行根治性切除,则需要术后行放化疗。

(10) 转移性胃癌:行有效的姑息化疗,HER-2阳性的患者可以加用曲妥珠单抗治疗。

(11) 治疗后定期复查,及时发现治疗失败情况,观察和记录放疗晚期并发症,并指导应对方法。

临床病例

患者男性,58岁,因“上腹部不适1年,伴腹痛、进食异物感3个月”就诊。

患者1年前无明显诱因出现上腹部不适,后腹部不适逐渐加重,偶尔伴有嗝气、反酸和轻度食欲下降,无黑便,近3个月出现腹痛和进食异物感并逐渐加重,体重下降3kg。

体格检查:一般情况可,KPS 90,身高175cm,体重69kg,全身浅表淋巴结未扪及明显肿大,腹平软,全腹未触及肿块,无明显压痛、反跳痛,肝、脾肋下未及,肠鸣音无异常。肛门指检未及明显种植结节。

【问题1】胃癌的主要临床表现是什么?

思路1:胃由贲门接于食管,下由幽门止于十二指肠。胃的上缘短而凹陷,称为胃小弯;下缘长而外凸,称为胃大弯。通常以贲门口、角切迹和幽门口为标记把胃分为4部分:贲门部、胃底、胃体和幽门部。胃周围组织脏器众多,上方为横膈,右邻肝左叶,前方为腹壁,后方及左后方邻近的脏器包括脾、胰腺、左侧肾上腺、左肾和结肠脾曲,下方为横结肠、结肠系膜和大网膜。如果胃癌晚期肿瘤外侵,依据肿瘤所在部位不同,可以侵犯其周围不同的组织和器官,从而产生相应的症状。早期胃癌症状可以不明显或有与胃炎、胃溃疡相似的非特异性症状。最常见为上腹部不适、疼痛和消化不良。而随着肿瘤的进展,以上早期症状加重,并可以出现厌食、恶心、呕吐、黑便、贫血、呕血、腹胀、腹痛和吞咽困难等症状。随着肿瘤的进展,如果出现转移则可能出现相应的症状和体征。

思路2:根据肿瘤发展的早晚和肿瘤的部位,可以出现不同的临床表现,早期可以没有任何症状,也可以出现上腹部不适、消化不良。随着病情逐渐发展,以上症状持续存在并加重,可以出现食欲减退伴恶心,常有黑便和贫血,偶见呕血,并开始出现体重减轻。肿瘤侵犯贲门时,可出现吞咽困难、吞咽异物感;侵犯幽门时,可导致幽门梗阻而出现呕吐宿食现象;肿瘤位于幽门或胃前壁较大肿瘤或肿瘤侵及周围脏器时,在上腹部可以扪及包块;肿瘤侵及结肠可以形成胃



结肠癌;侵透浆膜在腹腔内种植时,可以产生腹腔积液,出现腹腔积液的相应体征;种植于直肠膀胱(子宫)陷凹时,直肠指检可触及盆腔包块;肿瘤种植转移到卵巢时可形成 Krukenberg 瘤,在下腹部可扪及包块;肿瘤累及肝门造成胆管压迫梗阻,可形成梗阻性黄疸。肿瘤经淋巴管转移到腹腔以外的淋巴结,最常见于左侧锁骨上淋巴结,临床可在查体时发现左侧锁骨上淋巴结肿大。

知识点

胃癌的临床特点

1. 胃癌的发病与幽门螺杆菌感染、吸烟、高盐饮食和其他饮食因素有关。
2. 早期胃癌可以完全没有症状,或有跟胃炎、胃溃疡相似的非特异性症状。最常见为上腹部不适、疼痛和消化不良。贫血少见,伴随胃肠道出血不到 25%,体重减轻不到 40%。
3. 进展期胃癌症状 以上早期症状延续并加重,厌食伴轻度恶心,常有黑便史和贫血,偶见呕血。体重减轻者高达 60% 以上。侵犯贲门时,可出现吞咽困难、吞咽异物感;侵犯幽门时,可导致幽门梗阻而出现呕吐宿食现象。
4. 国内胃癌资料显示 腹痛是最常见的主诉,占有患者的 67.3%,其他症状包括体重减轻(63.7%)、腹胀(45.9%)、食欲减退(38.3%)、吞咽困难(29.4%)、反酸(36.3%)、嗝气(35.5%)、呕吐(32.1%)、乏力(26.2%)、恶心(25.9%)、消化不良(24.1%)、黑便(19.9%)和呕血(6.3%)。

【问题2】门诊应该进行哪些检查?

思路:对于恶性肿瘤检查的主要目的是明确分期,一般分为局部分期检查和全身分期检查。局部检查主要评估肿瘤的侵犯范围和深度以及区域淋巴结状态,胃癌一般采用腹部增强 CT 和上消化道造影,胃镜检查并获取肿瘤组织送病理活检。全身检查主要评估肿瘤是否存在身体其他部位转移,有胸片或胸部 CT,盆腔超声或盆腔 CT,晚期病变需要检查骨扫描除外骨转移。

知识点

1. 上消化道造影检查对于胃癌而言是不可或缺的,有利于显示胃镜和 CT 不容易显示的肿瘤大体边界,以及胃壁的僵硬程度和胃潴留情况。
2. 胃镜检查则是评估胃病灶和获取肿瘤组织活检的首选检查手段,其不仅可以直视下观察胃癌病灶的范围,还可以取得活检和进行一些必要的治疗,如止血等。超声胃镜还可以帮助判断肿瘤侵犯胃壁的深度,以指导早期胃癌的内镜下治疗。
3. 胃癌容易出现区域淋巴结、腹膜后淋巴结和左侧锁骨上淋巴结转移,进行影像学检查和体格检查时应特别注意。
4. 胃癌容易出现腹膜种植转移、卵巢转移和肝脏转移,治疗前应该明确是否存在远处转移。

实验室检查包括血常规、血生化和肿瘤指标。

门诊化验及辅助检查

该患者在门诊进行了上消化道造影(图 18-1)、腹部增强 CT(图 18-2)、胃镜(图 18-3)、胸部 CT、盆腔 CT 以及血常规、血生化和肿瘤指标等检查。

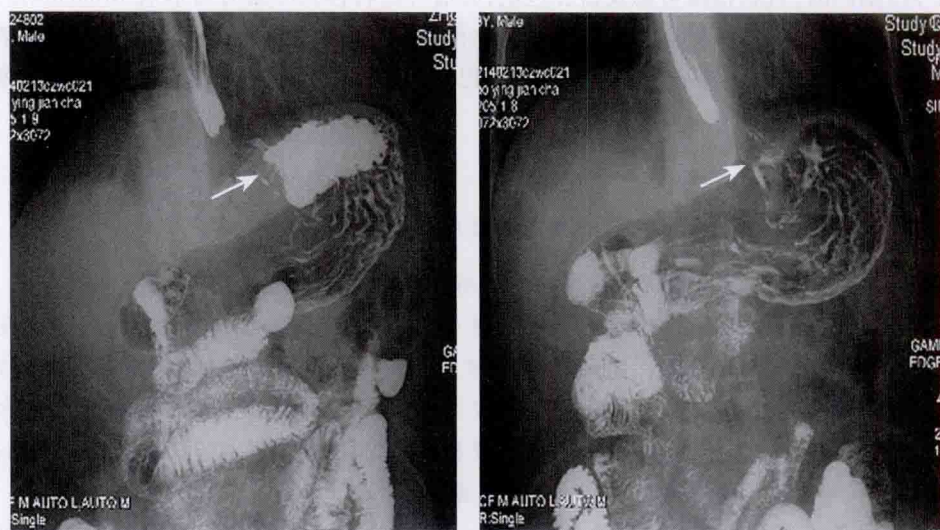


图 18-1 胃癌上消化道造影表现

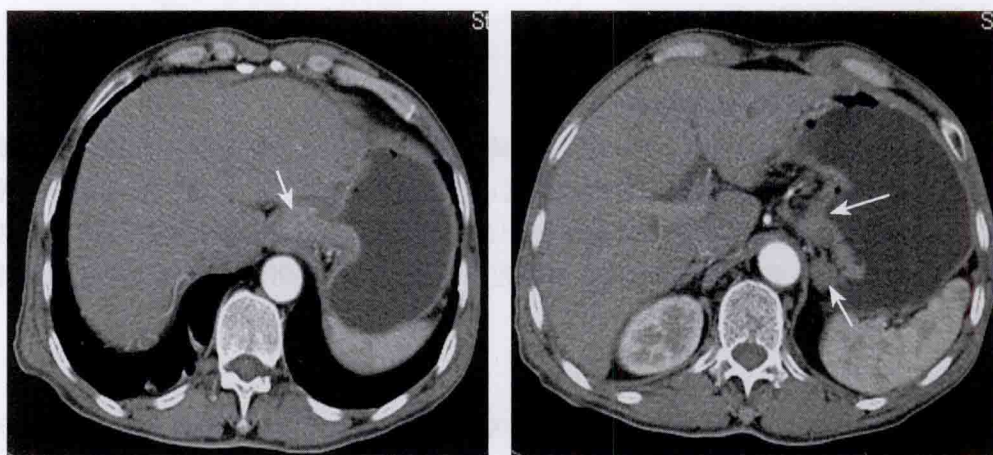


图 18-2 胃癌增强 CT 表现

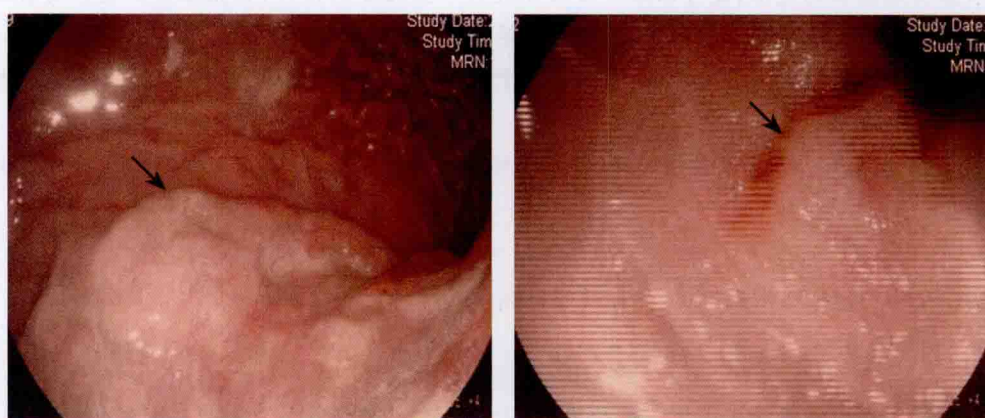


图 18-3 胃癌胃镜下表现



胃镜显示:贲门胃体小弯侧肿瘤,距门齿40~45cm处黏膜呈浸润样改变,表面高低不平,覆脓苔。

病理活检示:(胃体及贲门活检)低分化腺癌。

腹部增强CT:贲门及近端胃体病变,伴浆膜面肿大淋巴结,符合恶性改变。肝内及右肾囊肿。

上消化道造影:食管下段、贲门胃底恶性肿瘤侵及胃体小弯侧。

胸部CT、盆腔CT及血常规、血生化和肿瘤指标均正常。

【问题3】试述该患者的诊断和分期。

思路1:胃癌的确诊主要依靠活检,通常通过胃镜下取肿瘤组织送病理诊断。如果无法行胃镜检查,方可考虑转移淋巴结穿刺,如左侧锁骨上淋巴结穿刺活检。

思路2:胃癌的分期方法主要有两种,日本分期方法和AJCC分期方法。国际上通用的仍为AJCC分期。但是日本分期则更加详细和全面,对于记录胃癌患者的疾病程度和指导治疗有很高的参考价值。本文分期采用2010年第七版AJCC分期,见附录18-1。

根据患者的分期检查和分期标准,目前诊断为:

贲门胃体低分化腺癌,肿瘤侵及全层,未侵及邻近器官,小弯侧淋巴结肿大。

cT4aN2M0(AJCC 2010版)该患者属于胃食管结合部癌,Siewert分型为Ⅱ型。

【问题4】胃癌需要与哪些疾病鉴别?

思路:根据胃的解剖结构和功能以及早期胃癌与进展期胃癌不同的临床表现,需要鉴别的疾病包括:

1. 胃的良性溃疡 胃的良性溃疡与恶性溃疡的区别极为重要,但有时比较困难。一些溃疡型胃癌在早期,其形态和临床表现甚似良性溃疡,可根据临床表现、大便潜血、钡餐造影和胃镜检查鉴别,必要时活检或刷取细胞进行病理学检查。

2. 巨大胃黏膜肥厚症 巨大胃黏膜肥厚症需与浸润型胃癌鉴别。而确诊巨大胃黏膜肥厚症需做胃黏膜全层活检证实,粗大皱襞由胃小凹黏液细胞增生所致,未发现癌细胞。而浸润性胃癌是以浸润方式广泛延伸,粗大皱襞间隙增宽,皱襞的谷与顶边缘不清,增厚的皱襞不规则,胃壁僵硬、胃腔缩小、蠕动减弱。

3. 胃反应性淋巴组织增生 作为一种独立疾病,是有别于恶性淋巴瘤的胃淋巴组织良性增生。其无论在临床、X线、内镜及病理组织学上均不易与胃癌或淋巴瘤鉴别,故诊断应慎重。内镜下活检应多部位取材,深达黏膜下层,标本应做免疫组化染色,以明确增殖的淋巴结细胞是多克隆性,而淋巴瘤均以单克隆性形式存在。

4. 增生性息肉 占良性胃肿瘤的85%。多位于胃窦部,呈多个,直径一般在1cm以下,少数为1~3cm。组织学息肉表面为增生肥大的腺窝上皮构成的大型腺管;中心部为增生的幽门腺或胃体腺,夹杂血管纤维平滑肌组织;深部腺体常呈囊性扩张。

5. 胃腺瘤 常见起源于胃上皮,单发或多发,有蒂或无蒂,大小不一,好发于幽门及胃体,附着于胃前壁或后壁。病理学上有两种类型,一种为胃腺瘤,腺瘤上皮呈现不同程度的不典型增生,上皮内有散在的神经内分泌细胞;另一种为炎性增生。大于2cm的腺瘤易癌变。

6. 胃间质瘤 仅次于增生性息肉。肿瘤向腔内突出,或向浆膜下腔外生长,或兼有两者,但以腔内型多见。胃间质瘤好发于胃底或胃体上部,直径一般在1.5~2.1cm。

7. 胃间质肉瘤 发病年龄稍低于胃癌,以男性居多。平滑肌肉瘤与胃癌鉴别比较困难。触



诊时平滑肌肉瘤有橡皮样柔软感,并有“桥形皱褶”。而癌肿则坚硬如石,无“桥形皱褶”,确诊需靠活检及细胞学检查。

8. 胃淋巴瘤 胃淋巴瘤约占胃恶性肿瘤5%,仅次于胃癌,发病以男性居多,年龄高峰与胃癌相近。早期常无症状,晚期酷似胃癌,以腹痛、消瘦、厌食、恶心、呕吐及贫血等症状常见。可触及上腹包块,肝、脾及淋巴结受累可肿大。与胃癌相比,其出血、梗阻或穿孔少见,症状出现亦较晚,持续时间较长,一般健康状况较好。

9. 胃神经内分泌肿瘤 占胃恶性肿瘤的1%以下。多数为单个,体积小,远侧胃部多见,少数发生于胃底。肿瘤位于黏膜下,来源于肠嗜铬样细胞,圆形,呈巢状,无明显包膜,但生长缓慢。可分泌多种神经内分泌肽,引起类癌综合征。

10. Kaposi 肉瘤 以往罕见,随着获得性免疫缺陷综合征、器官移植、免疫抑制治疗增多,发生率上升。皮肤多见,也可发生于其他器官,可单独见于胃内。组织学上为毛细血管肉瘤,含有多数梭形细胞和毛细血管出血。内镜下见胃内多处小而脆的息肉样隆起,中央可有溃疡,皱襞不规则,病变起自黏膜下层,侵及黏膜层,活检常呈阴性,需行挖洞式活检。

【问题5】胃癌是否有预后不良分子标志物? 目前可以申请哪些常用分子标志物检测,以指导临床治疗方案制订。

思路:胃癌相关标志物虽然种类较多,但均不具备特异性,因此需结合几类不同标志物作出综合判断才能发挥一定的辅助参考作用。

癌胚抗原(CEA):一般情况下把CEA看作消化道肿瘤,特别是肠癌的标志物,但它不是消化道肿瘤的特异抗原,对其他肿瘤也有较高的敏感性,临床上CEA诊断胃癌的敏感性在20%~30%之间,在治疗过程中监测和预测复发也有一定意义,也有报道胃液中CEA含量高于血液中。

糖类抗原19-9(CA19-9):CA19-9在消化道上皮内含量最高,是与胰腺癌、胆囊癌、胃癌、肠癌相关的标志物。在胃癌中的阳性率为30%~40%,对随访监测有一定作用。

糖类抗原72-4(CA72-4):对各种上皮癌有较高的敏感性,异常升高在各种消化系统肿瘤、卵巢癌均可产生,在胃癌的诊断和病情监测中都表现出了较高的特异性和敏感性。作为胃癌的首选标志物常与CEA或CA19-9同时测定,以提高对胃癌的诊断敏感性。CA72-4和CA19-9是胃癌最敏感的标志物,CA72-4对胃癌诊断的敏感性为40%~50%,与CA19-9或与CA19-9和CEA同时测定可将早期诊断胃癌的敏感性提高10%~20%。

甲胎蛋白(AFP):产生AFP的胃癌患者预后较差,并多见于进展期胃癌。在极少数早期胃癌中,若属于产生AFP的胃癌,则极易出现肝脏的转移,持续的AFP升高预后极差。

糖类抗原50(CA50):CA50在食管癌、胰腺癌、肝癌、胃癌等消化道肿瘤中升高,但也可见在肺癌等非消化道肿瘤中升高,胃癌的阳性率为47%~73%,可用于监测术后是否复发。

糖类抗原242(CA242):在消化道肿瘤和其他系统肿瘤中也有较高表达,在胃癌中的阳性率在60%左右,但特异性不高。

以上分子标志物是目前临床上胃癌的诊断、监测和预测复发常用的标志物。

住院后治疗

该患者经多学科讨论,诊断为贲门胃体癌(胃食管结合部癌)伴小弯侧淋巴结转移, cT4aN2M0(AJCC2010)ⅢB期, Siewert II型。



【问题6】如何进行治疗决策?

思路1:治疗决策需要综合患者的肿瘤分期,有无需要紧急手术处理的情况(大出血或穿孔等),以及患者的自身条件和治疗意愿。严重的内科合并症使得患者不能耐受手术或者患者拒绝手术的意愿均需在治疗决策中加以考虑。

思路2:胃癌治疗的目的是尽量为患者进行根治性手术切除从而提高患者的生存,同时注意患者的营养风险评估和及时的营养干预,还应该注意患者生活质量的评估和提高。该患者属于外科可切除局部晚期 Siewert II 型胃食管结合部癌,且患者可以耐受手术。

思路3:该患者属于胃食管结合部癌中的 Siewert II 型,其治疗应该参照胃食管结合部癌的治疗指南进行,经多学科综合讨论,该患者属于局部进展期胃食管结合部癌患者,可考虑行术前化疗放疗然后再行手术治疗,或者直接行手术治疗,根据术后病理报告决定术后是否再行辅助治疗。最终征求患者意见,决定行新辅助放化疗的治疗策略。

术前给予1周期XELOX方案化疗+同期放化疗+1周期XELOX方案化疗的治疗方案。

术前化疗(XELOX)方案,具体为:奥沙利铂 $130\text{mg}/\text{m}^2$, d1, 卡培他滨 $1000\text{mg}/\text{m}^2$, po, bid, d1~14, 每3周一周期。

术前放化疗方案:放疗处方剂量为: $4500\text{cGy}/25\text{fx}/5\text{w}$, 每周5次。同期卡培他滨单药增敏, $625\text{mg}/\text{m}^2$, po, bid, 放疗日服用。放疗范围包括原发肿瘤病灶、转移区域淋巴结和区域淋巴引流区域。

【问题7】放疗技术有哪些? 放疗范围和剂量如何确定?

思路1:常用的放疗技术有二维常规放射治疗技术和三维精确放射治疗技术。

思路2:IMRT技术相对于常规放射治疗技术,具有物理剂量分布的优势,可以在保证靶区足够剂量的同时,减少正常组织的损伤,目前推荐行三维精确放射治疗技术。

思路3:放射治疗范围决定了放疗的成败,不同部位的胃癌靶区所要包括的范围也不相同,总体而言,放疗CTV包括的内容包括:胃原发肿瘤及可能侵犯的亚临床肿瘤区域和区域淋巴引流区。胃原发肿瘤区域CTV范围根据患者腹部CT、上消化道造影和胃镜所见范围确定,根据腹部CT、上消化道造影和胃镜下放置的银夹确定肿瘤边界,根据胃镜下所见病灶范围、上消化道造影及腹部CT所示病灶范围周围外放至少3cm范围为CTV所包含的原发肿瘤区域,如果侵犯其他器官,则包括侵犯的器官并外放一定的范围(推荐至少1cm的外放边界)。而不同部位肿瘤出现不同分组的淋巴结转移的概率不同,所以不同部位的胃癌放疗CTV所要包括的淋巴结引流区域的范围亦不相同。胃癌淋巴结分组和不同部位肿瘤CTV所需要包括的淋巴结引流区见表18-1、图18-4和表18-2。

表 18-1 胃相关淋巴结分组

1. 贲门右淋巴结	9. 腹腔动脉旁淋巴结
2. 贲门左淋巴结	10. 脾门淋巴结
3. 小弯侧淋巴结	11. 脾动脉旁淋巴结
4. 大弯侧淋巴结	12. 肝十二指肠韧带淋巴结
5. 幽门上淋巴结	13. 胰头后方淋巴结
6. 幽门下淋巴结	14. 肠系膜根部淋巴结
7. 胃左动脉旁淋巴结	15. 横结肠系膜淋巴结
8. 肝总动脉旁淋巴结	16. 腹主动脉旁淋巴结

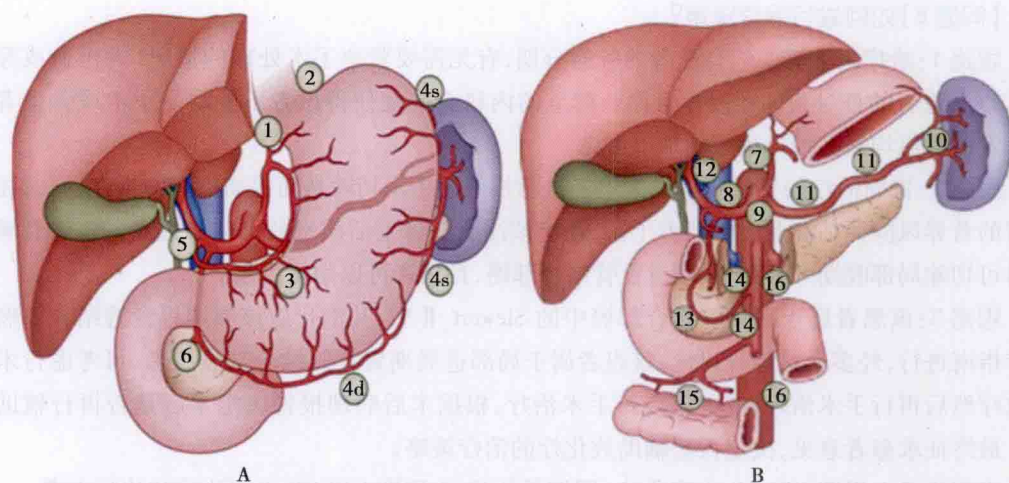


图 18-4 胃相关淋巴结分组

表 18-2 不同部位肿瘤 CTV 所需包括的淋巴结引流区域

部位和分期(AJCC 第七版)	贲门、近端 1/3 胃(prox)和胃窦、幽门、远端 1/3 胃(distal)	胃体、中 1/3 胃	食管胃结合部
T3N0	近端:PG±PEN	PG、CN、HNpd、PHN	PG、PEN
	远端:PG±CN、HNpd、PHN、SplNs		
T4aNO	近端:PG±PEN、PEN、MN、CN、16a	PG、CN、HNpd、PHN、SplNs±16a	PG、PEN、MN、CN ±16a
	远端:PG±CN、HNpd、PHN、SplNs、16a		
T4bNO	近端:受侵部位相关淋巴结、PG±PEN、MN、CN、16a	PG、CN、HNpd、PHN、SplNs+受侵部位相关淋巴结±16a	受侵部位相关淋巴结+PG、PEN、MN、CN±16a
	远端:受侵部位相关淋巴结、PG±HNpd、CN、PHN、SplNs、16a		
T1-3/N+	近端:PG、PEN、CN、MN、HNpd、PHN、16a	PG、CN、SplNs、HNpd、PHN、16a	PEN、MN、prox PG、CN、16a
	远端:PG、CN、HNpd、PHN、SplNs、16a		
T4a/bN+	同 T1-3N+和 T4bNO	同 T1-3N+和 T4bNO	同 T1-3N+和 T4bNO

备注:PG:胃周,CN:腹腔干,PEN:食管周,MN:纵隔,SplN:脾,SplNs:胰腺上,PHN:肝门,HNpd:胰、十二指肠,PEN:食管周,MN:纵隔,16a:辅助动脉旁上部

知识点

PTV 剂量要求及正常器官限制剂量

PTV 剂量要求:95% PTV 最小剂量 45Gy

正常器官剂量限制:

脊髓最大剂量:<45Gy

肝脏:30% 体积接受剂量<30Gy (V30<30%), 平均剂量<21Gy

肾脏:50% 体积接受剂量<15Gy (V15<50%), 平均剂量<16Gy

小肠:小肠肠袢:120cc 体积接受剂量<15Gy,

整个腹膜腔:195cc 体积接受剂量<45Gy。



【问题8】放疗计划制订和靶区勾画的一般原则是什么？

思路：制订放射治疗计划前，复习胃镜、上消化道造影和腹部增强CT是必要的。

3~5mm层厚的放疗计划：CT应该在患者仰卧位、双手上举的状态下获得，范围从膈顶（胃癌）或隆突（胃食管结合部或贲门癌）到第四腰椎。患者应该禁食2~3小时。优先选择经静脉增强CT扫描以确定血管并且指导临床靶体积（clinical target volume, CTV）的勾画，特别是淋巴结的勾画。胃癌放疗的CTV取决于原发病灶的位置和转移淋巴结的状态。被建议的取决于亚区域的CTV靶体积范围详见附录18-1。调强放射治疗（intensity-modulated radiotherapy, IMRT）的优点已经被很多文献所推荐。如果应用IMRT，则应该勾画原发灶和包括淋巴引流区域的亚临床靶体积。计划靶体积（planning target volume, PTV）：CTV+考虑了器官移动和摆位误差的外放边界。建议至少1cm的外放边界。对于新辅助放疗推荐给予25个分次45Gy的总剂量，同时给予同期化疗，应用高能（ $\geq 6\text{MV}$ ）光子线。对于无手术机会的患者，在周围限制器官的剂量可以耐受的情况下，则加量至50.4~54Gy。

【问题9】在放化疗期间应该注意什么？

思路1：肿瘤对放化疗的反应，原则上该治疗方案结束后应该对患者进行影像学评价。评估局部肿瘤对放化疗的反应如何，评估肿瘤对该治疗方案的敏感性，如果治疗后评价肿瘤没有明显进展且可以手术切除，则可以行手术治疗，如果肿瘤进展不能行手术切除，则应更换化疗方案继续化疗，不再选择手术治疗。

思路2：放化疗期间患者的不良反应和防治措施，不良反应主要包括局部反应和全身反应。

1. 局部反应 化疗局部反应，主要为药物局部渗漏引起组织反应或坏死以及栓塞性静脉炎。与抗肿瘤药物的组织刺激性有关。药物外渗指药物漏入或浸润到皮下组织。一旦怀疑有外渗发生，应采取停止输液、限制肢体、回抽外渗药物、拔针、外渗部位避免施压、抬高肢体、报告和记录、局部用药等措施。而静脉炎的处理防患于治，药物应稀释到一定浓度，滴注时调节好滴速，选择深静脉或中央静脉置管均有意义。使用PICC对防止药物外渗有很好的预防作用。

放疗局部反应，早期反应主要为局部水肿、放射性胃及食管黏膜损伤以及由此引起的恶心、呕吐、消化不良等消化道症状，晚期反应主要包括肝脏、肾脏、胰腺以及脊髓损伤对应的反应，还有局部组织纤维化和出血等表现。在中等剂量的照射中，早期反应一般都可可在较短时间内恢复，处理主要以对症支持治疗为主。晚期反应则以预防为主，主要措施为严格限制相邻器官的受照剂量。

2. 全身反应

1) 过敏反应：可分为局部和全身两种，应用表柔比星可出现局部过敏反应，表现为沿静脉出现的风团、荨麻疹或红斑，如静脉使用氢化可的松或生理盐水后消退仍可继续用药，但宜慢速。在用药开始后15分钟内出现的症状或体征应视为全身性过敏反应，可表现为颜面发红、荨麻疹、低血压、发绀等。需立即停止输液并做相应处理。

2) 造血系统反应：由于半衰期（红细胞120天、血小板5~7天、白细胞4~6小时）的不同，最初常表现为白细胞特别是粒细胞的减少，其次是血小板减少，严重时血红蛋白也降低。而骨髓抑制的程度与患者个体骨髓储备能力关系密切。化疗引起的骨髓抑制多于停药后2~3周恢复。

白细胞/粒细胞减少的处理：化疗前后查白细胞总数和粒细胞计数，每周1~2次，明显减少时每天一次，直至恢复正常。必要时给予粒细胞集落刺激因子（G-CSF），减少化疗剂量或停药。注意预防感染的措施，必要时给予抗生素。

血小板减少的处理：化疗前后查血小板计数，每周1~2次，明显减少时每天一次，直至恢复正常。密切注意出血倾向。避免使用有抗凝作用的药物，防止出血的发生。血小板计数过低的患者有条件时应输注单采血小板，血小板生长因子、白介素-11等药物有一定的升血小板的作用。给予止血药防止出血。



贫血的处理:定期复查血红蛋白、红细胞、血细胞比容;贫血严重时输注红细胞成分血;有出血倾向者予以处理;必要时吸氧;有明显眩晕、乏力者适当休息;可使用促红细胞生长素(EPO)。

3) 胃肠道反应

A. 食欲不振:为放化疗最初反应,出现于化疗后1~2天,一般无须特殊处理,孕酮类药物有助于改善食欲。

B. 恶心和呕吐:化疗所致呕吐一般分为3种。急性呕吐是指化疗后24小时内所发生的呕吐。在化疗24小时后至5~7天所发生的呕吐称为延迟性呕吐。另有一种呕吐,性质类似条件反射,是指患者前次化疗引起明显急性呕吐之后,在而后的化疗前所发生的呕吐,称先期性呕吐。目前用于止吐的药物主要有5-HT₃受体拮抗剂、甲氧氯普胺、地塞米松、氯丙嗪等。用于治疗化疗药物引起的急性恶心、呕吐的止吐药物对治疗先期性呕吐往往无效。应采取松弛疏导的方法,或视不同情况予以抗焦虑或抗抑郁药。

C. 黏膜炎:往往首先见于颊黏膜和口唇交接处,对酸性刺激敏感为早期线索,有龋齿和牙周疾病者多较严重,反应常与剂量有关并呈累积性。发生口腔炎后的处理为:持续而彻底的口腔护理,经常特别是进食后用复方硼砂液、3%碳酸氢钠或3%过氧化氢漱口;合理调整进食,应进相当于室温的高营养流质饮食,避免刺激性食物;加强支持治疗,纠正水、电解质失衡。

4) 其他反应:肝毒性、心脏毒性等。

【问题10】放疗中需要注意的问题有哪些?

思路1:胃癌的放疗存在着较其他肿瘤比较明显的不确定性,主要包括呼吸运动、充盈程度和靶区勾画的不确定性。胃癌新辅助放疗中,推荐定位前透视明确呼吸的影响程度,如果移动范围超过1cm,建议给予呼吸控制来降低其影响,如果小于1cm,在PTV的外放过程中也应加以考虑。建议在定位和治疗过程中患者至少禁食3小时或空腹进行。止于靶区勾画的不确定性,则建议遵守中心靶区勾画指引及靶区勾画的审核。

思路2:放疗实施是一个严格的质控过程,在执行前需要进行剂量验证,符合要求后方能执行。至少每周一次进行等中心验证,对采用图像引导的调强放射治疗技术的,可以采用前5次治疗每次行锥形束CT扫描,配准、获得系统误差和随机误差,以后每周行1次锥形束CT扫描,误差大于5mm者给予调整。

放化疗后评估

患者放化疗结束评估CT示:局部胃壁增厚较前减轻,局部淋巴结亦较前明显退缩。如图18-5所示:

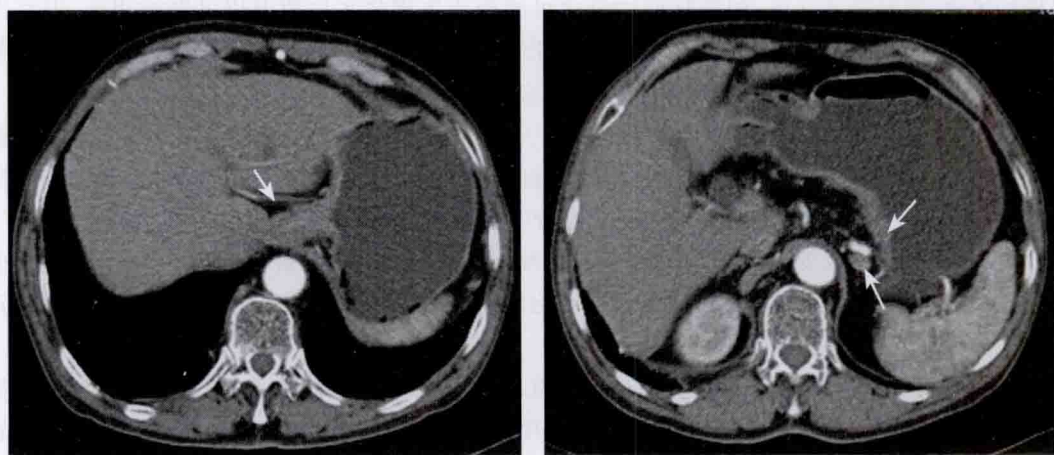


图 18-5 胃癌放化疗后增强 CT 表现



【问题 11】放射治疗过程中如何进行质量控制?

放疗实施是一个严格的质控过程,在执行前需进行剂量验证,符合要求后方可执行。至少要求每周进行一次等中心验证,对于采用图像引导(IGRT)的调强放射治疗技术的,可以采用前 5 次治疗每次行锥形束 CT(CBCT)扫描,配准,获得系统误差和随机误差,以后每周行 1 次 CBCT 扫描,误差大于 5mm 者进行调整。并且在整个放疗过程中提醒患者治疗前需禁食 2~3 小时,保持与定位时一致的状态和体位。

【问题 12】放化疗后评估标准和手术方式如何选择?

思路 1:患者放化疗的疗效评价主要有两个目的,一个是评价使用的治疗方案对于该患者是否有效,评价疗效需要什么标准,目前实体瘤的疗效评价标准主要采用 RESIST 标准(附录 18-2);另一个目的是评价放化疗后手术的可行性,是否可以行根治性手术切除,如果可以行根治性手术切除,需要采用何种手术治疗策略。手术治疗总的原则是:尽量行根治性 R0 切除,对于淋巴结的清扫标准,目前推荐行 D2 根治术。手术方式选择的标准见附录 18-3。

思路 2:除了评价患者疗效和手术切除的可能性及手术方式选择的标准外,还要评价患者的体能状况,评价其是否可以耐受手术治疗。

经评价后患者局部肿瘤明显退缩,局部淋巴结也明显缩小,疗效评价为 PR,随后进行了手术切除,为 R0, D2 根治术,术后病理示:标本类型:全胃切除;肿瘤所在位置:贲门小弯;切除标本大小:胃小弯 9.5cm;胃大弯 19.0cm;肿瘤大体类型:浸润溃疡型(Borrmann III 型);肿瘤大小:2.2cm×2.0cm×0.6cm。组织学类型:胃壁间见黏液湖,大量炎细胞浸润,其间见少量腺癌组织,符合放化疗后改变;淋巴结转移情况:(0/10)(转移数/淋巴结总数)未见癌转移。贲门旁(0/4);胃小弯(0/2);胃大弯(0/1);幽门下(0/2);另送 110 组(0/1)。其他或另送:肠型。肿瘤距离:肿瘤距上切端距离 2.4cm;肿瘤距下切端距离 7.0cm;侵犯邻近器官:病理学上难以估计;脉管内癌栓:(-);神经侵犯:(-);标本上切缘:(-);标本下切缘:(-);另送上切缘:(-);胃小弯侧网膜癌结节:(-);胃大弯侧网膜癌结节:(-);大网膜癌结节:(-)。

【问题 13】患者术后需要什么治疗?

思路:根据患者治疗前所制订的治疗计划,患者术前化疗取得了比较理想的结果,疗效评价为 PR,且顺利进行了手术治疗(R0, D2),应该术后给患者继续行相同方案的化疗,即 XELOX 方案的化疗 4 个疗程。该患者在术后化疗的过程中,出现了 2 度的粒细胞下降和 1 度的血小板下降,消化道反应主要为恶心和呕吐,均为 2 度,不良反应的评价标准采用 CTCAE4.0 评价标准,见附录 18-4。

【问题 14】患者治疗结束,应对患者告知的内容?

思路 1:治疗疗效和毒副作用评估

患者治疗结束后,应告知患者和家属治疗的疗效如何,带来的毒性反应评估,评估预后,急性正常组织损伤持续的时间,治疗后近期可能出现的反应及预防和处理措施。

思路 2:随访肿瘤治疗是不断积累经验的过程,需要对疗效和正常组织损伤进行长期随访,获得生存数据和失败方式。需要告知患者随访时间、频次,以及随访中需要注意的特殊事项,是否需要进一步的治疗措施。所有胃癌患者都应接受系统的随访。随访内容包括全面的病史询问和体格检查,每 3~6 个月随访 1 次,共 1~2 年;之后每 6~12 个月随访 1 次,共 3~5 年;以后每年 1 次。同时根据临床情况进行 CBC、血清生化检测、影像学检查或内镜检查。对于接受手术治疗的,应监测维生素 B₁₂水平及铁缺乏情况,有指征时应予治疗。



知识延伸或延伸问题

【问题 15】影响预后的因素有哪些？

思路：患者和肿瘤因素

1. 分期 胃癌治疗的疗效与分期直接相关，分期越高，预后越差。胃癌治疗疗效随 T 分期、N 分期增加而逐渐下降。
2. 病理类型和大体分型 肠型胃癌疗效好于弥漫型胃癌，浅表型胃癌疗效好于浸润型胃癌。
3. 手术切除 手术是唯一能治愈胃癌的治疗方法，也是主要的治疗方法，能否进行根治性手术切除是影响胃癌预后的决定性因素。接受根治性切除的患者预后远好于未能接受手术切除的患者。

【问题 16】该患者还可以选择哪种治疗策略？

思路 1：该患者分期为 cT4aN2M0 (AJCC2010) III B 期，为局部进展期胃癌，手术切除有一定的困难，Siewert 分型为 II 型，仍可选择 ECF 方案或其改良方案作为围术期化疗的治疗方案。

思路 2：该患者分期为 cT4aN2M0 (AJCC2010) III B 期，为局部进展期胃癌，治疗前评价为可切除胃癌，故可以选择先进行手术切除，再根据术后情况选择术后辅助放化疗。

【问题 17】其他期别胃癌的治疗原则是什么？

思路 1：早期胃癌

T1a 或 Tis 的患者可以选择行内镜下黏膜剥离术 (ESD)。

思路 2：局部进展期胃癌

可以切除且可以耐受手术，可以选择手术治疗+辅助放化疗或辅助化疗，或新辅助化疗或新辅助放化疗+手术治疗。

思路 3：局部进展期胃癌

无法行手术切除或无法耐受手术治疗，则可以选择姑息性的放化疗。

思路 4：局部进展期胃癌

初始选择手术治疗的，如果没能行根治性切除，则需要术后行放化疗。

思路 5：转移性胃癌

行有效的姑息化疗，HER-2 阳性的患者可以加用曲妥珠单抗治疗。

(章 真)

参考文献

1. 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等. 肿瘤放射治疗学. 第 4 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008.
2. 刘倩, 王文奇, 毛海婷. 胃癌. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
3. Nancy Y. Lee, Jiade J. Lu. Target volume delineation and field setup-a practical guide for conformal and intensity-modulated radiation therapy. Berlin: Springer, 2013.

附录 18-1

国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会 (UICC/AJCC) 胃癌 TNM 分期标准 (2010):

原发肿瘤 (T)

Tx: 原发肿瘤无法评价

T0: 切除标本中未发现肿瘤

T1

Tis: 原位癌: 肿瘤位于上皮内, 未侵犯黏膜固有层

T1a: 肿瘤侵犯黏膜固有层或黏膜肌层

T1b: 肿瘤侵犯黏膜下层

T2: 肿瘤侵犯固有肌层



T3:肿瘤穿透浆膜下层结缔组织,未侵犯脏层腹膜或邻近结构

T4

T4a:肿瘤侵犯浆膜(脏层腹膜)

T4b:肿瘤侵犯邻近组织结构区域淋巴结(N)

Nx:区域淋巴结无法评价

N0:区域淋巴结无转移

N1:1~2个区域淋巴结有转移

N2:3~6个区域淋巴结有转移

N3:7个及7个以上区域淋巴结转移

N3a:7~15个区域淋巴结有转移

N3b:16个(含)以上区域淋巴结有转移

远处转移(M)

M0:无远处转移

M1:存在远处转移

分期

0期 TisN0M0

I A期 T1N0M0

I B期 T1N1M0、T2N0M0

II A期 T1N2M0、T2N1M0、T3N0M0

II B期 T1N3M0、T2N2M0、T3N1M0、T4aN0M0

III A期 T2N3M0、T3N2M0、T4aN1M0

III B期 T3N3M0、T4aN2M0、T4bN0M0、T4bN1M0

III C期 T4aN3M0、T4bN2M0、T4bN3M0

IV期 任何T 任何N M1

附录 18-2 实体瘤疗效评价标准——RECIST 1.1

1. 可测量病灶

肿瘤病灶:至少有一条可以精确测量的径线(记录为最大径),其最小长度如下:

a. CT扫描 10mm(CT扫描层厚不大于5mm)

b. 临床常规检查仪器 10mm(肿瘤病灶不能用测径仪器准确测量的应记录为不可测量)

c. 胸部X线 20mm

d. 恶性淋巴结:病理学增大且可测量,单个淋巴结CT扫描短径须 $\geq 15\text{mm}$ (CT扫描层厚推荐不超过5mm)。基线和随访中,仅测量和随访短径。

2. 不可测量病灶

所有其他病灶,包括小病灶(最长径 $< 10\text{mm}$ 或者病理淋巴结短径 $\geq 10\text{mm}$ 至 $< 15\text{mm}$)和无法测量的病灶。无法测量的病灶包括:脑膜疾病、腹水、胸膜或者心包积液、炎性乳腺癌、皮肤/肺的癌性淋巴管炎、影像学不能确诊和随诊的腹部包块,以及囊性病变。

3. 关于病灶测量的特殊考虑

骨病灶、囊性病灶和先前接受过局部治疗的病灶需要特别注明:

a. 骨病灶:骨扫描、PET扫描或者平片不适合于测量骨病灶,但是可用于确认骨病灶的存在或者消失;

b. 溶骨性病灶或者混合性溶骨/成骨病灶有确定的软组织成分,且软组织成分符合上述可测量性定义时,如果这些病灶可用断层影像技术如CT或者MRI进行评价,那么这些病灶可以作为可测量病灶;

c. 成骨病灶属不可测量病灶;

d. 囊性病灶:符合放射影像学单纯囊肿定义标准的病灶,不应因其为定义上的单纯性囊肿,而认为是恶性病灶,既不属于可测量病灶,也不属于不可测量病灶。

若为囊性转移病灶,且符合上述可测量性定义的,可以作为可测量病灶。但如果存在非囊性病灶,应优先选择非囊性病灶作为靶病灶。

e. 局部治疗过的病灶:位于曾放疗过或经其他局部区域性治疗的部位的病灶,一般作为不可测量病灶,除非该病灶出现明确进展。研究方案应详细描述这些病灶属于可测量病灶的条件。

4. 疗效评估 靶病灶(target)最多5处可测病灶,每个器官最多2个。非靶病灶(non-target):除靶病灶外的可测病灶和不可测病灶。



5. 靶病灶评估 CR:靶病灶消失,病理性淋巴结短径缩小至 $<10\text{mm}$ 。PR:靶病灶测量径总和相对于基线减少30%。PD:所有靶病灶的长径总和增加至少20%,并强调长径总和增加的绝对值在5mm以上,或是出现新的病灶。SD:变化介于PR和PD之间。

附录 18-3 手术方式的选择:

D1 淋巴结清扫术:当 T1a 期肿瘤不适合内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)或内镜下黏膜下剥离术(endoscopic submucosal resection, ESD)时,且 cT1bN0 期肿瘤组织学分化良好且直径 $\leq 1.5\text{cm}$,采用 D1 淋巴结清扫术。

D1 扩大淋巴结清扫术:非上述情况的 cT1N0 期肿瘤则采用 D1 扩大淋巴结清扫术。

D2 淋巴结清扫术:可治愈性 T2 ~ T4 期肿瘤和 cT1N+期肿瘤采用 D2 淋巴结清扫术。

D2 扩大淋巴结清扫术:胃切除+D2 扩大淋巴结清扫术是非标准胃切除术。

附录 18-4

CTCAE4. 0 评价标准:

详见 http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/adverse_effects.htm

第十九章 肝癌

原发性肝癌是指起源于肝脏的一系列恶性肿瘤,主要包括肝细胞癌和肝内胆管细胞癌。我国为原发性肝癌高发区,以肝细胞癌为主,约占90%以上,本章重点介绍肝细胞癌(以下简称肝癌)。我国肝癌高发区为江苏、福建、广西、广东等东南沿海地区,高发年龄为45~55岁,男女比约为3:1。肝癌的易感因素包括病毒性肝炎(主要为HBV和HCV感染)、黄曲霉毒素、饮水污染、酒精、肝硬化等。

【诊疗过程】

- (1) 详细询问患者的发病过程和是否有肝炎肝硬化、酗酒等相关病史,诊疗经过,目前状况等。
- (2) 详细体格检查,尤其注意肝脏和脾的大小,是否有肝掌和蜘蛛痣,是否有腹壁静脉显露。
- (3) 各项检查,尤其注意肝功能和甲胎蛋白(AFP);影像学检查,尤其是腹部MRI,判断局部病灶大小及侵犯范围;获取病理诊断或临床诊断依据。
- (4) 胸片或胸部CT、盆腔B超、骨扫描等,除外远处转移。
- (5) 明确患者是否有其他内科合并症。
- (6) 依据检查资料,明确分期和一般状态评估。
- (7) 早期病变首选手术治疗,不能手术的患者经多学科诊疗会诊,制订治疗方案。
- (8) 治疗后评价疗效,并给予治疗后建议,定期随访。

【临床关键点】

1. 肝癌恶性度高,预后差,自然病程平均生存期为1~4个月,死亡率在我国占第二位。
2. 我国肝癌约90%伴有肝炎及肝硬化。
3. 肝脏为双重供血器官,正常肝脏75%的血供来自门静脉,25%来自肝动脉,而肝癌的血供超过90%来自肝动脉。
4. 主要症状及体征为肝区疼痛、腹胀、纳差、乏力、发热、腹水、黄疸、上消化道出血。

临床病例

患者男,45岁,因为“腹部胀痛伴食欲减退1个月”就诊。

1个月前无明显诱因出现腹部胀痛,并伴有食欲减退,无黄疸、腹泻、发热及恶心呕吐。患者有乙型肝炎病史10余年。

查体:一般情况好,KPS 90分,身高169cm,体重63kg,皮肤黏膜无黄染及出血点,无肝掌及蜘蛛痣,全身浅表淋巴结未扪及明显肿大,腹部膨隆,腹软,无压痛及反跳痛,肝肋下3横指,剑突下4横指,脾肋下未及,移动性浊音阴性。

【问题1】肝癌的主要症状和体征是什么?

思路1:症状:早期肝癌无典型症状,中晚期肝癌常见症状包括肝区疼痛、腹胀、纳差、乏力、



消瘦、发热等。肝区疼痛是最常见的症状,主要由于肿瘤增大引起肝包膜张力增加所致。肿瘤压迫、腹水、肝功能障碍可导致纳差及腹胀。肿瘤坏死或合并感染可引起发热,肿瘤代谢产物亦可引起癌性发热。

思路2:体征:常见体征有肝(脾)大、上腹肿块、黄疸、腹水、下肢水肿、上消化道出血、肝掌、蜘蛛痣和腹壁静脉曲张。肿瘤压迫肝胆管可引起阻塞性黄疸,另外肝细胞损伤可引起肝细胞性黄疸。肝硬化或门脉癌栓引起门脉高压可导致脾大、腹水及上消化道出血。腹水压迫、低蛋白血症可引起下肢水肿。

【问题2】治疗前需要完善哪些检查?

思路:实验室检查包括血常规、肝肾功能、凝血功能、甲胎蛋白(AFP)、病毒性肝炎标记;影像学检查包括B超、CT和(或)MRI;肝穿刺细胞学检查。AFP是肝癌诊断中最特异的肿瘤标记物,我国60%~70%的肝癌病人AFP超出正常值。AFP是我国肝癌临床诊断标准中的主要指标。肝功能检查有助于对肝癌患者肝硬化程度的评估并最终影响治疗方法的选择。CT可以显示肿瘤的大小、部位、数目以及肿瘤内的出血坏死情况,有助于分期,其动态增强扫描有助于提示病变性质,特别是鉴别血管瘤。MRI具有软组织分辨率高、多参数和多方向扫描成像特点,已成为诊断肝内占位病变最主要的诊断方法,其在显示肝癌肿瘤边界方面优于CT。

知识点

1. AFP存在于正常人体胚胎早期的血清中,出生后迅速消失。成人血清中AFP阳性提示肝癌、生殖腺胚胎性肿瘤、转移性肝癌、少数消化系统肿瘤,另外妊娠、肝炎、肝硬化也会出现AFP阳性。
2. 肝癌CT典型特点为“快进快出”表现,平扫呈低密度,动脉期呈高密度,门静脉期和延迟期呈低密度(图19-1)。
3. 肝癌在MRI的T1加权像上表现为相对低信号,T2加权像上表现为相对高信号。

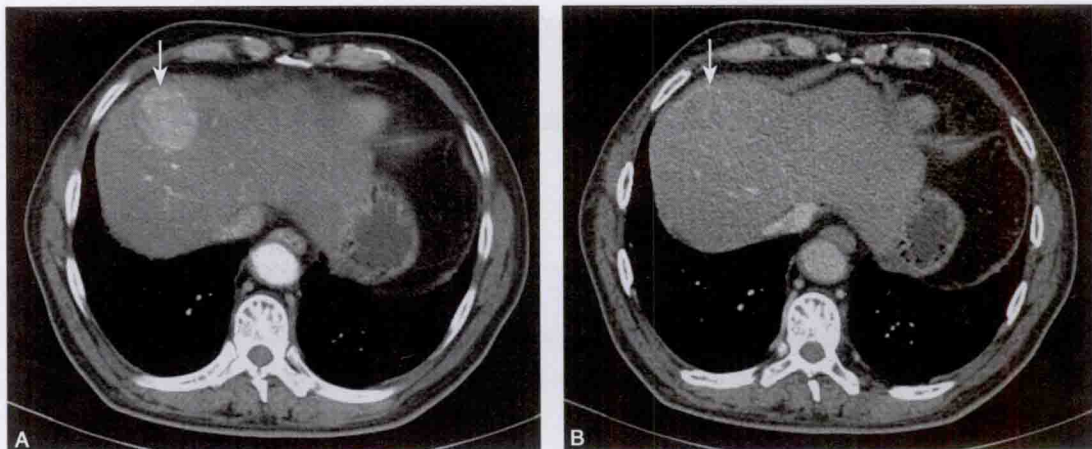


图19-1 肝癌CT“快进快出”表现

A. 动脉期呈高密度;B. 门静脉期呈低密度



门诊化验及辅助检查

该患者治疗前进行了血常规、肝肾功能、凝血功能、甲胎蛋白(AFP)、病毒性肝炎标记等实验室检查以及B超和MRI影像学检查。

实验室检查结果:AFP>3000 μ g/ml,HbsAg(+),HbsAb(+),HbeAb(+),HbcAb(+),余实验室检查均正常。

B超提示肝脏回声稍粗,分布尚均匀,血管纹理不清,肝左叶探及98mm $\times$ 87mm形态不规则低回声,境界尚清,包膜不明显,内见稀疏血流信号。

MRI(图19-2)显示肝左叶病灶约10.1cm $\times$ 9.3cm,T1WI、T2WI均呈混杂信号,增强后边缘少许强化。腹腔及腹膜后未见明显肿大淋巴结。

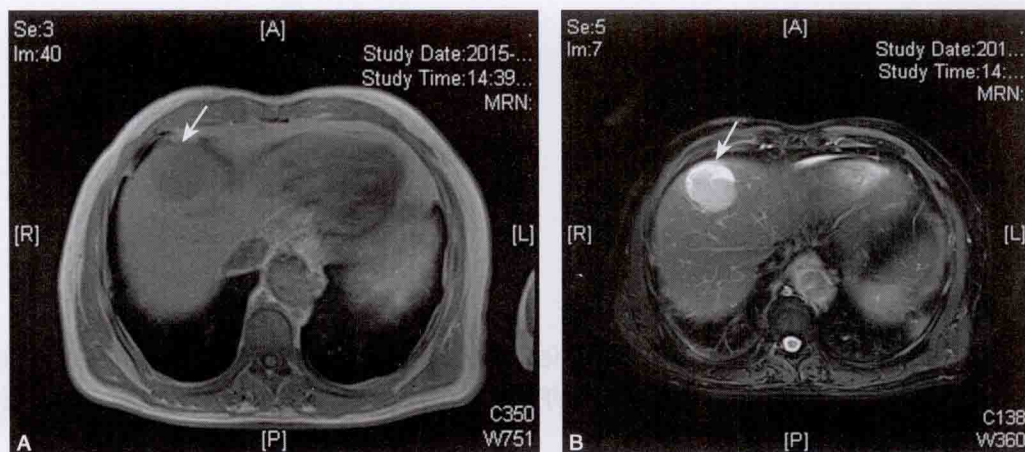


图19-2 肝癌MRI影像

A. T1像相对低信号;B. T2像相对高信号

【问题3】该患者的诊断和分期是什么?

思路1:根据我国“原发性肝癌的临床诊断标准”,该患者临床诊断为肝癌。我国的“原发性肝癌的临床诊断标准”是由中国抗癌协会肝癌专业委员会提出并在2001年9月的广州第八届全国肝癌学术会议上正式通过。具体如下:

1. AFP $\geq$ 400 μ g/L,能排除妊娠、生殖系胚胎源性肿瘤、活动性肝病及转移性肝癌,并能触及肿大、坚硬及有大结节状肿块的肝脏或影像学检查表现肝癌特征的占位性病变者。
2. AFP<400 μ g/L,能排除妊娠、生殖系胚胎源性肿瘤、活动性肝病及转移性肝癌,并有两种影像学检查表现肝癌特征的占位性病变或有两种肝癌标志物(DCP、GGT-II、AFU及CA19-9等)阳性及一种影像学检查表现肝癌特征的占位性病变者。
3. 有肝癌的临床表现并有肯定的肝外转移病灶(包括肉眼可见的血性腹水或在其中发现癌细胞)并能排除转移性肝癌者。

思路2:根据美国癌症联合委员会(AJCC)2010第7版肝癌的TNM分期标准(详见附录),该患者分期为T3bN0M0(ⅢB期)。

原发肿瘤(T)

TX:原发肿瘤无法评估

T0:无原发肿瘤证据

T1:单个的肿瘤,没有血管浸润

T2:单个的肿瘤伴有血管浸润或多发肿瘤最大径 $\leq$ 5cm

T3a:多发肿瘤最大径 $>$ 5cm



T3b: 单个或多发肿瘤侵及门静脉或肝静脉的主要分支
 T4: 肿瘤直接侵犯除胆囊以外的周围组织, 或穿透脏腹膜
 区域淋巴结(N)
 NX: 区域淋巴结无法评估
 N0: 无区域淋巴结转移
 N1: 有区域淋巴结转移
 远处转移(M)
 M0: 无远处转移
 M1: 有远处转移
 TNM 分期

I 期 T1 N0 M0
 II 期 T2 N0 M0
 III A 期 T3a N0 M0
 III B 期 T3b N0 M0
 III C 期 T4 N0 M0
 IV A 期 任何 T N1 M0
 IV B 期 任何 T 任何 N M1

【问题 4】该患者的肝硬化分级是什么?

思路: 我国肝癌约 90% 伴有肝炎及肝硬化病史, 肝硬化程度直接影响患者的治疗决策和预后。Child-Pugh 分级是目前临床普遍采用的评估肝硬化程度的标准(表 19-1)。该患者的肝硬化分级为 Child-Pugh A 级。

表 19-1 Child-Pugh 肝硬化程度分级

实验室检查	评 分		
	1	2	3
总胆红素 (mg/dl)	≤2	2~3	≥3
白蛋白 (g/dl)	≥3.5	2.8~3.5	≤2.8
凝血酶原时间延长 (s)	1~3	4~6	>6
腹水	无	少量	中等量
肝性脑病 (级)	无	1~2	3~4

A 级: 5~6 分; B 级: 7~9 分; C 级: 10~15 分

【问题 5】肝癌需要与哪些疾病鉴别?

思路:

1. 转移性肝癌 有肝外肿瘤的病史、症状、体征, AFP 常不升高, 而 CEA 等其他肿瘤标志物可能升高, CT 扫描见肝内多发低密度占位, 增强扫描可见“环状强化”征象(图 19-3)。
2. 肝血管瘤 病程长, 发展慢, 无肝炎肝硬化背景, AFP 阴性。CT 增强扫描<3cm 的血管瘤动脉期常呈均匀强化, >3cm 的血管瘤动脉期边缘呈结节状或云絮状强化, 中央不强化。
3. 肝脓肿 常有高热、白细胞升高、右肩背部牵涉痛等症状体征, CT 增强扫描可呈靶样改变。
4. 肝囊肿 常为多发, 为多囊肝, 并常合并肾囊肿, 亦常有家族史。一般皆无症状, 无肝炎肝硬化背景。AFP 阴性, B 超检查呈现液性暗区, 已能满足诊断之需要。必要时可加做 CT 增强扫描, 造影剂绝不进入病灶是 its 特点。

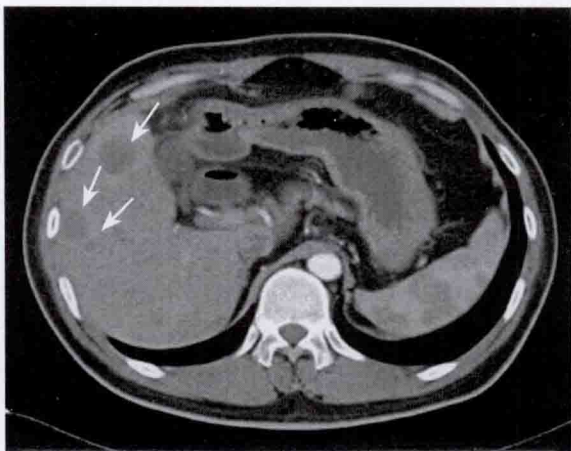


图 19-3 转移性肝癌 CT 扫描见肝内多发低密度占位, 增强扫描可见“环状强化”征象

知识点

1. 如果 AFP 阳性, 我国的肝癌诊断可采用临床诊断标准; 如果 AFP 阴性, 则需经皮肤穿刺细胞学检查获得病理诊断。
2. 对于有多年肝炎肝硬化病史的患者, 采用 Child-Pugh 分级评估肝硬化程度, 其对治疗方案的选择及预后评估至关重要。

住院后治疗

住院后经多学科联合查房讨论, 临床诊断为肝癌, 分期为 T3bN0M0 (ⅢB 期), 肝硬化分级为 Child-Pugh A 级。

【问题 6】如何确定治疗策略?

思路: 治疗策略的确定应综合考虑肿瘤的分期、Child-Pugh 分级、患者的一般情况、有无严重的内科疾病以及患者的治疗意愿。一般来讲, 可手术的病灶应首选手术。对于因内科疾病或拒绝手术的早期患者, 可采用经肝动脉栓塞化疗 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 联合放射治疗的综合治疗。对于不能手术的中晚期病灶以及复发灶、转移灶、门脉癌栓可采用 TACE、放射治疗及其他局部治疗方法进行姑息减症治疗。

根据肿瘤分期和患者意愿, 确定治疗方案为先行 2 次 TACE 治疗, 1 次/月, 休息 2 周后给予调强放疗, 总剂量 DT 5000cGy/25 次, 常规分割, 200cGy/次, 每周 5 次, 共 5 周。放疗期间给予保肝、保护胃肠黏膜等对症支持治疗。

【问题 7】肝癌放射治疗的适应证及禁忌证是什么?

适应证

1. 早期有手术指征因内科疾病不能手术或拒绝手术的肝癌, 可行根治性放射治疗。
2. 手术后肉眼或镜下残留, 给予术后辅助放射治疗。
3. 不可手术的中晚期肝癌可行姑息性放射治疗。
4. 伴有疼痛的骨转移、脑转移、肿瘤压迫所致黄疸可行姑息减症放射治疗。

禁忌证

1. Karnofsky (KPS) 评分 < 70 分。
2. 肝硬化分级为 Child-Pugh C 级。



3. 肝功能严重损害。

4. 大量腹水。

【问题 8】肝癌放射治疗的技术、照射范围和剂量如何确定?

1. 肝癌的照射范围仅包括原发灶,不包括淋巴引流区。

2. 病灶较小,可采用立体定向放射治疗(SBRT),5~8Gy/次,总量50~60Gy/8~10次。

3. 病灶较大,可采用常规分割调强放射治疗,2Gy/次,总量50~62Gy/25~31次。

【问题 9】肝癌常规分割放射治疗的正常组织耐受量如何确定?

1. 有肝硬化背景的患者全肝平均剂量<23Gy,无肝硬化背景的患者全肝平均剂量<30Gy。

2. 胃及十二指肠最大剂量<54Gy。

3. 双侧肾脏平均剂量均<15Gy;如果一侧肾脏平均剂量超过19Gy,则另外一侧肾脏不在主射野方向上。

4. 脊髓最大剂量<45Gy。

【问题 10】急性放射性肝炎的临床表现及治疗有哪些?

急性放射性肝炎是指在照射结束后2个月内发生的因照射引起的急性肝功能损害,主要是由于血管内皮细胞损伤,引起管腔狭窄甚至闭塞,肝小叶中心区域异常变化,肝细胞萎缩、坏死,肝小叶结构破坏导致肝功能损害。临床上主要表现为肝功能损害,血清谷丙转氨酶及碱性磷酸酶升高;肝脏突然肿大,大量腹水,黄疸;肝穿刺活检表现为急性肝损伤。

急性放射性肝炎预后极差,死亡率超过70%,预防最重要。治疗包括给予大剂量激素、保肝、利尿,并给予高蛋白、高热量饮食,限制钠盐摄入,必要时放腹水。

知识点

TACE 联合放射治疗的理论基础

放射治疗前应用TACE主要有以下优势:①单纯TACE难以使直径>5cm病灶完全缺血坏死,而放射治疗能杀灭TACE治疗后残存的癌细胞。②TACE治疗后肿瘤缩小,可以减少照射野的范围,减少正常组织的损伤。③TACE中应用的化学治疗药物对放射治疗有增敏作用。④TACE治疗后的碘油沉积有助于放射治疗的靶区勾画、定位及验证。一般先行2~4周期TACE,休息2~4周后开始放射治疗。

【问题 11】肝癌的分子靶向治疗是什么?

目前已被明确对肝癌有效的分子靶向治疗药物为索拉非尼。肿瘤的生长和转移依赖于肿瘤细胞增殖和肿瘤血管形成,索拉非尼一方面可通过抑制RAS/RAF/MEK/ERK信号传导通路直接抑制肿瘤细胞增殖,另一方面可以抑制与新生血管生成和肿瘤发展有关的酪氨酸激酶受体活性,包括血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)、血小板衍生的生长因子受体(PDGFR)等,从而阻断肿瘤新生血管生成,间接抑制肿瘤细胞的生长。另外,肝癌是一种VEGF高表达的肿瘤,因此索拉非尼抑制血管生成的作用对肝癌更加显著。

(章 真)

参考文献

1. 徐向英,曲雅勤. 肿瘤放射治疗学. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2010.
2. 蒋国梁. 现代肿瘤放射治疗学. 上海:上海科学技术出版社,2003.
3. 汤钊猷. 现代肿瘤学. 第2版. 上海:上海医科大学出版社,2002.
4. 吴孟超,沈锋. 肝癌. 北京:北京大学医学出版社,2010.



附录 根据美国癌症联合委员会(AJCC)2010年第7版肝癌的TNM分期标准

原发肿瘤(T)

Tx:原发肿瘤无法评估

T0:无原发肿瘤证据

T1:单个的肿瘤,没有血管浸润

T2:单个的肿瘤伴有血管浸润或多发肿瘤最大径 $\leq 5\text{cm}$

T3a:多发肿瘤最大径 $> 5\text{cm}$

T3b:单个或多发肿瘤侵及门静脉或肝静脉的主要分支

T4:肿瘤直接侵犯除胆囊以外的周围组织,或穿透脏腹膜

区域淋巴结(N)

Nx:区域淋巴结无法评估

N0:无区域淋巴结转移

N1:有区域淋巴结转移

远处转移(M)

M0:无远处转移

M1:有远处转移

TNM分期

I期 T1 N0 M0

II期 T2 N0 M0

III A期 T3a N0 M0

III B期 T3b N0 M0

III C期 T4 N0 M0

IV A期 任何 T N1 M0

IV B期 任何 T 任何 N M1

第二十章 胰 腺 癌

胰腺位于上腹部腹膜后间隙,在胃的后方,分为胰头及钩突、胰颈、胰体、胰尾。胰头被十二指肠包绕,其后为下腔静脉,钩突部向下突起并向后包绕肠系膜上动脉,胰颈部深面是肠系膜静脉与门静脉交界处,胰体部位于腹主动脉和脊柱前方,尾部的后方为脾静脉、左肾上腺和左肾。主要淋巴引流包括胰十二指肠周围、肝门部、腹腔和肠系膜上淋巴结。胰腺分泌含有消化酶的胰液,参与食物的消化吸收。胰腺内的胰岛细胞主要分泌胰岛素、胰高血糖素和促胃液素等,具有内分泌功能。

据《2012 中国肿瘤登记年报》统计,2009 年胰腺癌占我国恶性肿瘤发病率和死亡率的第 7 位和第 6 位。大约 60% 的胰腺癌患者在确诊时已发生远处转移,25% 患者为局部晚期,不能行根治性切除术,中位生存期仅为 6~9 个月;能够手术切除的仅 15%,中位生存期 15 个月,5 年生存率 5% 左右。

【诊疗过程】

(1) 详细询问患者的发病过程和出现腹痛、腰背痛、黄疸、恶心、呕吐、腹泻等症状的相关病史,诊疗经过,目前状况等,询问患者体重变化。

学习
笔记

(2) 发病初期常无明确体征,出现明确体征时往往肿瘤已发展到晚期。患者体征常表现为上腹部压痛,胰腺位于腹膜后,查体难摸到,如已摸到肿块,多属晚期。胰头癌患者体征常表现为全身皮肤、巩膜黄染。

(3) 腹部增强 CT、磁共振(MRI)、超声内镜(EUS)等影像学检查,有利于判断局部病灶大小及侵犯范围,磁共振胆胰管造影(MRCP)、内镜逆行胆胰管造影(ERCP)有利于判断梗阻部位和程度,帮助胰腺癌与胆管癌、壶腹癌的鉴别。在超声下经皮或内镜下穿刺获取病理诊断,肿瘤预后相关分子标志物检测有助于临床诊断,胰腺癌血清肿瘤标志物有 CA199、CEA、CA242 等,其中 CA199 超过正常值时准确性高,并有助于疗效的随访。

(4) 胸部 CT、骨扫描、颈部超声等检查判断远地转移情况,如经济条件允许行正电子发射计算机断层显像(PET/CT)检查。胃镜判断肿瘤对胃、十二指肠的侵犯情况。

(5) 询问是否有其他内科合并症,少部分患者伴继发性糖尿病。

(6) 搜集整理所有检查资料,进行疼痛评分、体能状态评分(PS),胆道梗阻、营养状况评估,多学科诊疗会诊(MDT),制订治疗方案和策略。

(7) 早期病变可选择手术治疗,拒绝手术或因高龄、内科疾病不适合手术的患者可选择放射治疗。

(8) 局部晚期患者接受同步放化疗及维持化疗。

(9) 远处转移患者接受化疗,可联合以减症为目的的选择性放疗。

(10) 治疗后进行疗效评价,给予患者治疗后指导建议,定期随访。

【临床关键点】

1. 胰腺癌多发生在 40 岁以上,男性发病率稍多于女性。

2. 胰腺癌的病因尚不十分清楚,其发生可能与吸烟、饮酒、高脂肪和高蛋白饮食、过量饮用咖啡、环境污染及遗传因素有关。



3. 胰头癌(包括胰颈)占60%~70%,胰体占20%~30%,胰尾占5%~10%,全胰癌占5%。80%~90%为腺癌,其余为导管起源的特殊性癌,如黏液腺癌、腺鳞癌、多形性癌。

4. 最常见浸润部位为肠系膜根部血管或腔静脉,胰头癌多转移至胰头周围、腹主动脉旁、肠系膜根部淋巴结,胰体尾癌淋巴结转移部位多见于脾动脉、腹腔干及腹主动脉周围,远处转移以肝转移最常见。

临床病例

患者男性,59岁,因为“腹痛、腹胀2月,加重1周”就诊。

2个月前无明显诱因出现持续性腹部胀痛,无恶心、呕吐,近1周腹痛、腹胀症状加重,伴乏力,食欲欠佳,睡眠较差。体重下降5kg。

查体:一般情况可,KPS 80分,身高173cm,体重73kg。无明显皮肤、巩膜黄染,上腹部压痛,无反跳痛,未触及包块。

影像学检查:外院腹部超声示:胰腺体尾部回声减低,胰腺炎?占位?;腹部增强CT示:胰体部增大变形,内见斑片状异常强化影,最大截面径约28mm×22mm,边界模糊,三期增强扫描均低于正常胰腺实质,动脉期明显。印象:胰腺体部占位,考虑恶性肿瘤可能性大;肝脏多发囊肿;双肾囊肿。

CA199 65.4U/ml。VAS疼痛评分4分。

【问题1】胰腺癌的主要临床表现是什么?

思路1:胰腺可分泌蛋白水解酶、碳水化合物分解酶,参与食物的消化,胰岛细胞分泌胰岛素、胰高血糖素等激素,胰腺癌患者可出现腹胀、腹泻等消化道症状和血糖水平升高症状。

思路2:胰腺病灶侵犯胃肠道导致腹部疼痛、消化道梗阻症状,胰腺癌神经侵犯发生率高,肿瘤刺激或压迫神经丛,造成顽固的、剧烈的疼痛,胰头病灶增大侵犯或压迫胆管,可出现皮肤、巩膜黄疸症状。胰腺癌侵犯或转移到腹膜时出现腹腔积液。左侧锁骨上淋巴结是远处淋巴结转移最常见的部位。若有血行转移,如肝、肺、骨等,则出现相应的症状和体征。

知识点

胰腺癌的临床表现

胰腺癌临床表现不典型,症状取决于癌的部位、病程早晚、有无转移以及邻近器官累及的情况。

1. 疼痛是胰腺癌的主要症状,各部位的胰腺癌均有疼痛。表现为上腹隐痛、钝痛、胀痛和上腹部不适,晚期肿瘤侵犯腹腔神经丛,表现为剧痛,呈顽固性,并伴有背痛。

2. 胰腺癌黄疸属于梗阻性,在胰头癌较早出现,呈进行性加深,伴有皮肤瘙痒、小便深黄及陶土样大便,是由于胆总管受侵犯或被压引起。部分患者晚期出现黄疸是由于多发肝转移所致。

3. 食欲不振是最常见的消化道症状,其次有恶心、呕吐,可有腹泻或便秘。少数胰腺癌患者可发生上消化道出血。因消化道症状,患者可在早期即出现消瘦、乏力症状。

4. 胰腺位于后腹部难摸到,腹部包块系癌肿本身发展的结果,如已摸到肿块,多属进展期或晚期。

5. 少数患者起初表现为糖尿病的症状,之后出现腹痛、黄疸等,即先患糖尿病,也可表现为长期患糖尿病的患者病情加重。

6. 出现腹腔积液多是由于胰腺癌晚期,为肿瘤腹膜浸润、扩散所致。腹腔积液可为血性或浆液性。

**【问题2】治疗前应该进行哪些检查?**

思路:对于恶性肿瘤的检查,一般分为局部分期检查和全身分期检查。局部检查主要评估肿瘤的大小和侵犯范围以及区域淋巴结转移状态,胰腺癌一般采用腹部增强CT或增强MRI检查,超声下经皮或超声内镜下检查并获取肿瘤组织送病理检查。全身检查主要评估是否存在身体其他部位转移,胸部CT、颈部超声、骨扫描除外其他脏器转移。

常规的血液学检查包括血常规、血生化、凝血功能及CA199、CEA等肿瘤指标物。

知识点

1. 增强CT扫描能较好地显示胰腺肿瘤的大小、部位、形态、内部结构及与周围结构的关系,是分期的首选手段。
2. 胰腺癌最常见的转移部位是肝脏,MRI图像在判断肝转移方面具有优势,有助于判断肿瘤转移情况。另外,当有些病变难以定性时,在CT检查的基础上加做MRI检查可以补充CT影像的不足。MRCP对确定胆道有无梗阻及梗阻部位、梗阻原因具有明显优势。
3. PET/CT作为一种功能影像检查,可判断肿瘤代谢情况,较CT能更好地判断肿瘤恶性程度及肿瘤转移情况。
4. 胃镜检查有助于明确肿瘤对胃、十二指肠的侵犯情况,并方便判断放疗后损伤。
5. 胰腺癌患者的血液学肿瘤指标中糖类抗原CA199、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原CA50和糖类抗原CA242等指标可高于正常,其中CA199是胰腺癌的重要肿瘤指标。
6. 在体表超声或超声内镜的引导下,对病变部位行穿刺活检,取得标本做组织病理学或细胞学检查,可有助于确定胰腺癌的诊断。但针吸检查阴性,并不能完全否定恶性的诊断,还需结合影像、化验等检查来综合考虑,必要时可能需要重复穿刺。

实验室及影像学检查

该患者在腹部增强CT(图20-1A)的基础上进行了增强腹部MRI(图20-1B)、PET/CT(图20-1C)、胸部CT、胃镜、心电图、颈部超声、头颅MRI,以及生化、血常规、肿瘤全套、便常规及潜血等检查。

腹部MRI显示:胰腺体部见一类圆形略长T1、等T2信号肿块,最大层面范围约3.1cm×2.7cm,边界不清,增强扫描轻度不均匀强化,DWI序列病灶呈高信号,b值增加信号未见明显衰减;病灶包绕腹腔干近分支处、肝总动脉、脾动脉起始处,肠系膜上动脉、静脉。印象:①胰腺(体部)癌;②肝脏多发囊肿;③胆囊炎;④双肾多发小囊肿。

PET/CT提示:胰腺体部可见约4.94cm×3.27cm稍低密度影,伴放射性不均匀增高,最大SUV 11.0。印象:考虑胰腺癌可能性大;多发肝囊肿;右肾囊肿。

经皮超声下活检病理示:胰腺中分化腺癌。

胸部CT、胃镜、颈部超声、头颅MRI及血常规、生化均正常。腹部CT、MRI、PET/CT结果如下图:

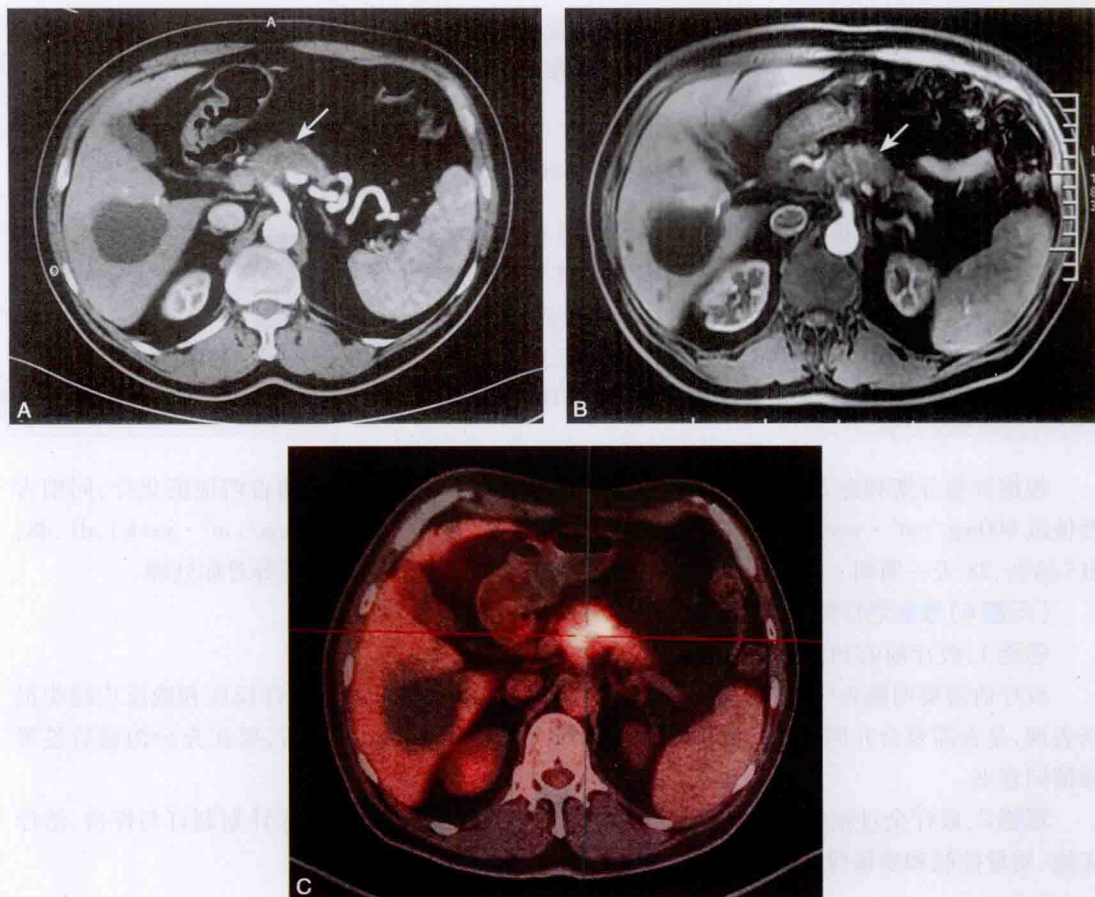


图 20-1 胰腺癌影像学表现

A. 腹部增强 CT 表现(动脉期); B. 腹部增强 MRI 表现(T1WI 增强); C. 躯体 PET/CT

【问题 3】该患者的诊断和分期？

思路 1:胰腺癌的确诊需要病理组织学或细胞学证实。如无病理诊断,需有临床诊断(腹胀、腹痛,黄疸和消瘦三个症状中的一项及以上,血清 CA199 明显增高或动态增高超过正常值上限;内科常规治疗无效)、满足影像学诊断(CT 诊断胰腺肿块,并经 CT、MRI、PET/CT 三项检查中的一项及以上确认)、多学科会诊确诊。

思路 2:关于分期目前国际上采用 2010 年第 7 版 AJCC 分期,见附件。胰腺癌患者仅 15% 的患者为局部早期可切除,肿瘤与腹腔大血管关系密切时手术切除困难,被认为是局部晚期。60% 的患者诊断时即存在远处转移。因此,临床中胰腺癌普遍被分为可切除、临界可切除、不可切除及有转移,更加有利于治疗方案的制订,具体见附件。

思路 3:对于部分患者开腹探查术中判断肿瘤为不可切除的情况,必须在术中行病理活检以明确诊断,避免为之后的放化疗带来困扰。

【问题 4】胰腺癌需要与哪些疾病鉴别？

思路:根据胰腺的解剖结构和功能,以及胰腺癌的临床表现,需要鉴别的疾病包括:胃部疾病、黄疸型肝炎、胆囊炎、胰岛细胞瘤、急性胰腺炎、胰腺囊腺瘤、壶腹癌、胆囊癌等病。

该患者经过多学科联合查房讨论,诊断为胰腺癌,侵犯腹腔干、肠系膜上动脉。cT4N0M0 III 期(AJCC 2010 版),局部晚期不可切除。

【问题 5】如何进行治疗决策？

思路 1:治疗决策需要综合患者的肿瘤分期以及患者的身体条件和治疗意愿。严重的内科



合并症不能耐受手术或患者拒绝手术的意愿均需在治疗决策中加以考虑。对胰腺癌而言,T4 肿瘤包绕腹腔干或肠系膜上动脉属于不可手术切除的情形。

思路2:局部晚期胰腺癌被定为手术不可切除,但没有远处转移。采用放疗同步化疗的方案。

知识点

同步放化疗方案的选择

1. 考虑到放疗拥有较好的肿瘤局部控制和止痛效果,以及胰腺癌对单独化疗疗效不佳的原因,认为直接同步放化疗是局部晚期胰腺癌的标准治疗手段。
2. 同步化疗方案包括吉西他滨或氟尿嘧啶(5-FU、卡培他滨、替吉奥)。
3. 多种药物联合化疗同步放疗缺乏循证医学证据(如吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇、吉西他滨+厄洛替尼、吉西他滨+替吉奥、FOLFIRINOX),可进入临床试验。

根据肿瘤分期和患者意愿,确定治疗方案为调强放射治疗联合同期吉西他滨化疗,同期吉西他滨 $600\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{week})$,休息2周后接受4周期吉西他滨化疗, $1000\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{week})$,d1,d8,d15 给药,28天一周期。放疗期间,给予止痛、营养支持、保护胃肠道黏膜等对症处理。

【问题6】放射治疗如何实施?

思路1:放疗前的知情同意

放疗前需要明确告知患者放射治疗的目的,放疗中会出现的急性放疗反应和晚反应组织损伤表现,是否需要合并同期化疗等。对于临床诊断无法获取病理的患者,要在充分沟通后签署知情同意书。

思路2:放疗全过程包括放疗前准备、放疗定位、放疗靶区确定、放疗计划制订与评价、治疗实施、质量控制和质量保证、疗效评价、随访等。

知识点

治疗前准备和CT模拟定位

1. 放射治疗前需要处理严重内科合并症,治疗前合并胆道、肠道梗阻、感染、出血等情形,需先行减黄、肠道改道、抗感染、止血等处理,使患者达到能够耐受放疗的条件。
2. 为方便胃肠道组织的勾画,在定位15~20分钟前口服3%碘帕醇250~300ml可获得较好的影像效果。
3. 确保肿瘤范围、淋巴引流区和感兴趣的正常组织器官(一般指全部肝脏、双侧肾脏、胃和部分小肠)包括在扫描的范围内,CT扫描层厚为3~5mm。

【问题7】放疗技术有哪些?放疗范围和剂量如何确定?

思路1:目前放疗技术多采用三维适形放疗(3D-CRT)、调强放疗(IMRT)、立体定向放射治疗(SBRT)。

知识点

放疗技术

1. IMRT比3D-CRT的适形度更好,对正常组织和器官保护得更好。近些年特殊类型的调强技术如容积旋转调强放疗(VMAT)、螺旋断层调强放射治疗(TOMO)以及立体定向放疗技术如射波刀、体部伽马刀等设备正越来越多地用于胰腺癌的治疗。
2. 体部伽马刀 见第一章第三节的“立体定向放射治疗”部分。



思路2:现代放疗技术要求靶区勾画准确,在增强 CT 图像上参照 MRI、PET/CT 影像勾画靶区。

1. 靶区定义 对于不可切除者,靶区勾画包括肿瘤区(GTV)、临床靶区(CTV)、计划靶区(PTV)和危及器官(OAR)。根据 CT 图像或根据术中放置的金属标志勾画 GTV(包括原发肿瘤和转移的淋巴结),CTV 则为 GTV 外放 5mm,高剂量放疗不建议包括淋巴结引流区,PTV 为考虑体内脏器移动及摆位误差在 CTV 外放一定范围。定义内部活动靶区(IGTV),GTV 直接内缩 0.3cm,或根据 PET/CT 中高 SUV 值区域勾画。需要勾画的危及器官包括肝脏、双侧肾脏、胃、小肠和扫描范围内的脊髓。有条件的单位推荐采用图像引导放射治疗(IGRT)技术和呼吸门控技术,有利于危及器官的躲避,减少 PTV 的外扩。

2. 放射剂量 美国国家综合癌症网(NCCN)指南推荐常规剂量分割模式为 45~54Gy,分次剂量为 1.8~2.5Gy。

知识点

1. 靶区内部同步加量技术,或同步整合增量技术(simultaneous integrated boost, SIB) 现代 IMRT 技术在具有高度适形度的同时,可以调整靶区内部不同点的剂量,根据肿瘤生物学的特性,靶区由外向内需要的剂量逐渐增加,这种靶中靶剂量模式是充分发挥调强放疗剂量分布特点,给予不同的生物靶区不同剂量的照射,并不增加 OAR 的剂量,实施生物调强放疗(biological guided IMRT)。

2. 高剂量少分次放疗模式,或大分割、低分割 其与常规剂量分割相比,提高了单次照射剂量,导致受照靶区的生物效应剂量(BED)增加,缩短治疗疗程,减轻患者负担。该模式局部控制率高,止痛效果好,副反应可接受。

3. 危及器官剂量限制 参考 RTOG0936、RTOG1102 和 RTOG0848,常规分割危及器官的限量为:脊髓 $\leq 40\text{Gy}$;肝脏受照平均剂量 $< 30\text{Gy}$;30% 双肾脏体积接受的照射剂量 $\leq 18\text{Gy}$ (V18 $< 30\%$),如果仅存单侧肾脏则 V18 $< 10\%$;胃、十二指肠和空肠最大剂量分别 $\leq 55\text{Gy}$,V45~V50 分别 $< 15\%$,V50~V54 $< 10\%$ 。高剂量少分次模式:十二指肠:50Gy $\leq 3\text{cc}$,45Gy $\leq 5\text{cc}$,40Gy $\leq 10\text{cc}$;胃:55Gy $\leq 3\text{cc}$,50Gy $\leq 5\text{cc}$,45Gy $\leq 10\text{cc}$;脊髓:40Gy $\leq 1\text{cc}$,30Gy $\leq 10\text{cc}$;肝脏:V30 $\leq 30\%$;肾脏:V20 $\leq 30\%$,V10 $\leq 50\%$ 。

该患者接受 TOMO 治疗,按照高剂量少分次剂量分割及 SIB 模式,PTV 50Gy,CTV 60Gy, GTV 70Gy,IGTV 75Gy,15 次。靶区剂量分布图见图 20-2:

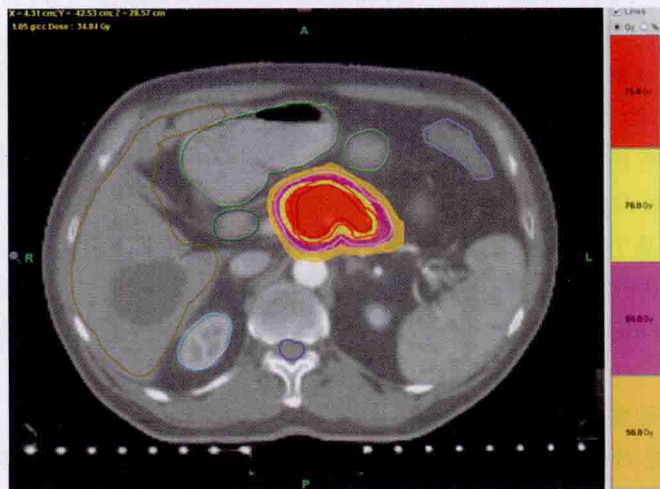


图 20-2 TOMO 计划靶区剂量分布图

**【问题8】在放疗期间该注意什么？**

思路1:减少放疗实施误差。

1. 治疗时餐后时间尽量与做定位CT时一致,避免过饱、过饥导致胃肠的变化。
2. 注意患者体重的变化,变化过大会导致固定体膜过紧或过松,增加分次间误差。
3. 完成CT定位后最好在1周内开始放疗,减少肿瘤大小变化、出现新发病灶的可能。
4. 在治疗期间验证时观察肿瘤的解剖学变化(出现腹水可导致位置变化),必要时重新制订新的计划。

思路2:监测非血液学毒性和血液学毒性,及时调整对症药物。

1. 每周复查血象、肝肾功能,特别是放疗联合化疗时更应该警惕血液学毒性。
2. 非血液学反应可包括恶心、呕吐、腹痛、腹胀、黄疸等。

【问题9】放射治疗过程中如何进行质量控制？

思路:放疗实施在执行前需要进行剂量验证,符合要求后方可执行。至少要求每周一次进行等中心验证,对采用IGRT技术的,通过图像扫描验证靶区的准确性,误差大于5mm者需要调整。

【问题10】患者治疗结束,应对患者告知哪些内容？

思路:患者治疗结束后需要告知患者随访时间、频次,以及随访中需要注意的特殊事项,是否需要进一步的治疗措施。应告知患者和家属临床获益情况,正常组织损伤严重程度评估,估计预后,急性正常组织损伤持续时间,可能的晚反应组织损伤出现时间。是否会有大出血、胆道和肠道梗阻的可能以及预防和紧急情况下处理措施。

知识点

1. 一般要求治疗后第1个月、第3个月复查,此后每3个月复查一次,晚期患者缩短至每2个月。胰腺癌病灶在放疗后3~6个月时变化最明显,必要时行PET/CT检查。
2. 少部分患者放疗后出现胃肠溃疡、出血、梗阻、胆管纤维化梗阻等晚期副反应。晚期胰腺癌患者死亡原因常为肝衰竭,这是由于局部肿瘤侵犯肝或肿物转移至肝所导致。

【问题11】放疗在其他期别胰腺癌的治疗中原则是什么？

思路1:早期可切除及临界切除胰腺癌的新辅助放疗

1. 对于可切除及临界切除的局部晚期胰腺癌的新辅助治疗尚无标准方案,缺乏高级别的循证医学依据,建议参与临床试验。目前的研究证据表明,临界切除的局部晚期胰腺癌接受术前放化疗可以提高手术切除率,并能改善患者生存。
2. 推荐的放疗剂量及范围与局部晚期胰腺癌放疗方案相似。

思路2:胰腺癌术后的辅助放疗

1. 术后辅助放疗尚存争议,建议积极参与临床试验。但是对于切缘阳性(R1手术)胰腺癌,采用辅助性放化疗可改善患者的总生存。
2. 治疗体积应基于手术前CT扫描结果或手术置入的银夹来确定。标准放疗体积应包括原发瘤床和区域高危淋巴结区。例如胰头部肿瘤患者术后需包括胰十二指肠淋巴结、肝门区淋巴结、腹腔动脉淋巴结和胰上淋巴结区。CTV放疗剂量为45Gy,瘤床区和边缘加量到50.4~54Gy(1.8~2.0Gy/f)。

思路3:晚期胰腺癌的减症放疗

伴远处转移的患者,以全身化疗为主(单药吉西他滨、单药氟尿嘧啶类药物、多种药物联合),对于不好控制的疼痛或局部梗阻症状,可联合以减症为目的的局部放疗。

(夏廷毅)



参考文献

1. Wang J, Xia T, Wang Y, et al. Long-term results of gamma ray-based stereotactic body radiotherapy in treatment of medically unfit or inoperable non-metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(3S):S815-S816.
2. 常冬姝, 李平, 王颖杰, 等. 全身 γ 刀治疗局限性胰腺癌临床结果分析. *中华放射肿瘤学杂志*, 2009, 18(6):470-473.
3. Xia T, Chang D, Wang Y, et al. Dose escalation to target volumes of helical tomotherapy for pancreatic cancer in the phase I - II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(2):S303.
4. 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等. 肿瘤放射治疗学. 第4版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008.
5. 夏廷毅, 康静波. 体部肿瘤伽马刀治疗学. 北京: 人民卫生出版社, 2010.

附录 肿瘤可切除的判定标准(2014. V2 NCCN 指南)

1. 可切除标准

无远处转移

无肠系膜上静脉(SMV)和门静脉被变形的影像学证据。

腹腔干、肝动脉和 SMA 周围有清晰的脂肪间隙。

2. 临界可切除标准

无远处转移

SMV/门静脉受累表现为变形或狭窄或静脉闭塞,但在静脉的近端和远端有合适的血管可进行安全的切除及重建。

胃、十二指肠动脉至肝动脉有小段动脉被肿瘤组织包绕,或肝动脉直接被包裹,但尚未侵及腹腔干。

以血管本身圆周为界,肿瘤围绕 SMA 未超过 180° 。

3. 无法切除标准

胰头

远处转移。

肿瘤围绕 SMA 大于 180° 或侵犯腹腔干(任何度数)。

SMV/门静脉闭塞且无法重建。

肿瘤侵犯或围绕腹主动脉或下腔静脉。

胰体

远处转移

肿瘤围绕 SMA 或腹腔干大于 180° 。

SMV/门静脉闭塞且无法重建。

肿瘤侵犯腹主动脉。

胰尾

远处转移。

肿瘤围绕 SMA 或腹腔干大于 180° 。

淋巴结状态 淋巴结转移范围超出手术所能切除范围视作不可切除。

美国癌症联合委员会(AJCC)胰腺癌 TNM 分期(2010)

由于仅有一部分胰腺癌患者接受胰腺(加邻近淋巴结)的切除手术, TNM 分期系统应该既用于临床分期,也用于病理分期。

原发肿瘤(T)

Tx:原发肿瘤无法评估

T0:没有原发肿瘤证据

Tis:原位癌

T1:肿瘤局限于胰腺内,最大直径 $\leq 2\text{cm}$

T2:肿瘤局限于胰腺内,最大直径 $> 2\text{cm}$

T3:肿瘤侵犯至胰腺外,但未累及腹腔干或肠系膜上动脉

T4:肿瘤累及腹腔干或肠系膜上动脉(原发肿瘤不可切除)

区域淋巴结(N)

Nx:区域淋巴结无法评估



N0:无区域淋巴结转移

N1:有区域淋巴结转移。

远处转移(M)

M0:无远处转移

M1:有远处转移

分期分组

0 期	TisN0M0
I A 期	T1N0M0
I B 期	T2N0M0
II A 期	T3N0M0
II B 期	T1N1M0 T2N1M0 T3N1M0
III 期	T4 任何 N M0
IV 期	任何 T 任何 N M1

第二十一章 直 肠 癌

直肠上端在相当于第三骶椎水平与乙状结肠相连,下界在齿状线与肛管分界,长约12~15cm,一般分为3段,齿状线上5cm为直肠下段,5~10cm为中段,10~15cm为上段。

结直肠癌是女性第二位常见癌症和男性第三位常见癌症,我国结直肠癌比例由之前的3:7变化至1:1。直肠癌男性略为多见,男女之比为1.3:1,发病年龄高峰在45~55岁。除了环境、饮食因素,6%~10%结直肠癌的发生和遗传有关,如遗传性非家族性息肉病性结直肠癌(HNPCC)、家族性息肉病(FAP)等。

90%以上病理是腺癌,鳞状细胞癌、类癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤等极少见。直肠癌较容易发生淋巴结转移及远处转移。

【诊疗过程】

(1) 详细询问患者有无排便习惯改变及排便形状改变等相关病史、诊疗经过、目前状况等,询问患者有无家族史。

(2) 进行直肠指诊(DRE),注意肿瘤下界距肛门的距离,肿瘤位置、侵犯范围、质地、大小、活动度、与周围组织关系,如果肿瘤位于直肠前壁,应明确肿瘤与前列腺、阴道的关系(女性进行阴道双合诊),指诊结束时应注意指套有无染血。

(3) 结肠镜、盆腔增强MRI或直肠腔内超声等检查,判断局部病灶大小及侵犯范围,并获取病理诊断,结肠气钡双重造影判断病灶部位、大小、形态和类型,并观察多发病变及腺瘤。

(4) 胸片或胸部平扫CT、腹部增强CT等,除外远地转移。检测肿瘤相关分子标志物、血常规、生化及便常规和潜血试验。

(5) 询问是否有其他内科合并症。

(6) 搜集整理所有检查资料,明确分期和一般状况评估。

(7) 早期病变可选择手术治疗,对保肛意愿强的低位直肠癌也可选择术前放化疗提高保肛率。

(8) 局部晚期病变可选择术前放化疗,6~8周后再手术治疗。

(9) 晚期病变经多学科诊疗会诊,制订综合治疗方案。

(10) 治疗后进行疗效评价,给予患者治疗后指导建议,定期随访。

【临床关键点】

(1) 直肠解剖:以腹膜反折为界,上段直肠的前面和两侧有腹膜覆盖,前面的腹膜反折成直肠膀胱陷凹或直肠子宫陷凹。下段直肠全部位于腹膜外,男性直肠下部的前方与膀胱底、前列腺、精囊腺、输精管壶腹及输尿管盆段相邻,女性直肠下部借直肠阴道隔与阴道后壁相邻。

(2) 直肠癌症状:直肠癌由于早期局限于黏膜下层或固有肌层,一般无明显症状,病情发展到一定程度才出现临床症状。肿瘤破溃出血,会导致大便表面带血或便血,肿瘤侵犯直肠,引起刺激症状和排便习惯改变,肿瘤侵犯致肠管狭窄,初时大便变形、变细,当造成肠管部分梗阻后,有腹痛、腹胀、肠鸣音亢进等不完全性肠梗阻表现。

(3) 直肠癌的淋巴结转移:由于直肠在盆腔的淋巴引流丰富,所以直肠肿瘤很容易引起盆腔内的淋巴结转移,当侵犯肛管时还会引起腹股沟淋巴结转移。



(4) 局部晚期直肠癌的症状:肿瘤侵犯周围脏器如前列腺、膀胱,可出现尿频、尿痛、血尿、排尿困难等,侵犯骶前神经可出现骶尾部剧烈持续疼痛,侵犯子宫、阴道可出现不规则阴道出血。由于肿瘤生长消耗体内营养,长期慢性出血还会引起贫血,肿瘤继发感染引起发热和中毒症状。晚期出现肝转移或腹腔广泛转移时可有腹水、肝大、黄疸、贫血、消瘦、水肿、腹股沟淋巴结肿大、恶病质等表现。

临床病例

患者男,64岁,因“便血3个月”就诊。3个月前无明显诱因出现间断便血,伴里急后重,无腹泻、腹痛、便秘等不适,近3个月体重下降3kg。

查体:一般情况可,KPS 90分,身高172cm,体重65kg;直肠指诊(膝胸位):距肛门4cm 3~6点位置可及肿物下缘,质硬、表面不平、直肠无固定,上缘未及,指套血染(+);浅表淋巴结无肿大。

【问题1】门诊应该进行哪些检查?

思路:除了常规查体之外,还需进行直肠指诊,有半数以上的患者通过直肠指诊能明确临床初步诊断,是早期发现直肠癌的关键检查手段之一。如果怀疑直肠癌,首先行结肠镜检查明确肿瘤的位置、大小、形状、侵犯范围,获取肿瘤组织送病理检查,同时明确是否合并有结肠癌或多原发直肠癌。一旦明确为直肠癌,需要完善分期检查,包括局部分期检查和全身分期检查。局部检查主要评估肿瘤的侵犯范围和深度以及区域淋巴结转移状态。直肠癌一般采用MRI和(或)直肠腔内超声和(或)直肠内镜超声,结肠气钡双重造影。全身检查评估肿瘤是否存在盆腔以外的转移,主要有:①胸片或胸部平扫CT,由于临床上出现肺转移的概率越来越高,胸片无法对肺转移进行准确、全面的评价,目前多采用胸部平扫CT来替代胸片。②腹部增强CT明确肝脏及腹腔其他脏器和淋巴结等有无转移。③出现骨的疼痛需要检查骨扫描以除外骨转移。④出现头痛、恶心及脑神经症状需要行头MRI以除外脑转移。

常规的血液学检查包括血常规、血生化、便常规、潜血试验和胃肠道肿瘤标志物(CEA、CA199、CA724、CA242)等。

知识点

1. 直肠指诊一般可以发现距肛门7~8cm之内的直肠肿物,病人主诉便血、直肠刺激症状、大便性状改变等均应行直肠指诊。

2. 直肠癌通常沿黏膜层向下浸润,并穿透肠壁,同时伴随淋巴间隙和淋巴结转移,盆腔CT对局部浸润深度的判断准确性较差,对阳性淋巴结的判断的敏感性和特异性也较差,而MRI能够较好地显示盆腔内软组织和脏器的毗邻关系,明确肿瘤侵犯范围,对局部的浸润深度及阳性淋巴结的检测均具有较高的敏感性和特异性,有条件的医院应采用直肠增强MRI,而非普通的盆腔MRI。直肠腔内超声对肿瘤浸润深度判断优于MRI,对直肠周围系膜内淋巴结的判断和MRI相似,但不能探测到直肠系膜以外的盆腔转移淋巴结,直肠内镜超声对T分期和N分期的作用和直肠腔内超声相似。所以,盆腔MRI和(或)直肠腔内超声及直肠内镜超声应该作为局部T/N分期的首选手段。

3. 由于直肠癌有可能伴有多发病变以及腺瘤,结肠气钡双重造影可以观察到且能提供病变部位、大小、形态和类型。结肠镜检查可以直接发现肿物并进行活检,病理结果是诊断直肠癌的最可靠诊断,同时明确是否合并有结肠癌或多原发直肠癌。

4. 直肠癌容易出现远处转移,尤其是肝转移,治疗之前必须进行腹部增强CT以明确有无肝转移,对可疑的肝脏转移应进一步行肝脏增强MRI和(或)超声造影以明确诊断。



门诊化验及辅助检查

该患者在门诊进行了盆腔增强 MRI(图 21-1)、结肠镜(图 21-2)、胸片、腹部增强 CT 以及生化、血常规、便常规、潜血试验、肿瘤标志物等检查。

盆腔增强 MRI:直肠下段壁增厚,以右后壁为主,长度约 4cm,最厚处 1.4cm,病变穿透肌层,周围直肠系膜脂肪内见条索影,病变下缘达肛提肌与直肠交界水平,肛提肌及肛门内外括约肌未见异常,直肠周围系膜内、直肠上动脉走行区见多发肿大淋巴结,部分淋巴结形态不规则,信号混杂,较大者 0.6cm×0.4cm,数量大于 7 个。

直肠腔内超声:距肛门 4cm 处可见直肠右前壁增厚伴溃疡,近 1/2 肠周受累,最厚约 0.9cm,长度约 3.4cm,病变侵及全层,肠周可见多发低回声淋巴结,最大 0.8cm×0.4cm。

结肠镜:肠镜示距肛门 20cm 可见一个扁平黏膜隆起,NBI 下见 NICE I 型,触之质韧,活检送病理;距肛门 4~8cm 环半周溃疡型肿物,边缘隆起,基底凹陷,被覆污秽苔,多点取活检送病理。病理:直肠中分化腺癌;乙状结肠息肉为黏膜慢性炎症,伴黏膜下平滑肌增生。

胸部平扫 CT、腹部增强 CT 以及生化、血常规、便常规、潜血试验、肿瘤标志物等均正常。MRI、结肠镜结果如下图:

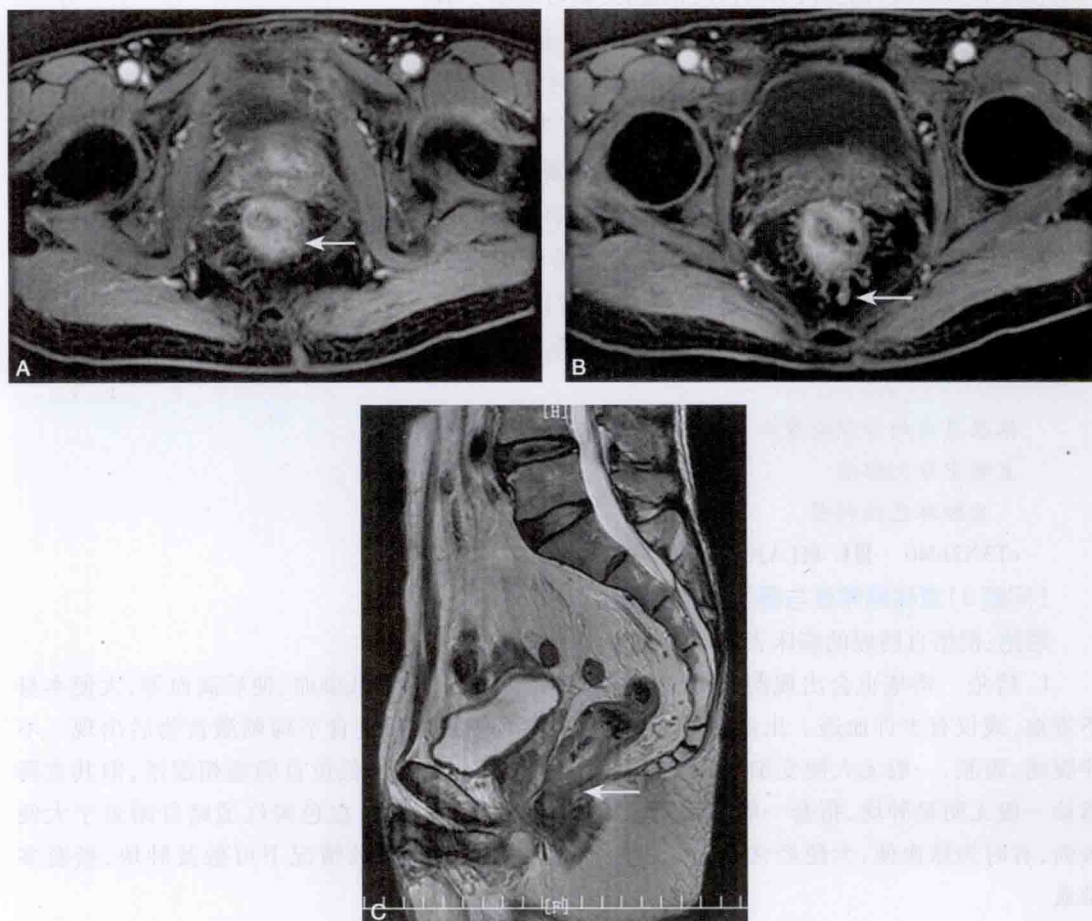


图 21-1 直肠癌 MRI 表现

A. 直肠病灶;B. 盆腔转移淋巴结;C. 直肠病灶矢状位

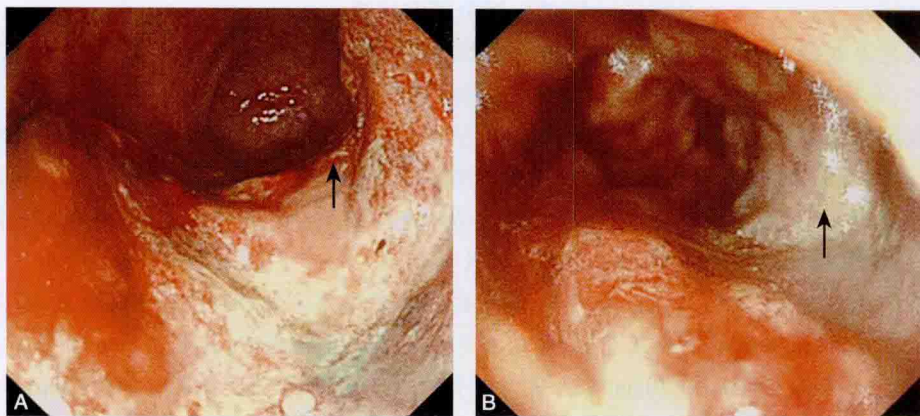


图 21-2 直肠癌镜下表现
A. 肿物上缘; B. 肿物中心

【问题 2】该患者的诊断和分期是什么？

思路 1: 直肠癌的确诊主要依靠活检,通常在表面麻醉及内镜下取肿瘤组织送病理诊断。合并肠梗阻和大出血可能者,取活检应慎重,必要时急诊手术。

思路 2: 腹膜反折以上的直肠淋巴引流只向上方,反折以下的直肠淋巴引流主要向上,同时也可向两侧,只有在向上的淋巴引流被阻塞时,才逆转向下,这些淋巴引流方向实际上代表了肿瘤发生淋巴转移的方向。绝大多数情况下只有当肿瘤侵犯黏膜下层后,才有可能发生淋巴转移,肿瘤一旦侵达肌层及浆膜者,就常发生局部淋巴结转移,最常见于直肠系膜内。直肠的静脉主要汇流到门静脉系统,因此肝脏是最易受累的脏器。血行播散的发生率与肿瘤位置密切相关,腹膜反折线以下直肠癌的血行播散发生率明显高于腹膜反折线以上的直肠癌,而且离肛门越近,血行播散发生率越高。肺是第二常见的转移部位。

思路 3: 分期采用目前国际上采用 2010 年第七版 AJCC 分期,见附件。

根据患者的分期检查和分期标准,目前诊断为:

直肠中分化腺癌

盆腔淋巴结转移

cT3N2bM0 III C 期 (AJCC 2010 年第七版)

【问题 3】直肠癌需要与哪些疾病鉴别？

思路: 根据直肠癌的临床表现,需要鉴别的疾病包括:

1. 痔疮 痔疮也会出现便血,一般量不多,血色鲜红,为手纸染血、便后滴血等,大便本身不带血,或仅有少许血迹。出血一般为间歇性,多为便秘时或进食辛辣刺激食物后出现。不伴腹痛、腹胀,一般无大便变细或大便秘结改变。内痔更容易与低位直肠癌相混淆,但其直肠指诊一般无明显肿块,指套一般不染血。而直肠癌为大便带血,血色鲜红或暗红附着于大便表面,有时为脓血便,大便经常带血,大便可变形,直肠指诊多数情况下可触及肿块,指套多染血。

2. 直肠息肉 直肠息肉也可出现大便带血,但一般不会引起腹痛、腹胀等,一般不会引起全身症状(如乏力、体重下降)。直肠指诊可触及质软肿块,指套可染血。鉴别诊断需要内镜检查取得病理活检,明确肿瘤性质。

3. 肛裂 肛裂出血量一般不多,血色鲜红,伴排便时及排便后肛门剧痛。肛门视诊可见肛门皮肤裂口,有时可见前哨痔。指诊有时可触及肥大肛乳头,一般指套无染血。



4. 细菌性痢疾 菌痢有腹痛、腹泻、里急后重、排脓血便等临床表现,有全身中毒症状,但以结肠化脓性炎症为主要病变,可以找到痢疾杆菌。

5. 直肠黏膜外肿块 症状与直肠癌症状相似,指诊易与直肠癌混淆,尤其是肿瘤突破直肠黏膜者,鉴别诊断需要靠影像学检查和内镜活检。有一部分肿瘤来自于胃肠肿瘤的转移,应注意寻找原发病灶,如胃镜、钡餐等,肿块活检是唯一的确诊手段,一次活检失败后可多次重复,多数病例可获得确诊。

6. 直肠炎性改变 间断性出现便血,颜色鲜红,无污秽物,肠镜检查见局部小面积直肠充血、糜烂,无明显隆起性肿块,需要病理活检排除恶性病变。

【问题4】直肠癌是否有预示预后不良的分子标志物? 目前可以申请哪些常用分子标志物检测,以指导临床治疗方案制订。

思路: RAS/RAF/MAPK 是 EGFR 的下游通路,大约 40% 的结直肠癌伴有编码 *KRAS* 基因的区域第 2 外显子的 12 和 13 密码子突变。有大量文献表明 *KRAS* 基因突变预示着对于西妥昔单抗及帕尼单抗的治疗无效,因此西妥昔单抗和帕尼单抗只推荐用于 *KRAS* 野生型的结直肠癌。不过由于抗 EGFR 治疗在 I/II/III 期结肠癌的治疗中并无作用,因此不推荐在这些早期患者进行 *KRAS* 测定。*KRAS* 基因突变是结直肠癌发生中的早期事件,故 *KRAS* 基因突变状态在原发肿瘤与转移肿瘤中表现为高度一致性,*KRAS* 基因型测序既可以选择原发瘤组织也可以选择转移灶组织。另外,*BRAF* 是位于 *KRAS* 基因下游的一种基因,大约 5% ~ 9% 的结直肠癌会出现 *BRAF* 基因的特异性突变(V600E),*BRAF* 突变仅局限于那些不发生 *KRAS* 基因外显子 2 突变的患者。

该患者的分子病理结果:中分化腺癌,*KRAS* 基因检测为野生型,*BRAF* 无突变。

知识点

分子标志物和分子靶向药物治疗

肿瘤分子标志物(tumor marker)是反映肿瘤存在的化学类物质,它们不存在于正常成人组织而仅见于胚胎组织,或在肿瘤组织中的含量大大超过在正常组织里的含量,它们的存在或量变可以提示肿瘤的性质,借以了解肿瘤的组织发生、细胞分化、细胞功能,以帮助肿瘤的诊断、分类、预后判断以及治疗指导。

分子靶向药物治疗,是在细胞分子水平上,针对已经明确的致癌位点或者肿瘤生长、转移的信号传导途径中的位点(该位点可以是肿瘤细胞内部的一个蛋白分子,也可以是一个基因片段)来设计相应的治疗药物,药物进入体内会特异地选择致癌位点来结合并发生作用,阻断肿瘤细胞增殖、转移、新血管生成等恶性肿瘤特征或者使肿瘤细胞特异性死亡,而不会波及肿瘤周围的正常组织细胞,化疗联合分子靶向药物(如表皮生长因子受体抑制剂)治疗晚期结直肠癌提高了疗效。在放疗方面的应用从理论上讲 EGFR 和 VEGFR 对放疗都有增敏作用,但目前多数是 I ~ II 期的临床研究,还没有明确的临床应用指南。

【问题5】如何进行治疗决策?

思路1: 治疗决策需要综合考虑患者的肿瘤分期,有无紧急手术情况(肠梗阻、穿孔和大出血等)指征,以及患者的身体条件和治疗意愿,如是否合并严重的基础疾病而不能耐受手术或者由于其他原因患者拒绝手术。

思路2: 为什么对局部进展期中低位直肠癌(T3 ~ 4/N+)推荐术前放化疗? 主要是由于直肠与盆腔结构和脏器间的间隙太小、下段直肠无浆膜包裹以及手术切除时难度较大而难以保证无肿瘤残留,再加上局部进展期直肠癌盆腔淋巴结转移概率高,造成术后局部复发风险高。直肠癌术前放化疗的目的除了降低局部复发率、提高患者生存率外,还有一个重要目的就是



提高保肛率,以改善患者生活质量。有多个随机对照临床研究比较了术前和术后同期放化疗治疗Ⅱ/Ⅲ期直肠癌,结果表明术前放化疗虽然并没有提高总生存,但能显著降低局部复发及减少治疗相关毒副反应,且能够提高保肛率,所以对局部进展期(T3~4/N+)直肠癌,推荐术前放化疗。该患者为ⅢC期直肠癌,应该行标准的术前放化疗,放疗结束后休息6~8周进行TME手术。

知识点

局部进展期直肠癌的标准治疗模式

包含手术、放疗和化疗的多学科综合治疗,推荐适用于绝大多数的局部进展期(Ⅱ/Ⅲ期)直肠癌患者。目前,指南推荐以氟尿嘧啶为基础的术前同步放化疗和术后辅助化疗。围术期的治疗(放化疗、化疗)总疗程共6~9个月。

术前放化疗在提高局部控制率和保肛率方面明显优于术后放化疗,且毒副作用较低。

思路3:肿瘤组织KRAS为野生型,尽管在一些小样本的研究中提示靶向药物对放疗有增敏作用,但目前还没有靶向药物在新辅助治疗方面应用的循证医学证据,该患者没有选择使用EGFR和VEGFR抑制剂治疗的依据。

根据肿瘤分期和患者意愿,确定治疗方案为术前调强放射治疗联合同期卡培他滨化疗,放疗期间给予营养支持、保护直肠肛周皮肤黏膜等。

【问题6】放射治疗如何实施?

思路1:详见第一章放射物理学部分。

思路2:放疗准备工作十分重要,涉及放疗能否顺利完成以及患者的早期和晚期副作用以及生活质量,包括放疗前的知情同意、身体条件准备和合并症处理等。

放疗前需要明确告知患者放射治疗的目的,放疗中可能出现的急性放疗反应和晚反应组织损伤表现,是否需要合并同期化疗等。交代疗前、疗中和疗后需要的注意事项。对于生育期女性患者,需要告知放疗会导致不孕,性激素水平下降,提前绝经,有条件患者可以在治疗前进行生殖细胞储备。

预知和预防急性肠梗阻和肠穿孔发生的可能性和采取相应的防范措施,并与患者进行沟通和签署知情同意书。有些患者因原发肿瘤巨大,致肠腔狭窄,挤压肠道,导致肠梗阻,还有部分患者放疗前并无肠梗阻,是由于放疗所致的腹泻(放射性肠炎)而服用止泻药物过量而发生急性肠梗阻。放疗前如为不完全肠梗阻,可在放化疗的同时给予缓泻剂,保证大便通畅,治疗后肿瘤缩小,肠梗阻可以得到缓解,如果为急性完全肠梗阻,急诊手术造瘘解除梗阻。

放射治疗前需要处理严重内科合并症,并治疗已经存在的肿瘤合并感染、出血等,使患者达到能够耐受放疗的条件,如果便血不严重,可以直接放疗,由于贫血会影响放疗疗效,对贫血患者,应积极在放疗前止血并纠正贫血。

【问题7】放疗技术有哪些? 放疗范围和剂量如何确定? 术前放疗如何结合化疗?

思路1:常用的放疗技术有二维常规放射治疗技术和三维适形及调强放射治疗(IMRT)技术。

思路2:二维常规放疗一般采取三野(后野加两侧野,两侧野加30°楔形板)或四野(BOX野)照射,其上界位于L₅下缘,下界根据肿瘤的位置而定,中高位直肠癌下界在闭孔下缘,低位直肠癌(距肛缘<5cm)下界在肛门口。前后野的侧界在盆壁外1~1.5cm。侧野的后界在骶尾骨的后缘,前界在股骨头1/2处。目前越来越多应用三维适形或IMRT技术



(图 21-3), 相比于常规放射治疗技术有明显的物理剂量分布的优势: 治疗目标性更强、靶区剂量分布更均匀、危及器官受照射的剂量更低、体积更小等, 从而达到肿瘤的精确治疗并减少正常组织损伤, 是目前主流的放射治疗技术。为了减少小肠受照射的剂量和体积, 放疗一般采用膀胱充盈的俯卧位, 并应用 Belly 板, 但 IMRT 技术可以很好地避免小肠受照射, 而且仰卧位的体位重复性更好, 所以在很多单位采用仰卧位的 IMRT, 但目前还没有仰卧位、俯卧位的对照研究结果。

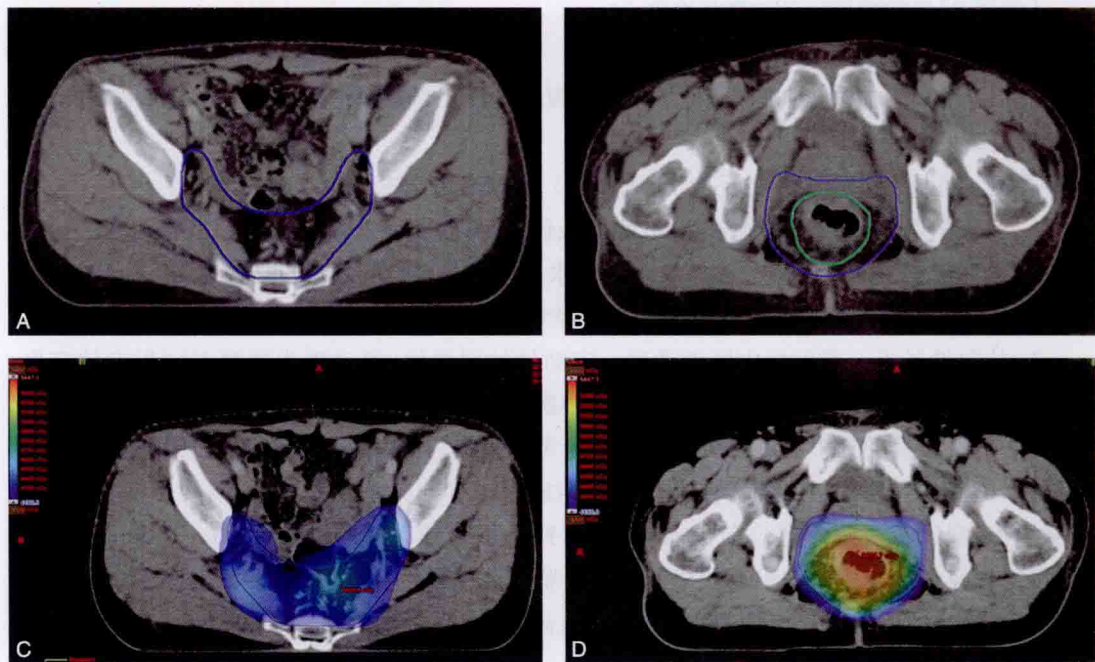


图 21-3 直肠癌 IMRT 放疗计划

A、B 图为靶区勾画; C、D 图为剂量分布; 蓝色区域为 CTV, 绿色区域为 GTV

思路 3: 术前放疗有短程和长程两种模式, 短程放疗 (25Gy/5 次) 一直是欧洲各国术前放疗的标准模式, 但目前长程放化疗 (45~50.4Gy/25~28 次) 使用更为广泛。也有采用其他术前放疗模式的, 如: 改良的短程放疗 CTV30Gy/10 次, 长程放疗 GTV50.6Gy/CTV41.8Gy/22 次等, 放疗同步口服卡培他滨化疗增敏。

思路 4: 在长疗程术前放疗时通常联合氟尿嘧啶类化疗药物作为增敏治疗, 使用方法为卡培他滨每次 825mg/m², bid, 每周 5 天。文献报道有采用双药联合化疗的, 但目前缺乏循证医学证据, 仅限于临床研究。

GTV: 影像学上确定的大体病灶, 包括原发病灶和转移淋巴结, 目前 RTOG 没有明确的 GTV 勾画定义, 有建议 GTV 除包括直肠肿瘤外还要包括直肠系膜内组织并上下外放 0.5~1.0cm。

CTV: 包括 GTV+选择性淋巴结引流区。包括直肠及系膜区、骶前区、髂内淋巴结、部分闭孔淋巴结, 肿瘤侵及膀胱、前列腺、妇科器官时需照射髂外淋巴结, 侵及肛管或下 1/3 阴道时需照射髂外及腹股沟淋巴结。上界位于骶 1 上缘, 下界应包全直肠系膜, 且距肿瘤下缘至少 2cm, 左右界为真骨盆内侧缘, 前界为膀胱后壁、阴道后壁前 1cm, 髂内动静脉外扩 0.8cm, 后界为骶骨前缘后 0~0.5cm。

PTV 为 CTV 外扩 0.5~1.0cm。



知识点

正常组织剂量限制

股骨头颈 $V_{20} < 50\%$, $V_{50} < 5\%$ 。

膀胱 $V_{50} < 50\%$ 。

应尽量减少小肠受照射体积,剂量 $V_{50} < 5\%$ 。

【问题8】在放疗期间该注意什么?

思路1:肿瘤对放疗的反应(疗效)

通常直肠癌术前放疗期间无须评效,如果腹股沟淋巴结转移且可触及肿大,每周1次查体观察淋巴结变化情况。

思路2:正常组织对放疗的反应(毒副作用),包括血液学毒性和非血液学毒性。

1. 血液学毒性 白细胞、血红蛋白、血小板低下,每周或每2周复查血象、肝肾功能。
2. 放射性皮肤反应 每次放疗结束后温水坐浴,对症给予皮肤保护剂治疗。一般放疗后1~3个月皮肤红肿会逐渐消退,但色素沉着会持续更长时间。
3. 放射性肠炎 照射野内肠道受到一定剂量的照射后,可表现为黏膜不同程度的充血、水肿、糜烂等,病人表现为腹泻或黏液便,大便次数增多,肛门下坠感及里急后重感,肛周疼痛等,对于生活质量受到影响的患者适当给予止泻和消炎、补液治疗,注意不要使用过强的止泻制剂,以免造成大便干结出现肠梗阻。直肠癌放疗时有部分小肠受照射,需要尽量减少小肠受照体积,嘱患者在放疗定位前提前40分钟到1小时排空膀胱,喝水500~1000ml充盈膀胱,在复位及每次放疗时均采用同样标准使膀胱充盈,以最大限度减少小肠受照,避免小肠晚期放射性损伤的出现。放疗期间宜进低脂肪、高蛋白、适量维生素饮食,戒烟戒酒,避免辛辣刺激食品。
4. 放射性泌尿系损伤 表现为尿频、尿急、尿痛、排尿困难等症状。适量饮水,放疗前憋尿。
5. 卵巢、睾丸功能障碍 年轻患者尽量保护卵巢和睾丸功能,采用IMRT或挡铅的方法使性腺尽量避免受照射,如有生育要求需提前到生殖中心进行生殖细胞储备。

【问题9】放射治疗过程中如何进行质量控制?

思路:详见第一章放射物理学部分。

【问题10】患者治疗结束,应对患者告知哪些内容?

思路1:治疗疗效和毒副作用评估

患者治疗结束后,应告知患者和家属正常组织损伤严重程度,急性放射性反应可能持续的时间和相应的治疗措施。嘱患者休息6~8周后到外科就诊,完善术前检查,准备手术事宜。

思路2:随访

肿瘤治疗是不断积累经验的过程,需要对疗效和正常组织损伤进行长期随访,获得生存数据和失败模式。需要告知患者随访时间、频次,以及随访中需要注意的特殊事项,是否需要进一步的治疗等。一般要求治疗后2年内每3个月复查1次,2~5年内每半年复查1次,5年以后每年复查1次。

知识扩展或延伸问题

【问题11】如果该患者确诊时即合并肝转移,治疗应该如何选择?

思路1:肝脏是结直肠癌血行转移最主要的靶器官,也是其最主要的死亡原因,15%~25%在确诊时即合并肝转移。按照国际通用分类方法,同时性肝转移是指结直肠癌确诊时发现或结直肠癌原发灶根治性切除术后6个月内发生的肝转移;而结直肠癌根治术6个月后发



生的肝转移称为异时性肝转移。临床上一般按照“确诊时合并肝转移”和“根治术后发生肝转移”进行分类。肝转移无法切除患者的5年生存率接近0%，而能达到R0切除的5年生存率可达30%~50%，所以，通过多学科团队(MDT)对结直肠癌肝转移病人进行全面评估，采取个体化治疗及综合治疗非常重要，也就是说所有结直肠癌肝转移的患者均应进入MDT治疗模式。

思路2: 评估原发灶和肝转移灶的可切除情况

1. 如果均可切除，可一期同步切除，或者二期分阶段切除(一般先切除原发灶，再切除肝转移灶)，直肠肿瘤无出血、梗阻或穿孔时也可考虑新辅助治疗，但新辅助化疗原则上不超过6周期，病理为T3-4/N+者需行术后放化疗。

2. 如果肝转移灶潜在可切除，可经新辅助化疗后使其转化为可切除病灶后再行一期或二期切除。

3. 如果肝转移灶可切除，但原发病灶潜在可切除，且MRI示环周切缘阳性，可行新辅助同步放化疗(两药联合同步化疗)将其转化为可切除病灶后再行一期或二期切除。

4. 如果肝转移灶不可切除，根据是否合并肠梗阻、出血或穿孔而定，如果未合并，行全身化疗，每2个月评估是否转化为可切除病灶，一旦转化成功，应尽早手术。如果合并有或即将出现梗阻、出血或穿孔，行姑息手术。对于肝转移灶可切除或潜在可切除者放疗什么时机介入，是术前或术后目前还没有循证医学证据。

思路3: 不可切除的结直肠癌肝转移化疗联合靶向药物，有可能转化为可切除病灶，提高肝转移灶切除率。EGFR抑制剂对KRAS野生型患者有较好的效果，但不提高突变型患者的疗效。VGRF抑制剂联合化疗在一定程度上提高了切除率。

【问题12】新辅助治疗以后，患者术后出现病理降期，对预后有何影响？

思路1: 新辅助治疗以后，有50%~60%的直肠癌达到肿瘤降期，pCR率高达10%~30%，有研究显示直肠癌患者对新辅助治疗的反应与疾病预后相关，且有报道认为肿瘤术后降期程度与OS及DFS相关，肿瘤降期较差与较好者5年OS和DFS差异明显，分别为27%比72%、31%比64%，远处转移率、局部复发率也与肿瘤是否降期有关。

思路2: 肿瘤对新辅助治疗的反应除了它的预后价值，还有其对辅助化疗疗效预测价值。新辅助治疗后降期到ypT0~2患者可能比降期到ypT3~4期患者更受益于辅助化疗。对于术后肿瘤明显降期(ypT0~2N-)或pCR患者是否还需要辅助化疗，目前没有前瞻性数据证明，通常仍建议要辅助化疗，也有小样本研究表明是否辅助化疗对生存并无影响。

思路3: 对新辅助放化疗后达到临床完全缓解(cCR)的患者后续处理方面，还是认为要手术+术后辅助化疗，但也有观点认为随着术前治疗方法及影像检查技术的进步，经过内镜活检、直肠指诊、MRI等综合判断认为cCR者可以不行手术治疗，密切随诊观察，一旦出现进展，手术补救，也有研究者认为可以通过局部切除来判断是否达到pCR，但目前均不作为临床常规应用手段，仍需要进行更多的研究来证实。

【问题13】对早期直肠癌，局部切除术后的处理有哪些？

思路1: 对于T1期直肠癌(侵犯肠周径<30%，肿瘤大小<3cm，活动，距肛缘8cm以内，高-中分化)可局部切除，但在治疗前必须经影像学检查无淋巴结肿大的证据。对淋巴结阴性的T2肿瘤，由于单纯局部切除术后局部复发率高达11%~45%，不提倡局部切除。

思路2: 如果局部切除后病理仍为pT1N0且无不良病理因素，由于盆腔淋巴结转移的概率<10%，术后无须辅助治疗。对pT1伴有不良病理因素(肿瘤组织学分化差、切缘阳性、肿瘤浸润至黏膜下肌层外1/3或淋巴管血管浸润)或pT2，原则上应开腹行根治性手术切除。对因某些原因患者未接受再次手术者，应术后放化疗。

**【问题 14】对于不能耐受或拒绝手术切除直肠癌的处理有哪些?**

思路 1:对于可切除的直肠癌由于身体条件不允许或其他原因不愿手术者,可选择根治性放疗,根据肿瘤的局部分期和患者的身体状况来确定照射范围大小、放疗剂量、是否联合化疗等。

思路 2:对于早期直肠癌 T1~2 有可能经过单纯放疗获得完全治愈,对于不能接受根治剂量的患者即使姑息放疗也能获得较长时间的局部控制,同时对便血、疼痛有很好的治疗作用。

【问题 15】哪些患者需行术后放疗? 术后放疗靶区和剂量?

思路 1:术前放化疗和术后放化疗相比,并没有延长总生存,但可提高 R0 切除率,提高保肛率,降低局部复发率,放疗相关不良反应也较术后放疗少,缺点是对有些并不需要术前放疗的早期病例造成了过度治疗,随着影像学技术的发展,分期的准确性越来越高,过度治疗也会越来越少。

思路 2:对于术前分期为 I 期,但经术后病理检查确定为 II/III 期的直肠癌,或 T2 伴脉管癌栓阳性、手术不规范、淋巴结清扫数目不够的患者,建议行术后放化疗,一般采用“三明治”式的治疗模式,即在放疗前、后给予辅助化疗(5-FU 为基础),放疗时间一般在术后 3 个月内进行,不超过半年,对于局部复发高危者如 CRM+/T4b 应尽快开始放疗,放疗期间应同期使用 5-FU 为基础的化疗。

思路 3:术后放疗范围同术前放疗,T4 肿瘤侵犯前方结构时需照射髂外淋巴结,腹会阴联合切除术后患者照射野应包括会阴切口,照射剂量 45~50Gy/25 次。

【问题 16】对局部复发性直肠癌的治疗如何选择?

思路 1:不同于结肠癌,直肠癌失败的模式以局部复发为主,复发特点是以孤立的盆腔/吻合口复发为主。如果之前未行术前放疗,复发病灶可切除,最适合的处理是术前同步放化疗,然后手术切除,大多数盆腔复发特别是吻合口复发患者有可能通过二次手术切除获得治愈。对于不可切除的复发很难治愈,不推荐姑息减瘤术,应给予根治剂量的放疗以达到尽量长的局部控制。如既往接受过盆腔放疗,在保证正常组织器官安全的前提下可进行二次放疗。

思路 2:直肠癌术后远处转移以肝、肺为主,建议 MDT 讨论后选择最佳治疗方案。能够手术切除首选手术,不能手术首选全身化疗,化疗后可选择性给予放疗。目前随着放疗技术的进步,对一些不适合手术的转移灶采用 SBRT 技术也取得了较好的疗效,指南推荐临床应用。

(蔡 勇)

参考文献

1. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. The Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med 2001;345(9):638-646.
2. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med, 2004, 351(17):1731-1740.
3. Kundel Y, Brenner R, Purim O, et al. Is local excision after complete pathological response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer an acceptable treatment option? Dis Colon Rectum, 2010, 53(12):1624-1631.
4. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. British Journal of Surgery, 2012, 99(7):918-928.
5. Jang TY, Yu CS, Yoon YS, et al. Oncologic outcome after preoperative chemoradiotherapy in patients with pathologic T0 (ypT0) rectal cancer. Dis Colon Rectum, 2012, 55(10):1024-1031.
6. Kapiteijn E, Marijnen CA, Gerard JP, et al. Can we increase the chance of sphincter saving surgery in rectal



cancer with neoadjuvant treatments; lessons from a systematic review of recent randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 81(1): 21-28.

7. Yu CS, Yun HR, Shin EJ, et al. Local excision after neoadjuvant chemoradiation therapy in advanced rectal cancer: a national multicenter analysis. *Am J Surg*, 2013, 206(4): 482-487.
8. Perez RO, Habr-Gama A, Lynn PB, et al. Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer (ypT0-2) following neoadjuvant chemoradiation therapy: another word of caution. *Dis Colon Rectum*, 2013, 56(1): 6-13.

第二十二章 肛 管 癌

从解剖学上,肛门区癌分为肛管癌和肛缘癌。位于齿状线及其上移行区到肛门口的肿瘤为肛管癌,肛管长约3~4cm。肛门口痔环向外的皮肤肿瘤为肛缘癌,包括以肛门口为中心直径5cm的范围。

肛管癌较少见,其发病占直肠肛门癌的3%~3.5%,女性多见,一般多见于中老年,目前有年轻化趋势。HPV和HIV是主要的危险因素。

肛管癌80%为鳞状上皮癌,齿状线位置多为混合型腺鳞癌,另有部分基底细胞癌及少量腺癌、小细胞癌、黑色素瘤。腺癌按直肠癌指南治疗,黑色素瘤按黑色素瘤指南治疗。肛缘多为角化上皮,属于皮肤癌范畴,按皮肤癌指南治疗。

【诊疗过程】

(1) 详细询问特殊病史:多数肛管癌的患者表现为肛门处缓慢生长的肿物,约一半伴有疼痛和便血,但20%的患者无任何症状。肛管癌有明确的致癌危险因素,问诊时一定不要遗漏。危险因素包括:人类乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)和人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染史,HPV相关性恶性肿瘤史(包括宫颈癌、宫颈上皮内瘤变、外阴癌等)、性传播疾病史、肛交、多个性伴侣、吸烟、器官移植史以及应用免疫抑制剂史。

(2) 特殊查体:包括直肠指诊(digital rectal examination, DRE)、双侧腹股沟触诊和肛门镜。直肠指诊了解肿瘤的位置、大小、活动度以及与肛门括约肌的关系。腹股沟淋巴结转移是肛管癌最常见的转移部位,必须进行双侧腹股沟触诊,腹股沟淋巴结转移一旦病理确诊,肿瘤的临床分期和预后将会发生显著变化。肛门镜是在指诊的基础上直接观察肿瘤,并可同时完成病理活检。

(3) 结肠镜、肛门内镜超声(endoanal ultrasound, EAUS)、MRI:15%的肛管癌合并结直肠癌,因此,须行结肠镜以除外结直肠癌,肠镜下病理活检是确诊肛管癌的金标准。EAUS和MRI有助于明确肿瘤大小、与周围器官的关系以及区域淋巴结情况。

(4) 胸片/胸部平扫CT、腹部增强CT,除外远处转移。检测血常规、生化等。

(5) 询问是否有其他内科合并症。

(6) 搜集整理所有检查资料,明确分期和一般状况评估。

(7) 早期病变可选择局部手术切除,其他选择放疗结合化疗的综合治疗。

(8) 治疗后进行疗效评价,给予患者治疗后指导建议,定期随访。

【临床关键点】

1. 肛管癌早期多无症状。
2. 局部晚期症状 以便血、肛门疼痛、大便习惯改变、大便变形、排不尽感、里急后重等症状为主。
3. 盆腔淋巴结转移概率较高,最常见的淋巴结区域为腹股沟、直肠系膜周围和髂血管旁淋巴结。



4. 直肠癌侵犯周围器官时会引起相关症状,如膀胱刺激征、阴道出血、剧烈疼痛等,肠痿时有合并腹盆腔感染可能。

临床病例

患者女,45岁,因“便血3个月”就诊。3个月前无明显诱因出现间断便血,鲜红色,伴肛门下坠感,无腹泻、腹痛、便秘等不适,体重无明显变化。

查体:一般情况可,KPS 90分,身高157cm,体重46kg。直肠指诊(膝胸位):距肛门2cm可及肿物,以左侧壁为主,手指不能通过,指套血染(+).

【问题1】直肠癌的主要临床表现是什么?

思路:直肠癌由于早期肿块较小,一般无明显症状,进展期的临床表现类似低位直肠癌。肿瘤在肛管部位,会引起粪便性状改变和大便习惯改变,排便次数增加,常伴里急后重或排便不尽感。肛门疼痛是直肠癌主要特征,便后更明显。由于直肠癌分泌物刺激肛周皮肤,出现肛门瘙痒,伴腥臭味。直肠指检或用肛窥器检查可见肛管内溃疡型肿块或息肉样、蕈状肿块,也有呈浸润型肿块伴肛管缩窄。直肠癌以局部浸润和区域淋巴结转移为主,15%~20%的患者有阴道、尿道、前列腺、膀胱甚至盆壁的直接浸润,出现疼痛以及阴道痿、尿道痿、膀胱痿等并发症,肛缘齿状线下淋巴结主要经会阴引流至双侧腹股沟淋巴结,齿状线及以上肛管移行区淋巴结倾向引流至直肠周和主动脉旁淋巴结。直肠癌血行转移很少见,远处转移主要器官为肝、肺。

【问题2】门诊应该进行哪些检查?

思路:除了常规查体之外,必须进行直肠指诊,患者通过直肠指诊可以进行临床初步诊断,了解肿瘤的位置、大小、活动度以及与肛门括约肌的关系,是早期发现直肠癌的重要检查手段之一。腹股沟淋巴结转移是直肠癌最常见的转移部位,必须进行双侧腹股沟触诊,腹股沟淋巴结是否转移与临床分期和预后有显著关系。肛门镜是在指诊的基础上直接观察肿瘤,同时完成病理活检,病理是确诊直肠癌的金标准。此外,必须行结肠镜除外合并结肠癌。EAUS和MRI是最重要的临床分期依据,EAUS和MRI有助于明确肿瘤大小、与周围器官的关系以及区域淋巴结情况,两者的准确性相当,都是最有效的评价治疗前临床分期的手段。

全身检查评估肿瘤是否存在盆腔以外的转移,胸片/胸部CT、腹部CT明确肺、肝及腹腔其他脏器和淋巴结等有无转移。出现骨疼痛时需要检查骨扫描以除外骨转移。出现头痛、恶心及脑神经症状需要行头MRI以除外脑转移。

知识点

直肠癌诊断和分期诊断

1. 直肠指诊对直肠癌非常重要,遇病人主诉便血、肛门疼痛、直肠刺激症状、大便性状改变等均应行直肠指诊。

2. 直肠癌以局部浸润和区域淋巴结转移为主,MRI能够较好地显示盆内软组织和脏器的毗邻关系,明确肿瘤侵犯范围,对局部的浸润深度及阳性淋巴结的检测均具有较高的敏感性和特异性。EAUS对判断局部分期具有优势,它和MRI都是最有效的评价治疗前临床分期的手段,应作为局部T/N分期的首选手段。

3. 明确诊断的金标准是病理诊断,结肠镜除了直接发现肿物并进行活检外还可以除外结肠癌。

4. 直肠癌较少出现远处转移,但治疗之前必须进行分期检查以排除肝、肺、骨等远处转移。



常规的血液学检查包括血常规、血生化、便常规、潜血试验和肿瘤标志物(SCC)等。

门诊化验及辅助检查

该患者在门诊进行了盆腔增强 MRI(图 22-1)、肠镜(图 22-2)、胸片、腹部增强 CT 以及生化、血常规、肿瘤标志物等检查。

盆腔增强 MRI:肛管近环周增厚,以左壁为主,长度约 5.1cm,最厚处 1.6cm,病变穿透肌层,侵及外膜,肛门内、外括约肌受累,以左侧为主。直肠周围系膜内、直肠上动脉走行区及两侧腹股沟、闭孔区及髂血管旁见多发肿大淋巴结,较大者 2cm×2cm,考虑转移。

病理:(肛管)低分化鳞癌,可见脉管癌栓。(左侧腹股沟)转移性低分化鳞癌。

胸片、腹部增强 CT 以及生化、血常规、肿瘤标志物等均正常。MRI 结果如下图:

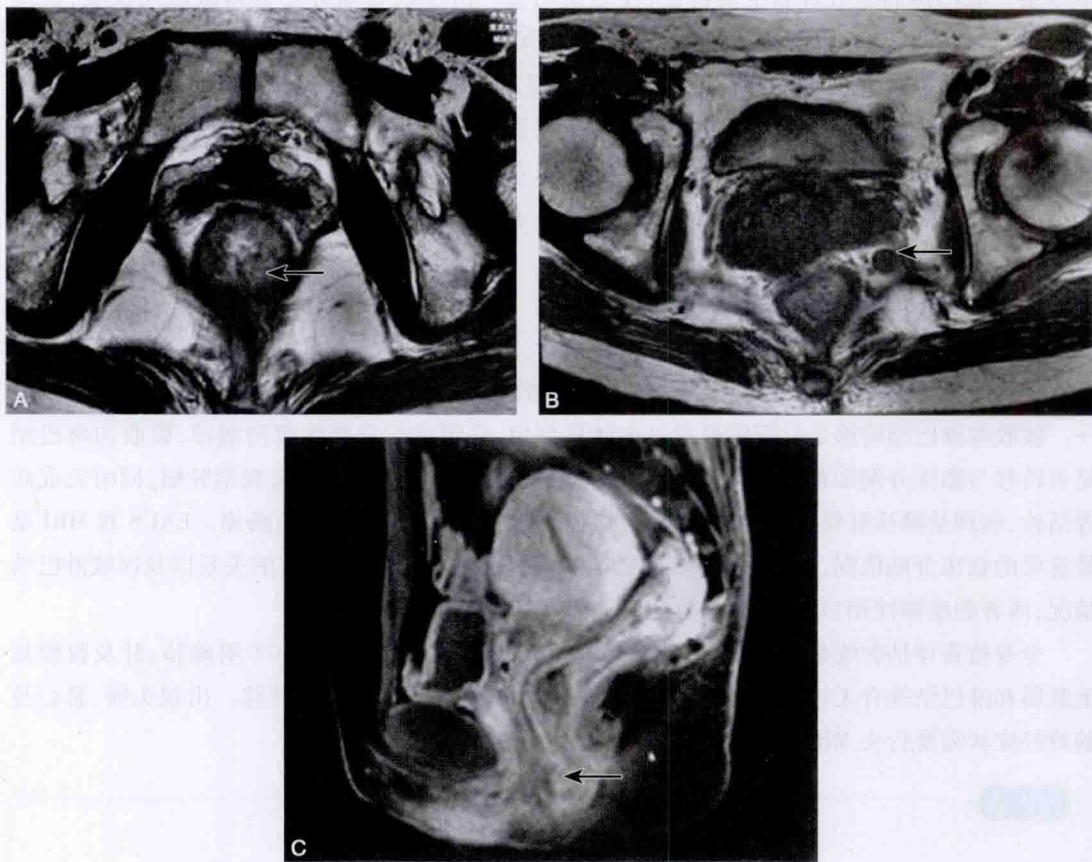


图 22-1 肛管癌 MRI 表现

A. 肛管病灶(T1WI 增强,轴位);B. 盆腔转移淋巴结(T1WI 增强,轴位);C. 肛管病灶(T1WI 增强,矢状位)

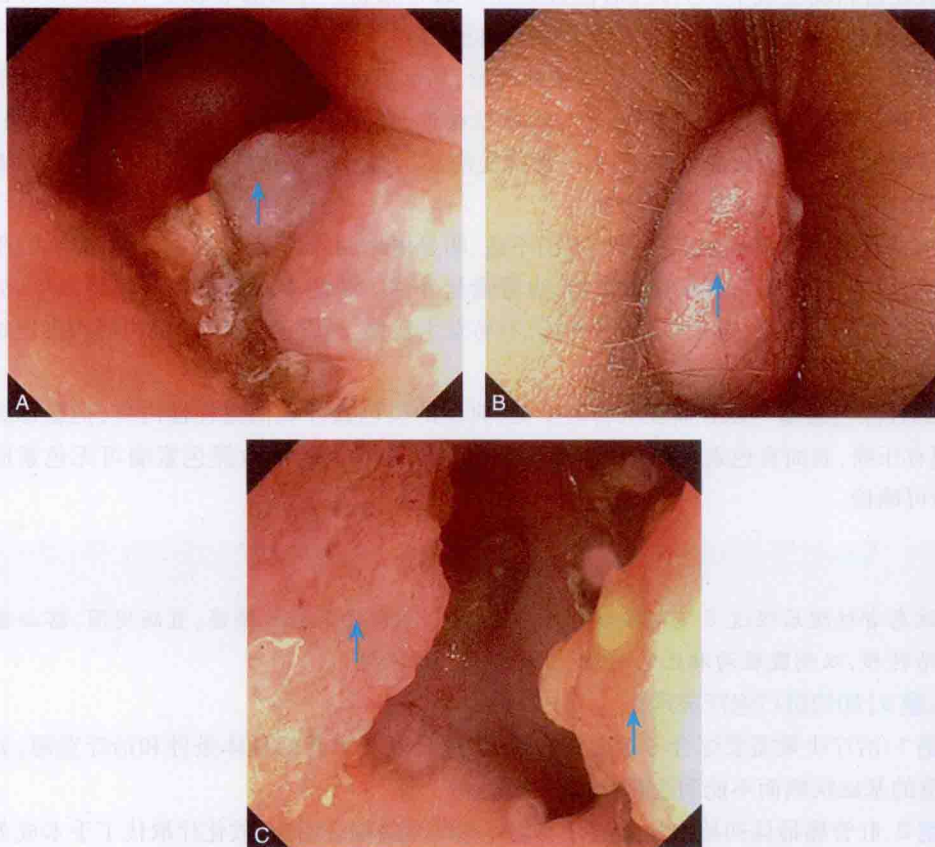


图 22-2 肛管癌内镜下表现

A. 肿物上缘; B. 肿物下缘; C. 肿物中心

【问题3】该患者的诊断和分期

思路1: 肛管癌的确诊主要依靠结肠镜下取活检,通常在表面麻醉及内镜下取肿瘤组织送病理诊断。

思路2: 肛管癌的分期不同于结直肠癌,肛管癌分期中 T 采用的是肿瘤的大小而不是肿瘤浸润的深度,因为肛管癌肿瘤组织的大小是决定预后的重要因素, T₄ 是指任意大小的肿瘤累及邻近器官,如阴道、尿道、膀胱等,但需注意直接侵及直肠壁、肛周皮肤、皮下组织,或括约肌不归 T₄。而 N 不是按淋巴结个数而是按区域淋巴结转移范围进行分期,区域淋巴结包括直肠周围淋巴结、髂内和腹股沟淋巴结,髂外淋巴结转移归远处转移。

思路3: 分期目前国际上采用 2010 年第七版 AJCC 分期,见附录。

根据患者的分期检查和分期标准,目前诊断为:

肛管低分化鳞癌

直肠周围、髂血管旁淋巴结转移

双侧腹股沟淋巴结转移

cT₃N₃M₀ III B (AJCC 2010 年第七版)

【问题4】肛管癌需要与哪些疾病鉴别?

思路: 根据肛管癌的临床表现,需要鉴别的疾病包括:

1. 低位直肠癌 低位直肠癌同样有血便、大便习惯改变、里急后重等,有的肿瘤可侵犯齿状线,造成临床上难以区分直肠癌或肛管癌。但直肠癌肛门疼痛较少见,直肠指检可以判定肿瘤



中央位置在齿状线上或下。另外,活检直肠癌多数为腺癌。直肠腺癌较少有腹股沟淋巴结转移,除非晚期上行淋巴道堵塞才逆行至腹股沟淋巴结。

2. 肛瘘 临床上多见,一般以肛周脓肿开始,局部疼痛明显,脓肿破溃后形成瘘,疼痛亦随之减轻。肛瘘多数在肛管后正中处,并与齿状线相连,肛管黏膜完整,有时形成硬结或条索状。指检时挤压可见瘘口流出脓性分泌物,一般在坐浴和抗感染后症状好转。肛瘘用探针检查即可证实,如疑有癌变,则应活检明确诊断。

3. 肛周皮肤癌 肛周皮肤癌常伴肛门不适、明显瘙痒、肛门缘有小肿物并逐渐增大,生长缓慢、疼痛较轻,形成溃疡后有腥臭分泌物,边缘隆起外翻。肿瘤中心点是在肛门缘以下,活检为分化较好的鳞状细胞癌,角化多,恶性度低,不易发生转移,尽管已发生溃疡,腹股沟淋巴结转移也不多。

4. 恶性黑色素瘤 该肿瘤在肛管处少见,典型的黑色素外观似血栓性内痔,但触诊为硬性结节,偶有压痛,表面有色素及溃疡,诊断不难。值得注意的是,半数黑色素瘤可无色素而致误诊,活检可确诊。

住院后治疗

该患者住院后经过多学科联合查房讨论,诊断为肛管低分化鳞癌,直肠周围、髂血管旁淋巴结转移,双侧腹股沟淋巴结转移, cT3N3M0 III B 期。

【问题5】如何进行治疗决策?

思路1: 治疗决策需要综合考虑患者的肿瘤分期,以及患者的身体条件和治疗意愿,如是否合并严重的基础疾病而不能耐受化疗或拒绝化疗。

思路2: 肛管癌最佳初始治疗是放疗与化疗相结合的综合治疗,放化疗取代了手术成为肛管癌的首选治疗。肛管癌曾与低位直肠癌一样,以经腹会阴切除术(abdominoperineal resection, APR)为主要治疗手段。但手术后患者失去肛门导致生活质量低下,而且手术的局部控制效果并不满意,放化疗能够保留肛门、提高生活质量,同时能够获得比手术更好的局部控制。对于无远地转移的肛管癌(T1~4N0M0或TxN+M0)采用同步放化疗,对于有远地转移者以化疗为主辅以局部放疗。手术仅用于治疗失败的补救或改善功能。该患者为T3N3M0 III B期肛管癌,应该行同步放化疗。

知识点

无远处转移肛管癌的标准治疗模式

放化疗结合的综合治疗推荐适用于绝大多数M0的肛管癌患者。目前,对这些患者的治疗推荐氟尿嘧啶(5-FU)、丝裂霉素C(MMC)/顺铂(DDP)联合放疗的同步放化疗。

根据肿瘤分期和患者意愿,确定治疗方案为调强放射治疗联合同期5-FU+顺铂方案化疗,放疗期间给予营养支持、保护直肠肛周皮肤黏膜等。

【问题6】放射治疗如何实施?

思路1: 详见第一章放射物理学部分。

思路2: 放疗准备工作十分重要,涉及放疗能否顺利完成以及患者的早期和晚期副作用以及生活质量,包括放疗前的知情同意、身体条件准备和合并症处理等。

放疗前需要明确告知患者放射治疗的目的,放疗中会出现的急性放疗反应和晚反应组织损伤表现,是否需要合并同期化疗,同期化疗可能出现的不良反应,化疗会加重放疗的局部不良反应等。交代疗前、疗中和疗后需要注意的事项。对于生育期女性患者,需要告知放疗会导致不孕,性激素水平下降,提前绝经,有条件患者可以在治疗前进行生殖细胞储备。



放射治疗前需要处理严重内科合并症,治疗已经存在的肿瘤合并感染、出血等,使患者达到能够耐受放疗的条件,如果便血不严重,可以直接放疗,由于贫血会影响放疗疗效,对贫血患者,应积极在放疗前止血并纠正贫血。

【问题7】放疗技术有哪些? 放疗范围和剂量如何确定?

思路1:常用的放疗技术有二维常规放射治疗技术和三维适形及调强放射治疗(IMRT)技术。

思路2:二维常规放疗一般分为两个阶段,先盆腔大野外照射,再缩野局部集中补量照射。常规盆腔野放疗多采用3~4野放疗技术。盆腔野的上界在第5腰椎椎体下缘水平,下界依据肿瘤的下界而定,一般包括肿瘤下2~3cm,两侧界在真骨盆外1~2cm。对于腹股沟淋巴结转移者前野两侧扩大至髂前上棘,缩野后单用前野对腹股沟区补量照射,采用高能X线与电子线混合治疗。盆腔大野照射后,缩小照射野至原发肿瘤及受累淋巴结外2~3cm的范围,根据原发肿瘤及浸润转移的情况不同,可用缩小的盆腔野照射或会阴野照射,病变局限的还可利用组织间近距离治疗以补充剂量。

目前肛管癌较多应用三维适形或IMRT技术(图22-3),新技术靶区更准确、剂量分布更均匀、危及器官受照射剂量更低、照射体积更小,从而达到肿瘤的精确治疗并减少正常组织损伤,是目前主流的放射治疗技术。

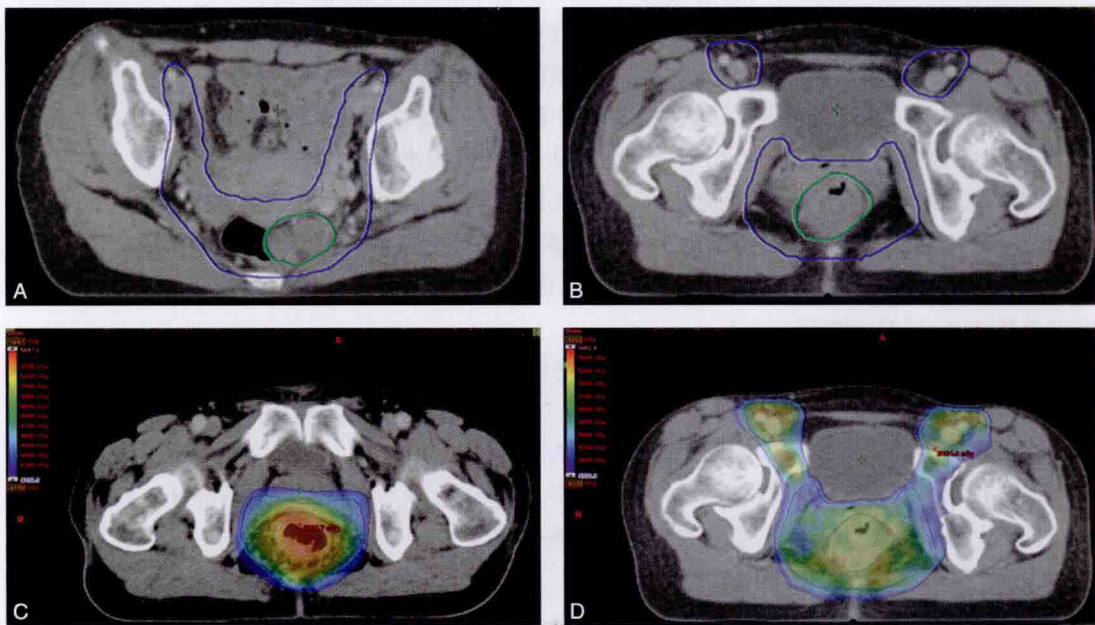


图22-3 肛管癌IMRT放疗计划

A、B 图为靶区勾画;C、D 图为剂量分布;蓝色区域为CTV,绿色区域为GTV

思路3:放疗剂量根据临床分期而定,未行同步化疗时,肿瘤剂量60~65Gy/6~7w,1.8~2Gy/次,原发肿瘤及区域淋巴结放疗至40~45Gy/4~5w后缩小靶体积,只包括原发肿瘤和转移淋巴结,采用会阴野、外照射多野技术或组织间插植补充剂量15~20Gy/2w。转移的腹股沟淋巴结需给予和原发肿瘤相同的放射剂量。对淋巴结引流区,如盆腔淋巴结和腹股沟,需行预防照射,上盆腔(骶1~3)及腹股沟区推荐放疗剂量为36~40Gy,骶3以下盆腔淋巴结引流区45Gy,肿瘤的放疗剂量推荐为55~59Gy。行同步放化疗时,放疗剂量可根据病人的耐受情况适当降低。

目前被广泛接受的同步放化疗标准方案是放疗同时联合2个周期的5-FU和MMC或顺铂化疗。



GTV:影像学上确定的大体病灶,包括原发病灶和转移淋巴结。

CTV:包括 GTV+选择性淋巴结引流区。包括直肠及系膜区、骶前区、髂内外淋巴结、闭孔淋巴结和腹股沟淋巴结。上界位于腰5下缘,下界应距肿瘤下缘至少2cm。

PTV 为 CTV 外扩 0.5~1.0cm。

该患者局部分期较晚,采用的放化疗方案如下:

GTV50Gy/CTV45Gy/25次完成后局部加量 GTV 10Gy/5次,放疗期间同步 5-FU+DDP 方案化疗2周期,5-FU 1000mg/m² d1~3,顺铂 60mg/m²分2天,50mg d1~2。

【问题8】在放疗期间该注意什么?

思路1:肿瘤对放疗的反应(疗效)

治疗中期及治疗结束行影像学 CT/MRI 评效。如果腹股沟淋巴结转移且可触及肿大,每周一次查体观察淋巴结变化情况。

思路2:正常组织对放疗的不良反应(毒副作用),包括血液学毒性和非血液学毒性。

1. 血液学毒性 白细胞、血红蛋白、血小板低下,每周或每2周复查血象、肝肾功能。

2. 放射性皮肤反应 特别是肛周局部皮肤损伤在肛管癌放疗中比较常见,同期化疗会加重放疗损伤,保持肛周的清洁,对症给予皮肤保护剂治疗。一般放疗后1~3个月皮肤红肿会逐渐消退,但色素沉着会持续更长时间。

3. 放射性肠炎 照射野内肠道受到一定剂量的照射后,可表现为黏膜不同程度的充血、水肿、糜烂等,病人表现为腹泻或黏液便,大便次数增多,肛门下坠感及里急后重感,肛周疼痛等,对于生活质量受到影响的患者适当给予止泻和消炎、补液治疗,注意不要使用过强的止泻制剂,以免造成大便干结出现肠梗阻。肛管癌放疗时有部分小肠受照射,需要尽量减少小肠受照体积,嘱患者在放疗定位前提前40分钟~1小时排空膀胱,喝水500~1000ml充盈膀胱,在复位及每次放疗时均采用同样标准使膀胱充盈,以最大限度减少小肠受照,避免小肠晚期放射性损伤的出现。放疗期间宜进低脂肪、高蛋白、高维生素饮食,戒烟戒酒,避免辛辣刺激食品。

4. 放射性泌尿系损伤 表现为尿频、尿急、尿痛、排尿困难等症状。为减轻放疗刺激症状,可以适量饮水,放疗前憋尿。

5. 卵巢、睾丸功能障碍 年轻患者尽量保护卵巢和睾丸功能,采用 IMRT 或挡铅的方法使性腺尽量避免受照射,如有生育要求需提前到生殖中心进行生殖细胞储备。

【问题9】放射治疗过程中如何进行质量控制?

思路:放疗实施是一个严格的质控过程,具体步骤详见第一章放射物理学部分。

【问题10】患者治疗结束,应对患者告知哪些内容?

思路1:治疗疗效和毒副作用评估

患者治疗结束后,应告知患者和家属正常组织损伤严重程度,急性放射性反应可能持续的时间和相应的治疗措施。

思路2:随访

与一般肿瘤不同的是,肛管癌患者随访时 DRE、腹股沟触诊和肛门镜是必做检查;EAUS、MRI 和(或)PET/CT 是评价放射抗拒性肿瘤或复发的主要检查手段。随访是肛管癌治疗过程中的重要环节,应当于治疗结束后6~12周开始,上述检查有助于判断治疗后肿瘤的反应,有助于及时发现早期的复发。一般要求治疗后2年内每3个月复查1次,2~5年内每半年复查1次,5年以后每年复查1次。

【问题11】肛管癌的预后因素有哪些?该患者的预后怎样?

思路1:肛管癌最重要的预后因素是分期,局部复发率随T分期增大而升高,T1:局部复发率为11%,T4局部复发率高达43%,5年生存率随T分期增大而下降,T1期的5年生存率90%,T4降至20%,淋巴结阴性的患者局部复发率19%左右,淋巴结阳性的患者高达40%。此外,还有



病理类型、分化程度、人种、年龄、性别等对预后也有影响,鳞癌好于腺癌,高分化好于低分化,白人好于黑人,小于65岁和女性预后较好。

思路2:该患者的分期为cT3N3M0 III B,根据临床分期,其局部、区域复发率高达35%~45%,5年生存率30%~40%,接受同期放化疗后,局部复发率可降至10%~15%,远处转移率在10%~17%之间,最常见的转移器官为肺脏,发生远处转移后5年生存率约18%。

知识扩展或延伸问题

【问题12】初始治疗后腹股沟淋巴结转移如何进一步治疗?

思路1:肛管癌初始治疗后10%~20%的患者出现异时性腹股沟淋巴结转移,多发生于治疗结束后6个月内。首先要对可疑腹股沟淋巴结转移的患者进行病理活检确诊,对于这些腹股沟淋巴结转移的病人,放化疗仍然可达到满意疗效,放化疗仍为首选治疗,可根据情况选择电子线和X线混合照射。腹股沟淋巴结清扫术创伤大、并发症多,仅选择性地适用于放化疗抗拒性转移灶。

思路2:出现腹股沟淋巴结转移行放化疗,需要考虑既往治疗情况,注意局部皮肤纤维化的程度,再次放疗可能会加重局部纤维化,引起淋巴回流障碍、下肢水肿,影响患者生活质量,需充分向患者交代可能出现的并发症。放疗范围尽可能缩小,不再进行区域淋巴引流区预防放疗,一般放疗剂量50~60Gy。

【问题13】针对复发和放射抗拒性肛管癌的治疗措施有哪些?

思路:补救性手术APR是复发和放射抗拒性肛管癌主要治疗手段。手术虽然不是肛管癌的首选治疗,但是对于复发和放射抗拒性肛管癌,手术是主要治疗手段。所谓复发,是指治疗结束6个月以后出现的局部肿瘤进展。放射抗拒性则是指肿瘤对于放化疗反应差,不能达到缓解。复发和放射抗拒性肛管癌预后较差,即使接受APR术后5年局部控制率仅为30%~77%,5年总生存率仅为24%~69%。对于复发性和放射抗拒性肛管癌补救手术后的患者,推荐全身化疗,方案为5-FU+顺铂,至少化疗4个周期,发生远处转移的肛管癌也适用此方案。

【问题14】肛管癌远处转移如何治疗?

思路1:肛管癌远处转移常见的部位是肝、肺和盆腔外淋巴结。初诊时即有远处转移的肛管癌发生率非常低,目前并无标准的治疗方案。对初诊时远处转移肛管癌,以全身化疗为主,化疗达到缓解后,再根据情况进行局部放疗,可以选择同步放化疗或单纯放疗。局部治疗后肛管癌出现盆腔外转移率为10%~20%,以化疗为主,对转移灶也可选择性地用放疗作为局部控制手段之一。

思路2:目前并无标准的化疗方案,推荐5-FU为基础的化疗方案,联合顺铂或MMC,此外,也有研究报道应用希罗达、奥沙利铂、阿霉素、司莫司汀等化疗药物。

(蔡 勇)

参考文献

1. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. Lancet, 1996, 348(9034): 1049-1054.
2. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Oncol, 1997, 15(15): 2040-2049.
3. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. JAMA, 2008, 299(16): 1914-1921.
4. Glynne-Jones R, Northover JM, Cervantes A, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for



- diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2010, 21 (S5) : v87-92.
5. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (35) : 4344-4351.
6. Ng M, Leong T, Chander S, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83 (5) : 1455-1462.
7. Eli D. Scher, Inaya Ahmed, Ning J. Yue, et al. Technical aspects of radiation therapy for anal cancer. *J Gastrointest Oncol*, 2014, 5 (3) : 198-211.
8. Expert Panel on Radiation Oncology-Rectal/Anal Cancer, Hong TS, Pretz JL, et al. ACR Appropriateness Criteria®-Anal Cancer. *Gastrointest Cancer Res*, 2014, 7 (1) : 4-14.

第二十三章 前列腺癌

前列腺是男性泌尿生殖系统最大的附属腺体,从胚胎起源上可分为移行带、中央带和外周带,前列腺癌多发生于外周带。前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤。据统计,2013年美国前列腺癌新发病例位居美国男性肿瘤首位。近年来我国发病率显著增加,2012年在城市恶性肿瘤新发病例中居第6位。放射治疗是前列腺癌的根治性治疗手段之一,它具有疗效好、适应证广、并发症少等优点,适用于各期前列腺癌病人。近年来,随着放疗技术和设备的发展,特别是随着调强适形放疗技术和图像引导放疗技术的开展,放疗剂量和疗效进一步提高,毒副反应明显降低。

【诊疗过程】

- (1) 详细询问患者的起病经过、临床症状以及相关病史。
- (2) 完善检查:PSA、前列腺 MR 扫描、前列腺穿刺活检,初步诊断。
- (3) 高危患者需行全身骨扫描,必要时行胸腹 CT、全身 DWI 或 PET-CT,明确分期。
- (4) 搜集整理检查资料,进行多学科讨论,制订系统的治疗方案。
- (5) 治疗后评价疗效,给予患者后续治疗的指导意见,定期随访。

【临床关键点】

- (1) 前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的一类恶性肿瘤。
- (2) 全面的诊断、分期检查包括:PSA,前列腺 MR 扫描,前列腺穿刺活检,必要时行全身骨扫描、胸腹 CT、全身 DWI 或 PET-CT。
- (3) 年轻局限期低中危病人可选择手术治疗,年老者首选放射治疗;高危病人推荐选择放疗作为根治手段,并联合内分泌治疗;晚期病人可选择内分泌治疗为基础的全身治疗。
- (4) 前列腺癌根治术后放疗适应证:淋巴结转移、切缘阳性、包膜受侵、精囊受侵、Gleason 8~10分者,应在手术并发症基本改善后(最好一年之内)行辅助放疗;术后 PSA 未下降至接近 0 的水平,或下降后又升高至生化复发者,应尽快行术后挽救放疗。
- (5) 内分泌治疗是前列腺癌全身治疗的重要手段,具体用药方式和用药时间应根据疾病期别、PSA 水平、伴随症状等制订具体方案。

临床病例

患者男性,66岁。5个月前体检发现 PSA 持续升高,最高 tPSA 82.38ng/ml,伴尿急、尿等待、排尿困难,门诊就诊。既往高血压病史十余年,最高 140/90mmHg,无其他特殊病史。查体未见阳性体征。

【问题1】通过上述问诊,该患者可疑的诊断是什么?

思路:患者 PSA 明显高于正常,根据病史,无其他引起 PSA 一过性增高的原因,故考虑前列腺癌可能大。



知识点

1. 前列腺癌临床表现 早期前列腺癌缺乏特异性的症状,由于常常伴有良性前列腺增生,或者由于肿瘤侵犯引起尿道、膀胱颈梗阻,因此与良性前列腺增生症状相似,多为下尿路症状,严重者可能出现急性尿潴留、血尿、尿失禁等。骨转移时会引起骨骼疼痛、病理性骨折、贫血、脊髓压迫导致下肢瘫痪等。

2. 前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)的意义和检验注意事项 自20世纪80年代开始广泛应用于临床并作为前列腺癌最重要的肿瘤标记物。国际通用的血清总PSA(tPSA)正常参考值为0~4.0ng/ml。目前认为PSA 4~10ng/ml是前列腺癌检出的“灰区”,此时可参考游离PSA(fPSA)与tPSA比值,国内目前推荐fPSA/tPSA>0.16为正常参考值。

需要注意,血清PSA半衰期为2.2~3.2天,有许多因素如药物、前列腺及其他泌尿系统疾病及一些泌尿外科操作都有可能在短时间内影响PSA。一般规定监测PSA需要在前列腺按摩、直肠指检、导尿等操作48小时后,性行为48小时后,前列腺穿刺4周后进行,且检测时无急性前列腺炎、尿潴留等疾病。

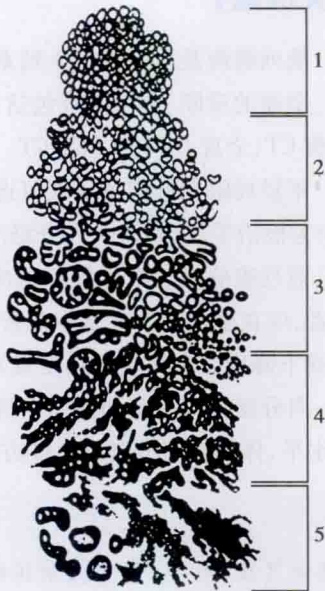
【问题2】为明确诊断和分期,应该进行哪些检查?

思路:前列腺增强MR扫描,超声引导下前列腺穿刺活检病理,高危病人需行全身骨扫描或全身DWI,怀疑转移者需行胸、腹、盆腔CT或PET-CT。

知识点

1. 前列腺癌的MRI表现 由于穿刺后有出血,强烈建议在穿刺活检前进行。MRI检查显示前列腺癌主要依靠T2WI,表现为周围带有低信号缺损区,和高信号的周围带有明显差异。T1WI序列上癌组织和正常前列腺信号相似,无法发现局限于前列腺内部的肿瘤。癌结节在弥散加权成像(DWI)为高信号,ADC值下降。动态增强扫描时癌灶明显强化,曲线为流出型。MRI能直接观察前列腺癌是否穿破包膜,表现为病变侧前列腺外缘不规则膨出,双侧血管神经束不对称。MRI对显示前列腺癌侵犯精囊敏感,表现为正常T2WI高信号的精囊内的低信号灶,前列腺精囊角消失。

2. 前列腺癌病理Gleason评分的判读 Gleason评分是对前列腺癌分化程度的一种评定方法,WHO已将此方法作为判断前列腺癌分化程度的标准推荐使用。根据前列腺的组织构型,即按照腺体结构、大小、密度和分布等情况的不同,将肿瘤分成1~5级,1级分化最高,5级最低。在对肿瘤进行评分时,首先观察肿瘤中不同分级所占的比例大小,前列腺癌常有不同分级的结构同时存在,以所占比例最大的和其次的两个级别作为组织学分级标准,两个Gleason级数相加即为该例前列腺癌的组织学总分。如图23-1所示。



Grade _____ + Grade _____ = Score _____

图23-1 Gleason评分标准和方法



门诊化验及辅助检查

该患者在门诊进行了盆腔增强 MRI 扫描、全身骨扫描,泌尿外科住院行超声引导下前列腺穿刺活检。

盆腔 MRI:前列腺大小 5.6cm×4.8cm×5.2cm(左右×前后×上下径),中央腺体 T2WI 呈不均匀低信号,DWI 呈弥漫高信号,增强扫描时间信号曲线为流出型,中央腺体左前部邻近包膜有受侵,左侧神经血管束受累。双侧精囊未见异常信号,盆腔未见肿大淋巴结(图 23-2)。

前列腺穿刺:TRUS 引导下前列腺穿刺活检,前列腺 5 区 13 点随机活检,1~6 针为左侧叶,7~12 针为右侧叶。

前列腺穿刺病理:前列腺穿刺 13 针,第 1、3、8、9、11 针可见前列腺腺癌 Gleason Score 3+4(SUM=7),肿瘤所占比例低,8、9 针大于 2/3,第 1、3、11 针小于 1/3。免疫组化:P504s(++),M630(-),AR(+++)。

全身骨扫描:第 7~11 胸椎右侧肋椎关节及腰 5 椎体左侧代谢旺盛灶,考虑为退行性病变可能,但结合病史,建议必要时行 PET-CT 进一步检查以明确诊断。

PET-CT:前列腺癌,余部位未见转移征象。

血常规、生化均未见明显异常。

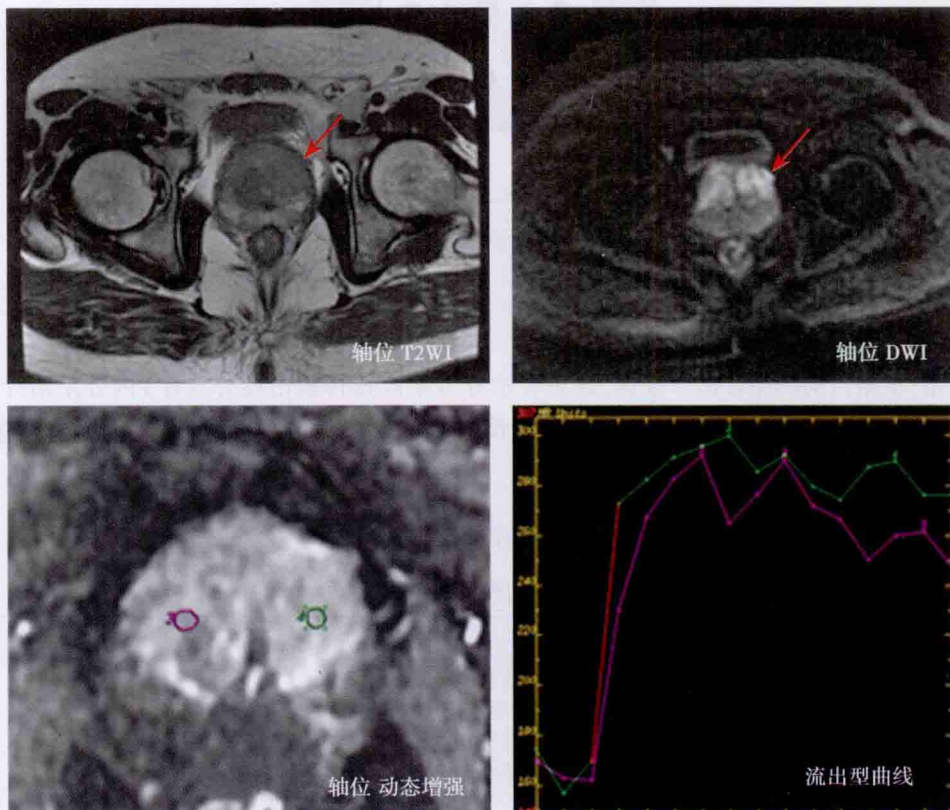


图 23-2 前列腺 MR 图像

【问题 3】该患者的诊断和分期是什么?

思路:该患者目前为前列腺癌局限性高危病例($cT3aNO M0$, $PSA_{max} = 82.38 ng/ml$, $GS = 3+4$)。



知识点

前列腺穿刺活检

前列腺活检是临床上诊断前列腺癌的主要手段,可采用多种方式,目前多采用经直肠超声引导下前列腺系统活检,活检针数有6针、8针、10针、12针、5区13针,其中以5区13针最为常用,示意图如图23-3所示。

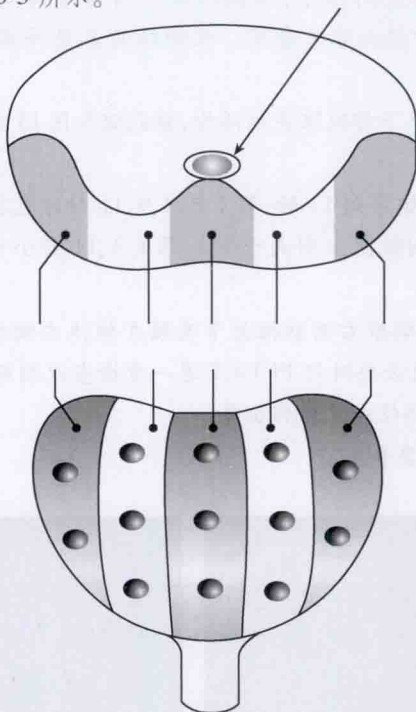


图23-3 前列腺系统穿刺5区13针示意图

学习
笔记

【问题4】如何进行治疗决策?

思路:根据目前的循证医学证据,该患者治疗方案应选择根治性外放疗+内分泌治疗2~3年,放疗前先行3~6个月新辅助内分泌治疗,使前列腺缩小和固定,以便提高局部放疗剂量。

知识点

前列腺癌治疗原则(表23-1)

表23-1 前列腺癌各期治疗原则

危险度分级	治疗方案
极低危	预期寿命<10年:观察等待 预期寿命10~20年:积极监测 预期寿命>20年:积极监测;放疗或近距离治疗;前列腺癌根治术
局限期低危	预期寿命<10年:观察等待 预期寿命>10年:观察等待;积极监测;放疗或近距离治疗;前列腺癌根治术
局限期中危	预期寿命<10年:观察等待;积极监测;放疗±内分泌治疗(4~6个月)±近距离治疗或单用近距离治疗 预期寿命>10年:前列腺癌根治术;放疗±内分泌治疗(4~6个月)±近距离治疗或单用近距离治疗
局限期高危	放疗+内分泌治疗(2~3年)[I类证据];放疗+近距离治疗±内分泌治疗(2~3年);前列腺癌根治术



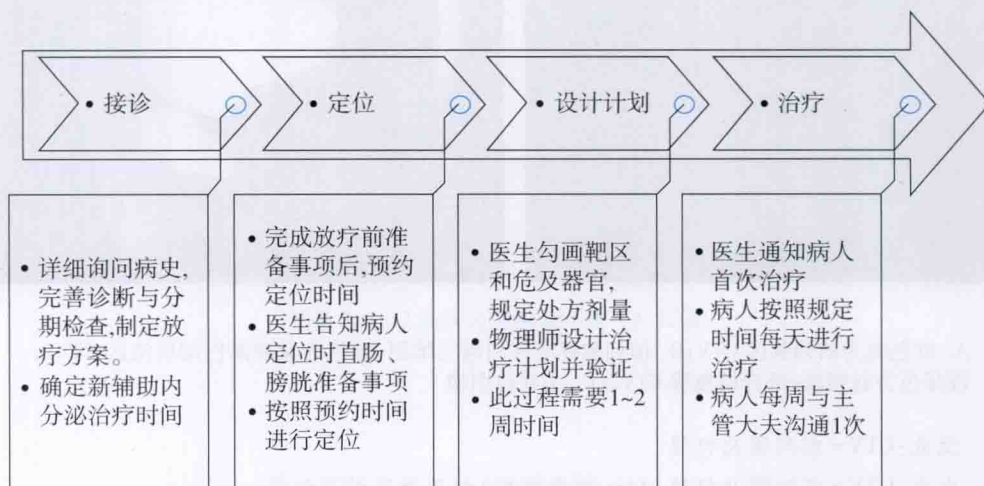
续表

危险度分级	治疗方案
极高危	放疗+内分泌治疗(2~3年)[I类证据];放疗+近距离治疗±内分泌治疗(2~3年);前列腺癌根治术(仅限于前列腺无固定的患者);一般状况差者仅用内分泌治疗
淋巴结转移	放疗+内分泌治疗(2~3年)[I类证据];内分泌治疗
远处转移	首选内分泌治疗。放疗可作为减症治疗手段
术后放疗	辅助放疗适应证:pT3~4,或切缘阳性,或GS8~10者 辅助放疗时机:术后症状如尿失禁缓解后开始,原则上不超过1年 挽救放疗适应证:适用于术后PSA未降至接近0,或生化复发 挽救放疗时机:尽早开始

注:关于近距离治疗,具体见第三十四章第一节

【问题5】前列腺癌根治性放疗的流程?

思路:



【问题6】该患者的放疗范围和剂量?

思路:该患者采用图像引导的调强放疗,盆腔淋巴结引流区 PTV46:46Gy/23f,前列腺+2cm近端精囊 PTV76:76Gy/38f。

知识点

前列腺癌常规分割根治性放疗的技术、照射范围和剂量

1. 放疗技术 三维适形放疗和调强适形放疗可增加肿瘤局部的照射剂量和靶区的照射总量,提高前列腺癌局部控制率和无病生存率,同时最大限度地降低对周围正常组织如直肠和膀胱的照射剂量,降低并发症,是目前前列腺癌外放疗的主流技术。高剂量照射时强烈推荐每日图像引导。大分割照射时强烈推荐实时图像监测。

2. 照射范围

(1) 定位:目前国内最常采用的定位方式是CT定位。定位前排空直肠,扫描前1小时先排空膀胱,后饮500ml水充盈膀胱。仰卧于全身体架上,双手上举抱肘置于额前,热塑成型体膜或真空负压气垫固定下腹部。扫描范围自腰3椎体至坐骨结节下5cm。有条件者可行MR定位或MR融合,其在分辨前列腺及包膜方面有明显优势。



(2) 靶区

1) 肿瘤靶区 GTV: 由于前列腺癌常为多灶病变, 影像学等手段不能发现前列腺内的所有癌灶, 因此需要把前列腺和包膜整体视为 GTV。T₃ 期以上者需要把明确受侵的部分划入 GTV, 如明确的精囊受侵部分、膀胱及直肠受侵部分等, 以便局部加量。转移淋巴结定义为 GTV_{nd}。

2) 临床靶区 CTV (图 23-4)

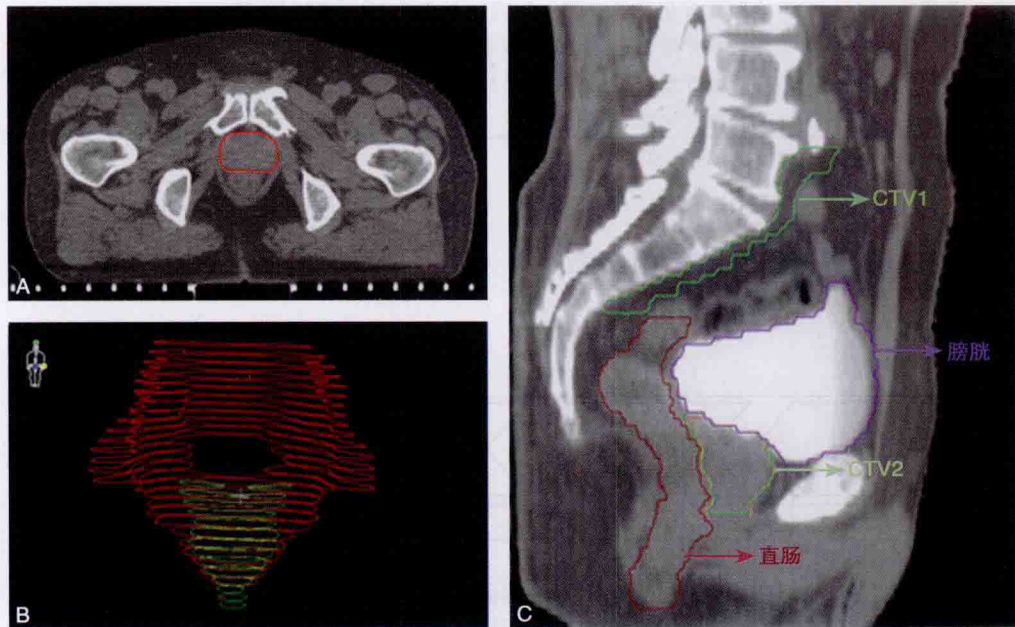


图 23-4 前列腺癌靶区勾画 CTV 示意图

A. 红色线为前列腺区 CTV; B. 前列腺癌靶区勾画三维图, 绿色为盆腔淋巴结引流区 CTV1, 浅绿色为前列腺+部分精囊腺 CTV2; C. 矢状位图像

低危: CTV = 前列腺及包膜

中危: CTV = 前列腺及包膜+1cm 精囊根部±盆腔淋巴结引流区

高危: CTV = 前列腺及包膜+2cm 精囊根部+盆腔淋巴结引流区

T_{3b}: CTV = 前列腺及包膜+全部精囊+盆腔淋巴结引流区

3) 计划靶区 PTV: 要考虑直肠、膀胱的充盈状态, 器官生理运动, 呼吸运动, 摆位误差等。推荐前列腺和精囊腺的 PTV 在 CTV 基础上外扩 5~10mm, 其中上下方向 10mm, 左右、前后方向 5mm。但直肠方向要适当缩小, 特别是在高剂量照射时更要注意保护直肠, 如果有条件每天做 IGRT, PTV 外扩范围可缩小至 3~5mm, 可以明显减少直肠出血等不良反应的发生, 如果直肠前壁超量不能从物理学上达到满意时, 有时需要人工修改该方向的 PTV。盆腔淋巴结引流区的 PTV 在 CTV 基础上外扩 5~10mm, 其中上下方向 10mm, 左右、前后方向 5mm。

4) 盆腔淋巴结照射: 低危患者无须盆腔预防照射, 中危患者视具体情况决定, 高危病例盆腔淋巴结引流区照射合并内分泌治疗可降低生化复发率。原则上若淋巴结转移风险>15% [盆腔淋巴结转移经验公式: $LN+ = 2/3 \text{ PSA} + (\text{Gleason Score} - 6) \times 10$], 建议预防性照射盆腔淋巴结引流区。

盆腔照射范围包括部分髂总、髂外、髂内及骶前淋巴结引流区, 闭孔淋巴结引流区。参照美国肿瘤放射治疗协作组织 (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) 共识指南, 具体范围为:



①起自 $L_5 \sim S_1$ 水平,即髂总血管远端、骶前淋巴结区近端。

②髂内、髂外血管外扩 7mm,避开肠道、膀胱、股骨头等。

③骶前淋巴结 ($S_{1,3}$) 后界为骶骨前,前界为骶骨前 1cm,避开肠道、膀胱、股骨头等。

④外淋巴结区终止于股骨头上缘(腹股沟韧带的骨性标志)。

⑤闭孔淋巴结终止于耻骨联合上缘。

(3) 常规分割处方剂量推荐:前列腺±部分精囊:每日照射剂量 1.8~2.0Gy,每周 5 次,处方剂量可依据危险度选择 76~81Gy,并建议使用每日 IGRT 技术。不具备条件的医院可适当降低总剂量,原则上不低于 70Gy。盆腔淋巴结引流区剂量:每日照射剂量 1.8~2.0Gy,每周 5 次,总量 45~50Gy。

3. 前列腺癌大分割放疗剂量推荐 单次 2.4~4Gy,每周 5 次,共治疗 4~6 周,强烈建议使用每日 IGRT 技术。

4. 危及器官限量,见表 23-2。

表 23-2 危及器官限量

直肠	$V50 \leq 40\%$	膀胱	$V50 \leq 30\%$	股骨头	$V50 \leq 5\%$
	$V60 \leq 30\%$		$V60 \leq 20\%$		$D_{\max} < 52\text{Gy}$
	$V66 \leq 20\%$		$V70 \leq 10\%$	小肠	$V50 \leq 5\%$
	$V70 \leq 10\%$	耻骨联合	$V70 \leq 25\%$		$D_{\max} < 52\text{Gy}$

【问题 7】在放疗期间该注意什么?

思路 1:规律饮食,适当运动。

思路 2:每周监测血常规,每月监测肝、肾功能。

思路 3:注意保护会阴区皮肤。

思路 4:随着放疗进行,会出现排尿和排便异常的症状,如尿频、尿急、尿痛等尿路刺激症状,夜尿增多及排尿困难,大便次数增多及里急后重等直肠刺激症状,以上为常见的放疗毒副反应,如有出现及时通知医生,可通过每日温水坐浴、直肠内应用痔疮膏等方法缓解。

知识点

RTOG 有关泌尿系统和直肠反应早期、晚期毒副反应的分级标准

泌尿系统早期/急性期反应分级标准

0 级:正常

1 级:排尿频率或夜尿;排尿困难,尿急,无须用药

2 级:排尿困难或夜尿少于每小时 1 次;排尿困难、尿急、膀胱痉挛,需局部用麻醉剂

3 级:尿频伴尿急和夜尿,每小时 1 次或更多;排尿困难,盆腔痛或膀胱痉挛,需定时、频繁地予麻醉剂;肉眼血尿伴或不伴血块

4 级:血尿需输血;急性膀胱梗阻,非继发于血块、溃疡或坏死

5 级:直接死于放射急性反应

泌尿系统晚期反应分级标准

0 级:无

1 级:轻度上皮萎缩;轻度毛细血管扩张(镜下血尿)

2 级:重度尿频;广泛毛细血管扩张,间断性肉眼血尿



3级:重度尿频和排尿困难,重度广泛毛细血管扩张(常伴瘀斑),频繁血尿,膀胱容量减少(<150ml)

4级:坏死/膀胱挛缩(容量<100ml),重度出血性膀胱炎

5级:直接死于放射晚期反应

直肠早期/急性期反应分级标准

0级:无变化

1级:排便次数增多或排便习惯改变,无须用药;直肠不适,无须镇痛治疗

2级:腹泻,需用抗副交感神经药(如止吐宁);黏液分泌增多,无须卫生垫;直肠或腹部疼痛,需镇痛药

3级:腹泻,需肠胃外支持;重度黏液或血性分泌物增多,需卫生垫;腹部膨胀(平片示肠管扩张)

4级:急性或亚急性肠梗阻,痿或穿孔;胃肠道出血需输血;腹痛或里急后重需置管减压,或肠扭转

5级:直接死于放射急性反应

直肠晚期反应分级标准

0级:无

1级:轻度腹泻,轻度痉挛,轻度直肠分泌物增多或出血

2级:中度腹泻或肠绞痛,排便>5次/日,多量直肠黏液或间断出血

3级:梗阻或出血,需手术

4级:坏死、穿孔,痿

5级:直接死于放射晚期反应

【问题8】该患者如何进行内分泌治疗?

思路:根据目前的循证医学证据,局限期高危病人需要连续进行2~3年的内分泌治疗,建议联合完全性雄激素阻断治疗(complete androgen blockade, CAB),即抗雄药物与 GnRHa 联合使用。

知识点

内分泌治疗的作用原理和常用药物(表 23-3)

下丘脑以一定的节律分泌促性腺激素释放激素(GnRH),GnRH 可以作用于腺垂体释放促性腺激素,包括黄体生成素(LH)和促卵泡激素(FSH)。LH 可作用于睾丸的 Leydig 细胞,从而激发睾酮的合成。FSH 可作用于睾丸的 Sertoli 细胞,促进睾酮转化为雄激素。90%~95% 睾酮来源于睾丸合成,另外 5%~10% 来源于肾上腺皮质醇及类固醇的转化。睾酮在 5- α 还原酶催化作用下转换为双氢睾酮(DHT)。DHT 与雄激素受体相结合调节性腺激素信号传导通路,导致生精和性成熟。因为雄激素是前列腺癌发生、发展和进展的源头,阻断睾酮的合成或作用即可治疗前列腺癌。持续给予 GnRH 类似物可以阻断 LH 和 FSH 的释放,从而达到阻断雄激素治疗前列腺癌的目的。

雄激素阻断治疗(androgen-deprivation therapy, ADT)指任何通过降低睾酮水平或阻断雄激素受体的方式使得雄激素受体不能被激活的治疗手段,包括手术去势、药物去势、抗雄药物治疗或以上方式的联合方案。其中抗雄药物是指能直接与雄激素受体结合,竞争性抑制睾酮及双氢睾酮与受体结合的药物。而抗雄药物与 GnRHa 联合使用被定义为联合 CAB,是目前最常用的方式。



表 23-3 前列腺癌内分泌治疗药物

药物名称	作用机制	适应证	短期副反应
GnRH 类似物	下调下丘脑 GnRH 受体, 导致 LH 水平以及下游睾酮水平降低	局限期、局部进展生化复发 远地转移前列腺癌	睾酮短期一过升高, 需辅以抗雄药物预防“肿瘤闪烁现象”。体重增加、潮热、盗汗、乏力、性欲降低
亮丙瑞林 戈舍瑞林 曲普瑞林 组胺瑞林			
GnRH 拮抗剂	直接抑制下丘脑 GnRH 受体	转移性前列腺癌	过敏、潮热、注射区疼痛、体重增加、肝酶升高
地加瑞克			
抗雄药	直接与雄激素受体结合、竞争性抑制其与睾酮和双氢睾酮的结合	与 GnRH 类似物联合使用 (CAB) 用于各期别前列腺癌	男性乳腺发育、乳房胀痛、肝酶升高
比卡鲁胺 尼鲁米特 氟他胺 恩杂鲁胺	同时还可以阻止雄激素受体转移到细胞核内		
CYP17 抑制剂	CYP17 抑制剂抑制由肾上腺和瘤内甾体类物质转化来的雄激素	进展期二线用药; 阿比特龙用于多西他赛化疗失败进展的前列腺癌	恶心、呕吐、肾上腺功能不全(需合用氢化可的松)、皮肤反应、肝酶升高、神经肌肉毒性
酮康唑 氨鲁米特 阿比特龙			

【问题 9】患者放疗结束后, 应对患者告知哪些内容?

思路: 该患者根治性放疗后 1 个月复查 PSA, 之后需定期随访 PSA, 目前国内建议 2 年之内每 3 个月检查 PSA, 5 年之内 6 个月检查一次, 之后每年一次。如 PSA 上升速度快或出现生化失败, 需行影像学检查。注意保护照射野内皮肤。终身保持软便。内分泌治疗期间注意服用钙剂和维生素 D, 以预防骨质疏松。

术后放疗

该病人初治方案选择了前列腺癌根治术。

【问题 10】术后哪些情况需要进行放疗?

思路: 术后放疗分为辅助放疗和挽救放疗。

术后 PSA 下降至测不出水平, 但符合 pT3~4、切缘阳性、GS8~10 至少一条的患者, 需要在手术的并发症如尿失禁得到基本改善后(最好一年之内)行辅助放疗。

生化失败定义为根治术后 PSA 未降到测不出水平, 或降至很低水平后连续 2 次升高的患者, 同时各种临床检查未见临床失败证据。生化失败者需尽快行挽救放疗。国内习惯将术后 PSA 升高超过 0.2ng/ml 界定为生化失败。

术后发现淋巴结阳性者可考虑放疗联合内分泌治疗。

【问题 11】前列腺癌术后放疗范围和剂量如何确定?

思路:

1. 术后照射范围(表 23-4)



表 23-4 前列腺癌术后 CTV 范围

耻骨联合上缘以下水平	
前界	耻骨联合后边界
后界	直肠前壁
下界	膀胱尿道吻合口向下 8~12mm, 若分辨不清, 可定为尿道球上方
侧方	闭孔内肌、肛提肌的内侧缘
耻骨联合上缘以上水平	
前界	膀胱后壁 1~2cm
后界	直肠系膜
上界	输精管断端水平或耻骨联合上方 3~4cm
侧方	侧方系膜(如果有包膜外侵犯, 范围应适当扩大至闭孔内肌)

2. 照射剂量 推荐术后常规分割照射剂量 64~70Gy, 单次 1.8~2Gy。

知识扩展或延伸问题

【问题 12】如果该患者放疗后出现生化复发, 下一步治疗方案有哪些?

思路:对于该患者, 如果放疗后出现生化复发, 首先应完善全身检查如全身骨扫描、MR 检查, 有条件者行 PET-CT, 查明有无局部复发或新发转移, 可针对病灶行局部治疗, 如手术、SBRT 等。下一步可调整内分泌治疗用药, 如果 PSA 仍然控制不理想, 考虑转化为雄激素非依赖性前列腺癌 (androgenic-independent prostate cancer, CRPC), 此时建议化疗。

知识点

放疗后生化复发的定义

使用 2006 年美国放射肿瘤学会 Phoenix 标准, 将 PSA 最低值基础上增加 $\geq 2\text{ng/ml}$ 定义为 PSA 生化复发。

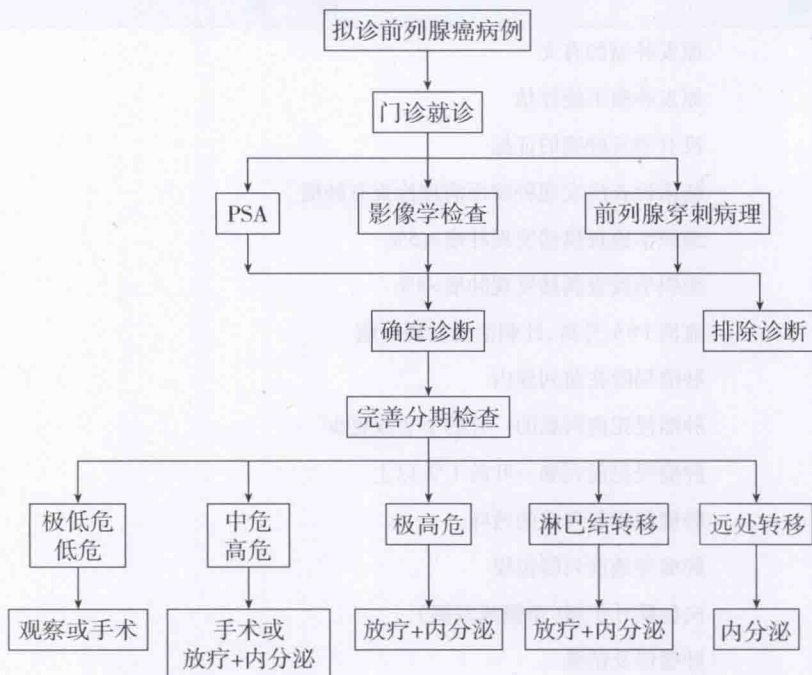
【问题 13】前列腺癌预后如何?

前列腺癌是男性老年疾病, 一般发展缓慢, 病程较长预后因素包括肿瘤分期、疗前 PSA 水平、Gleason 评分、淋巴结转移情况、远处转移情况。根据 2014 年中国发布的最大型癌症生存数据报告, 前列腺癌 5 年生存率为 53.8% (2003—2005 年)。美国 SEER 数据库最新数据显示其 5 年总体生存率高达 98.9% (2004—2010 年), 其中局限性病例 5 年生存率高达 100%, 而远处转移病人 5 年生存率仅有 28%。



知识点

前列腺癌诊断和治疗流程



(高献书)

参考文献

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin, 2013, 63:11-30.
2. Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez and Brady's Principle and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2013.
3. NCCN Prostate Cancer, Version 2. 2014.
4. A. Heidenreich, P. J. Bastian, J. Bellmunt, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. European Urology, 2013, 53 (1): 68-80.
5. The American Urological Association Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel Report On the Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update, 2007.
6. Ian Murchie Thompson, Richard Valicenti, Peter C. Albertsen, et al. AUA Adjuvant and Salvage Radiotherapy after Prostatectomy: ASTRO/AUA Guideline. J Urol, 2013, 190(2): 441-449.
7. Michalski JM, Lawton C, El Naqa I, et al. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(2): 361-368.
8. Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, et al. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. Radiother Oncol, 2006, 79(3): 259-269.
9. Lawton CA, Michalski J, El-Naqa I, et al. RTOG GU Radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 74(2): 383-387.



附录

2010 年第 7 版 AJCC 前列腺癌 TNM 分期

TNM 分期	标 准
T	原发肿瘤的有无
T _x	原发肿瘤不能评估
T ₀	没有原发肿瘤的证据
T ₁	临床检查未发现肿瘤而病理检查有肿瘤
T _{1a}	组织学检查偶然发现肿瘤≤5%
T _{1b}	组织学检查偶然发现肿瘤>5%
T _{1c}	血清 PSA 升高, 针刺活检发现肿瘤
T ₂	肿瘤局限在前列腺内
T _{2a}	肿瘤侵犯前列腺的一叶的 1/2 或更少
T _{2b}	肿瘤侵犯前列腺一叶的 1/2 以上
T _{2c}	肿瘤侵犯前列腺的两叶
T ₃	肿瘤穿透前列腺包膜
T _{3a}	向包膜外扩展(单侧或双侧)
T _{3b}	肿瘤侵及精囊
T ₄	肿瘤侵犯精囊以外的邻近组织并与之固定, 比如膀胱颈、外括约肌、直肠、肛提肌和(或)固定盆壁
N	有无淋巴结转移
N _x	局部淋巴结不能评估
N ₀	无局部淋巴结转移
N ₁	局部淋巴结转移
M	有无远处转移
M _x	不能评价是否有远处转移
M ₀	无远处转移
M ₁	远处转移
M _{1a}	非区域淋巴结转移
M _{1b}	骨转移
M _{1c}	其他部位转移±骨转移

前列腺癌复发风险分级(NCCN)

临床分期	局限期			极高危	转移性
	低危	中危	高危		
tPSA(ng/ml)	<10	10~20	>20	/	/
Gleason 评分	2~6	7	8~10	/	/
临床分期	T ₁ ~T _{2a}	T _{2b} ~T _{2c}	T _{3a}	T _{3b} ~T ₄	N ₁ 和(或)M ₁

注:极低危:T_{1c};GS≤6;PSA<10ng/ml;穿刺活检<3 针阳性,每针肿瘤所占≤50%;PSA 密度<0.15ng/(ml·g)

第二十四章 膀胱癌

膀胱为囊状肌性脏器,排空状态下位于真骨盆内,充盈状态下特别是尿潴留时可伸展到腹腔。大体解剖上,膀胱分为尖部、上表面、两下侧面、底部或后表面以及颈部。膀胱属于腹膜间位器官,上表面常有肠管存在,因此膀胱的充盈状态对放疗计划的制订至关重要。膀胱壁分为四层,由内向外分别是黏膜层、黏膜下层、肌层和浆膜层。

90%以上的膀胱肿瘤是尿路上皮癌,鳞状细胞癌占5%左右,但是鳞癌分化都较差,已知埃及血吸虫病可导致鳞癌。小细胞癌罕见,但是对放化疗敏感,治疗同肺小细胞癌。其他病理类型包括黑色素瘤、癌肉瘤和腺癌。

2014年,美国预计新发膀胱尿路上皮癌74 690例。2012年统计数据显示,我国膀胱癌发病率为 $6.61/10^5$,死亡率 $2.60/10^5$ 。诊断时中位年龄>70岁。男女之比约3:1,这可能与男性吸烟多有关。诊断时约20%的患者已发展为肌层浸润型。约8%的患者诊断时已出现远处转移,最常转移的器官是骨、肺脏和肝脏。

膀胱最常见的发病风险因素包括:①吸烟;②慢性刺激(尿路结石、尿路感染等);③化学物(环磷酰胺、甲萘胺、联苯胺等);④放疗史;⑤埃及血吸虫病(与膀胱鳞癌有关)。

【诊疗过程】

- (1) 详细询问发病时间、过程、伴随症状及相关病史。
- (2) 查体时要重点就泌尿系统进行检查,排除其他良性病变可能引起的血尿。
- (3) 进行尿细胞学检查或膀胱镜检查,有条件可以行FISH(检测染色体畸变),膀胱镜既可观察膀胱内情况,也可病理活检。
- (4) 通过盆腔增强MRI、泌尿系统增强CT等检查评价肿瘤侵犯的深度、淋巴结转移及其他尿路上皮组织的情况。
- (5) 根据具体病期选择胸部CT、腹部CT、脑MRI、全身骨扫描或PET/CT评价全身情况。
- (6) 整理所有临床及检查资料,进行多学科诊疗会诊(MDT)讨论,制订适当的治疗策略与方案。
- (7) 非肌层浸润型膀胱癌(non muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)以经尿道膀胱肿瘤切除术(trans urethral resection of bladder tumor, TURBT)为主;肌层浸润型膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)可以选择手术或保留膀胱放射治疗为基础的综合治疗。
- (8) 疗效评价,定期随访。

【临床关键点】

- (1) 膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤。
- (2) 膀胱镜是诊断和治疗膀胱癌最常用的工具。
- (3) 根据肌层是否受累,将膀胱癌分为肌层浸润型和非肌层浸润型。
- (4) 盆腔MRI有利于评价膀胱肿瘤局部浸润范围和盆腔淋巴结转移情况。
- (5) 根治性膀胱切除术±代膀胱术是治疗膀胱癌最常用的治疗手段。
- (6) 同步放化疗为主的保留膀胱治疗可以取得与手术相当的生存率,且70%以上的患者保留了正常的膀胱功能。



(7) 根治性放射治疗是治疗膀胱癌的有效手段。

临床病例

患者男,76岁,主诉“反复肉眼血尿1月余”。

1月余前,患者无诱因出现反复肉眼血尿,全程、无痛,伴轻度尿频、尿急,无发热、腰腹痛症状。膀胱镜检提示:膀胱左后壁巨大溃疡型肿物,浸润性生长,侵及膀胱全层,质脆,触之易出血。病理活检:高级别尿路上皮癌G2,侵犯肌层。

腹部查体:盆腔耻骨联合上方可触及质硬肿块,可移动;未诉明显压痛、反跳痛,双侧输尿管走行区无叩击痛。

【问题1】膀胱癌患者常见的临床表现是什么?

思路:膀胱癌最常见的临床表现是无痛性血尿,伴或不伴尿路刺激症状。血尿可以是肉眼血尿或镜下血尿。

知识点

1. NMIBC 病变主要表现为无痛性血尿,有时可伴尿路刺激症状。
2. MIBC 病变除了无痛性血尿之外,常常伴随可反映疾病进展的症状。尿道梗阻可引起肾窝区疼痛,特别是急性梗阻时,患者易出现急性尿路感染,甚至脓毒血症;肿瘤侵犯邻近组织器官可引起盆腔局部疼痛、排便习惯改变、便血或阴道出血等。
3. 转移病变可引起其他部位临床表现。广泛的淋巴结转移可引起患侧下肢水肿,远处转移至肝、肺或骨可引起相应的器官损害表现。

【问题2】该患者还需要完善哪些检查?

思路:盆腔增强 MRI 评价肿瘤侵犯的范围,以及盆腔是否有肿大淋巴结;泌尿系增强 CT 一方面可以评价双侧肾盂输尿管情况,除外占位可能,另一方面评价腹腔淋巴结转移情况及腹部其他器官转移;胸部 CT 评价胸部远处转移情况;有条件也可以行 PET/CT 检查,既可以判断膀胱内肿瘤范围、盆腔淋巴结情况,也可以显示其他远处转移情况。

常规化验室检查:血常规、肝肾功能。

知识点

1. 一旦怀疑膀胱癌,首先应做的是尿细胞学检查或膀胱镜检查,有条件行 FISH 检查。经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)既是诊断的关键方法也是治疗的重要手段。TURBT 后肿物的存在与否是判断患者预后的重要指标。切除标本有助于判断肌层是否受累,这是是否需要进一步检查的重要参考。
2. NMIBC 或原位癌(CIS),通常不需要进一步影像学检查,膀胱镜是主要的治疗和监测手段。
3. MIBC、广泛的 CIS 或 G3 病变时,需要完善的检查有腹盆腔 CT、MRI,胸 CT。
4. 如果有骨转移的临床表现如碱性磷酸酶升高、骨痛等,应该进行核素骨显像。
5. 需要注意的是,TURBT 术后改变与肿瘤外侵有时在影像学上难以分辨,这时应结合病史整体判断。



门诊影像学检查及化验室检查

该患者门诊进行了盆腔增强 MRI、泌尿系增强 CT、胸部 CT 平扫,以及血常规、肝肾功能检查。

盆腔 MRI:膀胱左后壁不均匀增厚,局部膀胱外壁毛糙,周围可见多发小血管形成,DWI 呈高信号,增强扫描明显强化。

泌尿系增强 CT:膀胱内占位病变,明显强化;双肾皮质灌注良好,双侧肾盂输尿管未见占位病变;腹盆腔未见明显肿大淋巴结。

胸部 CT:未见转移病灶。

【问题3】该患者的分期如何?

思路:结合患者体格检查(可移动盆腔肿块)、TURBT 结果(侵犯肌层)与影像学检查(盆腔 MRI 所见)结果,患者临床分期 cT3N0Mx。

知识点

1. 临床分期 原发肿瘤的评估主要手段是双合诊。膀胱壁增厚、可移动肿块提示 T3 分期,固定肿块提示 T4 分期。利用影像学手段判断肿瘤外侵范围和淋巴结转移也应该被吸纳进来。肾盂尿路造影评价上尿路情况。远处转移的评价手段包括胸腹影像学检查和骨扫描等。

2. 病理分期 病理显微镜检查和确证必不可少,然而,准确的分期需要全膀胱切除和淋巴结清扫。

3. 临床上常用的 TNM 分期采用 2010 年第 7 版 AJCC 分期,见附录。

【问题4】患者膀胱肿物的组织病理学分级如何?

思路:该患者的组织病理学分级:G3,部分 G2,高级别尿路上皮癌。

知识点

组织学分级是判断肿瘤复发或侵袭能力的重要指标之一。临床上广泛采用的两种分级系统如下:

1. 分级采用 2004 年 WHO/ISUP 修订后的分级系统

- 低度恶性乳头状上皮内瘤变
- 低级别尿路上皮癌
- 高级别尿路上皮癌。

2. 1973 年 WHO 颁布的分级系统

- G1:高分化尿路上皮癌
- G2:中分化尿路上皮癌
- G3:低分化尿路上皮癌

【问题5】患者盆腔淋巴结转移概率如何?

思路:该患者盆腔淋巴结转移概率约 26%。

知识点

2001 年 Stein JP 等分析了 1054 例手术治疗的 T0~4 膀胱癌患者,分析发现淋巴结转移概率如下:



T0~1:	5% (19/421)
T2:	18% (21/115)
T3a:	26% (35/133)
T3b:	46% (113/248)
T4:	42% (58/137)
总体:	24% (246/1054)

住院后治疗

患者住院后经过多学科联合查房讨论,诊断为膀胱癌 G2 高级别尿路上皮癌 cT3N0Mx III 期。

【问题 6】治疗决策的制订

思路 1: 治疗决策的制订需要综合考虑各因素,主要有肿瘤分期、主要(紧急)临床表现、患者身体状况、有无严重内科合并症、现有治疗手段的疗效及副作用,以及患者对手术、化疗的耐受性和意愿等。

思路 2: 患者年龄偏大,手术可能有风险且不能保留膀胱,患者拒绝根治性手术,综合考虑后患者选择以放射治疗为基础的保留膀胱综合治疗手段。

知识点

1. 根治性膀胱切除术±代膀胱成形术是治疗膀胱癌的根治性手段之一,优势在于可以完整切除肿瘤,联合或不联合盆腔淋巴结清扫术,明确病理分期;不足之处在于患者无法保留原有的膀胱,且对患者年龄、身体状况要求较高,手术治疗相关文献显示入组患者中位年龄在 66 岁左右。

2. 以放射治疗为基础的保留膀胱综合治疗是膀胱癌的又一根治性治疗手段。不仅可以取得与手术相当的生存期,而且 2/3 长期生存的患者能够保留完整膀胱功能。放射治疗相关文献入组患者中位年龄 75 岁左右,最高年龄可达 90 岁。

【问题 7】以放射治疗为基础的保留膀胱综合治疗如何实施?

思路 1: 保留膀胱的治疗是以放射治疗为基础的综合治疗。目前国际上主要有两种治疗模式:美国模式和英国模式。

美国模式主要流程如下(图 24-1):最大限度 TURBT+同步放化疗(铂类为基础)+疗程间膀胱镜评价。疗程间膀胱镜评价肿瘤缩小或非浸润病变,继续完成后续放化疗,序贯化疗。如果局部复发非浸润性病变(Tis、Ta、T1),可以考虑 TURBT 或膀胱内灌注;孤立浸润性病变复发而无全身转移时,可考虑挽救手术±化疗。

英国模式主要流程如下(图 24-2):放射治疗被认为是与手术同等重要的根治手段。TURBT 得到诊断和分期后,患者可以选择手术,或新辅助化疗,或放射治疗。放射治疗常用的剂量全膀胱 64Gy/32 次,55Gy/20 次,放射治疗后膀胱镜定期随访监测,局部复发选择挽救手术。

思路 2: 放射治疗的全过程包括疗前准备、模拟定位、靶区勾画、计划设计、计划验证、实施计划、质量控制和质量保证、疗效评价以及随访观察等。

疗前准备需要明确告知患者及家属放射治疗的主要目的,治疗过程中可能出现各种早期、晚期副作用,同步化疗情况及化疗副作用,并签署放射治疗、化疗知情同意书。

模拟定位注意事项:

1. 患者定位和治疗时体位应一致;平卧,双上肢交叉抱于胸前;固定膝、踝关节,保证体位的



可重复性。

2. 排空直肠;必要时使用缓泻剂。
3. 定位扫描前 15 分钟排空膀胱。
4. 正常呼吸状态下,CT 扫描层厚 3~5mm;扫描范围:自坐骨结节到 L₃水平。
5. 同一位位建议平扫与增强扫描动脉期各一套 CT 图像,并把两套图像在治疗计划系统处融合。
6. 体表标志线应该在腹下股上区域,选择皮肤移动度较少的部位。

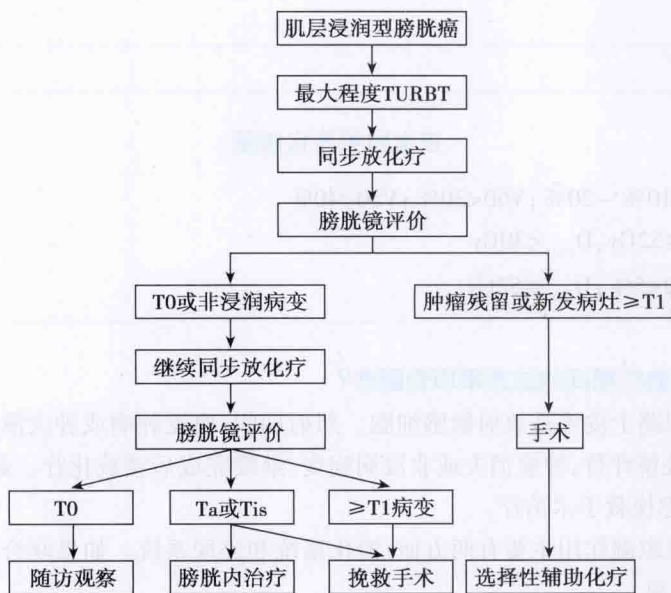


图 24-1 美国模式主要流程

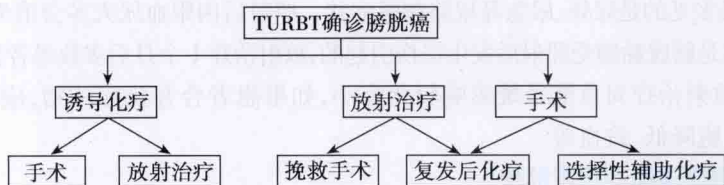


图 24-2 英国模式主要流程

【问题 8】放射治疗的技术、照射范围及剂量如何确定?

思路 1: 照射技术主要有两种:三维适形放射治疗和调强放射治疗。三维适形放射治疗技术是最常用的照射技术,相比较而言,调强放射治疗技术能更好地减少正常膀胱壁受照射,盆腔肠道受照也减少,不良反应较轻,有利于放射治疗后正常膀胱功能的恢复。

思路 2: 美国模式参考照射范围与剂量:全膀胱 40~45Gy,包括或不包括盆腔,肿瘤局部 66Gy。RTOG 0524 采用的照射模式:盆腔 39.6Gy/22f,全膀胱 50.4Gy/28f,肿瘤局部 64.8Gy/36f。

英国模式:全膀胱照射 64Gy/32 次;55Gy/20 次。

知识点

1. GTV 难以精确定,需要结合 CT、MRI、TURBT 或 PET/CT 等结果。TURBT 后植入基准标记物或注入碘油有助于确定肿瘤位置和辅助图像引导放射治疗(IGRT)。

2. 计划和治疗时,膀胱保持排空,最大限度减少膀胱位移并且尽可能减小照射范围。残余尿明显时应考虑尿管导尿,但是可能会增加泌尿系毒性。



3. 影像学盆腔淋巴结阴性时,是否行常规预防照射尚无数据支持。BC2001 试验中,盆腔淋巴结复发率同步放化疗组仅 3%,单纯放射治疗组仅 6%。

4. 美国模式照射范围 CTV1(盆腔)包括髂总血管分叉以下的盆腔淋巴引流区(髂内、髂外、闭孔、膀胱周)、膀胱、前列腺;CTV2 指全膀胱;GTV 是指影像学手段、膀胱镜确诊的任何膀胱肿瘤。PTV 根据各自单位实测值进行外扩。

5. 英国模式照射范围 PTV 为全膀胱 1.5cm(肿瘤无膀胱外侵犯)或 2cm(肿瘤有膀胱外侵犯)。

知识点

正常组织器官限量

直肠:V70<10%~20%;V60<30%;V50<40%

小肠: $D_{\max} \leq 52\text{Gy}$, $D_{\text{mean}} < 30\text{Gy}$

股骨头:V50<5%; $D_{\max} \leq 52\text{Gy}$

【问题 9】放射治疗期间的注意事项有哪些?

思路 1:膀胱尿路上皮癌是放射敏感细胞。照射期间,原发肿瘤或肿大淋巴结会缩小,45~50Gy 左右进行膀胱镜评价,肿瘤消失或非浸润病变,继续完成后续放化疗。如肿瘤残留或进展或新发肿瘤,可考虑挽救手术治疗。

思路 2:正常组织副作用主要有两方面:消化系统和泌尿系统。如果联合化疗,血液系统副作用也应该得到重视。

消化系统:排便次数增多、里急后重。肠道黏膜照射后发生充血、水肿、吸收减少,以及对刺激敏感所致。绝大多数局限于 1~2 级消化道反应(RTOG 副作用分级标准)。

泌尿系统:最多见的是尿频、尿急等尿路刺激症状。照射后肉眼血尿大多会消失,但是尿路刺激症状仍会持续,这是膀胱黏膜受照射后发生损伤引起的,放射治疗 1 个月后多数患者会明显缓解。

血液系统:放射治疗对血液系统影响较化疗小,如果患者合并化疗药物,应密切监测血象。主要表现为白细胞降低、贫血等。

【问题 10】治疗过程的质量监控?

思路:治疗计划实施之前需要验证,符合要求后方可执行。理想的状态是每日图像引导放射治疗(Daily IGRT),可是现实中存在困难。多数临床中心采取的折中方式为:每三天或每周一次图像引导,可以选择电子射野影像装置(EPID)或锥形束 CT(CB-CT)。

【问题 11】患者的疗效评估和随访观察?

思路:同步放化疗结束 1 个月后,建议患者评价肿瘤情况。肿瘤消失,定期随访观察,局部复查项目包括:膀胱镜检查、盆腔增强 MRI 或 CT。一般要求头 2 年每 3 个月复查 1 次,第 2~5 年 6 个月复查 1 次,超过 5 年每年复查 1 次;肿瘤为 Ta 或 Tis,可考虑 TURBT 或灌注等膀胱内治疗;如果肿瘤残留、进展、新发病灶可以评价挽救手术的可能性,或者选择辅助化疗。

【问题 12】膀胱癌患者的预后?

知识点

单纯放射治疗 MIBC 的 5 年生存率 30%~34%,10 年生存率 18% 左右。同步放化疗方案多数患者耐受良好,加入化疗增加了 1~2 级急性毒性反应,并没有增加 3~4 级急性毒性反应,也没有增加晚期毒性反应。同步放化疗 MIBC 的 3 年生存率 60%~80%,5 年生存率达 50%~56%,5 年膀胱保留率达 43%~47%。



知识扩展或延伸问题

【问题 13】放射治疗与手术的关系？

思路：一直以来，放射治疗都是治疗膀胱癌的主要治疗手段之一。然而，放射治疗的使用全球范围差异明显，美国使用率 10% 左右，而英国使用率超过 50%。迄今为止，还没有关于手术和放射治疗的随机对照研究，因此，所有手术与放射治疗疗效对照的数据都是间接推测的。美国的医生更加倾向手术，且把同步放化疗仅用于临床试验，这种观点仅仅是出于传统和临床习惯，而非任何切实可靠的对照研究数据。

多项研究已证实，以放射治疗为基础的保留膀胱综合治疗手段可以取得与手术相当的生存率，且生存的患者 2/3 保留了完整的膀胱功能。

放射治疗后膀胱内复发的患者应该选择挽救手术。因此，放疗后挽救手术的安全性和生存情况如何呢？关于这个问题还没有对照研究数据证实，然而，英国的外科医生在这方面有着丰富的临床经验，他们认为无论是化疗还是放疗都不会影响挽救手术的疗效，挽救手术与手术相比长期生存相当。

事实上，放射治疗与手术并不是竞争的，而是相互补充的关系。例如，如果患者除了浸润癌还存在广泛的 CIS，这时放射治疗的疗效通常较差，最终需要挽救手术。许多手术耐受差的患者如老年、肥胖、糖尿病、麻醉高风险，以及强烈要求保留膀胱的患者，却可以从放射治疗中得到更大获益。随着膀胱癌中位诊断年龄的提高，相信会有更多的患者选择保留膀胱的治疗手段。

【问题 14】NMIBC 的治疗选择？

思路：80% 左右的膀胱癌是 NMIBC，主要是指 T 分期里的 Tis、Ta 和 T1 病变。TURBT 后复发率高达 70%，更为重要的是高达 15% 的患者会进展为 MIBC。TURBT+膀胱内灌注治疗是常用的治疗手段，常用的灌注药物有米托蒽醌 C、表柔比星和 BCG。对于反复复发或进展的患者，应该选择手术或同步放化疗或根治性放射治疗。

【问题 15】放射治疗与化疗的联合现状？

思路：在多种肿瘤中，同步放化疗疗效优于单纯放射治疗。这是由于化疗药物有放疗增敏作用，可以增强放射线对肿瘤细胞的杀伤作用，另一方面，化疗可以清除微小转移灶。在膀胱癌中，已经确认具有放疗增敏作用的化疗药物有：顺铂、5-Fu、紫杉醇、5-Fu/米托蒽醌 C、吉西他滨等。

【问题 16】术前放射治疗的意义？

思路：术前放射治疗可以取得与术前化疗相近的 CR 率，随着放射治疗技术和手术技巧的进步，以及吉西他滨出现后的化疗发展进入 10 余年的平台期，我们应该积极开展随机对照临床研究，重新评价术前放射治疗的价值。

【问题 17】术后放射治疗的意义？

思路：关于术后放射治疗的随机对照研究数据较少。目前，术前放射治疗的适应证：切缘阳性、肿瘤外侵高复发风险、姑息性肿瘤切除。随着放射治疗技术的进步，新辅助化疗的广泛使用，可能形成一种新辅助化疗+手术+术后放射治疗的新型治疗模式。

【问题 18】其他膀胱肿瘤的治疗？

思路：鳞癌罕见，不过常见移行细胞癌含有鳞癌成分。鳞癌局部复发多见，术后应行放射治疗。脐尿管腺癌罕见，局部病变时手术为主要治疗手段。许多患者诊断时常见远处转移，但是还没有标准的化疗方案。癌肉瘤更为罕见，预后也较差。小细胞癌容易远处转移，但对化疗敏感。治疗可以参考肺小细胞癌，全脑预防的意义还不清楚。

**【问题 19】化疗概况?**

思路:50% 以上的 MIBC 患者会发生远处转移。膀胱癌对化疗敏感,对多种化疗药物都有良好反应。顺铂的肾毒性限制了在膀胱癌中的应用,新型的肾毒性小的化疗药物可以选择多烯紫杉醇、吉西他滨、卡培他滨等单药或联合用药。联合化疗疗效确切,可以使肿瘤缩小甚至消失,症状得以控制。中位随访 12~14 个月,总反应率达 70%。化疗药物首先是在转移的患者中使用,后来进行了新辅助、辅助临床试验。然而,尽管试验进行了 30 余年,仍有许多亟须回答的疑问,如辅助化疗、最佳的二线化疗等。

【问题 20】新辅助化疗的意义?

思路:新辅助化疗 CR 率约 30% 左右。新辅助化疗的使用主要基于两方面考虑:一方面,改善微转移患者的生存率;另一方,缩小肿瘤体积有利于放射治疗替代手术达到保留膀胱的目的。新辅助化疗的缺点就是,如果患者对化疗没有反应,可能推迟患者根治性治疗时间,错失根治性手术的机会或不适合根治性保留膀胱的治疗。需要注意的是,约 2/3 的膀胱癌患者为高龄、多种合并症、肾功能差,不适合新辅助化疗。然而,一般情况下,适合手术的患者都适合化疗。

【问题 21】远处转移患者的化疗?

思路:患者出现远处转移,全身联合化疗可能延长生存。膀胱癌化疗客观反应率 12%~73%,完全缓解率 0~35%。目前,对于晚期或转移的膀胱癌患者,一线推荐的化疗方案有 GC、MVAC 以及高剂量 MVAC 联合集落刺激因子支持治疗。

(高献书)

参考文献

1. Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez and Brady's Principle and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2013.
2. Boris Hristow, Steven H. Lin, John P. Christodouleas. Radiation Oncology A Question-Based Review. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
3. John P. Stein, Gary Lieskovsky, Richard Cote, et al. Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results in 1054 Patients. J Clin Oncol, 2001, 19(3): 666-675.
4. Parsons JT, Million RR. Planned preoperative irradiation in the management of clinical stage B2-C (T3) bladder carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988, 14(4): 797-810.
5. Duncan W, Quilty PM. The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage X-ray therapy. Radiother Oncol, 1986, 7(4): 299-310.
6. Donald S. Kaufman, Kathryn A. Winter, William U. Shipley, et al. Phase I - II RTOG Study (99-06) of Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Transurethral Surgery, Paclitaxel, Cisplatin, and Twice-daily Radiotherapy Followed by Selective Bladder Preservation or Radical Cystectomy and Adjuvant Chemotherapy. UROLOGY, 2009, 73(4): 833-837.
7. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. J Clin Oncol, 1997, 15(3): 1022-1029.



附录

2010 年 AJCC 第 7 版 TNM 分期

T 分期	
Tx	原发肿瘤不能评估
T0	无肿瘤
Ta	非浸润乳头状癌
Tis	原位癌
T1	浸润上皮下结缔组织
T2	浸润肌层
pT2a	浸润浅肌层(内 1/2)
pT2b	浸润深肌层(外 1/2)
T3	浸润膀胱外组织
pT3a	镜下浸润
pT3b	肉眼浸润
T4	浸润前列腺、精囊腺、子宫、阴道、盆壁、腹壁
pT4a	前列腺、子宫、阴道
pT4b	盆壁、腹壁
N 分期(区域淋巴结是指主动脉分叉以下的盆腔淋巴结)	
Nx	淋巴结不能评估
N0	没有区域淋巴结转移
N1	单一区域淋巴结转移(腹下、闭孔、髂外或骶前淋巴结)
N2	多区域淋巴结转移(腹下、闭孔、髂外或骶前淋巴结)
N3	髂总淋巴结转移
M 分期	
M0	无远处转移
M1	远处转移
TNM 分期(解剖/预后分期)	
0a 期	TaNOm0
0is 期	TisNOm0
I 期	T1NOm0
II 期	T2a ~ bNOm0
III 期	T3a ~ 4aNOm0
IV 期	T4bNOm0
	任何 T N1 ~ 3 M0
	任何 T 任何 N M1

第二十五章 肾盂癌、输尿管癌

肾脏为分布于腹膜后大致对称的一对器官,内侧与腰肌平行走行。肾长约 11 ~ 12cm。双肾常从 T₁₂ 延伸至 L₃ 水平。左肾较右肾稍高。肾脏包括肾皮质和肾髓质,肾乳头开口于肾小盏,肾小盏汇合于肾盏并最终流入肾盂。在肾盂输尿管结合处延伸为输尿管,输尿管沿腰大肌外侧缘走行,最终汇入膀胱三角区。本节主要探讨肾盂癌、输尿管癌。

肾盂输尿管癌(上尿路移行细胞癌)占肾肿瘤的 7%。男性患肾盂癌的概率为女性的 2 ~ 3 倍,发病高峰约在 50 ~ 60 岁。其发病与吸烟密切相关。上尿路肿瘤常播散至原发肿瘤部位的近端或远端,多数为移行细胞乳头状瘤。

【诊疗过程】

(1) 病史:详细询问患者的发病过程和是否有全程无痛性肉眼血尿、腰背钝痛或绞痛、膀胱刺激征等相关病史,诊疗情况,目前状况等。体格检查时体征常不明显。

(2) 全血细胞计数、肝肾功能、尿细胞学检查,判断是否贫血、肾功能是否正常、是否有血尿等。

(3) 上尿路检查:如静脉尿路造影(IVP)、逆行性肾盂摄影、输尿管镜检查、CT、MRI(增强与否取决于是否伴有肾功能不全)等。

(4) 膀胱镜检查以排除膀胱肿瘤。

(5) 胸部 CT 排除肺部转移;如果有颅内症状(如感觉、运动及神经认知功能的改变),行头颅 MRI。

(6) 如果有临床指征(如骨痛),行核素骨显像检查。

(7) 搜集和整理好以上检查资料,明确分期和一般状况评估。

(8) 标准术式是切除患肾及全长输尿管,包括输尿管开口部位的部分膀胱。

(9) 根据情况(如 T 分期、淋巴结转移情况及病理分级)选择术后放化疗。

(10) 治疗后进行疗效评价,定期随访。

【临床关键点】

(1) 肾盂输尿管癌的主要症状为肉眼或镜下血尿。

(2) 肾盂输尿管癌的主要预后因素为初始分期及病理分级。根据 7 版 AJCC 分期,IV 期者长期生存仅为 10.2%。高级别肿瘤及高转移率与低生存率相关。

(3) 肾盂输尿管肿瘤多数为移行细胞乳头状瘤,由于解剖等原因常播散至原发肿瘤部位的近端或远端。

(4) 淋巴结转移与原发肿瘤的病理分级有关,低级别肿瘤转移倾向低。

(5) 增强 CT/MRI 有助于判断 T 分期和淋巴结转移情况。由于肿瘤的播散性,因此有必要行输尿管镜、膀胱镜检查。无法得到组织学标本时,尿细胞学检查可协助判断病理分级。

(6) 根治性肾输尿管切除术是大多数肾盂输尿管癌患者的初次治疗手段,包括清除 Gerota 筋膜包含的器官组织、同侧输尿管及输尿管膀胱开口部。淋巴结清扫的意义尚不明确。

(7) 肾脏保留性外科手术仅适用于低级别、低期别、单发肿瘤者,且由于肾功能差,或对侧肾阙如不能行根治术。保留性手术后必须进行术后放疗。

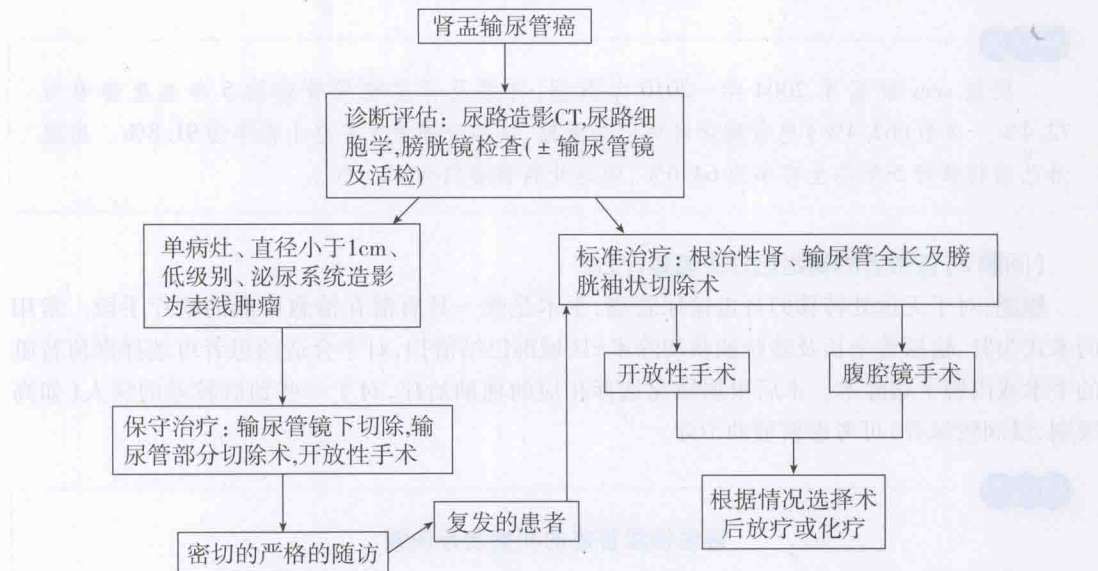


(8) pT3, pT4 或淋巴结阳性者,辅助放疗可以提高生存。

(9) 术后放疗的范围应包括肾窝、输尿管走行区及输尿管入口处的膀胱三角区。照射野可延伸至可能发生转移的腔静脉旁和主动脉旁淋巴结。

(10) 放疗剂量:CTV 给予 45 ~ 50Gy, 1.8 ~ 2Gy/f。

肾盂输尿管癌诊疗流程



临床病例

患者男, 71 岁。因“无痛性肉眼血尿 3 个月”就诊。

3 个月前无明显诱因出现肉眼血尿, 后出现轻度尿频、尿急, 无尿痛、腰部疼痛, 无发热等。近 1 周频繁加重。余无异常。

查体: 一般情况可, KPS 80 分, 身高 166cm, 体重 73kg。双肾区无异常隆起, 无叩击痛; 双侧输尿管走行区压痛, 耻骨上区无压痛。

辅助检查: 腹部 CT 增强 (图 25-1): 右肾盂管壁可见软组织密度, 增强扫描可见明显强化, 近端肾盏扩张, 右肾灌注减低, 分泌期未见对比剂进入。右肾中极可见一楔形软组织密度灶, 大小约 2.1cm×2.6cm×3.6cm, 增强扫描可见不均匀强化, 考虑右肾受侵犯可能性大。未见明显肿大淋巴结。

右输尿管镜活检术后病理回报: 右肾盂高级别浸润性尿路上皮癌。

胸部 CT 未见明显异常, 膀胱镜检未见肿瘤。



图 25-1 腹部 CT 增强 (延迟相)

注: 上尿路肿瘤可能播散至远端部位并出现多发癌灶。膀胱镜、输尿管镜检查有助于判断多发癌灶及部位, 并可明确病理分级, 但上段输尿管癌以及低级别癌容易漏诊, 出现假阴性。

**【问题1】该患者明确的诊断及临床分期是什么？**

思路：肾盂输尿管癌的典型症状为全程无痛性肉眼血尿，该患者因无痛性肉眼血尿入院，CT图像显示肾盂占位，且输尿管镜活检病理明确为尿路上皮癌。考虑右肾实质受侵犯，未见淋巴结转移，且无远处转移证据，根据7版AJCC分期，该患者为右肾盂移行细胞癌，cT3N0M0（AJCC 2010版，见附录）。

知识点

根据seer数据库2004年—2010年数据，肾癌及肾盂输尿管癌的5年总生存率为72.4%。多数（62.4%）患者确诊时处于局限期，该部分患者5年总生存率为91.8%。出现淋巴结转移者5年总生存率为64.6%，而远处转移者仅为12.1%。

【问题2】该患者的初始治疗决策是什么？

思路：对于无远处转移的肾盂输尿管癌，手术是唯一具有潜在治愈可能的治疗手段。常用的术式为肾、输尿管全长及膀胱袖状切除术±区域淋巴结清扫，对于合适的患者可选择保留肾脏的手术或内镜下切除术。术后根据情况选择相应的辅助治疗，对于一些预后较差的病人（如高级别、浸润较深者）可考虑新辅助治疗。

知识点**肾盂输尿管癌的初始治疗决策****1. 肾盂癌****(1) 远处未转移者**

1) 低级别：可选择肾、输尿管全长及膀胱袖状切除术或保留肾脏的手术或内镜下切除±膀胱灌注[化疗药物或BCG(卡介苗)]。

2) 高级别、体积较大、侵犯肾实质者：肾输尿管全长及膀胱袖状切除术+区域淋巴结清扫，可考虑新辅助化疗。

(2) 远处转移者：化疗。**2. 输尿管癌****(1) 上段的输尿管癌**

1) 高级别：肾输尿管全长及膀胱袖状切除术+区域淋巴结清扫；

2) 低级别：内镜治疗。

(2) 中段输尿管癌

1) 体积小、低级别：可选择内镜切除术，输尿管肿瘤切除及端端吻合术或者肾、输尿管全长及膀胱袖状切除术±区域淋巴结清扫；

2) 高级别：肾输尿管全长及膀胱袖状切除术+区域淋巴结清扫+新辅助化疗。

(3) 下段输尿管癌：远端输尿管切除术+再植，内镜切除，对于高级别肿瘤采用肾输尿管全长及膀胱袖状切除术。可考虑新辅助化疗。

住院后治疗

患者明确诊断后行腹腔镜下根治性肾、输尿管切除+髂外淋巴结清扫术，术后病理示：(右)肾盂浸润性移行细胞癌G3(高级别尿路上皮癌)，大小约3.8cm×1cm×0.8cm。可见脉管浸润，侵犯肾盂周围脂肪及肾实质，pT3，肾盂黏膜被覆上皮可见原位癌。手术断端未见癌。部分肾组织萎缩，间质可见慢性炎细胞浸润。淋巴结未见癌转移。



【问题3】术后如何决定治疗决策？术后放疗适应证有哪些？

思路：肾盂输尿管癌的治疗中，术后放疗一直在应用，对于 pT3、pT4 或者 N+者，行术后放疗可提高局控率和生存率，尤其是与化疗联合时。尚需更多询证医学证据。

【问题4】放疗靶区如何设计？处方剂量？

思路：CTV 应包括肾窝、输尿管走行区及输尿管入口处的膀胱三角区。照射野可延伸至可能发生转移的腔静脉旁和主动脉旁淋巴结。放疗剂量上，CTV 给予 45 ~ 50Gy, 1.8 ~ 2Gy/f。多发阳性淋巴结或切缘阳性，建议追加 5 ~ 10Gy。对于无法切除或肉眼残留病变，需更高的照射剂量(图 25-2)。

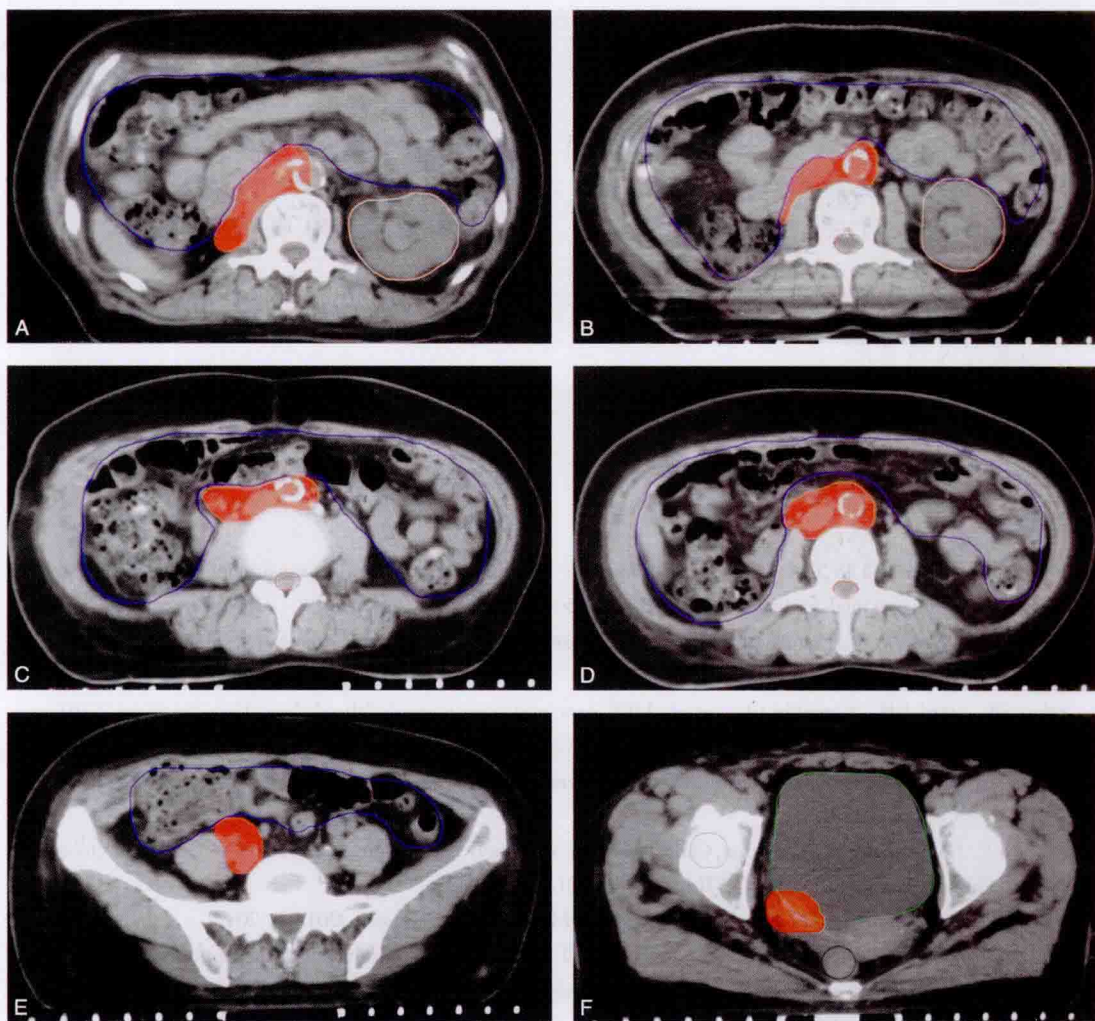


图 25-2 CTV 勾画范围

A、B. 肾窝；C、D. 腔静脉旁和主动脉旁淋巴结；E. 输尿管走行区；F. 输尿管膀胱入口处

【问题5】正常器官的剂量限制？

思路：对于术后残余肾以及双肾都保留者目前均无明确的放疗剂量限制。对具有两个正常肾脏的患者，临床正常组织效应量化分析 (QUANTEC) 肾脏肿瘤专家组推荐双侧肾脏剂量 <15 ~ 18Gy, 两侧肾的 DVH 为 V12<55%, V20<32%, V23<30%, V28<20%。对于仅一个肾者，未明确推荐，但应尽量减少肾的受量。胃的剂量 V45<50%，小肠的剂量 V45<195cc。肝脏 D_{mean} <30 ~ 32Gy。对于脾脏和肾上腺目前尚无公认的剂量上限。根据脾脏的放疗敏感性以及对于骨髓增生性疾病姑息治疗经验，慎重考虑将脾脏的剂量控制在 5 ~ 10Gy。脊髓的最大剂量应该限制



在 45Gy。

【问题 6】治疗后如何监测?

由于肾盂输尿管癌容易播散至膀胱,因此有必要定期进行膀胱镜检,对于 pT3 者,1 年内每 3 个月进行一次膀胱镜检。定期行尿路成像检查,必要时行 CT 或 MRI(是否增强要根据患者的肾功能情况判断)。

知识点

- pT0, pT1: 根治术后 1 年内每 3 个月行一次膀胱镜检,1 年后间隔时间适当延长。若选择内镜切除,还需 3~12 个月行一次上尿路成像检查(静脉尿路造影,CT 尿路造影,逆行肾盂造影,输尿管镜检查,或 MRI 尿路造影)。

±CT/MRI

±胸部 X 线平片

- pT2, pT3, pT4, pN+: 手术+辅助治疗后每 3 个月行一次膀胱镜检,1 年后间隔时间适当延长。由于移行细胞癌具有多原发、多灶性,推荐 3~12 个月行一次上尿路成像检查(静脉尿路造影,CT 尿路造影,逆行肾盂造影,输尿管镜检查,或 MRI 尿路造影)以排除对侧问题。

±CT/MRI

±胸部 X 线平片

(高献书)

学
习
笔
记

参考文献

1. Reitelman C, Sawczuk IS, Olsson CA, et al. Prognostic variables in patients with transitional cell carcinoma of the renal pelvis and proximal ureter. J Urol, 1987, 138(5): 1144-1145.
2. Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, et al. European guidelines on upper tract urothelial carcinomas: 2013 update. Eur Urol, 2013, 63(6): 1059-1071.
3. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer, 2010.
4. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2010, 76 (3 Suppl): S3-9.
5. Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez and Brady's Principle and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2013.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: bladder cancer [Version 1. 2014]; 2014.
7. Hall MC, Womack JS, Roehrborn CG, et al. Advanced transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: patterns of failure, survival and impact of postoperative adjuvant radiotherapy. J Urol, 1998, 160 (3 Pt 1): 703-706.
8. Czito B, Zietman A, Kaufman D, et al. Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. J Urol, 2004, 172 (4 Pt 1): 1271-1275.

附录 AJCC 分期, 第 7 版, 2010

原发肿瘤(T)

Tx: 原发肿瘤无法确定

T0: 无原发肿瘤

Ta: 乳头状非浸润癌

Tis: 原位癌

T1: 肿瘤浸润上皮结缔组织

T2: 肿瘤浸润肌层

T3(仅适用于肾盂肿瘤): 肿瘤浸润超过肌层达肾周脂肪或肾实质



T3(仅适用于输尿管):肿瘤浸润超过肌层达输尿管周围脂肪

T4:肿瘤侵犯邻近器官,或通过肾脏达肾周脂肪

区域淋巴结(N)

Nx:区域淋巴结无法评估

N0:无区域淋巴结转移

N1:有单个的区域淋巴结转移,且最大径 $\leq 2\text{cm}$

N2:单个淋巴结转移,最大直径 $\geq 2\text{cm}$,但 $\leq 5\text{cm}$,或多个淋巴结转移,最大直径 $\leq 5\text{cm}$

N3:单个淋巴结转移,最大直径 $> 5\text{cm}$

注:单侧或双侧不影响淋巴结分级

远处转移(M)

Mx:远处转移无法评估

M0:无远处转移

M1:有远处转移

分期	T	N	M
0a 期	Ta	N0	M0
0is 期	Tis	N0	M0
I 期	T1	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
III 期	T3	N0	M0
IV 期	T4	N0	M0
	任何 T	N1	M0
	任何 T	N2	M0
	任何 T	N3	M0
	任何 T	任何 N	M1

第二十六章 阴 茎 癌

阴茎癌是起源于阴茎头、冠状沟和包皮内板黏膜以及阴茎皮肤的恶性肿瘤。阴茎癌发病年龄以 60~70 岁居多。地区、民族、宗教、卫生习惯等因素影响阴茎癌的发病率,一般欧美和穆斯林国家、犹太民族发病率较低。随着生活水平的提高和卫生条件的改善,我国阴茎癌的发病率逐年下降。阴茎癌的大体形态可分为原位癌、乳头状癌、浸润型癌和溃疡型癌。约 92% 的阴茎癌是鳞癌,此外还有 Merkel 细胞癌、神经内分泌小细胞癌、皮脂腺癌、透明细胞癌和基底细胞癌。阴茎 Bowen 病和阴茎 Paget 病归于癌前病变,属于特殊类型的阴茎癌。

【诊疗过程】

(1) 详细询问患者的发病过程,有无包茎、包皮过长的相关病史,有无腹股沟区淋巴结肿大等伴发症状,是否有排尿困难,以及诊疗经过和目前状况等。

(2) 体检是阴茎癌诊疗的重要环节。需观察病变形态、累及范围、表面是否有分泌物、阴茎体是否肿大等。包茎者要触摸包皮内是否有结节或肿块,观察包皮口是否有分泌物流出、包皮是否被肿瘤侵破。检查腹股沟区是否有肿大淋巴结以及其部位、大小、活动度,是否侵犯皮肤等。

(3) 腹股沟区超声扫描检查有无肿大淋巴结,盆腹腔 CT 或 MRI 等影像学检查有无盆腹腔淋巴结转移。胸部 CT 和骨扫描有助于发现远地转移。

(4) 局部活组织病理检查,可明确诊断及阴茎癌的组织学类型、病理分级;腹股沟淋巴结活检可明确有无转移。明确临床分期和一般状况评估,制订治疗方案。

(5) 手术切除病变是阴茎癌的主要治疗方法,早期病变也可选择放射治疗。放疗的主要优点是保持器官的完整,保留正常功能,放疗失败后仍可以再做挽救手术。

(6) 晚期病变经多学科诊疗会诊,制订治疗方案。

(7) 治疗后进行疗效评价,给予病人治疗后指导建议,定期随访。

【临床关键点】

(1) 阴茎癌的病因:至今仍不清楚,可能与包茎、包皮过长有密切联系(近 1/2 的阴茎癌有包茎,1/3 的阴茎癌有包皮过长),包皮垢长期刺激包皮和阴茎头是阴茎癌发生的最重要原因。犹太民族、伊斯兰教民在新生儿及儿童时期即行包皮环切术,其阴茎癌发病率明显低于其他民族。

(2) 成人行包皮环切术并不能降低阴茎癌的发病率。为保持包皮局部的清洁,包茎、包皮过长者应尽早手术治疗。此外 HPV 病毒感染也可能是阴茎癌的致病原因。因此阴茎癌多发生于阴茎头、冠状沟及包皮内板的黏膜上,很少发生在阴茎体部。

(3) 阴茎局部症状:不伴有包茎的阴茎癌易于早期发现。最初表现为阴茎头、冠状沟处丘疹、乳头状新生物或菜花状斑块,一般治疗均不能阻止其范围扩大,直至表面出现溃疡及溃烂,因合并感染有分泌物渗出。有包茎或包皮不能上翻时,病人最早出现阴茎头瘙痒感,包皮口有脓性或血性恶臭分泌物流出,隔着包皮触摸包皮内有结节或肿块,病变进一步发展时包皮被肿瘤浸润破溃穿孔。晚期病人因肿瘤侵及整个阴茎,出现阴茎肿大和压痛,或整个阴茎被菜花样肿瘤破坏而呈烂肉样。阴茎癌很少能穿透尿道海绵体的坚韧白膜,故阴茎癌一般不影响排尿。

(4) 阴茎癌的淋巴结转移:40%~60% 的阴茎癌病人就诊时可触及单侧或双侧腹股沟区淋



巴结肿大,其中 50% 肿大淋巴结经病理活检证实为淋巴结转移癌,其余由感染所致。阴茎癌主要通过淋巴道播散。位于包皮和阴茎体皮肤的肿瘤细胞可转移到腹股沟浅表淋巴结;位于阴茎头和海绵体的肿瘤细胞则转移到腹股沟深部及浅表淋巴结,或髂外淋巴结。约 35% 的阴茎癌 1 年时间内出现腹股沟淋巴结转移。髂淋巴结是阴茎癌淋巴结转移的第二站,髂淋巴结转移率为 5% ~ 32%。阴茎癌血行转移少见。

临床病例

患者男,52 岁,农民。因“龟头肿物 5 个月”就诊。

5 个月前病人无明显诱因阴茎头出现斑块肿物,逐渐增大增厚,近 1 个月肿物表面糜烂,有少量腥臭味分泌物渗出。无发热、无排尿困难。有包皮过长史。

查体:KPS 90 分。过长包皮包裹阴茎头,隔着包皮触摸到结节,包皮口有少量腥臭味分泌物流出;翻开过长包皮可见阴茎头和冠状沟处暗红色斑块,约 1.5cm×1.0cm 大小,未侵及尿道口,局部表面脱屑糜烂。左腹股沟区触及一枚 1.5cm×1.5cm 肿大淋巴结,活动性较好,无皮肤受侵。

知识点

阴茎癌的临床特点

1. 阴茎癌多发生于阴茎头、冠状沟及包皮内板的黏膜上,很少发生在阴茎体部。
2. 阴茎癌发病可能与包茎、包皮过长有密切联系,包皮垢长期刺激包皮和阴茎头是阴茎癌发生的最重要原因。
3. 约 35% 的阴茎癌出现腹股沟淋巴结转移,临床可触及的腹股沟肿大淋巴结中约 50% 被病理学证实为转移。

【问题 1】阴茎癌应进行哪些辅助检查?

思路:阴茎癌的辅助检查分为局部和全身检查。局部检查主要评估肿瘤的侵犯范围和区域淋巴结转移状态。临床怀疑有阴茎海绵体侵犯时应行 B 超或 MRI 检查。腹股沟区超声扫描检查,可以帮助发现有无淋巴结肿大。因表面破溃的阴茎癌常合并感染,建议先抗感染治疗后再进行腹股沟区淋巴结检查评估。淋巴造影对诊断淋巴结转移有一定帮助,但患者痛苦较大,一般不作为常规检查。腹股沟区淋巴结肿大时应行盆、腹腔 CT 或 MRI 等影像学检查,帮助判断盆、腹腔及腹膜后淋巴结有无肿大,以及肝脏等腹腔脏器有无转移。全身检查包括胸、腹腔 CT 和骨扫描,有助于发现远地转移,以及血常规、血生化和尿常规等常规检查。阴茎原发肿瘤进行活组织检查可明确诊断、组织学类型及病理分级;腹股沟淋巴结活检可明确有无转移,有助于临床分期和治疗方案的制订。

门诊化验及辅助检查

该病人在门诊进行了腹股沟区超声扫描、盆腹腔 CT 扫描、胸部 DR 检查和骨 ECT 扫描,并进行了心电图、血常规、尿常规及血生化等辅助检查。

腹股沟区超声扫描见:左腹股沟区数枚淋巴结显示,其中一枚淋巴结肿大,大小 1.34cm×1.61cm。盆腹腔 CT 扫描:盆腔髂血管周围无肿大淋巴结,腹腔及腹膜后淋巴结无肿大。其余检查未见异常。

该病人在门诊进行了阴茎病变局部活组织病理检查,左腹股沟区肿大淋巴结细针穿刺取病理活检。病理结果:阴茎病变为高分化鳞癌,腹股沟区淋巴结转移癌。

**知识点**

1. 临床约 50% 腹股沟区肿大淋巴结因感染所致,应先抗感染治疗后再进行淋巴结检查评估。
2. 髂淋巴结是阴茎癌淋巴转移的第二站,髂淋巴结转移率为 5% ~ 32%。腹股沟区淋巴结肿大时应行盆腔 CT 扫描。

【问题 2】病人的诊断和分期

思路 1:对阴茎包皮部分仔细检查可能发现小的病灶。对包茎的阴茎癌病人,应先行包皮环切将病变部位暴露,有助于 T 分期的判定。

思路 2:阴茎癌区域淋巴结转移与预后相关。无腹股沟区淋巴结转移者 5 年生存率 85% ~ 90%,有转移者 5 年生存率仅有 40% ~ 50%,髂淋巴结转移者不足 20%。

思路 3:阴茎癌远处转移发生率为 1% ~ 10%,死亡原因多因感染引起的败血症或腹股沟血管受侵破裂导致大出血。

思路 4:阴茎癌分期目前采用 AJCC(第七版)的 TNM 分期和临床分期。

根据病人的检查及临床分期标准(AJCC 第七版),临床诊断:阴茎癌Ⅲa 期(临床分期),T1N1M0(TNM 分期)。

住院后治疗

病人入院后经多学科会诊,根据病变临床分期和病人意愿,确定治疗方案为:阴茎部分切除+腹股沟区淋巴结清扫术。术后病理证实:阴茎高分化鳞癌,无淋巴血管浸润;左腹股沟淋巴结转移 1/4。术后行腹股沟区+髂血管淋巴引流区预防照射。

【问题 3】如何选择治疗方案?

思路 1:阴茎癌的治疗方法主要有手术、放疗和化疗,包括原发病灶和区域淋巴结的治疗两大部分。治疗方案的选择除应考虑阴茎癌的临床分期、原发肿瘤侵犯范围(肿瘤大小、侵犯深度)和肿瘤病理分级、有无腹股沟区淋巴结转移外,还要考虑病人的年龄和体能是否能耐受治疗、有无影响治疗的严重并发症,特别是病人自身的意愿。

思路 2:手术切除病变是阴茎癌的主要治疗方法。如病变局限在包皮,可做包皮环切术;仅侵犯阴茎头的分化差的 T1、T2 期肿瘤,如果能够取得 1cm 的手术边缘区,推荐阴茎部分切除术,术后部分病人仍保留性交能力;T2 期以上阴茎癌推荐阴茎全切除术和会阴尿道造口术。对腹股沟区淋巴结转移者,必须行腹股沟区淋巴结清扫术。对腹股沟区淋巴结转移,但尚无盆腔淋巴结转移的病人是否同时做盆腔淋巴结清扫存在争议。同时存在争议的是,腹股沟区淋巴结无转移的病人是否需要做腹股沟区淋巴结清扫术,原因是该手术所引起的皮肤坏死、感染、肺栓塞、血栓性静脉炎以及后期的下肢淋巴水肿相当常见,且术后病理检查发现淋巴结受累的病例仅占少部分。由于阴茎癌最早出现转移的淋巴结位于腹壁静脉和大隐静脉结合部位,被称为前哨淋巴结。有文献提出该组淋巴结未受侵时,就没有必要进行腹股沟区淋巴结清扫。但阴茎癌前哨淋巴结检测的特异性和敏感性均较低,前哨淋巴结检测的作用有待临床证实。临床常使用铂类为基础的化疗药物治疗阴茎癌,但目前对于阴茎癌的化疗疗效缺乏大样本资料的前瞻性研究。

思路 3:对早期病变(局部病变最大径小于 2cm,无深部浸润,无区域淋巴结转移)而言,放疗和手术的疗效基本相同,放疗局控率在 80% ~ 90%,5 年生存率为 65% 左右。但放疗的主要优点是能保持器官的完整,保留正常功能,文献报道经选择的 90% 左右阴茎癌放疗后可保留性功能。放疗失败后再做手术仍能挽救部分病人的生命。因腹股沟区预防性照射可以引起纤维化



及淋巴管闭塞,导致下肢水肿等并发症,临床不推荐腹股沟区预防照射。对手术后腹股沟区淋巴结转移,特别是转移淋巴结包膜受侵的病人,应行腹股沟区包括髂血管淋巴引流区在内的预防照射。术后放疗后5年生存率可达37%~38%,而单纯放疗者仅有8%左右。

知识点

阴茎癌治疗方案

1. 手术切除病变是阴茎癌的主要治疗方法。
2. 早期阴茎癌放疗和手术的疗效基本相同,且能保持器官完整及正常功能。
3. 手术后腹股沟区淋巴结转移的病人,应行腹股沟区+髂血管淋巴引流区的预防照射;无淋巴结转移者不做预防照射。

【问题4】放射治疗如何实施?

思路1:放疗前需要明确告知病人或授权家属放疗的目的,放疗中会出现的急性反应和晚反应组织损伤表现。几乎所有病人在治疗期间照射区皮肤都会出现急性反应;腹股沟及髂血管淋巴引流区照射后常发生下肢水肿,与照射野内软组织纤维化及淋巴管闭塞有关,部分病例由于淋巴结转移灶未控导致;约16%~49%的病人出现尿路狭窄,是阴茎癌主要的晚期并发症,严重者可通尿道扩张术缓解;阴茎癌对男性性功能影响最大,尽管目前的治疗技术有了很大的进步,但部分病人仍不能完全保存性能力,病人和他们的爱人应在治疗前接受必要的咨询和指导,并学会进行心理调整。

思路2:放疗准备工作还包括放疗前身体条件准备和合并症处理等。为了减轻放疗反应避免发生包皮嵌顿,对有包茎或包皮过长的患者在放疗前应行包皮环切术或包皮切开松解术。阴茎癌常合并局部感染,因此放疗前需要治疗已经存在的感染灶,并采用生理盐水冲洗及1/5000高锰酸钾水浸泡进行局部清洗。处理严重的内科合并症,纠正治疗前存在的营养不良状态。

思路3:阴茎癌放疗时临床经常使用辅助工具(中间有环形开口的塑料盒子)固定阴茎,以保证治疗体位的重复性和照射剂量的均匀分布(图26-1)。阴茎插入后,盒子与阴茎之间用组织等效材料填充,然后对这个盒子用平行对穿的X线进行照射;或使病人处于俯卧位,阴茎浸入装满水的容器内,给予X线箱式照射。如果腹股沟区淋巴结转移,应使用电子线及X线混合线照射双侧腹股沟淋巴引流区(根据转移淋巴结的位置和范围、皮肤是否受侵,可考虑在腹股沟区使用组织补偿物)及盆腔髂血管淋巴引流区(图26-2)。

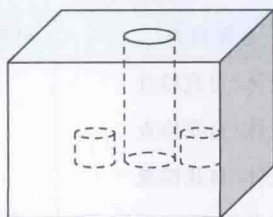


图 26-1 阴茎固定装置

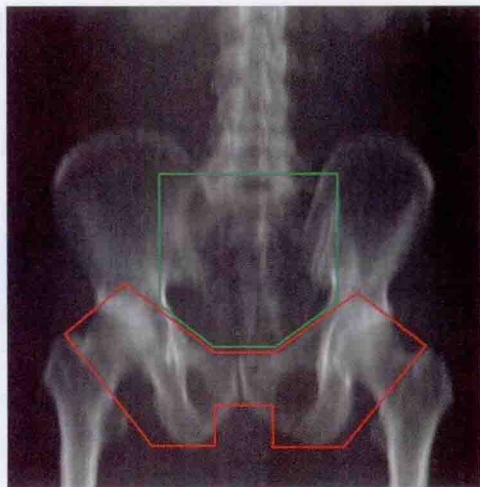


图 26-2 双侧腹股沟+髂血管淋巴引流区照射野



思路4:大分割放疗方法(2.5~3.5Gy/次)常因照射剂量太低而影响疗效,或因照射剂量太高增加了正常组织损伤。目前推荐常规分割放疗方法(1.8~2.0Gy/次),总剂量可以达到60~65Gy,但最后5~10Gy应缩野后放疗,以减少晚期纤维化等放疗相关毒副作用的发生,可以达到与手术相近的疗效。若腹股沟区淋巴结转移,应在照射50Gy后局部缩野,照射至70~75Gy;因淋巴结转移行腹股沟区清扫术后,腹股沟及盆腔髂血管淋巴引流区照射剂量以50Gy为宜。

思路5:阴茎癌也可以采用调强放疗技术,靶区及照射剂量与常规放疗相似。但与常规放疗技术相比,调强放疗技术带来的物理剂量分布优势,可以提高肿瘤局部控制和减少正常组织损伤。

思路6:阴茎癌采用近距离放疗时,经常使用圆柱形模板,圆柱形模板中央有一个开孔和数个小沟用来放置放射源。圆柱形模板和放射源应足够长,避免阴茎头部剂量不足。阴茎表面剂量达到60~65Gy/6~7天,中央区剂量接近50Gy。也可以采用Ir-192组织间插植内照射,既往研究证实这种方法疗效可靠,照射60~70Gy/5~7天。

思路7:放疗期间应观察肿瘤对治疗的反应,每周1次对病人进行查体,评估原发肿瘤和转移淋巴结大小的变化情况。放疗期间几乎所有病人均会出现照射区皮肤急性反应,包括色素沉着、脱皮,甚至皮肤溃疡、皮下组织肿胀伴有疼痛等。在治疗过程中照射区局部要保持清洁、干燥,出现湿性反应后可用重组人表皮生长因子凝胶涂抹外用,必要时需暂停治疗。

知识点

阴茎癌放疗方案

1. 放疗前对有包茎或包皮过长的患者应行包皮环切术或包皮切开松解术,避免放疗中发生包皮嵌顿。
2. 阴茎癌放疗时需使用特殊辅助工具固定阴茎,以保证治疗体位的重复性和照射剂量的均匀分布。
3. 推荐常规分割剂量放疗(1.8~2.0Gy/次),总剂量达到60~65Gy,但最后5~10Gy应缩野后放疗。腹股沟及盆腔髂血管淋巴引流区术后预防照射剂量以50Gy为宜。

【问题5】治疗结束后应告知患者哪些内容?

思路1:治疗疗效和毒副作用评估

治疗结束后应告知患者和家属是否有肿瘤残存及正常组织损伤程度。估计预后,皮肤急性反应等持续时间,下肢水肿和尿路狭窄等晚反应组织损伤可能出现的时间及处理措施。

思路2:需要告知患者随访时间、频次以及随访中需要检查的项目内容,需要进一步治疗的措施(表26-1)。阴茎及腹股沟淋巴结位于人体表浅位置,阴茎癌的随访必须以视诊和查体为基础。生活质量的评估应包括性活动、淋巴水肿及日常生活等情况。

表26-1 阴茎癌的随访建议

治疗方法	随访时间			检查方法	
	第1~2年	第3年	第4~5年	必要检查	可选检查
保留阴茎治疗	2个月	3个月	6个月	查体/自我检查	
阴茎切除术	4个月	6个月	12个月	查体/自我检查	
腹股沟淋巴转移(-)	4个月	6个月	视具体情况	查体/自我检查	
腹股沟淋巴转移(+)	2个月	4个月	6~12个月	查体/自我检查/盆腹腔CT	骨扫描



知识扩展或延伸问题

【问题6】影响阴茎癌治疗的预后因素有哪些？

思路1:阴茎原发灶范围及淋巴结转移状况是阴茎癌最重要的预后因素。淋巴结受侵的患者预后不良。有研究显示无区域淋巴结转移的患者术后5年生存率可达到95%~100%，出现单个腹股沟淋巴结转移时降低到80%，出现多个腹股沟淋巴结转移时降低到50%。阴茎癌放疗5年生存率为45%~68%。

思路2:阴茎癌远处转移发生率1%~10%，死亡原因多为感染引起的败血症或腹股沟大血管受侵破裂导致大出血。

(李光)

参考文献

1. 那彦群,叶章群,孙颖浩,等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2014.
2. 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学. 第2版. 济南:山东科学技术出版社,2004.
3. 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等. 肿瘤放射治疗学. 第4版. 北京:中国协和医科大学出版社,2008.
4. Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez and Brady's Principle and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2013.
5. NCCN clinical practice guidelines in Oncology: penile cancer (2014. V1) NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

附录 阴茎癌 AJCC(第7版)的 TNM 分期

原发肿瘤(T):

- Tx 原发肿瘤无法评价
- T0 无原发肿瘤的证据
- Tis 原位癌
- Ta 非浸润性疣状癌
- T1a 侵及上皮结缔组织,无淋巴血管浸润,非低分化
- T1b 侵及上皮结缔组织,有淋巴血管浸润,或低分化
- T2 侵及阴茎或尿道海绵体
- T3 侵及尿道
- T4 侵及其他邻近结构

区域淋巴结(N):

- Nx 区域淋巴结转移情况无法评价
- N0 没有区域淋巴结转移
- N1 活动的单侧腹股沟淋巴结
- N2 活动的多发或双侧腹股沟淋巴结
- N3 固定的单侧或双侧腹股沟淋巴结,盆腔淋巴结

远处转移(M):

- M0 无远处转移
- M1 远处转移

0期 Tis ~ aNOM0

I期: T1a ~ NOM0

II期: T1b ~ 3NOM0

IIIa期: T1 ~ 3N1M0

IIIb期: T1 ~ 3N2M0

IV期: T4N0 ~ 3M0 T0 ~ 4N3M0 T0 ~ 4N0 ~ 3M1

第二十七章 睾丸生殖细胞瘤

睾丸恶性肿瘤来源于睾丸生殖细胞及其支持细胞。睾丸恶性肿瘤占男性肿瘤的 1.0% ~ 1.5%, 高发年龄在 20 ~ 35 岁之间。睾丸恶性肿瘤的发病有明显的地域性, 欧美国家较高, 亚洲和非洲发病率最低。睾丸恶性肿瘤的治疗取决于病理类型。睾丸恶性肿瘤病理分为生殖细胞瘤和非生殖细胞瘤, 约 95% 的睾丸恶性肿瘤为生殖细胞瘤, 包括精原细胞瘤、胚胎癌、畸胎瘤和绒毛膜细胞瘤 4 个基本类型。精原细胞瘤占睾丸生殖细胞瘤的 50% ~ 60%。

【诊疗过程】

(1) 详细询问患者的发病过程, 有无隐睾、既往腹股沟或阴囊手术的相关病史, 以及诊疗经过和目前状况等。

(2) 体检是精原细胞瘤诊疗的重要环节。临床上检查睾丸时要用双手同时检查, 两侧对照。检查睾丸形态、有无肿块, 肿块的大小、质地和活动度、是否浸润了阴囊。观察腹股沟区是否存在肿块及其大小、位置、活动度等。

(3) 阴囊超声或 MRI 扫描检查有无肿块, 盆腹腔 CT 或 MRI 等影像学检查有无淋巴结转移, 胸部 CT 扫描观察有无纵隔淋巴结肿大和肺转移, 颈部及锁骨上区超声扫描检查有无肿大淋巴结, 骨扫描有助于发现远地转移。

(4) 血清肿瘤标志物的检测, 对睾丸生殖细胞瘤的诊断、治疗和预后判断十分重要。临床经常检查的血清肿瘤标志物包括甲胎蛋白 (AFP)、绒毛膜促性腺激素 (HCG) 和乳酸脱氢酶 (LDH)。

(5) 所有睾丸肿瘤都应进行经腹股沟睾丸高位切除术。睾丸切除是取得组织病理学诊断的关键, 可明确睾丸肿瘤组织学类型, 指导临床治疗方案。

(6) 明确临床分期和一般状况评估, 制订治疗方案。

(7) 睾丸高位切除术后, I ~ IIb 期的精原细胞瘤应采取放射治疗, IIc ~ IV 期的精原细胞瘤应采取化疗为主的治疗模式。

(8) 晚期病变经多学科诊疗会诊, 制订治疗方案。

【临床关键点】

(1) 睾丸癌的病因: 隐睾病人发生睾丸恶性肿瘤的比例是正常下降睾丸的 15 ~ 45 倍, 盆腔隐睾的病人又是腹股沟区隐睾病人的 6 倍。目前睾丸精原细胞瘤病因尚不清楚, 普遍认为睾丸下降不全可能是本病发生的重要原因 (局部温度升高导致睾丸萎缩, 生精障碍, 易发生恶变)。

(2) 睾丸癌的淋巴结转移: 睾丸精原细胞瘤局部侵犯力较低, 肿瘤一般有明显界限。精原细胞瘤一般经精索上行达腹膜后, 转移至腹主动脉旁淋巴结, 并可至纵隔和锁骨上淋巴结。腹股沟淋巴结转移只有在极少见的情况下发生 (阴囊皮肤受侵、腹股沟区既往手术史、腹腔广泛淋巴结转移引起梗阻使肿瘤细胞逆流至腹股沟区等)。晚期病人有出现血行转移的可能性, 肺转移最常见。

(3) 睾丸癌的肿瘤标志物: 约 30% 左右的精原细胞瘤会出现血清肿瘤标志物升高。临床常检测的血清肿瘤标志物为 AFP、HCG 和 LDH。睾丸精原细胞瘤血清 AFP 应为阴性, 但 HCG 可以升高。睾丸精原细胞瘤血清 AFP 阳性时, 提示睾丸肿瘤组织内混杂有非精原细胞性生殖细胞瘤



成分,治疗原则应按非精原细胞性生殖细胞瘤处理。血清 LDH 水平是晚期睾丸生殖细胞瘤的重要预后指标。

(4) 睾丸癌的治疗:睾丸切除是所有睾丸肿瘤的首要诊断和治疗手段。睾丸切除必须经腹股沟切口,在深部腹股沟内环处行精索高位结扎术,以减少局部复发和异常淋巴引流。经腹股沟睾丸高位切除术是所有睾丸肿瘤唯一正确的诊断和治疗技术。盆腔隐睾的精原细胞瘤应经下腹剖腹探查,如无法完整切除肿瘤,可以做病理活检或行肿瘤部分切除。

临床病例

患者男,31岁,教师。因“右睾丸精原细胞瘤术后2周”就诊。

病人2个月前无意中触及右睾丸肿块。睾丸无疼痛及下坠感,无腹痛、尿频、尿急症状,无腹股沟区包块及下肢水肿。否认隐睾病史。自行口服消炎药物后右睾丸肿块不见缩小。4周前来院就诊,超声扫描检查见右睾丸肿块,大小 $3.1\text{cm}\times 2.4\text{cm}$ 。盆腹腔CT扫描未见淋巴结肿大。血清AFP阴性,血清HCG、LDH含量均在参考值范围内。临床诊断为“右睾丸肿瘤”。3周前行“右睾丸肿瘤经腹股沟睾丸高位切除术”,术后病理:睾丸精原细胞瘤,脉管瘤栓,无精索和阴囊受侵。刀口愈合后来门诊行放疗。

知识点

精原细胞瘤的临床特点

1. 隐睾病人患睾丸恶性肿瘤的比例高。
2. 睾丸精原细胞瘤容易早期发生淋巴转移,腹主动脉旁淋巴结是睾丸精原细胞瘤淋巴结转移的第一站。
3. 睾丸肿瘤均需经腹股沟睾丸高位切除术取得组织病理学诊断。
4. 血清肿瘤标志物的检测对睾丸生殖细胞瘤的诊断和治疗十分重要。

【问题1】病人的临床分期

思路1:睾丸肿瘤局部侵犯力较低,很少穿透白膜侵及阴囊皮肤。血管神经丛、精索及阴囊是否受侵均是睾丸精原细胞瘤的独立预后因素,但肿瘤大小与精原细胞瘤预后的关系尚有争论;而腹主动脉旁转移淋巴结的大小与精原细胞瘤的复发密切相关,转移淋巴结 $\leq 2\text{cm}$ 的精原细胞瘤复发率为8%,明显低于 $2\sim 5\text{cm}$ (14%)和 $\geq 5\text{cm}$ (28%)者。

思路2:血清LDH水平是睾丸肿瘤的重要预后指标,已发生转移的80%睾丸肿瘤出现LDH升高;纯精原细胞瘤AFP阴性,而50%~70%非精原细胞瘤血清AFP升高;约15%~25%的晚期精原细胞瘤出现HCG水平升高。根据血清肿瘤标志物水平,AJCC(第七版)将血清肿瘤标志物纳入TNM分期中(定义为S分期)。

思路3:睾丸肿瘤分期目前采用AJCC(第七版)的TNM分期和临床分期。

根据病人的术前检查、术后病理及临床分期标准(AJCC,第七版),临床分期为:精原细胞瘤Ib期(临床分期),T2N0M0(TNM分期)。

【问题2】如何选择术后治疗方案?

思路1:I期睾丸精原细胞瘤占临床就诊病人的75%~80%。睾丸精原细胞瘤对放射线高度敏感,放射治疗是I期睾丸精原细胞瘤术后的标准治疗方案,5年生存率达到98%~100%。由于I期睾丸精原细胞瘤术后预防照射所需剂量较低,近期毒副作用(胃肠道反应等)较轻,远期并发症极少见。若放疗后局部复发可采取补救性放、化疗。对于马蹄肾或合并严重肠炎的I期睾丸精原细胞瘤,不建议术后行预防放疗。



思路2: 睾丸精原细胞瘤对铂类等化疗药物敏感性也较高。I 期睾丸精原细胞瘤术后行 1~2 个周期卡铂单药化疗 ($AUC=7$) 的复发率仅为 3%~4%。对于化疗后复发的睾丸精原细胞瘤应用顺铂为基础的化疗方案也取得了很好的治疗疗效。但化疗对 I 期睾丸精原细胞瘤术后病人的长期毒副作用尚不清楚。

思路3: I 期睾丸精原细胞瘤术后仅有 15%~20% 的病人出现腹主动脉旁淋巴结转移,且复发后补救性放、化疗疗效确切,因此密切观察也被认为是 I 期睾丸精原细胞瘤术后的选择之一。与术后放疗相比,随诊观察费用较高,且病人心理负担较重,部分病人依从性不高,加上缺少判定睾丸精原细胞瘤术后复发的特异性肿瘤标记物,密切观察尚不能成为 I 期睾丸精原细胞瘤术后的标准治疗方案。一些学者针对随诊观察出现的问题,提出对复发风险低(肿瘤 $<4\text{cm}$,无淋巴血管及睾丸鞘膜受侵)和强烈希望保留生育功能的病人,推荐采取密切观察的方法。由于随访中复发的 70% 精原细胞瘤病灶较小,可采用单独放疗。其中放疗后 20% 的患者再次复发,此类患者需要行补救性化疗。

知识点

I 期睾丸精原细胞瘤术后治疗方案推荐

1. I 期睾丸精原细胞瘤睾丸切除术后推荐进行辅助放疗。
2. 1~2 个周期的卡铂单药辅助化疗 ($AUC=7$) 也是 I 期睾丸精原细胞瘤术后辅助治疗合理的选择。
3. 在病人同意的前提下,对于随访依从性好,且有一定经济能力的 I 期睾丸精原细胞瘤病人,可以在睾丸切除后密切观察。

学习笔记

住院后治疗

该病人住院后经多学科会诊,根据病变临床分期及病人意愿,确定治疗方案为:腹主动脉旁淋巴引流区预防照射。

【问题3】放射治疗如何实施?

思路1: 放疗准备工作包括放疗前的知情同意。明确告知病人或授权家属放疗的目的,放疗中会出现的急性放疗反应和晚反应组织损伤表现。晚期并发症极少见,主要表现为不育、胃溃疡和放射所致第二原发肿瘤等。治疗前应做精子检查,50% 睾丸精原细胞瘤患者在发病时就有一定程度精子生成障碍,仍有生育愿望的病人可在治疗前冷冻保存精子;照射时应对健侧睾丸遮挡,减少睾丸散射剂量。推荐术后一个月内尽早进行放疗。

思路2: I 期睾丸精原细胞瘤术后放疗的靶区包括腹主动脉旁及同侧髂血管淋巴引流区。睾丸精原细胞瘤纵隔淋巴结转移的发生率 $<3\%$,因此 I~II 期睾丸精原细胞瘤术后不推荐纵隔及锁骨上淋巴引流区预防照射。如果没有阴囊皮肤受侵、腹股沟区手术史、腹腔淋巴结转移引起梗阻使肿瘤细胞逆流至腹股沟区等情况,同样不需要预防照射的区域还有同侧阴囊和同侧腹股沟区。

思路3: 尽管 I 期睾丸精原细胞瘤术后辅助放疗效果明显,但病人却有患第二肿瘤和不育症等治疗相关性疾病的长期风险。缩小照射野是减少上述风险的措施之一。I 期睾丸精原细胞瘤术后复发的病例中,腹主动脉旁淋巴结转移占 85%~95%,仅有 10% 的病例同时出现盆腔髂血管旁淋巴结转移。睾丸精原细胞瘤只有在极少数情况下发生盆腔髂血管旁淋巴结转移,为仅照射腹主动脉旁淋巴引流区提供了依据。临床研究证实, I 期睾丸精原细胞瘤术后仅照射腹主动脉旁淋巴引流区的生存率,与照射腹主动脉旁+同侧髂血管淋巴引流区的生存率无显著差异,且放疗副反应明显降低,特别是精子计数明显提高。但有隐睾病史、腹股沟区既往手术史和阴囊皮肤受侵的 I 期睾丸精原细胞瘤术后,除采用腹主动脉旁照射野外,还应照射同侧髂血管淋



巴引流区。

思路4:临床数据表明,采用腹主动脉旁照射野给予 I 期睾丸精原细胞瘤术后预防放疗时,20Gy 与 30Gy 放射剂量的复发率无显著差别。针对腹主动脉旁或腹主动脉旁+同侧髂血管淋巴引流区的中等剂量(20~25Gy)照射,即可把 I 期睾丸精原细胞瘤术后复发率降至 1%~3%,照射后首次复发病灶几乎均在照射野之外。放疗的副作用和剂量有关,照射剂量低于 25Gy 时的副作用发生率明显减小。腹主动脉旁照射野以中平面计算深度量,髂血管淋巴引流区照射野以前后径 1/3 计算深度量,每次放疗剂量及总放疗时间主要取决于病人的耐受情况,每次肿瘤量可在 1.8~2.0Gy 左右,总剂量可在 20~25Gy 之间。

知识点

I 期睾丸精原细胞瘤术后放疗方案推荐(图 27-1)

1. I 期睾丸精原细胞瘤睾丸切除术后推荐进行腹主动脉旁淋巴引流区辅助放疗。不推荐预防性纵隔区及同侧阴囊、腹股沟区放疗。
2. 有隐睾病史、腹股沟区既往手术史和阴囊皮肤受侵的 I 期睾丸精原细胞瘤术后,除腹主动脉旁照射野外,还应照射同侧髂血管淋巴引流区。
3. 推荐术后中等剂量(20~25Gy)辅助放疗。



图 27-1 腹主动脉旁淋巴引流区照射野

知识点

放射治疗靶区设计

1. 腹主动脉旁+同侧髂血管淋巴引流区照射野(狗腿野)(图 27-2):放疗靶区的上界为 T_{10} 下缘;两侧界为体中线各旁开 4~5cm,健侧在 L_5 下缘至闭孔内缘垂线与耻骨联合上 2cm 交点之连线,患侧向下延伸至 L_4 下缘与髂白外缘连线,然后两侧界沿闭孔内缘和髂白外缘垂直向下;下界为闭孔下缘或髂白上缘(2014 年 NCCN 指南)。
2. 对腹主动脉旁和同侧髂血管淋巴引流区照射时,应尽量采用一个照射野。
3. 腹主动脉旁照射野 放疗靶区的上界为 T_{10} 下缘,两侧界为体中线各旁开 4~5cm,下界为 L_5 下缘。
4. 采用适形或调强放疗技术时,应以 CT 定位影像为基础勾画放疗靶区。

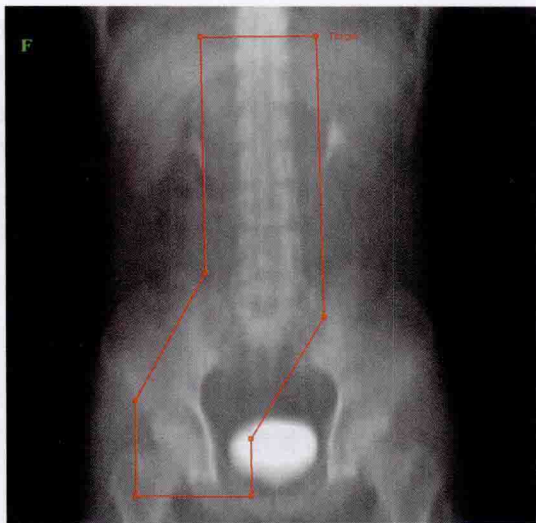


图 27-2 腹主动脉旁+同侧髂血管淋巴引流区照射野(狗腿野)

【问题4】治疗结束后应告知病人哪些内容？

I 期睾丸精原细胞瘤治疗后 5 年生存率达到 98% ~ 100%。术后放疗后腹主动脉旁复发率仅为 1% ~ 3%。

思路 1: 治疗结束后应告知病人和家属正常组织损伤程度,估计预后。胃肠道反应和骨髓抑制等急性正常组织损伤持续时间,胃溃疡等可能的晚反应组织损伤出现时间及处理措施。

思路 2: 随访

随访的目的是:①发现复发的病灶,资料表明 50% 复发的睾丸生殖细胞瘤仍可治愈;②发现第二原发肿瘤病灶;③监测放疗或化疗的毒副作用;④监测远期心理健康,帮助因治疗导致性功能障碍的患者重建信心。需要告知患者随访时间、频次,以及随访中需要检查的项目内容,需要进一步治疗的措施。对于术后未行辅助治疗密切观察的病人,应考虑适当缩短随诊间隔时间(表 27-1)。

表 27-1 I 期睾丸精原细胞瘤术后的随访建议

检查项目	第 1 年	第 2 年	第 3 年	第 4 年	第 5 年
体检	3 次	3 次	每年 1 次	每年 1 次	每年 1 次
肿瘤标记物	3 次	3 次	每年 1 次	每年 1 次	每年 1 次
盆腹腔 CT	2 次	2 次	每年 1 次	每年 1 次	每年 1 次
胸部 CT	2 次	2 次	必要时	必要时	必要时

知识扩展及延伸问题

【问题5】其他期别睾丸精原细胞瘤的治疗

思路 1: II a/ II b 期睾丸精原细胞瘤术后的标准治疗方案仍是放疗。II a/ II b 期睾丸精原细胞瘤采用的照射野:腹主动脉旁+同侧髂血管淋巴引流区(狗腿野)。因 II b 期睾丸精原细胞瘤腹主动脉旁转移淋巴结较大,照射野边界还应包括转移淋巴结周围 1.0 ~ 1.5cm 范围;腹腔广泛转移者,应进行全腹照射。II a/ II b 期睾丸精原细胞瘤是否需要纵隔和左锁骨上区预防照射,仍有争议。II a/ II b 期睾丸精原细胞瘤放射剂量(中平面)达到 25Gy 后,II a 期缩野照射转移淋巴结 5Gy, II b 期缩野照射转移淋巴结 10Gy,总剂量分别达到 30Gy 及 35Gy。II a、II b 期辜



丸精原细胞瘤术后放疗后6年无病生存率分别为95%和89%。对无法接受或不愿接受放疗的Ⅱa/Ⅱb期睾丸精原细胞瘤,可以实施3个周期的BEP(DDP+Vp-16+BLM)方案或4个周期的EP(DDP+Vp-16)方案化疗。

思路2: Ⅱc/Ⅲ期睾丸精原细胞瘤术后放疗后复发率超过30%,因此Ⅱc/Ⅲ期睾丸精原细胞瘤术后应当首选3~4个周期的BEP方案化疗。化疗后影像学检查发现淋巴结转移灶残留时,可进行补救性放疗。

【问题6】睾丸非精原细胞性生殖细胞瘤的治疗?

思路1: I期睾丸非精原细胞性生殖细胞瘤睾丸切除术后的标准治疗方案是腹膜后淋巴结清扫术。腹膜后淋巴结清扫术不但是I期睾丸非精原细胞性生殖细胞瘤的治愈手段(术后极少复发),还可以帮助准确分期。有研究表明,30%的临床I期病人经腹膜后淋巴结清扫术发现淋巴结转移,临床分期被修订为Ⅱ期。如手术证实存在腹膜后淋巴结转移,首选BEP方案进行辅助化疗;如无淋巴结转移,应密切观察。腹膜后淋巴结清扫术属于创伤性较大的手术,术中、术后并发症较多,目前推荐采用保留神经的腹膜后淋巴结清扫术,以减少逆行射精、阳痿或不育等并发症的发生概率。睾丸非精原细胞性生殖细胞瘤对放射抗拒,放疗后不但远处转移复发率高,还降低了化疗耐受性。

思路2: I期睾丸非精原细胞性生殖细胞瘤睾丸切除术后,如果血清肿瘤标志物[AFP、HCG和(或)LDH]不出现回落或持续增高,表明肿瘤出现转移,应进行化疗。首选BEP方案,VIP(Vp-16+VBL+IFO)方案为二线方案。

思路3: 有无血管和淋巴管浸润,是I期睾丸非精原细胞性生殖细胞瘤术后重要的预后指标,有血管和淋巴管浸润的病人发生复发转移的风险是48%,而没有血管和淋巴管浸润的病人其复发转移风险仅为14%~22%。对睾丸切除术后病理证实没有血管和淋巴管浸润的I期睾丸非精原细胞性生殖细胞瘤,进行监测和密切观察亦属于治疗方案的范畴。监测内容包括定期体格检查、血清肿瘤标志物检测、腹部/盆腔CT检查、胸部CT检查等。

知识点

I期睾丸非精原细胞性生殖细胞瘤术后治疗方案推荐

1. I期睾丸非精原细胞性生殖细胞瘤应首先行经腹股沟睾丸高位切除术,术后推荐采用保留神经的腹膜后淋巴结清扫术。
2. 化疗方案目前仍推荐以顺铂为中心的联合化疗方案。首选BEP方案,复发的病例采用VIP方案。
3. 术后根据病理有无血管和淋巴管浸润,可选择监测和密切观察。

(李光)

参考文献

1. 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等.肿瘤放射治疗学.第4版.北京:中国协和医科大学出版社,2008.
2. 汤钊猷.现代肿瘤学.第2版.上海:复旦大学出版社,2003.
3. Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez and Brady's Principle and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
4. 那彦群,叶章群,孙光.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南.第3版.北京:人民卫生出版社,2014.
5. NCCN clinical practice guidelines in Oncology: testicular cancer (2014. V1) NCCN, National Comprehensive Cancer Network.



附录

睾丸肿瘤 AJCC(第7版)的 TNM 分期

原发肿瘤(T)

- pTx 原发肿瘤无法评价(未行睾丸切除则用 Tx)
- pT0 无原发肿瘤的证据(如睾丸瘢痕)
- pTis 曲细精管内生殖细胞肿瘤(原位癌)
- pT1 肿瘤局限于睾丸和附睾,不伴有血管、淋巴管浸润,可以浸润睾丸白膜但是无鞘膜侵犯
- pT2 肿瘤局限于睾丸和附睾,伴有血管、淋巴管浸润,或者肿瘤通过睾丸白膜侵犯鞘膜
- pT3 肿瘤侵犯精索,有或没有血管、淋巴管浸润
- pT4 肿瘤侵犯阴囊,有或没有血管、淋巴管浸润

临床区域淋巴结(N)

- Nx 区域淋巴结转移情况无法评价
- N0 没有区域淋巴结转移
- N1 转移淋巴结最大径线 $\leq 2\text{cm}$
- N2 转移淋巴结最大径线 $>2\text{cm}$,但 $\leq 5\text{cm}$
- N3 转移淋巴结 $>5\text{cm}$

病理区域淋巴结(PN)

- pNx 区域淋巴结转移情况无法评价
- pN0 没有区域淋巴结转移
- pN1 转移淋巴结数 ≤ 5 个,且最大径线 $\leq 2\text{cm}$
- pN2 单个淋巴结转移,最大径线 $>2\text{cm}$,但 $\leq 5\text{cm}$;或者5个以上 $\leq 5\text{cm}$ 的阳性淋巴结;或者存在扩散到淋巴结外的证据
- pN3 转移淋巴结 $>5\text{cm}$

远处转移(M)

- Mx 远处转移情况无法评价
- M0 无远处转移
- M1 远处转移
- M1a 区域外淋巴结或者肺转移
- M1b 其他部位转移

血清肿瘤标志物(S)

- Sx 无法评价标志物
- S0 标志物水平不高
- S1 AFP $<1000\text{ng/ml}$,且 HCG $<5000\text{IU/L}$,且 LDH $<$ 正常值上限的1.5倍
- S2 AFP $1000 \sim 10\,000\text{ng/ml}$,或 HCG $5000 \sim 50\,000\text{IU/L}$,或 LDH 正常值上限的1.5~10倍
- S3 AFP $>10\,000\text{ng/ml}$,或 HCG $>50\,000\text{IU/L}$,或 LDH $>$ 正常值上限的10倍

睾丸肿瘤 AJCC(第7版)的临床分期

0期:pTisNOMOS0

I A:T1NOMOS0

I B:T2~4NOMOS0

I S:T1~4NOMOS1~3

II A:T1~4N1MOS0~1

II B:T1~4N2MOS0~1

II C:T1~4N3MOS0~1

III A:T1~4N0~3M1aS0~1

III B:T1~4N0~3M0~1aS2

III C:T1~4N0~3M0~1aS3 T1~4N0~3M1bS0~3

第二十八章 骨与软组织肿瘤

第一节 骨肉瘤

骨肉瘤是最常见的骨原发性恶性肿瘤,占原发性骨肿瘤的 15.5%,起源于未分化的骨纤维组织,以能产生骨样组织的梭形基质细胞为特征,虽然肿瘤中可以见到纤维或软骨组织,但只要见到肉瘤基质细胞直接产生的骨样组织就可以确定肿瘤的性质为骨肉瘤。

【诊疗过程】

- (1) 详细询问患者的发病过程、发病部位和症状特征。
- (2) 详细查体,并注意患者有无疼痛、肿胀和功能障碍的特点。
- (3) 详细询问患者是否行新辅助化疗。
- (4) 根据相关 MRI 或 CT 等影像学检查,判断局部病灶大小及侵犯范围,并通过穿刺或切开活检,明确病理诊断和病理分型;并行血清碱性磷酸酶、LDH 等检查。胸部 CT、腹盆腔超声或 CT、骨扫描等除外远处转移。
- (5) 搜集整理所有检查资料,明确分期和评估患者一般状况。
- (6) 早期病变可选择根治性手术+术后化疗。
- (7) 晚期病变或局部病变范围较广泛,行新辅助化疗+手术+术后化疗,或经多学科诊疗会诊,制订治疗方案。
- (8) 对于部位特殊而手术难以进行的病人,如骨盆、颅底、脊柱等可行姑息手术+局部放疗+化疗。
- (9) 对于骨肉瘤肺转移患者可根据患者肺转移灶大小、数目及部位,选择性行立体定向放射治疗。
- (10) 对转移性骨痛、复发、不宜手术或拒绝手术的患者可行姑息性放疗。
- (11) 治疗后进行疗效评价,给予患者治疗后指导建议,定期随访。

【临床关键点】

1. 骨肉瘤的发病年龄特点呈双峰分布,好发于 11~20 岁之间及 65 岁以后。
2. 最常见部位位于四肢长骨干骺端的生长板区域;男性的发病率略高于女性。
3. 本病恶性程度高,早期即可转移,预后差。
4. 随着新辅助放化疗的应用、外科重建技术的发展和应用,骨肉瘤患者的 5 年生存率已由 20 年前的 20% 显著提高到 60%~70%。

临床病例

患者男,19 岁,发现“腰骶部疼痛 3 个月,偶有痰中带血丝 1 个月”就诊。

患者 3 个月前无明显诱因出现腰骶部疼痛渐加重,伴左臀部及左腹股沟区麻木,近 1 个月偶有痰中带血丝,无胸闷、气短等不适。

查体:一般情况好,KPS 90 分,身高 175cm,体重 65kg。腰骶部明显触压痛,皮温增高,未触及明显包块,NRS 疼痛评分 4~5 分。



腰椎 X 线示:腰 1 椎体骨质呈不规则溶骨性破坏;肿瘤突破骨皮质,椎体可见斑片状改变;考虑骨恶性肿瘤(图 28-1)。

腰椎 CT 示:腰 1 椎体压缩性骨折伴破坏,相应水平脊髓受压,考虑恶性病变(图 28-2)。

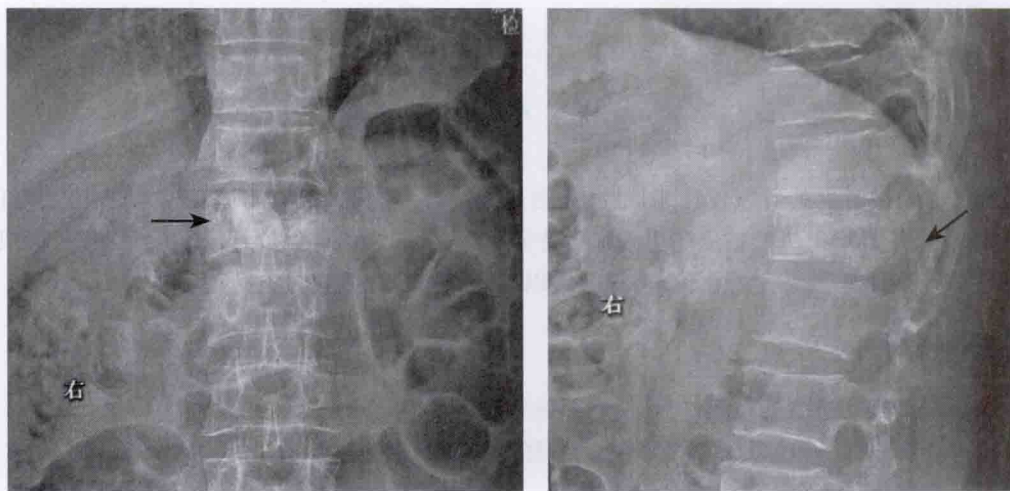


图 28-1 患者腰椎 X 线表现

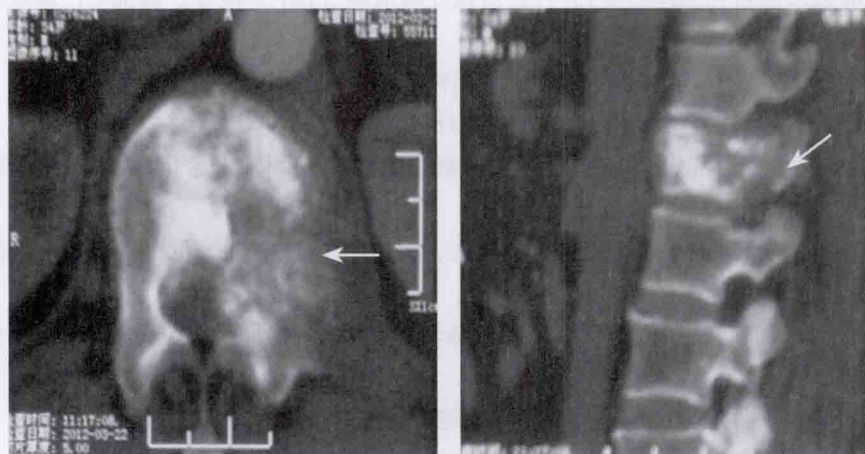


图 28-2 患者腰椎 CT 表现

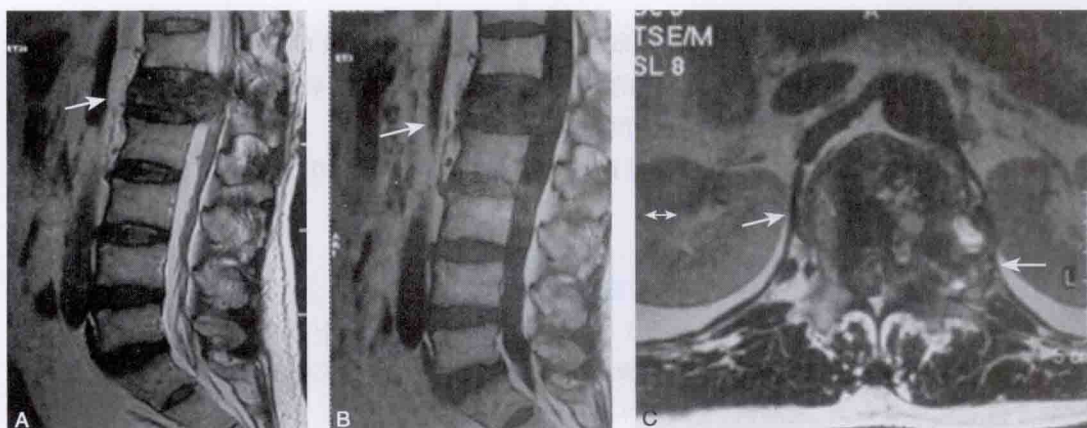


图 28-3 腰椎 MRI

A. T2WI, 矢状位; B. T1WI, 矢状位; C. T2WI, 轴位



腰椎 MRI 示:腰1椎体压缩性改变,其内及左侧椎弓、小关节突,左侧椎旁异常信号,不排除病理性骨折可能,腰4~骶1椎间盘轻度膨出(图28-3)。

胸部 CT:双肺下叶类圆形结节影,多考虑转移,建议随诊(图28-4)。

细针穿刺后病理活检示:骨小梁间异型细胞片状分布,可见花边状、丝带样骨样基质,查见不成熟骨小梁结构,符合骨肉瘤。

血常规、肝肾功能、心电图、腹部超声、肺功能、骨扫描其余部位均未见明显异常。

血清碱性磷酸酶 267IU/L(参考值 35~100IU/L)、LDH 256IU/L(参考值 114~200IU/L)。

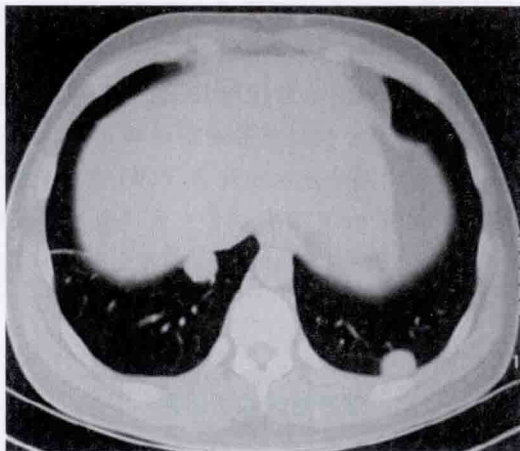


图 28-4 患者胸部 CT 表现

【问题1】结合病史及检查结果,患者临床诊断是什么?需与哪些疾病鉴别诊断,还需补充什么检查?

思路1:该患者男性、青少年;以软组织肿块、疼痛,神经压迫症状,关节活动受限及局部皮温升高为首发症状;血清碱性磷酸酶、LDH 升高;CT 及 MRI 影像学示:腰1椎体压缩性骨折伴破坏。初步考虑患者为骨恶性肿瘤,骨肉瘤、尤因肉瘤或软骨肉瘤可能,这三者的发病年龄、临床表现、发病部位、影像表现相似,应注意鉴别诊断,一般主要依靠穿刺活检或手术后病理来鉴别。

思路2:患者病理活检示:骨小梁间异型细胞片状分布,可见花边状、丝带样骨样基质,查见不成熟骨小梁结构。综合患者发病年龄、临床表现、影像、实验室检查及镜下所见,只要见到肉瘤基质细胞产生的骨样组织就可以确诊为骨肉瘤;遂确诊患者为腰椎骨肉瘤;肺部病灶考虑转移瘤可能性大,但不能排除第二原发肿瘤,应当行 CT 图像引导下经皮肺穿刺活检术进行病理检查。

知识点

骨肉瘤的临床要点

1. 青少年发病率高,11~20岁约占1/2,男性多于女性,30岁以下好发于长管骨,50岁以后多见于扁骨。
2. 发病部位以四肢长骨的干骺端多见,尤其是股骨下端和胫骨上端为甚。
3. 临床主要表现为疼痛、肿块及功能障碍。
4. 病程短,生长快,局部形成梭形肿块,质硬有压痛,皮温升高,血管怒张;实验室检查:血清碱性磷酸酶、LDH 明显升高。
5. 病程短,较早出现血行转移,治疗后易出现复发。
6. 骨肉瘤以能产生骨样组织的梭形基质细胞为特征,虽然肿瘤中可以见到纤维或软骨组织,但只要见到肉瘤基质细胞直接产生的骨样组织就可以确定肿瘤的性质为骨肉瘤。



知识点

骨肉瘤的影像学特点

1. X线片表现 骨髓腔内不规则骨破坏和骨增生,可分为溶骨、成骨及混合三种类型;肿瘤突破骨皮质,骨膜被掀起,形成 Codman 三角和骨膜下肿块;瘤骨可呈点状、斑片状、片状和放射性针状等多种形态;亦可见残留骨和髓腔扩张;侵犯骨髓、关节和邻近骨骼,并可引起病理性骨折,以溶骨型多见。

2. CT 能显示 X 线片难以显示的骨破坏和瘤骨,明确肿瘤在髓腔和周围软组织的浸润范围,确定肿瘤组织的血供情况;显示骨破坏区内中等密度的软组织块影及其增强扫描时的不均匀强化情况;当肿瘤侵犯髓腔时,表现为髓内不规则高密度影。

3. MRI 是最佳的影像学检查,可评估邻近组织、血管及神经与肿瘤病灶的关系,在有效术前化疗的 MRI 冠位片上,按 T1 加权判断肿瘤的精确边界,指导手术边界。当肿瘤骨髓腔内转移时,T1WI 和压脂像上对病变显示较敏感,T1WI 在病变呈低信号,压脂像上呈高信号。对髓腔内转移的评价价值颇大;肿瘤突破骨皮质侵犯周边软组织而形成肿块,边界一般清晰,软组织信号表现同瘤体,但内部出现出血或液化时信号较杂乱。

知识点

骨肉瘤的鉴别诊断

1. 骨转移瘤 多见中老年患者,一般位于躯干骨和四肢长骨近端,为边界清楚的多发病灶,多不侵犯骨皮质。

2. 软骨肉瘤 发病年龄、临床表现与骨肉瘤相似,但影像表现见瘤灶内有大量环状或团絮状钙化。

3. 尤文肉瘤 发病平均年龄为 15 岁。好发于长骨骨干,影像表现为骨髓腔内不规则形态的溶骨性破坏及层状骨膜反应,对放化疗极为敏感。

患者行经皮肺部穿刺活检术后,病理提示:间叶组织来源肿瘤,形态符合骨肉瘤。

【问题2】患者的临床分期是什么?

思路:根据患者以上检查,肿瘤直径小于 8cm,部位深在;T 分期为 T1;CT 及 MRI 未见到区域淋巴结转移,N 分期为 N0;胸部 CT 及肺部穿刺活检证实双肺转移瘤,M1;按照 AJCC 2010 的分期标准,分期为:T1 N0 M1a IV 期;目前诊断为:腰椎骨肉瘤,肺转移瘤。

知识点

AJCC 2010 的骨肿瘤分期标准,见附录。

【问题3】如何进行治疗决策?

思路:患者病变位于腰椎,局部手术彻底切除困难较大、致残率高;且患者已出现肺内转移;因新辅助化疗使骨肉瘤患者的 5 年生存率显著提高,故可先给予新辅助化疗 2~3 周期,后行姑息性手术+术后局部放疗;因肺部转移灶为两个,且位于外周,大小为 1~2cm;可行体部立体定向放射治疗(SBRT)。



知识点

骨肉瘤的治疗手段

1. 手术是骨肉瘤的首选治疗方式,可以最大限度提高局部控制率;手术方式包括病损内手术、边缘手术、广泛手术及根治手术;手术切除的安全边界是影响预后的关键因素。

2. 随着辅助化疗和新辅助化疗在骨肉瘤中的应用,骨肉瘤患者的生存率得到明显改善,使得骨肉瘤5年生存率由原来的不足20%上升至60%~70%。新辅助化疗的意义在于:早期进行全身治疗,以期消灭潜在的微小转移灶;根据肿瘤坏死率评估术前化疗疗效,指导术后化疗,或沿用原方案,或更改更有效的方案和判断预后;缩小肿瘤水肿带,使肿瘤边缘钙化,提高保肢率,减少复发率;化疗药物的最严重副作用为骨髓抑制。

3. 骨肉瘤对放疗相对抗拒,对于肿瘤生长部位特殊(如骨盆、颅底、脊柱等)而手术难以进行的、或手术致残率高的病人,可行姑息性手术+术后局部放疗;对转移性骨痛、复发、不宜手术或拒绝手术的患者可行姑息性放疗。

体部立体定向放疗(SBRT)因其精确性高、分次剂量高、适形度高、治疗次数少的“三高一少”特点,在骨肉瘤肺转移治疗中优势明显。图像引导下的调强放射治疗治疗时间短,副作用小,治愈率高,已成为肺转移瘤的主要治疗手段。

【问题4】如何选择化疗用药?

思路:该患者年轻、KPS评分90分,无化疗禁忌;遂给予3周期甲氨蝶呤+顺铂+多柔比星+异环磷酰胺化疗,患者疼痛及麻木症状减轻。

知识点

骨肉瘤的化疗方案

常见治疗骨肉瘤的化疗药物包括4大类:多柔比星(ADM)、顺铂(DDP)和大剂量甲氨蝶呤(MTX)、异环磷酰胺(IFO)。

目前推荐的一线化疗方案(原发、新辅助、辅助及远转疾病)为:氨甲蝶呤 $8 \sim 10\text{g}/\text{m}^2$ d3+顺铂 $120\text{mg}/\text{m}^2$ d6+多柔比星 $30 \sim 40\text{mg}/\text{m}^2$ d5+异环磷酰胺 $2\text{g}/\text{m}^2$ d1~5;

二线化疗方案(对于复发、抗拒及远转)为:吉西他滨 800mg , d1、8;多西他赛 100mg , d1; ^{153}Sm -EDTMP;索拉菲尼。

患者行3周期化疗后,影像评价为PR;后于外科行“L₁椎体肿瘤全椎体切除、T₁₂~L₂椎管减压T₁₁~L₃切开复位植骨融合内固定、钛网植骨重建L₁椎体、L₁侧前方脊髓减压术”;术中见:L₁椎体及右侧附件被肿瘤组织广泛破坏,瘤体边缘向周围软组织侵犯,瘤体椎管内部分占位,向左后侧挤压脊髓,双侧L₁神经根已被瘤体包裹,紧密粘连;完整切除L₁椎体后侧附件,切断双侧L₁神经根,刮除残留椎间盘组织。

【问题5】术后放疗如何实施?放疗范围和剂量如何确定?

思路1:患者行新辅助化疗后病变有所缩小,外科已行L₁椎体肿瘤全椎体切除,根据术中所见及描述:双侧L₁神经根与肿瘤紧密粘连;残留椎间盘组织仅行刮除术;均为术后复发高危因素;需要进行术后放疗。

思路2:靶区勾画:在定位CT图像上,勾画原肿瘤区、腰1椎体、切口区为CTV;外放2cm边界为PTV;勾画手术记录中描述的与肿瘤紧密粘连的L₁神经根及刮除的残留椎间盘组织为CTV_{high};外放1cm为PTV_{high};放疗剂量:PTV 50Gy/25f;PTV_{high} 66Gy/33f。

**【问题6】患者治疗结束后,应对患者告知哪些内容?****思路1:**治疗疗效和毒副作用评估

患者治疗结束后,应告知患者和家属1个月后门诊复查评价疗效,治疗后半年内可能会有放射性肺炎、放射性肺纤维化等晚期并发症的发生。如有胸闷、气短、咳嗽、咳痰等症状及时就诊。

思路2:后续治疗

肺转移瘤治疗结束后,建议患者专科继续化疗,消灭全身其他亚临床病灶;延长生存时间。

思路3:随访

一般要求患者治疗后2年内每3个月复查一次,2~5年内每半年复查一次,5年以后每年复查一次。

第二节 骨巨细胞瘤

骨巨细胞瘤(giant cell tumor of bone, GCTB)为骨科常见的交界性肿瘤,具有潜在恶性,发病占骨与软组织肿瘤的3%~8%。原发部位多位于骨髓,通常单发,局部侵袭性较强。骨巨细胞瘤患者多为20~40岁的青壮年,占总数的60%~75%,男女发病率相近,膝关节为最常见发病部位,约占50%。骨巨细胞瘤肿瘤生长活跃,平均病期为10个月左右,约50%以上的病例在发病前有运动或损伤史,约有16%的病例就诊时即伴有病理性骨折。骨巨细胞瘤的临床表现无特异性,当病变破坏骨皮质并刺激骨膜或出现病理骨折时,可以产生疼痛、肿胀及关节功能障碍等临床表现。

【诊疗过程】

- (1) 详细询问患者的发病过程和症状特征及相关病史,发病前是否剧烈活动或损伤。
- (2) 查体时注意患者关节是否有疼痛、肿胀、活动受限以及感觉、运动功能的改变。
- (3) 完善CT、MRI、X线等影像学检查,初步判断原发病灶情况,必要时完善ECT、SPECT/CT。
- (4) 通过检查胸片、胸部CT,判断是否合并肺转移。
- (5) 整理所有检查资料,进行多学科诊疗会诊(MDT)讨论,制订治疗策略和方案。
- (6) 主要治疗策略为刮除+植骨手术治疗。
- (7) 根据术中切除状况以及术后病理状况,选择是否进行术后辅助放疗。
- (8) 根据治疗后疗效评价,定期随访。

临床病例

患者男性,42岁,因“发现髂后部肿块伴疼痛8个月”就诊。门诊病史采集如下:

患者8个月前发现左髂后部肿块,伴疼痛,偶尔向左下肢放射,不伴有左下肢麻木无力等症状,后症状逐渐加重。查体:步入病房,腰椎无侧弯,活动度正常。左侧髂后及骶髂关节处可触及一包块,大小约8cm×6cm×2cm,与周围组织无明显界限,压痛明显,无放射痛,双侧髋关节活动度正常,双下肢直腿抬高试验阴性,双下肢运动、感觉未见异常。足背动脉搏动好。

影像学检查:

CT:左侧髂骨膨胀性骨质破坏,边缘见硬化边,内部呈稍低密度影并见斑片状更低密度影,病变跨越骶髂关节间隙,累及骶骨缘,大小约8.1cm×4.4cm。左侧髂骨占位性病变,累及骶骨缘,考虑骨巨细胞瘤可能(图28-5)。

ECT:左侧髂骨近骶髂关节处骨代谢活跃,其余全身骨骼未见明显骨代谢异常病灶。

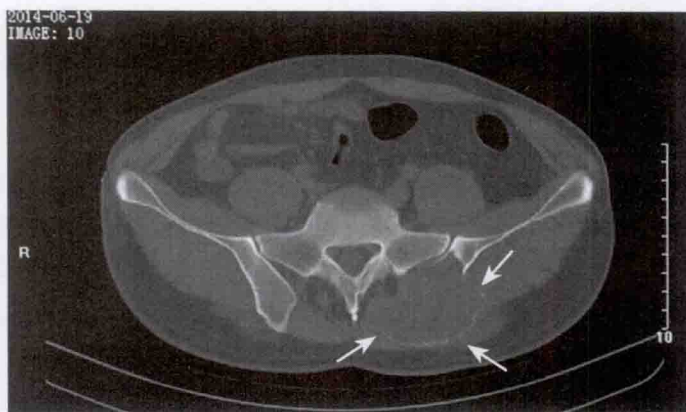


图 28-5 骨巨细胞瘤 CT 表现

初步采集病史后,需考虑以下问题:

【问题 1】据此患者临床症状、体征及影像学表现分析初步诊断?

思路:该患者首发症状为左髂后部肿块,伴疼痛,但此临床表现并无明显特异性。进一步结合此患者影像学表现,平片可见左侧髂骨膨胀性骨质破坏,无钙化点;CT 片上可见膨胀性骨质破坏,边缘见硬化边,此为骨巨细胞瘤典型 CT 表现,故考虑骨巨细胞瘤可能,且可见骨皮质已突破, Campanicci's 影像学分级为Ⅲ级。

知识点

骨巨细胞瘤的影像学分级

Campanicci's 影像学分级:Ⅰ级(静止期):病灶界限清楚,边缘有硬化带,不累及骨皮质,软组织未受侵犯。Ⅱ级(活跃期):病灶边缘较清楚,硬化带少,骨皮质完整但膨胀变薄,无骨膜反应。Ⅲ级(侵袭期):病灶界限模糊,穿破骨皮质,可见软组织受侵,可合并骨膜反应。

知识点

骨巨细胞瘤临床表现及影像学特征

1. 骨巨细胞瘤的临床表现无特异性,可有疼痛、局部肿胀、关节功能障碍等表现。
2. 影像学特征 X 线平片上典型骨巨细胞瘤呈皂泡样的囊肿样阴影,阴影内无钙化点或新生骨质。典型的 CT 表现为干骺端或骨骺偏心性的溶骨性、膨胀性骨质破坏,骨皮质变薄,肿瘤周围正常的骨质可有程度不等、断续的硬化。典型的骨巨细胞瘤 MRI 表现为长骨骨端、偏心性的异常信号区,形成“卵石征”,与 X 线平片“皂泡征”类似,均表现为多个间隔组成的分房状改变。

住院后治疗

该患者胸 CT、腹部超声及血生化、常规均正常。血清碱性磷酸酶 72IU/L,正常范围内。排除手术禁忌后行左髂骨肿瘤切除、活检、自体骨植骨、骶髂关节融合内固定术。术中见肿瘤破坏髂后上嵴,突破骨皮质形成软组织包块,包块向骶后中线延伸,大小约 8cm×7cm×6cm,有包膜,质软。髂骨肿瘤包块向外 2cm 正常骨质截骨,远端距坐骨大切迹 1cm 截骨至骶髂关节。近坐骨大切迹处 1cm 的髂骨内少量残留肿瘤组织给予彻底刮除,打磨至正常骨质,50% 氯化锌烧灼。



术后病理回报:梭形细胞和多核巨细胞混合弥漫分布,局部可见骨小梁及纤维组织增生伴含铁血黄素沉着。(左侧髂后)富于巨细胞的肿瘤,侵及软组织,左侧髂骨翼切缘未见瘤组织。肿瘤中有梭形和圆形细胞区域,偶见成骨样成分,提示恶性转化。

【问题2】此患者是否需要术后放疗?

思路:①此患者病灶位于左髂后,髂骨内少量残留肿瘤组织,手术给予刮除,术后残留风险高。②病理提示肿瘤中有梭形和圆形细胞区域,偶见成骨样成分,提示有恶性转化。③结合该患者术前CT资料以及手术记录,均可见肿瘤破坏髂后上嵴已突破骨皮质,按Campanicci's影像学分级为Ⅲ级(侵袭期)。综合上述三方面,该患者复发风险高,需行术后放疗以提高局部控制率。

知识点

骨巨细胞瘤的治疗

2014版NCCN指南指出:①对于可切除的病例首选切除,根据情况选择术后辅助放疗。②对于不可切除或切除后会发生产生不可接受的病残率的病例,首先推荐进行非手术治疗包括栓塞、地诺单抗、干扰素或聚乙二醇干扰素。不能应用上述治疗的病例可选择放疗。③非手术治疗后获得稳定或改善的病例,若转变为可以切除者应选择囊内切除,若仍无法切除者则继续给予地诺单抗。④若疾病进展可反复使用上述推荐的非手术疗法。对于转移病例,可切除的转移病灶应选择囊内切除,不可切除的转移病灶可选择地诺单抗、干扰素或聚乙二醇干扰素,放疗或观察。

知识点

骨巨细胞瘤的手术原则以及术后放疗指征

综合文献,治疗原则中多数手术治疗模式是刮除加植骨,治疗成功与否和肿瘤是否被彻底清除有关。但是病损内刮除的复发率很高(长骨局部复发率约40%~60%,手部病变复发率高达85%),局部广泛切除可降低复发率,但是带来骨缺损修复与功能重建的问题。手术原则为尽量彻底清除肿瘤又保存正常的骨结构和关节功能,刮除后需辅以其他措施消灭残存的瘤细胞(如氯化锌烧灼)。放疗指征:是否需要术后放疗需综合病变部位及病理情况决定,病理提示有恶性转化者需术后放疗。脊柱、骶髂、骨盆等处的骨巨细胞瘤手术出血风险较大,彻底刮除特别困难,需辅以后放疗。

知识点

骨巨细胞瘤的病理分级标准

2002年WHO新分类:巨细胞瘤(giant cell tumor),组织形态为良性,但局部侵袭性生长,少数可发生远转,死亡率低;恶性巨细胞瘤(malignancy giant cell tumor),组织形态为恶性,预后相当于高恶性级别的肉瘤。

【问题3】此患者放疗靶区及处方剂量如何设定?

思路:参考术前影像学资料及手术记录,确认原发病灶区域及术区,勾画原术区为CTV,外扩1.0cm为PTV,PTV处方剂量为40Gy/20f;并根据手术记录中描述(近坐骨大切迹处1cm的髂骨内少量残留肿瘤组织给予彻底刮除),勾画刮除区域为CTV_{high},外扩1.0cm为PTV_{high},处方剂量为10Gy/5f,总剂量至50Gy(图28-6)。

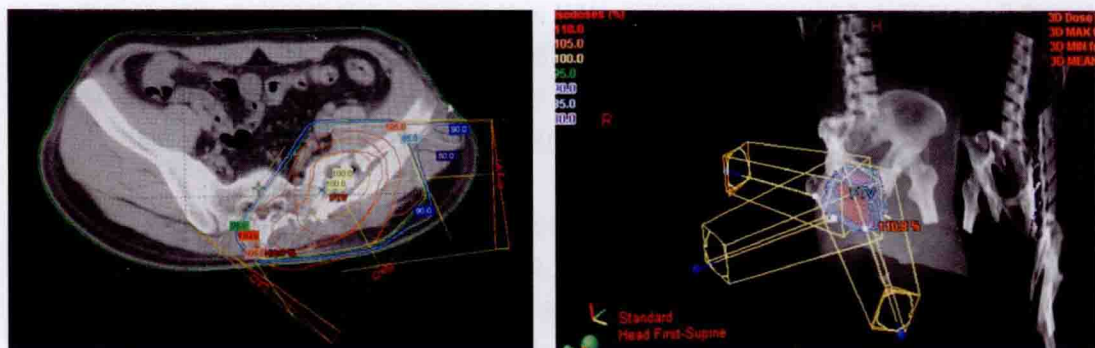


图 28-6 骨巨细胞瘤放疗计划设计

知识点

骨巨细胞瘤术后放疗的靶区设计与处方剂量

术后放疗靶区设计需参考病变部位及术前术后影像学资料,照射范围包绕原发病灶区域及术区。文献报道术后放疗剂量为 40 ~ 60Gy/20 ~ 30f。

【问题 4】该患者治疗后随访周期及随访内容是什么?

思路:治疗结束后 1 年内每 3 月随访一次,1 年后每隔半年到 1 年随访一次,随访至少完成 5 年。随访内容主要包括病灶部位的 X 线平片及 CT 扫描,以及胸部 CT。

知识点

骨巨细胞瘤的预后

关于骨巨细胞瘤的多中心、前瞻性、随机对照的研究少,因此其预后评价较为困难,尽管病理学可以区分良、恶性,但良性的病理学表现并不一定与肿瘤预后相关。骨巨细胞瘤 80% 为良性,术后局部复发率高(20% ~ 50%),复发多发生于术后 2 年内。约 10% 患者复发灶会出现恶变。且良性骨巨细胞瘤也有 1% ~ 4% 的肺转移率。

知识点

靶向药物应用现状

地诺单抗可增加骨巨细胞瘤对治疗的反应性以及降低手术治疗所带来的并发症。附 II 期临床研究结果:2008 年 9 月 9 日—2011 年 3 月 25 日期间美国 Sarcoma 肿瘤中心纳入 282 人进行研究,3 ~ 4 级不良反应如下:低磷酸盐血症(3%),贫血(1%),背痛(1%),肢体疼痛(1%)。队列 1 为无法进行手术的骨巨细胞瘤患者,最终纳入疗效评估者为 163 人,经 13 个月的中位随访期,163 人未出现疾病进展;队列 2 为可手术的骨巨细胞瘤患者,经 9.2 个月的中位随访期,26 名接受手术治疗的患者中 16 人的手术并发症低于预期。研究提示地诺单抗毒副反应可接受,并可增加治疗反应性,可作为一种新的治疗方法。

第三节 未分化多形性肉瘤(恶性纤维组织细胞瘤)

恶性纤维组织细胞瘤(malignant fibrous histiocytoma, MFH),1963 年由 Ozzello, O'Brien and Stout 首先报告,20 世纪 80 年代报告是最常见的软组织肉瘤类型,约占软组织肉瘤的 40%,随着



免疫组化、电镜等技术的出现,原来诊断为 MFH 的肿瘤被鉴定为平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤等,2002 年 Oda-Y 报告,MFH 仅占本单位注册软组织肉瘤中的 14%。2002 年 WHO、美国肿瘤联合会软组织肿瘤分类,认为仅仅“未分化多形性肉瘤(undifferentiated pleomorphic sarcoma,UPS)”是 MFH 的本质,因为 MFH 已被病理和临床所熟知,推荐在使用新命名时,同时列出 MFH 的旧名称。

UPS 具有某些共同的形态特点,如多形性和席纹状排列方式。主要包括以下三种类型:未分化多形性肉瘤(多形性恶性纤维组织细胞瘤)、伴有巨细胞的未分化多形性肉瘤(巨细胞恶性纤维组织细胞瘤)、伴有明显炎症反应的未分化多形性肉瘤(炎症性恶性纤维组织细胞瘤)。大多数的病例发生于成人肢体的深部软组织,61~70 岁为发病高峰,但儿童亦可发病,约近半数的肿瘤累及深筋膜或骨骼肌实质。根据肿瘤大小、肿瘤组织学分级、肿瘤的位置、是否有淋巴结及远处转移分为 I~IV 期(AJCC,2012)。

MRI 可以清楚显示肿瘤体积、水肿区及与周围组织的关系,决定手术切除边缘。关于肿瘤 MRI 影像学和组织学的关系显示:在 MRI T2WI 图像上水肿区内有卫星病灶,概率为 90%。

局限在皮下组织的肿瘤约 10% 可发生转移,部位较深者约 40% 发生转移,在肢体中,远侧发病较近侧者预后好。预后最差者为位于腹腔、腹膜后及头颈部的肿瘤。肿瘤位置表浅、肿瘤直径小于 5cm、低分级的肿瘤预后好。

治疗需要多学科综合治疗,具有足够安全边界的手术切除是治愈局限期病灶的基本方式,分为 R0、R1、R2 切除,截肢术仅占 5% 左右。UPS 是术前、术后放疗的适应证。术前、术后放疗对于高级别、直径大于 5cm 肿瘤可以提高局部控制率及总生存率。2002 年 Oda-Y 报告通过多学科综合治疗,肢体远端、近端及躯干、头颈部、腹腔及腹膜后 5 年总生存率分别为 65.8%、55.4%、28%、26.7%。

【诊疗过程】

- (1) 详细询问患者年龄、发病过程和症状特征,复发患者的以往治疗相关病史。
- (2) 查体时注意肿瘤的位置、大小、周围皮肤改变。
- (3) 针对肿瘤原发部位进行 MRI、CT 等影像学检查,初步判断病灶大小及形状、周围水肿区及与周围组织的关系。
- (4) 通过全身检查、胸部 CT、腹盆腔超声或全身 PET-CT 等,判断肿瘤是否有区域或远处转移。
- (5) 行针吸活检或手术切检,获取病理诊断。
- (6) 整理所有检查资料,进行多学科诊疗会诊(multidisciplinary team,MDT)讨论,制订治疗策略和方案。
- (7) 根据肿瘤位置、大小、与周围组织关系决定手术方式及手术切缘。
- (8) 术后肿瘤组织病理分级、安全边界情况、手术有无残留等因素决定术后放疗方案。
- (9) 根据治疗后疗效评价,定期随访。

临床病例

患者女性,44 岁,发现左大腿包块 2 年,近期增长加快、伴疼痛,于 2013 年 5 月 30 日就诊。查体:生命体征正常,KPS 90 分,NRS 2 分,步入病房,左大腿内侧局部肿胀,可见大小约 20cm×10cm×8cm 肿块高出皮肤,表面无色素沉着,无浅表静脉曲张及皮下瘀血,触之皮温较右侧肢体略高,包块质韧,与周围界限不清,活动度差,触压痛阳性,膝关节活动受限,下肢感觉、运动无异常。



B超发现左大腿上段后侧见12cm×7cm×8cm低回声区,另外,在其下方可见6.3cm×3cm×4.3cm低回声区,边界清楚、形态规则,CDFI显示内可见血流。MRI提示左大腿中上段股骨后内侧肌群软组织占位病灶,其上段边界较清晰,下段沿肌间隙延伸较多(图28-7)。胸部CT、腹部B超、全身骨扫描未发现其他部位转移病灶。

患者于2013年6月6日接受手术治疗。术中见肿瘤巨大,约25cm×10cm×10cm,侵及内收肌、股内侧肌、股中间肌及部分股直肌。沿肿瘤外缘正常组织分离,见肿瘤组织外侧与股动脉、后内侧与坐骨神经粘连紧密,小心分离股动脉、坐骨神经后,在肿瘤外缘正常组织内完整切除肿瘤。

术后病理报告:形态描述:梭形瘤细胞束状、编织状排列,个别细胞核大深染,可见核分裂象,瘤巨细胞可见,局部黏液变性,可见大片出血、坏死,浸润周围骨骼肌组织,肿瘤周围血管血栓形成伴机化。免疫组化检查:Vim(+),SMA(部分阳性)、CD10(+)、Desmin(局灶+);AE1/AE3(-)、CD31(-)、CD34(-)、CD57(-)、EMA(-)、HMB-45(-)、S-100(-)、H-cald(-)、Ki-67(+,20%)

病理诊断:(左大腿)恶性梭形细胞肿瘤,形态及免疫组化均支持为未分化多形性肉瘤,Ki-67为20%阳性(注:2013年版WHO软组织肿瘤分类中,未分化多形性肉瘤相当于过去的恶性纤维组织细胞瘤)。

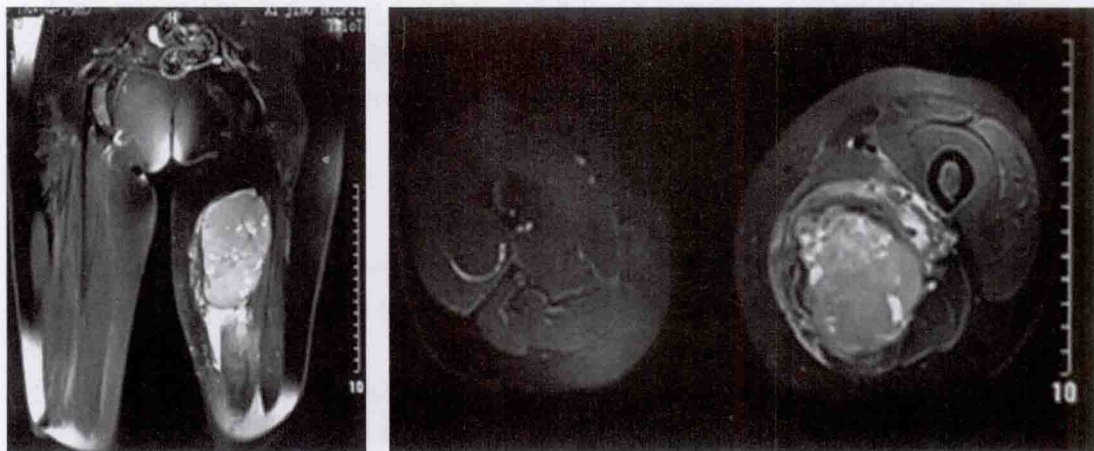


图28-7 MFH的MRI表现
T2WI,冠状位、轴位

初步采集病史后,“未分化多形性肉瘤术后”诊断明确,按照NCCN治疗指南,下一步患者需要哪些治疗措施?在治疗之前尚需考虑以下问题:

【问题1】未分化多形性肉瘤的病理及临床特点是什么?手术方式有哪些?该患者的术后复发的危险因素是什么?

思路1:未分化多形性肉瘤属于高级别恶性软组织肿瘤,侵袭性生长,MRI及手术中均显示该患者瘤体巨大,侵犯周围血管及神经,侵犯周围股骨肌,肿瘤内有大片坏死,手术范围在肿瘤周围的正常组织内切除,根据术后病理报告,属于R0切除,但是,安全边界的范围不清楚,并且肿瘤与血管、神经粘连紧密,小心分离后仍然保留神经及血管。以上是术后复发的危险因素。具有术后放疗的适应证。

思路2:患者于术后4周来放疗科会诊,术区是否有可见肿瘤残留,决定术后放疗局部增量的范围,但是,患者手术中放置金属内固定器(图28-8),不能进行MRI检查,手术后1个月的时间,PET/CT也难以严格区分术区炎症反应与肿瘤残留,确定是否有肿瘤残留及范围,主要根据症状、体征、B超检查,必要时进行针吸活检。

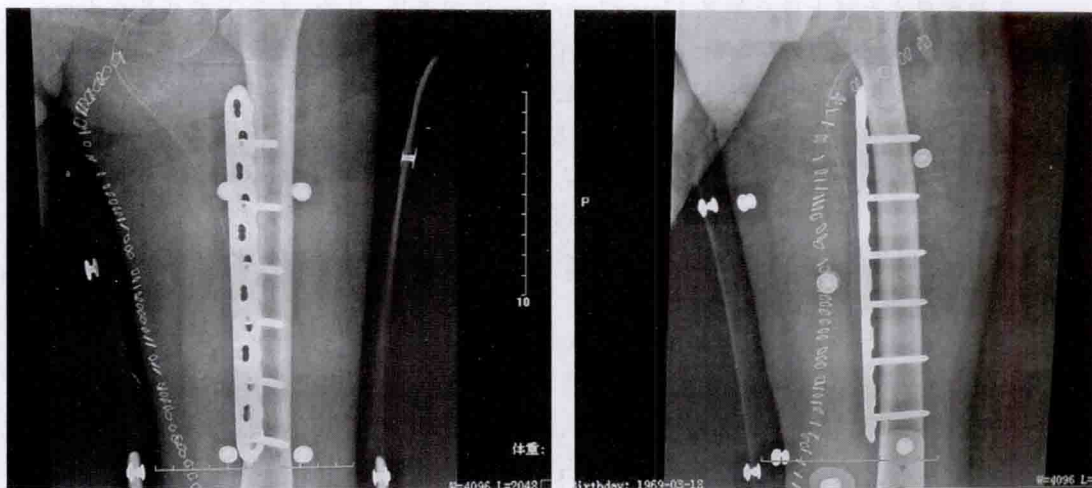


图 28-8 MFH 手术后 X 线平片

知识点

1. 高级别软组织肉瘤的生物学特性 肿瘤细胞呈未分化状态,浸润性生长,侵袭性强;2005 年 White-LM 观察 15 例躯干及肢体软组织肉瘤手术后标本发现,10/15(66%)例患者在肿瘤边缘以外有肿瘤细胞存在,6 例在肿瘤以外 1cm 范围发现肿瘤细胞,4 例在肿瘤边界 1cm 以外的范围内发现肿瘤细胞,最远者在肿瘤边缘外 4cm 处。

2. 软组织肉瘤的手术方式

(1) 病损内手术:手术切除在病损囊内,最常用的病损内手术是诊断性切开活检、刮除术或次全刮除术。

(2) 边缘手术:病损可整块切除,手术经假性包囊或反应组织,作为局部手术,边缘切除是指良性病损的切除性活检或整个切除。边缘截肢是一种辅助手术或姑息手术,主要是受解剖部位限制而不能作更大切除。

(3) 广泛手术:包括将病损、假包膜或反应区以及肿瘤周围部分正常组织一同切除,手术完全是在正常组织内;但如果病变在间室内,需切除整块肌肉,称为广泛局部切除。对 I A 期,是较合适的手术,对 I B 期,已在间室外,包括了骨、软组织、神经血管组织,应以截肢为妥。

(4) 根治手术:包括将病损、假囊或反应区以及整块骨或肌肉作整块切除,纵向包括关节近端的骨和肌肉起点,横向包括软组织间室的主要筋膜隔和超出骨内病损的骨膜。对 II 期病损应进行根治性外科处理;对 II A 期应作根治性局部切除,对 II B 期则应作根治性截肢,即较高位的关节离断。

3. 手术切缘分类

R0:手术切缘未发现癌细胞

R1:显微镜下发现手术切缘癌细胞残留

R2:肉眼观察发现手术切缘有癌组织残留

【问题 2】明确该患者的临床分期?

思路:患者原发肿瘤位于肢体深部软组织、肿瘤直径大于 5cm,侵及周围血管及骨骼肌,属于 T2B,临床检查及 MRI 没有发现区域淋巴结转移,属于 N0,胸部 CT、腹部 B 超、骨扫描等检查没有发现远处转移病灶,属于 M0,未分化肿瘤属于 G4。根据患者的临床及病理特点,临床分期为



Ⅲ期(T2bN0M0G4)

知识点

目前临床上使用最为广泛的分期系统是 AJCC 分期系统,此分期系统与肿瘤的预后有很好的相关性,该系统按照肿瘤大小(T)、累及区域(N)和(或)远处转移(M)进行分类。1997 年 Weiss 和 Enzinger 发现肿瘤的深度对预后有重要的影响,因此肿瘤深度也加入分期系统。此外系统中还包括组织学分级,低级别包括 1 级和 2 级,高级别包括 3 级和 4 级。

【问题 3】如何根据术前 MRI 表现在定位 CT 图像上还原瘤床区域? 如何区分术后组织水肿与肿瘤残留或复发?

思路:该患者在术前 T2WI、T1WI 图像上表现均为不均质高信号,肿瘤内部及周边有片状 T2 高信号及 T1 低信号区域,为肿瘤组织坏死、水肿区域。肿瘤范围从股骨颈下方至膝关节上 3cm 区域,在周围图像上可见肿瘤与股动脉、静脉及坐骨神经关系紧密,侵及周围肌肉组织。根据以上表现,在定位 CT 图像上勾画肿瘤瘤床区域。

因该患者术后放置金属内固定装置,不能进行 MRI 检查。

知识点

软组织肿瘤在 MRI 的表现

应用自旋回波序列,采集 T1 加权(T1WI)、T2 加权(T2WI)图像。在 MRI 图像上对软组织肉瘤的肿瘤边界、T2WI 图像上瘤周高信号征象、瘤周低信号包膜征象进行分析。

恶性肿瘤的特点:边界不清、侵蚀邻近组织结构、包绕邻近血管神经、瘤周水肿肿块内有液化坏死、肿块体积较大、形态不规则、信号不均匀。

原发及复发肿瘤表现为 T1WI、T2WI 双高信号,DWI 高信号,肿瘤内及周边水肿表现为 T2WI 高信号、T1WI 低信号,DWI 高信号。

【问题 4】放疗靶区如何设计? 处方剂量?

思路:该患者肿瘤体积大,周边有水腫,肿瘤侵犯周围血管及神经,侵及骨骼肌,在定位 CT 上勾画原手术区为 CTV tumor bed(CTV_{tb}),此范围已经上达股骨颈下缘,下界距离膝关节 3cm,轴位图像上边界已经到达皮肤边缘,此范围已经包括了肿瘤所在解剖间室,同时为保护关节,此范围为 CTV(图 28-9),注意修正 CTV 边缘一定包括引流口及手术刀口范围,增加 0.5cm 边界为 PTV,处方剂量为 60Gy/30f。



图 28-9 MFH 放射治疗靶区 CTV、PTV

知识点

1. 术前放疗靶区勾画 MRI-T1 增强图像显示的可见肿瘤为 GTV、在径向方向上加 1.5cm 边界、纵向上加 4cm 边界,包括 MRI-T2 图像上的水肿区,为 CTV,根据各单位摆位误差控制标准,CTV 加 0.5 ~ 1cm 边界作为 PTV。照射剂量为 50Gy/25f。

2. 术后放疗靶区勾画 R0 切除患者,没有 GTV,在定位 CT 图像上还原手术区域为瘤床区域,在此区域径向方向上加 1.5cm 边界、纵向方向上加 4cm 边界、包括手术瘢痕及引流口位置为 CTV,根据各单位摆位误差控制标准,CTV 增加 0.5 ~ 1cm 边界为 PTV,该区域照射 50Gy/25f。局部加量区域为 CTV-boost,勾画原则在径向方向上同 CTV,在纵向方向上只在手术区域的基础上增加 2cm 边界,CTV-boost 加 0.5 ~ 1cm 边界为 PTV-boost,该区域加量照射至 60Gy/30f(图 28-10)。

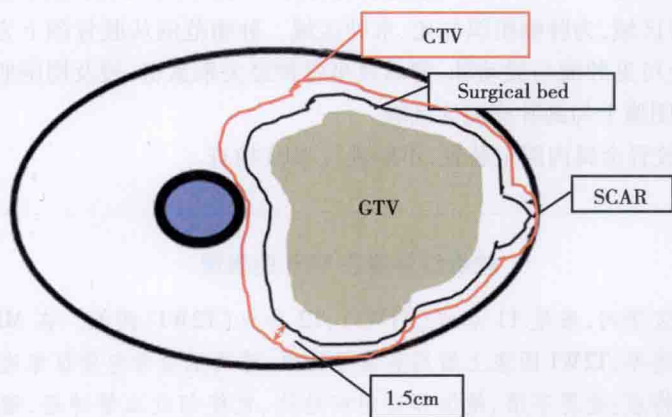


图 28-10 MFH 术后放疗靶区 CTV 勾画示意图(轴位)

【问题 5】术后放疗过程中的急性反应及放疗后并发症?

思路:患者照射范围大,照射过程中皮肤会出现急性反应,例如皮肤红肿、皮肤表皮脱失,为了延迟湿性皮肤反应的发生,可给予三乙醇胺乳膏涂抹,当出现湿性反应时,注意预防感染。

晚期反应:可以出现下肢水肿及照射区域皮肤及皮下组织纤维化。

【问题 6】该患者是否需要全身化疗? 举例说明一线方案的具体用药方案。

思路:该患者肿瘤体积大、病理类型为未分化、侵及血管是远处转移的高危因素,需要进行辅助化疗。一线方案以蒽环类及异环磷酰胺(EI)为主,具体用药方案:表柔比星($60\text{mg}/\text{m}^2$ 、IV, d1~2),异环磷酰胺($1.8\text{g}/\text{m}^2$ 、IV, d1~5),美司钠(20% 异环剂量、IV, d1~5,第 0、4、8 小时给药),每 21 天为一周期,6 个周期。

知识点

化疗在软组织肉瘤治疗中的意义及用药原则

软组织肉瘤在发展过程中,有 45% ~ 60% 的患者会出现局部复发及远处转移,因此,化疗在预防及治疗全身转移中具有重要的意义。对软组织肉瘤有效的药物包括蒽环类、烷化剂,单药有效率为 14% ~ 30%。联合用药方案有效率提高。

推荐药物:异环磷酰胺(IFO)、多柔比星(Dox)、顺铂(DDP)、达卡巴嗪(DTIC)、吉西他滨(Gem)、多西他塞(Doc)



第四节 横纹肌肉瘤

横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma, RMS)是起源于横纹肌细胞或向横纹肌细胞分化的间叶细胞的一种恶性肿瘤,是儿童软组织肉瘤中最常见的一种。约2/3的病例发生在6岁以下儿童,成人少发,男女发病率为1.4:1。Masson三色染色可查见纵形肌丝围绕胞质呈同心圆状分布,免疫组化Desmin和Myogenin表现出阳性。Myogenin阳性即可直接诊断横纹肌肉瘤。

横纹肌肉瘤根据其组织形态有三种变异型,胚胎型约占50%~60%,多发于8岁前儿童,预后较好;腺泡型约占20%,见于青少年,预后最差;多形型常见于成人,预后较差。另外,有5%~10%类型不确定,成人多于儿童,定义为“横纹肌肉瘤,未特指”。各类型RMS预后差别较大,胚胎型横纹肌肉瘤手术后接受放疗的患者,5年生存率95%,局部复发率为16%。

RMS好发部位与组织学类型和年龄相关,常见为头颈部、泌尿生殖道、四肢及腹膜后。

【诊疗过程】

- (1) 详细询问患者年龄、发病过程、临床表现及相关病史。
- (2) 仔细查体,注意观察局部包块占位效应及相应并发症。
- (3) 需完善的临床检查包括胸部CT、原发部位CT或MRI,建议行骨扫描,骨髓活检评估骨髓转移,PET扫描在判定淋巴结转移、骨和骨髓侵犯方面有优势。当肿瘤位于脑膜旁时需行腰椎穿刺脑脊液检查。病理活检能够明确诊断。
- (4) 经多学科会诊综合评估,制订治疗方案。
- (5) 多药联合的全身化疗加局部手术±放疗的综合治疗模式是RMS的标准治疗方案。
- (6) 化疗是RMS的重要治疗手段,可提高患者生存率。
- (7) 手术是首选局部治疗手段,应尽可能完全切除,具体术式需考虑肿瘤部位、患者年龄、器官功能和美容因素。
- (8) 术后患者根据手术切除情况、组织学分型、部位等,决定进行或不进行术后辅助放疗。
- (9) RMS对放疗敏感,常用于不能手术患者、特殊部位肿瘤(如眼眶)、R1/R2切除术后和腺泡型RMS。
- (10) 治疗结束后,告知患者可能的并发症,定期随访。

临床病例

患者男,22岁,主因右侧鼻塞3周就诊。

患者就诊3周前感冒后出现右侧持续鼻塞,伴视物不清,有嗅觉减退。1周前出现右眼胀痛。

查体:一般情况可,右眼视力下降,眼球运动正常,双眼无突出。颈部可触及肿大淋巴结,较大者位于右侧颌下,约2cm×3cm,质中,活动差,无压痛,局部无红肿,皮温不高。鼻形态正常,鼻中隔左偏,无异常分泌物,左鼻腔通畅,右鼻腔阻塞。

门诊化验及辅助检查:

该患者门诊进行了头颈部MRI(图28-11)、颈部B超、胸部CT、心电图、腹部B超、骨扫描、血常规及血生化等检查。

MRI显示:双侧上颌窦、双侧筛窦、双侧蝶窦、左侧额窦及鼻咽腔内均可见片状稍长T1、混杂长T2信号影,双侧内直肌呈受压改变。扫描层面见透明隔间隙增宽。双侧颈部多发肿大淋巴结。诊断为“鼻腔鼻窦恶性肿瘤”。



颈部 B 超示:双侧颌下,颈部血管鞘旁见多发结节状及团块状稍长 T2、稍长 T1 信号,边界欠清晰,较大者位于右侧颌下,约 2.5cm×3.0cm×2.0cm,邻近结构略推移。甲状腺及气管结构对称。双侧颌下、颈部血管鞘旁多发淋巴结肿大,右侧为著。

在耳鼻喉科行 CT 导航下行鼻窦肿物切开活检术,病理示:小圆细胞恶性肿瘤,待免疫组化进一步确诊。

胸部 CT、腹部 B 超、骨髓活检、骨扫描、血常规、肝肾功、心电图正常。

MRI 结果如下图(图 28-11):

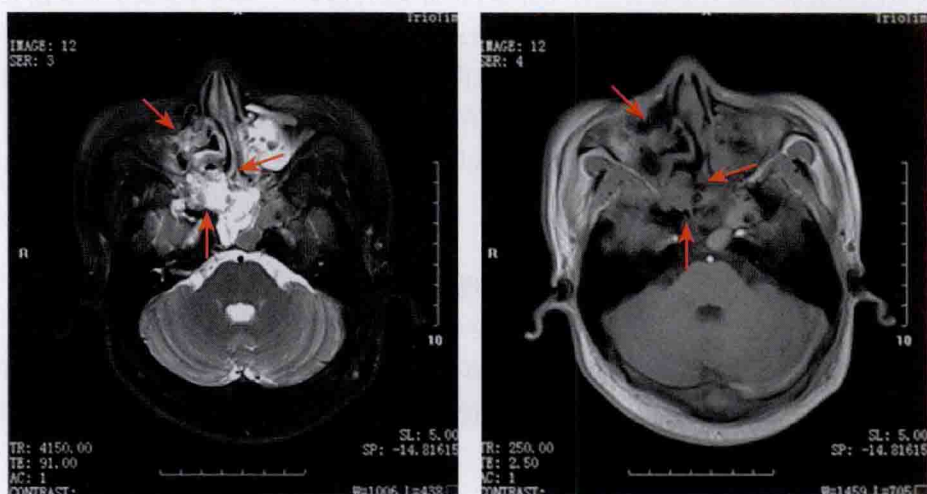


图 28-11 鼻窦横纹肌肉瘤 MRI 表现
轴位,左 T2WI,右 T1WI

【问题 1】结合该患者临床症状、体征、影像学表现及病理活检,临床诊断如何考虑?

思路:该患者 22 岁,临床主要表现为鼻塞。影像学检查提示鼻窦占位,颈部淋巴结转移。根据病史、临床症状及体征及影像学表现,初步考虑鼻窦恶性肿瘤。病理提示小圆细胞恶性肿瘤,免疫组化结果提示:Desmin(+),Myogenin(+),CD56(+),Ini-1(+),AE1/AE3(-),CD20(-),CD3(-),HMB-45(-),LCA(-),S-100(-),Syn(-),NUT(-),Ki-67 增殖指数约 70%。支持胚胎型横纹肌肉瘤。

知识点

横纹肌肉瘤的临床特点

1. RMS 常发生于儿童,6 岁以下多见,可发生于青少年。
2. RMS 多发生于头颈部、泌尿生殖道、四肢及腹膜后。
3. 主要临床症状 根据部位不同,可有局部占位效应或并发症,疼痛少见,仅在肿瘤较大引起压迫症状或邻近神经组织压迫所致。

知识点

横纹肌肉瘤应完善的检查

1. 因头颈部 RMS 颈部淋巴结转移率较高,并可出现远处转移,转移部位以肺、骨及骨髓常见,影响患者预后,完善全身评估具有重要意义。
2. 原发部位的 CT 和(或)MRI 以明确肿瘤局部侵犯范围和深度。CT 确定软组织肿块的大小、是否有骨质破坏。MRI 对于软组织及肿瘤和血管、神经的解剖关系更有优势。颈



部 MRI 可了解淋巴结转移情况,包括淋巴结大小、位置、数量、是否融合或包膜外侵。颈部 B 超可辅助判定颈部淋巴结转移情况。RMS 的影像学缺乏特异性,与一般软组织肿瘤难以鉴别,但出血坏死较多见。确诊需病理诊断。

3. 需完善的全身检查 胸部 CT 了解有无肺转移,骨扫描了解骨转移情况,骨髓活检了解有无髓内侵犯,有条件时可行全身 PET 扫描。

4. 穿刺活检或切开活检,结合免疫组化能够确诊 RMS。

知识点

横纹肌肉瘤的特异性分子标记

常见的儿童及青少年小圆细胞肿瘤除 RMS 外,还有非霍奇金淋巴瘤、尤因肉瘤/PNET、视网膜母细胞瘤和神经母细胞瘤,它们的鉴别主要通过免疫组化。Desmin 和 Myogenin 常表现出阳性,其中,Myogenin 是 RMS 的特异性分子标记,Myogenin 阳性即可直接诊断横纹肌肉瘤。该患者免疫组化结果提示支持横纹肌肉瘤诊断。

【问题2】如何制订治疗策略?

思路1:该患者经完善全身评估,无全身转移,经手术活检确诊为 RMS,经多学科会诊,耳鼻喉科医生认为,患者肿瘤侵犯较广,眶内有受侵,完全切除可造成严重颌面部毁损,故不适合完整切除,手术仅行活检。本例患者未做完全切除,需要术后放疗。化疗可减少远处转移率,提高生存率,放疗前先行放疗。

思路2:辅助化疗方案可根据美国儿童肿瘤协作组(Children's Oncology Group, COG)推荐方案,给予 VAC 方案化疗,长春新碱 $2\text{mg}/\text{m}^2$ iv 1/w $\times$ 12w,放线菌素-D $15\mu\text{g}/\text{kg}$ iv 1/d $\times$ 5d q/m,环磷酰胺 $2.5\text{mg}/\text{kg}$ po d22~24/m,用药周期为3个月。

知识点

横纹肌肉瘤的化疗用药选择

1. 多药联合化疗显著改善 RMS 预后。COG 推荐一线化疗方案为 VAC 方案(长春新碱、放线菌素 D、环磷酰胺)。COG 和美国横纹肌肉瘤研究协作组(Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group, IRSG)曾做了多个化疗相关临床研究,包含依托泊苷、多柔比星、伊立替康、拓扑替康、异环磷酰胺、顺铂等药物的组合,并在中危患者中应用 VDC/IE 方案,结果均没有提高化疗缓解率。因此,VAC 方案仍是目前横纹肌肉瘤的首选方案。

2. 对于复发或难治的 RMS 患者,目前没有统一的二线治疗方案。有部分单中心的回顾性研究结果支持伊立替康和替莫唑胺联用,或加用长春新碱。

知识点

横纹肌肉瘤的手术原则

RMS 手术原则需根据原发部位个体化选择。当肿瘤位于头颈部,手术可能影响器官功能或毁容时不建议广泛切除。肿瘤位于四肢肌肉内时,不必苛求完整间室切除,肿瘤外有 0.5cm 安全边界。除引起压迫症状需要急诊处理,如肠梗阻等,一般不建议做减瘤手术。

患者活检手术后,经 VAC 方案化疗 3 个月,复查 MRI,肿瘤较前略缩小,结果如下图所示(图 28-12):

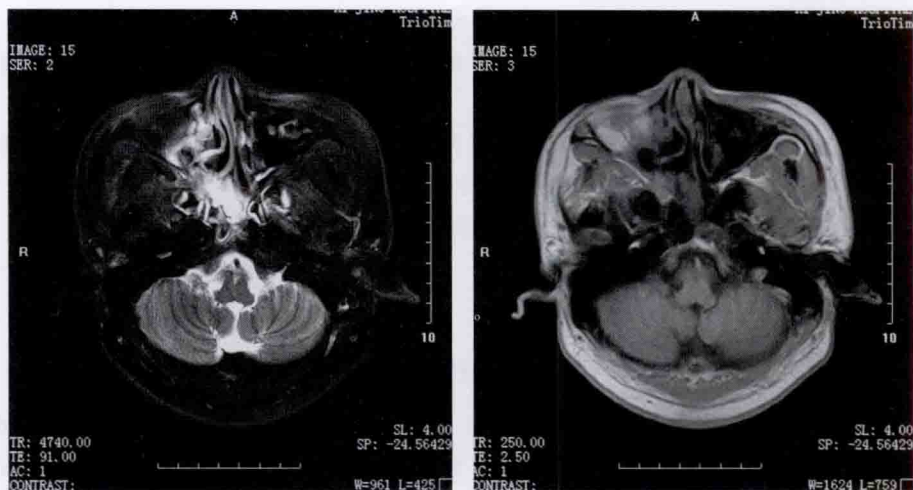


图 28-12 鼻窦横纹肌肉瘤化疗后 MRI 表现
轴位,左 T1WI,右 T2WI

知识点

横纹肌肉瘤的局部治疗

1. 局部治疗方式包括手术广泛切除和放疗。局部治疗方式应个体化,综合考虑肿瘤部位、组织学分型、患者年龄等因素。
2. 手术是首选的局部治疗方式。原则是尽可能在保证器官功能和美容的前提下完全切除肿瘤。
3. RMS 对放疗敏感。对于解剖位置不佳,手术不能切除的患者,或眼眶肿瘤,可选择新辅助化疗后放化同期治疗。术后放疗适用于术后残留、切缘阳性、淋巴结转移及病理为腺泡型 RMS 患者。

知识点

横纹肌肉瘤的术后放疗原则

RMS 术后是否需要放疗,与手术切除状态、治疗前分期、组织学分型相关。
当患者的危险度分组为中危或高危时,需要术后放疗。

【问题3】如何确定放射治疗的靶区和照射剂量? 采用何种技术?

思路1:对于 RMS,新辅助化疗前后的影像学证据对制订放疗计划十分重要。拟进行根治性放疗,因头颈部 RMS 颈部淋巴结转移率高,且本例已有颈部淋巴结转移,行颈部淋巴结引流区预防。根据初始诊断影像信息勾画原始肿瘤范围为 GTV,外放 1cm 为 PGTV(图 28-13),颈部淋巴结为 GTVnd,外放 0.5cm 为 PGTVnd,照射剂量:54Gy。鼻窦相关预防区、颈部 II、III 区淋巴结引流区为 CTV1,外放 0.3cm 为 PTV1,照射剂量:45Gy。颈部 IV、V 区为 CTV2,外放 0.3cm 为 PTV2,照射剂量:40Gy。

思路2:头颈部解剖空间狭小,危及器官较多,本例患者肿瘤已侵犯眶内结构,视路系统保护尤为重要,故用调强放疗技术。

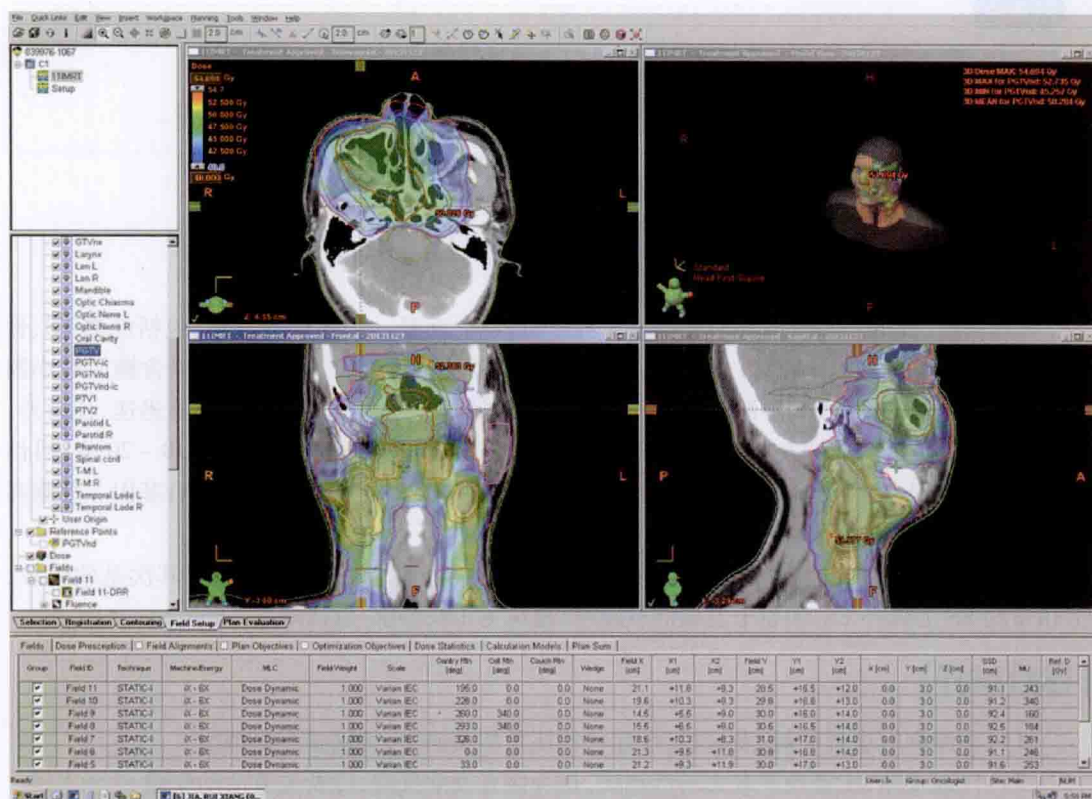


图 28-13 靶区勾画、射野及剂量分布

知识点

横纹肌肉瘤放疗靶区勾画与剂量

常用照射分割模式:1.8~2Gy/F。

放疗技术:三维适形放疗技术是标准放疗技术,调强技术剂量分布更为均匀。

靶区勾画:根据不同部位略有不同,发生率最高的部位是头颈部。可见肿瘤为 GTV,外放 1cm 为 PGTV。颈部 II、III 区淋巴结引流区为 CTV1,外放 0.3cm 为 PTV1。有颈部淋巴结转移的病例需勾画 GTVnd,CTV1 应包含淋巴结所在区域,CTV1 以下的颈部 IV、V 区为 CTV2。

照射剂量:术后放疗剂量推荐 36~45Gy,成人剂量可提高到 50.4Gy。肿瘤有残留时给予根治剂量,50~60Gy。

【问题 4】该患者放疗后可能出现什么不良反应?

思路:该患者放疗可能出现的不良反应包括:

1. 皮肤反应 放疗前可外用皮肤保护剂,放疗期间如出现皮肤反应则对症治疗。
2. 口腔黏膜反应 可预防应用放射防护剂,必要时对症治疗。
3. 视力下降 该患者肿瘤已侵及眶内,需注意视神经交叉受量。
4. 血液毒性反应 需每周复查血象。

扩展及延伸知识

【问题 5】该患者具有哪些临床预后不良因素?

思路:该患者肿瘤为侵袭性,侵及周围组织;部位为鼻窦,属预后不良部位;手术仅作活检,未完全切除。



知识点

横纹肌肉瘤预后因素

影响 RMS 预后的主要因素有肿瘤大小、部位、手术切除程度和组织学类型。

第五节 尤因肉瘤

尤因肉瘤(Ewing sarcoma, ES)不是一个孤立的疾病,而是一组疾病的总称,包括经典 ES、骨外 ES、胸壁 ES(ASKIN'S 肿瘤),以及原始神经外胚层肿瘤(PNET)。尤因肉瘤以含糖原的小圆细胞弥漫增生为特征(PAS 阳性),占骨原发恶性肿瘤的 6%~8%,恶性度高,发展迅速,预后差,多见于白种人,亚洲、非洲及美洲少见。此病多发于儿童及青少年,发病高峰为 10~20 岁,男性多于女性。尤因肉瘤特异性的表现 *EWS* 基因重排,其中,85% 产生 *EWS-FLI1* 融合基因。细胞高表达 *MIC2* (CD99) 是尤因肉瘤的另一特征。

尤因肉瘤最常侵犯骨,全身骨骼均可累及,好发于四肢长骨和骨盆、肋骨。其次是软组织,约 10% 的 ES 为骨外 ES,如躯干及四肢软组织,也可见于头颈部、肛周等。

【诊疗过程】

- (1) 详细询问患者年龄、发病过程、症状特征及相关病史,特别是疼痛情况。
- (2) 仔细查体,注意观察有无局部包块,是否伴有炎症反应,以及关节活动受限。
- (3) 需完善的临床检查包括胸部 CT,原发部位 CT 及 MRI, PET 扫描和(或)骨扫描,骨髓活检,或脊柱及骨盆 MRI(必要时),脑脊液检查(必要时)。异常的实验室检查结果主要包括白细胞及血清 LDH 水平升高。病理活检能够明确诊断。
- (4) 经多学科会诊综合评估,制订治疗方案。
- (5) 多药联合的全身化疗加局部手术和(或)放疗,即综合治疗是局限的尤因肉瘤目前最佳的治疗选择。
- (6) 局部治疗前应用新辅助化疗可消除微转移灶,减轻瘤负荷,提高后续局部治疗的局控率。
- (7) 化疗+手术常用于能够广泛切除的尤因肉瘤。新辅助化疗前后原发部位影像学检查有助于在术前对肿瘤进行完善评估、选择合适的手术方式。
- (8) 术后患者根据切缘情况,以及患者对化疗的反应情况,进行或不进行术后辅助放疗。
- (9) 辅助化疗适用于所有术后患者,无论手术边缘情况如何。
- (10) 放疗是尤因肉瘤重要的局部治疗手段,常用于不能手术切除、手术切除边界不够以及化疗反应性差的患者,以提高局控率。
- (11) 治疗结束后,告知患者可能的并发症,定期随访。

临床病例

13 岁男童,主因右腹股沟包块 2 周就诊。

患儿就诊 2 周前无明显诱因出现右腹股沟肿胀,可触及包块,活动时疼痛,剧烈运动时明显,无明显夜间痛,局部无明显皮肤红、热。

查体:一般情况可,行走轻度跛行,关节活动受限。右腹股沟处明显肿胀,耻骨支处可触及异常突起,压痛明显,局部皮温不高,髋关节抗阻力内收时局部疼痛明显,双下肢皮肤感觉、肌力无明显异常。



门诊化验及辅助检查

该患者门诊进行了X线平片,骨盆CT和MRI,胸部CT、心电图、腹股沟B超、骨扫描、血常规及血生化等检查。

骨盆X线显示(图28-14A):右耻骨上支及右耻坐骨下支移行部骨质破坏,右耻骨上支溶骨性破坏伴骨皮质不连续,相应部位见软组织包块。

骨盆CT显示(图28-14B):右髌白及耻骨骨质破坏,周围闭孔内肌、髂腰肌见略低密度肿块影,边界欠清,挤压膀胱及前列腺。

MRI显示(图28-15):右侧耻骨结节、耻骨体及髌白正常形态及信号消失,可见大小为 $8.3\text{cm}\times 6.3\text{cm}\times 7.5\text{cm}$ 的椭圆形软组织肿块影,边缘有分叶,其内可见呈等T1信号,抑脂序列呈高信号,病变内部信号欠均匀,可见多发分隔影。

腹股沟B超示:右腹股沟髂血管内侧深肌层后方实性包块,血供丰富,多考虑骨肿瘤。

骨扫描:右耻骨部位血供增强,右耻骨、坐骨、左耻骨联合骨代谢活跃,多考虑恶性改变。

细针穿刺后病理活检示:小圆细胞恶性肿瘤,待免疫组化进一步确诊。

血常规显示:WBC $4.9\times 10^9/\text{L}$,血红蛋白 128g/L ,红细胞计数 $3.96\times 10^{12}/\text{L}$ 。

胸部CT、骨髓活检、肝肾功、心电图正常。

X线片、CT及MRI结果如下图:

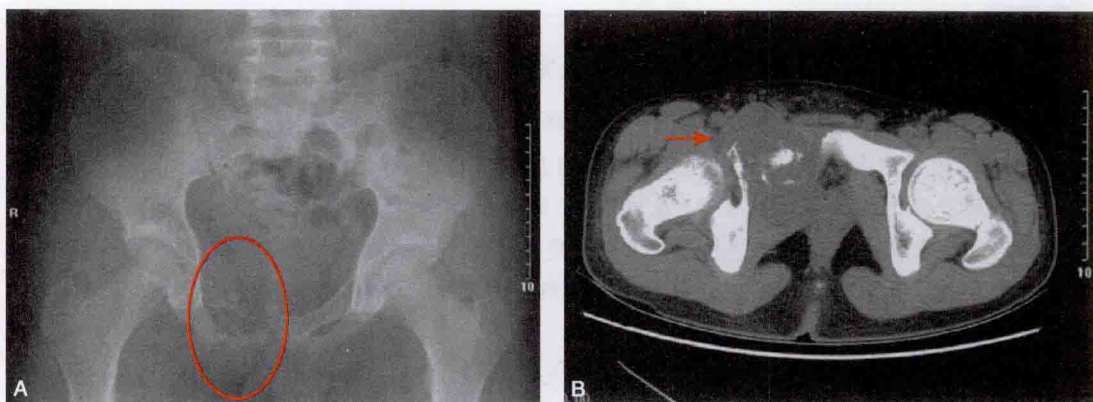


图28-14 尤因肉瘤

A. X线平片;B. CT表现

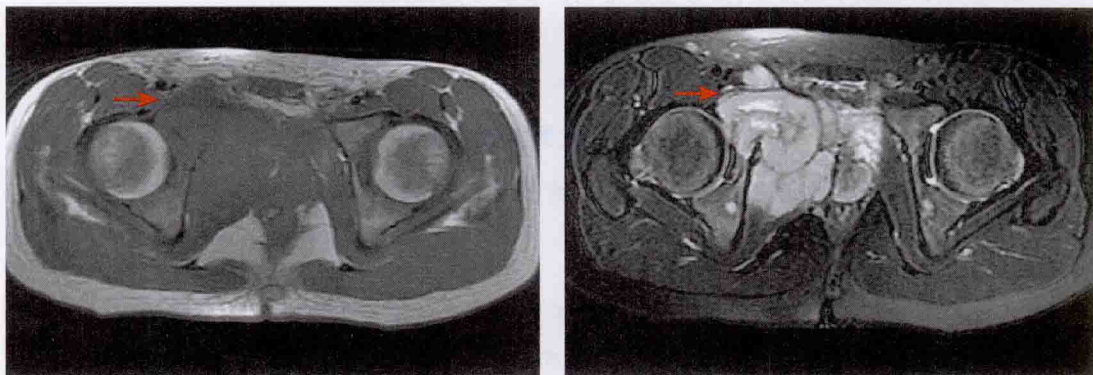


图28-15 尤因肉瘤 MRI表现

轴位,左T1WI,右T2WI



【问题1】结合该患者临床症状、体征、影像学表现及病理活检,临床诊断如何考虑?

思路1:该患儿13岁,临床主要表现为局部软组织包块及疼痛,下肢活动受限。影像学检查提示右髌臼、耻骨骨质溶骨性破坏,局部软组织肿块形成。根据发病年龄、部位、病史、临床症状及体征,以及影像学表现,初步考虑骨恶性肿瘤。

思路2:该患儿病理提示小圆细胞恶性肿瘤,结合临床及影像学检查,考虑尤因肉瘤可能性大。但仍需进一步免疫组化明确诊断。

进一步免疫组化结果提示:小圆细胞恶性肿瘤,Flt-1、CD99(+);Ki-67 指数>25%,PAS 少数细胞(+)。支持尤因肉瘤/PNET。

知识点

尤因肉瘤的临床特点

1. 尤因肉瘤常发生于20岁以下,男性多见。
2. 尤因肉瘤多发生于躯干骨及四肢长骨,最常见于四肢长骨的骨干或干骺端,其次为骨盆及肋骨。
3. 主要临床症状 进行性疼痛和软组织包块。根据部位不同,局部疼痛可随肿瘤扩散蔓延。局部包块可有或无明显的炎症反应。有时可伴有全身症状。

知识点

尤因肉瘤应完善的检查

1. 因尤因肉瘤易早期出现远处转移,转移部位以肺、骨及骨髓常见,影响患者预后与治疗选择,因此进行完善全身评估对尤因肉瘤预后判断及指导治疗具有重要意义。
2. 原发部位的X线片、CT和(或)MRI以明确肿瘤局部侵犯范围和深度。X线是初步诊断尤因肉瘤最可靠的影像学手段;CT在确定软组织肿块的大小、骨皮质的破坏及显示肿瘤组成成分优于X线。MRI是显示骨髓及软组织的最佳影像学方法,对于软组织及肿瘤和血管、神经解剖的关系更有优势。
3. 需完善的全身检查 胸部CT了解有无肺转移,骨扫描了解骨转移情况,有条件时可行全身PET扫描、骨髓活检或脊柱及骨盆MRI了解有无髓内的侵犯。
4. 实验室检查结果可存在贫血、白细胞增多、血沉加快、LDH升高。此外,碱性磷酸酶轻度升高对成年人诊断意义较大。
5. 穿刺活检或手术活检,结合免疫组化能够确诊尤因肉瘤。

知识点

尤因肉瘤的主要影像学表现

1. X线表现溶骨性改变最为突出,边缘常模糊不清,骨破坏区多呈筛孔样、虫蚀样改变。有时骨外显示边界清楚的软组织肿块影。葱皮状骨膜反应仅占1/4,也可表现为放射针状或Codman三角。
2. CT显示骨膜反应及软组织肿块优于平片。常见髓腔内弥漫性破坏区的密度减低,骨皮质的点状细微破坏及骨质增生硬化。形成软组织肿块时,肿块内密度不均,大多边缘模糊,可显示与邻近肌肉间的分隔。增强扫描显示肿瘤不均匀强化,病灶边缘常有环形强化。



3. MRI 显示髓腔浸润及骨破坏早于平片和 CT, 呈不均匀长 T1 长 T2 信号, 皮质信号不规则中断, 骨膜反应呈等 T1 中短 T2 信号, 病变周围软组织肿块呈长 T1 长 T2 信号。T1 增强比 T2 更易评估发现神经血管丛、肿瘤轮廓和软组织坏死, 出血、坏死及瘤周水肿无强化。

知识点

尤因肉瘤的特异性分子标记

常见的儿童小圆细胞肿瘤除尤因肉瘤外, 还有非霍奇金淋巴瘤、横纹肌肉瘤、视网膜母细胞瘤和神经母细胞瘤, 它们的鉴别主要通过免疫组化。85% 的尤因肉瘤会出现特征性的 $t(11;22)(q24;q12)$ 基因易位, 这种基因易位产生新的 *EWS-FLII* 融合基因。通过 RT-PCR 和原位杂交发现, *EWS-FLII* 融合基因的出现与细胞表面高表达 CD99 密切相关。此外, 尤因肉瘤 PAS 表达阳性, Reticulin 蛋白表达阴性, 而淋巴瘤 PAS 表达阴性, Reticulin 蛋白表达阳性。

【问题2】如何制订治疗策略?

思路1: 该患儿全身评估结果显示, 目前肿瘤局限, 无远处转移。患儿活检确诊尤因肉瘤/PNET, 无全身化疗禁忌。计划先予以新辅助化疗, 以消除全身微转移、减轻瘤负荷, 提高后续局部治疗的局控率。

思路2: 新辅助化疗方案根据 NCCN 指南及美国儿童肿瘤协作组 (Children's Oncology Group, COG) 推荐一线方案, 给予 VAC/IE 交替方案 (长春新碱, $1.5\text{mg}/\text{m}^2$, d1; 多柔比星, $37.5\text{mg}/\text{m}^2$, d1~2; 环磷酰胺, $1.2\text{g}/\text{m}^2$, d1; 2 周后改用依托泊苷, $100\text{mg}/\text{m}^2$, d1~5 与异环磷酰胺, $1800\text{mg}/\text{m}^2$, d1~5) 化疗。用药 6 周期后对原发病灶再次评价, 根据化疗反应考虑后续局部治疗方式。

知识点

尤因肉瘤的化疗用药选择

1. 多药联合化疗较单药化疗可显著改善尤因肉瘤预后。一线化疗用药 (新辅助/辅助化疗): 包含长春新碱、多柔比星、环磷酰胺、异环磷酰胺、依托泊苷, 和 (或) 放线菌素 D。欧洲常用 VAC 或 VACD 方案, 而美国标准化疗方案为 VAC/IE 交替方案 (18 岁以下青少年推荐 2 周交替使用)。

2. 对于初始诊断时即有远处转移的 ES 患者来说, VAC 或 VACD 方案仍是首选化疗方案。

3. 对于复发或难治的 ES 患者, 相对于标准一线治疗方案, 目前没有统一的二线治疗方案。通常应用的药物包括环磷酰胺+拓扑替康、伊立替康±替莫唑胺、异环磷酰胺+依托泊苷±卡铂、多西他赛+吉西他滨等, 均可联用长春新碱。

4. 术后辅助化疗方案要根据肿瘤对术前化疗的反应制订。如肿瘤坏死率在 90% 以上, 继续原方案化疗; 如肿瘤坏死率在 90% 以下, 则需要更换化疗方案, 增加新药或提高药物剂量。

该患儿经 VAC/IE 交替方案行新辅助化疗 2 周期后, 因严重的副反应不愿继续化疗。复查 CT 及 MRI, 肿瘤较前缩小, 结果如下图所示 (图 28-16, 图 28-17):

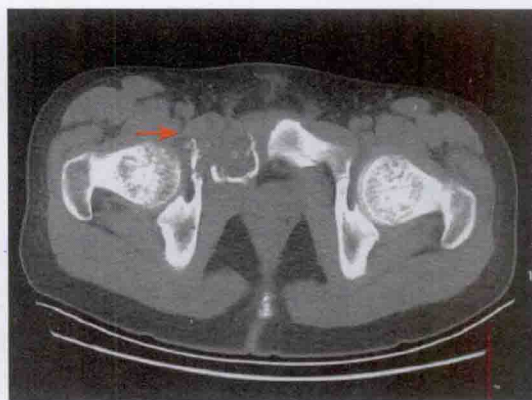


图 28-16 尤因肉瘤新辅助化疗后 X 线平片(左)及 CT(右)表现

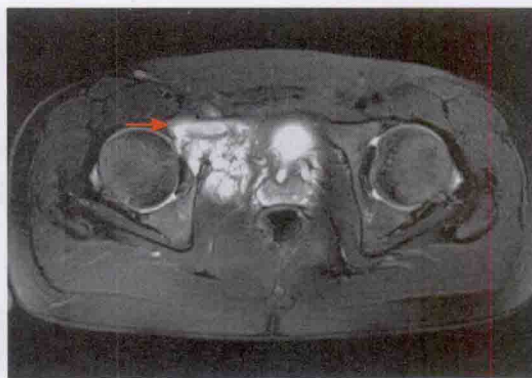
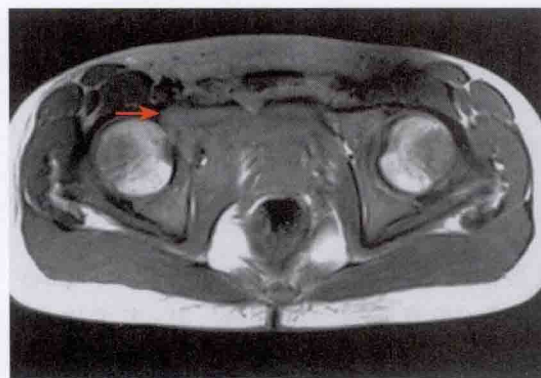


图 28-17 尤因肉瘤新辅助化疗后 MRI 表现
轴位,左 T1WI,右 T2WI

学
习
笔
记

【问题3】如何选择后续局部治疗方式？

思路:该患儿经新辅助化疗后,查体及影像学检查提示肿瘤较前缩小,化疗有效。多学科综合诊疗意见:患儿化疗后局部肿块缩小,手术切除肿瘤、重建功能机会较前有所增加。但局部软组织肿块体积仍较大,且与周围正常组织关系仍较为紧密。为进一步提高手术切除率,可行术前局部放疗后联合手术治疗。

知识点

尤因肉瘤的局部治疗方式

1. 局部治疗方式包括手术广泛切除、放疗和截肢术。局部治疗方式应个体化,综合考虑肿瘤部位、大小、化疗后反应、患者年龄、预期效果和患者意愿。
2. 手术目的是最大限度提高局部控制率,减少由于化疗耐药引起的晚期复发。同时,术后病理能够对新辅助化疗后肿瘤反应进行充分评价。
3. 尤因肉瘤对放疗敏感。放疗方式包括根治性放疗、术前放疗或术后放疗。根治性放疗可用于解剖位置特殊,手术不能广泛切除的患者。术前放疗可考虑用于仅能达到临界切除的肿瘤。只有肿瘤完全切除、边界足够,且对化疗反应性好的术后患者无须术后放疗。
4. 局部治疗选择手术或是放疗更具有优势,目前尚缺乏随机研究。但既往临床研究结果提示,在局限性尤因肉瘤患者,对比根治性放疗,手术联合或不联合放疗能够获得更好的局部控制率,但对生存获益并不明显。



【问题4】如何考虑年龄对该患者治疗的影响？

思路：该患儿年龄较小，病灶位于骨盆，放疗可能致骺板早期闭合，引起生长发育障碍。此外，在放疗过程中，患儿生殖系统不可避免受到一定的辐射，可引起不育，应尽可能保护好睾丸。因此，放疗应注意限制总剂量，同时为减少放疗损伤，局部放疗时不进行同期化疗。

知识点

放疗对儿童的影响

一般儿童骺板 14~16 岁闭合，放疗可致骺板早期闭合，引起生长发育障碍，这种影响在下肢较上肢更大。按照 Lew's 观察，放射治疗适用于所有年龄组的上肢肿瘤，下肢肿瘤的放射治疗则适用于年龄较大的儿童及成人。骨盆是中轴骨与下肢骨骼的连接部分，对于儿童骨盆肿瘤患者，患肢生长发育受限是不可回避的问题。

此外，当肿瘤受照部位与生殖部位较近时，生殖系统不可避免受到一定辐射。睾丸的耐受剂量很低，少量照射即可引起不育，应尽可能保护好睾丸。放疗中应注意限制总剂量，同时尽量不合并化疗或尽量限制化疗药物的剂量，尽可能减少放疗损伤。

【问题5】如何确定放射治疗的靶区和照射剂量？采用何种技术？

思路1：该患儿拟进行术前放疗，根据初始诊断影像信息勾画原始肿瘤范围为 GTV，外放 2~3cm 为 PTV (图 28-18)，照射剂量:40Gy/20F。计划在放疗结束后 4 周进行手术切除。

思路2：虽然调强放疗靶区适形度更佳，剂量分布更好，但考虑该患儿照射部位，采取三维适形对穿野照射，不仅经济，且睾丸接受散射剂量较少(图 28-19)。

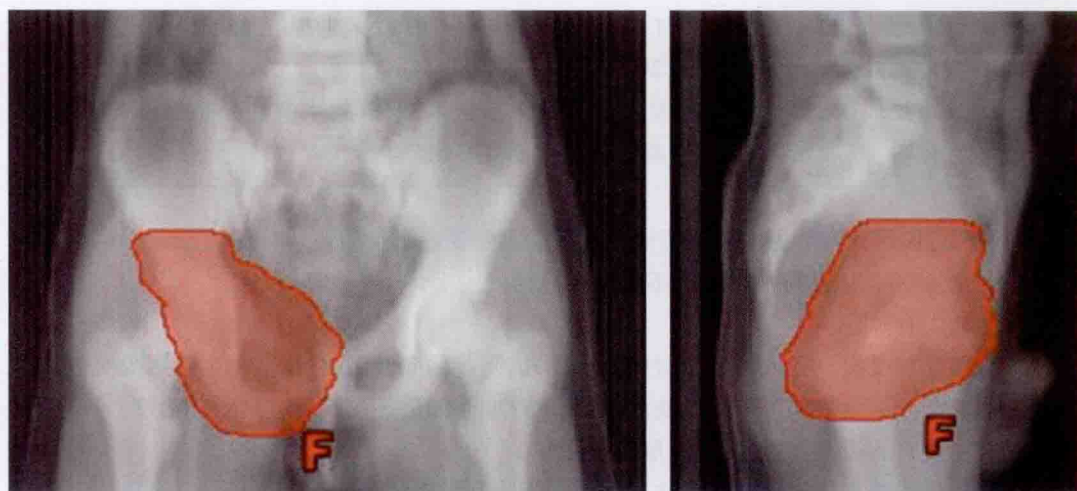


图 28-18 尤因肉瘤照射靶区示意图

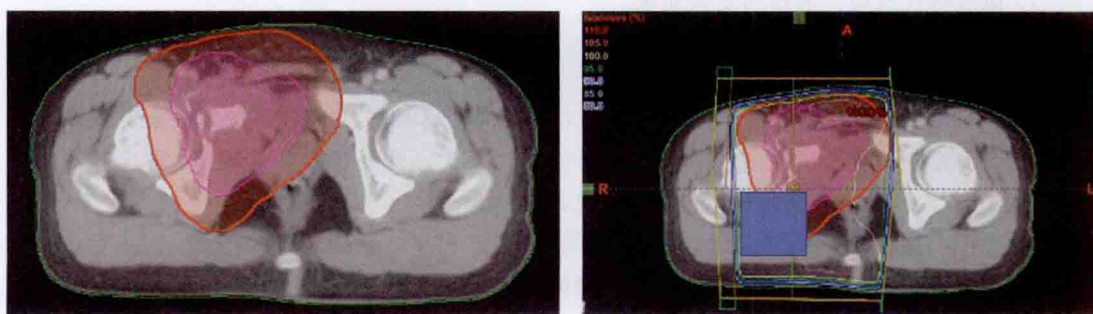


图 28-19 尤因肉瘤放射野(左)及剂量分布(右)



知识点

尤因肉瘤放疗靶区勾画与剂量

1. 靶区勾画(表 28-1)

表 28-1 尤因肉瘤推荐靶区定义

靶区定义	说 明
GTV1	初始可见肿瘤(新辅助化疗前)
GTV2	新辅助化疗后可见肿瘤范围
CTV1	GTV1 外放 1~1.5cm
CTV2	GTV2 外放 1~1.5cm
PTV1	CTV1 外放 0.5~1cm(GTV1 外放 2.0~2.5cm)
PTV2	CTV2 外放 0.5~1cm(GTV2 外放 1.5~2.0cm)

2. 照射剂量

(1) 根治性放疗:根治性放疗剂量一般为 55~60Gy,其中 PTV1 45Gy,后程 PTV2 推量至 55.8Gy 或以上。如化疗反应率<50%,则需推量至 60Gy。

(2) 术前放疗:照射区域为 GTV1 外放 2~3cm,放疗剂量:36~45Gy。放疗结束后 4 周进行手术切除。

(3) 术后放疗:应在术后 60 天内进行。如 R0 切除,但化疗反应差(术后切除标本存在 $\geq 10\%$ 的残留癌细胞),或 R1 切除但化疗反应好,推荐照射剂量 PTV1 45Gy。如 R1 切除且化疗反应差,或 R2 切除,除 PTV1 接受 45Gy 照射外,PTV2 需推量至 55.8Gy。

3. 常用照射分割模式 1.8~2Gy/F。

4. 放疗技术 三维适形放疗技术是标准放疗技术,调强技术剂量分布更为均匀。质子放疗对于某些部位,比如椎旁肿瘤的治疗可能具有优势。

【问题 6】该患儿放疗后可能出现什么不良反应? 要注意什么?

思路:放疗对该患儿可能带来的不良反应包括:

1. 生长发育障碍。
2. 生殖功能受损 在放疗定位时即要求睾丸、阴茎偏向健侧,尽量减少生殖器受照剂量。
3. 皮肤反应 放疗前可外用皮肤保护剂,放疗期间如出现皮肤反应则对症治疗。
4. 放射性直肠炎 如里急后重、肛门坠胀感。
5. 放射性膀胱炎 放疗期间多饮水可缓解膀胱刺激症状。
6. 股骨头缺血、坏死 制订计划时注意限制股骨头受照剂量。
7. 血液毒性反应 需每周复查血象。

进一步治疗

该患儿在放疗结束 4 周后,查体可见:右腹股沟区略肿胀,表面色素沉着,未触及明显包块。髋关节活动度正常,右下肢运动、感觉未见异常。外科予以右骨盆Ⅱ、Ⅲ区肿瘤切除、重建术。术后送检软组织标本内未查见肿瘤组织。

【问题 7】该患儿具有哪些临床预后不良因素?

思路:该患儿预后不良因素主要包括肿瘤原发于骨盆及原发肿瘤体积较大。



知识点

提示尤因肉瘤预后不良因素

多种因素与尤因肉瘤预后相关,包括:

1. 远处转移 初始诊断时是否存在远处转移是影响ES预后关键因素。无转移者5年生存率60%~70%,有转移病灶的患者生存率仅20%,复发或难治型则不到10%。但单独存在的肺转移相较骨转移或骨髓转移的患者预后好,其原因尚不清楚。
2. 肿瘤部位 病变局限的情况下,肿瘤位于肢体预后较位于中轴部位(如肋骨、锁骨、骨盆、脊柱、头皮、颅骨或胸骨)预后更好,可能与肢体肿瘤手术较易完全切除有关。原发于骨盆预后最差,5年生存率为21%,其他部位为46%。
3. 肿瘤大小 肿瘤体积小于100ml时,3年无瘤生存率为80%,大于100ml者仅为32%。
4. 化疗反应 肿瘤化疗反应好(瘤细胞反应率>90%),预后远较反应差者好,3年无瘤生存率分别为79%和31%。
5. 外科手术边缘 手术切除边缘如仍有存活肿瘤细胞,预后较差。Sluga等研究发现,广泛切除或根治患者的5年生存率为60%,而边缘手术或瘤内手术患者的生存率为40%。
6. 其他 出现发热、体重减轻、贫血,以及血清LDH升高(>170U),血沉快,白细胞计数显著升高,通常提示预后不佳。在初始症状出现至明确诊断<3月时,LDH的升高与生存降低呈指数关系,且常预示存在远转。

第六节 脊 索 瘤

脊索瘤(chordoma)属于低度恶性肿瘤,发病率低,仅占原发性骨肿瘤的1%~4%,男女发病率比约为1.8:1。起源于胚胎残留脊索或异位脊索,是累及中轴骨的硬膜外肿瘤,最常见发病部位为脊柱两端,约50%位于骶骨,35%位于颅底部,15%位于颈、胸、腰椎。脊索瘤虽然为低度恶性,但病程长,起病隐匿,其早期症状轻且缺乏特异临床表现,常致患者就诊时肿瘤已局部侵犯严重,同时由于解剖的复杂性造成手术难度极大,术后复发率高达67%~85%,且对放化疗不敏感,故脊索瘤患者预后不理想,术后5年及10年生存率分别为45%~77%和28%~50%。

【诊疗过程】

- (1) 详细询问患者的发病过程和症状及相关病史。
- (2) 仔细查体,注意是否合并有感觉运动障碍、反射异常、脑膜刺激征以及脑神经侵犯症状。
- (3) 完善MRI、CT等影像学检查,初步判断原发病灶情况。
- (4) 完善胸部CT、腹盆腔CT除外远处转移,必要时行骨扫描及PET-CT检查。
- (5) 整理所有检查资料,进行多学科诊疗会诊(MDT)讨论,制订治疗策略和方案。
- (6) 主要治疗策略为手术扩大切除或完整切除。
- (7) 术后放疗可提高局部控制率。
- (8) 治疗后疗效评价,定期随访。

临床病例

患者女性,52岁,因“头痛、头晕、复视1个月”就诊。门诊病史采集如下:

患者1个月前出现间断性头痛、头晕,伴有复视,头痛以前额部明显,伴有恶心,无呕吐。查体:右眼球外展运动受限,有复视,余未查见明显阳性体征。颅脑MRI:斜坡及鞍背骨质破坏,并可见分叶状轻度不均匀强化肿块,大小约 $1.6\text{cm}\times 1.9\text{cm}\times 2.0\text{cm}$,相邻脑桥右腹侧、右侧颈内动脉及基底动脉受压。印象:鞍区及斜坡占位,考虑脊索瘤可能(图28-20)。头颅CT:斜坡及鞍背骨质破坏,不规则软组织肿块影,约 $1.3\text{cm}\times 2.0\text{cm}$,蝶鞍无扩大,鞍内未见占位,垂体正常,鼻腔通畅,无副鼻窦炎,蝶窦气化良好(图28-21)。



图 28-20 脊索瘤 MRI 表现(T2 平扫,轴位)

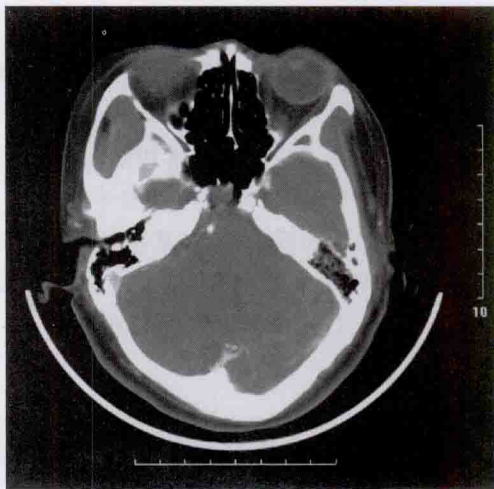


图 28-21 脊索瘤 CT 表现

初步采集病史后,需考虑以下问题:

【问题1】据此患者症状体征及影像学表现,分析初步诊断?

思路:阳性体征为复视、右眼球外展运动障碍,提示颅内占位伴脑神经受侵,MRI提示斜坡及鞍区溶骨性骨质破坏,可见肿块呈不均匀强化,散在点片状钙化,肿块呈分叶状(蜂房征),符合脊索瘤的影像学特征,结合临床症状(鞍区脊索瘤可有视力视野障碍)与发病部位(脊索瘤好发于骶骨及颅底),初步考虑为脊索瘤。

知识点

脊索瘤的临床表现

脊索瘤系无痛性、缓慢生长肿瘤,早期症状隐匿,晚期症状与病变部位及侵犯程度相关:①骶骨及脊柱脊索瘤可表现为局限性深压痛,骶骨脊索瘤最常见表现为会阴区麻木和疼痛(坐位加重),肿瘤易扩展至骶前区,肛诊可触及硬而固定的骶前肿物,并可伴有肛周皮肤感觉减退、尿失禁、遗尿、便秘症状。②脊柱脊索瘤可以侵犯邻近的脊髓和神经根,出现疼痛、麻木、肢体乏力,颈椎脊索瘤可引起吞咽困难。③颅底脊索瘤常致颅内高压症状和脑神经侵犯症状,并可伴有内分泌障碍。



知识点

脊索瘤的影像学特点

CT:无特异性,一般表现为溶骨性破坏,骶骨病灶可观察到膨胀性改变,伴有散在斑片状钙化;MRI:较CT更有优势,特征为局部溶骨性骨质破坏、软组织肿块并有钙化、MRI T2WI可见“蜂房征”。

知识点

常见的影像学鉴别诊断

脊索瘤需与骨巨细胞瘤、软骨肉瘤进行鉴别。骨巨细胞瘤骨质膨胀更加明显,内部钙化极为少见,T2WI信号偏低。软骨肉瘤多发于附件,肿块内部的钙化呈环弓样,而脊索瘤内部钙化为点片状。

住院后治疗

该患者胸腹CT及血生化、常规均正常。血清碱性磷酸酶72IU/L,正常范围内。排除手术禁忌后行经鼻蝶入路斜坡肿瘤切除术,术中见斜坡区大部分已被肿瘤侵蚀破坏,肿瘤突入蝶窦,见肿瘤呈灰白色,大小约1.6cm×1.9cm×2.0cm,前右上方侵入海绵窦,肿瘤实质性,质中硬,血运丰富,无包膜,边界不清,蝶窦靠右侧骨缘可见颈内动脉搏动,故未予完全切除,给予大部分切除。

术后病理回报:(斜坡区)黏液软骨样肿瘤,形态及免疫组化结果支持脊索瘤,免疫组化结果显示:AE1/AE3(+)、EMA灶性(+)、GFAP(-)、S-100(+)、KI-67(+约7%)。

【问题2】分析此患者的合理治疗策略?

思路1:脊索瘤对放化疗不敏感,该患者局部侵袭症状较重,头痛、头晕、复视、眼球运动障碍等占位效应明显,MRI提示相邻脑桥、颈内动脉及基底动脉受压,需尽快手术治疗。且头颅CT提示鼻腔通畅,无副鼻窦炎,蝶窦气化良好,具备经鼻蝶入路切除肿瘤的条件。

思路2:此患者局部侵犯严重,术中见斜坡、蝶窦、海绵窦均受侵,术后内镜下观察见肿瘤大部分切除。需要术后放疗以提高局部控制率。

知识点

脊索瘤的治疗原则

1. 对于可切除的经典型或软骨样型脊索瘤,如果在骶骨和可活动脊椎,应进行广泛切除,如果在颅底,进行囊内切除,术后需复查MRI来评价切除程度,并根据切除程度选择放疗。对于不完全切除者、肉眼切缘为阳性者术后给予放疗可提高局部控制率。对于无法切除的脊索瘤,无论任何部位,放疗都是主要治疗方法。脊索瘤对化疗不敏感,靶向药物受到推荐,包括伊马替尼、埃罗替尼和舒尼替尼。EGFR阳性的脊索瘤复发患者可选择拉帕替尼。

2. 对于去分化型脊索瘤,可参考NCCN软组织肉瘤进行处理。



知识点

脊索瘤病理分型

1. 经典型 最常见,镜下典型表现为液滴样细胞。
2. 软骨样型 表现为向软骨方向分化,既有经典型脊索瘤的结构,又有软骨肉瘤样成分,预后较好。
3. 去分化型 最少见,瘤体内可见恶性梭形或恶性纤维组织细胞,侵袭性强,预后差。

【问题3】此患者放疗靶区及处方剂量如何设定?

思路:参考术前、术后影像学资料及手术记录,确认原发病灶区域及术区,勾画残留肿瘤区(应定义为 GTV)及原术区为 CTV,CTV 外扩 0.5cm 为 PTV,放疗技术为容积旋转调强照射,PTV 处方剂量为 50Gy/25f(残留肿瘤区应加量)(图 28-22)。

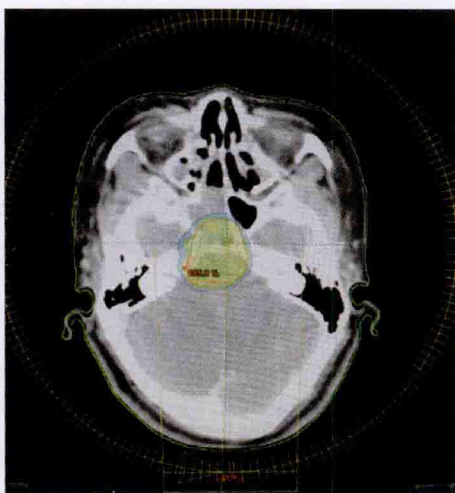


图 28-22 脊索瘤放疗靶区设计及剂量分布

知识点

脊索瘤放疗靶区及处方剂量

放疗靶区根据发病部位及手术方式并参考影像学资料确定,照射范围包括肿瘤残留区域及原术区,margin 外放 0.5cm。文献提示脊索瘤的治疗剂量需达到 70Gy,但由于周围器官(脊髓、脑干、视路系统)的限制,原发于颅底和脊柱的脊索瘤,常规放疗剂量为 40~60Gy/20~30f。原发于骶骨的脊索瘤,照射剂量可由周围正常器官的耐受性适当上调,文献所报道的骶骨区脊索瘤放疗剂量波动于 45~80Gy。

【问题4】结合此患者临床病理学特点,分析此患者是否存在高危因素?

思路:该患者肿瘤最大径 2cm,据文献报道 5cm 以下的肿瘤负荷对预后影响不大;病理类型为(斜坡区)黏液软骨样脊索瘤,病理分型属于软骨样型,预后优于其他病理类型;脊索瘤术后复发率高,患者局部病灶未能完全切除,首次手术治疗彻底性不佳,此为本例患者的高危因素。



知识点

脊索瘤预后因素及预后情况

肿瘤负荷(5cm 以上浸润较广,预后欠佳)、肿瘤病理学分型(软骨样型>经典型>去分化型)及手术切除程度是影响患者生存的预后因素,脊索瘤复发率高,文献报道达 67% ~ 85%,预后主要取决于首次手术治疗的彻底性。Liesch 和 Coworkes 报道 334 例脊索瘤的预后情况,其 5 年、10 年生存率分别为 92% 和 42%,颅底部的脊索瘤和低度恶性脊索瘤几乎无远处转移,局部控制率女性略优于男性。

【问题 5】患者放疗结束后需告知哪些注意事项?

思路:放疗后 1 个月来科复查,1 年内每隔 3 个月复查 1 次,1 年后可半年至 1 年复查一次,若原症状加重或出现新发症状,随时复查。随访需长期进行,至少完成 5 年。

知识点

脊索瘤随访内容

随访项目包括常规查体、原发病灶区域的 CT 及 MRI 检查、胸部 CT,根据患者随访时症状必要时可行骨扫描及 PET-CT 检查。NCCN 推荐:5 年内胸部 CT 每隔 6 个月 1 次,5 年后每年一次。

(石 梅)

参考文献

1. Dai X, Ma W, He X, et al. Review of therapeutic strategies for osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma. Med Sci Monit, 2011, 17: RA177-190.
2. Meyers PA, Schwartz C L, Krailo M D, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival-a report from the children's oncology group. J Clin Oncol, 2008, 26(4): 633-638.
3. Lewis I J, Noou M A, Whelan J, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase mtrial of the European osteosarcoma Intergroup. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(2): 112-128.
4. Hummel R, Hussey DJ, Haier J. MicroRNAs: Predictors and modifiers of chemo-and radiotherapy in different tumour types. European J Cancer, 2010, 46(2): 298-311.
5. Park SY, Lee MH, Lee JS, et al. Ossified soft tissue recurrence of giant cell tumor of the bone: four case reports with follow-up radiographs, CT, ultrasound, and MR images. Skeletal Radiol, 2014, 43(10): 1457-1463.
6. Martin-Broto J, Cleeland CS, Glare PA, et al. Effects of denosumab on pain and analgesic use in giant cell tumor of bone: Interim results from a phase II study. Acta Oncol, 2014, 53(9): 1173-1179.
7. Hakozaki M, Tajino T, Yamada H, et al. Radiological and pathological characteristics of giant cell tumor of bone treated with denosumab. Diagn Pathol, 2014, 7(9): 111.
8. Sun S, Zhang Q, Zhao CS, et al. Long-term outcomes of ultrasonic scalpel treatment in giant cell tumor of long bones. Oncol Lett, 2014, 8(1): 145-150.
9. Reichardt P. Soft tissue sarcomas, a look into the future: different treatments for different subtypes. Future Oncol, 2014, 10(8 Suppl): s19-27.
10. O'Donnell PW, Griffin AM, Eward WC, et al. The effect of the setting of a positive surgical margin in soft tissue sarcoma. Cancer, 2014, 120(18): 2866-2875.
11. Henderson MT, Hollmig ST. Malignant fibrous histiocytoma: changing perceptions and management challenges. J Am Acad Dermatol, 2012, 67(6): 1335-1341.
12. Haas RL, Delaney TF, O'Sullivan B, et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 84(3): 572-580.



13. Lehnhardt M, Daigeler A, Homann HH, et al. MFH revisited: outcome after surgical treatment of undifferentiated pleomorphic or not otherwise specified (NOS) sarcomas of the extremities-an analysis of 140 patients. *Langenbecks Arch Surg*, 2009, 394(2):313-320.
14. Weiss AR, Lyden ER, Anderson JR, et al. Histologic and clinical characteristics can guide staging evaluations for children and adolescents with rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. *J Clin Oncol*, 2013, 31(26):3226-3232.
15. Wolden SL, Anderson JR, Crist WM, et al. Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. *J Clin Oncol*, 1999, 17(11):3468-3475.
16. Schuck A, Mattke AC, Schmidt B, et al. Group II rhabdomyosarcoma and rhabdomyosarcomalike tumors: is radiotherapy necessary? *J Clin Oncol*, 2004, 22(1):143-149.
17. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, et al. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *Oncologist*, 2006, 11(5):503-519.
18. Dai X, Ma W, He X, et al. Review of therapeutic strategies for osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma. *Med Sci Monit*, 2011, 17(8):RA177-190.
19. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment-cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol*, 2008, 26(27):4385-4393.
20. Kayani B, Hanna SA, Sewell MD, et al. A review of the surgical management of sacral chordoma. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(11):1412-1420.
21. Brian P Walcott, Brian V Nahed, Ahmed Mohyeldin, et al. Chordoma: current concepts, management, and future Directions. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2):e69-76.
22. Nadeem Tanveer. Chordoma cutis: a diagnosis not to be missed. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2014, 8(6):FD17-18.
23. Pamela S, Jones A, Manish K, et al. Outcomes and patterns of care in adult skull base chordomas from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(9):1490-1496.

附录

1. AJCC 2010 版的骨肿瘤分期标准

Tx 原发肿瘤无法评估

T0 无原发肿瘤证据

T1 最大径小于或等于 8cm

T2 最大径大于 8cm

T3 原发部位的不连续肿瘤

Nx 区域淋巴结无法评估

N0 无区域淋巴结转移

N1 区域淋巴结转移

M0 无远处转移

M1 远处转移

M1a 转移到肺

M1b 转移到其他远处部位

病理分级

• GX 不能评价肿瘤病理分级

• G1 and G2 低级别肿瘤

• G3 and G4 高级别肿瘤

• G4 所有尤因肿瘤都是高级别肿瘤或 G4

临床分期

• Stage 0 or (CIS) 原位癌

Stage 1A-T1/N0/M0/G1~2

Stage 1B-T2/N0/M0/G1~2

Stage 2B-T2/N0/M0/G3~4



Stage 3-T₃/N₀/M₀/G₃~4

Stage 4A-T_{any}/N₀/M₁A/G_{any}

Stage 4B-T_{any}/N₁/M₁B/G_{any}

备注:骨尤因肉瘤可以按照上述骨的分期系统进行分期,临床上也有使用简单临床分期体系,即局限性肿瘤及转移性肿瘤,局限期肿瘤是指肿瘤局限于骨及周围组织,转移性肿瘤是指肿瘤转移至肺、其他部位骨骼,但是,很少转移至淋巴结及肝脏。

2. 软组织肉瘤 TNM 分期

原发肿瘤(T)

T_x 原发肿瘤无法评估

T₀ 无原发肿瘤

T₁ 肿瘤最大径≤5cm

T₂ 肿瘤最大径>5cm

T_{2a} 浅表肿瘤

T_{2b} 深部肿瘤

区域淋巴结(N)

N_x 区域淋巴结无法评估

N₀ 无区域淋巴结转移

N₁ 有区域淋巴结转移

远处转移(M)

M_x 远处转移无法评估

M₀ 无远处转移

M₁ 有远处转移

组织学分级(G)

G_x 组织学分级不能评估

G₁ 高分化

G₂ 中分化

G₃ 低分化

G₄ 未分化

临床分期

分期	T	N	M	G
I A	T _{1a} 或 T _{1b}	N ₀	M ₀	G ₁ 或 G ₂
I B	T _{2a}	N ₀	M ₀	G ₁ 或 G ₂
II A	T _{2b}	N ₀	M ₀	G ₁ 或 G ₂
II B	T _{1a} 或 T _{1b}	N ₀	M ₀	G ₃ 或 G ₄
II C	T _{2a}	N ₀	M ₀	G ₃ 或 G ₄
III	T _{2b}	N ₀	M ₀	G ₃ 或 G ₄
IV	任何 T	N ₁	M ₀	任何 G
	任何 T	任何 N	M ₁	任何 G

备注:

(1) 组织分类及病理分级是分期的重要组成部分,淋巴结侵犯并非大多数肉瘤的特点,横纹肌肉瘤、滑膜肉瘤、透明细胞肉瘤、血管肉瘤、内皮细胞肉瘤容易发生淋巴结转移。

(2) 该分期系统不适合胃肠道间质瘤、横纹肌肉瘤、尤因肉瘤、促纤维生成的圆形细胞肿瘤、原始神经外胚层肿瘤。



3. 横纹肌肉瘤分期系统

表1 儿童横纹肌肉瘤手术、病理分期系统 (ISRG)

分期	定义
Group I	局部病变完全切除,手术切缘无镜下残留;无区域淋巴结侵犯
Group II	局部病变肉眼切除:(A)切缘显微镜下残留;(B)区域淋巴结侵犯,肉眼切除,无镜下残留;(C)A 和 B
Group III	局部病变部分切除,伴肉眼残留:(A)仅活检;(B)原发肿瘤肉眼切除>50%
Group IV	诊断时出现远处转移:(A)影像学肿瘤扩散证据;(B)脑脊液、胸腔积液或腹水中肿瘤细胞阳性或种植

表2 儿童横纹肌肉瘤治疗前分期系统

分期	原发肿瘤部位	T 分期	肿瘤大小	区域淋巴结	远处转移
1	预后良好部位	T1 或 T2	任何大小	N0 或 N1 或 Nx	M0
2	预后不良部位	T1 或 T2	a, ≤5cm	N0 或 Nx	M0
3	预后不良部位	T1 或 T2	a, ≤5cm b, >5cm	N1 N0 或 N1 或 Nx	M0
4	任何部位	T1 或 T2	任何大小	N0 或 N1 或 Nx	M1

预后良好部位是指眼眶、头颈部(非脑膜旁)、胆道、泌尿系(除外肾、前列腺和膀胱),预后不良部位是指预后良好部位以外的任何部位。

表3 儿童横纹肌肉瘤危险度分组及预后 (ISRG)

危险分组	组织学	治疗前分期	手术/病理分组	5 年 EFS
低危	胚胎型	1	I, II, III	90%
	胚胎型	2, 3	I, II	
中危	胚胎型	2, 3	III	65% ~ 73%
	腺泡型	1, 2, 3	I, II, III	
高危	胚胎或腺泡	4	IV	<30%

第二十九章 恶性淋巴瘤

第一节 霍奇金淋巴瘤

霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)又称霍奇金病,是一类可能和 EB 病毒感染相关的恶性淋巴瘤,占全部恶性淋巴瘤的 10.9%。发展中国家 HL 发病率低于发达国家,中国国内统计发病年龄高峰在 20~30 岁。1994 年国际淋巴瘤研究组提出了新的修正欧美淋巴瘤分类方案,根据基因免疫表型和遗传学特点将霍奇金淋巴瘤分为两大类:结节性淋巴细胞为主型 HL 和经典 HL,后者包括结节硬化型、混合细胞型、淋巴细胞富有经典 HL 和淋巴细胞削减型。结节硬化型是最常见的病理类型,占全部 HL 的 60%~80%,常侵犯膈上淋巴结和纵隔。混合细胞型占 15%~30%,纵隔受侵少见,腹部淋巴结和脾受侵常见。淋巴细胞削减型是最少见的类型,仅占 1%,以老年人、HIV 阳性和发展中国家多见,常表现为腹腔淋巴结、脾、肝和骨髓受侵,周围淋巴结受侵少见,预后差。临床 I~II 期 HL 有 60% 侵犯纵隔,约有 20% 表现为大纵隔。

【诊疗过程】

(1) 详细询问患者的发病过程,包括淋巴结肿块首次出现的时间、大小、质地、增长情况等,有无全身症状及发热(经常体温 38℃ 以上)、盗汗、体重减轻(就诊前 6 个月内无其他原因体重减轻 10% 以上)等 B 症状等。

(2) 查体应注意一般状况评分、全身浅表淋巴结、肝、脾等。

(3) 常规实验室检查包括全血细胞计数,肝、肾功能,血沉(ESR),乳酸脱氢酶(LDH), β_2 -微球蛋白;骨髓穿刺或活检排除骨髓受侵;常规做颈、胸、腹部和盆腔增强 CT 检查,治疗前 PET/CT 可更准确判定分期和预测患者预后,通过胸部正位片测定纵隔肿瘤和胸廓横径的比值,确定是否大纵隔等。

(4) 应做手术完整切除淋巴结或行纵隔肿物活检以获得足够组织标本用于病理分型。

(5) 搜集整理所有检查资料,进行多学科诊疗会诊(MDT)讨论,制订治疗策略和方案。

(6) 根据临床分期和预后分组,选择放化疗综合治疗方案。

(7) 治疗后疗效评价,定期随访。

【临床关键点】

(1) 霍奇金淋巴瘤多发于年轻人,纵隔受累较为常见。

(2) 霍奇金淋巴瘤的确诊需要完整淋巴结切取活检或纵隔肿块活检手术,免疫组化是确定霍奇金淋巴瘤病理分类的重要手段。

(3) 大纵隔或大肿块、年龄、受侵部位个数、血沉、结外受侵和 B 症状是影响治疗和预后的重要因素。

(4) 准确的临床分期是确定治疗方案的前提,也决定了患者的预后。

(5) 功能成像技术在治疗前分期、早期预后判断、放疗靶区设计及随访中发挥重要作用。

(6) 化疗联合放疗是 I~II 期霍奇金淋巴瘤的标准治疗模式。

(7) III/IV 期霍奇金淋巴瘤治疗前大肿块区域及化疗后残存区域仍需放疗。

(8) ABVD 方案是目前霍奇金淋巴瘤标准化疗方案,受累野照射是放射治疗标准设野。



(9) 短疗程化疗+低剂量放疗是预后好的霍奇金淋巴瘤的标准治疗模式。

临床病例

患者男,37岁。因为“咳嗽、胸闷7个月,发现颈部淋巴结肿大3个月”就诊。门诊病史采集如下:

2013年1月无诱因出现咳嗽、胸闷,活动后加重,伴发热,无盗汗及体重下降。无胸痛,无咽痛,无呼吸困难,无头晕、头痛,未予重视。2013年5月患者发现颈部淋巴结肿大,5月16日就诊于当地医院,胸部平片检查提示支气管炎,颈部彩超提示双颈部皮下多发低回声团块,考虑肿大淋巴结。考虑炎症予以抗感染对症治疗,咳嗽、胸闷略有好转。2013年7月中旬患者咳嗽、胸闷症状再次加重,于8月12日到当地医院行颈胸部增强CT检查,提示双侧锁骨上窝及纵隔多发淋巴结肿大,考虑淋巴瘤。8月22日行左侧锁骨上淋巴结切除活检,病理提示霍奇金淋巴瘤,为求进一步诊治故来我院。

初步采集病史后,考虑“霍奇金淋巴瘤”诊断明确,按照NCCN治疗指南,下一步需要综合治疗。然而,对于此类患者,在治疗之前尚需考虑以下问题:

【问题1】外院病理诊断是否准确?

思路1:所有淋巴瘤患者均需行完整淋巴结切除活检而不是淋巴结穿刺,以获得足够的标本量进行免疫组化检查。其特征性的病理为在非肿瘤细胞性反应细胞的背景上具有少量特征性的RS肿瘤细胞及其变异型RS细胞,经典型HL免疫表型CD15和CD30阳性,结节性淋巴细胞为主型HL常缺乏HL相关抗原CD15和CD30表达。

思路2:主治医师申请病理复阅,病理镜下见RS细胞呈结节样分布,无弥漫区域,免疫组化提示肿瘤细胞弥漫表达CD30和CD15,诊断为经典霍奇金淋巴瘤,结节硬化型。

知识点

恶性淋巴瘤的定义

恶性淋巴瘤是指原发于淋巴系统的一组疾病,来源于B淋巴细胞、T淋巴细胞或自然杀伤细胞的非正常克隆性增殖,包括霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤两大类,不同的病理类型具有独特的临床病理表现,预后和治疗也存在很大差别。即使是同一种病理类型,原发部位不同,临床表现和预后也不相同。

知识点

恶性淋巴瘤的病理分类历史演变

20世纪70年代以前的分类以HE染色形态学为基础,如Rappaport分类。20世纪70年代后的分类引入了免疫学的概念,根据细胞来源进行分类,在欧洲应用最多的则是Kiel分类。1982年提出了工作分类,它主要基于临床预后和HE形态学,按各种淋巴瘤的自然病程、治疗反应和生存率而综合分类,1994年国际淋巴瘤研究组提出的“修订欧美淋巴瘤分类方案(REAL)”根据形态学、免疫表型、细胞来源、遗传学特征和临床特征来定义不同的疾病,WHO淋巴瘤分类针对REAL分类中某些暂定的分类进行重新认识,将其确定为独立的病理类型,一直沿用至今。

【问题2】淋巴瘤的临床分期原则有哪些,预后如何判定?

思路1:Ann Arbor分期和Cotswolds分期是最广泛应用的淋巴瘤分类原则,适用于霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。1970年在Ann Arbor会议上针对既往临床分期原则修正而得名,1989



年英国 Cotswolds 会议上对 Ann Arbor 分期进行修改,考虑肿瘤大小和肿瘤侵犯淋巴结区域范围对其预后的影响,对肝脾受侵、大肿块等进行了重新定义(表 29-1)。

思路 2: 早期 HL 最重要的预后因素包括年龄、大纵隔或大肿块、受侵部位个数、血沉和 B 组症状。临床上,将 I ~ II 期 HL 划分为预后良好组和预后不良组,以指导预后和治疗原则(表 29-2)。

知识点

表 29-1 Ann Arbor 分期 (Cotswolds 分期)

分期	描述
I 期	一个淋巴结区域或淋巴样结构(如脾、胸腺或韦氏环)受侵(I _E);或一个淋巴结外器官或部位受侵(I _E)
II 期	横膈一侧两个或两个以上淋巴结区域受侵(II);或者一个淋巴结外器官/部位局部延续性受侵合并横膈同侧区域淋巴结受侵(II _E)。淋巴结受侵区域的数目用下标注明(如 II ₃)
III 期	横膈两侧的淋巴结区域受侵(III),可合并局部结外器官或部位受侵(III _E);或合并脾受侵(III _S);或结外器官和脾受侵(III _{S+E})
III ₁ 期	有或无脾门、脾、腹腔、肝门淋巴结受侵
III ₂ 期	伴有腹主动脉旁淋巴结、盆腔淋巴结和肠系膜淋巴结受侵
IV 期	同时伴有远处一个或多个结外器官广泛受侵

下面的定义适用于各期

A. 无全身症状

B. 有全身症状

X. 有大肿块(包括大纵隔或淋巴结大肿块>10cm)

E. 连续性的结外部位受侵,或淋巴结侵及邻近器官或组织

CS 临床分期

PS 病理分期

知识点

淋巴瘤 B 症状、大纵隔和肝脾受侵诊断标准

B 组症状: 定义为下列任何症状之一(连续 3 天不明原因发热超过 38℃;6 个月内不明原因体重减轻>10%;盗汗)。因感染或其他原因引起的发热,或因胃肠道疾病等引起的体重减轻,不能认为是 B 组症状。

大纵隔: 站立位胸正位片时,纵隔肿瘤最大横径和胸廓最大横径之比>1/3;或纵隔肿瘤最大横径和第 5、6 胸椎间胸廓内横径之比>1/3。

肝、脾受侵: 临床诊断标准为肝或脾大,肋下可以扪及;如果肝、脾肋下未扪及,则需要两种影像检查手段证明肝脏或脾脏有局灶缺损才能诊断为临床肝、脾受侵,但肝功能可以正常。如果影像学检查仅仅表现为脾大,无局灶缺损,肋下未扪及,不能诊断为脾受侵,因为脾大在临床上很常见。



知识点

表 29-2 早期 HL 预后因素分组

预后分组	GHSG 危险因素	EORTC/GELA 危险因素
	A. 大纵隔	A. 大纵隔
	B. 结外受侵	B. 年龄 ≥ 50 岁
	C. 无 B 症状但 ESR >50 或 ESR >30 伴 B 症状	C. 无 B 症状但 ESR >50 或 ESR >30 伴 B 症状
	D. ≥ 3 个部位受侵	D. ≥ 4 个部位受侵
预后好的早期 HL	CS I ~ II 期, 无危险因素	膈上 CS I ~ II 期, 无危险因素
预后不良早期 HL	CS I ~ II A 期伴一个或多个危险因素或 CS II B 期伴 C/D, 无 A/B	膈上 CS I ~ II 期伴一个或多个危险因素

CS: 临床分期; ESR: 血沉; GHSG: 德国霍奇金淋巴瘤研究组; EORTC: 欧洲癌症研究治疗协作组; GELA: 法国成人淋巴瘤协作组

门诊化验及辅助检查

该患者在门诊进行了胸片、全身 PET/CT 和骨髓穿刺活检, 以及血生化、血常规和血沉等检查。

胸片提示纵隔增宽, 血常规、生化及骨髓穿刺活检正常, 60 分钟血沉 50mm, 全身 PET/CT 提示前纵隔肿物, 侵犯胸骨及左肺上叶, 伴代谢增高, 符合淋巴瘤。双侧颈部及锁骨上区、右侧腋窝、双侧内乳区、纵隔多发淋巴结受侵, 伴代谢增高。PET/CT、胸片图像如图 29-1:

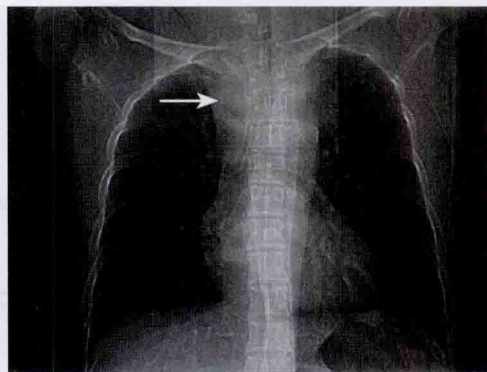
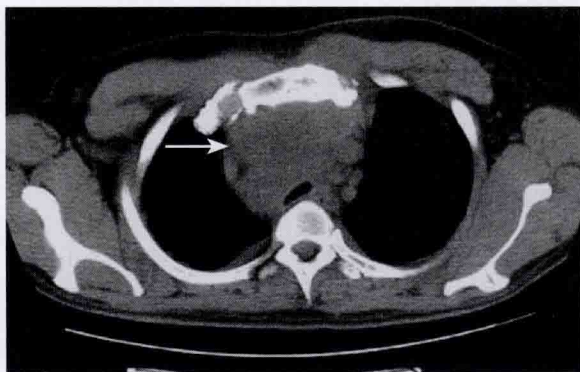


图 29-1 纵隔霍奇金淋巴瘤 CT 平扫和胸片表现

【问题 3】PET/CT 结果如何确定临床分期, 检查结果如何进行预后分组?

思路 1: PET/CT 显示前纵隔肿物, 伴放射性摄取增高, 最大 SUV10.1, PET 上约 11.7cm $\times$ 8.6cm; 双颈部(颈深链、右侧颌下、颌下、颈后区)、双锁骨上、右侧腋窝、双侧内乳区、纵隔(1、2R/L, 3A, 4L 区)多发淋巴结, 伴放射性摄取增高, 最大 SUV9.1, 其余淋巴结未见明显摄取, 受侵淋巴结位于横膈同侧, 伴胸骨和左肺上叶受侵, 胸片显示大纵隔, 因此临床分期为 II EBX。

思路 2: 患者有连续 3 天以上发热, 有 B 症状, 血沉为 50mm, 淋巴结区域受侵数目为 4 个(纵隔、右侧腋窝、双侧颈部), 胸片显示大纵隔, 因此可分为早期预后不良组。



住院后治疗

该患者住院后经过多学科诊疗会诊(MDT)讨论,确定治疗方案为 ABVD 方案,4~6 周期后行受累野照射,化疗 2 周期复查 PET/CT 评估疗效,并依据早期 PET/CT 复查结果预测患者预后。化疗结束复查 PET/CT 提示前纵隔肿物较前缩小但仍有代谢增高,影像考虑有肿瘤残存,双侧颈部淋巴结、右侧腋窝淋巴结较前缩小,部分不明显,未见代谢增高,考虑治疗后改变。放疗科给予双颈部、右侧腋窝、纵隔受累野照射。

【问题 4】如何选择标准化疗方案和周期数? 化疗早期复查 PET/CT 有何意义?

思路 1: ABVD 是目前 HL 的标准化疗方案。I~II 期 HL 综合治疗时,应考虑有效、毒副作用小的化疗方案和有效而最少的化疗周期数。从 20 世纪 90 年代开始,广泛开展了早期 HL 和晚期 HL 最佳化疗方案的研究,根据这些随机对照研究结果,ABVD 已经取代 MOPP 成为 HL 的标准化疗方案。ABVD 的疗效优于 MOPP 方案,而且毒副作用更少(表 29-3)。

思路 2: GHSG HD10 的结果显示,预后好的 I~II 期 HL 2 周期 ABVD 和 4 周期 ABVD 加受累野照射的疗效相同。GHSG HD11 的结果显示,预后不良 I~II 期 HL 4 周期 ABVD 加受累野照射不仅疗效高,而且毒副作用轻。EORTC H8U 和 EORTC H9U 预后不良 I~II 期随机研究表明,预后不良 I~II 期 HL 综合治疗时至少需要 4 周期化疗。GHSG HD8U 长期结果显示早期预后不良 HL 化疗后扩大野照射与受累野照射疗效一致,受累野照射也降低了第二原发肿瘤的发生。因此,对于预后好的早期 HL,目前推荐 2 周期 ABVD 后行受累野照射,而对于预后不良早期病例则应行 4 周期 ABVD 后接受受累野照射。

思路 3: 与传统检查方法比较,PET/CT 可显著提高淋巴瘤患者诊断的准确性,能使 25%~30% 患者的分期得以改变,从而使其接受更适宜的治疗。1~2 周期化疗后重新行 PET/CT 检查,其结果可预测霍奇金淋巴瘤患者的远期预后;对于化疗后残存肿块,PET/CT 可准确判断其性质,目前有研究将其用于是否需要针对残存肿块行放射治疗的依据。

知识点

表 29-3 ABVD 方案

方案	药 物
ABVD	阿霉素 25mg/m ² , 静脉注射, 第 1 天; 博来霉素 10mg/m ² , 静脉注射, 第 1、14 天; 长春新碱 6mg/m ² , 静脉注射, 第 1、14 天; 达卡巴嗪 150mg/m ² , 静脉注射, 第 1~5 天

知识点

FDG 摄取

¹⁸F-FDG 完整的化学名称为 2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖,通常简称为 FDG。

葡萄糖是人体三大能源物质之一,将可以被 PET 探测并形成影像的正电子核素¹⁸F 标记在葡萄糖上,即¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸FDG)。因为¹⁸F-FDG 可准确反映体内器官、组织的葡萄糖代谢水平,是目前 PET-CT 显像的主要显像剂。

恶性肿瘤细胞由于代谢旺盛,导致对葡萄糖的需求增加,因此静脉注射葡萄糖类似物¹⁸F-FDG 后,大多数肿瘤病灶会表现为对¹⁸F-FDG 的高摄取,因此可应用¹⁸F-FDG PET-CT 显像,可早期发现全身肿瘤原发及转移病灶,从而正确指导临床治疗决策。

**【问题5】化疗后放射治疗标准设野大小及剂量是什么?**

思路1: I ~ II 期 HL 应用 ABVD 化疗后,建议受累野照射,而不是扩大野照射。已有多项临床随机研究证实 ABVD 化疗后应用受累野照射和扩大野照射的疗效完全相同。I ~ II 期 HL 联合化疗 2 ~ 4 周期后,化疗前不是大肿块、化疗后达到完全缓解,照射剂量 20 ~ 30Gy 即可;如果化疗后未达 CR 或化疗前为大肿块,照射剂量为 36 ~ 40Gy。

思路2: 针对该患者,可利用调强放疗技术分别给予化疗后完全缓解区域预防剂量,同步予以化疗前大肿块区域或化疗后残存区域较高剂量以实现根治治疗目的,该患者的放疗剂量为:预防区 30.6Gy/1.7Gy/18f,肿瘤区同步加量 40.14Gy/2.23Gy/18f。

知识点**淋巴瘤的完全缓解(CR)定义和判断标准**

在治疗前出现的所有可测量临床病灶和疾病相关症状完全消失。

1. 典型的 FDG 高亲和性的淋巴瘤 治疗前未行 PET 扫描或 PET 扫描阳性者,治疗后任何大小的残留病灶 PET 为阴性。

2. FDG 亲和性不定或未知的淋巴瘤 治疗前未行 PET 扫描,或 PET 扫描阴性者,治疗后 CT 显示所有淋巴结或结节样病灶须已缩至正常大小(对于治疗前 >1.5cm 的结节,其最大横径 ≤ 1.5cm)。治疗前最长轴在 1.1 ~ 1.5cm,且最短轴大于 1.0cm 的结节,治疗后其最短轴须 ≤ 1.0cm。

3. 治疗前体检或 CT 发现脾和(或)肝大者,治疗后应体检不能触及,影像学检查显示正常大小,且淋巴瘤结节消失。然而,判断脾脏侵犯并非始终可靠,因为正常大小的脾脏仍可能包含淋巴瘤,而增大的脾脏可能是解剖学、血容量、应用粒细胞集落刺激因子或淋巴瘤之外的其他原因造成的。

4. 如果治疗前骨髓侵犯,重复骨髓活检时必须已消除。确诊的活检标本必须够大(单侧空心针活检组织 >20mm)。如果标本的形态学结果不确定,其免疫组化检查应呈阴性。对于免疫组化阴性,但流式细胞学显示少量克隆性淋巴细胞的标本,在有资料证实其预后有明显不同之前,可视为 CR。

知识点

扩大野照射:包括受侵的淋巴区域和相邻未受侵的淋巴区域,包括次全淋巴结照射(subtotal node irradiation, STNI)和全淋巴结照射(total node irradiation, TNI)。全淋巴结照射包括斗篷野和倒 Y 野,后者分为锄形野(腹主动脉旁和脾脏)和盆腔野,次全淋巴结照射指斗篷野和锄形野照射。

受累野照射:照射野包括临床上肿瘤受侵的淋巴区域,不包括相邻的未受侵淋巴区域。受累野的定义主要包括以下几个淋巴区域:A. 颈部(单侧);B. 纵隔(包括双侧肺门);C. 腋窝(包括锁骨上和锁骨下淋巴结);D. 脾;E. 腹主动脉旁淋巴结;F. 腹股沟淋巴结(包括股三角和髂血管旁淋巴结)。使用化疗前受侵部位和体积概念:对 I ~ II 期 HL,化疗后达到 CR 或未达 CR 的病灶区域都应该进行照射。III ~ IV 期 HL 化疗后,只对肿瘤残存的区域或化疗前有大肿块的区域进行受累野照射。确定射野时,需明确化疗前和化疗后淋巴结部位和大小。对纵隔和腹主动脉旁淋巴结,照射靶区应使用化疗后缩小的体积,以减少照射靶区,保护周围正常组织。

1. 锁骨上淋巴结是颈淋巴区域的一部分,如果锁骨上淋巴结受侵或锁骨上合并其他颈部淋巴结受侵,须做单侧全颈照射。假如纵隔受侵延伸至锁骨上淋巴结区,而其他颈部淋巴结未受侵,需保护喉以上的颈部,并保护腮腺。



2. 纵隔受侵时,无论肺门淋巴结是否受侵,受累野照射时,纵隔和两侧肺门都应作为一个整体,靶区包括纵隔和肺门。

3. 根据淋巴区域概念,一侧颈部和锁骨上淋巴结考虑为一个淋巴结区,而腹股沟和股三角考虑为一个淋巴结区,受累野照射应包括整个腹股沟和股三角区域。

【问题6】治疗后残存肿块的性质如何判定?

思路1:淋巴瘤患者在有效的化疗后部分患者仍然会残留临床查体或影像学上明显可见的残存肿块,有文献报道,约2/3的HL患者在首程化疗后会残留CT上可见的肿块,年轻、结节硬化型HL患者尤为多见。经过随访发现,其中仅有20%的患者最终会复发。

思路2:该患者,综合治疗后前纵隔仍有约3.4cm×2.1cm残存肿块,经过半年CT动态观察局部肿块无明显变化。文献报道PET评估HL患者残存肿块及预测复发的敏感性和特异性分别为84%和90%。

知识点

敏感性和特异性

敏感性,就是指其在诊断疾病的时候不漏诊(假阴性)的机会有多大(小),所谓特异性就是指该指标在诊断某疾病时,避免误诊(假阳性)的机会有多大(小)。单独一个指标,如果提高其诊断的敏感性,必然降低其诊断的特异性,换句话说,减少漏诊必然增加误诊,反之亦然。

【问题7】调强放射治疗在霍奇金淋巴瘤纵隔受累治疗中的意义?

思路1:纵隔在解剖上邻近双肺、心脏及女性乳腺等正常器官,放射治疗对于周围的正常器官会产生早期和晚期毒副反应,如放射性肺炎、远期心血管并发症、第二原发肿瘤等。

思路2:调强放射治疗可针对靶区形状和正常组织位置进行剂量调整,可在给予靶区充足临床剂量的同时有效保护邻近正常组织和器官,有研究证明纵隔受累早期霍奇金淋巴瘤选用IMRT可有效减低正常器官受照剂量。

知识扩展或延伸问题

【问题8】该患者随访的内容和时间间隔如何?

思路1:应当根据临床状况如年龄、病变分期和初始治疗制订个体化随访计划。应鼓励患者根据生存状况、长期治疗副反应(继发性肿瘤、心脏疾病和生育能力)、健康的生活习惯和社会心理问题等进行咨询。考虑到HL治疗的长期风险,应由熟知这些风险和并发症的肿瘤科医生对患者进行随访,第一个五年内尤应如此,然后每年一次以确定是否有迟发性并发症,包括继发性肿瘤和心血管疾病等。复查间隔通常2年内3月一次,2~5年每6个月一次,5年后一年一次,至少治疗后2年内每6个月要有一次影像学检查(CT/MRI)。由于PET存在假阳性风险,不建议将其作为常规检测。

思路2:继发性肿瘤、心血管疾病、甲状腺功能减退和生育功能障碍是HL长期生存者最严重的迟发性反应。随访时间越长,发生这些迟发性反应的概率越高。实体肿瘤为最常见的继发性肿瘤,通常在治疗结束后10年以上发生,肺癌和乳腺癌是HL患者最常见的继发性肿瘤。建议对曾行胸部放疗、烷化剂治疗或有吸烟史等肺癌高发危险因素的患者,每年行胸部检查。接受胸部或腋窝放射治疗的女性,应在治疗结束后8~10年内或40岁时(以较早者为准)开始,每年进行一次乳腺癌筛查。同样鼓励患者每月一次进行自我乳房检查,以及每年让医疗专业人士进行一次胸部检查。建议治疗结束10年后行基线负荷试验或超声心动图,以及每年进行血压监测,甚至无症状患者也应如此。

**【问题9】Ⅲ~Ⅳ期霍奇金淋巴瘤患者需要放疗吗?**

思路:前瞻性和回顾性分析证明了晚期 HL 化疗后,部分缓解(肿瘤残存)或治疗前有大肿块的病人需做辅助性受累野放疗。

【问题10】霍奇金淋巴瘤对于治疗都会敏感吗?

思路:目前仍有约 25% 的患者对于一线治疗抗拒和一线治疗后复发。HL 首程治疗后常在 1~5 年内复发,极少 10 年以上复发。HL 复发时,需要和第二原发肿瘤如 NHL 或实体瘤鉴别,部分 NHL 可能被误诊为 HL。因此,HL 病变进展或复发时建议重新取病理活检证实。HL 复发或进展时,可重新进行临床分期,再分期对预后有一定的指导意义。单一淋巴结复发的预后优于广泛受侵。早期 HL 放疗后复发的治疗应接受以 ABVD 方案为标准的化疗。化疗后复发的挽救性治疗方法包括放疗、常规化疗和高剂量化疗+自体骨髓移植。

【问题11】结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤的临床特点有哪些?

结节性淋巴细胞为主型 HL 占全部 HL 的 5%~6%,临床特点主要有以下几方面:中位发病年龄 30 岁,但年轻人和老年人均可发病。男性多见,男女比为 3:1 或更高。肿瘤常侵犯周围淋巴结,而非中央淋巴结,因此,纵隔受侵极少见。病期较早,80% 病人为临床 I A 期或 II A 期,常无 B 组症状,死亡率低,90% 病人生存超过 10 年。死亡原因主要为 NHL、其他癌症、治疗并发症,极少死于 HL。较易转变为 NHL(2%~6.5%)。因预后较好,目前指南推荐早期病例可接受单纯受累野放疗。

第二节 弥漫大 B 细胞淋巴瘤

学
习
笔
记

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是起源于 B 淋巴细胞的非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin's lymphoma, NHL),病理上可见肿瘤组织中弥漫分布的恶性大 B 淋巴细胞。DLBCL 的病因尚不明确,长期免疫抑制状态及慢性炎症会增加其发生率。国内的大宗病例分析显示 DLBCL 占有 NHL 的 33%~45%,中位发病年龄 55 岁,男女比为 1.5:1。DLBCL 中近 1/3 患者为 I/II 期病变,约 1/3 有大肿块,15%~20% 有骨髓受侵。DLBCL 是一类具有明显异质性的淋巴瘤,可根据原发部位、临床特征及分子生物学改变分为多种亚型。DLBCL 是潜在可治愈的侵袭性淋巴瘤,经放化疗后长期生存率约 60%。

【诊疗过程】

- (1) 详细询问病史,注意首发症状和 B 症状(盗汗、发热、体重下降)。
- (2) 仔细体格检查,包括浅表淋巴结和肝脾触诊,注意检查韦氏环。
- (3) 完善活检病理,强调要送检充分的肿瘤组织(建议完整肿大淋巴结切取活检)以进行病理诊断。DLBCL 通常需进行免疫组化甚至免疫球蛋白和 TCR 基因重排以明确分子分型和预后。
- (4) 辅助检查包括:血常规、生化(包括乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、 β_2 微球蛋白)、血沉、病毒学检测(HBV、HCV、HIV);影像检查通常包括颈、胸、腹部以及盆腔增强 CT 或结合磁共振(MRI)、内镜检查, PET/CT 较传统 CT 检查有更好的分期准确性,治疗前后 PET/CT 检查不仅可判断患者预后,而且对放疗靶区勾画有重要指导作用。此外还需完成心电图、骨髓涂片和骨髓活检。
- (5) 根据病变分期、原发部位、是否有大肿块、国际预后指数(international prognostic index, IPI)及患者一般状况和意愿等综合考虑决定治疗方案。
- (6) 对于局限期病变(I~II 期), R-CHOP 方案免疫化疗联合放疗是一线治疗方案;晚期病变(III~IV 期)以 R-CHOP 方案免疫化疗为主,对于大肿块或残存病变应辅以放疗;对于复发、



难治的病例,以造血干细胞移植配合放疗为主。

(7) 治疗后门诊长期随访,观察疗效和毒副作用,告知患者注意事项。

【临床关键点】

(1) DLBCL 是最常见的 NHL 类型,也是一类具有明显异质性的淋巴瘤,可根据原发部位、临床特征及分子生物学改变分为多种亚型。DLBCL 是潜在可治愈的淋巴瘤,经放化疗后长期生存率约 60%。

(2) DLBCL 局部会因形成占位效应而出现相应症状,但较少出现破溃和明显疼痛,也会导致一系列细胞因子、炎症介质水平升高,引起全身症状,如无原因的发热、盗汗及体重减轻。

(3) DLBCL 的诊断强调临床特点与充分的活检病理检查,通常需要免疫组化帮助鉴别。

(4) 治疗前检查包括 CT、MRI、内镜、血常规、肝肾功能、LDH、 β_2 微球蛋白等,推荐联合 PET/CT 检查。明确 IPI 分组, GCB 或非 GCB 的基因分型目前虽然不是临床常规,但以后可能会影响治疗方案选择。

(5) 放化疗联合应用是 DLBCL 一线治疗的基石。非大肿块早期病变通常采用 3 周期 R-CHOP 联合受累野放疗,对于其中 IPI 0 分的 I 期病变,不合并使用利妥昔单抗也可以取得出色长期疗效。晚期高危病变以 6 周期 CHOP 方案化疗联合利妥昔单抗治疗为主,对于大肿块或残存病变应辅以放疗。治疗末 PET/CT 评价疗效较传统 CT、MRI 等有突出优势,特别是仍有残存肿物时。

(6) 根据不同部位、分期等进行放疗前准备、放疗后随访,以减少放疗相关毒性,总结治疗经验。

临床病例

患者男,54 岁,公务员。因吞咽异物感伴唾液带血丝 1 个月就诊。

1 个月前无明显诱因出现吞咽时咽部轻度异物感,但可正常吞咽食物,并偶有唾液带少许鲜红血丝,无咳嗽咳痰、咽痛、声嘶、饮水呛咳,无发热、盗汗,无体重下降。

查体:ECOG 0 分,舌根右侧可见约 3cm 隆起肿物,表面较光滑无破溃,向前到轮廓乳头,向左侧达中线,向外累及舌咽沟,推挤咽前柱,未累及软腭,间接喉镜可见向下到舌会厌谷,伸舌不偏,舌肌不萎缩,触之肿物质地偏软,周围边界较清。间接鼻咽镜鼻咽黏膜光滑未见新生物,前鼻镜未见新生物。脑神经症状阴性。双侧颌下可触及约 0.8cm 质软、活动淋巴结,双侧颈部、锁上区、腋下、滑车上、腹股沟等未触及浅表肿大淋巴结。腹平软,无压痛,肝脾肋下未触及。

【问题 1】DLBCL 的主要临床表现是什么?

思路 1: DLBCL 可原发于淋巴结或结外器官,局部会形成占位效应,出现肿块和压迫梗阻,但较少出现破溃和明显疼痛。同时肿瘤会导致一系列细胞因子、炎症介质水平升高,引起全身症状,如无原因的发热、盗汗及体重下降。

思路 2: 临床症状包括局部占位和全身症状两方面,无痛性淋巴结肿大是最常见症状,由于 DLBCL 也会发生于各个结外部位,具体表现各不相同,如原发脑的 DLBCL 引起神经功能障碍、局部脑水肿引起头痛、恶心及呕吐等,而原发浅表淋巴结的病变可能无明显不适,仅仅是触及浅表肿物。但若纵隔大肿块,会因为肿块挤压纵隔内器官而出现相应症状,例如胸闷、气短等。通常而言,B 细胞来源的淋巴瘤多呈膨胀性生长,较少浸润侵蚀周围正常结构,较少出现肿瘤表面或内部坏死溃疡,可伴有不明原因发热、盗汗及体重下降的 B 症状。若有上述临床特点时需考虑到淋巴瘤可能。



知识点

B 症状

定义:连续3天以上不明原因发热超过 38°C ;6个月内体重不明原因减轻大于10%;盗汗,通常夜间会湿透内衣。

【问题2】治疗前需要完善哪些检查?

治疗前须明确肿瘤累及范围和不良预后因素,根据临床分期及预后因素综合制订治疗策略。

思路1:常规检查手段的选择要基于病变的部位,如头颈部上呼吸道、消化道的病变建议MRI联合鼻咽喉镜,能更好地显示局部病变,而胸腔、腹腔、盆腔的肿物多采用增强CT检查。为明确是否存在骨髓受侵,需行骨髓穿刺活检,通常活检标本要长于1.5cm。

思路2:PET/CT是基于正常组织和肿瘤葡萄糖摄取能力差异的功能影像技术,较传统增强CT有更高的敏感性和特异性,近20%患者进行PET/CT检查后出现分期上调。综合治疗中、治疗结束后PET/CT检查不仅能更好地评估疗效,而且可以判断预后。特别是疗后PET/CT证实有肿瘤残留的患者有较差的预后。因此,推荐DLBCL应进行PET/CT检查。

思路3:治疗前需有血常规、血生化结果以评价骨髓和肝肾功能,其中LDH水平、 β_2 微球蛋白、白蛋白水平等也是重要的预后因素。由于DLBCL的化疗方案中含有心脏毒性药物,因此治疗前要评估心功能。化疗导致的免疫抑制会引起肝炎病毒再激活,治疗前需行肝炎病毒学检测(HBV、HCV),若HBV抗原阳性,建议行DNA拷贝数监测。而HIV相关淋巴瘤有独特病因、预后,因此也要常规检查HIV抗体。

知识点

1. 治疗前需完善颈、胸、腹部及盆腔增强CT,或结合MRI、内镜,有经济条件的患者在治疗前可行PET/CT检查。
2. 治疗前需有血常规、血生化、病毒学检测(HBV、HCV、HIV)等检查,若HBV抗原阳性,建议行DNA拷贝数监测。
3. 治疗前心脏相关检查是必查项目,如心电图,必要时需要心脏超声检查。
4. 为明确是否存在骨髓受侵,需行骨髓穿刺活检,通常活检标本要长于1.5cm。

门诊化验和辅助检查

患者在门诊进行了血常规、血生化、血沉、病毒标记物化验,颈、胸、腹部及盆腔增强CT,舌根MRI,纤维鼻咽喉镜,骨髓穿刺、心电图检查。

鼻咽喉镜:鼻咽黏膜光滑,未见外生物,舌根右侧可见隆起肿物,表面较光滑,向前到轮廓乳头,向左侧达中线,向外累及舌咽沟,向下到舌会厌谷,未侵犯会厌和喉,声带活动佳。

MRI:舌根右侧肿物,约 $2.3\text{cm}\times 2.5\text{cm}\times 4.9\text{cm}$,边界清楚,T1和T2呈中高信号不均匀强化,可疑累及同侧扁桃体、会厌。双侧颈部未见肿大淋巴结。

血常规、血生化、血沉、病毒标记物化验、骨髓穿刺均正常。MRI和内镜结果见图29-2和图29-3:

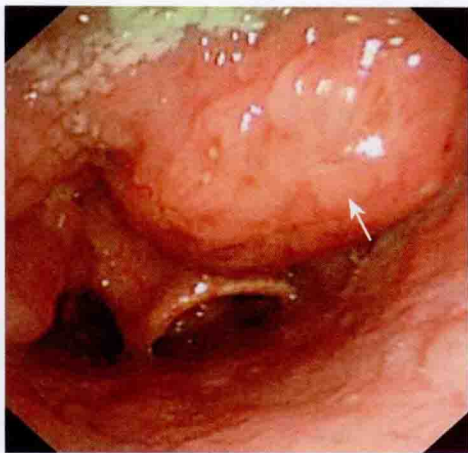


图 29-2 舌根 DLBCL 内镜表现



图 29-3 舌根 DLBCL MRI (T2WI, 轴位) 表现

【问题3】DLBCL 的病理分型和治疗前需要完善的病理检查？

思路1:淋巴瘤病理分型的认识经历了漫长过程。从20世纪80年代基于形态学和自然病程的工作分类到2001年WHO基于组织形态学、免疫表型、基因特征和临床特征的新型分类系统,使得具有以上四方面一致性的各种淋巴瘤归为不同的类型,以便于临床治疗和后续研究。DLBCL是最常见的侵袭性B细胞淋巴瘤,也是一类具有明显异质性的淋巴瘤,随着对临床特点、基因差异和预后的了解,不断有新的类型被定义,并从原来的DLBCL中独立出去,如慢性炎症相关DLBCL、血管内大B细胞淋巴瘤等。2008年新的WHO分型中将目前绝大多数未能归入某一特殊亚型的DLBCL病例称为非特指型(DLBCL-NOS),并包括4种特殊型:富于T和组织细胞大B细胞淋巴瘤、原发中枢神经系统DLBCL、原发皮肤DLBCL、腿型、老年EBV阳性的DLBCL。

思路2:DLBCL的病理诊断主要基于组织形态观察和免疫组化,需要足够的活检标本,为了观察肿瘤对淋巴结构的破坏,对于可疑淋巴结建议完整切除活检。对于无法常规活检的部位,可采用粗针穿刺取得组织条。免疫组化通常包括CD3、CD5、CD10、CD20、BCL-2、BCL-6、MUM-1、Ki-67,有时需补充EBER、CD138、ALK及克隆性免疫球蛋白轻、重链基因检测。同时强调发生部位、临床特点对诊断的重要价值。

该患者舌根活检病理结果:结合形态学和免疫组化,考虑弥漫大B细胞淋巴瘤。CD20(+), CD3(+), CD4、CD8、CD56均阴性, CD10(+), BCL6(+), Mum1(+).

根据分期标准和辅助检查,患者诊断为:

弥漫大B细胞淋巴瘤

韦氏环受累

Ann Arbor分期 I A期

IPI 0分, 生发中心型

【问题4】DLBCL 的预后因素有哪些？

思路1:临床预后因素包括年龄、ECOG评分、B症状、LDH水平、 β_2 微球蛋白水平、血白蛋白水平、Ann Arbor分期、肿瘤大小、受累淋巴结区域数目、远处结外受累、治疗前PET/CT肿瘤SUV值等。基于5项不良预后因素(年龄大于60岁、Ⅲ/Ⅳ期、1个以上远处结外器官受累、LDH升高、一般状况评分2分及以上)的IPI是目前最广泛采用的预后分组方法,不同分组间的预后显著差异,能指导治疗方案选择。对于年龄 ≤ 60 岁的病例可采用年龄调整的IPI(包括Ⅲ/Ⅳ期、LDH升高、行为状态评分2分及以上三项)(表29-4)。



知识点

大 肿 块

通常是指肿瘤最大径 $\geq 10\text{cm}$ 的肿块,出现大肿块的患者预后相对较差。但不同中心或临床研究中定义会有区别,如德国高级别淋巴瘤协作组的Ⅲ期研究中将界值定为 7.5cm ,甚至有些临床研究中定义为 5cm ,也观察到了对预后的影响。

表 29-4 弥漫大 B 细胞淋巴瘤基于 IPI 的预后情况

	不良预后因素数目	5 年 RFS	5 年 OS
所有患者			
低危	0 ~ 1	70%	73%
低中危	2	50%	51%
中高危	3	49%	43%
高危	4 ~ 5	40%	26%
年龄 ≤ 60 岁患者			
低危	0	86%	83%
低中危	1	66%	69%
中高危	2	53%	46%
高危	3	58%	32%

RFS:无复发生存率;OS:总生存率

思路 2:对于占 DLBCL 大多数的 DLBCL-NOS,应用 DNA 微阵列技术可将其分为有着明显不同基因改变和分子信号通路的两类,生发中心 B 细胞样 (germinal center B-cell like, GCB) DLBCL 和活化 B 细胞样 (activated B-cell-like, ABC) DLBCL。在接受蒽环类方案化疗后, GCB 有明显更好的预后。后续研究发现应用 CD10、Bcl-6、Mum-1 免疫组化结果也有近 80% 敏感性区分这两种类型,在 CD10 阳性或 CD10、Mum-1 均阴性而 Bcl-6 阳性的情况下判断为 GCB 型,其他情况均为非 GCB 型。近年来有研究进一步发现应用 GCET1、CD10、BCL6、MUM1 及 FOXP1 五项免疫组化结果可使判断符合率提高到约 90%。但目前尚缺少足够的前瞻性研究依据将这两类预后分型应用到临床治疗方案选择中。

【问题 5】如何进行治疗决策?

思路 1:合理治疗方案的确定基于对三方面的了解。

1. 对 DLBCL 临床特点的了解 DLBCL 通常被认为是一种全身性病变,即使是称为局限期的 I/II 期病变其实也有高的远处播散风险。
2. 患者的病情,包括分期、IPI、一般状况以及既往合并症等。分期与 IPI 可将患者初步分入不同的预后组,可预测大致疗效、主要的失败模式,是决定治疗方案的主要因素。此外还需考虑是否有大肿块病变、直接的结外器官受累等。一般状况和既往合并症决定了对治疗的耐受性,若有心功能问题需要降低蒽环类药物剂量,若合并乙肝,需要抗病毒治疗以免出现爆发性肝炎。
3. 理解目前的治疗手段在 DLBCL 治疗中所起的作用 受累野放疗 (involved-field RT, IFRT) 是非常有效的局部治疗手段,中等剂量的放疗就能使射野内肿瘤局控率达到 90% 以上。RCHOP 是标准化疗方案,通常对 DLBCL 是敏感的,能有效降低肿瘤负荷,杀灭亚临床病灶。另外在制订方案时要和患者沟通治疗疗效、毒副反应、对生活质量的影



意愿。

思路2:放疗是早期患者(I/II期)标准治疗的重要组成部分。SWOG III期研究显示I期和II期病变,除大肿块患者,采用短周期(3周期)CHOP方案化疗联合放疗对比8周期单纯CHOP方案化疗,放化疗联合治疗组在5年无疾病进展生存率(77% vs 64%, $P=0.03$)及总生存率(82% vs 72%, $P=0.02$)均优于单纯化疗组。亚组分析显示对于IPI 0分患者短周期CHOP化疗联合放疗的5年OS达到94%,这个出色结果也被加拿大的不列颠哥伦比亚癌症研究所的回顾性分析证实,对于非大肿块I/II期,IPI 0分患者短周期CHOP化疗联合放疗的5年PFS为94%。在SWOG的II期研究中短周期R-CHOP治疗联合IFRT后PFS高于90%。这说明对于局限期病变短周期的R-CHOP方案免疫化疗联合IFRT应是主要治疗模式,而对于低危的病变,主要是非大肿块I期,IPI 0分的患者,短周期(3~4周期)CHOP化疗联合IFRT就能取得出色疗效,长期生存率高于90%。对于大肿块或IPI中高危的局限期患者由于疗后远处失败风险也高,建议6周期的RCHOP后再考虑IFRT。

思路3:晚期患者(III/IV期)的主要治疗是6周期的R-CHOP。虽然缺少高质量的随机研究来明确放疗在晚期DLBCL患者中的价值,但目前多数前瞻或回顾性分析显示对于疗前有大肿块或疗后有残存的患者联合放疗能明显提高DFS和OS。2004年Aviles等报道了341例大肿块侵袭性淋巴瘤患者化疗CR后随机接受放疗或观察的结果,显示巩固放疗能显著改善5年OS。2006年来自EORTC临床研究的大样本回顾分析表明化疗后病变残存患者行放疗能使近一半患者达到CR,其预后不差于化疗后CR患者。2010年安德森癌症中心大样本回顾性分析也显示即使接受RCHOP方案免疫化疗,放疗仍能改善晚期DLBCL患者的长期预后。

思路4:根据分期检查,考虑为局限I期病变,IPI 0分,肿瘤体积小,同患者商议后确定治疗方案为短周期CHOP方案化疗联合IFRT 30~40Gy。

【问题6】放疗前的准备有哪些?

思路1:对于头颈部淋巴瘤放疗患者,疗前需要口腔科会诊,残根要拔除,填充龋齿,并口腔洁治,建议日常使用氟化物牙膏和牙线。放疗前要对内科合并症进行评估和治疗,控制血压、血糖,使用抗生素治疗局部溃疡等。对于生育年龄的患者要讨论放疗对生育影响,必要时到生育门诊咨询。

思路2:放疗前充分告知患者和家属关于放疗的急、慢性反应,比如黏膜炎、皮肤反应等,并告知如何预防和减轻不良反应,签署知情同意书。对于头颈部放疗患者疗前需要进行营养风险评估,指导饮食。

【问题7】放疗的流程是什么?

思路:放疗的流程包括CT模拟定位、靶区勾画、放疗计划制订和评估、治疗实施、质量控制、疗效评价。在模拟定位阶段主要是选择合适体位和固定装置,通常头颈部、上纵隔部位使用头颈肩面罩,胸、腹部、盆腔多采用体膜固定,CT定位时要使用静脉造影剂。靶区定义包括GTV、CTV、ITV(胸腹部淋巴瘤可能要设立这个靶区)、PTV及危及器官,常需参考疗前的CT、MRI、PET/CT或内镜结果。放疗技术的选择要基于靶区位置、形状、周围正常器官耐受量及可利用的治疗设备等,通常采用三维适形放疗(3D-CRT)或调强放疗技术(IMRT)。对于周围正常器官密集、危及器官耐受量较低的部位,IMRT治疗能更好地减少危及器官受量。治疗实施过程要注意体位重复性,采用射野验证片进行质量控制。治疗后的疗效评价在于评估是否需后续挽救治疗和预后,并为以后随访提供基线影像。

【问题8】如何确定放疗靶区和剂量?

思路1:DLBCL的放疗靶区通常指的就是CTV范围,随着影像分期技术提高和放化疗综合治疗模式的确立,靶区经历了从大到小的发展过程。早期因DLBCL仅采用单纯放疗且缺少准确的影像检查,因此多为扩大野照射,如发生于颈部淋巴结的病变,需选择照射全颈、纵隔和腋窝



的斗篷野。目前由于有效化疗能杀灭远处微小病灶,目前 DLBCL 放疗通常为仅包括 IFRT。随着 PET/CT 等先进影像技术的发展和 RCHOP 免疫化疗的更多应用,2014 年国际淋巴瘤放疗协作组提出了结内原发 NHL 受累部位放疗(involved-site RT,ISRT)的建议,即经充分的化疗后,放疗靶区可仅包括化疗前阳性淋巴结范围。实施 ISRT 需要化疗前有放疗体位下的高质量影像以便与放疗时 CT 定位图像的融合,建议疗前有 PET/CT 检查以更好明确受累部位,并需要有丰富淋巴瘤治疗经验的团队来实施。(图 29-4,表 29-5)

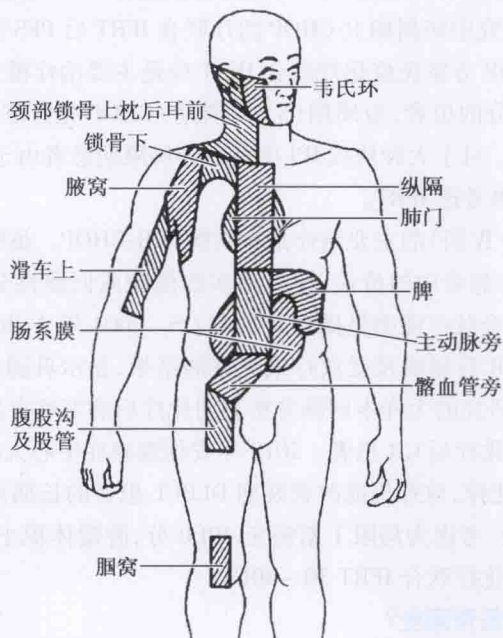


图 29-4 全身淋巴结区分布示意图

表 29-5 恶性淋巴瘤受累野放疗的范围

肿瘤范围	受累野放疗(IFRT)的范围
单侧颈部	同侧全颈和锁骨上下区
双侧颈部	双侧全颈和锁骨上下区
颈部和纵隔	要在颈部射野基础上包括纵隔,下界通常至少在肿瘤下界下2cm
腋窝	腋窝和同侧锁骨上下区
腹主动脉旁	腹主动脉旁淋巴结区,通常上界T ₁₁ 上缘,下界L ₄ 下缘,两侧旁开4cm
腹股沟	腹股沟区和同侧髂血管淋巴结区

思路2: 由于放化疗综合治疗模式应用,放疗通常给予中等剂量。虽然缺少在目前化疗情况下 DLBCL 放疗剂量的Ⅲ期研究,但从以往针对侵袭性 NHL 的随机研究和回顾性分析结果看化疗后 CR 患者放疗 30~40Gy,PR 患者 40~50Gy 能取得出色的野内控制率。

该患者四周期化疗后复查评估 CR,定位后勾画 CTV 包括鼻咽、舌根和扁桃体整个韦氏环以及双颈、锁骨上淋巴引流区,IMRT 计划处方剂量 40Gy/20F。

【问题9】治疗后反应的评价

思路1: 基于解剖影像的 1999 年淋巴瘤国际工作组评价标准已被广泛应用,使得疗效评价更加统一和标准化(表 29-6)。



表 29-6 淋巴瘤治疗反应评价标准

反应分类	查体	淋巴结	结节性肿块	骨髓
CR	正常	正常	消失	正常
CRu	正常	正常	缩小>75%	正常或不肯定
	正常	正常	消失	不肯定
PR	正常	正常	消失	阳性
	正常	缩小 50% 以上	缩小 50% 以上	无关
	肝、脾缩小	缩小 50% 以上	缩小 50% 以上	无关
PD	出现新病灶,肝、脾大	新病灶或增大	新病灶或增大	再出现阳性

思路 2: 由于 PET/CT 能进行功能显像, 治疗后可通过肿瘤组织代谢情况判断是否有肿瘤残留, 因此在 2007 年修订的淋巴瘤国际工作组评价标准中引入 PET/CT 作为疗效评价手段之一。

【问题 10】治疗后的随访?

思路: 治疗后要告知患者和家属估计的预后、需要注意的问题及复查间隔。需强调营养指导、皮肤和黏膜损伤的防治, 对于头颈部患者要强调保持口腔清洁, 定期牙齿检查, 通常 3 年内不要拔牙。治疗后复查间隔通常 2 年内 3 个月一次, 2~5 年每 6 个月一次, 5 年后一年一次, 至少疗后 2 年内每 6 个月有一次影像学检查 (CT/MRI), 有条件的患者可行 PET/CT 复查。

知识扩展或延伸问题

【问题 11】免疫化疗时代放疗价值?

思路: DLBCL 是一种对 CHOP 方案化疗和放疗均敏感的淋巴瘤, 利妥昔单抗联合 CHOP (R-CHOP) 的免疫化疗方案较单纯化疗能进一步提高疗效。虽然缺少 III 期研究直接证明 R-CHOP 治疗后放疗价值, 但从以往 III 期研究结果可以得到一些明确的信息。欧洲 GELA 协作组的系列 III 期研究显示对于 IPI 低危患者采用高剂量强度的化疗能取得出色的长期生存率, 但也带来显著的骨髓抑制、心衰、感染等化疗毒性, 增加治疗相关死亡率和第二原发肿瘤。而早期 SWOG 的研究已显示对于早期患者联合 IFRT 能减少化疗周期, 减少化疗毒性, 同时获得好的疗效, IPI 0 分患者 3 周期 CHOP 联合 IFRT 的 5 年 OS 达 94%。这说明对于低危患者一味提高化疗强度是一种费效比低的方法, 放疗的加入能使系统治疗强度下降, 同时保证高的疗效。不列颠哥伦比亚癌症研究所的回顾性分析 308 例非大肿块 I/II 期, 3 周期 R-CHOP 化疗联合 IFRT 的 5 年 PFS 81%, 其中 IPI 0 分患者 5 年 PFS 94%。来自安德森癌症中心的数据进一步显示 I/II 期患者即使接受长疗程的 R-CHOP 化疗也是不足的, 单纯 6 周期以上免疫化疗 5 年 PFS 59%, 而联合放疗患者 5 年 PFS 82%。

对于中高危的患者, 高强度系统性治疗仍是提高疗效的关键。但对于疗前大肿块或结外直接侵犯的患者而言, 即使是高强度的 6~8 周期 R-CHOP 也不能取代放疗价值。德国高级别淋巴瘤协作组的 III 期研究探讨了 6~8 周期 R-CHOP 后 CR 患者放疗价值, 其中期分析显示对于疗前大肿块或结外直接侵犯的患者, 放疗显著改善 OS。

【问题 12】IMRT 技术的应用?

思路: 淋巴瘤放疗剂量通常较低, 应用 3D-CRT 技术多数情况下能满足危及器官剂量限制要求, 但对于头颈部等重要器官密集的部位, IMRT 能更好覆盖靶区, 有更好的适形性, 明显降低周围危及器官受量, 有利于减少近期和远期放疗毒性。一项针对韦氏环淋巴瘤的回顾性分析中 30 例患者行 IMRT, 中位处方剂量 50Gy, 双侧腮腺平均剂量低于 28Gy, 无 3 度以上长期口干出现。

【问题 13】PET/CT 的应用?

思路 1: PET/CT 应用于侵袭性 NHL 治疗前分期, 会使 20%~25% 的患者改变分期, 10%~



15% 患者改变治疗方案。推荐有条件的 DLBCL 患者治疗前常规使用 PET/CT。

思路2: 治疗中、末行 PET/CT 检查具有判断预后价值。目前多项研究显示化疗 2~4 周期后重新 PET/CT 检查能更好地判断患者预后, PET/CT 提示肿瘤残留患者长期 PFS 低于 50%, 而阴性患者 PFS 在 80%~90%。治疗后 PET/CT 仍提示肿瘤残留预示肿瘤对治疗抗拒, 长期生存率显著下降。但由于不同研究间病例特点、治疗方案的不一致, 仍需前瞻性大样本的研究证实 PET/CT 预后价值。

思路3: PET/CT 应用于放疗靶区勾画。PET/CT 能更好地确定靶区范围, 勾画体积常小于 CT 勾画范围。对于晚期病变, 放疗靶区范围确定往往较困难。初步研究显示治疗中 PET/CT 阳性部位是主要复发位置, 将其作为放疗靶区可能实现个体化的靶区确定。

第三节 结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤

结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤 (extranodal nasal-type Natural Killer/T-Cell lymphoma, NKTCL) 具有独特的临床病理特征, 是修正欧美淋巴瘤分类 (revised European-American lymphoma, REAL) 和世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 淋巴瘤分类中独立的病理类型。东亚及拉丁美洲常见, 而西方少见。中国结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤发病率占全部淋巴瘤的 11%~14%, 占外周 T 细胞淋巴瘤的 47%~55%。结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤最常见的原发部位是鼻腔和韦氏环, 其他部位包括皮肤、胃肠道、睾丸、肾等。

结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤临床特点表现为青年男性多见、LDH 增高常见、I~II 期和诊断时 IPI 评分低危组多见。肿瘤对放疗敏感, 对化疗抗拒, III~IV 期患者预后极差。I~II 期鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤通过放射治疗可以取得好的效果, 放射治疗是主要治疗手段。

【诊疗过程】

- (1) 详细询问患者的发病过程和相关病史, 注意发病过程中有无 B 症状。
- (2) 查体重点关注局部肿瘤情况、区域淋巴结情况、全身浅表淋巴结和皮肤情况。
- (3) 进行纤维鼻咽喉镜、头颈部 MRI 或 CT 检查, 判断局部病变范围, 并获取病理诊断。
- (4) 通过胸部 CT、腹盆腔超声或 CT、骨髓活检或穿刺等, 判断全身病变情况; 通过血常规、肝肾功能、60 分钟血沉、EB 病毒的血清学检查等, 判断全身状况。
- (5) 询问是否有其他内科合并症。
- (6) 搜集整理所有检查资料, 明确分期和治疗前预后评估。
- (7) 进行多学科诊疗会讨论, 制订治疗原则和方案。
- (8) 进行治疗前准备, 如行放疗前口腔处理等。
- (9) 治疗过程中注意监测肿瘤变化, 观察放疗急性副反应并及时处理。
- (10) 治疗后评价疗效, 定期随访。

【临床关键点】

- (1) 形态学、免疫表型、EB 病毒是结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤病理诊断的关键。
- (2) 体格检查、化验与辅助检查均应考虑局部评估和全身评估两大部分。
- (3) 分期和治疗前预后评估是结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤治疗选择的前提。
- (4) 一般状态评分、B 症状、LDH 水平、区域淋巴结受累情况、局部病变侵犯范围、分期、血清 EBV 水平均是重要的预后因素。
- (5) 放射治疗是早期结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的主要治疗手段, I E~II E 期病例选择放疗±化疗的治疗原则; III E~IV E 期病例以化疗为主要治疗手段。



(6) 调强放射治疗可以减低放疗副反应,提高患者生存质量。

临床病例

患者男,47岁,主因“鼻塞7个月,间断血涕伴恶臭3个月”就诊。初步病史采集如下:

7个月前无明显诱因出现鼻塞,以左侧为主,自行给予萘甲唑啉后症状缓解。3个月前鼻塞逐渐加重,同时出现间断血涕,并伴恶臭。半个月前当地医院就诊,行鼻腔CT检查示双鼻腔占位,以左侧为著。活检病理示:NK/T细胞淋巴瘤。患者自发病以来,无发热,无盗汗,无明显体重下降,二便、饮食、睡眠可。

初步采集病史后,诊断原发鼻腔NK/T细胞淋巴瘤,根据已有病史,临床上需要考虑以下相关问题。

【问题1】结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤病理诊断的形态与免疫表型特征有哪些?

思路1:目前,非霍奇金淋巴瘤(NHL)分类采用的是1994年国际淋巴瘤研究组提出的新的“修订欧美淋巴瘤分类方案(REAL)”,即REAL分类,以及之后在REAL分类基础上做了一些修改所形成的WHO淋巴瘤分类。分类原理根据形态学、免疫表型、细胞来源、遗传学特征和临床特征来定义不同的疾病。

思路2:结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤病理形态特征性表现为血管中心性病变,肿瘤细胞侵犯小血管壁或血管周围组织,导致组织缺血和广泛坏死,血管坏死性病变约60%~80%。肿瘤坏死导致炎症反应,镜下可见较多的急性或慢性反应性炎症细胞,而肿瘤细胞较少。病理形态上表现为非均质性,大部分肿瘤细胞为中等大小细胞或小细胞和大细胞混合,极少见大细胞、免疫母细胞或间变性大细胞形态。众多反应性细胞的背景容易模糊肿瘤细胞浸润。结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤典型的免疫表型为CD2⁺、CD56⁺、表面CD3⁻和胞浆CD3(CD3e)⁺,大部分病人表达细胞毒性相关蛋白如颗粒酶B、TIA-1和穿孔素阳性。其他T细胞和NK细胞相关抗原常为阴性,如CD4、CD5、CD8、TCR β 、TCR γ 、CD16和CD57。所有病例都不表达B细胞抗原如CD19、CD20、CD22等。此外,鼻腔NK/T细胞淋巴瘤的发生与EB病毒感染有关,约80%~100%的鼻腔NK/T细胞淋巴瘤EB病毒阳性,分子病理表现为EBER⁺。

知识点

NK/T细胞淋巴瘤的免疫分子表型

1. T细胞抗原 CD2⁺,胞浆CD3⁺,表面CD3⁻。
2. NK细胞抗原 CD56⁺。
3. 细胞毒相关蛋白 颗粒酶B⁺,TIA-1⁺,穿孔素⁺。
4. 其他T细胞和NK细胞相关抗原常为阴性 CD4,CD5,CD8,TCR β 、TCR γ ,CD16,CD57。
5. B细胞抗原阴性 CD19,CD20,CD22。
6. EBER⁺(原发鼻腔NK/T细胞淋巴瘤>80%)。

【问题2】结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤的主要临床特点有哪些?

思路1:从发病部位来看,结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤好发于鼻腔,但也可以发生于其他结外器官。WHO分类将原发于鼻腔的病例定义为鼻腔NK/T细胞淋巴瘤,而其他结外部位原发、具有鼻腔NK/T细胞淋巴瘤临床病理特征的淋巴瘤称为鼻型NK/T细胞淋巴瘤。鼻腔外鼻型NK/T细胞淋巴瘤最常见的原发部位包括韦氏环、皮肤、胃肠道、睾丸、肾和上呼吸道,国内以韦氏环最常见,国外以上呼吸道和皮肤来源最常见,而眼和眼眶罕见。

思路2:原发鼻腔NK/T细胞淋巴瘤的临床特点表现为青年男性多见,男女比约为(2~4):1,



中位年龄约 44 岁。最常见的症状为鼻塞,局部病变广泛受侵时,出现眼球突出、面部肿胀、硬腭穿孔、脑神经麻痹、恶臭和发热等症状和体征。肿瘤常局限于鼻腔及其邻近结构,邻近器官或结构受侵以同侧上颌窦和筛窦最常见,其他依次为鼻咽、局部皮肤、硬腭、软腭、眼球和口咽等。67%~98% 的病人在诊断时为临床 I E 或 II E 期,肿瘤常局限于鼻腔或直接侵犯邻近结构或组织,而较少有远处淋巴结受侵或结外器官受侵。就诊时,颈部淋巴结受侵和远处结外器官转移少见,颈淋巴结受侵以颌下淋巴结最常见,其次为中上颈淋巴结,这和鼻腔淋巴引流途径相符合。远处转移以皮肤最常见,和 T 淋巴细胞归巢现象有关。

知识点

T 淋巴细胞归巢现象

循环中 T 淋巴细胞选择性穿越毛细血管高内皮微静脉,定向迁移并进入外周器官或特定组织区域,称 T 淋巴细胞归巢现象。皮肤淋巴细胞相关抗原是介导 T 淋巴细胞迁移至皮肤的特异归巢受体,此外各种黏附分子也参与了 T 淋巴细胞归巢过程。NK/T 细胞淋巴瘤细胞同样可能会沿此循环路径定植于皮肤,因此易出现皮肤受累。

【问题 3】原发鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤问诊和体格检查的重点包括哪些?

思路 1: 问诊除常规的年龄、起病和发病过程,局部症状如鼻塞、面麻、皮肤情况,口腔内情况尤其是上颌是否受累等外,要注意患者有无 B 症状。约 30% 的原发鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤患者在初诊时有 B 症状。初诊时有 B 症状是原发鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤的预后不良因素。

思路 2: 对于原发鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤患者的体格检查包括两方面,一方面是常规淋巴瘤患者的全身检查,另一方面是局部头颈部检查。全身检查的重点包括一般状况评分,全身浅表淋巴结,皮肤;局部检查的重点包括局部鼻背皮肤情况;前鼻镜检查明确鼻腔病变情况;间接鼻咽镜检查明确鼻腔病变向后侵犯的情况,尤其是鼻咽是否受累;口腔检查明确牙龈、颊黏膜等口腔部位及扁桃体、咽后壁等口咽部位是否有病变累及;间接喉镜检查明确舌根、下咽、喉是否有病变。由于间接镜检的局限性,进行纤维鼻咽镜检查是必要的。此外,区域重点注意双颈及锁骨上淋巴结的检查。

知识点

ECOG 全身状况评分

- 0 无症状,活动没有影响。
- 1 有症状,但几乎完全可自由活动。
- 2 有时卧床,但白天卧床时间不超过 50%。
- 3 需要卧床,卧床时间白天超过 50%。
- 4 卧床不起。

【问题 4】应进一步进行哪些检查以明确诊断和分期?

思路 1: 淋巴瘤诊断最主要是依靠病理学检查,因此本例病例首要考虑的应该是进一步进行病理形态学、免疫表型及 EBV 状态检测,明确病理诊断。

思路 2: 由于淋巴瘤是一种全身性疾病,而原发鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤又是一种原发于结外器官的淋巴瘤,因此分期检查应考虑两方面,一是评估局部结外病变的侵犯范围,二是评估全身其他部位是否有病变累及。局部检查:主要包括头颈部 MRI 和(或)CT 检查、纤维鼻咽镜检查;原发头颈部的淋巴瘤局部首选 MRI 检查,其较 CT 能更清晰地显示肿瘤侵犯范围;颈部行超声检查,以明确颈部及锁骨上淋巴结以及血流情况,辅助判断淋巴结的性质;由于 NK/T 细胞淋巴瘤易发生于



上呼吸消化道,甚至出现多发病灶,因此建议行纤维鼻咽喉镜检查,通过该检查可以明确局部鼻腔病变的侵犯范围,是否向后侵及鼻咽;可以明确其他上呼吸消化道有无病变;可以进行病理活检,明确病理诊断。全身检查:建议行胸、腹、盆腔 CT 检查,明确内脏情况。PET-CT 检查已大量用于淋巴瘤分期检查及预后评估,患者经济情况好的情况下,可考虑行 PET-CT 检查。行骨髓活检或(和)骨髓穿刺,在治疗前检查时骨髓活检准确性优于骨髓穿刺。除了上述检查外,还包括实验室检查:全血计数、肝肾功能、血沉(ESR)、乳酸脱氢酶(LDH)、EBV DNA 定量,以及心电图检查等。

门诊查体记录,化验及辅助检查

门诊查体记录:ECOG 评分 1 分(KPS 90 分),双颌下各可触及一枚质软、活动、触痛明显肿大淋巴结,左侧约 $1.0\text{cm} \times 0.5\text{cm} \times 0.5\text{cm}$,右侧约 $1.2\text{cm} \times 0.8\text{cm} \times 0.5\text{cm}$ 。余浅表淋巴结未触及。鼻背皮肤无红肿,前鼻镜检查示双鼻腔肿物,肿物质脆,易出血,有恶臭。口腔检查示扁桃体不大,未见明显肿物。间接鼻咽镜示:肿物未累及双侧后鼻孔及鼻咽。间接喉镜示:声带活动正常,舌根、下咽均未见明显肿物。

该患者在门诊进行了增强鼻咽 MRI(含鼻腔、鼻窦、鼻咽)、纤维鼻咽喉镜、颈部超声、全身 PET-CT、骨髓穿刺、心电图、血常规、肝肾功能(含 LDH)、60 分钟血沉(Esr60)、EBV 核酸扩增荧光检测等检查。

增强鼻咽 MRI 示(图 29-5):左侧鼻腔及筛窦可见软组织肿物,约 $3.0\text{cm} \times 2.2\text{cm}$,越过中线达对侧,在 T1WI 上呈低信号,在 T2WI 上呈中高信号,增强扫描均匀强化。

纤维鼻咽喉镜示(图 29-6):左侧鼻腔入口可见肿物完全堵塞,内镜无法通过。右侧鼻腔鼻中隔增厚,鼻道内可见肿物,内镜无法探入。经口观察,硬腭和软腭光滑,双侧扁桃体未见肿大。下咽及喉部未见明显异常。声带活动正常。

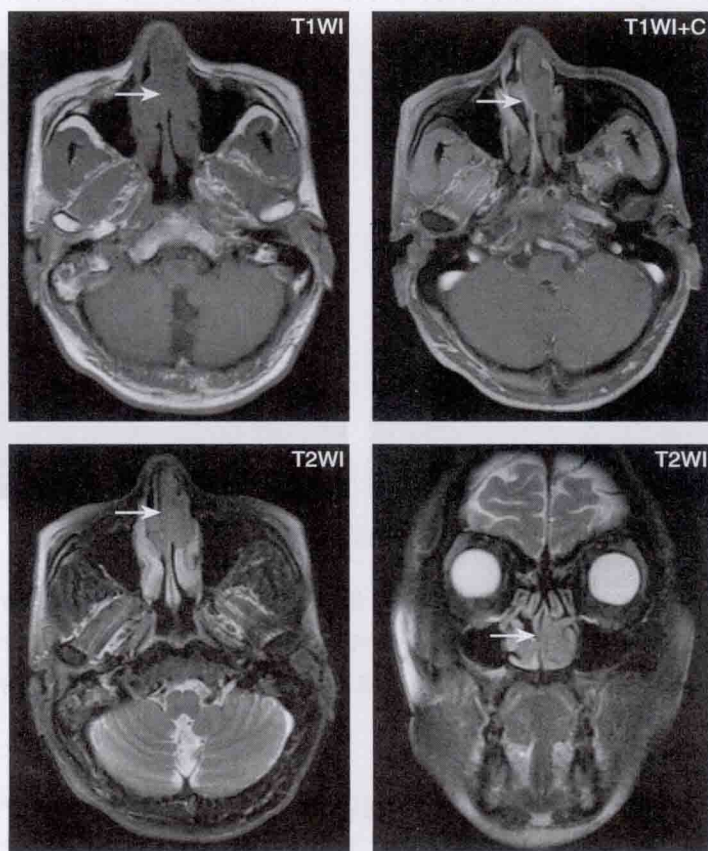
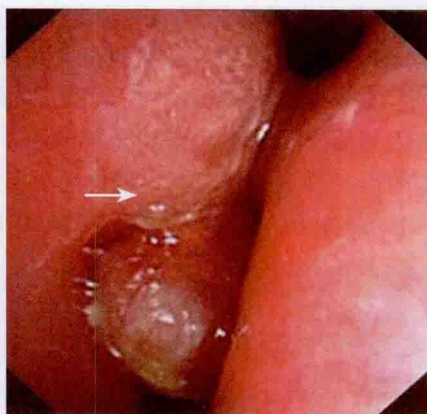


图 29-5 原发鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤 MRI(轴位)表现



左鼻腔



右鼻腔

图 29-6 原发鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤纤维鼻咽镜表现

双侧鼻腔肿物活检病理示: NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型。免疫组化: CD20(-), CD79 α (-), CD3(2+), CD7(-), CD56(-), TIA1(1+), GrB(+), BCL2(++), CD5(-), CD10(-), BCL6(-), MUM1(+++), CD23(-), Ki-67(+80%)。分子病理: EBER(+).

全身 PET-CT 示(图 29-7): 双侧鼻腔肿物, 左侧为著, 累及双侧鼻甲及鼻中隔, 最大 PET 截面约 3.0cm $\times$ 1.1cm, 伴放射性摄取增高, 最大 SUV 4.9。左侧上颌窦少许炎症。口咽放射性摄取增高, 最大 SUV 3.3。鼻咽、下咽、喉部、鼻窦、甲状腺的放射性摄取和同机 CT 平扫未见明显异常。右颌下淋巴结, 约 1.2cm $\times$ 0.6cm, 伴放射性摄取增高, 最大 SUV 2.8。PET-CT 诊断: 双侧鼻腔肿物, 左侧为著, 伴代谢增高, 符合淋巴瘤侵犯。右颌下淋巴结, 伴代谢增高, 请超声随诊。口咽代谢增高, 倾向炎性摄取, 请随诊。余未见明显受累征象。

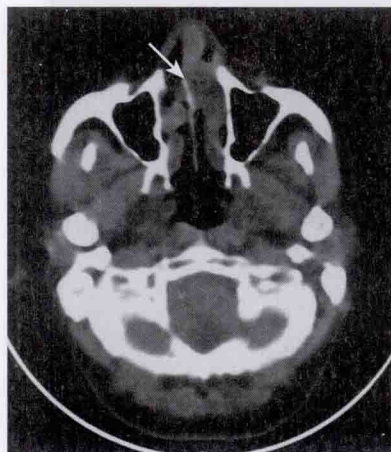


图 29-7 原发鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤 PET-CT(轴位)表现

颈部超声示: 双侧上颈部(颌下)低回声结节, 右侧大小约 1.4cm $\times$ 0.7cm, 左侧大小约 0.9cm $\times$ 0.4cm, CDFI 未见明显血流信号。余双颈、双侧锁骨上未见肿大淋巴结。

其余检查, 包括骨髓穿刺、心电图、血常规、肝肾功能、LDH、血沉均未见明显异常, EBV DNA 定量检测: 无扩增。

【问题 5】如何进行诊断与分期?

思路 1: 鼻腔原发肿瘤最常见的是鳞状细胞癌, 其他易出现的肿瘤还包括内翻性乳头状瘤、黏液表皮样癌、嗅神经母细胞瘤、恶性黑色素瘤等, 此外除了 NK/T 细胞淋巴瘤外, 鼻腔还易发生弥漫大 B 细胞淋巴瘤。与这些肿瘤进行鉴别诊断除了之前所述的 NK/T 细胞淋巴瘤的临床特征



外,最主要的鉴别依靠病理形态学、免疫表型,以及与 EB 病毒的关系。

思路2:分期采用 Ann Arbor 分期

本例全身 PET-CT 显示双侧鼻腔病变,同时右颌下淋巴结约 $1.2\text{cm} \times 0.6\text{cm}$,伴放射性摄取增高,建议超声随诊。颈部超声检查示双颌下小淋巴结,右侧大小约 $1.4\text{cm} \times 0.7\text{cm}$,左侧大小约 $0.9\text{cm} \times 0.4\text{cm}$,CDFI 未见明显血流信号。双颌下淋巴结性质如何判定? ①将影像学检查与查体结果相结合,进行判断。本例病例查体示淋巴结质软,活动度好,且触痛较明显,均为椭圆细长形态,而非圆形,这些都倾向于炎性淋巴结,而非转移的淋巴结。结合 PET-CT 检查, SUV2.8, 超声检查示无明显血流信号,考虑炎性淋巴结,不予参与分期,给予密切观察;②对于影像学可疑且临床查体高度怀疑受累的淋巴结,应行淋巴结切除活检以确诊。综上所述,本例病例病变仅累及双鼻腔,因此按 Ann Arbor 分期为 I E 期。

【问题6】治疗前如何进行预后评估?

思路1:治疗前对结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤进行预后评估,是指导治疗决策的重要参考。结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的预后主要包括两方面,一方面是根据全身状况进行评估,目前多采用适用于侵袭性 NHL 的国际预后指数 (IPI) 进行评估,也可以参考韩国预后指数 (Korean prognosis index, KPI) 进行评估;另一方面是根据局部病变进行评估。

知识点

韩国预后指数 (KPI)

预后不良因素包括:有 B 组症状、LDH 高于正常、Ⅲ/Ⅳ期和区域淋巴结受侵是预后不良因素。每一个预后不良因素计算为一分,根据分数,将其划分为低危(0 分)、低中危(1 分)、中高危(2 分)和高危(3~4 分)四组。

思路2:局部病变评估

2006 年 Li 等对早期原发鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤的分析结果显示,局部病变的范围与 I E 期的预后显著相关,将原发鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤分为局限 I E 期和广泛 I E 期。

知识点

原发鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤局限 I E 期和广泛 I E 期

局限 I E 期指肿瘤局限于鼻腔,未侵及周围邻近器官;广泛 I E 期指肿瘤超出原发结外部位直接侵犯周围器官。

临床治疗

该患者经上述查体、病理、化验及辅助检查后,病变仅局限于双侧鼻腔,按 IPI 仅有一个预后不良因素,即结外器官受侵,诊断分期为:P 鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤,局限 IEA 期, IPI 评分 1 分, KPI 评分 0 分。

【问题7】该患者应如何治疗?

思路1:放疗的选择

结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤对放疗敏感,对常规化疗抗拒,放疗是早期患者的根治性治疗手段, I E ~ II E 期患者接受以放疗为主的治疗 5 年生存率可达 70% 以上,本例患者分期为局限 I E 期,按 IPI 及 KPI 均为低危组患者,该患者应首选单纯根治性放疗。

思路2:化疗的选择

对于 II E 期患者,放疗后的辅助化疗可改善总生存率和无疾病进展时间;对于 III ~ IV 期患



者,化疗是主要的治疗手段,但预后差。而对于本例局限 I E 期, IPI 及 KPI 低危组的患者,放疗中加入化疗并未提高患者的总生存率,因此原则上不加入化疗。

【问题8】患者放疗前需要哪些准备工作?

思路1:放疗前口腔处理

由于鼻腔鼻窦的放疗,患者的上牙龈、硬腭、腮腺等均会受到一定剂量的照射,造成骨质、黏膜及供血血管的损伤,同时腮腺损伤会导致唾液分泌减少,唾液成分改变,口腔酸度增加,利于口腔细菌的繁殖,多种因素共同作用,放疗后患者易出现放射性龋齿、牙周脓肿等,甚至继发颌骨骨髓炎,严重者需要进行颌骨坏死骨切除术,甚至颌骨置换术。放疗前对患者已存在的龋齿、残根、牙周炎、牙周脓肿等进行处理,可显著降低放疗后放射性龋齿、牙周脓肿的发生率。

思路2:放疗前需向患者交代的一些细节

1. 原发鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤定位时采用头颈肩面罩固定体位,长头发患者在放疗前注意交代患者将头发剪短,以便于体位固定。
2. 注意患者饮食、睡觉、心理状态的调节。
3. 向患者交代放疗的实施流程、放疗副反应等,并签署放射治疗知情同意书。

【问题9】该患者放疗范围和剂量如何确定?

思路1:原发鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤采用扩大受累野照射,常规不行颈淋巴结预防照射。本例患者为双鼻腔受累局限 I E 期,放疗范围应包括双侧鼻腔、双侧上颌窦、双侧筛窦和硬腭。肿瘤并未累及双侧后鼻孔,因此鼻咽不包括在放疗范围内。

思路2:按照上述放疗范围,若采用常规照射技术,射野选择为鼻前品字形野±两侧野的设计,放疗剂量 50~56Gy/25~28f。

思路3:按照上述放疗范围,若采用调强放射治疗技术,靶区定义(图 29-8):GTV:双侧鼻腔原发肿瘤;CTV:GTV、硬腭、双侧鼻腔、双侧上颌窦、双侧筛窦;PTV:CTV 外放 0.3cm;处方剂量(图 29-9):95% PTV 50~56Gy/25~28f。调强放射治疗具有显著剂量分布优势,疗效肯定,并可以减低放疗副反应。

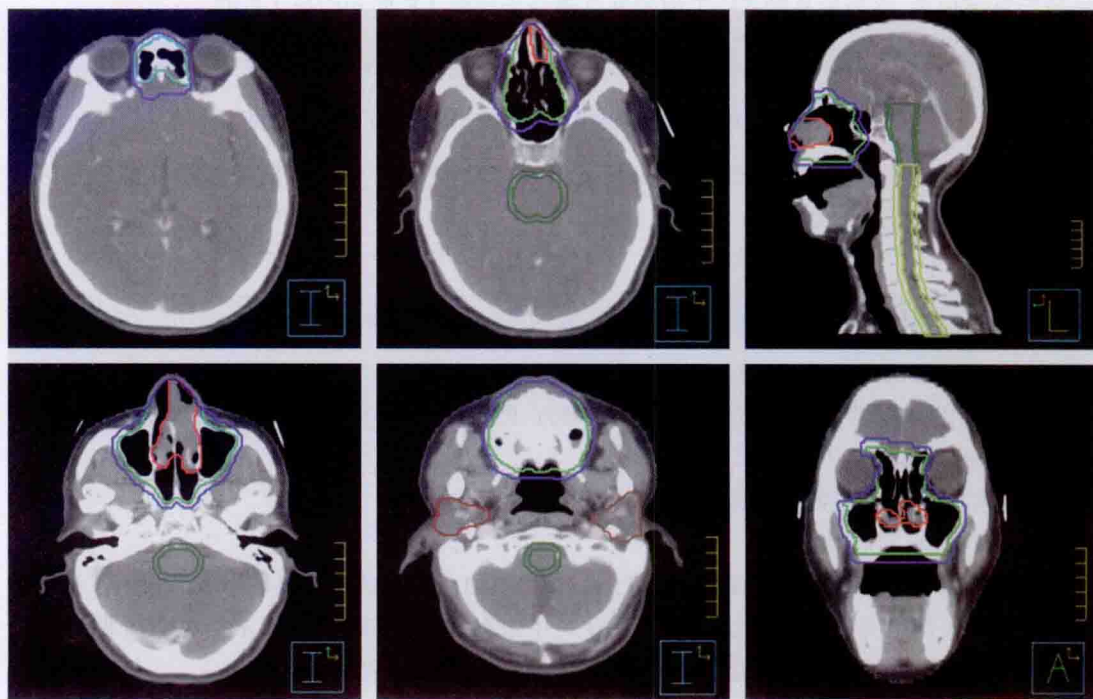


图 29-8 原发鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤靶区定义与勾画

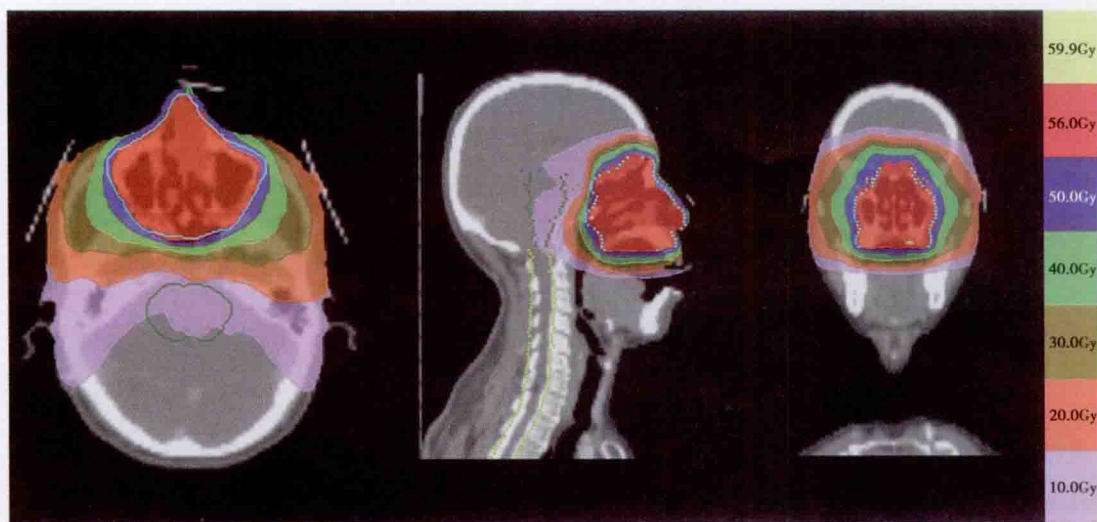


图 29-9 原发鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤 IMRT 剂量分布

【问题 10】放疗中需要观察的项目有哪些？

思路 1: 放疗中需要观察的项目主要包括两个方面,一方面是放疗疗效的观察,另一方面是放疗急性副反应的观察与处理。

思路 2: 放疗中疗效的观察

1. 原发鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤的局部疗效观察比较容易,本例患者前鼻镜可以清晰地观察到肿瘤,因此每周应进行 1~2 次前鼻镜检查,记录描述肿瘤的退缩情况。
2. 全身浅表淋巴结触诊,尤其是双颈及锁骨上淋巴结要定期进行体格检查。
3. 患者症状的变化 包括 B 组症状的变化、鼻塞程度的变化等。

思路 3: 放疗急性副反应的观察主要包括两方面

1. 血液学毒性 每周复查血常规,观察血象变化。
2. 局部放疗副反应 重点包括鼻腔、口腔黏膜的损伤,口干的程度,鼻腔干燥的情况等。

【问题 11】放疗后的疗效评估？

思路 1: 放疗后应采用与治疗前相同的检查进行疗效评估,例如本例病例疗后仍应采用增强鼻咽 MRI(含鼻腔、鼻窦、鼻咽)、纤维鼻咽喉镜进行局部肿瘤疗效评估。若之前采用的是增强鼻咽 CT 检查,则疗后也应采用增强鼻咽 CT 进行疗效评估。

思路 2: 放疗后疗效评估的时间应在放疗结束后 1 个月进行,疗效评估标准采用按照实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumours, RECIST)评价,同时参考 1999 年 NHL 疗效评价国际工作组的建议。

知识扩展或延伸问题

【问题 12】原发上呼吸消化道 NK/T 细胞淋巴瘤的照射野设计原则？

思路: 原发上呼吸消化道 NK/T 细胞淋巴瘤可分为原发鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤和原发鼻腔外上呼吸消化道 NK/T 细胞淋巴瘤,后者主要原发于韦氏环,其容易出现区域淋巴结受累,ⅡE 期多见, B 组症状多见,需要行颈部淋巴结预防照射。表 29-7 示照射野设计原则。



表 29-7 原发上呼吸消化道 NK/T 细胞淋巴瘤的照射野设计原则

靶区范围	原发鼻腔		原发韦氏环	
	局限于鼻腔	超出鼻腔	局限于韦氏环	超出韦氏环
GTV	原发肿瘤			
GTVnd	颈部阳性淋巴结			
原发灶 CTV	双侧鼻腔、双侧前组筛窦、硬腭和受累侧上颌窦	扩大至受累的邻近器官或结构,如前组筛窦受侵,包括同侧后组筛窦;肿瘤邻近后鼻孔或侵犯鼻咽,包括鼻咽	整个韦氏环即鼻咽、扁桃体、口咽、舌根等	整个韦氏环及受累的邻近区域
颈部 CTV	Ⅱ E 期包括双颈淋巴结引流区		Ⅰ E ~ Ⅱ E 期均包括双颈淋巴结引流区	
其他 CTV	累及双颈以外如腋窝或纵隔淋巴结,CTV 包括受累淋巴结区域			

第四节 结外原发淋巴瘤

结外原发淋巴瘤为原发于淋巴结外的淋巴造血系统肿瘤,它的结外病灶为初始和主要的病灶,也可有淋巴结和其他脏器的受累,这是除组织病理学角度外,从病灶位置的角度对淋巴瘤进行的区分。结外淋巴瘤占有非霍奇金淋巴瘤的 35%~40%,占Ⅰ~Ⅱ期局限期淋巴瘤的 50%。最常见的发病部位为皮肤,此部位大部分为 T 细胞来源淋巴瘤;B 细胞来源的原发结外淋巴瘤最常见部位为胃肠道,占 25%~35%,其次为头颈区域(包括韦氏环、眼附属器、腮腺、甲状腺、鼻窦,以及除中枢神经系统外的其他部位),占 20%~30%,其他部位还包括肺、乳腺、膀胱、骨骼、子宫附件、睾丸、硬膜、中枢神经系统等。原发结外淋巴瘤根据组织病理学、发生部位、临床分期、肿瘤负荷、患者一般状况、治疗模式等不同而有不同的预后。分期及治疗模式与原发结内淋巴瘤患者的原则大体相同,遵从低度恶性肿瘤以局部治疗为主、高度恶性肿瘤综合治疗为主,局限期肿瘤注重局部治疗,系统播散疾病注重全身治疗的模式,由于相当部分该类型的淋巴瘤为局限期,所以局部放疗在此类淋巴瘤治疗占有重要的地位。

【诊疗过程】

(1) 详细的病史询问,包括初始发生症状的部位、具体表现、进展速度、最近情况、所有其他有症状的部位及情况,患者感染病史,感染对象接触史,疫区逗留情况及旅游情况。患者慢性炎症疾病病史,如慢性胃炎、干燥综合征、慢性甲状腺炎等。

(2) 仔细的体格检查,除患者一般身体状况外,还包括全身所有部位的淋巴结区、肝、脾以及韦氏环、眼、皮肤、甲状腺等易发生结外原发淋巴瘤的部位。

(3) 详尽的实验室检查,包括血常规、肝肾功能、LDH、 β_2 微球蛋白、尿便常规等。

(4) 全面的分期检查,包括胸片、增强 CT 或磁共振、骨髓检查、PET/CT 检查,以明确是否为全身播散性疾病。

(5) 根据有症状的部位选择有针对性的检查手段,如胃肠道症状行胃肠镜检查、消化道造影;韦氏环疾病行鼻咽喉镜检查、颈部增强 CT 或磁共振等。

(6) 取得足够的病灶组织进行病理学分类。行免疫组化、分子基因检测评估预后、指导治疗选择。



(7) 根据发病部位和病理类型不同选择针对性的进一步检查,比如胃黏膜相关淋巴组织结外边缘带淋巴瘤(gastric MALT lymphoma)需进一步进行幽门螺杆菌感染相关检查。

(8) 综合病理类型、累及部位、分期、患者一般情况选择治疗手段。早期局限疾病多进行放疗,部分也可手术切除,联合或不联合全身治疗。晚期播散性疾病行全身系统治疗,联合或不联合局部姑息治疗。

(9) 根据治疗效果评估预后,制订下一步治疗策略;或结合治疗毒副反应,制订随访计划。

【临床关键点】

(1) 结外原发淋巴瘤以结外器官或组织为初始发病部位,而不是结内病变继发累及结外部位。

(2) 原发结外淋巴瘤可发生于全身各器官和组织,包括胃、肠道、眼附属器、鼻和鼻窦、韦氏环、涎腺、甲状腺、皮肤、骨、生殖系统、膀胱、肺、中枢神经系统等,根据发生部位不同,病理类型构成比不同,初始症状亦不同。

(3) 详细的病史询问和体格检查可帮助获知淋巴瘤初发位置、累及范围、瘤负荷、患者一般情况,是否有相关病史。

(4) 全面的分期检查和基于特定部位的检查可进一步确定淋巴瘤的侵犯情况、疾病分期,是否存在多部位、远处的播散。

(5) 除个别情况外,分期原则同原发结内的淋巴瘤相同,多采用 Ann Arbor 分期,特殊病理类型或部位的淋巴瘤有自己的分期系统,如胃黏膜相关淋巴瘤的 Lugano 分期、蕈样霉菌病特殊分期、国内广泛接受的早期鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤局部侵犯范围改良分期等。

(6) 治疗原则同结内淋巴瘤基本一致,依据分期和病理类型确定,亦需参考患者耐受性。

(7) 根据不同部位,治疗副反应不同,中枢神经系统放疗可能导致智力受损,胃大部切除可能导致消化不良、贫血等,需根据疗效和毒性综合评估和选择。

(8) 除个别情况如原发中枢神经系统 B 细胞淋巴瘤、皮肤原发 T 细胞淋巴瘤等,其余病变部位的结外淋巴瘤和结内同病理、同分期淋巴瘤的预后类似。

临床病例

患者女,61 岁。因“双眼肿胀 1 年半,右眼肿物活检术后 1 月余”就诊,门诊采集病史如下:

患者 2012 年 12 月无明显诱因自觉右眼内眦部肿胀,无疼痛、畏光、干涩。影响视物,外视复视,无视野缺损。当地医院 CT 检查提示双眼眶内肿物,怀疑甲状腺眼病,建议激素治疗,后患者未遵医嘱治疗。2013 年 12 月右眼肿胀加剧伴视力下降,再次于医院就诊,体格检查发现右眼结膜下及外上象限可见肉红色组织,眼球活动无障碍。左眼结膜各象限未见明确肿物,左眼外视复视。于 2014 年 3 月行双眼 MRI 检查提示:双眼眶内多发病变,考虑为淋巴增殖性病变,淋巴瘤不排除。2014 年 3 月患者于某三甲医院行右眶内肿物切除活检术,现为术后 1 月余,就诊于放疗科拟行进一步治疗。

患病以来,患者未出现体重下降、发热、夜间盗汗等情况。食欲、精神如常,睡眠好,大小便未见异常。

既往体健,患病后外院检查发现乙肝病毒携带及双眼老年性白内障。无吸烟饮酒史,无疫区居留史。婚育史、家族史未见特殊。

【问题 1】患者眶内疾病可能为何种淋巴瘤?

思路 1: 眼附属器淋巴瘤最常见为黏膜相关淋巴组织结外边缘带 B 细胞淋巴瘤(简称 MALT 淋巴瘤或 MALT L)、滤泡淋巴瘤(FL)和弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL),其中 MALT 淋



淋巴瘤占 2/3,多见于眼球前部,为惰性淋巴瘤,DLBCL 和 FL 共占约 1/3,其中 DLBCL 多见于球后,为侵袭性淋巴瘤。本例患者病程较长,病情进展较缓慢,MALT 淋巴瘤或 FL 的可能性大于 DLBCL。

思路 2:最终是否为淋巴瘤的诊断需依赖于活检病理学检查。淋巴瘤病理学检查包括细胞形态学检查、免疫组织化学检查、染色体检查、基因分子检查,检查的目的不仅为诊断、鉴别,还为提示预后、指导治疗提供了选择。

知识点

1. 眼部肿瘤中,淋巴瘤可占 55%。
2. 眼淋巴瘤既可以累及眼球外的组织,如结膜、泪腺、眼睑、球后组织,即眼附属器;又可累及眼球本身,后者实际为原发中枢神经系统淋巴瘤的眼内表现。
3. 眼附属器的淋巴瘤占非霍奇金淋巴瘤(NHL)的 1%~2%,原发结外淋巴瘤的 8%,最常见的眼附属器淋巴瘤为 MALT 淋巴瘤(占 35%~80%)。
4. 其他常见的眼附属器淋巴瘤有 FL(20%)、DLBCL(8%),还有套细胞、小淋巴细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤等。

知识点

1. 眼部淋巴瘤患者中位年龄约 60 岁,女性略多于男性患者。
2. 10%~15% 的患者出现双侧眼受累,但并不影响患者预后。
3. 患者症状根据部位而不同:结膜原发为可活动的粉红色软组织浸润,导致红肿和刺激。眼眶原发表现为致密或橡胶状肿物,导致隐匿的、渐进的眼睑下垂、眶周水肿、视力下降、运动障碍及复视。泪腺原发由于部位在眼眶的前上部分,向下、鼻侧推挤眼球。眼睑原发为真皮和眼轮匝肌的病变,多在上睑,导致眼睑下垂。球后原发可向前推挤眼球,导致突出,影响眼外肌运动导致复视。
4. 眼附属器 MALT 淋巴瘤病人 85%~90% 为 I E 期,淋巴结受累占 5%,IV 期占 10%~15%,骨髓受侵占 5%。

本患者在 2014 年 3 月于某三甲医院行右眶内肿物活检术,术后病理提示(右结膜下)非霍奇金淋巴瘤,结合形态学及免疫组化,符合黏膜相关边缘带 B 细胞淋巴瘤(MALTL),免疫组化:CD20(+++),CD79a(+++),Bcl2(+++),CD3(-),CD21(FDC+),CD23(FDC+),CD45RO(-),Ki-67(<10%),CK(-),IgG(-),PAX5(-),IgG4(-),MUM1(++),CyclinD1(-),Kappa(-),Lambda(++),CD38(+),CD138(+),CD5(-),CD10(-),EBV(-)。

【问题 2】患者尚需要完成哪些检查?

思路 1:淋巴瘤除需明确病理学诊断外,还需详细评估患者分期,并依据原发部位评价侵犯情况。还需要完善血液学的各项检查,明确各系统的受侵情况、重要脏器的功能,评估患者的预后。特殊疾病需行有关的检查以指导治疗。本患者在院外接受过一次切除手术,故需继续完善针对局部侵犯情况的检查:增强 CT、MRI 检查。

思路 2:由于淋巴瘤存在局部微浸润的情况,对于眼附属器淋巴瘤,由于很难做到扩大切除,即使术后影像学检查未见大体残留病灶,并不能排除术区无肿瘤病灶残余,故考虑到切除范围以及正常器官保留的问题,手术一般不作为眶内惰性淋巴瘤的首选治疗。



知识点

1. 根据 NCCN 指南推荐,非胃部的 MALT 淋巴瘤必须接受的检查如下:全血细胞分析,生化常规的检查,LDH,如果需要进行美罗华治疗则查乙型肝炎病毒指标,育龄期女性需排除怀孕。影像学检查包括增强的胸-腹-盆 CT。
2. 根据 NCCN 指南推荐,非胃部的 MALT 淋巴瘤选择接受的检查如下:骨髓穿刺活检、内镜检查及多点活检,磁共振检查,丙型肝炎病毒检查,血清蛋白电泳,PET-CT 检查,若要用含蒽环类的化疗药物则接受心脏彩超检查,必要时给予生殖评估或生殖细胞冻存。
3. 眼部淋巴瘤的患者需行双眼部磁共振扫描,若怀疑邻近部位如鼻窦、通往颅内的孔洞受累,则检查需包含邻近更多的区域。CT 扫描由于软组织分辨率低于磁共振,不作为首选。
4. PET-CT 检查在眼部 MALT 淋巴瘤的高摄取率仅占 50%,不利于局部病期评估,一般用来寻找全身远转病灶。

知识点

1. MALT 淋巴瘤还有的增殖细胞存在异质性,包括星形细胞样细胞、单个核样细胞、浆细胞样细胞,偶尔还有母细胞。
2. MALT 淋巴瘤形态学上具有诊断特征的表现有 滤泡的克隆化,为淋巴瘤细胞浸润生发中心;淋巴上皮病变,即巢状的淋巴瘤细胞浸润邻近的上皮结构;荷兰小体,核内的嗜酸性的 acid-Schiff 阳性的小体。
3. 眼附属器 MALT 淋巴瘤的免疫组化结果类似于其他部位的 MALT 淋巴瘤,无特异标志物,肿瘤细胞表达 sIg(最多的是 IgM,而后为 IgA 和 IgG),CD20、CD79a、CD21、CD35 阳性,CD5、CD23、CD10、cyclinD1、Bcl-6 阴性。
4. MALT 与其他 B 细胞性小细胞淋巴瘤鉴别 CD5 阴性,与套细胞淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤鉴别;CD10、BCL-6 阴性,与滤泡淋巴瘤鉴别。
5. MALT 淋巴瘤易发生染色体异常,包括第 3、18 染色体三体,部分染色体转位,如 t(11;18)、t(14;18)、t(1;14)、t(3;18)等。

治疗前检查

患者血常规、肝肾功能、LDH、 β_2 -微球蛋白未见异常指标,HIV-Ab、TP-PA 阴性。HBsAg、HBsAb、HbeAb、HbcAb 均阳性,HbeAg 阴性,HCV-Ab 阳性。骨髓穿刺细胞学检查未见淋巴瘤侵犯。2014 年 4 月头颈胸腹盆 CT:左侧眼眶内侧壁软组织片状增厚,与左侧内直肌分界不清,局部骨壁无破坏,最大厚度约 1cm,可符合淋巴瘤侵犯。双侧颈部颌下、颈深链、腋窝、纵隔散在小淋巴结,倾向良性淋巴结,余未见明确异常。脑、眼、颈部磁共振(MRI):左侧眶内软组织片状增厚,与左侧内直肌分界不清,局部骨壁无破坏,最大厚度约 1cm,T1WI 低信号,T2WI/FS 高信号,增强扫描略有强化,可符合淋巴瘤侵犯。颈部小淋巴结,倾向于良性淋巴结,余未见明确异常。

患者于外院就诊时的眼部体格检查,我院就诊时的影像学检查结果如下(图 29-10、图 29-11):

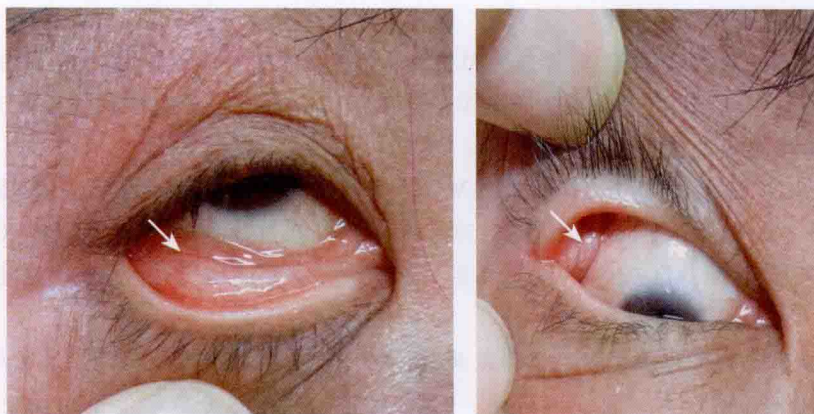


图 29-10 眼淋巴瘤大体表现

右眼球结膜下、外上象限粉红色、三文鱼肉样软组织,左眼查体无明显异常所见,外院术后右眼眶内软组织消失

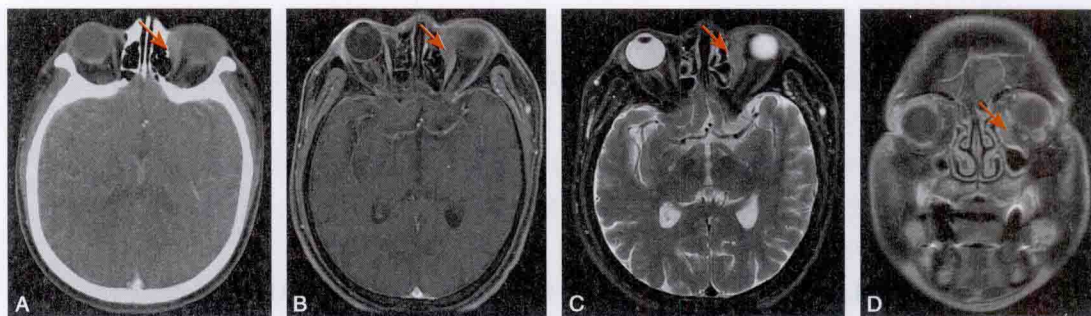


图 29-11 眼淋巴瘤 CT(A)和 MRI(B-D)表现

A. 左眼内侧内直肌处软组织影,伴强化;B. T1WI,轴位,可见明显强化;C. T2WI,轴位,可见强化;D. T1WI,轴位,可见强化;右眼因已接受外院手术,未见明确异常

【问题3】患者目前的分期、预后情况？

思路1:根据查体、影像学检查,患者的病灶局限于眼眶内,未累及区域淋巴结,无远处播散证据,分期为 I E 期,双侧均有病灶者不影响分期。

思路2:淋巴瘤的预后因素一般包括如下方面:病理学因素或肿瘤本身的特性、分期、瘤负荷、患者一般情况、重要脏器的功能、治疗耐受情况、接受的治疗种类、随访条件、复发挽救的效果。该淋巴瘤为惰性淋巴瘤,分期较早,瘤负荷较小,患者一般状况好,无明确脏器功能受损或严重合并症,可接受规范治疗,预后较好。

知识点

1. Ann Arbor 分期根据淋巴瘤侵犯淋巴结区、结外器官的个数,相对于膈肌的位置,是否广泛播散,分为 I ~ IV 期,结外受侵简称为 E。该分期为 20 世纪 70 年代提出,1991 年进行修正。

2. 美国癌症联合会为解决原发亚结构不同而预后不同的问题,根据眼附属器淋巴瘤累及的亚结构、淋巴结受累的位置和远近、眶外是否存在病灶等,提出了 TNM 分期,但并不常用。

3. MALT 淋巴瘤的成对部位受侵由于并不影响治疗决策、患者预后,不改变分期。

4. MALT 淋巴瘤为惰性淋巴瘤,多局限于局部,病程长,进展缓慢,预后好, I ~ II 期病人治疗后 5 年生存率在 70% ~ 100%,肿瘤相关(最好不要用“癌症”这个词,淋巴瘤与癌有



本质不同)生存率在90%~100%。

5. 目前尚无专门针对 MALT 淋巴瘤的预后评分系统,部分研究提出:患者年龄大于60岁、一般状况差、期别晚、淋巴结受累、有系统症状、LDH 升高、 β_2 -微球蛋白升高、非结膜部位的受累是不良预后指标。

【问题4】该患者如何选择治疗?

思路1:眼 MALT 淋巴瘤治疗包括放疗、化疗、免疫治疗、抗生素治疗、观察等待策略等,特殊情况下,例如结膜较小的 MALT 淋巴瘤也可采用手术治疗,首选的方法应该是疗效好、毒性小,能延长患者生存、提高生活质量的方法。

思路2:目前尚无前瞻研究筛选出“最好的”治疗方法,所以需要综合评估疾病的范围,对视力的影响,病人和疾病相关的预后因素,根据不同的治疗目的,在不损失疗效的情况下,选择对患者最适合的治疗策略。本患者以根治为目的,一般情况好,根据影像学资料肿瘤局限于眶内,但已侵及局部眶内结构,故首选局部疗效好、毒性相对小的放射治疗。

知识点

1. 放疗 为局限于眼部的 MALT 淋巴瘤的首选治疗,局部控制(LC)多可达95%以上(文献报道在85%~100%),放疗剂量一般为中、低剂量,多在25~30Gy之间,过高剂量会增加急性和晚期并发症,文献报道较高剂量导致晚期并发症的发生率可达30%~50%。

2. 靶向治疗 抗CD20单抗单用或与化疗联合运用均有较高的反应率,研究报道可达75%,且毒性低,但价格昂贵。

3. 等待观察 研究报道进展的病人可达50%,故只能谨慎给予没有症状的、一般状况差、无法接受治疗的病人。

4. 化疗 由于单纯局部治疗 MALT 淋巴瘤,长期随访10%~25%的患者可能出现远地复发,有研究探讨了放疗和化疗联合治疗的模式,希望通过化疗降低远地复发,但尚处于临床研究阶段;单纯化疗不作为早期患者治疗的首选,化疗虽有一定的CR率,但长期的资料显示局部复发是主要的失败模式,可达30%以上,化疗只用于晚期患者的治疗。

5. 手术 局限于眼部的 MALT 淋巴瘤,由于放射治疗效果好,毒性小,较手术对眶内容物的损伤小,器官保留好,故手术不作为眼部 MALT 淋巴瘤的首选。

知识点

1. MALT 淋巴瘤对放射治疗敏感,如符合放疗适应证的原发胃 MALT 淋巴瘤行局部放射治疗,完全缓解率(CR)大于95%,局部控制率高于90%,毒性低。

2. 文献报道,早期眼附属器 MALT 淋巴瘤放疗后,CR 83%~100%,LC 83%~100%,包括对侧器官在内的远地复发率0~35%,大部分在15%以内,肿瘤相关生存(CSS)大于95%,总生存率(OS)73%~100%。

【问题5】放疗如何实施? 注意事项有哪些?

思路1:放疗的实施需考虑靶区的范围、形状,放疗剂量的高低,射线和治疗技术的种类,周围脏器的耐受性。MALT 淋巴瘤对放疗敏感,中、低剂量即可达到满意的治疗效果。在靶区覆盖方面,全眼眶照射的范围较小,形态相对规则,给予1~3个野的常规或三维治疗技术即达到可



接受的靶区适形度、均匀度。

思路2:在中低剂量照射下,周围器官如皮肤、角膜、视网膜、视神经、泪腺等结构均可耐受,严重晚期毒性的发生率低。晶状体对放疗的耐受性差,低剂量放疗即可有10%以上的白内障发生率,故在放疗实施的过程中需在不降低疗效的情况下尽量保护敏感器官,降低并发症概率。保护的方式为接触式铅或钨挡片、悬挂式铅块。

知识点

1. 肿瘤若局限于浅表的眼结构,例如结膜、眼睑、泪腺,可给予单前野电子线治疗,而球后的疾病多需用光子治疗以达到满意的剂量覆盖,射线选择的原则为合理的靶区覆盖,可接受的适形度、均匀度和较低的正常组织受量。
2. 靶区范围包括 原发肿瘤区域 GTV,亚临床病灶累及区或高危复发区 CTV,再外放一定边界形成 PTV,具体定义根据 ICRU62 号报告。作为眼附属器 MALT 淋巴瘤,GTV 为查体及影像学提示的大体肿瘤区域,CTV 包括全眼眶,若有肿瘤外侵则需另包括相应的结构,PTV 外放的范围根据各中心的系统及随机误差确定,一般为 0.3 ~ 0.5cm 的边界。
3. 部分文献认为发生于结膜的 MALT 淋巴瘤照射全结膜已足够,但很多中心依旧推荐任何部位的 MALT 淋巴瘤均照射全眶,未包全结膜的部分照射已报道局部复发风险增高,达30%以上。
4. 推荐的放疗剂量为至少 25 ~ 30Gy,一些研究认为小于 25Gy 剂量不足,局部复发风险增高。剂量达 34Gy 后再增加剂量仅毒性增加。目前 NCCN 推荐的剂量为 24 ~ 30Gy。
5. 射野布局包括单前电子线野、单前 X 线野、正侧或双斜野加楔形板、左右对穿野等。IMRT 在肿瘤靠近视交叉时也会用到。

知识点

1. 射线性质不同,剂量分布则不同,电子线与 X 线存在差别,同一类型的射线能量不同,剂量分布也不同。X 线能量越高,表面剂量越低,建成区域越深,最大剂量点越深,穿透能力越强,6MV-X 线最大剂量深度约 1.5cm。电子线能量越高,表面剂量越高,高剂量的坪区越宽,16MeV 电子线表面剂量约为最大剂量的 89%,最大剂量深度约为 2cm,80% 剂量坪区的深度可达 4 ~ 5cm。
2. 不同射线的百分深度剂量、水中的分布特征见放疗总论部分。
3. 晶状体对射线敏感,单次 2 ~ 3Gy 的剂量或总体大于 12Gy/单次 1.5Gy 以上的剂量则可导致白内障形成,给予合适的铅挡可将晶状体受量降低到 10% 以下,白内障发生率从 12% ~ 33% 降到 15% 以下。
4. 泪腺的耐受量在 40Gy/2Gy 以内,超过此范围则严重干眼症的发生率显著增加。
5. 其余眶内组织的耐受剂量均不低于 40Gy,治疗剂量的严重副反应发生率低。
6. 文献报道当总剂量超过 36Gy 则视网膜病变、青光眼的发生率显著增加。



患者于CT定位室接受定位,仰卧于头颈肩定位架上,双手置于体侧,行头颈肩热塑体膜固定头面及肩部,双眼部面罩开窗,睁眼注视前方行增强CT扫描,层厚3mm,范围上至头顶,下至隆突。将图像上传于Pinnacle系统行靶区勾画,GTV为眼部原发肿瘤区域,CTV1包括:右眼肿瘤,右眼眼眶内结构,包括眼球、眼睑、泪腺;CTV2:左眼肿瘤及眼眶内结构;PTV为CTV分别三维方向外扩0.3cm,给予处方剂量为95% PTV1、PTV2 30Gy/2Gy/15f。给予双侧各15MeV电子线单前野照射,实际达到的剂量为右眼95% PTV1 24Gy/1.6Gy/15F,83.1% PTV1 30Gy/2Gy/15f;左眼95% PTV2 25Gy/1.67Gy/15F,82.6% PTV2 30Gy/2Gy/15f。(图29-12至图29-14)



图29-12 定位及治疗体位图

左:头部热塑体膜固定,双侧眼部开窗,睁眼治疗,注视前方铅珠。

右:铅珠悬挂于铅挡上,大小根据患者角膜订制,正对相应眼角膜、晶状体位置

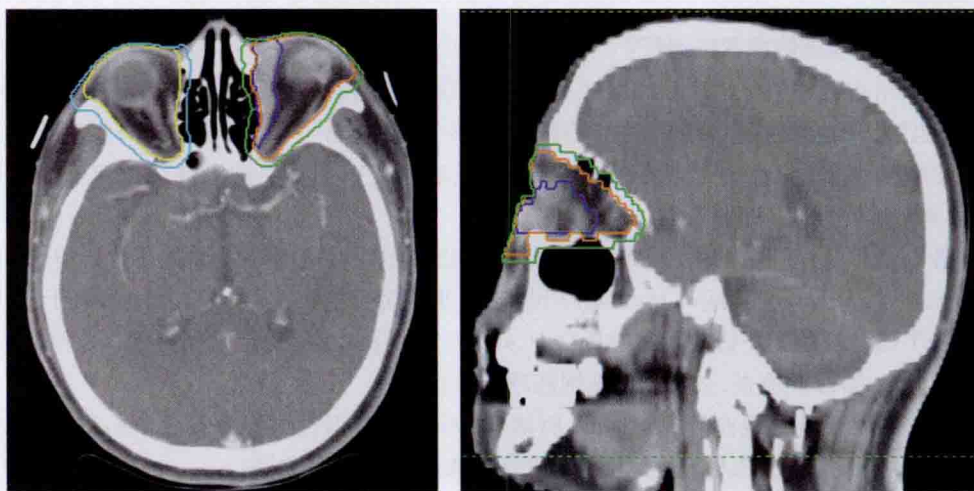


图29-13 靶区勾画图

左:深蓝色线为GTV,橙色、黄色线分别代表左眼和右眼的CTV,即CTV2、CTV1;绿色线、天蓝色线分别代表PTV2和PTV1。

右:靶区需包括整个眼眶内所有结构

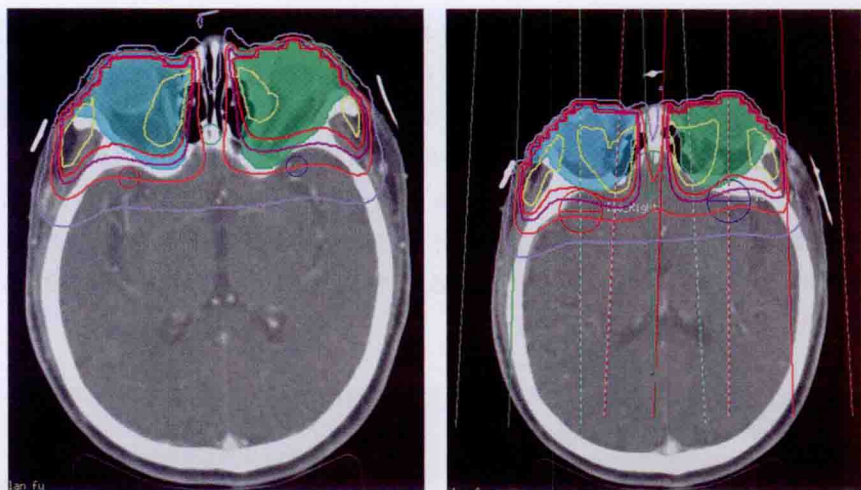


图 29-14 剂量分布图和布野图

左:自内向外黄色、鲜红色、桃红色、粉红色、浅紫色分别代表 3300cGy、3000cGy、2700cGy、2000cGy、900cGy 的剂量覆盖区。

右:前方绿色和鲜红色直线分别代表右眼和左眼的射野大小及实际开野宽度

知识点

1. 由于高能电子线(15MeV 电子线)表面剂量略低于深部剂量,最大剂量点约在 2cm 深度,坪区宽,放疗时需睁开眼睛,利用建成区,降低角膜、晶体受照剂量。
2. 射野表面覆盖类似人体组织密度的物质,将建成区向体表前移,从而增加实际人体表面的受量,改善浅表靶区的剂量覆盖,多用于浅表肿瘤、皮肤受侵时。

【问题6】如何评估患者的治疗?

思路1:治疗的评估包括疗效和毒性,需分别评估。近期的治疗反应用肿瘤退缩情况进行评估,远期的治疗反应通过随访用局部控制率、无进展生存率、总生存率、癌症相关生存率等进行评估。毒性包括急性毒性和远期毒性,放疗期间或治疗结束 1 月内的毒性一般定义为急性毒性,超过此时长的毒性为远期毒性。

思路2:治疗反应评估的手段和时间是关键,淋巴瘤治疗反应的评估通常运用 1999 年《临床肿瘤学杂志》(*Journal of Clinical Oncology*)刊登的《非霍奇金淋巴瘤反应标准》,而后于 2007 年引入了 PET 辅助判断。评估的时间包括疗中、疗末定期监测,疗后特定时间点随访,评估的手段包括体格检查、影像学检查,必要时行细胞病理学检查。

思路3:毒性的评估也有特定的标准,例如 RTOG 急性放射性损伤分级、RTOG/EORTC 晚期放射性损伤分级、CTCAE 3.0 毒性标准、LENT-SOMA 毒性评价标准等。

知识点

1. MALTL 虽放疗有效率高,但反应发生缓慢,初始未达 CR 的患者经过一段时间的随访可达 CR,文献报道有随访长达 25~72 个月最终获得完全消退的病例,但对未消退病灶观察等待的最合理时长尚无定论。
2. 眼附属器 MALTL 放疗的急性毒性包括急性结膜炎、眶周皮肤发红、软组织水肿、眼干燥等,多为轻~中度,经抗炎、人工泪液等对症处理多可缓解。晚期反应包括白内障、干眼症、视网膜病变、青光眼、角膜溃疡、视神经损伤、鼻泪管狭窄等,约在 30%~50% 的病人出现,随照射剂量的增加发生风险增加。



3. 晶状体对放疗敏感,白内障发生率可达 30%~50%,多在治疗 2~5 年时发生,治疗时给予铅挡可显著降低发生率,但不恰当的应用可能导致复发风险升高。由于白内障可通过手术治愈,应优先考虑肿瘤的治疗效果。

【问题 7】患者该如何随访,随访注意事项?

思路 1: 随访为治疗效果和毒性评估的延伸,需定期评估局部和全身各处是否出现新发病变,评估治疗毒性的变化情况。评估的部位除了全身淋巴结、肝脾外,还包括对侧眼、腮腺、甲状腺、乳腺等。

思路 2: 患恶性肿瘤的患者,由于环境-基因的共同原因,较正常人发生第二原发癌的风险增加;接受过放疗的患者亦有晚期发生放疗相关恶性肿瘤的风险,发现可疑病灶不但要尽量取得组织病理学资料,也需根据病情再次评估肿瘤期别,指导治疗方针(图 29-15)。

知识点

1. MALT 复发的部位可能为原瘤床复发,也可为远隔部位复发,且复发器官多为其他容易发生 MALT 淋巴瘤的器官,如对侧眼、乳腺、甲状腺、腮腺、肺、胃肠道黏膜等,有文献称这一现象类似淋巴细胞的归巢行为。MALT 局部控制较好,主要的复发模式为远隔部位的复发,需常规对上述部位行查体、影像学检查。

2. MALT 复发后,若病灶局限则考虑再程放射治疗,局部控制率与初始治疗类似。

3. MALT 累及淋巴结后,预后下降,同原发于淋巴结的边缘带淋巴瘤预后类似,5 年生存率约为 77%。

4. 晚期 MALT 淋巴瘤病程依旧为惰性,治疗原则参照晚期滤泡淋巴瘤的治疗方式,即全身治疗为主,局部治疗为辅。

5. MALT 淋巴瘤约 10% 左右可发生大细胞转化,一般发生在疾病晚期,治疗原则应参照弥漫大 B 细胞淋巴瘤的治疗模式。

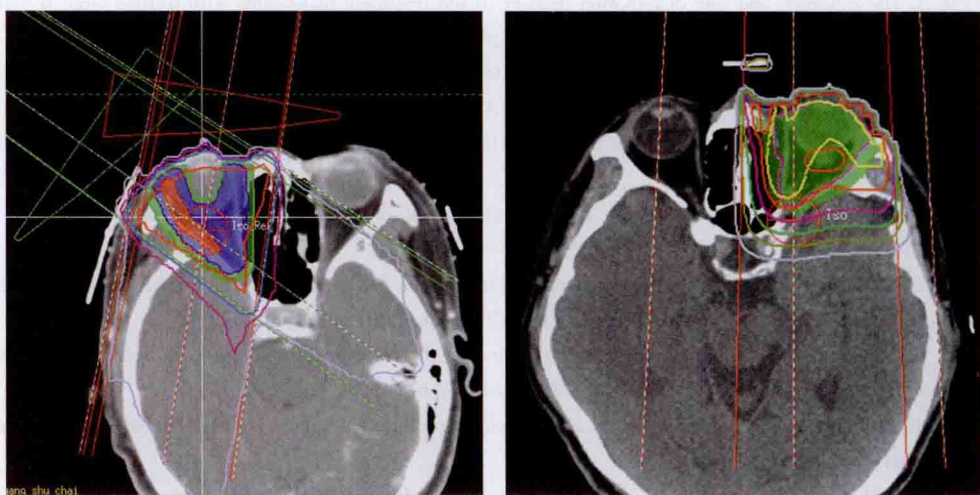


图 29-15 常用眼附属器 MALT 淋巴瘤布野

前方或侧方绿色和鲜红色直线分别代表射野大小及实际开野宽度

左:6-MV X 线两斜野,加楔形板;右:15-MeV 电子线单前野,鲜红色剂量线为 3000cGy 的剂量覆盖区

(李晔雄)



参考文献

1. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Histopathology*, 2000, 36(1): 69-86.
2. Lister T, Crowther D, Sutcliffe S, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. *J Clin Oncol*, 1989, 7(11): 1630-1636.
3. Specht L, Gray RG, Clarke MJ, et al. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol*, 1998, 16(3): 830-843.
4. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*, 2006, 24(19): 3128-3135.
5. Duhmke E, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Low-dose radiation is sufficient for the noninvolved extended-field treatment in favorable early-stage Hodgkin's disease: long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone. *J Clin Oncol*, 2001, 19(11): 2905-2914.
6. Santoro A, Bonfante S, Viviani M, et al. Four cycles of ABVD followed by involved field irradiation (IF-RT) is the treatment of choice for early-stage Hodgkin's disease (HD): 5-year results of a randomized trial. *Eur J Cancer*, 1997, 33(97): S262.
7. Haioun C, Itti E, Rahmouni A et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood*, 2005, 106(4): 1376-1381.
8. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA et al. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology*, 2005, 16(9): 1514-1523.
9. Diehl V, Loeffler M, Pfreundschuh M, et al. Further chemotherapy versus low-dose involved-field radiotherapy as consolidation of complete remission after six cycles of alternating chemotherapy in patients with advanced Hodgkin's disease. German Hodgkin's Study Group (GHSG). *Ann Oncol*, 1995, 6(9): 901-910.
10. 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等. 肿瘤放射治疗学. 第4版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008.
11. Leonard L. Gunderson, Joel E. Tepper. *Clinical Radiation Oncology*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier Medicine, 2011.
12. Wirth A. The rationale and role of radiation therapy in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma in the Rituximab era. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48(11): 2121-2136.
13. Bindra RS, Yahalom J. The important role of radiation therapy in early-stage diffuse large B-cell lymphoma: time to review the evidence once again. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(9): 1367-1378.
14. Martelli M1, Ferreri AJ, Agostinelli C, et al. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 87(2): 146-171.
15. Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol*, 2011, 29(14): 1844-1854.
16. Sun J, Yang Q, Lu Z, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in China: analysis of 4,638 cases according to the World Health Organization classification. *Am J Clin Pathol*, 2012, 138(3): 429-434.
17. Lee J, Suh C, Park YH, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol*, 2006, 24(4): 612-618.
18. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*, 1993, 329(14): 987-994.
19. Li YX, Yao B, Jin J, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage I E and II E nasal natural killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2006, 24(1): 181-189.
20. Fang H, Jin J, Wang WH, et al. Prognostic factors and treatment outcomes for patients with stage II extranodal nasal-type natural killer/T-cell lymphoma of the upper aerodigestive tract. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(8): 1832-1837.
21. Adam J. Olszewski, Amrita Desai. Radiation Therapy Administration and Survival in Stage I / II Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*,



- 2014,88(3):642-649.
22. Ken Harada, Naoya Murakami, Mayuka Kitaguchi, et al. Localized Ocular Adnexal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Treated With Radiation Therapy: A Long-Term Outcome in 86 Patients With 104 Treated Eyes. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2014, 88(3): 650-654.
23. Andreas Heilgeist, Fabienne McClanahan, Anthony D. Ho, et al. Prognostic Value of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index Score in Marginal Zone Lymphoma An Analysis of Clinical Presentation and Outcome in 144 Patients. *Cancer*, 2013, 119(1): 99-106.
24. Naoki Hashimoto, Ryohei Sasaki, Hideki Nishimura, et al. Long-Term Outcome And Patterns Of Failure In Primary Ocular Adnexal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma treated With Radiotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2012, 82(4): 1509-1514.
25. Masaharu Hata, Motoko Omura, Izumi Koike, et al. Treatment Effects And Sequelae Of Radiation Therapy For Orbital Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2011, 81(50): 1387-1393.
26. Jayant Sastri Goda, Lisa W. Le, Normand J. Lapperriere, et al. Localized Orbital Mucosa-Associated Lymphoma tissue Lymphoma Managed With Primary Radiation Therapy: Efficacy and Toxicity. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2011, 81(4): e659-e666, 2011.
27. Seok Hyun Son, Byung Ock Choi, Gi Won Kim, et al. Primary Radiation Therapy In Patients With Localized Orbital Marginal Zone B-Cell Lymphoma Of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT Lymphoma). *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2010, 77(1): 86-91.
28. Alexandra Stefanovic, Izidore S. Lossos; Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood*, 2009, 114(3): 501-510.
29. Andre's J. M. Ferreri, Silvia Govi, Elisa Pasini, et al. Chlamydomphila Psittaci Eradication With Doxycycline As First-Line Targeted Therapy for Ocular Adnexae Lymphoma: Final Results of an International Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 2012, 30(24): 2988-2994.

第三十章 宫颈癌

在全球范围内,每年约有 20 多万女性死于宫颈癌。在我国,宫颈癌是常见的妇科肿瘤,每年新发现的病例为 13.15 万,严重威胁着广大妇女的生命和健康安全。因此,除了早诊早治,提高局部晚期宫颈癌的疗效乃当务之急。以手术、放疗和化疗为主的综合治疗是宫颈癌的主流模式,其中,放射治疗技术进展最大,尤其随着调强放射治疗 IMRT 和三维后装的应用,患者生存期和生活质量已有较大改善。

【诊疗过程】

- (1) 详细询问患者的发病过程和症状特征及相关病史。
- (2) 妇科检查:宫颈的大小、黏膜表面情况及宫颈的质地,宫颈前、后、左、右组织与器官有无异常,周围组织有无粘连、肿块、增厚及周围组织与子宫的关系等。
- (3) 阴道镜检查,宫颈病理活检及免疫组化,HPV 分型。
- (4) 盆腔 CT/MRI。
- (5) 通过检查胸片、腹腔超声或全身 PET-CT 等,判断有无远处转移。
- (6) CEA、CA125,以及肝肾功能、三大常规、心脏超声等内科情况评价。
- (7) 整理上述资料,进行多学科诊疗会诊(MDT)讨论,确定 FIGO 分期,制订治疗策略和方案。
- (8) I ~ II A 期患者进入妇瘤科临床或选择放疗±同步化疗。
- (9) II B 期以上进入同步放化疗路径。
- (10) 根据治疗后疗效评价,定期随访。

【临床关键点】

- (1) 宫颈癌是最常见的一类妇科肿瘤,近年来有年轻化趋势。
- (2) 90% 以上的宫颈癌伴有高危型 HPV 感染,相关疫苗有预防作用。
- (3) 宫颈刮片细胞学是筛查和早期诊断的有效手段。
- (4) 病理类型主要包括鳞癌、腺癌及腺鳞癌。
- (5) 根据临床分期、患者年龄、生育要求、全身情况、医疗技术水平及设备条件等综合考虑制订适当的个体化治疗方案。
- (6) 手术主要用于早期宫颈癌患者,根据需要有不同的手术方式。
- (7) 放疗适合宫颈癌所有分期。
- (8) 近距离治疗是根治性放疗不可或缺的组成部分。
- (9) 调强补偿的三维近距离治疗有独特的剂量学优势。
- (10) 与放疗同步的 DDP/CBP 化疗是必要的。
- (11) 分子靶向治疗逐渐获得新的循证医学证据。

临床病例

患者女,57 岁,家庭主妇,因为“不规则阴道出血 1 个月”就诊。门诊病史采集如下:

1 个月前无明显诱因出现不规则阴道出血,颜色暗红色,量多少不等,伴有较多的腥臭阴道排液;无发热、畏寒、尿频、尿痛,也无腹痛、腹泻及下肢肿痛等症状。就诊当地医院,未



做特殊检查,给以“止血、抗感染”治疗(具体不详),症状略有短暂临时缓解。2周前上述症状加重,就诊于四川省肿瘤医院妇科,妇科检查发现宫颈菜花状赘生物,累及阴道壁上1/3,双合诊扣及左侧宫颈旁组织增厚、结节状、质硬。病理活检提示:低分化鳞状细胞癌,见图30-1。月经和婚育史:月经13岁初潮,3~5天/28~30天,停经5年;20岁结婚,孕4产3。因初诊不适合手术治疗,转诊放疗科。

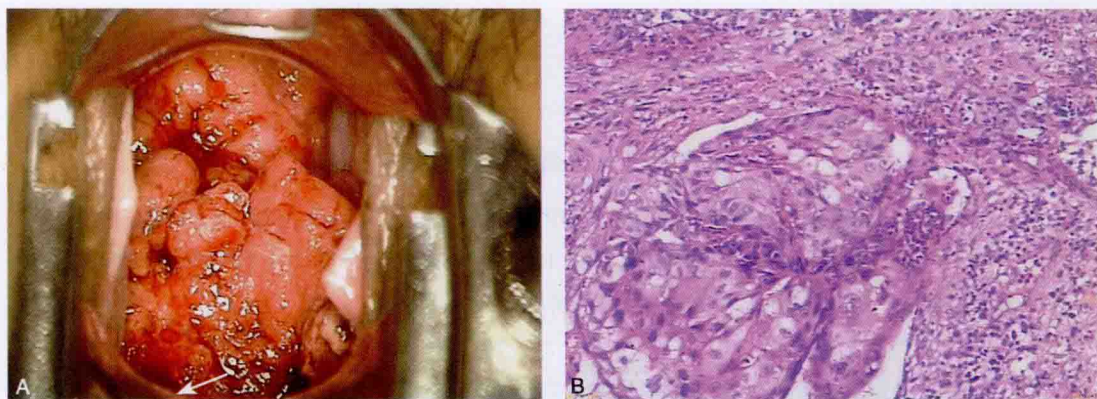


图30-1 宫颈阴道镜检查(A)及病理活检(B HE×200)

初步采集病史后,结合病理和妇科检查,考虑宫颈低分化鳞癌诊断明确,对于此类患者,在治疗之前尚需解决以下问题。

【问题1】该患者如何进行临床分期?

思路1:宫颈癌的临床分期采用的是国际妇产科协会(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)提出的FIGO分期标准,并且规定临床分期一定不能因为后来的发现而改变。检查包括:触诊、视诊、阴道镜、宫颈内膜诊刮、子宫镜、膀胱镜、直肠镜、静脉尿路造影以及肺和骨骼的X线检查。可疑的膀胱或直肠受累应该通过活检和组织学证据证实。宫颈锥切或部分切除也被认为是一项临床检查,经此确定的浸润癌也包括在报告中。

思路2:术后病理分期指经过手术治疗的病例,病理专家可以根据切除组织中的病理改变更精确地描述疾病范围。这些结果不能改变临床分期,但可以用疾病的病理分期描述方式记录下来,TNM分期正适合此目的。目前国际上正在研究根据MRI检查进行分期,以便更好地指导临床决策和预后判断。

思路3:针对该患者,由于病灶范围较大,除了侵犯阴道上1/3,同时也累及了宫旁组织,依据FIGO分期,应分为ⅡB期;或依据TNM标准分为T2b。为了清楚了解盆腔及腹腔淋巴结转移情况,主管医师申请了腹盆腔MRI增强扫描。

【问题2】免疫组化结果如何?有何临床意义?

思路1:该患者免疫组化为CK5/6(+)、P63(+)、CK8/18(部分+)、LCK(弱+)、P16(+),Ki-67(85%),HPV16(+).

思路2:Ki-67结果提示细胞增殖活性较高,分化程度低。HPV16属高危型,与宫颈癌发生有密切关系。

知识点

宫颈癌发生的高危因素

1. 病毒感染 高危型 HPV 持续感染是宫颈癌的主要危险因素。90% 以上的宫颈癌伴



有高危型 HPV 感染。

2. 性行为及分娩次数 多个性伴侣、初次性生活 <16 岁、初产年龄小、多孕多产等与宫颈癌发生密切相关。

3. 其他生物学因素 沙眼衣原体、单纯疱疹病毒 II 型、滴虫等病原体的感染在高危 HPV 感染导致宫颈癌的发病过程中有协同作用。

4. 其他行为因素 吸烟作为 HPV 感染的协同因素可以增加宫颈的患病风险。另外,营养不良、卫生条件差也可影响疾病的发生。

知识点

HPV 分型与宫颈癌发病的关系

大量流行病学及分子生物学资料表明,HPV 感染与宫颈癌的发生密切相关,尤其是高危型 HPV,是宫颈癌重要的致病因素,其中以 HPV16/18 型为主,其次为 HPV33。HPV16 感染与鳞癌发生密切,HPV18 感染多发生于宫颈腺癌患者。

门诊化验及辅助检查

该患者在门诊进行了腹盆腔增强 MRI、胸片、心电图、腹部超声、心脏超声,以及血生化、血常规等检查。

胸片、超声及血生化、血常规均正常。腹盆腔增强 MRI 结果如下图(图 30-2):

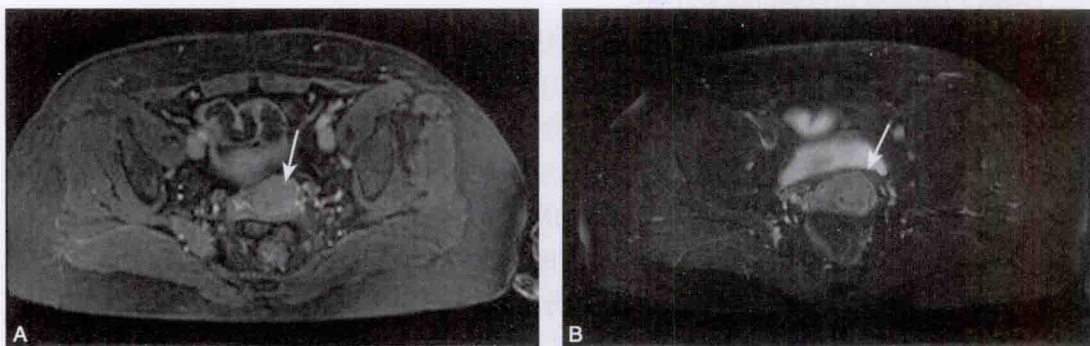


图 30-2 患者腹盆腔诊断性 MRI
仰卧轴位: A. T1WI, B. T2WI

【问题 3】如何阅读该患者盆腔 MRI? 还可选择哪些功能成像技术?

思路 1: 该患者 MRI 成像所见: 宫颈区不规则占位, 为稍长 T1WI 稍长 T2WI 信号, 增强后中等强化, 病灶大小约 $3.0\text{cm} \times 3.4\text{cm} \times 2.9\text{cm}$, 肿块侵及邻近阴道上段壁; 左侧宫旁见明显软组织增厚, 肿块向后与邻近直肠壁分界清晰, 向前与邻近膀胱后壁分界较清。双盆壁见数枚小淋巴结, 较大者径约 0.5cm ; 双侧附件未见增大; 骨盆构成骨骨质信号未见异常。

思路 2: 近年来, 功能成像技术对腹盆腔淋巴结转移判断有很大帮助, 包括: ① PET-CT 宫颈癌病灶和淋巴结转移, 敏感性 94.7%, 特异性 83.7%, 分期意义较大, 乏氧成像对判断放疗敏感性有一定价值。② MRI 纳米铁淋巴结成像, 使得 MRI 的特异性大大增加, 与病理活检结果极为一致。③ DWI、DTI 等功能 MRI 成像, 对判断放疗敏感性和转归有明显价值。



知识点

MRI 弥散加权成像

弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)是一种新的 MR 功能成像技术,其在中枢神经系统的应用比较成熟,对超急性期脑梗死的诊断价值已经得到肯定,然而 DWI 在腹盆部的应用尚处于探索阶段。1994 年 Muller 等认为活体测量腹部脏器的表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值有利于疾病的鉴别诊断。随后,国内外学者陆续应用 DWI 技术对宫颈癌等疾病的诊断进行了研究,但是到目前为止,有关 DWI 及 ADC 值对妇科肿瘤的结论差异很大。

住院后治疗

该患者住院后经过妇瘤专业 MDT 讨论,诊断分期为 II B,治疗原则为同步放化疗,放疗方案包括 EBRT 和 ICRT,化疗方案为 DDP 40mg/m²,每周一次,共 5 周。同时给以必要的免疫支持治疗,减轻放化疗反应。

【问题 4】EBRT 放疗靶区如何设计? 处方剂量?

思路 1:采用 CT 定位的治疗计划和适形调强设野是 EBRT 的标准。MRI 是确定肿瘤组织和宫旁累及范围的最佳影像方式。对于未行手术分期的患者, PET 扫描有助于明确照射的淋巴结范围。

思路 2:EBRT 的靶区应当包括可见病灶、宫旁组织、宫骶韧带、距离可见病灶足够长的阴道边缘(>3cm)、骶前淋巴结和其他存在风险的淋巴结区。对于影像检查淋巴结阴性的患者,放疗靶区应包括髂内外和闭孔淋巴结区。对于淋巴结受累高风险的患者,放疗靶区应扩大至髂总淋巴结区。对于已证实髂总和(或)主动脉旁淋巴结受累者,则需盆腔和主动脉旁延伸野的放疗,上达肾血管水平,甚至更高,视受累淋巴结分布而定。

思路 3:子宫完整的宫颈癌患者来说,针对原发肿瘤和处于转移风险中的区域淋巴系统的常规治疗方案为根治性 IMRT,剂量约为 45Gy(45~50Gy)/25F。阳性淋巴结采用同步整合增量技术(SIB),追加 10~15Gy。根据评价结果,给以自适应放疗(adaptive radiation therapy, ART)。采用影像引导放疗(IGRT)解决器官动度问题。

知识点

宫颈癌根治性 IMRT 靶区共识

GTV-T:CT/MRI/PET 所见肿瘤病灶区

GTV-LN:CT/MRI/PET 所见淋巴结

鼓励 PET 对功能区检查认识 MTV

CTV-HR:预防宫旁组织高危区及阴道、子宫体(考虑动度变化分别勾画)

CTV-LR:预防淋巴引流区

髂总及髂外、内,闭孔及骶前,下腹部淋巴引流区;阴道旁及韧带前 1/3

III B 期:均应包括腹主动脉旁淋巴引流区

阴道下 1/3 受累:应考虑腹股沟区引流淋巴区预防



知识点

盆腔正常器官剂量限制 QUANTEC 标准

1. 直肠 $D_{50} \leq 50\text{Gy}$; $D_{20} \leq 70\text{Gy}$
2. 膀胱 $D_{50} \leq 50\text{Gy}$; $D_{30} \leq 70\text{Gy}$
3. 股骨头 $D_{05} \leq 50\text{Gy}$
4. 小肠 $D_{05} \leq 50\text{Gy}$; $D_{\max} \leq 52\text{Gy}$
5. 结肠 $D_{10} \leq 50\text{Gy}$; $D_{\max} \leq 55\text{Gy}$

知识点

盆腔放疗的动度解决方案

1. 随肿瘤缩小,修改计划 Re-planning;
2. IGRT;
3. 缩短治疗时间(true beam 或 axess);
4. 超声在线引导;
5. 宫颈、宫旁、宫体、阴道分别给予不同 PTV,离线采用大孔径 CT 每周校正一次。

【问题5】宫颈癌近距离治疗的靶区勾画原则是什么? 剂量分割标准是什么?

思路1:该患者采用三维腔内放疗(3 dimensional intracavitary radiotherapy, 3D-ICRT),靶区勾画采用 EORTC-GYN/ROG 腔内治疗靶区指南。对所有子宫完整的宫颈癌患者来说,近距离放疗是治疗中至关重要的组成部分。通常通过腔内途径,采用宫腔管和阴道施源器实施。根据患者和肿瘤的解剖情况,阴道施源器可用卵圆体、环形或圆柱体(与宫腔管联合使用)。当与 EBRT 联合时,近距离放疗通常于治疗后期阶段启动,此时原发肿瘤已发生充分消退,可以满足近距离放疗仪器的几何外形需求;对于部分消退较快者,可以较早启动近距离放疗。

思路2:剂量分割可以采用 GOG $6\text{Gy} \times 5$ 次或 RTOG $5.3 \sim 7.4\text{Gy} \times 4 \sim 7$ 次,具体可以根据正常器官受量而定,总剂量 GTV $87 \sim 95\text{Gy}$, HR-CTV: $80 \sim 86\text{Gy}$ IR-CTV: $60 \sim 76\text{Gy}$ 。正常器官限制剂量:膀胱 $D_{2cc} < 90\text{Gy}$, 直肠 $D_{2cc} < 75\text{Gy}$, 乙状结肠 $D_{2cc} < 75\text{Gy}$ 。

知识点

GEC-ESTRO-GYN (2004) 3D-ICRT 靶区指南

1. GTV 在 3D 近距离治疗计划中可分为诊断时 GTV 和近距离治疗时 GTV。前者指在治疗前诊断时由临床检查和影像学资料特别是 MRI 所见到的肿瘤范围,表示为 GTVD。后者指在每次近距离治疗前检查所见的 GTV,表示为 GTVB1、GTVB2……当病人只进行近距离治疗时, GTVB 等于 GTVD。

2. HR CTV 在每次近距离治疗时描述。是表示高肿瘤负荷区,为肉眼可见肿瘤区,包括全部宫颈和近距离治疗前认定的肿瘤扩展区。HR CTV 的剂量按肿瘤体积、分期和治疗方式确定。

3. IR CTV 在每次近距离治疗时描述。表示明显的显微镜下肿瘤区,是包绕 HR CTV 的 $5 \sim 10\text{mm}$ 的安全边缘区。此安全边缘的确定需要参考原肿瘤大小、位置,可能的肿瘤扩展和肿瘤治疗后的消退情况以及治疗方式。

【问题6】常规 3D-ICRT 剂量学有何缺陷? 如何进行弥补?

思路1:常规 3D-ICRT 对 EBRT 后消退不理想的偏心性病灶,可能造成靶区漏照或欠剂量,



从而导致远期局部复发机会增加。临床使用较多的是高剂量率(剂量率超过 12Gy/hr)的三维腔内近距离放疗(3 dimensional intracavitary brachytherapy, 3D-ICBT), 包括常规 ICBT (conventional ICBT, C-ICBT) 和优化 ICBT (optimized ICBT, O-ICBT)。C-ICBT 是指在 CT 或 MRI 图像的基础上勾画靶区和正常器官, 在立体空间实现对肿瘤精确的剂量分布。O-ICBT 是在 C-ICBT 的基础上进行人工三维剂量优化。对于偏心肿瘤或局部肿瘤消退很差的患者, IMRT 补偿 ICBT 的剂量学优于 C-ICBT 和 O-ICBT (图 30-3)。

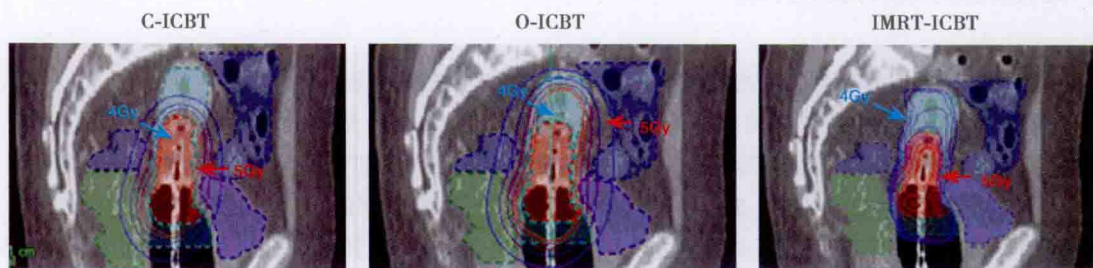


图 30-3 C-ICBT、O-ICBT 和 IMRT 补偿 ICBT 的剂量学比较

思路 2: 采用 IMRT 进行剂量补偿, 可以很好地解决以上问题。这种内外融合的放疗模式, 充分利用了外照射和近距离治疗的各自优势, 既能使靶区得到足够的根治剂量, 又能最大限度地覆盖了所有靶区, 并且使正常器官的受量较低 (图 30-4)。

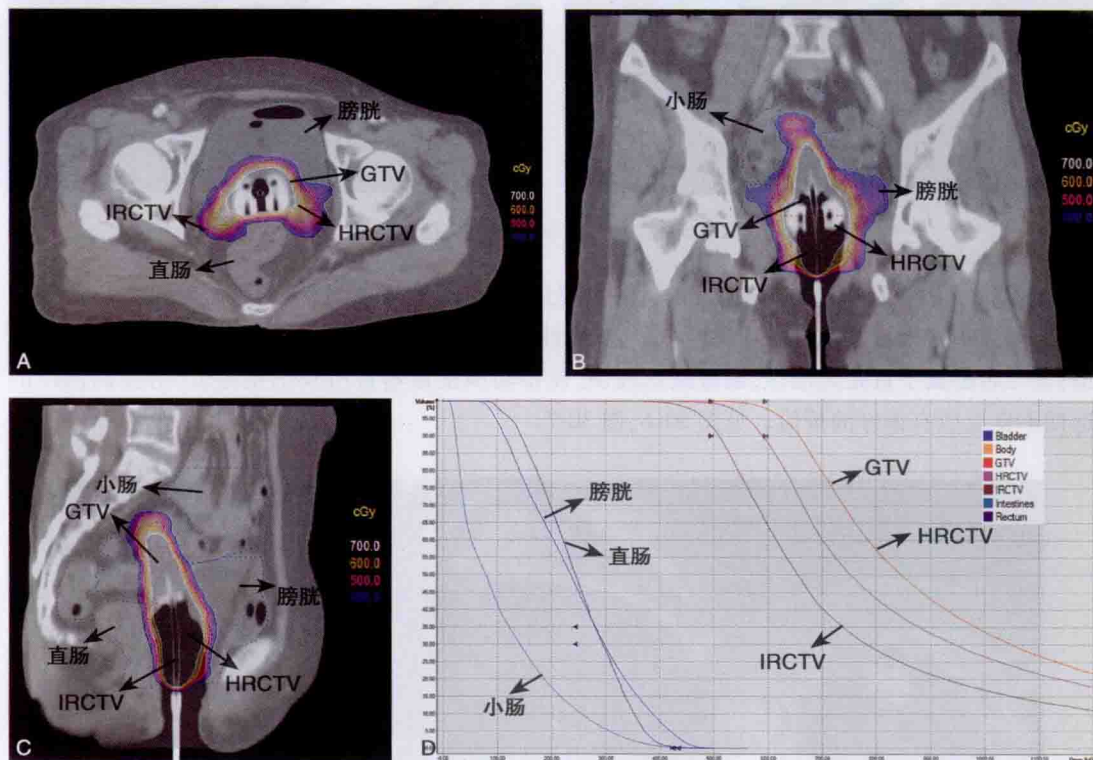


图 30-4 IMRT 补偿 ICBT 的典型病例的等剂量曲线及 DVH 图

知识点

近距离治疗概念、模式 (具体参照第三十四章第二节 腔内近距离治疗)

近距离放射治疗 (取自希腊 brachys 一词, 意思是“短距离”), 也称作内照射放疗、密封



源式放射治疗、镭疗法或内部镭疗法,是放射治疗的一种形式,即将放射源放置于需要治疗的部位内部或附近。根据放射源的放置方式,近距离治疗可分为两大类型:组织间插植式和接触式。组织间插植近距离治疗,放射源被直接放置于靶区组织内,如前列腺或乳腺。接触式近距离治疗是将放射源放置于靠近靶区组织的空间。这个空间可以是体内的空腔(腔内近距离治疗),如宫颈、子宫或阴道;体内管腔(管腔内近距离治疗),如气管、食管;或外部(敷贴式近距离治疗),如皮肤。放射源也可放置于血管中(血管内近距离治疗)治疗冠状动脉支架内再狭窄疾病。

【问题7】什么是组织间插植放射治疗? 与腔内放疗联合有何优势?

思路1:组织间插植放射治疗(interstitial brachy radiotherapy)是将具有针状外套的放射源直接插入肿瘤内进行放射治疗,其优点在于肿瘤组织本身得到高剂量照射,因放射剂量衰减梯度大,肿瘤周围正常组织受量少,减少了综合放疗的负担,提高治疗效果。该技术配合腔内放疗和外照射,目前主要用于巨块型、外生性,以及局部复发患者,以达到尽快恢复宫颈几何外形的目的(图30-5)。

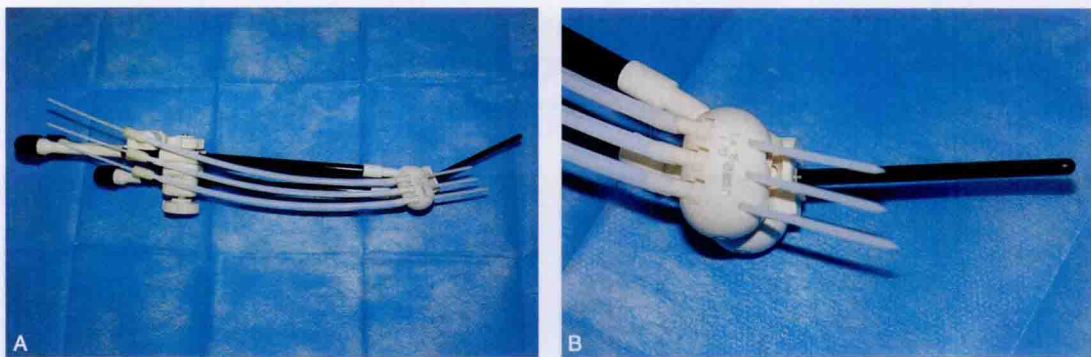
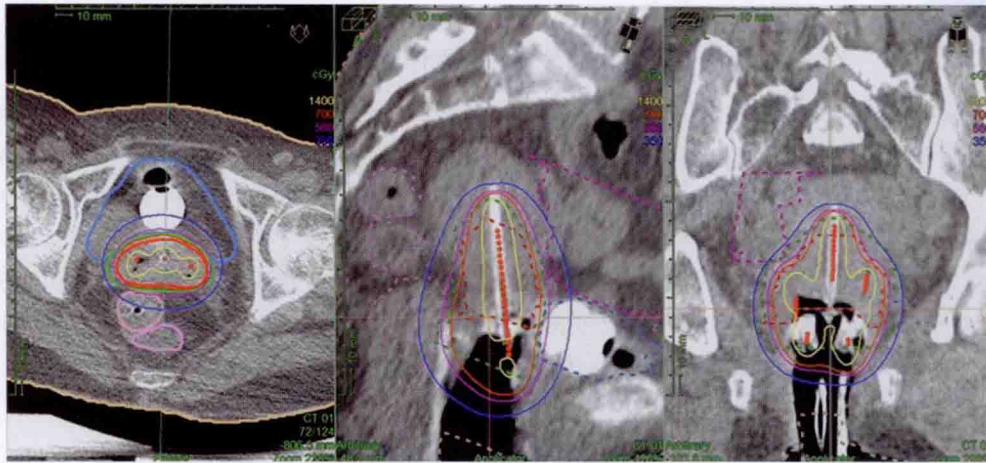


图30-5 腔内放疗联合组织插植施源器

思路2:插植放疗联合腔内放疗的优势主要体现在:①适形度最佳,尤其是对某些巨块型宫颈癌,可以很好地覆盖所有病灶靶区;②局部病灶可以获得很高的剂量,利于肿瘤病灶的快速消退;③二者都属于近距离治疗,剂量跌落较快,使得周围正常器官所获剂量很低,对控制治疗的远期不良反应有很好的价值。见图30-6,图30-7。



A. 单纯腔内放疗



B. 腔内+组织插植放疗

Name	
☒	膀胱
☒	高危CTV
☒	中危CTV
☒	直肠
☒	乙状结肠
☒	小肠

图 30-6 组织插植联合腔内治疗和单纯腔内治疗的适形度对比

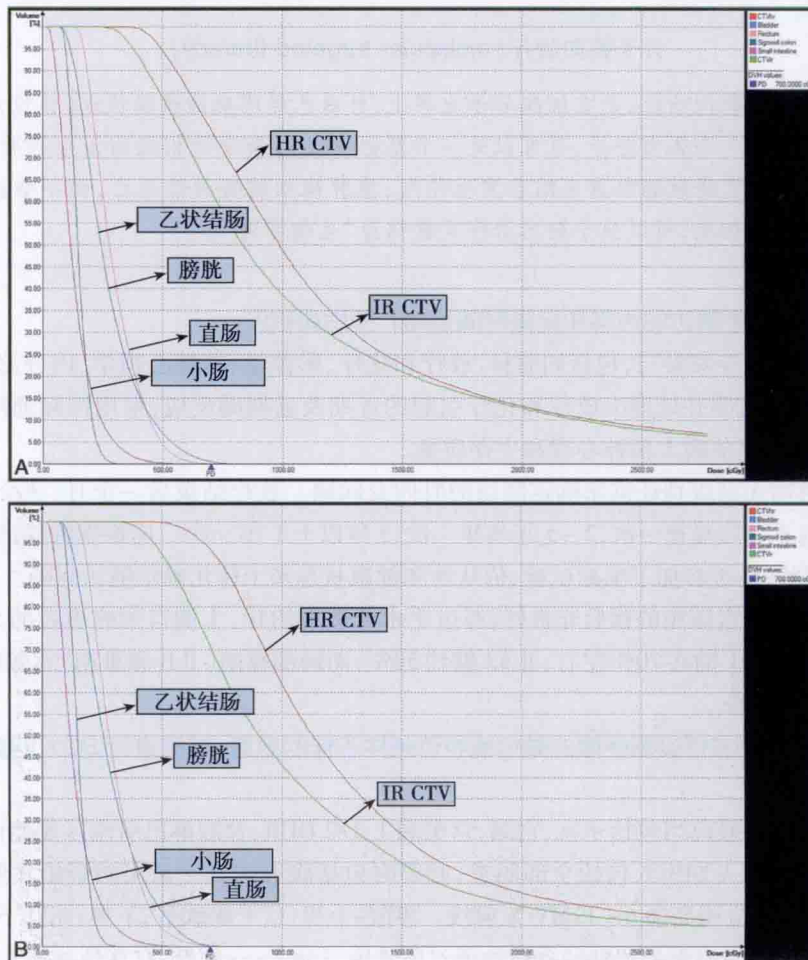


图 30-7 组织插植联合腔内治疗和单纯腔内治疗的剂量学比较



知识点

宫颈癌放疗的个体化原则

某种方案不一定适合每个具体的病例,应根据病人的具体情况及治疗设备和经验,在上述的原则的基础上进行调整,如:宫颈早期浸润癌,单纯腔内放疗即可;阴道侵犯多且狭窄,宫颈呈空洞合并炎症,治疗从全盆腔照射开始,并可增加全盆腔照射剂量,相应减少腔内治疗剂量;明显阴道浸润肿物或孤立转移可用阴道塞子或模子进行治疗;对于宫颈残端癌应适当增加体外剂量,因无宫体腔内剂量减少,具体剂量以残端宫颈管的长度、阴道弹性、病变情况及体外照射方式与剂量考虑。术中放疗(IORT)目前在复发宫颈癌患者也取得了很好的疗效。合并卵巢肿瘤或炎性包块者,可考虑行手术切除。

知识扩展或延伸问题

【问题8】该患者应该采用何种分子靶向治疗?

思路1:分子靶向治疗有很强的适选人群,否则会导致事倍功半的结局,因此,在每一项分子靶向治疗之前都必须筛选分子标志物,最好通过高通量检测手段,对患者全基因组进行分析。

思路2:针对该患者,可以进一步检测 EGFR、PDGFR、mTOR、VEGFR,以及 IGFR-1 等,根据结果,选择靶向药物,有望进一步改善局控率和长期疗效。特别强调的是,几年来,不少 I ~ II 类循证医学证据表明,VEGFR 抑制剂贝伐珠单抗在宫颈癌治疗中表现良好,有极佳的应用前景。

知识点

分子靶向治疗(molecular targeted therapy)

所谓的分子靶向治疗,是在细胞分子水平上,针对已经明确的致癌位点(该位点可以是肿瘤细胞内部的一个蛋白分子,也可以是一个基因片段),来设计相应的治疗药物,药物进入体内会特异地选择致癌位点来结合发生作用,使肿瘤细胞特异性死亡,而不会波及肿瘤周围的正常组织细胞,所以分子靶向治疗又被称为“生物导弹”。

【问题9】该患者随访的内容和间隔时间如何?预后如何?

思路1:多领域专家参与,包括妇瘤科、放疗和化疗、影像学、精神心理学、内分泌学、护理学与康复治疗学等;监测并处理由放疗和化疗引起的近期及远期副反应;采用国际通用的评定手段、量表与技术来评估病人精神心理和生存质量。

思路2:目前无高级别证据来确定随访的时间及间隔。放疗结束后一个月、三个月、半年定期复诊;2年内3个月复查一次,2~5年半年一次,5年以上1年一次。应根据肿瘤的组织病理、是否出现新症状、是否参加了临床试验、依从性和健康状态来个体化确定随访间隔。

思路3:早期子宫颈癌的预后非常好,经过手术或放射治疗,I期宫颈癌患者的5年生存率可达85%以上,IIA1期在70%左右,IIA2期约50%,而局部晚期(II B和III期)宫颈癌的5年生存率只有30%~35%。

【问题10】对于放疗设备受限的单位或经济条件不佳的患者,如何进行BOX四野EBRT和二维近距离治疗?

思路1:靶区一般应当包括子宫、宫颈、宫旁和上1/2阴道,盆腔淋巴引流区如髂内、闭孔、髂外、髂总淋巴结。IIIA期病人包括全部阴道,必要时包括腹股沟区。采用四野箱式照射或等中心前后对穿照射。应用高能6~12MV X射线。界限:上界:L₅上缘水平;下界:闭孔下缘(IIIA期病人除外),其端点与设野最宽处的连线约通过股骨内三分之一;外界:在真骨盆外1.5~2.0cm;前界:耻骨联合前缘(据不同肿瘤而定);后界:全部骶骨在照射野内(据不同肿瘤而定)。应用



多叶光栅或不规则挡铅屏蔽保护正常组织。剂量:采用常规分割照射,1.8~2.0Gy/次,5次/周。

I~II期:45Gy/1.8~2Gy/4.5~5周,III~IV期:45~50Gy/1.8~2Gy/5~6周。

思路2:通常采用的放射源有¹⁹²铱、⁶⁰钴、¹³⁷铯等,后装腔内治疗机根据其对“A”点放射剂量率的高低可分为三类:低剂量率(0.667~3.33cGy/min)、中剂量率(3.33~20cGy/min)、高剂量率(在20cGy/min以上)。二维后装腔内放疗的治疗计划系统多模拟经典的斯德哥尔摩法、巴黎法等。后装腔内治疗的方法很多,一般情况下每周1~2次,每周“A”点剂量在5~10Gy,“A”点总剂量在35~45Gy,整个疗程体外加腔内放疗剂量因临床分期、肿瘤大小的不同而异,一般总剂量在75~90Gy。对于II B以上的局部晚期病变,宫旁应给以适当补量,以确保宫旁获得根治水平的剂量(具体参照第三十四章第二节 腔内近距离治疗)。

(郎锦义)

参考文献

- Petru E, Luck HJ, Stuart G, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) proposals for changes of the current FIGO staging system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009, 143(2): 69-74.
- Horn LC, Schierle K, Schmidt D, et al. Current TNM/FIGO classification for cervical and endometrial cancer as well as malignant mixed mullerian tumors. Facts and background. *Pathologe*, 2011, 32(3): 239-243.
- Lee GY, Kim SM, Rim SY, et al. Human papillomavirus (HPV) genotyping by HPV DNA chip in Cervical cancer and precancerous lesions. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15(1): 81-87.
- Lai CH, Yen TC, Ng KK. Molecular imaging in the management of cervical cancer. *J Formos Med Assoc*, 2012, 111(8): 412-420.
- Loiselle C, Koh WJ. The emerging use of IMRT for treatment of cervical cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8(12): 1425-1434.
- van de Bunt L, Jurgensliemk-Schulz IM, de Kort GA, et al. Motion and deformation of the target volumes during IMRT for cervical cancer: what margins do we need? *Radiother Oncol*, 2008, 88(2): 233-240.
- Gordon JJ, Weiss E, Abayomi OK, et al. The effect of uterine motion and uterine margins on target and normal tissue doses in intensity modulated radiation therapy of cervical cancer. *Phys Med Biol*, 2011, 56(10): 2887-2901.
- Duan J, Kim RY, Elassal S, et al. Conventional high-dose-rate brachytherapy with concomitant complementary IMRT boost: a novel approach for improving cervical tumor dose coverage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71(3): 765-771.
- Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Molecularly targeted therapies in cervical cancer. A systematic review. *Gynecol Oncol*, 2012, 126(2): 291-303.

附录

宫颈癌 FIGO 分期(2009)

I 期 宫颈癌局限在子宫颈(扩展至宫体将被忽略)

I A 镜下浸润癌。所有肉眼可见的病灶,包括表浅浸润,均为 I B

I A1 间质浸润深度<3mm,水平扩散≤7mm

I A2 间质浸润深度3~5mm,水平扩散≤7mm

I B 肉眼可见癌灶局限于宫颈,或者镜下病灶> I A2

I B1 肉眼可见癌灶最大径线≤4cm

I B2 肉眼可见癌灶最大径线>4cm

II 期 肿瘤超越子宫颈,但未达骨盆壁或未达阴道下1/3

II A 无宫旁浸润

II A1 肿块≤4cm,累及范围小于阴道上2/3

II A2 肿块>4cm,累及范围小于阴道上2/3

II B 有宫旁浸润

III 期 肿瘤扩展到骨盆壁和(或)累及阴道下1/3和(或)引起肾盂积水或肾无功能

III A 肿瘤累及阴道下1/3,没有扩展到骨盆壁



- III B 肿瘤扩展到骨盆壁和(或)引起肾盂积水或肾无功能
- IV A 肿瘤侵犯膀胱黏膜或直肠黏膜和(或)超出真骨盆
- IV B 远处转移
- 宫颈癌 TNM 分期
- Tis 侵蚀前期癌,即原位癌
- T1 癌瘤局限于宫颈
 - T1a 临床前期浸润癌
 - T1b 临床浸润癌
- T2 肿瘤超过宫颈,但未达骨盆,或肿瘤侵犯阴道,但未达下 1/3
 - T2a 肿瘤侵犯阴道,但未侵犯宫旁
 - T2b 肿瘤侵犯宫旁,伴有或无阴道侵蚀
- T3 癌瘤侵犯阴道下 1/3 或浸润达盆壁
- T4 癌瘤超出骨盆,或侵犯直肠或膀胱黏膜

第三十一章 子宫内膜癌

子宫内膜癌是发生于子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤,以来源于子宫内膜腺体的腺癌最常见。子宫内膜癌占女性全身恶性肿瘤的7%,占女性生殖系统恶性肿瘤的20%~30%。好发年龄平均在55岁上下。子宫内膜癌发病的主要危险因素包括:肥胖、未孕和不孕、晚绝经、糖尿病、高血压、多囊卵巢综合征、卵巢肿瘤、外源性雌激素等。

【诊疗过程】

(1) 询问患者的临床症状和婚姻月经史。绝经后出血是子宫内膜癌最重要的表现。其他症状还包括阴道异常分泌物、下腹疼痛等,可表现为血性液体或浆液性分泌物。

(2) 需进行妇科查体。盆腔检查时,内膜癌的阳性体征不多,约半数以上有子宫增大,但多属轻度增大,宫体一般稍软而均匀。如检查发现子宫特殊增大或表面有异常突起,则往往是并发肌瘤或肌腺瘤的表现,但也必须考虑到癌组织穿出浆膜,在子宫表面形成肿瘤的可能。

(3) 子宫内膜组织学检查为诊断的最重要依据。诊断性刮宫是子宫内膜癌的主要确诊手段。

(4) 进行腹部和盆腔CT、MRI等影像学检查,初步判断子宫内病灶的位置和浸润情况,了解盆腔和腹部淋巴结情况。超声检查尤其是经阴道超声可以准确地了解宫腔内情况,特别是子宫内膜厚度,可以比较准确地描述肿瘤对肌层的浸润情况。

(5) 进行实验室相关检查,如肝肾功能和CA125等。

(6) 通过胸片或胸部CT,或全身PET-CT等,判断有无远处转移。

(7) 手术治疗是子宫内膜癌的首选治疗手段。

(8) 根据手术后的病理情况决定是否放疗和放疗的方案,决定是否需要化疗。

(9) 治疗后疗效评价,定期随访,给予患者治疗后指导建议。

【临床关键点】

1. 好发于中老年女性,绝经后出血是子宫内膜癌最重要的表现。
2. 目前认为其病因之一为高雌激素,临床上可分为雌激素依赖性肿瘤和非雌激素依赖性肿瘤。
3. 可以发生在子宫内膜的任何部位,但多发生于宫底部及子宫两角处。
4. 主要生长方式为局限型生长和弥漫性生长。前者为较小的孤立病灶,常为早期癌;后者累及子宫内膜面积较广,可蔓延至宫颈管内膜。常侵犯子宫肌层,甚至穿透肌层达子宫浆膜层。
5. 放疗和化疗是手术后的辅助治疗。由于身体原因不适宜手术者可选择根治性放疗。

临床病例

患者女性,56岁,因“绝经5年后,不规则阴道出血近1年”就诊。患者自然绝经5年后出现阴道淋漓出血近1年,B超示子宫5.1cm×5.4cm×3.9cm,子宫内膜1.1cm,与肌层分界不清,内部回声不均。CDFI可见多点状血流信号,提示“内膜增厚,与肌层分界不清,内膜癌不排除”。行宫腔镜下诊刮术,病理回报:高中分化子宫内膜样癌。于1个月前行子宫内膜癌全面分期术,术后病理:高中分化子宫内膜样癌,侵及深肌层,未累及子宫下段及宫颈间质,双侧宫旁组织未见癌。淋巴结未见转移癌(左髂0/12,左髂总0/3,右髂0/8,右髂总0/4),腹腔冲洗液未见癌细胞,双卵巢及双输卵管未见特殊。

**【问题1】子宫内膜癌的主要病理和分期是什么？**

思路1:WHO 依据肿瘤的组织学类型将子宫内膜癌分为占大多数的子宫内膜样腺癌和占少数的非子宫内膜样癌,前者是雌激素依赖性肿瘤,通常与子宫内膜增生症相关,后者为非雌激素依赖性,与子宫内膜增生症无关,包括浆液性子宫内膜癌和透明细胞癌等。此病人的病理类型属于常见的子宫内膜样腺癌。

思路2:2009年,FIGO 对内膜癌的术后病理分期重新进行了修订。删除原分期中肿瘤局限于子宫内膜的Ⅰa期,将其与原Ⅰb期合并为新Ⅰa期,肌层侵犯 $\geq 1/2$ 为Ⅰb期;旧分期中的Ⅱa期(宫颈内膜腺体受累)现归为Ⅰ期;盆腔淋巴结转移和腹主动脉旁淋巴结转移分别归为Ⅲc1和Ⅲc2;细胞学阳性需单独说明,不改变分期。病理分级不变,仍旧用G1、G2、G3分别代表高、中、低分化。根据分期指导,这个病人应当属于Ⅰb期(表31-1)。

表31-1 子宫内膜癌的手术-病理分期(2009年修订)

期别	肿瘤范围
I 期	病变局限于宫体
I a	病变浸润 $<1/2$ 肌层
I b	病变浸润 $\geq 1/2$ 肌层
II 期	病变侵犯宫颈间质,但无宫体外蔓延
III 期	病变局部和(或)区域扩散
III a	病变侵犯子宫浆膜和(或)附件
III b	阴道和(或)宫旁受累
III c	盆腔和(或)腹主动脉旁淋巴结转移
III c1	盆腔淋巴结阳性
III c2	腹主动脉旁淋巴结阳性和(或)盆腔淋巴结阳性
IV 期	病变累及膀胱和(或)直肠黏膜,和(或)远处转移
IV a	病变累及膀胱和(或)直肠黏膜
IV b	远处转移包括腹腔外和(或)腹股沟淋巴结

注:仅有宫颈内膜腺体受累归为Ⅰ期,而不再认为是Ⅱ期;细胞学检查阳性应单独地报告并没有改变分期

【问题2】什么是子宫内膜癌的治疗选择和预后因素？

思路1:子宫内膜癌治疗选择时应综合考虑患者的病情、年龄、全身状况和有无内科合并症等因素来制订治疗方案。首选治疗是手术,全子宫+双附件切除是最基本的手术方式,盆腔淋巴结切除术及病理学评估仍然是手术分期中的一个重要步骤。术后可根据术后病理结果和目前的循证医学证据制订合理的治疗方案,辅以放疗、化疗和内分泌等综合治疗。

思路2:手术病理结果中的危险因素包括:组织学类型、组织学分级、肌层浸润深度、淋巴血管间隙受累、宫颈受累和宫外受累等。另外年龄也是影响预后的重要因素。可以根据患者的年龄、手术病理分期、病理结果中的危险因素将子宫内膜癌患者分为低危组、中危组和高危组。

知识点**按子宫内膜癌的危险因素分三个组**

1. 低危组 主要包括组织学分级为G1或G2级肿瘤局限于子宫内膜的患者(Ⅰa期的一个亚群),不包括分化较差的特殊病理类型(如浆液性癌、透明细胞癌等)。低危组术后的复发危险非常低。
2. 中危组 肿瘤局限于宫体且已侵犯至肌层(Ⅰa期或Ⅰb期)或侵犯至宫颈间质(Ⅱ期),其他的一些危险因素包括:外1/3层肌层受侵;G2或G3级;淋巴血管间隙受累。这组



病例的复发危险相较肿瘤仅局限于子宫内膜的低危组要高,术后会伴有一定的复发风险。

根据这些危险因素标准将中危组又分为高中危组和中低危组。高中危组的评价标准包括了年龄和不良预后因素的数目,具体如下:①年龄 <50 岁,并同时具备以上三个危险因素;②年龄 ≥ 50 岁,并具备以上两个危险因素;③年龄 ≥ 70 岁,并具备以上危险因素之一。对于条件不符合的则归为中低危组。

3. 高危组 III期、IV期(不论组织学类型及分级)、任何期别的浆液性癌和透明细胞癌。这组病例术后复发的风险高。

【问题3】子宫内膜癌完全手术分期后的辅助治疗选择有哪些?

思路1:子宫内膜样腺癌完全手术分期后, I期的治疗:术后治疗需结合患者有无高危因素,高危因素包括:年龄大于60岁、淋巴脉管间隙浸润、肿瘤大小、子宫下段或宫颈腺体浸润。Ia期无高危因素者,G1级术后可观察;G2和G3级可观察或加用阴道内照射。Ia期有高危因素者,G1级术后可观察或加用阴道内照射,G2和G3级可观察或加用阴道内照射和(或)盆腔外照射(支持盆腔放疗的证据为2B级证据)。Ib期无高危因素者,G1、G2级可观察或加用阴道内照射,G3级可观察或加用阴道内照射和(或)盆腔外照射。Ib期有高危因素者,G1、G2级可观察或加用阴道内照射和(或)盆腔外照射;Ib期G3级可盆腔外照射和(或)阴道内照射 $\pm$ 化疗 $\pm$ 观察(支持化疗和观察的为2B级证据)。

思路2:子宫内膜样腺癌完全手术分期后, II期的治疗:G1级可行阴道内照射和(或)盆腔外照射;G2级可行阴道内照射加盆腔外照射;G3级可行盆腔外照射+阴道内照射 $\pm$ 化疗(支持化疗的为2B级证据)。

思路3:子宫内膜样腺癌完全手术分期后, III期的治疗:IIIa期无论肿瘤分化程度如何都可选择化疗 $\pm$ 放疗;或盆腔外照射 $\pm$ 阴道内照射。IIIb期:术后加化疗和(或)放疗,包括盆腔外照射和阴道内照射。IIIc期:术后加化疗 $\pm$ 放疗,包括盆腔外照射或延伸野照射。

思路4:子宫内膜样腺癌完全手术分期后, IVa、IVb期的治疗:已行减灭术并无肉眼残存病灶或显微镜下腹腔病灶时,行化疗 $\pm$ 放疗。

思路5:病例分析及治疗

根据患者手术病理结果,诊断为子宫内膜样癌Ib期,G2级,患者进行了全面的分期手术,根据上述的危险因素分组,应该归为中危组,选择进行的术后辅助放疗即单纯阴道内照射,使用 ^{192}Ir 源高剂量率后装治疗机,照射阴道残端和阴道上1/2段,参考点于阴道黏膜下0.5cm,总量30Gy/6次,500cGy/次,2次/周。患者治疗期间有轻微尿道口不适,未出现其他不良反应,治疗后长期随诊(8年)病情控制良好,患者也没有任何晚期副反应。

【问题4】子宫内膜癌不全手术分期后的辅助治疗选择?

子宫内膜样腺癌不全手术分期是指手术范围不足并可能存在高危因素。

思路1: Ia期,无肌层浸润、G1~2级,术后可观察。

Ia期,肌层浸润小于50%,G1~2级,可选择先行影像学检查,若影像学检查结果阴性,可选择观察或补充阴道内照射 $\pm$ 盆腔外照射。若影像学检查结果阳性,可考虑行再次手术分期(手术证据等级为3级)或病理学证实转移者,可选择再次手术(术后辅助治疗同前)或盆腔外照射+阴道内照射 $\pm$ 腹主动脉旁照射,其中对于G3级,可 $\pm$ 化疗(化疗为2B级证据)。

思路2: Ia期G3级、Ib期、II期

可考虑行再次手术分期(手术为3级证据)或病理学证实转移者,可选择再次手术(术后辅助治疗同前)或盆腔外照射+阴道内照射 $\pm$ 腹主动脉旁照射,其中对于G3级,可 $\pm$ 化疗(化疗为2B级证据)。也可选择先行影像学检查,若影像学检查结果阳性,治疗同上述;若影像学检



查结果阴性,行盆腔外照射+阴道内照射±腹主动脉旁照射,对于 G3 级,可±化疗(化疗为 2B 级证据)。

思路 3:特殊类型内膜癌的治疗(浆液性癌、透明细胞癌)

治疗前可检测 CA125,有临床指征时行 MRI、CT、PET 等检查,手术包括子宫双附件切除+手术分期,大块病灶行最大限度的肿瘤细胞减灭术。术后如为 Ia 期无肌层浸润,可观察(仅适用于全子宫切除标本没有肿瘤残留的患者)或化疗±阴道内照射或盆腔外照射;如为 Ia 期有肌层浸润、Ib 期、II 期和 III 期、IV 期患者,行化疗±放疗。

【问题 5】子宫内膜癌术后采用什么放疗技术?

思路 1:术后放疗目的是对可能潜在的亚临床病灶区域进行预防照射,以提高疗效;对有残留的病灶区域进行照射,以减少复发。放疗方式包括阴道内照射和盆腔外照射。

思路 2:盆腔外照射可采用盆腔箱式四野照射技术,三维适形照射技术或调强放疗技术。CTV 主要包括阴道残端和上 1/2 阴道或近端阴道 3cm,阴道旁组织,髂总,髂内外,闭孔,骶前(宫颈间质受侵时)。推荐应用 CT 模拟定位,进行三维适形或调强放疗(图 31-1)。

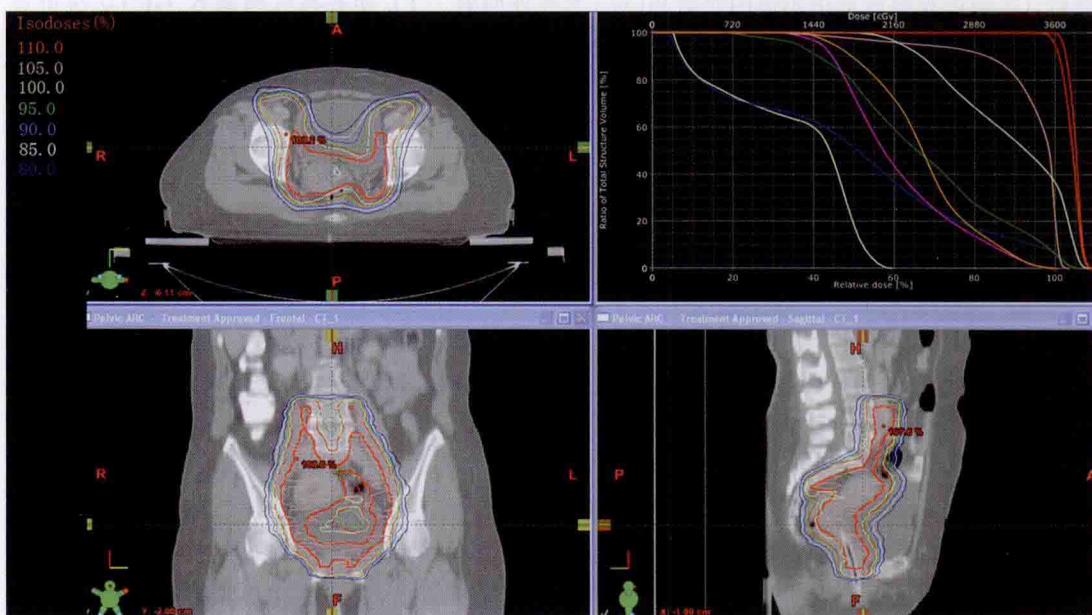


图 31-1 子宫内膜癌盆腔外照射剂量体积分布图

思路 3:阴道内照射可以单独应用,也可作为体外照射后的补量治疗。临床上治疗前要先根据患者的病情及术后阴道解剖结构的改变情况来选择合适类型和大小的施源器,常用的有柱状施源器、卵圆体施源器等。照射范围通常为上 1/2 段阴道或阴道上段 3~5cm。对于病理类型为浆液性乳头状癌、透明细胞癌、病理分级为 G3 级以及广泛脉管侵犯的患者,酌情考虑全阴道照射。剂量参考点定义在阴道黏膜下 0.5cm 或黏膜表面。内照射的剂量分割方式目前尚无统一标准,单纯阴道内照射时:7Gy×3 次、5.0Gy×6 次,体外照射后补量时:(4~6)Gy×(2~3)次。

思路 4:由于多数病人在进行完全分期手术后,小肠位置发生改变,可能坠入盆腔,故进行阴道腔内照射时需要病人口服钡剂后在模拟机下定位(图 31-2A,图 31-2B),确定阴道残端与小肠的位置关系,避免小肠受到高剂量照射。

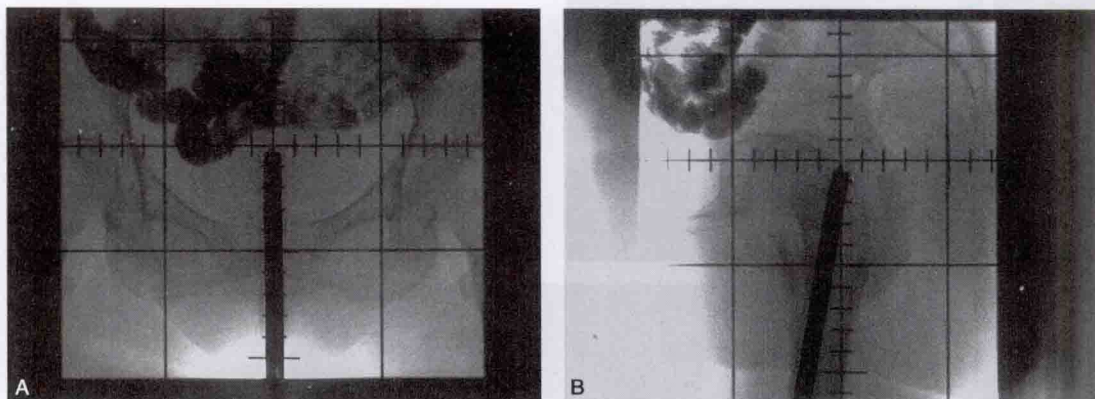


图 31-2 阴道内照射常规定位图像

A. 正位片; B. 侧位片

知识点**子宫的解剖和淋巴引流**

子宫是位于真骨盆正中平面的一种肌性器官,由峡部分为宫体和宫颈。宫体上部为宫底,它延伸出两个角通向输卵管。子宫的表面被腹膜覆盖;宫腔内覆盖着由柱状细胞形成的许多管状腺,称为子宫内膜;子宫壁由子宫肌层构成,它的主要组成为平滑肌纤维。子宫主要由骶韧带和主韧带固定,其他还有圆韧带和阔韧带。主要血供来自于子宫动脉,它环绕子宫,走行在峡部注入子宫。子宫淋巴网向两侧沿宫旁汇入宫颈旁淋巴结、闭孔淋巴结,再汇入髂外和下腹淋巴结,随后盆腔淋巴管汇入髂总 and 腹主动脉旁淋巴结,宫体上段和宫底的淋巴管通过漏斗骨盆和圆韧带直接汇入腹主动脉旁和上腹淋巴结,而从阔韧带到股动脉淋巴结的引流则有其他通路。

【问题6】子宫内膜癌是否可根治性单纯放疗?

思路1:对于由于身体原因不能手术或不适合手术的子宫内膜癌,可行单纯根治性放疗或配合以激素治疗,晚期可配合以化疗。治疗前应根据 FIGO 临床分期确定病变程度。MRI 和超声能比较好地估价子宫肌层受侵程度。依据子宫大小,肿瘤病理和病变的扩展情况决定用腔内放疗或加用外照射治疗。

思路2:通常对于年龄较大,病变较早期和所有的 G1、G2 浅肌层侵犯病灶,建议用单纯腔内放疗,对于深肌层侵犯、低分化(G3)、肿块型子宫病变和疑有宫外侵犯者要加用外照射。外照射治疗技术与术后放疗相似。内照射的方法与治疗宫颈癌和内膜癌术后放疗均不一样。内照射的目的是使整个子宫均得到均匀的高剂量分布。可选用高剂量率或低剂量率腔内照射,根据子宫的大小和形状选择合适的施源器,一般应用两根有弯度的宫内施源器或单管施源器,参考点的选择目前没有统一标准。一般是根据子宫壁的厚度来确定。应用以 MRI 或 CT 为基础的三维腔内放疗可以较好地分布剂量和保护正常组织(图 31-3)

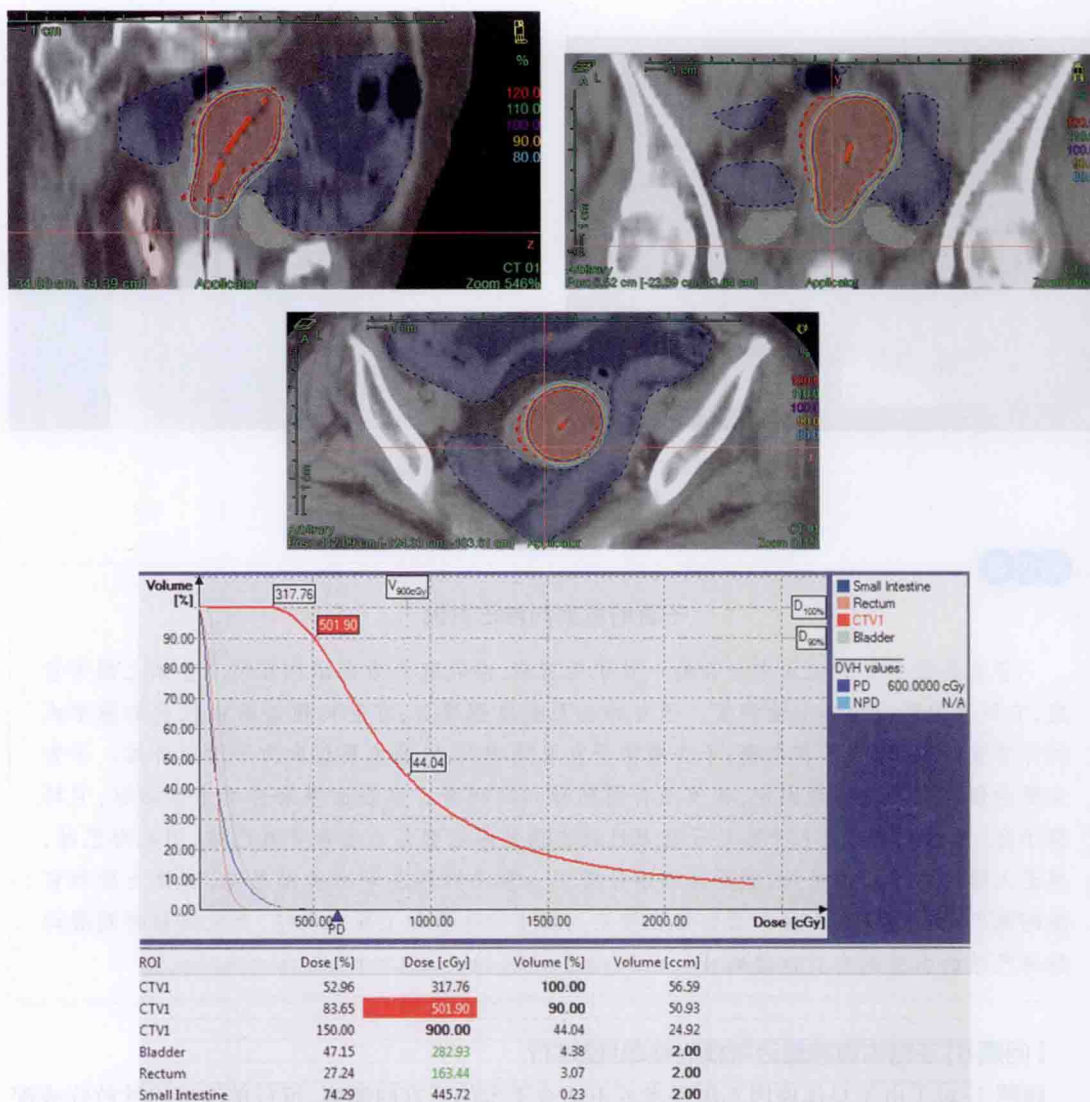


图 31-3 图像引导的三维近距离治疗的剂量分布曲线图

【问题 7】子宫内膜癌治疗后怎样随访,预后怎样?

思路 1: 治疗后的第一次随访一般在治疗后 4 周左右, 主要了解病人治疗后的反应和恢复情况。以后每 3~4 个月随访 1 次, 3 年后每 6 个月随访 1 次, 5 年后建议每年随访 1 次。随访时检查项目包括血常规、血液生化、肿瘤标记物特别是 CA125、阴道残端细胞学涂片、超声, 选择性进行胸部和腹盆腔 CT。子宫内膜癌的淋巴结转移可以不经盆腔直接转移到腹膜后, 因此在随访时需要注意, 不要遗漏对腹膜后淋巴结情况的检查。

思路 2: 子宫内膜癌病人的总体预后较好。早期病人手术后辅助放疗的阴道残端复发率不超过 5%。5 年总的存活率在 85% 以上, 而局部进展期的病人治疗后 5 年存活率仅为 45%~55%。

(张福泉)

参考文献

1. Horváth K, Pete I, Vereczkey I, et al. Evaluation of the Accuracy of Preoperative MRI in Measuring Myometrial Infiltration in Endometrial Carcinoma. Pathol Oncol Res, 2014, 20(2):327-333.
2. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet,



2009,105(2):103-104.

3. NCCN Clinical Practice Guidelines In Uterine Neoplasms. Version 1. 2014. <http://www.nccn.org>.
4. Jhingran A, Winter K, Portelance L, et al. A phase II study of intensity modulated radiation therapy to the pelvis for postoperative patients with endometrial carcinoma: radiation therapy oncology group trial 0418. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(1): 23-28.
5. Kodama J, Seki N, Ojima Y, et al. Efficacy and prognostic implications of administering adjuvant chemotherapy to patients with endometrial cancer that is confined to the uterus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007, 131(1): 76-80.
6. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(21): 1625-1634.
7. Onsrud M, Cvancarova M, Hellebust TP, et al. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*, 2013, 31(31): 3951-3956.
8. Nagar H, Boothe D, Parikh A, et al. Administration of concurrent vaginal brachytherapy during chemotherapy for treatment of endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(4): 665-669.
9. Secord AA, Geller MA, Broadwater G, et al. A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage III C endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2013, 128(1): 65-70.



第三十二章 阴 道 癌

阴道癌多数是来自宫颈、外阴或子宫内膜或卵巢的转移癌,原发阴道癌少见,占妇科恶性肿瘤的1%~2%。阴道癌最常见部位为阴道上1/3后壁;其中阴道上、中、下三段阴道癌发生率分别占50%、20%、30%。阴道癌的扩散以局部侵犯和淋巴结转移为主,上2/3阴道癌易出现盆腔淋巴结转移,下1/3阴道癌易出现腹股沟淋巴结转移。

【诊疗过程】

(1) 询问患者的临床症状和婚姻月经史。阴道癌最常见的症状为阴道出血和异常分泌物。晚期可有泌尿系、肠道压迫症状、盆腔疼痛,以及其他相关转移症状。

(2) 需进行妇科查体。妇检时注意宫颈、外阴、尿道、肛门情况。仔细检查腹股沟。使用阴道窥具检查时注意在阴道内旋转窥具使阴道后壁,尤其是阴道中下段病变暴露更清楚。强调双合诊、三合诊,关注直肠有无受累。对于阴道狭窄者可以麻醉下进行妇科检查及活检。

(3) 一般身体检查:需特别关注腹股沟淋巴结的触诊。评估下肢的水肿情况。

(4) 阴道病灶的活检病理是诊断的金标准。阴道癌的90%~95%是鳞状细胞癌,其他类型有腺癌、肉瘤、恶性黑色素瘤等。

(5) 选择腹盆腔增强CT或MRI,尤其是MRI利于术前确定病变侵犯范围,协助制订放疗计划。B超利于判断腹股沟淋巴结转移情况,常规血液生化检查和尿常规检查及胸部X线检查也是需要的。PET-CT利于区域淋巴结转移和血行播散远处转移的诊断。必要时行肠镜和膀胱镜检查。

(6) 鉴别诊断:原发阴道癌少见,需与继发性阴道癌鉴别。肿瘤原发部位位于阴道,应除外来自妇女生殖器官或生殖器官外的肿瘤转移至阴道可能;肿瘤侵犯到宫颈阴道部并达宫颈外口区域应诊断宫颈癌;肿瘤限于尿道者应诊断尿道癌。

(7) 治疗后疗效评价,定期随访,给予患者治疗后指导建议。

【临床关键点】

(1) 阴道癌多发生在后壁上1/3,倾向于多中心,可以直接生长侵犯周围邻近结构。

(2) 阴道癌的淋巴结引流:上部分阴道淋巴引流至髂外髂内淋巴结,后到髂总和腹主动脉淋巴结,下部分阴道的淋巴引流是先到腹股沟浅淋巴结,再到腹股沟深淋巴结,最后可以到髂外淋巴结。

(3) 阴道癌的远处转移:肺、肝和骨是常见的血行转移部位。

(4) 阴道癌的病理:鳞癌是常见的组织学类型,占85%以上。其他类型包括腺癌、黑色素瘤、肉瘤等,少见的类型是未分化和小细胞癌、淋巴瘤等。鳞癌和黑色素瘤多发生在绝经后妇女,腺癌在年轻女性中较多。胚胎横纹肌肉瘤是多发生在婴儿和幼儿的肿瘤。此病人最初病理为常见的鳞癌。

临床病例

患者女性,45岁。1年前出现阴道不规则出血在当地就诊。妇检发现:阴道前壁上三分之一处可及一直径2cm大小的菜花样肿物,质硬,触之易出血。活检病理:高分化鳞状细



胞癌。行宫颈锥切术,病理未见到肿瘤细胞。盆腔MRI:子宫多发类圆形占位,子宫肌瘤可能,双侧腹股沟多发淋巴结,阴道壁略增厚。胸部CT:双肺小索条,纵隔内小淋巴结,脂肪肝。血SCC:5.76ng/ml(正常范围0~2.5ng/ml)。诊断阴道癌I期,行放疗1程,6MV X线,CRT技术,95% PTV:4140cGy/23f/49d,内照射:参考点:黏膜7.5mm,参考剂量350cGy,共5次,累计1750cGy/5次。同步DDP+替吉奥放疗增敏2次,治疗后阴道肿物较前缩小。治疗结束后2个月患者发现阴道口内有2cm肿瘤,转来我院进一步治疗。患者一般情况尚好,双侧腹股沟未及明显肿大淋巴结,外阴(-),阴道:从阴道外口至其上方2cm处前壁可及肿物,菜花状,约3cm大小,活检证实为鳞癌;宫颈:不可及。宫旁:触不清。再次应用外照射和内照射结合治疗,其中外照射采用IMRT,Dt45Gy,外照射结束后检查,病灶明显缩小,仅阴道前壁部分区域黏膜增厚,故内照射采用多通道阴道腔内照射,屏蔽阴道后壁,5Gy/次,共2次,治疗结束后病灶消失。放疗结束后3个月,出现明显放射性阴道炎表现,疼痛,分泌物多,红肿,对症治疗2个月后好转,随访3年未发现复发和转移。

【问题1】阴道癌的分期是什么?

思路:阴道的分期多采用FIGO分期。根据FIGO分期,此病人最初病灶2cm,局限于阴道壁内,故分期为I期病灶。阴道癌的诊断一定要仔细做体检,排除是宫颈癌侵犯或外阴癌侵犯所致。这个病人在最初诊断时进行宫颈的锥切活检,排除了宫颈癌。

【问题2】什么是阴道癌的治疗选择和预后因素?

思路1:阴道癌的治疗方案应是基于肿瘤部位、大小、浸润深度、分期及患者年龄、意愿的个体化治疗方案。阴道癌肿瘤的分期、部位、大小是最重要的预后因素。在制订治疗方案的过程中仔细检查病灶与周围的相互关系,要考虑到由于局部解剖的限制有时很难获得足够的手术切缘以及患者性心理问题,考虑到阴道肿瘤邻近的膀胱、直肠、尿道这些正常组织对高剂量放疗的耐受性。放疗在阴道癌的治疗中起着至关重要的主导地位,适用于各期阴道癌,适用于术前、术后、根治性多种目的。此病人最初选择放疗是正确的。

思路2:手术在阴道癌中的应用较为局限,仅适用于I期肿瘤病变<2cm,且处于上1/3阴道者。对于II期病变,目前也有进行新辅助化疗后手术的小样本的前瞻性研究,91%达临床缓解可以接受手术,27%达病理完全缓解,术后并发症轻微且达到长期生存。但与放疗相比此类研究数目少,尚不足以替代放疗成为II期阴道癌的首选治疗手段。

【问题3】放疗在阴道癌治疗中的作用是什么?

思路1:放疗适用于各期阴道癌的治疗,包括应用阴道内照射和外照射。局限、浅表的病变可进行单纯腔内放疗。外照射联合/不联合内照射适用于病灶>2cm的I期和II~IV期各期病变。

思路2:外照射技术

病灶位于阴道上2/3,外照射方法类似宫颈癌;病灶位于下1/3阴道,则还需包括腹股沟淋巴引流区。外照射应该包括全部阴道,在治疗前应该仔细检查阴道各壁。上述病人的第一次治疗可能存在缺陷,外照射和内照射的范围不够,没有能包全阴道范围,故阴道下方短期内复发。

思路3:对于阴道鳞癌,若瘤区剂量<55Gy,则5年局部控制率仅53%,因此采用内外照射结合的方式非常重要。通常外照射剂量为45~50Gy,1.8~2Gy/f,常规技术20~40Gy时屏蔽直肠、膀胱,同时开始加用阴道内照射。调强放疗技术应用时建议40Gy后再行阴道内照射。上述病人由于是二程放疗,选择调强放疗技术,照射阴道肿瘤及淋巴引流区(图32-1)

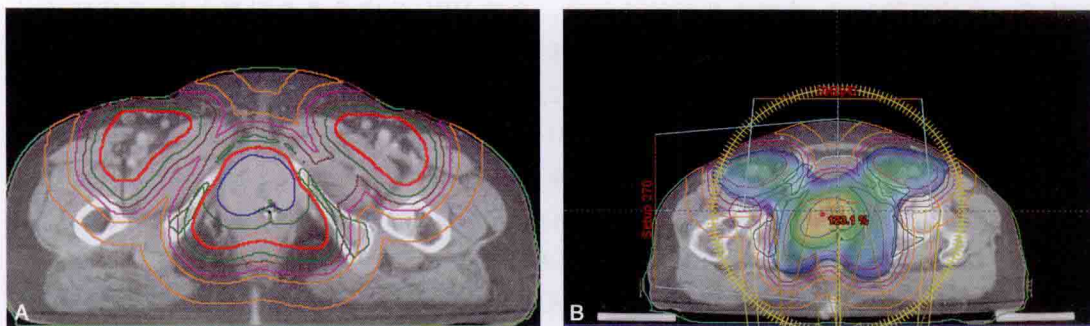


图 32-1 阴道癌靶区示意图及调强放疗治疗计划剂量分布图

A. 阴道癌靶区示意图;蓝色线:阴道 GTV;红色线:阴道 CTV 和腹股沟淋巴引流区 CTV。B. 阴道癌调强放疗治疗计划剂量分布图

思路 4: 内照射技术

以阴道内照射为主,若宫颈受累时加以 A 点为参考点的宫颈区内照。阴道内照射需先选取适合的施源器,并口服钡剂透视下观察小肠与阴道顶端距离。多采用阴道柱状施源器照射,驻留位置为放疗前妇检阴道病变外放 2cm 处;参考点据肿瘤侵犯深度、阴道旁病变大小决定,多为黏膜下 0.5cm/肿瘤外 0.5cm,必要时可以加用组织间插植技术。每周 1~2 次,每次 4~5Gy,共 10~20Gy。这个病人阴道肿瘤在外照射后明显缩小,仅进行柱状施源器腔内照射即可取得很好的剂量分布(表 32-1)。

表 32-1 阴道癌各期相应治疗

分期	治疗策略
原位癌(CIS)	激光治疗/5-Fu 外涂→密切随访→若病变持续不消退,则腔内放疗(阴道黏膜剂量达 60~70Gy)
I(病灶厚度<0.5cm/直径<2cm/低级别)	手术→若切缘阳性/邻近切缘,则术后腔内放疗,全阴道照射,阴道黏膜表面剂量达 60~70Gy,参考点位于肿瘤外 0.5cm,肿瘤及其周围 2cm 区域阴道黏膜剂量可达 80~100Gy)
I(病灶厚度>0.5cm/直径>2cm/高级别)	手术(根治性阴道切除术+病灶位于上 2/3 阴道的盆腔淋巴清扫术/下 1/3 阴道的腹股沟淋巴清扫术)→若切缘阳性/邻近切缘,则术后放疗。 盆腔照射(45~50Gy,若病灶位于阴道下 1/3,照射野包括腹股沟淋巴引流区,淋巴结瘤区剂量 60Gy)+腔内放疗(全阴道照射,阴道黏膜表面剂量达 60~70Gy,参考点位于肿瘤外 0.5cm,处方量可达 70~80Gy,肿瘤及其周围 2cm 区域阴道黏膜剂量可达 80~100Gy)
II	盆腔放疗(45~50Gy,若病灶位于阴道下 1/3,照射野包括腹股沟淋巴引流区,淋巴结瘤区剂量 60Gy)+腔内放疗(全阴道照射,阴道黏膜表面剂量达 60~70Gy,参考点位于肿瘤外 0.5cm,处方量可达 75~85Gy,补量区包括肿瘤及其周围 2cm 区域)
III	盆腔放疗(45~50Gy,若病灶位于阴道下 1/3,照射野包括腹股沟淋巴引流区,淋巴结瘤区剂量 60Gy,宫旁及阴道旁补量)+腔内放疗(全阴道照射,阴道黏膜表面剂量达 60~70Gy,参考点位于肿瘤外 0.5cm,处方量可达 75~85Gy,补量区包括肿瘤及其周围 2cm 区域,宫旁及阴道旁补量)
IV	姑息放疗±化疗

【问题 4】阴道癌放疗后的随访注意事项是什么?

思路 1: 阴道癌放疗期间及放疗后,10%~15% 的患者会出现各种与治疗相关的并发症。包



括阴道狭窄、放射性膀胱炎或直肠炎、直肠或膀胱阴道瘘,少见的还有阴道坏死、肠梗阻。其中阴道狭窄的发生率最高,能达50%以上,因此对于年轻患者建议内照开始后进行阴道冲洗,病情控制后尽早佩戴阴道模具或使用阴道扩张器,鼓励性生活,但因放疗后阴道内干燥,建议使用润滑剂及局部雌激素治疗。此外,若没有进行卵巢悬吊的绝经前患者,盆腔放疗后会出现卵巢功能下降,必要时可行雌激素治疗或放疗前进行卵巢悬吊术。

思路2:阴道癌病人总体预后较好,治疗前的分期是影响病人预后的最重要因素,单纯放疗后病人5年总的存活率是58%左右,肿瘤特异性存活率是75%。放疗结合化疗的5年总存活率是66%,肿瘤特异性存活率是92%。

(张福泉)

参考文献

1. Lian J, Dundas G, Carlone M, et al. Twenty-year review of radiotherapy for vaginal cancer: an institutional experience. *Gynecol Oncol*, 2008, 111(2):298-306.
2. Benedetti Panici P, Bellati F, Plotti F, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected by vaginal carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2008, 111(2):307-311.
3. Samant R, Lau B, E C et al. Primary vaginal cancer treated with concurrent chemoradiation using Cisplatin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(3):746-750.
4. Frank SJ, Jhingran A, Levenback C et al. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(1):138-147.
5. Chyle V, Zagars GK, Wheeler JA et al. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina: outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 35(5):891-905.

附录 阴道癌的 FIGO 分期和 AJCC 分期(2002)

原发肿瘤

FIGO	AJCC	FIGO 描述
	Tx	原发肿瘤不能被评估
	T0	没有原发肿瘤证据
0	Tis	原位癌、上皮内瘤变3级
I	T1	肿瘤局限于阴道壁
II	T2	肿瘤浸润至阴道旁组织,但未达盆壁
III	T3	肿瘤浸润已超出盆壁
IV	T4	肿瘤超出真骨盆或侵犯膀胱或直肠黏膜,膀胱黏膜泡样水肿不属于IV期
IVA		肿瘤扩散至膀胱或直肠黏膜或转移蔓延至真骨盆以外
IVB		肿瘤远处转移

区域淋巴结

	Nx	区域淋巴结转移不能被评估
	N0	没有区域淋巴结转移
	N1	盆腔或腹股沟淋巴结转移

远处转移

	Mx	远处转移不能被评估
	M0	没有远处转移
	M1	有远处转移



AJCC 分期

0	TisN0M0
I	T1N0M0
II	T2N0M0
III	T3N0M0, T1 ~ 3N1
IV A	T4 任何 NM0
IV B	任何 T 任何 NM1

注:只有 FIGO 分期将阴道上皮内瘤变 3 级划分至 Tis

第三十三章 外阴癌

外阴是女性外生殖器,包括大阴唇、小阴唇、阴蒂、前庭、阴道口和尿道口结构。外阴癌较少见,占妇科恶性肿瘤的5%左右。过去发病年龄多在70~80岁,近年来发病平均年龄有提前趋势。外阴癌的多发部位是大、小阴唇。局部侵犯和淋巴结转移是主要的扩散方式。晚期有血行转移。

【诊疗过程】

(1) 询问患者的临床症状和婚姻月经史。最常见的表现是外阴瘙痒和肿块,其他有外阴疼痛、溃疡。肿物较大时可能引起排尿困难、出血等。腹股沟淋巴结转移时可出现外阴、下肢水肿。

(2) 需进行妇科查体:应仔细进行外阴肿物大小的测量,尤其对于肿瘤接近重要的中线结构(阴蒂、阴道、肛门)应测量和记录,甚至可采取局部拍照的方法记录,以协助后续放疗计划的制订。有文献报道高达22%的外阴癌患者伴有第二原发肿瘤,其中最常见为宫颈癌,因此必须进行宫颈检查。

(3) 一般身体检查:需特别关注腹股沟淋巴结的触诊。评估下肢的水肿情况。

(4) 外阴病灶的活检病理是诊断的金标准。外阴癌的90%~95%是鳞状细胞癌,好发于阴唇或前庭。其他类型有基底细胞癌、Paget病、汗腺癌、恶性黑色素瘤、前庭大腺癌、尿道旁腺癌等。

(5) 选择腹盆腔增强CT或MRI,尤其是MRI利于术前确定病变侵犯范围,协助制订放疗计划。B超利于判断腹股沟淋巴结转移情况。常规血液生化检查和尿常规检查及胸部X线检查。PET-CT利于区域淋巴结转移和血行播散远处转移的诊断。

(6) 对阴道和宫颈进行检查是必要的。这些区域有多灶性鳞状上皮内病变的可能。对疑似病变累及肛门者应行肛门和直肠检查。

(7) 治疗后疗效评价,定期随访,给予患者治疗后指导建议。

【临床关键点】

(1) 外阴癌占全身恶性肿瘤的1%,占妇科恶性肿瘤的5%左右。

(2) 外阴癌多发于中老年女性。

(3) 外阴癌的病因:肥胖、外阴白斑、外阴营养不良(如,硬化性苔藓)、HPV感染、吸烟、免疫抑制、宫颈癌病史等。

(4) 外阴癌发病部位:位于大、小阴唇的外阴癌占75%~80%,其次在阴蒂区和会阴区。5%是多中心。

(5) 外阴癌以原发性鳞状上皮癌为主。

(6) 外阴癌局部侵犯至阴道、尿道、膀胱、直肠等,出现外阴疼痛及瘙痒、阴道溃烂、感染、尿频、尿痛、排尿烧灼感和排尿困难等症状。

(7) 腹股沟和盆腔是常见的淋巴结转移部位。晚期有血行转移。

临床病例

患者女性,71岁,因外阴肿物6个月,伴疼痛4个月就诊。6个月前发现外阴肿物,约1cm×1cm,2个月后开始出现外阴肿物疼痛,局部略红肿。门诊检查发现右侧大阴唇近中线处肿物2cm,局部活检病理:浅表浸润性鳞癌(深度小于0.1cm)。行“扩大的外阴局部切



除+单纯外阴切除术”和“双侧腹股沟浅层淋巴结清扫术”。术中见外阴肿物位于阴蒂右侧,直径约2cm,无破溃,距离尿道口1.5cm。术后病理:外阴高中分化鳞癌(最大径约1.7cm),侵及间质(最深约3mm),上下切缘、内外侧切缘及底切缘未见癌;淋巴结显慢性炎,未见转移癌(左侧腹股沟0/5,右侧腹股沟0/3)。术后定期复查。3个月后发现右侧腹股沟肿大淋巴结,直径约2cm,行“右侧腹股沟淋巴结切除术”,术后病理:右侧腹股沟淋巴结转移性鳞癌。查体:双侧腹股沟呈术后改变,未触及肿大淋巴结。心肺听诊(-),腹平软,肝脾肋下未及,全腹无压痛、反跳痛,双下肢无水肿。外阴术后改变,腹股沟区伤口愈合良好。

【问题1】什么是外阴癌的分期和影响预后的因素?

思路1:外阴癌使用的是美国癌症联合委员会(AJCC)和国际妇产科联合会(FIGO)分期系统。它是临床和手术/病理系统的混合分期,单纯临床分期可能导致30%的淋巴结微转移漏诊。现有的分期系统需要完全的腹股沟淋巴结清扫术,而为避免完全腹股沟淋巴结清扫术带来的急性并发症(例如,伤口裂开、感染、淋巴水肿),现在腹股沟前哨淋巴结活检术的应用越来越多。因此,可以通过影像学(PET-CT、MRI)术前协助分期诊断及选择清扫术式。根据病人第一次手术的情况,最初的分期是FIGO I B期。

思路2:影响外阴癌预后的因素包括原发肿瘤的大小及其局部扩展和浸润深度;单侧或双侧淋巴结受累情况;淋巴血管间隙的侵犯;手术切缘距肿瘤距离等;此病人的术后病理没有详细描述病灶距手术切缘的距离。

【问题2】什么是外阴癌的常见病理类型?

思路1:外阴癌的病理诊断是基本项目。近85%的外阴癌是鳞状细胞癌。其他比较常见的类型还有黑色素瘤、基底细胞样癌、腺癌等,神经内分泌癌和肉瘤罕见。

思路2:外阴癌的病理诊断要求在局麻下对原发肿瘤进行活检。

【问题3】什么是外阴癌的首选治疗和辅助治疗?

思路1:外阴癌治疗以手术为主。I及II期为早期,行局部扩大切除术及腹股沟淋巴结评估(经典的为腹股沟淋巴结清扫术),有术后高危因素者行术后辅助放、化疗;III及IV A期为局部进展期,首选手术,不能直接手术者可行术前放化疗。IV B期为晚期,建议行个体化放化疗。

思路2:T1和T2早期且病变不靠近中线结构的建议局部扩大切除术。若术前临床检查提示肿瘤已累及不能手术切除部位1cm以上时,建议术前放疗或化放疗。腹股沟淋巴结清扫术是外阴癌淋巴结评估的标准方法。腹股沟淋巴结清扫术需清扫腹股沟浅和腹股沟深两组淋巴结。有不少中心对I B、II期患者进行腹股沟前哨淋巴结活检术。此病人手术的腹股沟淋巴结清扫没有清扫深部,可能是短期内复发的原因。

知识点

前哨淋巴结(SLN)活检术指征:局限于一侧外阴直径<4cm的未感染的外阴癌,且无明显肿大腹股沟淋巴结,或者仅存在影像学诊断为正常形态淋巴结,且没有外阴手术史。最大的一项SLN研究:入组403例外阴鳞癌,直径<4cm,分为SLN阴性观察组(N=276)和SLN阳性或没有SLN进行腹股沟淋巴结清扫术组,随访35个月,SLN阴性组腹股沟淋巴结复发率3%,与既往报告的腹股沟淋巴结清扫术后复发率相似。但是中线病变建议双侧腹股沟淋巴结清扫术,SLN活检术可能对于疑似中线受累者有用。

【问题4】放射治疗在外阴癌治疗中的作用和地位

思路1:新辅助治疗包括术前放疗/术前放化疗,已是进展期外阴癌首选治疗手段。新辅助



治疗后临床考虑完全缓解者应再进行病理活检评估,若病理完全缓解则观察,若病理部分缓解则手术切除残留病灶,若不能手术者则继续观察待病情进展后再予药物治疗。

思路2:术后辅助放疗适用于高复发风险者,如:肿瘤直径 $>4\text{cm}$ 或者有淋巴结转移,脉管瘤栓,切缘 $<8\text{mm}$ 。其中近切缘是最强预测复发的因素。上述病人手术后没有描述距病灶切缘,且没有进行深部腹股沟淋巴结清扫,应考虑予以术后辅助治疗。

思路3:腹股沟区淋巴结是外阴癌常见的转移部位,多项研究表明: ≥ 2 个显微镜下淋巴结转移者或 ≥ 1 个包膜外淋巴结转移者行辅助放疗有获益,而单个显微镜下淋巴结转移者进行辅助放疗是有争议的,2014年Astro会议上美国报告420例病人的资料认为单个淋巴结转移者进行放疗可以提高生存率;没有淋巴结转移者进行腹股沟淋巴结照射没有证据。对原发灶根治性手术切除且切缘阴性者可以只进行盆腔及腹股沟淋巴结的照射,以降低并发症。对于有病理证实淋巴结转移者倾向于进行双侧腹股沟及盆腔放疗。

思路4:对不能切除或不能耐受手术的外阴癌患者可行根治性放化疗。

【问题5】如何设计外阴癌的放射治疗照射野?

思路1:外阴癌的放疗需制订个体化剂量方案,主要考虑病变范围和病人对放疗的耐受程度。可选择常规放疗、三维适形放疗或调强放疗技术。常规放疗中腹股沟区应选择直线加速器电子束和低能X射线混合照射,对外阴浅表病变用适当能量的电子束加补偿物照射,盆腔区选择高能X射线照射。对亚临床病灶,放疗剂量一般 50Gy 左右,有残存瘤区剂量一般 60Gy ;根治性放疗剂量为 $60\sim 65\text{Gy}$ 。

思路2:常规放疗技术采用前后对穿照射,上界为髂内外汇合成髂总处,若怀疑或证实髂内外淋巴结转移则上扩至 $L_{4,5}$ 间隙;下界包全整个外阴或在肿瘤下方(以位置较低者为主);两侧界前野为股骨大转子外侧,后野为真骨盆外放 2cm 。宽前野与窄后野对穿,较宽边界为前野,较窄边界为后野。

思路3:调强放疗技术能减少剂量到股骨头颈、小肠、直肠、膀胱。同步化疗者,放疗也可以减少骨髓剂量,降低血液学毒性。

此病人用 6MV-X 线采用IMRT(Rapid-Arc)技术照射双侧腹股沟淋巴引流区及右侧髂外、右侧闭孔及右侧部分髂总淋巴引流区(图33-1),剂量 $50\text{Gy}/25\text{f}/5\text{w}$ 。用电子线补充右侧腹股沟剂量至 60Gy ,放疗期间患者出现RTOG-1级皮肤黏膜反应、RTOG-1级下消化道反应,放疗后随访3年未见复发及转移。

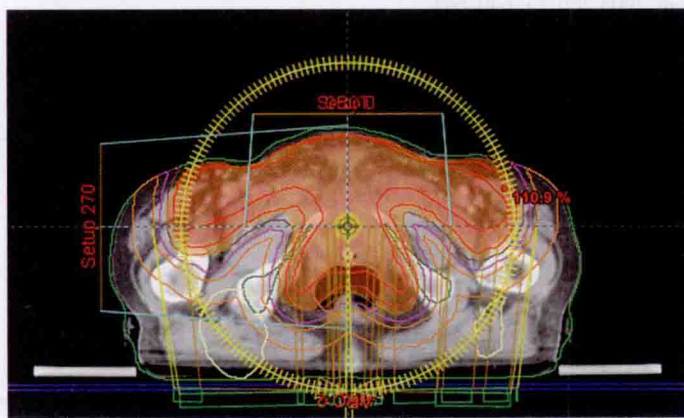


图 33-1 外阴癌调强放射治疗剂量分布

【问题6】外阴癌放疗的常见副作用包括哪些?

思路1:外阴癌放疗最常见的急性反应是外阴区和照射的腹股沟区皮肤的反应,一般在放疗



3 周左右开始,常规放疗时,许多病人由于湿性反应暂时中断治疗。其他急性反应还包括腹泻、尿频、尿急等,血液毒性在同步化疗时多见。应用调强放射治疗后,急性反应减少。

思路 2: 外阴癌放疗后常见的迟发反应包括皮肤萎缩、干燥,血管扩张、纤维化,部分有阴道狭窄,也有股骨头坏死和股骨颈骨折的报道,要求对股骨头和股骨颈剂量限制在 45Gy 以下。

【问题 7】外阴癌治疗后的随访和生存率?

思路 1: 外阴癌手术放疗后的随访是非常重要的内容,一般在放疗后 2 周进行第一次随访,主要了解放疗后的反应情况,指导病人进行阴道外阴的功能保护。以后在 2 年内建议每 3 个月进行随访,以后可以适当延长至 4~6 个月,5 年后建议至少每年 1 次随访。随访检查内容包括常规外阴阴道检查、血液生化项目、肿瘤标记物特别是 SCC 和 CA125、腹股沟超声,选择性进行胸片和腹盆腔 CT。

思路 2: 外阴癌的局部和区域未控是病人的主要死亡原因,病灶仅局限于外阴的病人治疗后的 5 年总生存率可达 80%~90%,而有局部和区域淋巴结转移者,生存率为 45%~50%,单侧腹股沟淋巴结转移和单个淋巴结转移者预后明显好于双侧淋巴结转移和多个淋巴结转移者。有远处转移的病人,5 年生存率仅为 15%。

(张福泉)

参考文献

1. Gonzalez Bosquet J, Kinney WK, Russell AH, et al. Risk of occult inguinofemoral lymph node metastasis from squamous carcinoma of the vulva. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57(2): 419-424.
2. Geisler JP, Manahan KJ, Buller RE. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: avoiding primary exenteration. Gynecol Oncol, 2006, 100(1): 3-57.
3. Montana GS, Thomas GM, Moore DH, et al. Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 48(4): 1007-1013.
4. Moore DH, Ali S, Koh WJ, et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol, 2012, 124(3): 529-533.
5. Chan JK, Sugiyama V, Pham H, et al. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. Gynecol Oncol, 2007, 104(3): 636-641.
6. Kunos C, Simpkins F, Gibbons H, et al. Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol, 2009, 114(3): 537-546.
7. Gerszten K, Selvaraj RN, Kelley J, et al. Preoperative chemoradiation for locally advanced carcinoma of the vulva. Obstet Gynecol, 2005, 99(3): 640-644.

附录

外阴癌 2010/FIGO 2008 分期

原发肿瘤(T)		
TNM	FIGO	
Tx		原发肿瘤不能被评估
T0		没有原发肿瘤的证据
Tis*		原位癌(表皮内癌)
T1a	I A	肿瘤局限于外阴和(或)会阴,肿物直径≤2cm,间质浸润深度≤1mm
T1b	I B	肿瘤局限于外阴和(或)会阴,肿物直径>2cm,或任何肿瘤大小但间质浸润深度>1cm



续表

T2**	II	任何肿瘤大小,但病变蔓延至以下邻近结构:下 1/3 尿道、下 1/3 阴道、肛门
T3***	IV A	任何肿瘤大小,但病变蔓延至以下结构:上 2/3 尿道、上 2/3 阴道、膀胱黏膜、直肠黏膜,或骨盆固定
区域淋巴结(N)		
Nx		区域淋巴结不能被评估
N0		没有区域淋巴结转移
N1		1 个或 2 个区域淋巴结转移且符合以下特征
N1a	III A	转移淋巴结直径均<5mm
N1b	III A	1 个转移淋巴结,且直径≥5mm
N2	III B	区域淋巴结转移且符合以下特征
N2a	III B	≥3 个区域淋巴结转移,且直径均<5mm
N2b	III B	≥2 个区域淋巴结转移,且直径均≥5mm
N2c	III C	淋巴结转移伴包膜外受侵
N3	IV A	固定或伴溃疡的区域淋巴结转移
远处转移(M)		
M0		没有远处转移
M1	IV B	远处转移(包括盆腔淋巴结转移)

* FIGO 不再有 0 分期(Tis)。

** FIGO 分为 T2/T3,而 TNM 中分为 T2。

*** FIGO 分为 T4,而 TNM 中分为 T3

第三十四章 近距离治疗

第一节 组织间近距离治疗

近距离治疗是指利用带有包壳的密封放射源直接放置到肿瘤附近对肿瘤进行放射治疗。放射源可以通过人体腔道(如子宫、阴道、食管、气管等)或通过针及导管植入到肿瘤所在器官(如乳腺、头颈、前列腺和皮肤)进行治疗。事实上,近距离治疗可以应用于大部分肿瘤的治疗,既可以作为单纯治疗,也可以联合外照射。

近距离治疗的优势包括:放射源中心区域剂量高度集中,并随着距离增加呈平方反比关系,可精确地锁定肿瘤靶区位置,并在治疗过程中确保治疗区域位置不变。而外照射具有治疗过程中靶区位置移动和每次摆位出现误差的特征。近距离治疗的主要操作是插植针到肿瘤靶区,这一过程需要技术娴熟的医师方可实现。

近距离治疗包括:腔内照射、组织间照射、管内照射和血管内照射。早期临床近距离治疗使用的放射源是镭源,由于镭放射源半衰期过长和不易于防护,被后来的铯放射源取代,并出现了后装近距离治疗的概念。后装是指利用模板将导管或针排布在肿瘤靶区,之后将放射源通过导管或针输送到治疗区域对肿瘤进行治疗。早期后装系统是手动的,典型的例子是¹⁹²铱导丝线源技术。早期的后装放射源主要是⁶⁰钴和¹³⁷铯,之后逐渐被高剂量率或脉冲剂量率近距离¹⁹²铱源取代。

近距离治疗根据放射源的能量划分为:低剂量率:2~4Gy/h;中等剂量率:4~12Gy/h;高剂量率:≥12Gy/h。

本节以前列腺癌为例讲述组织间近距离治疗。目前,前列腺癌的治疗可分为前列腺癌根治术、内分泌治疗、放射治疗、化学治疗、观察与等待等治疗方法。根据前列腺癌的进展情况以及患者的身体状况综合决定治疗方案。

临床病例

患者男,80岁,干部,因进行性排尿困难,表现为尿线细、射程短、尿流缓慢、尿流中断、尿后滴沥、排尿不尽、排尿费力,伴尿频、尿急、夜尿增多就诊。

查体:一般情况中,KPS 80分,身高170cm,体重70kg。经直肠指诊可及前列腺表面直径1.0cm肿大结节,质中,活动欠佳,无压疼。

血清学:PSA 8ng/ml。经直肠活检病理:前列腺腺癌,Gleason评分2+3=5分。

门诊化验及辅助检查

该患者在门诊进行了增强MRI、经直肠超声、盆腔增强CT、心电图、腹部超声以及生物化学检查、PSA、血常规等。

盆腔MRI显示:前列腺体积增大,中央带信号不均匀,外周带变薄。左侧外周带可见不规则的低信号结节影,向后突出,约15.8mm×12.1mm,DWI呈高信号,增强扫描时不均匀强化,局部包膜欠完整。精囊腺内见8.8mm×7.6mm长T1T2信号影,边界清晰,增强扫描未见异常。盆腔未见肿大淋巴结。

盆腔CT显示:前列腺大小约38.9mm×44.8mm×40.4mm,内部密度不均匀,见线条状、条状钙化,增强扫描中央带强化不均匀,略呈结节状,左侧外周带似见片状稍高强化灶。盆



腔未见肿大淋巴结和积液。

经直肠超声显示:前列腺横径40mm,上下斜径39mm,内腺37mm×39mm。内腺增大,前列腺轮廓清晰,外腺回声明显减低,范围10mm×14mm,其内可见较丰富的血流信号。

经直肠病理活检报告:前列腺腺癌,Gleason(2+3),肿瘤细胞CK5/6(-)P504s(++).

住院后治疗

该患者住院后经多学科联合会诊查房讨论,诊断为早期前列腺癌,T2N0M0,属于低危组。

【问题1】前列腺癌如何进行治疗决策?

美国近距离治疗学会根据NCCN治疗指南将前列腺癌分为:低危组、中危组和高危组。

低危组定义:Gleason score ≤ 6 , PSA $< 10\text{ng/ml}$, 和临床肿瘤分期为:T1, T2a。

中危组定义:Gleason score 7, 或者 PSA $> 10\text{ng/ml}$, 或临床肿瘤分期为 T2b, T2c。

高危组定义:Gleason score 8~10, 或者 PSA $> 20\text{ng/ml}$, 或临床肿瘤分期为:T3a。

1. 治疗选择

低危组:低危组治疗使用单纯永久性前列腺近距离放疗(permanent prostate brachytherapy, PPB)即可。没有必要联合外照射或内分泌治疗。当前列腺体积较大或PSA升高很快时可以考虑联合内分泌治疗,目的是降低前列腺体积。PPB后建议进行剂量评估。

中危组:中危组危险因素包括包膜受累、精囊侵犯或者隐匿性淋巴结转移。中危组具有以上3个危险因素之一者,可行单纯PPB治疗。RTOG0232目前正进行PPB单纯或联合外照射的随机研究。已发表的最大一组中危组单纯PPB随访结果,8年生物化学控制率为70%。术后剂量评估 ^{125}I 粒子D90 $> 130\text{Gy}$ 或 ^{103}Pd 粒子 $> 115\text{Gy}$,8年PSA无复发生存率93%~93%。最近144例中危组接受单纯PPB,12年疾病特异生存和无生物化学复发率为100%和96%。因此,粒子治疗术后剂量评估十分关键。

高危组:高危组外照射联合内分泌治疗随机研究结果已经证实联合组具有优势。高危组特征为临床隐匿性转移超出了PPB杀伤范围。早期单纯PPB治疗高危前列腺结果与当前研究结果比较预后较差。因此,高危组治疗标准应该为PPB联合外照射。单中心、多中心回顾分析均提示PPB联合外照射在局部控制率和无转移生存方面均具有优势。因此,高危组治疗尽管尚没有随机研究,应该推荐外照射、PPB和内分泌的综合治疗。

2. 精囊受累 精囊受累的标准治疗目前尚不清楚,对于高危组,精囊应该为外照射或PPB共同的靶区。精囊粒子植入是可行的,可以实现高剂量,但是因精囊形状不规则,剂量分布变异很大,因此,精囊受累的应加外照射,不建议行粒子植入治疗。

【问题2】如何决定前列腺癌患者的治疗策略?

思路1:前列腺癌治疗决策需要综合患者的肿瘤分期,有无紧急手术情况(大出血和排尿困难等),以及患者的身体条件和治疗意愿。前列腺癌患者一般年龄偏大,建议治疗选择应该更倾向于无创或微创治疗。

思路2:伴随严重的内科合并症、无法耐受手术或者拒绝手术的患者,均需在治疗决策中加以考虑。

思路3:前列腺癌治疗的目的是提高生存期和器官功能保全。肿瘤分期是治疗决策的主要考虑因素,根据患者意愿,该患者希望采取非手术方法治疗。

知识点

非手术切除病变的评估和情形

不可手术切除病变包括目前手术技术条件下,不易获得阴性切缘的病变;以及肿瘤侵



犯范围广泛,通过手术切除不能使患者在生存或局部控制上获益和导致器官功能严重受损或丧失的情形。当然,对某一具体的患者而言,这些情况并不是手术的绝对禁忌证。

对前列腺癌而言,T3 肿瘤侵犯前列腺包膜、精囊和盆腔淋巴结转移者属于不可手术切除。

根据肿瘤分期和患者意愿,确定治疗方案为经直肠超声引导放射性¹²⁵I 碘粒子植入治疗。治疗期间,给予营养支持、保护肠道黏膜和会阴部皮肤等。

【问题3】近距离放疗技术有哪些? 近距离放疗范围和剂量如何确定?

常用的近距离放疗技术有高剂量率插植技术和低剂量率永久植入治疗技术。

1. 高剂量率插植一般是利用后装技术,经会阴部插植导管,通常为 14 根,术中采集影像,适时计划,之后进行照射。此种方案适合患者短期住院,一般为 1 天。高剂量率(high-dose-rate, HDR) 近距离治疗常用于剂量提升,通常是在外放疗常规分割治疗 36 ~ 50Gy 之后给予 1 ~ 6 次照射。HDR 单纯治疗,分割为 3 ~ 6 次照射。近十年的治疗趋势是分割次数少,单次剂量大。由于超声引导计划系统的问世,单次大剂量得以实现。主要适用于早期前列腺癌治疗。

2. 低剂量率组织间永久植入一般是利用经直肠超声引导技术,结合模板固定,一次性将放射性¹²⁵I 碘或¹⁰³Pd 钯粒子植入到前列腺靶区。这种方案适用于门诊患者治疗,采用硬膜外麻醉。适用于早期前列腺癌治疗,体积小于 50cc。

¹²⁵I 粒子处方剂量根据治疗目的决定,通常给予 145Gy,需要联合外照射时处方剂量为 110Gy。外照射 45 ~ 50Gy,间隔 1 个月后进行。

3. ¹²⁵I 粒子术后 1 个月盆腔 CT 扫描,对前列腺进行剂量验证。扫描条件:层厚 5mm。尽量保证体位、扫描范围和条件与粒子治疗前计划时一致。

【问题4】前列腺癌近距离治疗如何实施?

思路1:放射性粒子植入全过程包括肠道准备、前列腺体积测定、体位固定、前列腺靶区确定、术中计划制订与优化、植入粒子、术后质量控制和质量保证、疗效评价、随访等。

思路2:放射性粒子治疗准备工作十分重要,涉及近距离治疗能否顺利完成以及患者晚期副作用和生活质量。包括治疗前知情同意、身体条件准备和合并症处理等。

治疗前需要明确告知患者治疗的目的,治疗中会出现的急性放疗反应和晚反应组织损伤表现,是否需要合并同期内分泌治疗等。交代疗前、疗中和疗后需要注意的事项。年轻男性患者需要告知治疗期间和治疗后 2 ~ 3 年内避免生育;有条件患者可以在治疗前进行生殖细胞储备。

预知和预防尿潴留发生的可能性和采取相应的防范措施很有必要,并与患者进行沟通和签署知情同意书。有些患者原发肿瘤巨大,破坏和占据尿道,导致排尿困难,治疗时症状可进一步加重,必要时需先行尿道插管。

治疗前需要肠道准备和处理。建议患者在放疗前就诊于肛肠专科,如有必要治疗痔疮,1 ~ 2 周创面愈合后开始治疗。如果患者曾行经尿道旋切术,最好间隔半年。

治疗前需要处理严重内科合并症,治疗已经存在的肿瘤合并感染、出血等情形,使患者达到能够耐受放疗的条件。

纠正治疗前存在的营养不良状态,做好营养支持准备工作。

思路3:与 IMRT 技术相比,近距离放射治疗有物理剂量分布的优势,可提高肿瘤局部控制,减少正常组织损伤,是早期前列腺癌标准治疗技术。治疗时间短,患者易于耐受。



知识

正常组织剂量限制

HDR 剂量分割方式不尽相同,表 34-1 列举了多个 HDR 治疗中心建议的正常组织剂量限值,以供参考。

LDR 照射的正常组织剂量要求:直肠 30% 体积限制在 100Gy 以内,20% 体积限制在 150Gy 以内,10% 体积限制在 200Gy 以内。尿道剂量 V100 限制在处方剂量的 130% 以内。

表 34-1 目前 HDR 剂量分割方案

治疗中心	剂量分割方案	膀胱	尿道	直肠
MSKCC	补量 7Gy×3 单纯 9.5Gy×4 挽救 8Gy×4		<120% 处方剂量	$D_2 < 70\%$
CUSF	补量 15Gy×1 单纯 10.5Gy×3 挽救 8Gy×4	$V_{75} < 1\text{cc}$	$V_{125} < 1\text{cc}$ $V_{150} = 0\text{cc}$	$V_{75} < 1\text{cc}$
WBH	补量 10.5Gy×2 单纯 9.5Gy×4 (以前) 12~13.5Gy×2 (现在) 挽救 7Gy×4 联合热疗	无限值 (术中基于 TRUS 剂量计算)	$V_{90} < 90\%$ 处方剂量 $V_{115} < 1\%$ 处方剂量	$V_{75} < 1\%$ 处方剂量
TCC	补量 6Gy×2	<80% 处方剂量	<125% 处方剂量	外壁受照剂量 <80%
GW	补量 6.5Gy×3 单纯两程 6.5Gy×3	<100% 处方剂量	<110% 处方剂量	黏膜 <60% 外壁 <100%
Toronto	补量 15Gy×1	n/a	$D_{10} < 118\%$ Max <125%	$V_{80} < 0.5\text{cc}$
UCLA- CET	补量 6Gy×4 单纯 7.25Gy×6	90%~100% 膀胱壁 80% 膀胱体	联合 125% 所有 TUR 105% 单纯 110%	直肠壁 80% 直肠壁 80%~85%

注:cc,毫升;MSKCC, Memorial Sloan-Kettering Cancer center (纪念斯隆-凯特林癌症中心);CUSF, University of California San Francisco (加州大学旧金山分校);WBH, William Beaumont Hospital (威廉博蒙特医院);TCC, Texas Cancer Center (得克萨斯癌症中心);GW, Gamma West Brachytherapy (伽马西方近距离治疗);Toronto, University of Toronto (多伦多大学);UCLA-CET, University of California Los Angeles-California Endocurietherapy Cancer Center (加州大学洛杉矶分校-加利福尼亚激素治疗癌症中心); V_{80} , 80% 处方剂量覆盖的分割体积; V_{100} , 100% 处方剂量覆盖的分割体积; V_{115} , 115% 处方剂量覆盖的分割体积; V_{125} , 125% 处方剂量覆盖的分割体积; V_{150} , 150% 处方剂量覆盖的分割体积; D_{10} , 覆盖 10% 器官的最高剂量;TRUS, transrectal ultrasonography (经直肠前列腺 B 超);TUR, transurethral resection (经尿道切除术)

【问题 5】近距离治疗期间应注意什么?

思路 1: 肿瘤对治疗的反应

放射性粒子植入后一个月对患者进行剂量学验证,评估前列腺、直肠接受粒子照射剂量情况。CT 扫描,层厚 5mm。将影像传送到计算机治疗计划系统进行剂量计算,提供前列腺剂量分布体积直方图。

思路 2: 正常组织的放疗反应 (毒副作用) 包括两方面,即非血液学毒性和血液学毒性。

1. 急性直肠黏膜反应 照射野内的正常黏膜受到一定剂量的照射后,可表现为程度不等的充血、水肿、糜烂或伪膜形成,病人表现为直肠肿痛、腹泻等。严重时还会合并细菌感染。
2. 急性尿路刺激症状 如尿急、尿频常见,通常症状会随时间而消失。尿潴留发生率 <5%,



可以导尿解决。特殊情况下可长期留置尿管,间断性导尿好于长期留置导尿。据报道尿道狭窄发生率>15%,最常见的狭窄部位是尿道球膜部。前列腺 HDR 近距离放射治疗之后要避免行经尿道前列腺切除术(transurethral resection of prostate, TURP),但并不是绝对的禁忌证。HDR 近距离治疗后长期尿失禁极为罕见,发生率<2%。

3. HDR 联合外照射后可出现暂时性直肠刺激症状,如里急后重或大便次数增多。晚期可能发生直肠出血,但通常没有临床意义。严重并发症如直肠痿,极为罕见,发生率<1%。勃起功能障碍发生率大约 40%,其中 80% 的患者药物治疗有效。HDR 治疗完成后,要观察患者,评估急性反应,随后还要评估疾病和副反应状态。建议术后随访开始 2~3 年每年 2 次,以后每年至少一次。评估应包括 PSA、直肠指检、泌尿系统、直肠毒性反应和性功能评价。应建议患者在没有仔细考虑风险和获益时尽量避免泌尿仪器使用或直肠活检。

4. 放射性皮肤反应 会阴部皮肤潮湿、娇嫩容易出现放射性反应。

5. 每 3 个月复查血象、肝功能,特别是放疗联合内分泌治疗时。

目前,美国近距离治疗协会(American Brachytherapy Society, ABC)推荐使用 Phoenix 定义的生化失败,但也承认 PSA 的评估需要个体化。应告知患者 HDR 近距离治疗后,PSA 有暂时升高(PSA 反弹)并不少见。

思路 3:当患者决定行 HDR 治疗,需要住院和适当的疼痛治疗,如口服、硬膜外或静脉给药,常规措施预防深静脉血栓。如果是多次 HDR 治疗,最好每次 HDR 治疗完成时间<24 小时,以减少血栓形成和感染的风险,减少患者的不适感。据报道,分次治疗中出现导管移位是出现失误的重要来源。每次治疗前检查和测量导管位置是非常重要的,但这并不能说明导管位置无误。治疗前,透视或 CT 影像用于验证每个导管的深度是否恰当。植入金标可以用来帮助评估导管位移的程度。经治医师应使导管位置实现重复性好,如果导管位置重复性不好,就要基于此时导管的位置,重新制订治疗计划。如果新的治疗计划不满意,可能需要修改、推迟或重新安排治疗。每次 HDR 近距离治疗前,一定要通过照片和(或)直接询问的方式再次确认患者的身份、治疗日期、放射源活度、总治疗时间和处方剂量。HDR 后装机的输送管必须正确连接到每个近距离治疗导管上,并最终由治疗医生和物理师共同确认无误才可开始治疗。治疗前用假源检查输送管、治疗导管是否通畅后才能开始治疗。治疗时应有摄像头实时观察患者。整个治疗过程中物理师必须在场。按照美国核管理委员会和国家规定,放射肿瘤专家必须监督治疗。治疗结束后必须检查治疗室和病人,确保放射源已经正确地收回。

【问题 6】近距离放射治疗过程中如何进行质量控制?

思路:近距离治疗实施是一个严格的质控过程,在执行前需要进剂量验证,符合要求后方可进行。必须确保 DVH 计算参数达到精度要求。预期值是 $V_{100}>95\%$,处方剂量要覆盖至少 90% 以上的靶体积 [$V_{100}>90\%$ (V_{100} =分次体积接受 100% 的处方剂量)]。此外,相对于 PTV 处方剂量等剂量线的 50%、100%、110%、120% 和 150% 也用于治疗计划的评价。剂量计划通常是由医生、剂量师和物理师共同制订的,之后由治疗医师评价和批准。还需另一位物理师进行独立全面的审核,包括审核患者身份、治疗日期、总驻留时间、处方剂量、导管位置、剂量范围以及正常组织所受剂量等。

【问题 7】患者治疗结束,应对患者告知哪些内容?

思路 1:疗效和毒副作用评估

应告知患者和家属是否有肿瘤残存,正常组织损伤严重程度评估,估计预后,急性正常组织损伤持续时间,可能的晚反应组织损伤出现时间,是否会有尿道狭窄的可能以及预防和紧急情况下处理措施。

思路 2:随访

肿瘤治疗是不断积累经验的过程,需要对疗效和正常组织损伤进行长期随访,获得生存数



据和失败模式。需要告知患者随访时间、频次,以及随访中需要注意的特殊事项,是否需要进一步的治疗措施。一般要求治疗后2年内每3个月复查一次,3~5年内每半年复查一次,5年以后每年复查一次。

知识扩张或延伸问题

【问题8】影响预后因素?

思路1:

1. 年龄 一般而言,年老患者预后好于年轻患者。
2. 原发肿瘤 随着T分期的升高以及肿瘤负荷的增加,肿瘤的局部控制率和治愈率明显下降。
3. 淋巴结转移与远地转移呈正相关。
4. 放疗分割方式。

思路2:20世纪70~80年代针对前列腺癌开展了大量的改变剂量模式、剂量分割模式的临床研究,已经有多次荟萃分析证实了改变分割模式能够提高前列腺癌放射治疗疗效。

【问题9】其他期别前列腺癌治疗原则是什么?

思路1:对于早期前列腺癌患者可采用根治性治疗方法,能够治愈早期前列腺癌的方法有放射性粒子植入、根治性前列腺切除术、根治性外放射治疗。

放射性粒子植入的适应证应满足以下3个条件:①PSA<10ng/ml;②Gleason评分为2~6;③临床分期为T1~T2a期。

根治性前列腺切除术的适应证应满足以下4个条件:①PSA<10~20ng/ml;②Gleason评分≤7;③临床分期T1~T2c;④预期寿命≥10年的患者。

根治性放疗适合于局限性前列腺癌患者。主要采用三维适形放疗和调强适形放疗等技术。此外,外放射治疗还可用于根治性前列腺切除术后病理为pT3~4、精囊受侵、切缘阳性或术后PSA持续升高患者的辅助性治疗,也可用于晚期或转移性前列腺癌患者的姑息性治疗。

对于中期前列腺癌患者应采用综合治疗方法,如手术+放疗、内分泌治疗+放疗等。

思路2:前列腺癌低剂量近距离治疗剂量

1. 放射性粒子治疗剂量 剂量选择:研究证实D90和V100与预后具有相关关系。根据既往发表的文章,¹²⁵I粒子植入术后D90为130~180Gy是可以接受的。D90<130Gy增加失败风险,D90为180~200Gy时并没有增加并发症。高危组前列腺癌治疗D90>180Gy时可以获益。

2. 放射性粒子活度选择 关于粒子活度、数目和总活度没有统一的共识。根据RTOG的临床研究,一般¹²⁵I粒子的活度范围为0.23~0.43mCi,¹⁰³Pd为1.0~2.0mCi。粒子活度过高时容易造成尿道和直肠的损伤。

3. 粒子治疗与外照射顺序 美国近距离治疗学会没有明确推荐外照射联合粒子植入的时间顺序。根据我们的经验是先进行放射性粒子植入为好。一是了解粒子植入治疗后质量,便于外照射时进行剂量调整,二是外照射可以造成纤维化,不容易进针。

4. 剂量评估 粒子治疗后的剂量评估十分重要。美国近距离治疗学会推荐粒子治疗后60天内进行即可以。CT验证最理想时间¹⁰³Pd粒子为16±4天,¹²⁵I粒子为30±7天。应该鼓励核磁与CT融合技术。术后剂量评估参数包括:前列腺(D90、V100、V150),尿道(UV150、UV5、UV30)和直肠(RV100)。

思路3:随访

推荐术后定期直肠指检和血液PSA检查。美国近距离治疗学会倾向于利用Phoenix关于前



列腺癌治疗失败的定义:治疗后 PSA 到达最低点后再升高 2ng/ml 后认为失败。

(王俊杰)

第二节 腔内近距离治疗

腔内近距离放疗是用一个或几个密封放射源,通过特殊的施源器插入人体自然管腔内,对局部病灶进行高剂量照射的方法,血管内照射属于腔内照射的范畴,应用卵圆体或敷贴照射阴道内肿瘤也属于腔内治疗。腔内照射可以用线源、点源或移动源。宫颈癌的近距离照射有很长的历史而且有很好的效果。由于宫颈和子宫的特殊解剖位置,适合施源器植入,使得放射源能贴近肿瘤区给予肿瘤较高的能量。根据近距离放疗的平方反比规律,靶区能得到很高剂量,随着距离放射源距离增加,剂量快速跌落,能较好地保护周围正常组织。因此,腔内放疗主要用于治疗宫颈癌,成为宫颈癌根治性放疗不可缺少的部分。其他腔内病灶如气管支气管内肿瘤、食道癌、阴道肿瘤、胆管癌等,也可应用腔内放疗,本节主要以宫颈癌为例介绍常规腔内放疗。

【诊疗过程】

- (1) 需要明确病灶的具体位置、大小、病理情况。
- (2) 需要明确周围正常器官与病灶的相互关系,特别是一些辐射敏感器官如小肠等与病灶的关系。
- (3) 根据病人局部解剖情况和病灶大小选择适当的施源器。
- (4) 选择适当的施源器植入方法。
- (5) 施源器植入后一定固定好,避免移动。
- (6) 植入施源器前后要对正常器官的位置做好标记,如宫颈癌腔内照射时植入的膀胱和直肠标记。
- (7) 每次治疗前均进行实时治疗计划设计。
- (8) 确定放射源活度、治疗时间。
- (9) 治疗后小心移除施源器,清点器具,确认不能遗留在病人体内。
- (10) 注意病人取出施源器后有无出血情况,必要时予以积极处理。

临床病例

患者女性,45岁,3个月前无明显诱因出现阴道不规则出血,呈洗肉水样,有酸臭异味,不伴瘙痒。有下腹隐痛。就诊当地医院查盆腔超声示:宫腔分离,宫颈肥大,宫颈后唇增厚伴后唇低回声(11mm×7mm)。行阴道镜检查发现宫颈有菜花样肿物,取活检病理示:中分化鳞状细胞癌。门诊查体:宫颈约直径4.0cm大小肿物,右侧宫旁浸润未达盆壁,左侧宫旁浸润近达盆壁,阴道后壁上1/3有累及,确定为宫颈癌FIGO分期Ⅱb期。查胸、腹、盆腔增强CT和盆腔MRI检查(图34-1),均考虑为宫颈癌,未发现远处转移。现为行放疗和同步化疗收入放疗科。检查:外阴(-);阴道后壁上1/3有肿瘤累及;宫颈肿物直径4.0cm,呈火山口样;子宫中位、正常大小、固定;右侧宫旁浸润超过1/2,左侧宫旁浸润超过2/3。治疗方案:根治性放疗加同步增敏化疗。外照射采用三维适形技术,给予CTV 50.4Gy,每周予以顺铂40mg/m²增敏化疗,共给予6次。外照射3周后,病人出血停止,开始应用腔内放疗,每周一次,每次治疗均进行实时治疗计划设计,A点剂量每次6Gy,内照射当天不进行外照射。外照射结束后,每周给予2次内照射。内照射5次后,A点剂量为30Gy。进行妇科检查,看局部肿瘤退缩情况和放疗反应,肿瘤基本消失,宫颈表面充血反应,有伪膜附着。治疗结束,嘱病人1个月后来复诊检查。1个月后复查,病灶基本消失,3个月复查MRI,病灶消失。

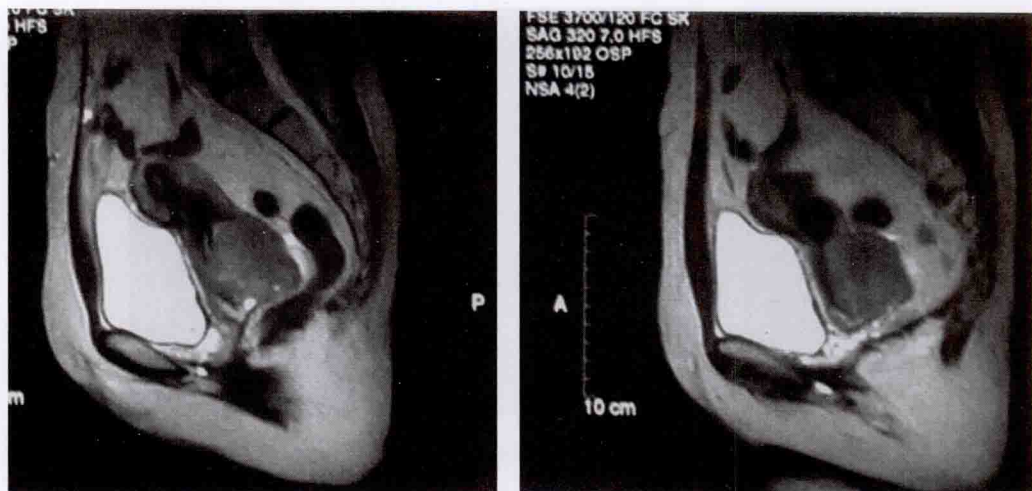


图 34-1 宫颈癌治疗前 MRI 表现(病灶直径约 4cm)(矢状位, T2WI)

【问题 1】宫颈癌进行腔内近距离放疗的操作过程应注意什么?

思路 1:腔内放疗是宫颈癌根治性放疗的重要组成部分,与外照射相配合时,一般在外照射 3 周左右开始,目的是通过外照射使肿块适当缩小,便于内照射时高剂量分布能包绕肿瘤区,大于 6cm 和偏心性肿瘤,腔内照射时高剂量曲线不能完全包绕 GTV。另一方面,外照射后肿瘤出血减少,便于内照射时施源器的植入。对于个别年龄较大或阴道狭窄的病人,建议内照射尽可能早开始,以避免外照射后阴道狭窄使施源器不能植入到位。

思路 2:腔内放疗施源器的植入和固定是对技术要求较高的操作,在施源器植入前一定要检查病人,至少进行双合诊,了解子宫位置、肿瘤扩展情况和阴道情况,同时结合病人的影像学资料如 MRI 和 CT 进行判断,了解病人病灶情况,选择合适的施源器。

思路 3:用探针探宫腔的深度后,要结合病人的 MRI 和 CT 进行分析,确定源驻留位置。首次植入施源器固定后,最好进行 CT 扫描,了解施源器的位置是否合适,特别是宫腔管是否穿子宫体,是否贴近小肠。图 34-2 显示的是宫腔施源器穿子宫腔,贴近小肠位置。

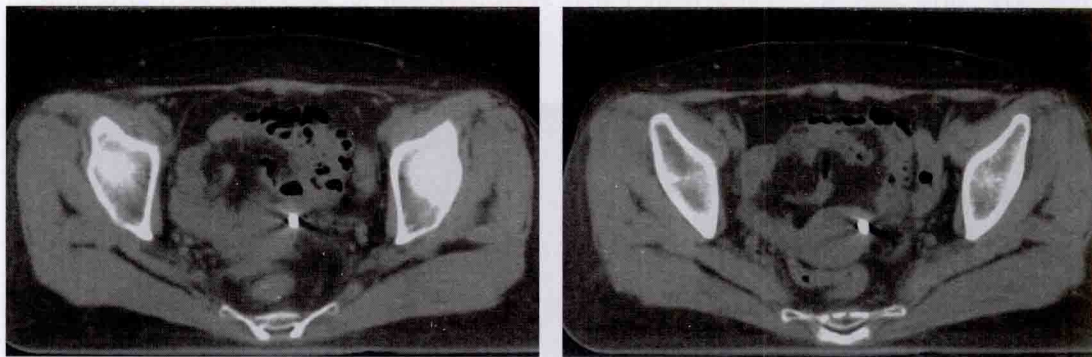


图 34-2 宫颈癌腔内施源器穿子宫腔示意图,箭头指示为穿出的施源器

【问题 2】如何理解宫颈癌腔内放射治疗的剂量参考点?

思路 1:宫颈癌腔内放疗有两组三个施源器,即一个宫腔管,两个阴道卵圆体或阴道管。三个施源器在空间的合理组合,能取得适合宫颈肿瘤局部侵犯范围的比较理想的高剂量分布。因此,原则上,标准的宫颈癌腔内照射每次治疗应该三个施源器同时植入,如图 34-3 和图 34-4 示。



图 34-3 宫颈癌腔内放疗施源器重建正侧位定位图

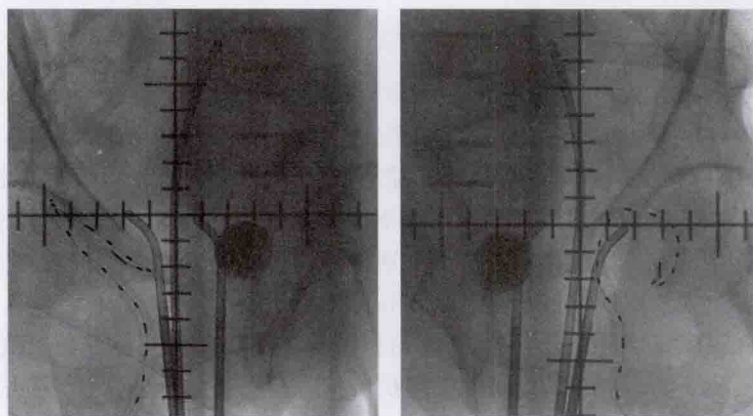


图 34-4 宫颈癌腔内放疗施源器重建双斜位正交(45°,315°)定位图

思路2:宫颈癌的腔内放疗是腔内放疗的特例,剂量梯度变化更明显,由宫腔管和阴道管组成的剂量分布曲线在正面即前后方向呈梨形,侧面呈香蕉形,形态的“胖瘦”取决于源的排列和强度,如图 34-5 示。目的是能给予靶区较高的剂量分布,周围危及器官得到相应的保护。

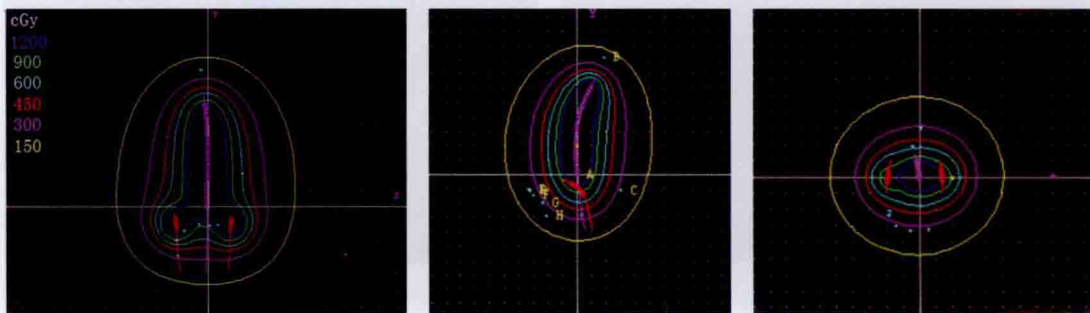


图 34-5 宫颈癌腔内放疗剂量分布图(正位,侧位和轴位)

思路3:目前临床常用的宫颈癌腔内放疗以 ICRU38 号报告规定的剂量学要求进行。剂量参考点主要是 A 点和 B 点。A 点为宫颈口上 2cm,宫腔轴线旁 2cm 的位置,代表宫颈肿瘤的剂量, B 点为过 A 点横截面距宫腔轴线 5cm 处,代表闭孔淋巴结的剂量。A 点自产生以来一直为临床医生所接受,尽管认识到宫颈癌的腔内放疗的剂量梯度有很大变化,选择任一参考点不能代表



整个剂量分布的优劣,但 A 点对于宫颈癌有特殊意义。完整的剂量资料应包含直肠、膀胱、肛门、宫底、宫颈口及腹主动脉旁、髂总淋巴结的剂量。

思路 4:植入施源器后应当在模拟机下定位,拍摄正侧位定位片或正交定位片确定 A 点、B 点和危及器官参考点在空间的位置,如图 34-3 和 34-4,进行治疗计划的设计。盆腔淋巴结参考点的确定,是在 AP 片上按照淋巴引流形成一个梯形的结构,代表髂淋巴结和下腹主动脉淋巴结的剂量。

知识点

宫颈癌腔内放疗剂量学系统

比较著名的有斯德哥尔摩系统、巴黎系统、曼彻斯特系统和氟莱彻系统。

治疗报告用镭的量(mg)和治疗时间(hour)表示。

斯德哥尔摩系统的特点是使用较高强度的放射源,分次照射,宫腔管为串联的镭源,有 20mm、40mm、60mm 和 80mm 长的宫腔管,源强度为 53~88mgRa。阴道容器为平的或扁平的盒状,源强度为 60~80mgRa,典型的治疗模式是:治疗 2~3 次,每次间隔 3 周,每次治疗时间为 27~30 小时。

巴黎系统的特点是应用低强度放射源连续照射,宫腔管为同样串联的镭源,阴道容器为 3 个独立的容器,分别排列在两侧穹隆和宫颈口处,总治疗时间要 6~8 天。

曼彻斯特系统形成于 20 世纪 30 年代,在巴黎系统的基础上发展起来,主要特点是确定了 A、B 点为剂量参考点。A 点为宫颈口上 2cm,宫腔轴线旁 2cm 的位置,B 点为过 A 点横截面距宫腔轴线 5cm 处。治疗方式为两次照射,每次约 72 小时,间隔 1 周,照射总时间约 140 小时,使 A 点的总剂量达到 8000Ra。

氟莱彻系统是在曼彻斯特系统基础上的改进,确定了盆腔淋巴结的参考点和剂量,确定了膀胱直肠的参考点和耐受剂量,宫腔管和阴道卵圆体可分别独立放置,1963 年再改进成为现代后装技术的基础。

【问题 3】在宫颈癌腔内放疗时如何确定危及器官?

思路 1:宫颈癌腔内治疗的危及器官主要有直肠、膀胱、小肠以及阴道等。目前在常规腔内放疗时,危及器官的剂量确定大部分仍以点剂量确定。随着三维影像为基础的近距离治疗计划的引入,开始对危及器官进行体积剂量研究,也可应用 DVH 进行评估。

思路 2:膀胱参考点

主要以膀胱三角区的剂量来确定。在施源器植入前,应用 Foley 尿管,插入尿道后,注入 5~7 毫升造影剂,向下拉至尿道口处,通过获取正侧位片或双斜位正交片,三维重建获得,如图 34-3 所示。大部分研究发现实际的膀胱剂量比膀胱参考点确定的剂量高。

思路 3:直肠参考点

通过直肠内插入带标记的导管或导丝来确定,如图 34-3 所示。直肠参考点的剂量与施源器位置密切相关。但由于每次插入的导管或导丝在直肠内的贴近黏膜的位置变化,实际临床应用中,直肠参考点的剂量变化很大,并不能准确代表直肠的剂量。

思路 4:阴道参考点

目前尚不统一,大部分在阴道施源器水平,卵圆体表面外 0.5cm 的位置。



知识点

如何理解 ICRU38 号报告规定的宫颈癌腔内放射治疗的剂量参考体积

1. 治疗体积 指由放疗医师确定的至少接受一定处方剂量的体积,此剂量按照临床要求可以是根治或姑息治疗剂量,用吸收剂量(Gy)来表示。治疗体积呈梨形(前后位)和香蕉形(侧位)。治疗体积应当记录报告三维大小,即长、宽、高。但不推荐应用三维大小的乘积。
2. 高剂量体积 为治疗体积剂量的 150% 或 200% 所包括的体积。主要用于解释肿瘤效应和治疗副作用。这个体积对组织间治疗很有意义。但在宫颈癌腔内治疗中,此高剂量落在施源器本身和宫颈上。
3. 照射体积 是一个包括治疗体积的由较低剂量线包括的体积。如 90% ~ 95% 剂量线。照射体积用于比较治疗体积外的组织的副作用。
4. A 点体积 指通过 A 点的剂量线所包括的体积。A 点体积可以与治疗体积相同,也可能不同,取决于临床医师是否将 A 点剂量定义为治疗剂量。
5. 参考体积 指参考剂量线所包括的体积,选择此参考剂量用于比较不同治疗中心用不同技术所进行的治疗。定义参考剂量的剂量需要被统一认可。ICRU 推荐应用 60Gy 剂量线包括的体积为参考体积。对于早期(I A 期)单独应用近距离治疗或对于 I 期, II b 期,近距离治疗结合手术治疗时,这个参考剂量是比较合适的,参考体积接近治疗体积。在 I B2 期, III 期和 IV A 期,应当以 75Gy 或 85Gy 剂量线包括的体积为参考体积,因此,参考体积的剂量并不表示最优的治疗剂量,仅用于比较目的。

学习
笔记

【问题 4】宫颈癌腔内放疗后何时随访检查?

思路 1: 宫颈癌完成外照射和腔内照射规定的剂量后,由于考虑局部的治疗反应和肿瘤退缩的滞后效应,一般不需要当时进行妇检决定是否增加剂量,建议在 4 周左右进行妇科检查,判断肿瘤退缩情况,了解局部治疗后的反应,决定是否增加放疗剂量。

思路 2: 第一个月随访时,建议做仔细的妇科检查,了解宫颈肿瘤的退缩情况和膀胱直肠反应,结合影像学检查、肿瘤标记物等综合考虑下一步治疗。

思路 3: 在治疗后 2 年内建议每 3 个月进行随访检查,以后可延长至 4 ~ 6 个月,5 年后每年检查一次。多数肿瘤的复发或淋巴结转移发生在 2 年内。对可疑病人应增加随访频率(图 34-6)。

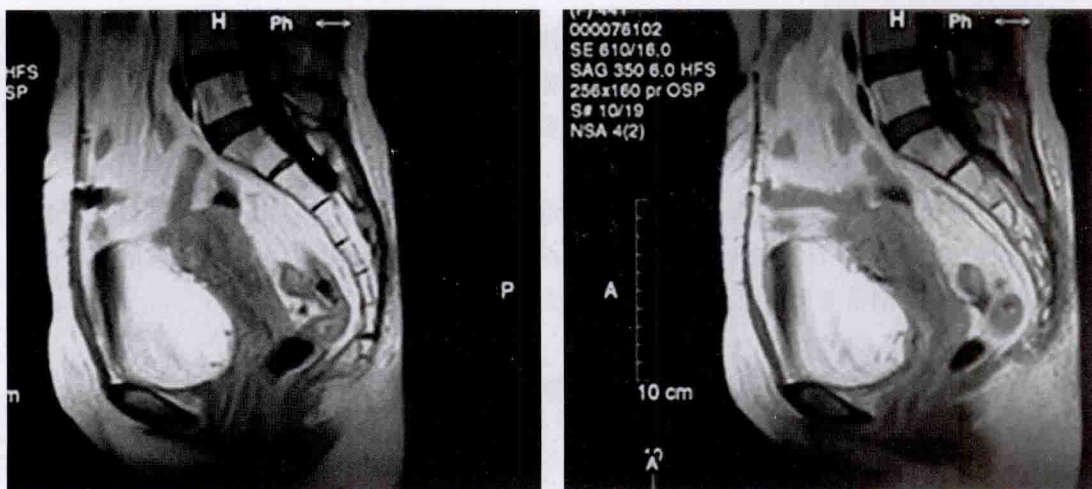


图 34-6 宫颈癌治疗后 3 个月 MRI(矢状位, T2WI), 箭头指示为原肿瘤位置, 现已恢复正常结构

**知识点****ICRU38 号报告推荐的宫颈癌腔内放疗记录报告以下内容**

尽可能完全描述临床状态,包括治疗技术、时间剂量模式、治疗处方等

完整的治疗技术

时间剂量模式

治疗处方

TRAK (total reference air kerma, 总参考空气比释动能)

参考点剂量

治疗体积的三维大小

参考体积

OAR 剂量和体积

【问题5】宫颈癌病人可否进行三维腔内治疗,宫颈癌腔内放疗的未来发展是什么?

思路1:目前宫颈癌腔内放疗是以 ICRU38 号报告推荐的剂量学方法进行治疗,ICRU38 号报告发表于1985年,是以点剂量和某些面剂量(如60Gy)作为肿瘤剂量分析指标,分次治疗中靶区和正常组织的剂量偏差较大,而且这个报告发表已近30年,在目前有明显的局限性,与外照射精确放疗技术的发展相比有明显的差距。

思路2:自2000年以来,以三维影像(CT/MRI)为基础设计治疗计划的宫颈癌腔内放疗开始在临床应用,欧洲放射肿瘤协会妇科肿瘤协作组(GEC-ESTRO)于2004成立了GYN工作组,专门研究3D影像特别是以MRI为基础的宫颈癌近距离治疗计划设计问题,目的是根据临床实践提出可供交流比较的3D近距离治疗的基本概念和术语。目前在临床已经开展了很多以MRI或CT三维图像为基础进行腔内放疗的病例研究,取得了较好的效果。因此,在有条件的情况下,病人可以进行以三维影像为基础的腔内治疗。

思路3:宫颈癌三维近距离治疗的临床应用其优势主要表现在剂量的精确性,在能给予肿瘤更高剂量的同时降低危及器官的剂量。针对不同期别的肿瘤可以给予不同的剂量,以宫颈肿瘤 $\alpha/\beta=10$ 来计算,对于小的肿瘤如I B1, II A, II B(2~3cm肿瘤),高危CTV(HRCTV)给予75~80Gy,而对于较大的肿瘤,如I B2, II B(>3~4cm肿瘤),则需要给予85Gy以上剂量。这样将局部失败率降至10%以下是未来的目标。同时严格显示危及器官剂量,将严重并发症的发生率降至5%以下。

知识点**GEC-ESTRO 推荐的宫颈癌三维腔内放疗的剂量学概念**

推荐应用MRI图像勾画靶区,以T2WI序列所示的肿瘤范围为GTV,并区分诊断时与治疗时的GTV及CTV;

将CTV按照肿瘤负荷和复发的危险程度分三类:

高危CTV(HRCTV)包括宫颈和近距离治疗时肿瘤侵犯的范围;

中危CTV(IR-CTV)表示明显的显微镜下肿瘤区,推荐包括外照射开始前的肿瘤范围,近距离治疗时需要描述HR-CTV及IR-CTV;

低危CTV(LR-CTV)指可能的显微镜下播散区,一般用手术或外照射处理。

以D90、D100评估GTV、HRCTV和IRCTV的剂量;

以V150、V200评估高剂量体积;

以D0.1cc、D1cc、D2cc或D5cc、D10cc评估危及器官受量。

(张福泉)



参考文献

1. Hsu IC, Bae K, Shinohara K, *et al.* Phase II trial of combined high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate: Preliminary results of RTOG 0321. *Int Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(3): 751-758.
2. Luo HL, Fang FM, Chuang YC, *et al.* Previous transurethral resection of the prostate is not a contraindication to high-dose rate brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int*, 2009, 104(11): 1620-1623.
3. Pinkawa M, Piroth MD, Holy R, *et al.* Prostate-specific antigen kinetics following external-beam radiotherapy and temporary (¹⁹²Ir) or permanent (¹²⁵I) brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*, 2010, 96(1): 25-29.
4. Erickson BA, Demanes DJ, Ibbott GS, *et al.* American Society for Radiation Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) Practice Guideline for the performance of high-dose-rate brachytherapy. *Int Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(3): 641-649.
5. Morton GC, Loblaw DA, Sankrecha R, *et al.* Single-fraction high-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy of men with intermediate-risk prostate cancer: Analysis of short- and medium-term toxicity and quality of life. *Int Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(3): 811-817.
6. Pellizzon AC, Nadalin W, Salvajoli JV, *et al.* Results of high dose rate afterloading brachytherapy boost to conventional external beam radiation therapy for initial and locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol*, 2003, 66(2): 167-172.
7. Wilder RB, Barne GA, Gilbert RF, *et al.* Preliminary results in prostate cancer patients treated with high-dose-rate brachytherapy and intensity modulated radiation therapy (IMRT) vs. IMRT alone. *Brachytherapy*, 2010, 9(4): 341-348.
8. Zwahlen DR, Andrianopoulos N, Matheson B, *et al.* High-dose-rate brachytherapy in combination with conformal external beam radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Brachytherapy*, 2010, 9(1): 27-35.
9. Jabbari S, Weinberg VK, Shinohara K, *et al.* Equivalent biochemical control and improved prostate-specific antigen nadir after permanent prostate seed implant brachytherapy versus high-dose three-dimensional conformal radiotherapy and high-dose conformal proton beam radiotherapy boost. *Int Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(1): 36-42.
10. Yoshioka Y, Konishi K, Sumida I, *et al.* Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Five-year results of an extreme hypofractionation regimen with 54 Gy in nine fractions. *Int Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(2): 469-475.
11. Kim RY, Pareek P. Radiography-based treatment planning compared with computed tomography (CT)-based treatment planning for intracavitary brachytherapy in cancer of the cervix: analysis of dose-volume histograms. *Brachytherapy*, 2003, 2(4): 200-206.
12. Jones ND, Rankin J, Gaffney DK. Is simulation necessary for each high-dose-rate tandem and ovoid insertion in carcinoma of the cervix? *Brachytherapy*, 2004, 3(3): 120-124.
13. Viswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C, Berger D, Potter R. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(2): 491-498.
14. Christine Haie-Meder, Richard Potter, Erik Van Limbergen, *et al.* Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiotherapy and Oncology*, 2005, 74(3): 235-245.
15. Richard Potter, Christine Haie-Meder, Erik Van Limbergen, *et al.* Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (II): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation-physics, radiobiology. *Radiotherapy and Oncology*, 2006, 78: 67-77.
16. Potter R, Dimopoulos J, Georg P, *et al.* Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol*, 2007, 83(2): 148-155.

第三十五章 常见儿童肿瘤

第一节 髓母细胞瘤

髓母细胞瘤于1930年首次报道,是儿童常见的颅内肿瘤之一,约占小儿颅内肿瘤的20%左右,占整个后颅窝肿瘤的40%以上。髓母细胞瘤的高发年龄为5~6岁,约有20%左右发生在2岁以下的婴儿,男性发病略多于女性。

髓母细胞瘤的组织学来源一直有争论,近年观点认为其属于原始神经外胚叶肿瘤(PNET)的一个类型,具有母细胞和干细胞分化特点。髓母细胞瘤的预后相对较好,5年生存率在50%~80%左右。

【诊疗过程】

(1) 详细询问患儿发病的情况以及症状特点,根据患者有颅高压和(或)平衡功能障碍的临床表现,首先考虑有颅内病变的可能。

(2) 行脑部MRI/CT检查,发现后颅窝或第四脑室占位病变,尽量明确病灶大小及侵犯范围。典型的MRI或CT表现可考虑临床上诊断髓母细胞瘤。

(3) 行胸片、腹部超声、脊髓MRI/CT检查,排除其他部位病变。

(4) 对患儿一般状况进行评估,询问是否有其他内科合并症。

(5) 后颅窝或第四脑室占位病变,一般首选手术治疗,术后病理是诊断髓母细胞瘤的金标准。

(6) 术后48小时行脑MRI检查,明确病灶残存情况。

(7) 术中或术后两周行脑脊液细胞学检查。

(8) 根据术前MRI/CT情况、手术程度、术后MRI所显示病灶残存情况以及脑脊液细胞学检查结果,对髓母细胞瘤进行风险分期。

(9) 多学科诊疗会诊,制订综合治疗方案。

【临床关键点】

(1) 髓母细胞瘤是儿童常见的颅内肿瘤之一,典型表现是因肿瘤占据后颅窝、堵塞第四脑室或中脑导水管引起的颅内压增高症状。

(2) 典型的脑MRI/CT可以临床诊断,手术获取病理是髓母细胞瘤诊断的金标准。

(3) 手术治疗需要尽可能切除肿瘤获得病理诊断,并解决颅高压相关症状。术后48小时脑MRI检查明确肿瘤残存情况,并于术中或术后两周进行脑脊液细胞学检查。

(4) 对髓母细胞瘤进行临床分期和风险分期,选择手术、放疗、化疗三种治疗手段的合理结合,以提高肿瘤治愈率,减少对生长发育、智力的影响。低风险组患儿建议术后放疗联合化疗,降低CSI剂量。而高风险组患儿在此基础上更强调化疗在其中的作用。

(5) 髓母细胞瘤的预后相对较好。整体5年生存率在50%~80%左右。



临床病例

9岁女孩,因为“写字不稳,走路蹒跚2个月”就诊。

患儿为一名小学生,2个月前无明显诱因出现写字手抖、写字歪斜,症状加重并逐渐出现走路不稳、走路缓慢且无法上楼的情况。患儿未诉头痛、恶心呕吐,未诉视物模糊、复视,无感觉、语言障碍。饮食、睡眠正常,体重2个月内无明显变化。

查体:一般情况好,KPS 80分,身高146cm,体重35kg。双眼活动自如,无视野缺损,双侧瞳孔等大等圆,瞳孔直径4mm,对光反射正常。面部皮肤无感觉异常,伸舌居中。无颈强直,双眼无震颤。闭目站立不能,轮替试验阳性,右手指鼻试验阳性,左手指鼻试验正常。步态蹒跚,四肢肌力正常,生理反射正常,病理反射未引出。

【问题1】髓母细胞瘤的主要临床特点及影像学表现是什么?

思路1:髓母细胞瘤是儿童常见颅内肿瘤,高发年龄为5~6岁,儿童中发生在后颅窝的肿瘤有40%为髓母细胞瘤,典型的临床表现主要是因肿瘤占住后颅窝,堵塞第四脑室或中脑导水管引起的颅内压增高相关症状,如头疼、恶心、呕吐、视物模糊,以及肿瘤压迫小脑所致的平衡功能障碍,如走路不稳、共济失调等。

思路2:髓母细胞瘤的临床诊断主要依靠脑部MRI或CT,可以发现后颅窝、第四脑室占位病变。MRI表现为边界清楚肿块,通常为均一等信号,也可为不均匀信号,增强明显。CT表现为高密度病变,提示肿瘤血供丰富。根据以上信息可考虑临床诊断髓母细胞瘤。

【问题2】门诊应该进行哪些检查?

思路1:门诊检查主要为了确定髓母细胞瘤的临床分期、风险分组等,为治疗提供依据。脑部MRI/CT可以明确原发肿瘤的范围,脊髓MRI/CT用于排除比较明显的蛛网膜下腔转移,胸片和腹部超声可排除中枢神经系统外转移。常规的血液学检查包括血常规、肝肾功能等,髓母细胞瘤没有特异的肿瘤标记物。

思路2:30%左右的患儿有脑脊液播散,应该行脑脊液细胞学检查。但术前多数病例存在颅高压,腰穿检查风险较大;术后短期内脑脊液血细胞成分较多,影响脑脊液病理细胞学检查的准确性,推荐在术中或术后两周进行脑脊液细胞学检查,而不是在门诊做该项检查。

知识点

1. 对于中枢神经系统病变,MRI较CT能更好地显示肿瘤侵犯范围,应作为分期检查的首选。
2. 对于儿童患者,不常规进行骨扫描、PET/CT等带辐射的检查。

门诊化验及辅助检查

该患儿在门诊进行了脑MRI(图35-1)、脊髓MRI、胸片、腹部超声以及血常规、肝肾功能等检查。脑MRI显示:第四脑室后下方小脑蚓部占位,肿瘤边界尚清。脊髓MRI、胸片、腹部超声,以及血常规、肝肾功能均正常。

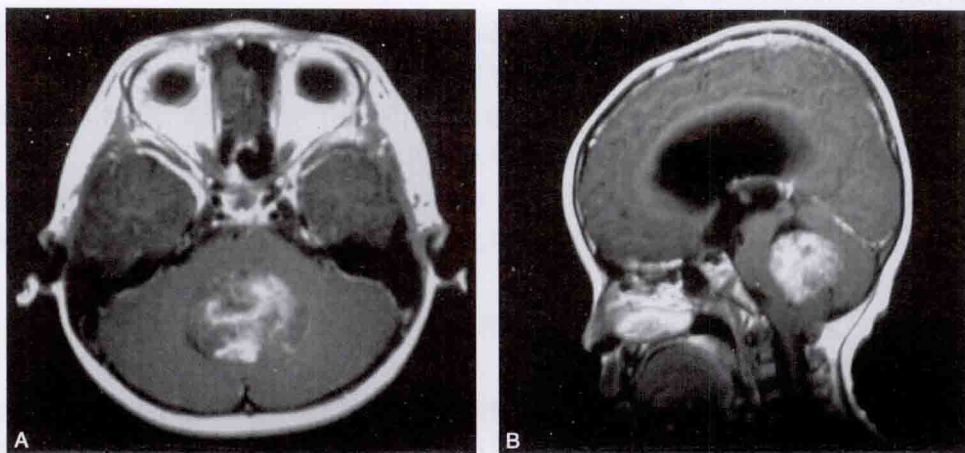


图 35-1 脑 MRI 表现

A. 轴位, T1WI; B. 矢状位, T1WI

【问题 3】该患儿的临床诊断、分期?

思路 1: 依据患儿发病的年龄, 后颅窝占位所致的典型症状及影像学表现, 可临床诊断为髓母细胞瘤。

思路 2: 颅内肿瘤目前尚无广泛接受的 UICC TNM 分期, 通常采用的是 Chang 等的 TM 分期。

知识点

Chang 等的 TM 分期

T 分期

T1: 肿瘤小于 3cm, 局限于小脑蚓部或第四脑室顶部, 很少累及小脑半球。

T2: 肿瘤大于 3cm, 累及一个相邻的结构, 或部分进入第四脑室。

T3a: 肿瘤累及两个相邻的结构, 或完全占据第四脑室并扩展至中脑导水管、第四脑室正中孔、Luschka 孔, 有脑水肿。

T3b: 肿瘤起源于第四脑室底部并完全占据第四脑室。

T4: 肿瘤经中脑导水管侵入第三脑室、中脑或向下侵及上颈髓。

M 分期

M0: 无蛛网膜下腔或血源性转移。

M1: 脑脊液内有肿瘤细胞。

M2: 大脑组织内、小脑蛛网膜下腔、第三或第四脑室内有大结节种植。

M3: 脊髓蛛网膜下腔有大结节种植。

M4: 中枢神经系统外转移。

思路 3: 根据患儿上述情况, 考虑诊断为: 髓母细胞瘤 TM 分期: T2M0

【问题 4】髓母细胞瘤需要与哪些疾病鉴别?

思路 1: 髓母细胞瘤主要发生在幕下区, 发生在幕上区、鞍区、松果体区、枕骨大孔区等的肿瘤, 首先不考虑髓母细胞瘤的可能。

思路 2: 发生在幕下区小脑半球及蚓部肿瘤需要鉴别

1. 血管网状细胞瘤 实质型肿瘤, 较髓母细胞瘤 MRI 的 T2 加权像信号显著升高, 增强后明显强化, 瘤内或瘤周可见血管流空信号。

2. 室管膜瘤 第四脑室的室管膜瘤侵及小脑半球、蚓部, 需要与髓母细胞瘤相鉴别, 前者



CT上常呈分叶状,肿瘤内斑点状细小钙化。

3. 星形胶质细胞瘤 好发于小脑半球,若发生在小脑蚓部,则难以与髓母细胞瘤鉴别,MRI信号不均匀,增强扫描呈不规则强化或不规则环形强化。

4. 脑脓肿 有感染史,抗感染治疗后病灶缩小或消失。CT示圆形或卵圆形密度减低影,增强后明显环形增强,且厚薄一致,无壁结节,周围水肿明显。

5. 转移瘤 既往有肿瘤病史者出现颅内压增高症状和局限定位体征,可以考虑转移瘤,一般CT上显示为圆形病灶,单发或多发,密度不均匀,增强扫描示环形强化,可伴有颅骨转移,儿童少见。

6. 脑出血 多发生于中老年人,CT上呈局限性高密度,无增强效应。

【问题5】髓母细胞瘤的治疗原则?

思路:根据患儿的临床分期和风险分期,选择手术、放疗、化疗三种治疗手段的合理结合,以提高肿瘤治愈率和降低正常组织的损伤,减少对生长发育、智力的影响。低风险组患儿以手术+放疗为主,而高风险组患儿需要手术+放疗+化疗,特别强调化疗在其中的作用。

手术治疗

该患儿住院后行“枕下后正中入路,第四脑室肿瘤切除术”,术中切开部分小脑中蚓部,在其深面可见 $3.2\text{cm}\times 3\text{cm}\times 3\text{cm}$ 大小肿物,质软、灰红色、血供丰富,与周围小脑组织分界不清,与脑干背侧无粘连,中脑导水管开口通畅,肿瘤达到显微镜下全切除。术中行脑脊液细胞学检查。术后48小时行脑部MRI检查。

脑脊液细胞学检查未见肿瘤细胞,脑MRI提示未见颅内肿瘤残存。

【问题6】手术治疗的作用?

思路1:手术治疗的目的在于尽可能切除肿瘤获得病理诊断和解决颅高压带来的相关症状。手术获取病理是髓母细胞瘤诊断的金标准。

思路2:就疗效而言,单纯手术不能根治髓母细胞瘤。但手术切除肿瘤的程度影响疗效:肿瘤全切(外科医师肉眼判断+术后影像学检查证实没有肿瘤残存)、肿瘤近全切(大于90%的肿瘤切除和术后影像检查肿瘤残存最大面积 $<1.5\text{cm}^2$)比肿瘤次全切(切除51%~90%)、部分切除(切除11%~50%)、活检术(切除 $<10\%$)的疗效明显好。

【问题7】手术后处理?

思路:术后48小时脑MRI检查明确肿瘤残存情况,能够较好地避免术后非肿瘤强化的干扰,较客观地评价肿瘤的切除程度。

如果最大层面残存肿瘤 $>1.5\text{cm}^2$,并有可能再次切除,应尽可能二次手术减瘤,以降低肿瘤负荷,改善临床风险分期;术后瘤床的显微残存并不影响预后,因此扩展到脑干背面的病变,不必竭力清除,以免损伤脑干背面的脑神经。

【问题8】风险评估?

思路1:根据年龄、手术切除程度、临床分期、是否有远地转移等因素对髓母细胞瘤进行风险分期。

风险分期	
期别	定义
低风险组	1. 年龄 >3 岁 2. 术后局部残存肿瘤 $<1.5\text{cm}^2$,病变局限于后颅窝无远处转移
高风险组	1. 年龄 ≤ 3 岁 2. 术后局部残存肿瘤 $\geq 1.5\text{cm}^2$,Chang分期为M1~4



思路2:根据患儿上述情况,考虑诊断为

p 髓母细胞瘤肿瘤全切术后

TM 分期:T2M0,风险分期:低风险组

【问题9】放射治疗在低风险组患儿中的应用?

思路1:对于低风险组髓母细胞瘤,术后放疗是必需的治疗手段,失败的主要原因是放疗剂量和照射范围不够所致。剂量是影响生存率和局部控制率的主要因素之一。

思路2:放疗照射范围为全脑全脊髓预防照射(craniospinal irradiation, CSI)+后颅窝推量照射(boost to the posterior fossa, BPF)。照射剂量根据是否联合化疗来决定,推荐放疗剂量为:CSI 30~36Gy, PF 50~55Gy;如果联合化疗,则 CSI 剂量可降至 23.4Gy,但 PF 剂量不能降。目前术后放疗联合化疗,降低 CSI 剂量成为标准治疗模式。需注意尽量缩短放疗和手术的间隔,避免延长放疗治疗时间。

【问题10】放射治疗在高风险组患儿中的应用

思路1:对于高风险组髓母细胞瘤,推荐术后放疗联合化疗。放疗范围为全脑全脊髓预防照射(CSI)+后颅窝推量照射(PF)。CSI 照射剂量为 36Gy,不能降低。PF 照射剂量在 3 岁以上患儿推荐 50~55Gy,在 3 岁以下可以给予 45Gy。

思路2:需要强调的是,对于年龄小于 3 岁的患儿,由于放疗对生长、内分泌和智力的影响,化疗可以作为术后单一的辅助治疗,推迟放疗开始的时间,以减少对患儿生长发育的影响。

【问题11】向患儿及家长告知放射治疗的毒副反应?

思路:由于髓母细胞瘤大多发生在儿童,放射治疗是不可缺少的手段之一,儿童处于生长发育阶段,放射治疗不可避免地对儿童的生长、内分泌和智力造成损伤。智力的损伤随着放疗后时间的增加呈进行性加剧,开始放疗时的年龄越小,智力受损越严重。

【问题12】常规放射治疗技术?

思路1:体位及固定

患儿取俯卧位,身下垫 10cm 厚的泡沫板,头枕船形枕,调整船形枕的前后垫块位置和角度,使患者的头处于下颌内收,后颈过伸位,模拟机下调整体位,使体中线呈直线,水平透视时,两侧外耳孔重叠,热塑膜固定。

思路2:照射野设计

全脑全脊髓照射野通常分为全脑照射野和全脊髓照射野。

全脑照射野摄全脑两侧位片,下界在 C₄ 水平,上界开放至颅骨外 3cm,为将来与脊髓野移动预留位置;每缩一次野,全脑照射野在 Y 轴方向上下各缩小 1cm,同时脊髓电子线照射野向头侧移动 1cm,并保持与全脑照射野有 1cm 的间隙。图 35-2 为最后一次缩野后上下界的位置。

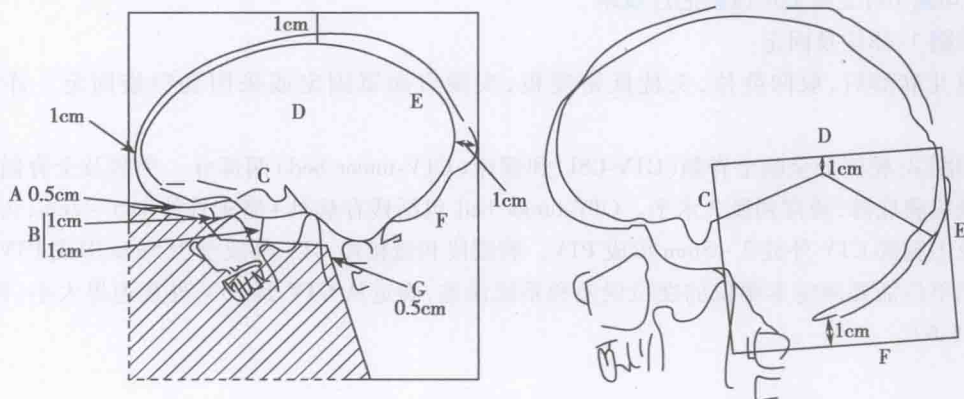


图 35-2 全脑照射野和后颅窝补量照射野示意图



全脑照射野设计中,前颅窝挡块至少在眶上缘下 0.5cm,中颅窝挡块位置在颞叶下 1cm,挡块后下界在椎体前 0.5cm。后颅窝补量照射野的重点是确定 D 点位置。图 35-2 中 C 点为后床突,E 点为枕骨粗隆,D 点为 CE 连线的等分垂线与颅底和颅顶交点连线的中点上 1cm。CE 连线的等分垂线与颅底和颅顶交点连线的中点也是小脑幕顶点的位置。

全脊髓照射野采用电子线垂直野照射,根据脊髓长度分 2~3 段,每段中间间隔 1cm,也可采用 X-线两后斜野 $\pm 45^\circ$ 交角照射。骶骨区域采用铲形野照射,下界应包括 MRI 显示的硬膜囊下界,通常在骶 2 或以下水平。由于儿童患者处于生长发育过程,照射野应该保全包括在照射范围内的骨骼,以免将来生长不对称产生畸形,影响生存质量。

知识点

常规照射技术的缺点

1. 应用常规放射治疗技术,最常见的失败部位除后颅窝原发灶外,前颅窝底(筛板区)是最常见的部位(图 35-3),主要原因是前颅窝底位置低,又与眼睛邻近,通常是由于全脑照射野下界不够造成,在设计照射野时一定要注意不要因为前颅窝未包全,靶区遗漏而导致复发。

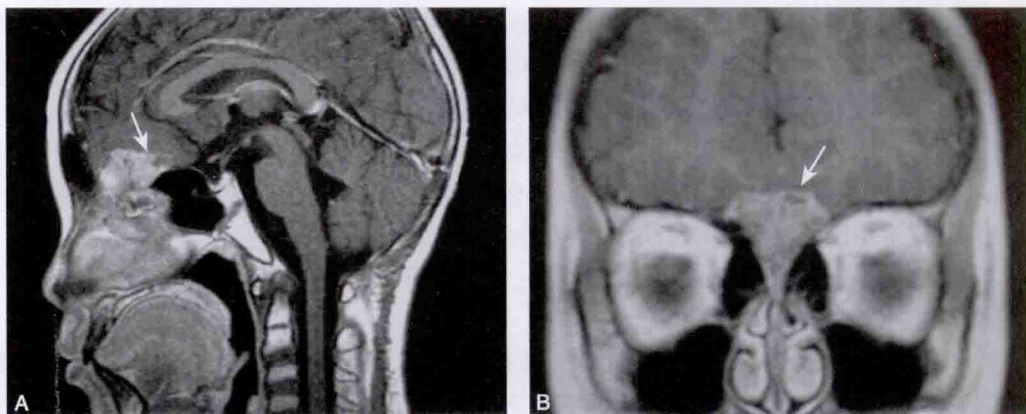


图 35-3 髓母细胞瘤 CSI 后筛板区复发,白色箭头所示

A. 矢状位,T1WI;B. 冠状位,T1WI

2. 后颅窝补量照射通常采用两侧对穿野,对内耳、脑干等重要脏器功能造成损伤。
3. 下丘脑-垂体区、部分颞叶、甲状腺等都处在照射范围内,导致功能损害。

【问题 13】三维适形放射治疗技术

思路 1:体位及固定

患儿麻醉后,取仰卧位,头枕低密度板,头颈肩面罩固定或采用真空袋固定。详见图 35-4。

思路 2:靶区分全脑全脊髓(CTV-CSI)和瘤床(CTV-tumor bed)两部分。全脑及全脊髓下界包括硬膜囊底部,通常到骶 2 水平。CTV-tumor bed 包括残存病灶+瘤床外放 1.5~2cm,头部和颈部及上胸部 CTV 外放 3~5mm 形成 PTV。胸腰段和骶椎段 CTV 外放至少 5mm 形成 PTV。有条件的单位需要测定本单位的摆位误差和系统误差,确定从 CTV 到 PTV 外放边界大小(图 35-5、图 35-6)。

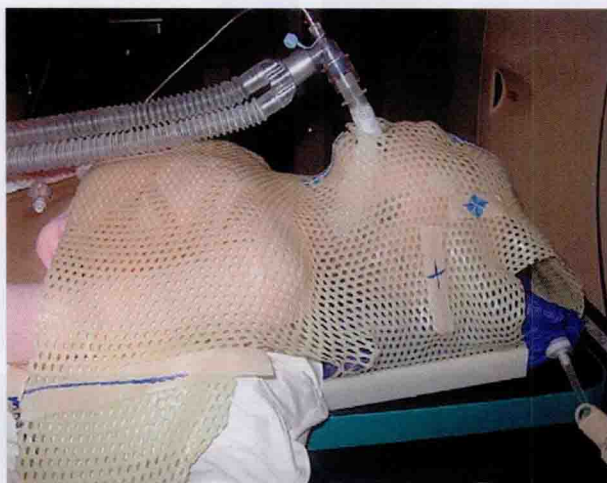


图 35-4 头颈肩面网固定图

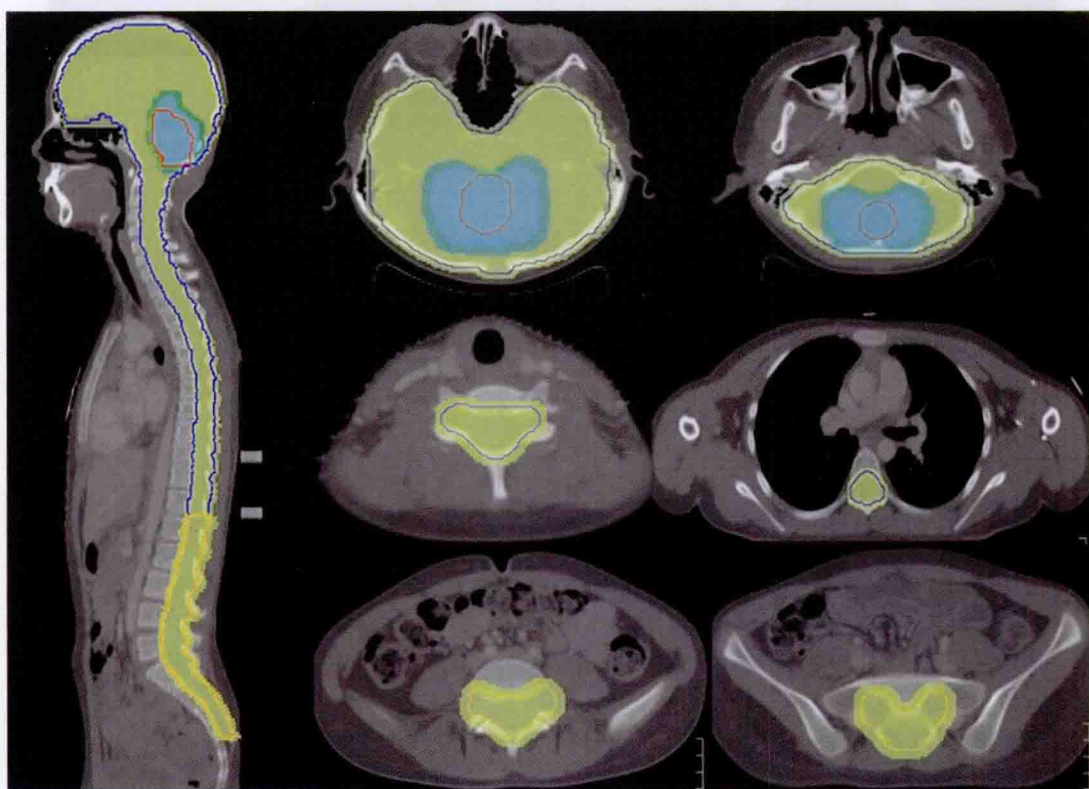


图 35-5 三维适形治疗靶区示意图

红线:GTV 瘤床;绿线:CTV 瘤床;蓝线:CTV 全脑+颈胸部脊髓;黄线:CTV 腰部脊髓;绿色阴影:PTV 全脑全脊髓;天蓝色阴影:PTV 瘤床(因全脑+颈胸部脊髓与腰部脊髓摆位误差不同,故 CTV 分别勾画,并分别外放,共同形成 PTV 全脑全脊髓)

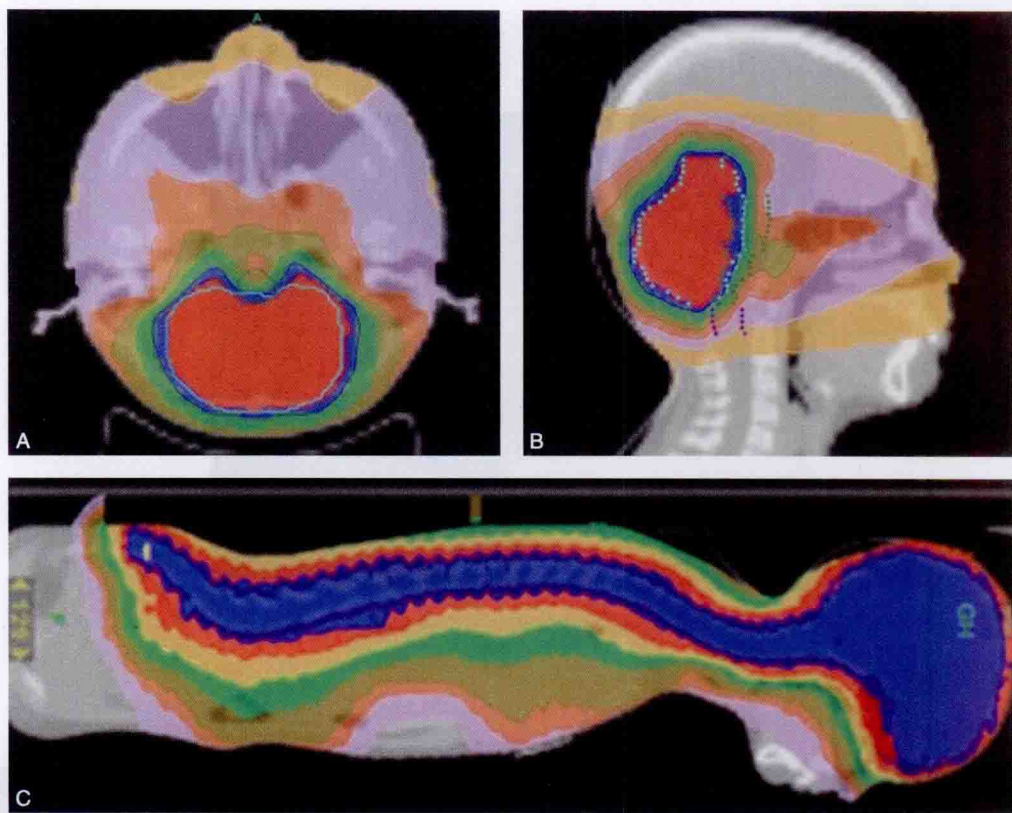


图 35-6 TOMO 靶区示意图

A、B. 瘤床区推量至 54Gy-红色;C. 全中枢预防剂量 28.8Gy-蓝色

知识点

三维适形照射技术的优点

1. 可以降低内耳的照射剂量和使前颅窝底筛板区受到确定的足够剂量的照射。
2. 减少脑干、颞叶、下丘脑-垂体区、甲状腺的照射剂量。
3. 在降低正常组织剂量的前提下,提高肿瘤瘤床的剂量,进一步提高疗效。
4. 可以避免射野衔接处重叠或遗漏的问题。

化学治疗

患儿放疗后,联合化疗 2 周期,具体方案为:异环磷酰胺+顺铂+依托泊苷。

【问题 14】化学治疗的作用?

思路 1:对于低风险组髓母细胞瘤患儿,术后放疗联合化疗可以减少全脑全脊髓照射剂量,减轻放疗后遗症,成为标准治疗模式。

思路 2:针对高风险组髓母细胞瘤,更强调化疗的作用。术后放疗联合化疗提高了无瘤生存率和总生存率,改善了预后。特别对于 3 岁以下的儿童,化疗可作为单一术后辅助治疗或用以推迟放射治疗的应用,以减少放疗毒副反应。

思路 3:髓母细胞瘤对化疗较敏感,但化疗方案目前没有统一,有效的化学治疗方案有卡铂加 VP-16 等,有效率约 62% ~ 82%。

知识扩展及延伸

【问题 15】髓母细胞瘤的预后及影响因素?

思路:髓母细胞瘤的预后相对较好。影响预后的主要因素有:年龄、手术切除程度、临床分



期、风险分期、高风险患儿是否接受化疗等。低风险组病例5年生存率80%左右,5年无瘤生存率60%左右;而高风险组5年生存率在50%左右,无瘤生存率只有30%~40%左右。

【问题16】髓母细胞瘤的中枢神经系统外转移?

思路:髓母细胞瘤是最易发生中枢神经系统外转移的脑肿瘤,常见部位为骨、颈部淋巴结和骨髓,原发年龄越小则发生率越高,多发生在治疗后3年内。有些患儿做过侧脑室-腹腔分流术,可能引起中枢神经系统外的播散。一旦发生中枢神经系统外转移,预后极差,患儿多在发生后1年内死亡。

(易俊林)

第二节 松果体生殖细胞瘤

松果体是一个比较小的结构,大小一般约7mm×6mm×3mm,松果体区以四叠体、松果体、缰核为界,胼胝体压部构成此区的顶部,中颞叶、枕叶、丘脑枕形成侧界。上蚓部是此区的底,第三脑室后壁恰位于松果体上方。与脑部的其他部分不同,该腺体并未通过血脑屏障与身体隔离。成分主要有三种:松果体实质细胞,神经胶质细胞和散在结缔组织细胞。主要功能:在交感神经系统的支配下,释放褪黑激素,控制睡眠和光周期。此外,它还影响其他激素的释放,比如黄体化激素、促卵泡生成素。

颅内生殖细胞肿瘤(intracranial germ cell carcinoma, ICGCT)是发生在颅内的,由类似个体发育的胚胎期细胞组成的一组恶性肿瘤。通常分为生殖细胞瘤(germinoma)和非生殖细胞瘤的生殖细胞肿瘤(non-germinomatous germ cell tumor, NGGCT)两种类型。WHO将颅内生殖细胞肿瘤分为6个基本类型,生殖细胞瘤(germinoma),畸胎瘤(teratoma),绒癌(choriocarcinoma),卵黄囊/内胚窦瘤(yolk sac or endodermal sinus tumors),胚胎癌(embryonal carcinoma)和由上述各种肿瘤细胞混合而成的混合性生殖细胞肿瘤(mixed germ cell carcinoma)。

在儿童中,松果体区的肿瘤约占全部中枢神经系统肿瘤的2.8%,其中最常见的即为生殖细胞瘤,约占松果体区域全部肿瘤的50%~70%,其余主要为非生殖细胞瘤的生殖细胞肿瘤。东亚地区发病率高于欧美,易发生在青少年中,高峰年龄为10~19岁,90%的患者确诊时年龄不足20岁。以男性多见,男女比的范围从5:1到22:1。

生殖细胞瘤在组织学上与对应性腺的精原细胞瘤(睾丸)或者无性细胞瘤(卵巢)相一致,具有侵袭性,脑脊液播散种植的比例约为7%~36%。

由于该病标本难以获取,分子生物学研究相对较少。但针对其所属的恶性中枢神经系统生殖细胞瘤的研究,则发现存在多种染色体不平衡。常有12p,X染色体21以及染色体臂1q和8q的获得,并常出现活性X染色体的低甲基化。染色体丢失以染色体11,18和13最为常见。并且染色体6q的丢失几乎仅在儿童恶性生殖细胞肿瘤中出现。最近对于基因谱的研究发现生殖细胞瘤和非生殖细胞瘤中枢神经生殖细胞瘤之间没有显著差异。

【诊疗过程】

- (1) 详细询问患者的发病过程及症状、诊疗经过、目前状况等。
- (2) CT/MRI检查明确占位性病变是否位于松果体区域,有无中枢轴的播散。
- (3) 血液及脑脊液肿瘤标志物: β -HCG、AFP、CEA、S-kit等。
- (4) 若肿瘤累及鞍区,则进行垂体功能检查。
- (5) 脑脊液细胞学检查。
- (6) 如有可能,取得病理诊断。
- (7) 询问是否有其他合并症。



- (8) 搜集整理所有检查资料,明确累及范围和一般状况评估。
- (9) 活检术后明确为生殖细胞瘤则行放射治疗。
- (10) 无法取得病理可行诊断性放疗,临床确诊后行根治性放疗。
- (11) 治疗后进行疗效评价,给予患者治疗后指导建议,定期随访。

【临床关键点】

- (1) 松果体生殖细胞瘤为罕见肿瘤,男性多见,东亚较欧美多见,发病高峰年龄 10 ~ 19 岁。
- (2) 生殖细胞瘤为松果体区最常见肿瘤 (50% ~ 70%),还需要与松果体实质细胞瘤 (10% ~ 20%)、畸胎瘤、卵黄囊肿瘤及混合性生殖细胞瘤等鉴别。
- (3) 邻近结构受压及脑脊液梗阻相关症状常见,如头痛、恶心、呕吐,视路受损,共济失调,多饮多尿,内分泌紊乱等。
- (4) 头颅 CT/MRI 是主要检查手段,可出现脑脊液播散 (10% ~ 36%),应行全脊髓 MRI 和脑脊液细胞学检查。
- (5) 可合并 NGGCTs 成分,血清和脑脊液中 β -HCG、AFP 水平升高有提示作用。
- (6) 治疗策略应以纳入放疗的方案为标准治疗模式,5 年生存率达 75% ~ 90%。局部病变推荐行全脑或全脑室放疗加肿瘤部位推量,播散型病变行全脑全脊髓照射及肿瘤部位推量。
- (7) 手术适应证主要为颅高压的引流处理及活检。
- (8) 化疗可采用诱导化疗或同步化疗,放疗剂量可适当降低。
- (9) 放疗中需进行复查,根据病变对治疗的反应判断肿瘤成分及放疗敏感性,并对治疗进行相应的调整。

临床病例

患者男性,16 岁,学生,主因“多饮多尿 5 月余”就诊。

患者 5 个月前无明显诱因出现多饮多尿,每日饮水 13L 左右,尿量增加与入量相仿,近 1 周出现头痛、呕吐等不适。

查体:一般情况下,KPS 70 分,身高 186cm,体重 83kg。颈部浅表淋巴结未及肿大,五官端正,视乳头水肿,心、肺、腹查体无特殊,肌力、肌张力正常,生理反射存在,病理反射未引出。

【问题 1】松果体生殖细胞瘤的主要临床表现是什么?

思路 1:松果体周围有许多重要通路,肿瘤生长容易造成相应压迫症状。压迫脑脊液循环通路导致梗阻性脑水肿,主要表现为头痛、恶心和呕吐。肿瘤压迫四叠体上丘可引起眼球向上下运动障碍、复视、瞳孔散大或不等大等。肿瘤体积较大时可压迫四叠体下丘及内侧膝状体而出现双侧耳鸣和听力减退。肿瘤向后下发展可压迫小脑上脚和上蚓部,出现躯干性共济失调及眼球震颤。压迫丘脑下部,症状表现为尿崩、嗜睡和肥胖。

思路 2:松果体邻近垂体,累及垂体可致内分泌紊乱,主要表现为:①性征发育障碍。②性早熟:男孩表现为声音变粗、长阴毛、阴茎增大;女孩表现为乳腺发育、月经提早。

知识点

松果体生殖细胞瘤的临床特点

1. 青少年多见,男性为主。
2. 解剖位置特殊,可造成多种症状。压迫相关症状以恶心、呕吐、复视、共济失调、偏瘫、多饮多尿多见,接诊时应行完整的神经科查体。
3. 累及垂体可导致内分泌紊乱,性发育障碍或性早熟。



【问题2】门诊应该进行哪些检查？

思路:对于恶性肿瘤,检查一般分为局部和全身检查。局部检查用于肿瘤的定位、侵犯范围的明确,松果体区肿瘤首选脑部 MRI,其次为 CT。同时应行中枢轴 CT/MRI 检查。常规全身检查应完善胸片或者胸部 CT、腹部 B 超等检查。实验室检查应包括常规血液学检查,血清及脑脊液肿瘤标志物: β -HCG、AFP、CEA、S-kit 等,以及脑脊液细胞学检查。若肿瘤累及鞍区,应进行垂体功能检查:生长激素、促卵泡激素、促黄体生成素,以及垂体后叶素、泌乳素等。由于松果体肿瘤活检难度较大,应请神经外科会诊,看有无可能实施活检。

知识点

松果体生殖细胞瘤的特殊检查

1. 可出现脑脊液播散,应行全中枢 CT/MRI 和脑脊液细胞学,有助于发现脑膜播散和中枢轴种植病灶,对综合治疗方案和照射野设计有决定性作用。
2. S-kit 可作为生殖细胞瘤的新标记物。S-kit 是 c-kit 的可溶形式(一种在生殖细胞发育中具有重要作用的酪氨酸激酶跨膜受体),在肿瘤和脑脊液中显著升高(尤其是有蛛网膜下腔播散者)。治疗期间也可作为追踪标记,反映治疗疗效。
3. 可合并 NGGCTs 成分,血清和脑脊液中 β -HCG、AFP、CEA 升高有提示作用。
4. 位置深在,活检难度大,应请神经外科会诊。
5. 影像学特点 生殖细胞瘤在 CT 平扫时表现为高密度或中等密度,增强扫描时呈均匀强化。MRI 扫描时, T_1 加权像表现为等信号或稍低信号, T_2 加权像表现为等信号或高信号。

门诊化验及辅助检查

该患者在门诊进行了颅脑 CT 及 MRI(图 35-7),以及全脊髓增强 MRI、颈胸 CT、腹部超声以及生化、血常规等检查。

颅脑 CT 及 MR 显示:位于松果体区可见一类圆形肿物,约 $2.5\text{cm} \times 2.0\text{cm}$,边缘清晰光整,CT 上有较明显弹丸样强化,MR 上有明显强化,内部合并散在无强化低信号区。周围脑室扩张。生殖细胞瘤可能性大,伴脑积水。

全脊髓 MR 显示:颈段、胸段、腰段脊髓及马尾未见异常。

胸片及超声、生化、血常规均正常。 β -HCG、AFP、CEA 均正常。MRI 结果如下图:

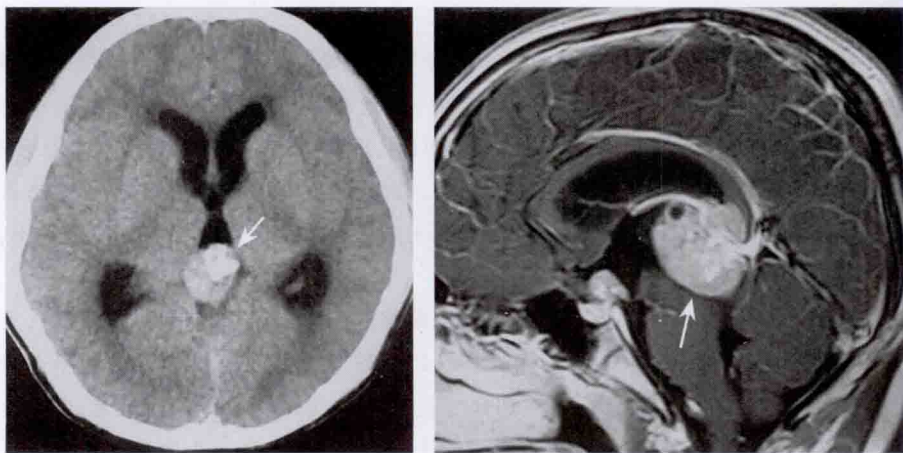


图 35-7 松果体生殖细胞瘤 CT(左)及 MRI(右,T2WI 增强矢状位)表现

**【问题3】该患者的诊断和累及范围?****思路1:临床诊断**

依据发病年龄16岁,男性,CT/MRI检查提示松果体区占位病变,结合影像学特点,且无 β -HCG、AFP升高,考虑颅内生殖细胞瘤可能性。

思路2:病理诊断

如有可能,尽量取得病理诊断。现代微创神经外科技术和麻醉技术的发展,配合三维立体定向技术,可提高病理诊断机会。部分患者需行第三脑室造瘘术或者脑室-腹腔引流术,可同时取得活检。

思路3:原发中枢的生殖细胞肿瘤尚无专门的分期系统,大多数研究者采用髓母细胞瘤的TM系统进行分期,见本章末附录35-1。在临床治疗上,主要考虑肿瘤是否存在脑膜和脑脊液播散,二者的治疗模式明显不同。

【问题4】松果体生殖细胞瘤需要与哪些疾病鉴别?

思路:根据松果体的解剖结构和功能,以及松果体生殖细胞瘤的临床表现,需要鉴别的疾病包括:

1. 松果体实质细胞肿瘤 其影像学特点是,松果体生殖细胞肿瘤通常表现为肿瘤包绕着钙化的松果体,而松果体实质细胞瘤的钙化表现为分散在肿瘤组织中小钙化灶。
2. 畸胎瘤 成熟畸胎瘤在普通X线平片上表现为边界清楚的肿物,在CT上表现为混杂密度,经常有大的囊性变和钙化区域。不成熟的畸胎瘤和恶性畸胎瘤与成熟型畸胎瘤有类似的影像学表现,但是囊性变和钙化区域的概率比成熟畸胎瘤小。恶性畸胎瘤的边界较模糊,有时伴有病灶周围水肿。
3. 卵黄囊肿瘤 边界不规则,平扫CT表现为等密度或低密度的肿块,增强扫描为不均匀强化,有时伴有病灶周围水肿区。
4. 混合型生殖细胞瘤 MRI对检测混合型生殖细胞瘤中的畸胎瘤成分非常有用,特别是脂肪成分。另外化疗或者放疗后肿瘤若消退不佳,也提示有非生殖细胞瘤成分。

【问题5】松果体生殖细胞瘤是否有预示预后不良的分子标记物?目前可以申请哪些常用分子标记物检测,以指导临床治疗方案制订。

思路:任何可检测到的甲胎蛋白(AFP)升高[一般范围,血清(5~10)ng/dl,脑脊液(2~5)ng/dl]或者 β -HCG在脑脊液中明显升高,通常超过100~200IU,可在无组织学确诊的情况下考虑存在NGGCT。肿瘤标记物升高的患者预后更差,尤其AFP升高对预后影响更大,这部分患者需要更加积极的治疗。

知识点

1. β -HCG和AFP与预后和治疗的关系 含有合胞滋养层巨细胞成分的颅内生殖细胞瘤(germinoma with STGC)具有 β -HCG分泌功能,普遍报道它的预后比单纯生殖细胞肿瘤差,治疗后复发率高,可达30.8%。并且AFP和(或)HCG升高者,容易出现中枢轴播散,二者均显著升高者在诊断时就多有中枢轴播散。因此这类患者需要比单纯生殖细胞瘤更为有效的治疗,如照射范围和剂量应该更大。不过,在合适的照射技术和剂量条件下,仍然可以获得较好的疗效。

2. 松果体生殖细胞瘤的预后 根据SEER数据库统计,从1975年到2000年,全部类型的CNS GCTs 5年生存率为:0~14岁者81%,15~29岁者94%。组织学分型是最重要的预后因素,生殖细胞瘤的预后最佳,5年PFS超过90%。而NGGCTs预后较差,5年生存率40%~70%,并且,由于疾病严重性和治疗强度大,这部分患者的生活质量也更差。



住院后治疗

该患者住院后经多学科联合查房讨论,考虑患者肿瘤位置深在,合并颅高压症状,若继续发展可能出现脑疝危及生命,并且临床特征、影像学特点和实验室检查均符合生殖细胞瘤,建议行腹腔-脑室(ventriculoperitoneal, V-P)引流术(图 35-8)同时只取活检,术后患者头痛、呕吐缓解。病理回报:生殖细胞瘤。同时取脑脊液送检, β -HCG 和 AFP 未见升高,细胞学未发现瘤细胞。考虑患者为青少年,且无播散证据,建议行全脑预防照射及局部肿瘤推量照射放射治疗,而不行全脊髓预防照射。

遂先行瘤床区放疗 20Gy/10f,临床上患者饮水、尿量均减少,6.5L 左右,复查 MR 松果体肿物大部分消退(图 35-9),确认生殖细胞瘤诊断,为单纯生殖细胞瘤可能性较大。遂继续完成后续全脑室照射及局部肿瘤推量(WVI 30Gy, PTB 50Gy)。疗末复查肿瘤完全消退。

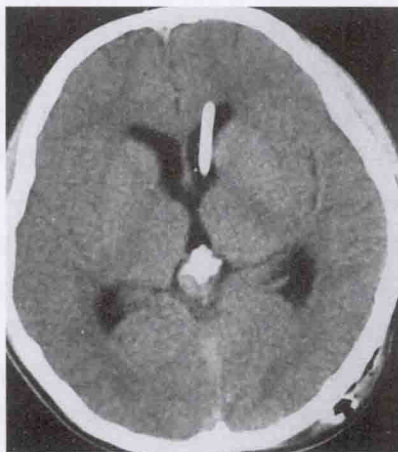


图 35-8 V-P 引流术后

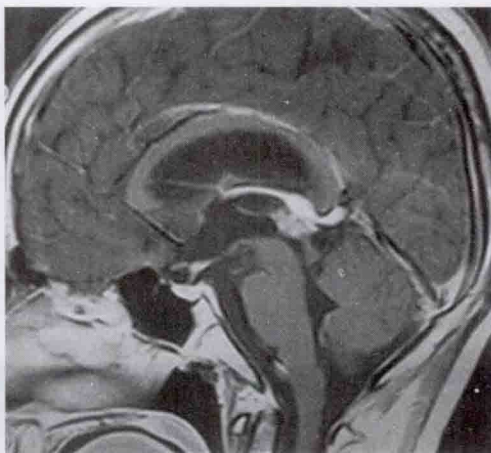
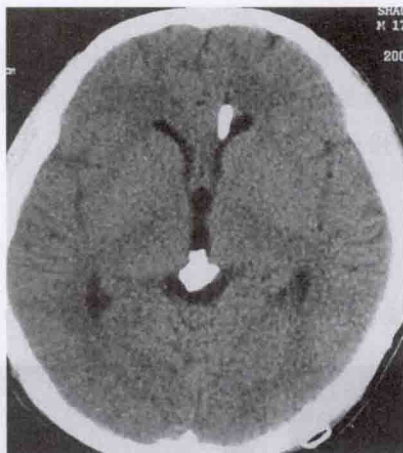


图 35-9 松果体生殖细胞瘤放疗 10Gy 复查
CT(左)及 MRI(右, T2WI 增强矢状位)表现

【问题6】如何进行治疗决策?

思路1: 治疗决策首先需要考虑是否行外科手术,决策应基于综合考虑,包括肿瘤特点,以及患者及家属的意愿。目前推荐在从脑脊液肿瘤标记和细胞学检查无法获得生殖细胞肿瘤的诊断时,通过外科途径获得组织病理学诊断。如果患者存在颅高压等症状,建议行腹腔-脑室分流或者第三脑室造瘘术减症,同时取得活检,由于单纯生殖细胞肿瘤对放射比较敏感,获得组织学诊断即可,无须追求全部切除肿瘤而增加手术难度和风险。但对于非生殖细胞瘤的其他类型生



殖细胞肿瘤,肿瘤切除非常必要,尤其是对那些放射抗拒的和外科能够治愈的肿瘤(如畸胎瘤、松果体实质细胞肿瘤)。

思路2:放射治疗在颅内单纯生殖细胞瘤的治疗中占有重要位置,可以在没有病理诊断的情况下先行诊断性放射治疗,可以先设肿瘤局部小野照射 20Gy 后复查,如肿瘤消退或大部分消退,则临床诊断生殖细胞瘤成立,继续完成后续放疗。若肿瘤消退不佳,则提示存在非生殖细胞瘤的其他类型肿瘤,应尽可能手术,之后给予术后放化疗。

知识点

1. 手术 随着微创技术的发展,CNS GCT 的手术应用变得相对安全。对于松果体生殖细胞瘤,全切或者部分切无助于提高疗效,因此首选活检术,而该疾病常合并梗阻性脑积水,需行内镜下第三脑室造瘘术(endoscopic third ventriculostomy, ETV)或者脑室-腹腔(V-P)分流术,ETV 优于 VP 分流,前者可同时取得活检。而对于放疗/化疗后消退不佳的患者,可行二次探查手术,有助于鉴别肿瘤成分,决定后续治疗。在 NGGCTs 中,手术切除有利于肿瘤的控制,并且是畸胎瘤的根治性手段。

2. 放射治疗 松果体生殖细胞瘤的最佳治疗模式尚有争议,但以往的研究均表明肿瘤对放疗敏感并且单纯放疗具有较高的治愈率,因此纳入放疗是标准模式。以往全中枢照射(CSI)或全脑室照射(whole ventricle radiotherapy, WVRT)25~35Gy 加原发灶推量至 45~50Gy 以上,5 年总生存率可达 90% 以上。但是,远期副反应明显,包括神经认知能力下降,内分泌和性腺功能障碍。综合近年的研究证据,目前主要根据肿瘤的侵犯范围,采用下面的治疗模式:①局部病灶:现代分期诊断技术的发展使得我们能够较早地发现小的转移灶,为减小治疗范围提供了可能。如果为单发生殖细胞瘤,没有必要行全脑全脊髓照射,WVRT 序贯原发肿瘤推量可在不降低疗效的情况下减少放疗毒性。②播散型病灶:如果治疗策略得当,多灶的中枢神经系统生殖细胞瘤与单灶疾病预后近似。确诊时有播散证据的患者,即显微镜或者大体脑脊液播散证据,应行 CSI,并对原发灶和所有可见转移灶进行推量。这是这组患者治疗的金标准。

3. 化疗 为了减轻毒性,也对单纯化疗进行过较多尝试。常用药物包括顺铂、卡铂、博来霉素、环磷酰胺等,但由于远期疗效不佳,5 年生存率 68%~75%,并且治疗副作用大,目前认为单纯化疗不能作为颅内生殖细胞肿瘤的标准治疗手段。

【问题7】放疗范围和剂量如何确定?

思路1:靶区确定

1. 肿瘤推量照射区,治疗前大体肿瘤区外放 1.5~2.0cm 为 CTV1 或者全脑室为 CTV1,

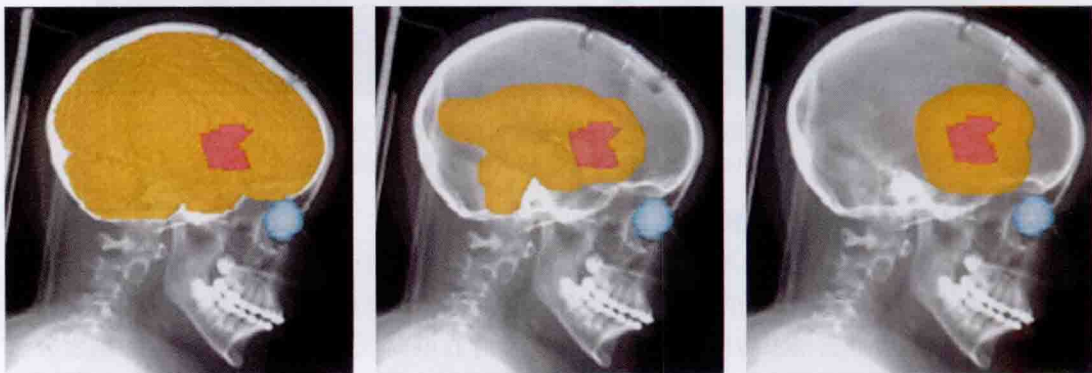


图 35-10 Rogers 等描述的全脑照射、全脑室照射和局部照射时靶区示意图



CTV1 外放 0.5cm 形成 PTV1。

2. 全脑全脊髓预防照射靶区,CT 模拟获得的影像上勾画整个全脑和全脊髓范围包括蛛网膜下腔(CTV2),注意不要遗漏前颅窝底(筛板区)。CTV2 外放 0.5cm 形成 PTV2。

思路 2: 照射剂量

诊断性放疗:大体肿瘤区外放 1.5 ~ 2.0cm 的 CTV1 形成的 PTV1 上,一般 20Gy 进行评价。

全脑全脊髓预防照射:通常给予全脑 30 ~ 36Gy,全脊髓 24 ~ 30Gy。根据患者年龄大小给予适当调整,小于 6 岁儿童给予 18 ~ 24Gy 或者合并使用化疗。

肿瘤推量区剂量在 50Gy 左右,根据肿瘤对放射治疗的反应,如果消退不佳提示含有 NGGCTs 成分,可以适当提高照射剂量到 60Gy(图 35-10,图 35-11)。

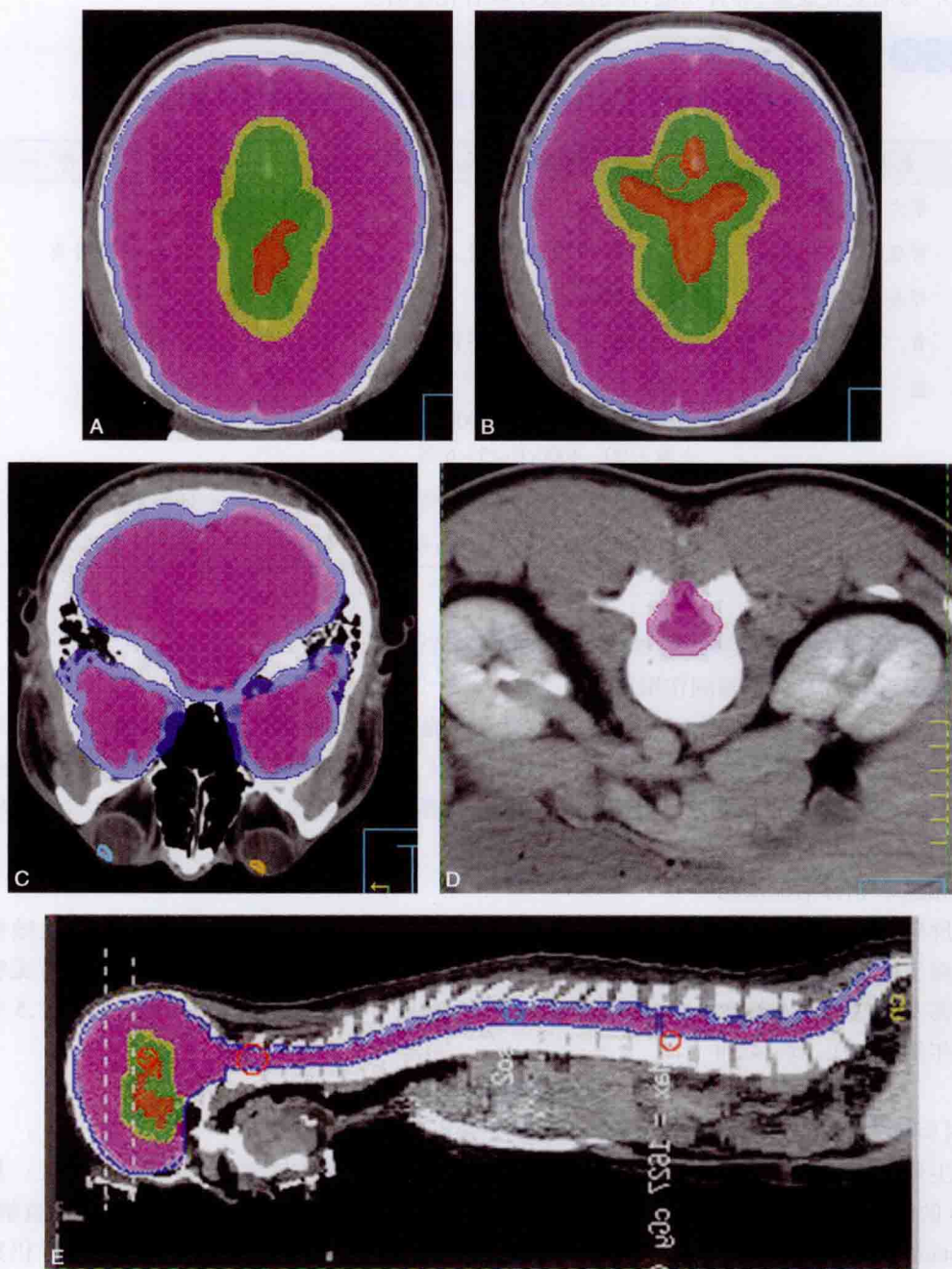


图 35-11 全脑全脊髓照射靶区示意图

绿色区域 CTV1(肿瘤外方 2.0cm,包括全脑室);黄色区域 PTV1;紫色区域 CTV2(全脑全脊髓);蓝色区域 PTV2

**【问题8】在放疗期间该注意什么?****思路1:肿瘤对治疗的反应**

放疗10次应复查MRI。①对于诊断性放疗的患者,若完全消退或接近完全消退,则生殖细胞瘤诊断成立,完成后续计划治疗。若消退不佳,考虑行手术明确诊断。②对于手术活检取得病理的患者,也应进行中期疗效观察,鉴别有无NGGCTs成分,若有,应考虑加量或者手术。

思路2:正常组织的放疗反应(毒副作用)包括两方面,即非血液学毒性和血液学毒性。

1. 急性脑水肿 若有头痛、恶心、呕吐等颅压增高的表现,予甘露醇降颅压对症处理。
2. 放射性皮肤反应 应注意嘱患者尽量减少对放疗区域的暴晒、摩擦,并可涂抹保湿剂或保护剂。
3. 每周复查血象、肝肾功能,特别是放疗联合化疗时。

知识点**相关危及器官的儿童治疗耐受剂量与成人比较及超量可能损伤**

危及器官	质量耐受剂量	超量可能损伤
睾丸及卵巢	高度敏感,应仔细保护	永久不育
肾脏	较成人低,1750cGy/5周	急性、慢性肾炎
卵巢	200~300cGy	永久不育
骨	较成人低,2000cGy以下影响较小	生长受阻
脑	与成人类似 小脑小野照射 4500~5000cGy/5~6周 全脑 3500~4000cGy/5~6周	放射性脑病
晶状体	较成人低,3周至3个月接受750~950cGy	60%患白内障
脊髓	较成人低,20cm以下,3000cGy/5~6周	放射性脊髓炎

【问题9】患者治疗结束,应对患者告知哪些内容?**思路1:治疗疗效和毒副作用评估**

患者治疗结束后,应告知患者和家属是否有肿瘤残存,并评估正常组织损伤程度。松果体生殖细胞瘤预后一般较好,5年总生存率可达90%以上。同时需交代急性正常组织损伤持续时间及注意事项,并应强调放疗后远期副反应明显,包括神经认知能力下降,内分泌和性腺功能障碍等。

思路2:治疗后的随访

肿瘤治疗后需要对疗效和正常组织损伤进行长期监测,目前治疗模式下的疗效、失败模式以及副反应,均是今后进一步研究的依据。应明确告知患者复查时间点,随访中注意有无特殊情况需及时就诊。一般要求治疗后2年内每3个月复查一次,2~5年内每半年复查一次,5年以后每年复查一次。

知识扩展或延伸问题**【问题10】松果体生殖细胞瘤复发后如何治疗?**

生殖细胞瘤复发后与初治时类似,对放疗或者化疗敏感性较高,但是疗效不持久。复发GCTs的治疗手段包括手术、局部或者全中枢放疗,以及高剂量清髓化疗自体干细胞移植解救。Sawamura等的研究表明复发患者对挽救性低剂量放疗(20~24Gy)序贯基于铂类的化疗仍持续有效。但是单纯再放疗或者基于铂类的化疗不足以防止远期再复发,而且再放疗会导致放射性脑病。如果既往接受过较高剂量的放疗,则推荐自体干细胞移植。Modak等的研究采用基于噻



替派的化疗方案序贯自体干细胞移植,DFS达78%,中位生存48个月。

【问题11】最新治疗进展?

思路1:联合化疗或单独放疗时的放疗剂量

研究表明,联合化疗,对于不需要全脊髓放疗者,放疗剂量将为WVRT(22.4~25.5Gy)序贯PTB(30~50Gy),可取得同样的生存并减轻神经毒性。对于需要全脑全脊髓的患者,累及野剂量由45~50Gy降低到40~30Gy,全脑全脊髓剂量由36Gy降低到21Gy疗效相同。诱导化疗后,完全缓解的患者剂量可降低到30Gy,未完全缓解者45~50Gy,对于播散型疾病,完全缓解者全脑全脊髓照射剂量可降低到30.6Gy,而未达缓解者36Gy。

在单纯放疗的情况下,对于局部病变,肿瘤区域剂量45~50Gy,全脑室24Gy可取得较好的疗效。对于播散型病变,SIOP CNS GCT 96研究显示全脑全脊髓24Gy加局部推量16Gy可取得较好的无病生存。

思路2:质子治疗

质子放疗可减少放疗正常组织剂量,而不降低靶区体积或者剂量,从而不会降低疾病控制。对于儿童中枢神经系统GCTs,剂量学比较显示进行WVRT时质子放疗比IMRT更有优势。此外,更新的治疗策略,比如干细胞、基因治疗,均有一定希望。

(易俊林 李高峰)

第三节 Wilms 瘤

肾母细胞瘤(Wilms瘤)是最常见的儿童腹部肿瘤,占15岁以下小儿恶性泌尿生殖肿瘤的80%以上。具有种族和地域差异,白种人的发病率约(6~9)人/(百万·年),北美和部分黑人可超过10人/(百万·年),而在亚洲如日本、中国,发病率小于4人/(百万·年)。在北美,女性略多见,女男之比为1.1:1,单侧肾母细胞瘤男性和女性患儿的中位发病年龄分别为42个月和47个月。相反在东亚,男性略多见,且发病年龄略早。

肾母细胞瘤的发病可能跟父母的环境暴露有一定相关性。母亲的危险因素包括吸烟、茶和咖啡的摄入、口服避孕药、激素妊娠试验、染发剂、高血压、杀虫剂、阴道炎等,但以上因素均未被病例-对照研究所证实。父亲的职业暴露如汽车修理、焊工或接触铅均与发病风险增高相关。

肾母细胞瘤具有明显的组织多样性,认为来源于原始后肾胚基。多为单中心,约5%发生于双肾,7%为单侧肾脏的多中心。

Wilms瘤主要的研究组织有美国国家Wilms瘤研究组(National Wilms' Tumor Study, NWTS),该组织2002年起更名为Children's Oncology Group(COG)和国际儿童肿瘤协会(International Society of Pediatric Oncology, SIOP),两组织对Wilms瘤的分期、分组和治疗原则略有差异。

NWTS提出根据肾母细胞瘤的组织分化程度,将其分为两种组织学类型,即预后良好型和预后不良型。预后不良的组织学类型主要指间变成分。预后良好型占80%以上。SIOP将儿童肾脏肿瘤根据组织学分为低、中、高危,不同病理类型的Wilms瘤被分为不同的危险组。Wilms瘤最早和最常见播散方式是穿透假包膜播散到肾窦、肾内血管和淋巴管,以及直接侵犯周围组织,也可以发生腹腔种植、淋巴和血行转移。

患儿多以无痛性腹部肿块就诊,肿瘤巨大时可以引发压迫症状。约1/3的患儿由于肿瘤侵犯或压迫邻近器官或自发性瘤内出血和坏死,而引起局限性腹部隐痛或胀痛。部分(10%~13%)患儿合并先天异常如虹膜缺失、偏身肥大、泌尿生殖系统异常等。

【诊疗过程】

(1) 详细询问患儿的发病过程、家族史,是否有腹痛、发热、血尿等伴随症状。



- (2) 全面查体,注意腹部是否压痛,肿块活动情况,是否伴有其他发育畸形。
- (3) 血常规、尿常规、肝肾功能。
- (4) 腹部B超、MRI或CT等影像学检查,判断局部病灶大小及侵犯范围。
- (5) 胸片除外肺转移,必要时行胸部CT。
- (6) 必要时行骨扫描检查以排除骨转移。
- (7) 搜集整理所有检查资料,明确分期和一般状况评估。
- (8) 经多学科会诊,制订治疗方案。
- (9) 治疗后进行疗效评价,给予患者治疗后指导建议,定期随访。

【临床关键点】

- (1) 多数肾母细胞瘤表现为腹部无痛固定的肿块来诊,可伴有血尿、发热、精索静脉曲张等伴随症状,肿瘤巨大时可以引发压迫症状;少数患儿合并先天畸形。
- (2) 肾母细胞瘤易于肾内播散或局部侵犯肾盂、输尿管,B超或静脉肾盂造影应该作为首选的检查方法;远处转移率高,治疗之前需要除外远处转移情况,肺是最常见的转移部位。
- (3) 术前注意了解对侧肾脏功能是否正常,因为手术切除患肾是Wilms瘤的主要治疗手段,所以要保证对侧肾脏有正常功能。
- (4) 主要的治疗手段有手术、放疗和化疗。根据患者病情决定治疗顺序。
- (5) 治疗原则:最大可能地提高肿瘤的局部区域控制率和生存率,尽量降低对患儿肾功能损害程度以及尽量降低长期并发症的概率。
- (6) NWTS建议:预后好的Ⅲ~Ⅳ期和预后不好的Ⅱ~Ⅲ期需行术后瘤床放疗。无明显残存者予瘤床10.8Gy照射(NWTS-5),残存大于3cm者在此基础上残存灶补量10.8Gy。
- (7) 远处转移病灶的放疗目前仍有争议。
- (8) 复发患者的治疗原则与首程治疗方案有关。高危或间变的患儿建议纳入临床试验。

学
习
笔
记

临床病例

患儿男,4岁,因“发热伴间断血尿8天”就诊。

患儿8天前无明显诱因出现发热,体温达38.5℃,伴洗肉水样血尿,无流涕、咽痛、咳嗽、咳痰、胸闷气促、腹痛、尿频、尿急、尿痛等不适,于当地医院就诊,予解热镇痛药物对症处理,并阿奇霉素抗感染治疗5天后发热有所改善,但体温正常3日后又出现发热。查体:一般情况下,KPS 80分,右侧上腹部可触及一约10cm×10cm大小质硬包块,无压痛。其余器官无畸形。

【问题1】肾母细胞瘤的主要临床表现是什么?

思路1:肾脏为腹膜后位器官,而肾母细胞瘤最早的播散方式是穿透假被膜播散到肾窦、肾内血管和淋巴管,这种早期播散的表现不易被发现。当肿瘤侵及肾盂和输尿管时,可引起血尿。直接侵犯到肾外组织以及邻近器官,或肿瘤巨大时还可以引发压迫症状,如下肢水肿、腹壁静脉曲张等。约1/3的患儿由于肿瘤侵犯或压迫邻近器官或自发性瘤内出血和坏死而引起腹痛。腹痛多数是局限性隐痛或胀痛,也可以因肿瘤破裂而表现为较为广泛的急性腹痛。另外,还可以出现发热、血尿、高血压(肾素活性增加引起)、精索静脉曲张(肾静脉或下腔静脉血栓引起精索静脉阻塞而引起)、疝气、睾丸增大、充血性心衰、低血糖、库欣综合征、脑积水、胸腔积液等表现。

思路2:部分(10%~13%)患儿合并先天异常,如虹膜缺失、偏身肥大,泌尿生殖系统畸形例如隐睾、尿道下裂、双收集系统以及融合肾等,这些畸形可以同时出现,组成Denys-Drash综合征(由肾母细胞瘤、性腺异常和肾病组成)或WAGR综合征(由肾母细胞瘤、虹膜缺失、泌尿生殖系统畸形和智力发育迟缓组成)。



知识点

Wilms 瘤的临床特点

1. Wilms 瘤是儿童中最常见的腹部肿瘤。
2. 早期症状隐匿。
3. 局部晚期症状 多数肾母细胞瘤是因为出现了相应症状后才来医院就诊。多表现为腹部无痛性肿块,可伴有血尿、发热、精索静脉曲张等伴随症状,肿瘤巨大时可以引发压迫症状,部分因肿瘤侵犯或瘤内自发性出血、坏死而出现腹部隐痛或胀痛。
4. 肿瘤破裂可引发腹腔种植;淋巴转移最常见的部位是肾门以及主动脉旁淋巴结;血行转移最常见的转移部位是肺,也可发生肝、骨、脑等其他部位转移。
5. 少数患儿可合并先天异常如虹膜缺失、偏身肥大,泌尿生殖系统异常例如隐辜、尿道下裂、双收集系统以及融合肾等。

【问题2】门诊应该进行哪些检查?

思路1:对于恶性肿瘤的检查,一般分为局部分期检查和全身分期检查。局部检查主要评估肿瘤的侵犯范围和深度以及区域淋巴结转移状态,Wilms 瘤一般采用B超或静脉肾盂造影、MRI和(或)CT。全身检查主要评估肿瘤是否存在身体其他部位转移,如胸片或胸部CT,怀疑骨转移时需要检查骨扫描,怀疑脑转移时行脑CT或MRI检查。

思路2:肺是Wilms 瘤最常见的远处转移部位。目前关于伴发肺转移的Wilms 瘤的循证医学证据均基于胸片阳性的肺转移,SIOP将胸部CT作为肺转移患儿疗中/疗末监测疗效的手段,但针对仅仅胸部CT阳性而胸片阴性的肺转移的治疗目前仍有争议。

思路3:常规的血液学检查包括血常规、尿常规、血生化。另外,测定儿茶酚胺及其代谢产物香草扁桃酸(VMA)和高香草酸(HVA)、AFP以及LDH有助于和神经母细胞瘤或肝母细胞瘤相鉴别。

知识点

1. 肾母细胞瘤易于肾内播散或局部侵犯肾盂、输尿管,B超或静脉肾盂造影应该作为首选的检查方法,可初步明确肿瘤的位置、大小、性质以及和周围器官的毗邻关系,鉴别肾囊肿和肾积水。
2. CT和(或)MRI可进一步明确肿瘤的性质和范围。
3. 血、尿常规和血生化检查可了解重要器官功能,有无贫血,有无血尿,尤其是对侧肾脏功能是否正常,因为手术切除患肾是Wilms 瘤的主要治疗手段,所以要保证对侧肾脏有正常功能。
4. Wilms 瘤远地转移率高,治疗之前需要除外远处转移情况,肺是最常见的部位。
5. Wilms 瘤患儿少数以伴发先天畸形起病,疗前要详细查体以排除。

门诊化验及辅助检查

该患者在门诊进行了腹部增强CT(图35-12)、超声、胸片、心电图,以及生化、血常规、尿常规等检查。

腹部CT显示:右侧腹膜后可见一较大的边缘尚清的肿块影,内密度不均匀,可见囊状低密度影,未见明显钙化灶,CT值约24~37HU,肿块大小约161mm×111mm×105mm,局部边缘毛糙,周围脂肪间隙密度增加,注入对比剂后肿块实质部分明显强化,囊性部分未见明显强化,肿块内可见较多小血管影,右肾动脉部分分支进入肿块内,右肾静脉局部较粗大,与肿块内部分血管连续。下腔静脉(第二肝门以下)及右肾静脉内可见形态不规则的充盈



缺损,最大直径约25mm。奇静脉及半奇静脉明显增粗。左肾在位,内未见异常密度影,左肾动脉走行密度未见明显异常,左肾静脉、两侧髂总静脉约平S₁水平显示欠佳。右侧残肾明显强化,肾盂增宽,略积水。肝及脾内未见异常密度影,门静脉呈受压改变。胆囊影可见。胰腺呈受压改变。部分肠管受压。所及两肺内未见明显结节影。印象:右侧腹膜后占位,考虑肾母细胞瘤,右肾动脉供血。下腔静脉、右肾静脉充盈缺损,考虑瘤栓形成,上达第二肝门水平。

超声:右侧肾区可见一实性包块,大小约15.9cm×11.6cm×9.7cm,包块边界清晰,形态规整,其内回声不均。右肾静脉内全程可见瘤栓,直径1.0cm。IVC内部分可见瘤栓,直径2.4cm,长径11.0cm。腹膜后未见肿大淋巴结。印象:右侧肾母细胞瘤,大小约14.7cm×9.6cm×8.9cm,右肾静脉全程及下腔静脉瘤栓,长度11cm。

胸片、血生化、血常规、尿常规均正常。

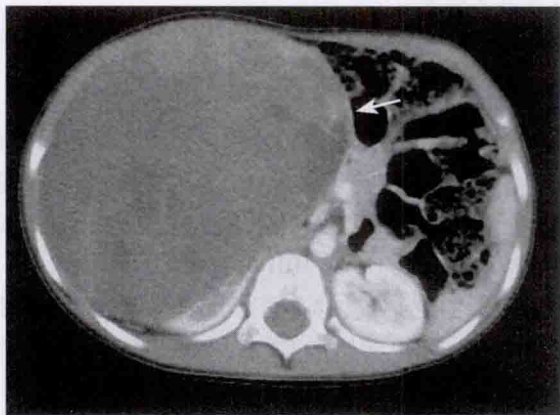


图 35-12 Wilms 瘤 CT 表现

学习
笔记

【问题3】该患者的诊断和分期?

思路1:Wilms 瘤的确诊主要依靠活检或手术。NWTS 主张先手术,以取得活检标本行病理分型和分期。SIOP 建议对于<6 个月的患儿直接手术,因这部分患儿出现中胚层肾瘤或恶性横纹肌样瘤的可能性很小,而对于≥6 个月的患儿,若肿瘤无破裂,则推荐新辅助化疗加手术。

思路2:Wilms 瘤常见肺转移,应注意查胸片。NWTS 认为只要胸片示肺内出现圆形结节,除非活检证实为良性,否则不管大小均认为肺转移。而对于胸片阴性而仅胸部 CT 发现肺内结节的判断,目前仍有争议。

思路3:目前国际上对于儿童肾脏肿瘤有 COG 和 SIOP 两种分期,COG 分期反映的是未行新辅助化疗后的手术病理分期,而 SIOP 针对的是新辅助化疗4~6 周后的术后病理分期。组织分型也分别有两种,具体见本章末附录 35-2,3。

【问题4】Wilms 瘤需要与哪些疾病鉴别?

思路:儿童肾脏肿瘤以 Wilms 瘤最常见,其次为肾透明细胞肉瘤、先天性中胚层肾瘤、恶性横纹肌样瘤,以及各种少见的肿瘤如原始神经外胚层肿瘤(PNET)、滑膜肉瘤、神经母细胞瘤、囊性肾瘤。与这些病理亚型鉴别主要依靠手术病理。

【问题5】如何进行治疗决策?

思路1:肾母细胞瘤的治疗有两种不同的方式。NWTS 主要是肾切除加术后化疗,可以提供准确的组织分型和病理分期;而 SIOP 则主张行新辅助化疗,待肿瘤缩小后再行手术,以降低术中肿瘤破裂的风险。两种治疗方式疗效均较好。如果不考虑手术的时间,肾母细胞瘤的主要治疗手段有手术、放疗和化疗。

思路2:该患儿术前肿瘤巨大,伴发右肾静脉及下腔静脉瘤栓,考虑先行新辅助化疗,待肿瘤



缩小后再行手术。

知识点

1. 肾母细胞瘤的治疗顺序有两种不同的方式。NWTS 主要是肾切除加术后化疗,可以提供准确的组织分型和病理分期;而 SIOP 则主张行新辅助化疗,待肿瘤缩小后再行手术,以降低术中肿瘤破裂的风险。

2. 两种治疗方式疗效均较好。如果不考虑手术的时间,肾母细胞瘤的主要治疗手段有手术、放疗和化疗。

【问题6】Wilms 瘤常用的化疗方案?

思路1:预后好的 Wilms 瘤

I ~ II 期常用方案为长春新碱(VCR)和放线菌素 D(AMD),化疗 18 周。III ~ IV 期可联用表柔比星(DOX),化疗周期也相应延长。

思路2:伴间变的 Wilms 瘤

需要更强的化疗方案。II ~ III 期局灶间变可采用与预后好 III ~ IV 期同样的化疗方案。II ~ IV 期弥漫间变在上述基础上加入环磷酰胺(CTX)和依托泊苷(ETOP),可以改善生存。

与患儿家属商议后,考虑先行新辅助化疗减轻瘤负荷,故予长春新碱+放线菌素 D 化疗 2 周期。有 II 度消化道反应,无明显骨髓抑制。患儿化疗 2 周期后影像学复查示右肾肿瘤和瘤栓均较前缩小。

【问题7】Wilms 瘤手术要点?

思路1:SIOP

患儿 ≥ 6 月,且肿瘤无破裂,予新辅助化疗+手术,术前不常规行活检。

< 6 月,为中胚叶肾瘤或恶性横纹肌样瘤的可能性很小,故可直接手术。

思路2:COG

先行手术,以下情况时考虑先行新辅助化疗:双侧 Wilms 瘤;肝静脉水平以上的下腔静脉瘤栓;肿瘤直接侵犯周围器官,若直接手术需要切除周围器官者(除外肾上腺);外科医生认为直接手术出现严重合并症或死亡风险大者;因多发肺转移合并呼吸衰竭。即使新辅助化疗,也要求手术在治疗开始 12 周内进行。

思路3:若术前检查示对侧肾脏正常,不需常规探查对侧肾脏。

思路4:术中必须淋巴结取样,即使未见肿大。

思路5:整块切除肿瘤,避免肿瘤破裂,否则复发风险增加。

之后患者行右侧瘤肾+瘤栓切除术。术后病理:(右)肾母细胞瘤化疗后改变并(下腔静脉)转移,大部肿瘤组织出血、坏死,残余的少许肿瘤主要为间叶成分及灶状原始胚芽、上皮成分,(下腔静脉)内瘤栓亦全部坏死,输尿管断端、肾盂壁未见肿瘤浸润,(腹主动脉旁)淋巴结显慢性炎(0/1)。

根据患者的检查结果和分期标准,目前诊断为:

p 右侧肾母细胞瘤

右肾静脉及下腔静脉瘤栓

III 期(SIOP 分期)

【问题8】放射期间注意事项?

思路1:放疗前需要明确告知患者放射治疗的目的,放疗中会出现的急性放疗反应和晚期组



织损伤表现,是否需要合并同期化疗等。交代疗前、疗中和疗后需要注意的事项,因患儿多年幼,腹部+/-盆腔照射可能会影响患儿的生长发育,生育功能受损。

思路2:若患儿年龄过小,不能配合放疗定位,需定位前口服水合氯醛,患儿安静入睡后再行定位。为防患儿定位中跌落,可予真空垫固定并保护。

【问题9】放疗技术有哪些? 放疗范围和剂量如何确定? 放疗时机如何选择?

思路1:常用的放疗技术有二维常规放射治疗技术和适形、调强放射治疗技术。但对于 Wilms 瘤患儿来说,不推荐 IMRT 技术作为首选。因为照射总量低,常规放射治疗技术可以很好满足临床需要。

思路2:常规放射治疗技术照射野的设计和放疗剂量

1. 术后行 flank 野(瘤床)照射 根据患儿化疗前影像资料,疗前肿瘤上下界外放 2cm,包全椎体,外界开放。包全椎体主要是要包括对侧腹主动脉旁淋巴链、保护对侧肾脏,整个椎体照射以避免脊柱侧弯的发生。

2. 全腹照射 这种方案适用于有肿瘤播散者。靶区需包括所有的腹膜面,上界到膈肌水平,下界到盆腔(一般在闭孔下缘),要保护髋臼和股骨头。

3. 北美地区采用 NWT5-5 的放疗指南作为标准治疗淋巴结阳性、术后切缘阳性或肿瘤部分破裂者予瘤床放疗 10.8Gy。

弥漫肿瘤破裂或腹膜播散者予全腹照射 10.8Gy。

术后大体残存者(残存灶大于 3cm)予残存部位补量照射 10.8Gy。

SIOP 的放疗剂量略高,Ⅲ期中危接受 flank 或全腹照射 14.4Gy,Ⅱ期或Ⅲ期高危接受 25.2Gy。

4. 远处转移病灶的放疗 最常见的远处转移部位是肺。关于肺转移化疗后完全缓解者是否需全肺照射目前仍有争议。NWT5 早年主张胸片证实肺转移者均接受全肺放疗 12Gy/8f,在 NWT5-5 中降低为 9Gy/6f,并选择部分化疗超敏(化疗 4 周肺转移即完全缓解)的患儿避免全肺照射。SIOP93-01 则主张对化疗后完全缓解的肺转移不予全肺照射,但化疗强度较大。目前关于这部分患者的治疗仍有争议,但目前文献报道的两种治疗的疗效相近。

学习
笔记

思路3:放疗时机

NWT5 的早年研究认为放疗时间不迟于术后 9 天,但 NWT5-3 和 4 的回顾性分析认为 9 天之内或超过 9 天不影响局部复发,但这两项研究中绝大多数患儿都在术后 10 天内放疗。

思路4:患儿入睡后放置真空垫内,双手上举置于头侧,暴露腹部,采用前后对穿等中心照射,根据疗前肿瘤位置设计照射野上下界,左侧包全椎体,右侧开放。拟予 6MV-X 线,10.8Gy/1.8Gy/10f。

该患儿的放疗照射野见图 35-13。

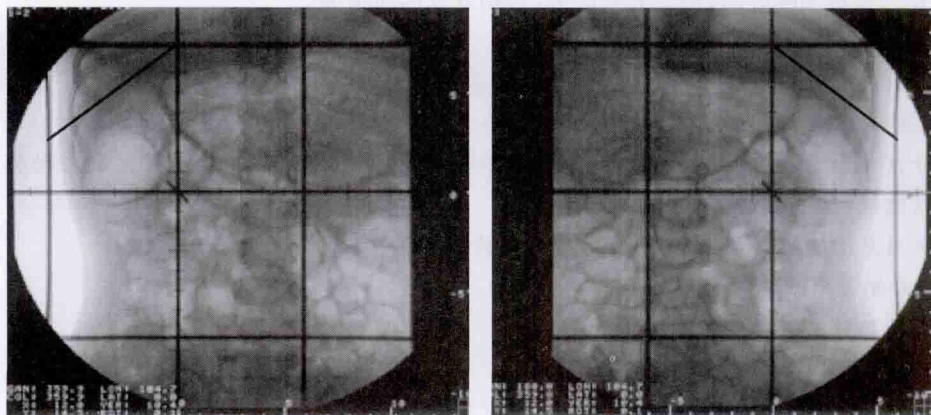


图 35-13 Wilms 瘤定位片(注意保护肝脏)



知识点

Wilms 瘤放疗野设计:

1. 瘤床照射 根据疗前影像资料所示肿瘤位置上下外放 2cm, 包全椎体, 外界开放。
2. 全腹照射 适用于有肿瘤播散者。上界到膈肌水平, 下界到盆腔(一般在闭孔下缘), 要保护髌白和股骨头。

Wilms 瘤放疗剂量

1. COG 推荐

淋巴结阳性、术后切缘阳性或肿瘤部分破裂者予 flank 放疗 10.8Gy。

弥漫肿瘤破裂或腹膜播散者予全腹照射 10.8Gy。

术后大体残存者予残存部位补量照射 10.8Gy。

2. SIOP 推荐的放疗剂量略高, III 期中危接受 flank 或全腹照射 14.4Gy, II 期或 III 期高危接受 25.2Gy。

【问题 10】在放疗期间该注意什么?

思路: 正常组织的毒副作用包括两方面, 即非血液学毒性和血液学毒性。

1. 胃肠道反应 因患儿疗前肿瘤往往巨大, 照射野包括瘤床时必然会包括部分胃、小肠甚至肝脏, 故部分患儿放疗期间会出现轻度厌食或呕吐, 给予对症止吐处理即可。
2. 每周复查血象, 因患儿往往多程化疗后, 需注意血常规变化。

【问题 11】患者治疗结束, 应对患者告知哪些内容?

思路 1: 治疗疗效和毒副作用评估

应告知患者和家属正常组织损伤严重程度, 估计预后, 急性正常组织损伤持续时间, 可能的晚反应组织损伤出现时间。

思路 2: 随访

肿瘤治疗是不断积累经验的过程, 需要对疗效和正常组织损伤进行长期随访, 获得生存数据和失败模式。需要告知患者随访时间、频次, 以及随访中需要注意的特殊事项, 是否需要进一步的治疗措施。一般要求治疗后 2 年内每 3 个月复查一次, 2~5 年内每半年复查一次, 5 年以后每年复查一次。

思路 3: Wilms 瘤常见的晚期反应

1. 心脏毒性 患儿使用 DOX 治疗后 20 年发生充血性心衰的累积率为 4.4%, 复发后再使用 DOX 出现充血性心衰的累积率为 17.4%。其主要风险因素为女性(RR 值=4.5)、阿霉素累积剂量(每 100mg/m² 的 RR 值=3.3)、肺照射(RR 值=1.6)以及左腹部照射(RR 值=1.8)。

2. 第二原发肿瘤(second malignant neoplasm, SMN) 疗后 15 年出现 SMN 的累积率为 1.6%, 且逐年增加, 主要表现为: 肉瘤、癌、白血病、淋巴瘤和脑部肿瘤。腹部放疗和阿霉素均增加 SMN 风险, 腹部放疗每增加 10Gy, SMN 风险增加 22%, 加 DOX 后风险增加 66%。

3. 肾衰竭 虽然多数患儿需行一侧肾切除, 但一侧 Wilms 瘤诊断后 20 年出现终末期肾病的概率仅 0.6%, 双侧 Wilms 瘤则达 11% 左右, 而合并先天畸形临床表现为各种综合症的患儿, 因其肾脏可能存在潜在的病理改变, 终末期肾病发生率可高达 36%~74%。

4. 生育问题 接受腹部放疗的女性患儿将来出现胎位不正或先兆流产、早产、低体重儿、死胎等的概率明显高于未行腹部放疗者。主要与放疗部位及剂量有关。照射野不包括盆腔的患儿大多能保留生育功能。

5. 骨骼生长发育受限 主要与放疗相关。可表现为骨量减少、身高受限等。为防止患儿出现脊柱侧弯, 并包括腹主动脉旁淋巴引流区, 放疗照射野常规包含整个椎体, 有研究表明, 4 岁时



行瘤床照射 10Gy 时,患儿在 18 岁时会出现身高减少 1.8cm。生长受限的程度主要与照射时年龄负相关,并与照射剂量正相关。

【问题 12】影响预后的因素有哪些?

思路 1:分期、组织分型

随分期增加,预后变差;组织学分型好者预后好,伴间变预后差。NWTS-5 的疗效数据见本章末附录 35-4。

思路 2:杂合子缺失(loss of heterozygosity, LOH)

对于预后好的患者,1p 和(或)16q 的 LOH 均提示复发风险增加,且生存期下降,这种影响在 1p 和 16q 均出现 LOH 时更明显。

思路 3:该患儿化疗后病理示大部分为坏死,虽然瘤栓未完全切净,但原发灶无残存,且无远处转移,预计 5 年无复发生存率在 80% 以上。

【问题 13】特殊类型的肾母细胞瘤?

思路 1:双侧 Wilms 瘤。

1. 约 4% ~6% 的患儿首诊发现即为双侧 Wilms 瘤。对这部分患儿,最需注意的是保存患者的肾功能。

2. 首选新辅助化疗,化疗方案与单侧 Wilms 瘤相同,可首选 VCR/AMD 联合,局部晚期,或出现远处转移,或化疗反应差时可加入 DOX。仍有约 60% 的患儿需要行至少一侧的肾切除。长期生存率可达 70% ~80%。

思路 2:复发的 Wilms 瘤。

1. 约 10% 的预后好的 Wilms 瘤和 50% 伴间变的 Wilms 瘤会复发。复发后的生存主要与以下因素有关:组织类型、诊断至复发时间、首诊分期和治疗方案,以及复发部位。

2. 复发后多选择更强的化疗方案挽救,若首程治疗未行放疗,则挽救治疗加入放疗。预后好的患儿,若首程化疗采用 VCR/AMD,挽救治疗给予 VCR/DOX/CTX/ETOP 联合放疗的 4 年无事件生存率和总生存率分别可达 71% 和 82%;若首程采用 VCR/AMD/DOX 加放疗,挽救治疗采用 CTX/ETOP 和 CBP/ETOP 交替的 4 年无事件生存率和总生存率分别可达 42% 和 48%。

3. 伴间变的患儿,因首程治疗往往就用高强度的化疗,故挽救治疗效果差,生存率仅 10% 左右,这部分患者建议加入临床试验。

(李晔雄)

参考文献

1. Chang CH, Housepian EM, Herbert CJ. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. Radiology, 1969, 93(6): 1351-1359.
2. Deutsch M, Thomas PR, Krischer J, et al. Results of a prospective randomized trial comparing standard dose neuraxis irradiation(3600cGy/20) with reduced neuraxis irradiation(2340cGy/13) in patients with low-stage medulloblastoma. A Combined Children's Cancer Group-Pediatric Oncology Group Study. Pediatr Neurosurg, 1996, 24(4): 167-176; discussion 176-177.
3. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. J Clin Oncol, 2006, 24(25): 4202-4208.
4. Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ, et al. Impact of radiotherapy parameters on outcome in the International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 study of pre radiotherapy chemotherapy for M0-M1 medulloblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(4): 118411-118493.
5. 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等. 肿瘤放射治疗学. 第 4 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008.
6. Gandola L, Massimino M, Cefalo G, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy in the Milan strategy for metastatic medulloblastoma. J Clin Oncol, 2009, 27(4): 566-571.
7. Evans A E, Jenkin R D, Spoto R, et al. The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized



trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. J Neurosurg, 1990, 72 (4) : 572-582.

8. Ellison D W, Kocak M, Dalton J, et al. Definition of disease-risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathologic, and molecular variables. J Clin Oncol, 2011, 29 (11) : 1400-1407.

9. 王国民, 儿童肿瘤放射治疗学. 第 2 版. 上海: 复旦大学出版社, 2007.

10. EC Halperin, LS Constine, NJ Tarbell, et al. Pediatric Radiation Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

11. Dhall G, Khatua S, Finlay JL. Pineal region tumors in children. Current opinion in neurology, 2010, 23 (6) : 576-582.

12. Gaillard F, Jones J. Masses of the pineal region: clinical presentation and radiographic features. Postgraduate medical journal, 2010, 86 (1020) : 597-607.

13. Thakkar JP, Chew L, Villano JL. Primary CNS germ cell tumors: current epidemiology and update on treatment. Medical oncology, 2013, 30 (2) : 496.

14. Stuart H. Orkin, David E. Fisher PhD, A. Thomas Look, et al. Oncology of Infancy and Childhood. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009.

附录 35-1 髓母细胞瘤 TM 分期

T 分期

- T1: 肿瘤小于 3cm, 局限于小脑蚓部或第四脑室顶部, 很少累及小脑半球
- T2: 肿瘤大于 3cm, 累及一个相邻的结构, 或部分进入第四脑室
- T3a: 肿瘤累及两个相邻的结构, 或完全占据第四脑室并扩展至中脑导水管、第四脑室正中孔、Luschka 孔, 有脑水肿
- T3b: 肿瘤起源于第四脑室底部并完全占据第四脑室
- T4: 肿瘤经中脑导水管侵入第三脑室、中脑或向下侵及上颈髓

M 分期

- M0: 无蛛网膜下腔或血源性转移
- M1: 脑脊液内有肿瘤细胞
- M2: 大脑组织内、小脑蛛网膜下腔、第三或第四脑室内有大结节种植
- M3: 脊髓蛛网膜下腔有大结节种植
- M4: 中枢神经系统外转移

附录 35-2 儿童肾脏肿瘤分期

分期	Children's Oncology Group (COG) (化疗前分期)	International Society of Pediatric Oncology (SIOP) (化疗后分期)
I 期	肿瘤局限于肾内, 且完全切除 肾包膜完整, 未被肿瘤侵透 肾窦静脉或淋巴管未受侵 无淋巴或血行转移 术前未行活检 切缘阴性	肿瘤局限于肾内, 且完全切除 肿瘤浸润肾包膜, 但未穿透 肿瘤突入盆腔或输尿管, 但未受累 血管或肾窦未受累
II 期	肿瘤侵犯肾外, 完全切除 肿瘤穿透肾包膜 肾窦静脉或淋巴管受侵	肿瘤侵犯肾外, 完全切除 肿瘤穿透肾包膜至肾周脂肪 肿瘤浸润肾窦和 (或) 侵犯肾实质外血管淋巴管, 但完全切除



续表

分期	Children's Oncology Group (COG)(化疗前分期)	International Society of Pediatric Oncology (SIOP)(化疗后分期)
	肾静脉受侵,切缘未受累	肿瘤浸润邻近器官或腔静脉,完全切除
	无淋巴或血行转移	
	切缘阴性	
Ⅲ期	术后肿瘤残存,或腹腔内非血行转移	术后肿瘤残存,大体或镜下残存
	腹腔淋巴结转移	腹腔淋巴结受累,包括坏死或化疗后改变
	腹膜播散或肿瘤种植	术前或术中肿瘤破裂
	术前或术中肿瘤破裂	肿瘤穿透腹膜表面
	术后肿瘤大体残存	切缘存在瘤栓
	术前肿瘤活检(包括细针穿刺)	术前外科活检(不包括细针穿刺)
	切缘阳性	
Ⅳ期	血行转移,或肿瘤播散至腹腔以外	血行转移,或肿瘤播散至腹腔以外
Ⅴ期	双侧肾脏肿瘤	双侧肾脏肿瘤
	每侧肿瘤根据上述标准单独分期	每侧肿瘤根据上述标准单独分期
	如Ⅴ期,亚分期Ⅱ期(右),亚分期Ⅰ期(左)	如Ⅴ期,亚分期Ⅱ期(右),亚分期Ⅰ期(左)

附录 35-3 儿童肾脏肿瘤组织分型

	Children's Oncology Group (COG)	International Society of Pediatric Oncology(SIOP)
预后好的 Wilms 瘤		低危
无间变成分		中胚层肾瘤
局灶间变 Wilms 瘤		部分分化的囊性肾母细胞瘤
间变局限于原发灶内离散部位,无肾外受累		完全坏死的 Wilms 瘤
间变病灶外无核异型		中危
弥漫间变 Wilms 瘤		Wilms 瘤:上皮型,基质型,混合型,退变型
非局灶的间变		局灶间变的 Wilms 瘤
侵袭部位或肾外有间变病灶		高危
局灶间变,伴广泛明显的核异型		胚芽型 Wilms 瘤
随机活检标本中存在间变成分		弥漫间变 Wilms 瘤
一个或多个切片边缘有间变成分		肾透明细胞肉瘤
(非 Wilms 瘤不包括在此分类标准中)		肾横纹肌样瘤



附录 35-4 NWTS-5 治疗方案概览

组织类型和分期	化疗方案	放射治疗
预后好的 Wilms 瘤		
I ~ II 期	VCR/AMD 方案化疗 18 周	不放疗
III ~ IV 期	VCR/AMD/DOX 方案化疗 24 周	若原发灶 III 期行瘤床或腹部照射;转移灶放疗
局灶间变的 Wilms 瘤		
I 期	VCR/AMD 方案化疗 18 周	不放疗
II ~ IV 期	VCR/AMD/DOX 方案化疗 24 周	瘤床或腹部照射;转移灶放疗
弥漫间变的 Wilms 瘤		
I 期	VCR/AMD 方案化疗 18 周	不放疗
II ~ IV 期	VCR/DOX/CTX/ETOP 方案化疗 24 周	瘤床或腹部照射;转移灶放疗
NWTS-5 治疗结果		
分期	4 年无复发生存率(%)	4 年总生存率(%)
预后好,1p 无 LOH		
I 期(<2 岁,瘤重<550g)	95.6	100
I 期(≥2 岁,瘤重≥550g)	94.2	98.4
II 期	86.2	97.7
III 期	86.5	94.4
IV 期	76.4	86.1
V 期	64.8	87.1
局灶间变		
I 期	67.5	88.9
II 期	80.0	80.0
III 期	87.5	100
IV 期	61.4	71.6
V 期	76.2	87.5
弥漫间变		
I 期	68.4	78.9
II 期	82.6	81.5
III 期	64.7	66.7
IV 期	33.3	33.3
V 期	25.1	41.6

第三十六章 晚期癌症的放射治疗

第一节 骨转移癌

骨骼是许多恶性肿瘤常见的转移部位。随着抗肿瘤治疗方法的不断改进,晚期癌症患者的生存时间不断延长,恶性肿瘤骨转移的发生概率不断提高。恶性肿瘤骨转移常导致严重的骨骼病变,包括骨疼痛、病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症等骨相关事件(skeletal related event, SRE)。

恶性肿瘤骨转移虽然都是晚期肿瘤,预后差,但是合理治疗对患者仍有积极的意义。镇痛药物、二膦酸盐类药物、放射治疗、手术治疗等方法均在骨转移治疗中起重要作用。

【诊疗过程】

(1) 详细询问患者的发病过程和是否出现骨痛、行动障碍不适,既往是否有肿瘤相关病史。

(2) 诊断主要是依据病理学和影像学诊断证据。目前临床确诊骨转移主要是依据骨骼 X 线片或 CT、MRI 等影像检查。

(3) 确诊原发恶性肿瘤的可靠依据是原发肿瘤获得组织病理学或细胞病理学诊断。

(4) 恶性肿瘤骨转移治疗的目标:①缓解疼痛,恢复功能,改善生活质量;②预防或延缓骨相关事件的发生;③控制肿瘤进展,延长生存期。

(5) 根据恶性肿瘤骨转移患者的具体情况,制订针对每一位患者的治疗目标,是合理有效治疗的前提条件。

(6) 恶性肿瘤骨转移的个体化综合治疗包括:镇痛药物、二膦酸盐类药物、放射治疗、手术治疗、支持和康复治疗、化疗、内分泌治疗及分子靶向治疗。

【临床关键点】

(1) 恶性肿瘤骨转移可能出现严重的骨破坏所致的剧烈疼痛,以及骨骼稳定性异常,并可能造成相应部位的神经压迫症状。

(2) 恶性肿瘤骨转移治疗的总体策略是以缓解症状、改善生活质量为主要目标的姑息治疗。

(3) 针对骨转移局部病灶的体外照射是骨转移姑息性放射治疗的首选放射治疗方法。主要适应证:有骨疼痛等症状的骨转移灶,用于缓解疼痛及恢复功能;选择性用于负重部位骨转移的预防性放射治疗。

(4) 骨转移灶的体外照射剂量和分割方式有 3 种方案:每次 300cGy,共 10 次;每次 400cGy,共 5 次;每次 800cGy,单次照射。

(5) 恶性肿瘤骨转移的综合治疗包括放射治疗、镇痛治疗、双膦酸盐治疗、化疗、手术治疗、分子靶向治疗等多种方法的综合性治疗。



临床病例

患者女,43岁,因“下肢无力,腰背部疼痛2周”就诊。

患者2周前无明显诱因出现双侧下肢无力,左下肢较为明显,伴有持续性腰背部疼痛,并间断有触电样疼痛,间断咳嗽,无胸闷、呼吸困难、发热等。

查体:一般情况可,KPS 70分,身高165cm,体重60kg。全身浅表淋巴结未及肿大。双肺听诊右肺呼吸音减低,无明显干湿性啰音。双下肢感觉不对称,左侧感觉减退,左侧肌力3级,右侧肌力4级。

【问题1】恶性肿瘤骨转移的主要临床表现是什么?

思路1:骨转移的临床症状主要是骨疼痛。在癌症疼痛患者中,50%的癌症疼痛原因是骨转移所致。骨疼痛初期大多表现为间歇性钝痛,持续性加重。骨转移病灶进展是骨疼痛逐渐加剧为持续性剧烈骨疼痛。当骨转移病变恶化进展,导致神经损伤及神经压迫时,患者可能出现复杂的疼痛综合征及神经病理性疼痛。

思路2:恶性肿瘤骨转移的临床表现还包括:①病理性骨折:易发生在负重部位的骨转移病灶,如股骨颈、股骨、脊柱等。病理性骨折一旦发生,骨骼愈合将十分困难,而且转移瘤的快速生长远远超过骨折的愈合速度。②脊髓压迫及脊神经压迫:75%以上的患者是椎骨转移所致。脊髓压迫及脊神经压迫是由于椎体的骨转移病灶向后侵犯至硬膜外腔或椎体压缩性骨折塌陷。③活动障碍及并发症:恶性肿瘤骨转移由于局部骨疼痛或局部肿胀加剧等因素影响。④高钙血症。

知识点

恶性肿瘤骨转移的临床特点

1. 80%以上的骨转移患者发生骨疼痛。
2. 不同部位发生病理性骨折的临床表现不同,但都可能出现严重的骨破坏所致的剧烈疼痛,以及骨骼稳定性异常,并可能造成相应部位的神经压迫症状。
3. 脊髓压迫患者最常见的早期症状是局部椎骨疼痛或是放射性疼痛。
4. 由于骨转移导致活动减少及长期卧床,患者容易发生深静脉血栓、肺炎、肺不张、肺栓塞、吸入性肺炎、肌肉萎缩等一系列并发症。
5. 骨转移患者发生高钙血症的主要原因是肿瘤侵犯骨骼,破骨细胞活性增加导致骨吸收、骨溶解,大量骨骼钙释放入血。

【问题2】恶性肿瘤骨转移应该接受哪些检查?

思路:目前诊断骨转移的影像学方法很多,包括放射性核素骨扫描(SPECT)、X线片、CT、MRI、PET-CT、血管造影及数字减影血管造影、超声波检查。这些检查方法诊断骨转移各有优缺点。SPECT的敏感性高,而且一次扫描可以显示全身骨骼情况,但该方法诊断骨转移的准确性不理想。X线片是诊断骨转移的主要检查方法,在早期诊断骨转移的敏感性低,当骨质破坏达50%以上,且直径达1.0~1.5cm时,才可能在X线平片上形成可见的骨转移灶。CT的诊断灵敏度高于X线平片,CT可以更好地显示骨结构的破坏。MRI是目前诊断骨转移灵敏度和特异性均较高的诊断方法,对于显示骨髓腔内早期转移灶有特殊优势,还能准确显示骨转移侵犯部位、范围及周围软组织受累情况。由于影像学检查确诊骨转移的可靠指标是骨破坏,而MRI不是判断骨破坏的最可靠方法,因此,专家们对MRI用于骨转移确诊存在争议。

知识点

恶性肿瘤骨转移的影像诊断要点

1. SPECT 是初步诊断恶性肿瘤骨转移的筛选方法,进一步确诊尚需根据情况选择 X 线片、CT 或 MRI 等方法,必要时还可考虑骨活检。
2. 骨骼 X 线片检查反映的是骨骼局部钙磷盐的密度,只有当骨质破坏达 50% 以上,且直径达 1.0~1.5cm 时,才可能在 X 线平片上形成可见的骨转移灶。
3. CT 对 SPECT 检查阳性而 X 线片检查结果阴性、有局部症状,疑有骨转移的患者较有价值。
4. MRI 对于骨转移病变存在于骨骼腔内的早期转移灶敏感性高,而且能够准确显示骨肿瘤侵犯部位、范围及周围软组织情况,并可以多方位成像。
5. PET-CT 能够更早地显示骨髓微转移灶,而且可以同时对肺、淋巴结以及全身组织器官的转移灶进行检测,有助于更全面地检查肿瘤病变的播散范围。
6. 骨代谢标志物中,血清 I 型胶原羧端肽(sICTP)、尿 I 型胶原氮端肽(uNTX)、血清骨特异性碱性磷酸酶(sBALP)是骨转移的血液学标志物。

门诊化验及辅助检查

该患者在门诊进行了腰骶椎 MRI(图 36-1)、PET-CT(图 36-2)、骨 ECT(图 36-3)、胸部 CT、心电图以及血常规、血生化、凝血功能等检查。

腰骶椎 MRI 显示:L₅和骶骨多个椎体、部分附件可见信号异常,T1WI 信号降低,T2WI 压脂信号增高,增强后明显强化。L₅椎体明显变扁,椎体横径增加。

PET-CT 显示:①右肺上叶恶性肿瘤性病变伴多发转移(双肺、左侧肾上腺、多处骨骼)。②右侧冈上肌、左侧竖脊肌(T₇₋₈)、左侧臀中肌、左侧臀大肌高代谢灶,考虑转移可能。③纵隔淋巴结增多,部分代谢增高,考虑转移可能,建议观察。

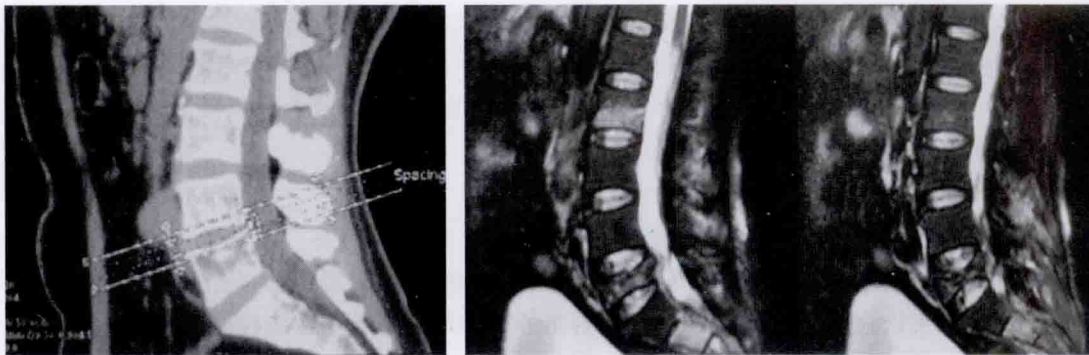


图 36-1 恶性肿瘤骨转移 CT(腰椎矢状位,软组织窗)、MRI(胸椎矢状位 T2WI 增强)表现

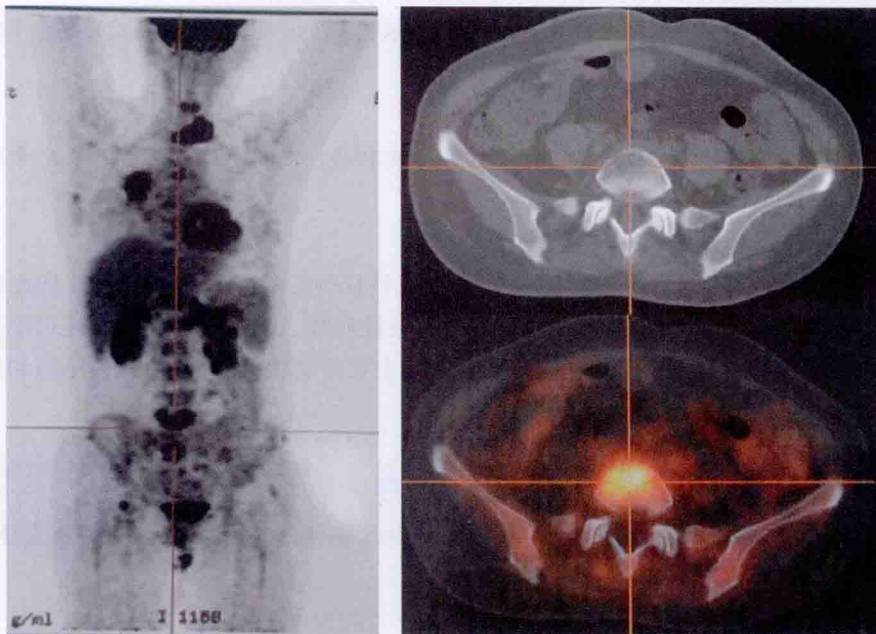


图 36-2 恶性肿瘤骨转移 PET-CT 表现

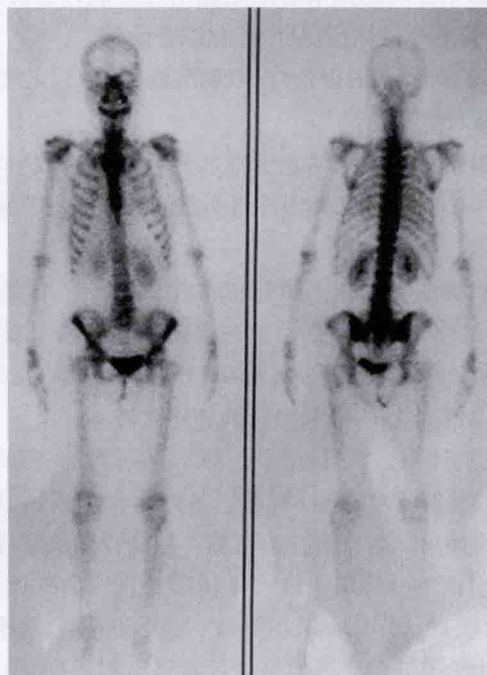


图 36-3 恶性肿瘤骨转移 ECT 表现



【问题3】该患者的诊断和分期？

思路1:恶性肿瘤骨转移的诊断强调临床、病理学和影像学三个方面的结合。确诊原发恶性肿瘤的可靠依据是原发肿瘤获得组织病理学或细胞病理学诊断。

该患者在CT引导下右肺上叶病灶穿刺活检术,病理结果显示:低分化腺癌。EGFR突变状态检测为阴性,ALK融合基因检测为阴性。

思路2:分期采用2010年第7版AJCC分期

该患者诊断为右肺上叶低分化腺癌IV期,伴多发转移(双肺、左侧肾上腺、多处骨骼、肌肉)CT2N2M1 EGFR(-)ALK(-)。

【问题4】恶性肿瘤骨转移需与哪些疾病鉴别？

思路:恶性肿瘤骨转移无特征性临床表现,也无特征性影像学表现。骨转移病变的表现可以类似原发性骨骼良性或恶性肿瘤,也可能类似感染性病灶、代谢性疾病,甚至还可能类似外伤后改变。恶性肿瘤骨转移病变需要注意鉴别诊断的主要疾病包括骨质疏松、骨结核和原发性骨肿瘤。

住院后治疗

该患者住院后经过多学科联合查房讨论,诊断为右肺上叶低分化腺癌,伴多发转移(双肺、左侧肾上腺、多处骨骼、肌肉)CT2N2M1,IV期。

【问题5】如何进行治疗决策？

思路1:骨转移是恶性肿瘤的晚期病变,目前的抗癌治疗尚难以根治已发生骨转移患者的晚期癌症。因此,恶性肿瘤骨转移治疗的总体策略是采用以缓解症状、改善生活质量为主要目标的姑息治疗。恶性肿瘤骨转移虽然都是肿瘤疾病晚期,预后差,但是合理治疗对患者仍然有积极意义。

思路2:恶性肿瘤骨转移治疗的总体策略是姑息治疗。制订骨转移姑息性治疗方案需要遵循的两项基本原则:一是明确治疗目标;二是个体化综合治疗。

思路3:患者需要接受镇痛治疗、放射治疗、双膦酸盐类治疗、化疗等。

【问题6】体外放射治疗如何实施？

思路1:放射治疗是恶性肿瘤骨转移姑息治疗的有效方法。放射治疗用于恶性肿瘤骨转移治疗的主要作用:①缓解骨疼痛;②减少病理性骨折的危险;③促进病理性骨折的愈合;④控制或稳定骨转移病灶的病情。

思路2:放射治疗的照射方法分为体外照射和体内照射两类,体外照射即采用直线加速器治疗,体内照射即放射性核素治疗。体外放射治疗主要用于孤立和单发性骨转移。体外照射的主要适应症为有骨疼痛的肺癌骨转移,用于缓解疼痛和恢复骨功能,以及选择性应用于负重部位骨转移的预防性放射治疗,如发生在脊柱和股骨的肺癌骨转移。

1. 治疗计划 根据病史、体检、骨影像学及三维成像所得的资料确定放射野。绝大多数恶性肿瘤骨转移放射治疗是以缓解症状为目的,而不是以治愈为目的,因此照射范围、剂量、时间剂量分割次数都应以骨转移灶局部姑息治疗为目标。制订详细治疗计划。

2. 局部放射治疗的照射剂量及分割次数 骨转移姑息性体外放射治疗常用剂量分割方法有三种:每次300cGy,共10次;每次400cGy,共5次;每次800cGy,单次照射。3种照射方法的骨痛缓解疗效及耐受性无统计学差异,但是,如果患者需要再程放疗,单次照射后行再程放疗可能性显著高于分次照射。选择放射治疗的剂量、分割方案、治疗时间应该根据患者的病情综合考虑。对于预期生存时间短的骨转移患者,应该在尽可能短的时间内获得有效的治疗,对于已发生骨折的患者,在考虑放射治疗的不良反应时,一般主要考虑近期不良反应。

美国NCCN非小细胞肺癌临床实践指南建议,骨转移伴有周围软组织侵犯的患者,姑息性



骨转移灶放射治疗选择分次照射方法,即每次 300cGy,共 10 次。若无软组织侵犯则选择大剂量单次照射方法,即每次 800cGy,单次照射。

3. 半身放射治疗 选择性用于有明显症状的广泛多病灶骨转移,而且全身治疗方法无效的患者。半身放射治疗的方法,一般分为上半身和下半身放射治疗。照射剂量:上半身照射 6Gy,下半身照射 8Gy。上半身照射前给予水化、抗呕吐、皮质激素治疗。上半身放射治疗的不良反应较下半身反应明显。

【问题 7】全身放射性核素治疗如何实施?

思路:全身放射性核素体内照射治疗对于缓解全身广泛性骨转移的骨疼痛有效。用于恶性肿瘤骨转移内照射的放射性核素有⁸⁹锶(⁸⁹Sr)、¹³¹碘(¹³¹I)、¹⁵³钐(¹⁵³Sm)、³²磷(³²P)等。⁸⁹锶是目前临床上用于骨转移内照射治疗最常用的放射性核素。全身放射性核素治疗的骨髓抑制发生率相对较高,而且恢复较慢(约 12 周)。曾接受过大剂量化学治疗的患者容易发生严重的骨髓抑制。因此,放射性核素治疗仅考虑选择性用于全身广泛性骨转移患者。

【问题 8】骨转移放射治疗的疗效、显效时间及疗效持续时间?

思路:放射治疗缓解局部骨疼痛的有效率为 85%,其中疼痛完全缓解率为 27%~50%。放射治疗后骨疼痛症状缓解显效时间,多数在放射治疗 10~14 天后开始显效。70% 患者在治疗的 2 周内感到骨疼痛有一定程度缓解。90% 患者的骨疼痛症状在 3 个月内达到缓解。疼痛完全缓解的疗效持续中位时间为 12 周。放射治疗对缓解骨转移症状及控制肿瘤有效,但对由于溶骨性肿瘤所造成的骨基质缺失的作用有限。

【问题 9】骨转移放射治疗的不良反应?

思路:恶性肿瘤骨转移姑息性放射治疗的不良反应类型、临床表现、发生率及严重程度,与照射部位、剂量等放射治疗方案直接相关,也与患者的晚期肿瘤病情、全身情况、既往接受化学治疗等因素密切相关。骨转移的姑息性放射治疗的常见不良反应是骨髓抑制、消化道反应、皮肤损伤等。

知识点

放疗靶区的放射治疗

1. 放疗靶区的定义为骨转移灶局部。
2. 骨转移伴有周围软组织侵犯的患者,姑息性骨转移灶放射治疗选择分次照射方法,即每次 300cGy,共 10 次。若无软组织侵犯则选择大剂量单次照射方法,即每次 800cGy,单次照射。
3. 放射治疗缓解局部骨疼痛的有效率为 85%,其中疼痛完全缓解率为 27%~50%。

【问题 10】骨转移放射治疗的注意事项?

思路:恶性肿瘤骨转移姑息性放射治疗需要避免过量照射,避免在同一骨骼多次放射治疗,避免对同一脊髓部位重复照射,以防止因姑息性放疗给患者带来新的并发症和新的痛苦。

知识扩展或延伸问题

【问题 11】恶性肿瘤骨转移镇痛药治疗有哪些?

思路:WHO 提出的癌症三阶梯镇痛治疗方案是全世界已被广泛接受的癌痛治疗方法。

1. 首选口服给药 口服给药不仅安全有效,而且无创、方便。
2. 按阶梯给药 镇痛药物的选择应根据疼痛程度由轻到重,按顺序选择不同程度的镇痛药。
3. 按时给药 镇痛药物应该按药物在体内代谢半衰期及药物在体内持续镇痛作用时间规律,有计划地按时给药。



4. 个体化给药 个体化选择镇痛药及调整镇痛药用药剂量,选择联合用药及辅助用药。
5. 注意具体细节 监测并及时处理药物的毒性反应,避免发生严重的药物不良反应。

【问题 12】恶性肿瘤骨转移如何使用二膦酸盐类药物?

思路 1:中国《恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病的临床诊疗专家共识》提出:一旦确诊恶性肿瘤骨转移,即建议开始双膦酸盐治疗。无骨痛的临床症状,但已确诊骨转移的患者,仍然建议常规使用双膦酸盐治疗。情况允许时,双膦酸盐用药 6 个月以上。停药指征:出现不可耐受的药物相关不良反应,或预期继续用药不再获益。

思路 2:常用于骨转移治疗的双膦酸盐药物的用量与用法。

1. 氯屈膦酸 1600mg/d,口服;或氯膦酸盐注射液 300mg/d,静脉注射(>2 小时),连续 5 天,之后改为口服制剂。
2. 帕米膦酸 90mg,静脉注射(>2 小时),每 3~4 周重复。
3. 唑来膦酸 4mg,静脉注射(>15 分钟),每 3~4 周重复。
4. 伊班膦酸 6mg,静脉注射,每 3~4 周重复。

【问题 13】恶性肿瘤骨转移选择什么化疗药物?

思路:对肿瘤原发灶有效的化疗药物,对骨转移灶的疗效并非十分理想,但是对控制原发病灶的发展会起到一定作用,而且可以改善患者的一般状况,提高生活质量。对于该病例中肺腺癌患者,化疗药物一般选择联合铂类的第三代化学治疗药物的两药联合化学治疗,以培美曲塞疗效较好。

【问题 14】恶性肿瘤骨转移预后一定很差吗?

思路:恶性肿瘤骨转移患者的预后根据原发疾病的类型,患者对治疗的敏感程度不同而有很大的差别。乳腺癌、前列腺癌患者,由于目前原发肿瘤的治疗已经使患者的生存时间明显延长,即使患者出现骨转移,在有效的抗肿瘤治疗下,生存时间也可以达到数年。非小细胞肺癌 EGFR 突变的患者,经过化疗和靶向治疗,骨转移的患者中位生存时间也在 2~3 年。但是,如果抗肿瘤治疗无效,仅仅只能缓解骨转移症状或是减少骨相关事件的发生,则患者的预后差。

该患者住院后完善相关检查,疼痛 VAS 评分为 7 分,立即给予止痛治疗,羟考酮控释片 10mg 口服,12 小时一次,VAS 评分降至 3 分;行双膦酸盐类治疗,并且行腰 5 至骶 3 椎体的外照射,总剂量 3000cGy,分次量为 300cGy,共 10 次。放射治疗结束后一周,患者的腰背部疼痛明显减轻,止痛药物逐渐减量至停药。之后,患者进行培美曲塞+顺铂的方案化疗 4 周期,疗效达 PR。

第二节 脑转移癌

脑转移癌系指原发于身体其他部位的肿瘤细胞转入颅内,累及脑实质、脑脊膜、脑神经和颅内血管的转移性肿瘤,脑实质转移最为常见,其次为脑膜转移。脑转移癌发病率占颅内肿瘤的 3.5%~10%,常见的原发肿瘤为肺癌、乳腺癌、恶性黑色素瘤、消化道肿瘤以及肾癌,其中肺癌占 64%。

脑转移癌大多慢性起病,但病程往往进展迅速。大多数患者有中枢神经系统功能紊乱的症状,大约 50% 的患者有头痛症状,以及常见的恶心、呕吐、语言障碍、肢体肌力减退、共济失调、脑神经麻痹等。25% 的患者出现视乳头水肿。发病部位以大脑中动脉供血区等血运较丰富区域为主,占一半以上,而且容易发生在灰质和白质交界处,以额、颞、顶叶多见,枕叶少见。小细胞肺癌常发生于小脑转移。脑转移癌 70%~80% 是多发的。脑转移患者的预后差,生存时间短,



其中以软脑膜脑转移的预后最差,治疗无效者的中位生存时间仅为1个月。

【诊疗过程】

(1) 详细询问患者的发病过程,除询问有无头痛、呕吐、视物模糊、偏瘫或单瘫、语言不清等症状外,应注意了解有无肺、乳腺、肾上腺、子宫、胃肠、甲状腺等器官的恶性肿瘤病史和手术史。

(2) 体检有无视乳头水肿和脑部局灶体征,并注意检查肺、乳腺、淋巴结、腹腔和盆腔脏器原发肿瘤的部位,以进一步确定转移瘤的来源。诊断主要是依据影像学诊断证据。MRI比CT扫描敏感,能更精确、更早期发现更小的病变。对软脑膜转移,MRI的诊断价值更高。

(3) 确诊原发恶性肿瘤的可靠依据是原发肿瘤获得组织病理学或细胞病理学诊断。

(4) 发生脑转移后,如果不进行特殊治疗,中位生存时间仅4周,预后极差。脑转移癌病灶可进行外照射放疗、立体定向放射治疗、激素治疗、外科手术等治疗,依病情结合全身化疗。

【临床关键点】

(1) 脑转移癌患者70%以上有神经系统方面的症状和体征,以头痛最为常见。

(2) 脑转移癌的诊断强调临床、病理学和影像学三个方面的结合。确诊原发恶性肿瘤的可靠依据是原发肿瘤获得组织病理学或细胞病理学诊断。

(3) 放射治疗是脑转移癌患者的推荐治疗措施。患者治疗目的不同,其放疗的实施方法也不同。

(4) 全脑放疗应以DT 3000Gy/10次或4000cGy/20次为宜,分割剂量不宜大于300cGy/次,可依病情给予病灶局部加量。

(5) 脑转移癌的综合治疗包括全脑放疗、立体定向放射治疗、激素治疗、外科手术等治疗,依病情结合全身化疗、分子靶向治疗等多种方法的综合性治疗。

学习
笔记

临床病例

患者女,56岁,因“间断头晕、头痛4周”就诊。

患者4周前无明显诱因出现头晕、头痛,间断发作,逐渐加重,偶伴有呕吐,近2周性格变化明显,易怒,与人交流顺畅,无胸闷、咳嗽、发热等。

查体:一般情况可,KPS 70分,身高160cm,体重50kg。双侧瞳孔等大等圆,右颈部可及肿大淋巴结,直径约2cm,质硬。双肺听诊无明显干湿性啰音。

【问题1】脑转移癌的主要临床表现是什么?

思路:70%以上的脑转移癌患者有神经系统方面的症状和体征。头痛为最常见症状,多提示肿瘤为多发或位于后枕部。其次为定位功能差和精神异常。体征为半身瘫痪或活动受限(约为70%),其次是感觉异常和视盘水肿。由于肿瘤可能出血,5%~10%的患者可能出现急性脑卒中表现。有脑转移症状时,预示患者的预后差。主要临床表现包括:①头痛:性质多较剧烈,常在清晨发作,有时在睡眠中被痛醒,但起床轻度活动后头痛就会逐渐缓解或消失。②呕吐:由于颅内压力的增高,致使延髓呼吸中枢受到刺激,从而出现呕吐,呕吐多在头痛之后出现,呈喷射状。③视力障碍:颅内压增高时会使眼球静脉血回流不畅,导致淤血水肿,损伤眼底视网膜上的视觉细胞,致视力下降。④精神异常:位于大脑前部额叶的脑瘤可破坏额叶,引起兴奋、躁动、忧郁、压抑、遗忘、虚构等精神异常表现。⑤单侧肢体感觉异常或无力:顶叶专管感觉,该部位肿瘤常会导致单侧肢体痛觉、温觉、振动觉、形体辨别觉减退或消失。⑥幻嗅:颞叶部肿瘤可在其刺激下出现幻嗅,即可闻到一种并不存在的气味,如烧焦饭或焦橡胶等气味。⑦偏瘫或踉跄步



态:脑干或小脑部位病变更具特异性,即患者常在头痛、呕吐、视物障碍之后,出现偏瘫或跟跂的醉酒步态。⑧耳鸣、耳聋。

知识点

脑转移瘤的临床特点

1. 70% 以上的脑转移瘤患者有神经系统方面的症状和体征。
2. 头痛为最常见症状,多提示肿瘤为多发或位于后枕部。其次为定位功能差和精神异常。
3. 早期仅表现头痛,日渐加重,视盘水肿,癫痫,根据病变部位不同可出现局限性定位体征,如偏瘫、偏身感觉障碍、失语、眼震、共济失调等体征。

【问题2】脑转移瘤应该接受哪些检查?

思路:根据原发恶性肿瘤病史、临床症状和体征以及有关检查如 CT 或 MRI 等发现颅内占位性病灶,排除原发脑肿瘤和其他肿瘤,临床诊断脑转移即可成立。有实体瘤病史者,出现颅内压增高和(或)精神神经症状,首先应考虑脑转移瘤。脑转移诊断成立后需进一步明确转移范围及有无颅脑以外的转移存在,应同时做全身有关检查,如腹部 B 超和 CT、骨骼 ECT 扫描等,必要时 PET 检查,为进一步治疗提供依据。

1. CT 增强 CT 检查是目前诊断脑转移瘤最可靠手段之一。目前,大多数研究的诊断及疗效评价以 CT 为标准。CT 能清楚显示转移瘤的大小、部位及数目。脑转移灶在 CT 平扫时的典型表现为孤立的类圆形团块,多数为等密度或略低密度,这与肿瘤的细胞成分、血供情况、坏死囊变程度以及是否出血和钙化有关。另外,CT 对小于 0.5cm 的病灶和幕下转移瘤的显示不满意。因此,必要时需重复 CT 检查或进一步做 MRI 检查。

2. MRI 增强 MRI 对诊断脑转移最有价值。MRI 与 CT 相比有更佳的软组织对比度以及可多平面多方位显示的优点,可更好地分辨颅内的解剖结构。所以 MRI 较 CT 更易于早期发现脑转移,有些脑转移灶在 CT 未出现异常时即可显示。

3. 脑脊液检查 脑脊液中检测到癌细胞是确诊软脑膜受累的可靠依据。脑脊液检查操作简单,但严重颅内压增高者不宜做腰椎穿刺。脑脊液阴性病例不能排除脑膜转移。

4. 其他检查 立体定向穿刺活检是有创性检查,在 CT 引导下可准确地对肿瘤部位进行穿刺,获得病理学证据,排除原发颅内肿瘤,避免误诊误治;颅骨平片检查可发现部分脑转移瘤同时伴有颅骨转移、靠近颅骨的转移瘤。脑电图、脑超声波检查、放射性同位素检查等对于颅内肿瘤的的诊断也有一定的参考价值。

门诊化验及辅助检查

该患者在门诊进行了头颅 MRI(图 36-4)、胸部 CT、腹部 B 超、心电图以及血常规、血生化、凝血功能等检查。

头颅 MRI 显示:双侧小脑半球、左侧小脑扁桃体、右侧颞叶及豆状核、双侧枕叶、左侧侧脑室体部室管膜下、双侧额顶叶见多发大小不等的软组织结节,T1WI 呈等、高信号,T2WI 呈等、高混杂信号,增强扫描呈不均匀强化。周边见长 T1 长 T2 信号水肿带。

胸部增强 CT 显示:右肺下叶结节性病灶,左下肺少许纤维增殖灶。心包少许积液,纵隔淋巴结多发肿大,考虑为转移性病灶。

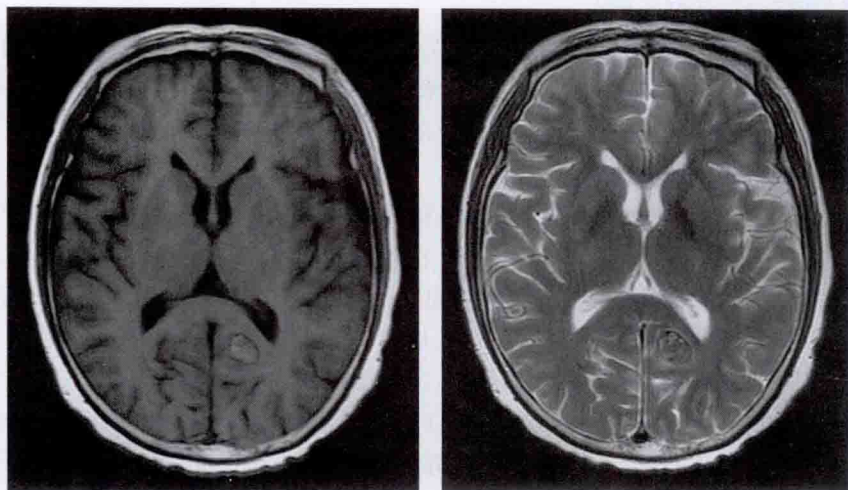


图 36-4 脑转移癌 MRI 表现

轴位,左图为 T1WI 增强,右图为 T2WI 增强

【问题 3】该患者的诊断和分期?

思路 1:脑转移癌的诊断强调临床、病理学和影像学三个方面的结合。确诊原发恶性肿瘤的可靠依据是原发肿瘤获得组织病理学或细胞病理学诊断。

该患者行右锁骨上淋巴结活检术,病理结果显示:转移性低分化腺癌。EGFR 突变状态检测为阳性,提示 19 外显子缺失突变,ALK 融合基因检测为阴性。

思路 2:分期采用 2010 年第七版 AJCC 分期

该患者诊断为右肺下叶低分化腺癌 IV 期,伴多发转移(颅内、右锁骨上) cT2N2M1 EGFR(+) ALK(-) IV 期。

【问题 4】脑转移癌需与哪些疾病鉴别?

思路:诊断脑转移癌时应注意与原发性脑瘤、脑脓肿及脑血管病等鉴别,以免误诊。以神经系统症状为首表现,影像学检查发现单个占位性病灶,首先应排除原发性脑瘤。11% 的单发中枢神经系统占位性病变非转移性,有时需经立体定向穿刺活检或手术后病理学检查才能做出明确诊断。晚期恶性肿瘤患者由于凝血机制障碍,亦可发生严重脑血管病(如脑内及硬膜下血肿),大脑中动脉内如有大量瘤栓可引起脑软化,来自肺癌的瘤栓及化脓性栓子可形成转移瘤内脓肿,这时根据临床表现和 CT 检查往往难以与脑转移癌鉴别,从而导致延误脑转移癌的诊断,必要时可行立体定向穿刺活检、手术探查及脑血管造影检查。值得注意的是,小细胞肺癌患者也可有神经症状,主要症状为痴呆、精神障碍、重症肌无力等,肺癌切除后或化疗后,以上症状可自行消退或缓解。此外,精神神经症状尚可出现于水电解质紊乱、低血糖以及有严重的心理精神疾病的患者。

住院后治疗

该患者住院后经过多学科联合查房讨论,诊断为右肺下叶低分化腺癌 IV 期,伴多发转移(颅内、右锁骨上) cT2N2M1 EGFR(+) ALK(-) IV 期。

【问题 5】如何进行治疗决策?

思路:脑转移患者的治疗需要根据患者的年龄、全身状况、神经功能状态、原发肿瘤部位及治疗情况、有无脑以外多处转移、脑转移瘤的数目、大小及部位综合考虑。当前主要治疗方法有手术治疗、全脑放疗(WBRT)、立体定向放疗、化疗、原发肿瘤的治疗、使用肾上腺皮质激素降低颅内压减轻脑水肿以及支持治疗,其中 WBRT 是最有效的治疗手段。

**【问题6】放射治疗如何实施?**

思路1:放射治疗是脑转移癌患者的推荐治疗措施。患者治疗目的不同,其放疗的实施方法也不同,主要有:①单一放疗,或与甘露醇、地塞米松联合,以缓解肿瘤在脑内占位相关的症状;②术后放疗以预防脑转移瘤复发;③与化疗联合以缩小肿瘤体积;④预防性全脑放疗,尤其对于脑转移发病率很高的小细胞肺癌患者。

思路2:全脑放疗可改善生存期并降低局部复发率。尽管全脑放疗的时间剂量分割仍有异议,但一般认为全脑放疗应以 DT 3000cGy/10 次或 4000cGy/20 次为宜,分割剂量不宜大于 300cGy/次,可依病情给予病灶局部加量。患者可在治疗后 1 个月到 2 个月内复查时看到明显的效果。有些外科手术切除患者也可进行 WBRT,以进一步延长生存期,降低脑内病灶的复发机会。由于大部分小细胞肺癌患者会发生脑转移,因此,在脑转移发生前可进行预防性颅脑照射(PCI)。脑转移癌患者大多死于全身疾病,WBRT 后的生存期一般不会太长。然而,WBRT 1 年后仍然生存的患者可出现与放疗相关的迟发性并发症:①脑萎缩;②组织坏死;③内分泌功能失常;④神经认知功能退化;⑤痴呆。

立体定向放疗外科(SRS):立体定向放疗外科是指利用三维计算机程序,将直线加速器或伽马刀的放射线引导至脑内病灶所在部位,可采用三种技术:①直线加速器——产生高能 X 线;②伽马刀——产生 γ 射线;③回旋加速器——产生带电粒子,例如质子。

思路3:全脑放疗加立体定向放疗局部补量

全脑放疗改善了脑转移癌的疗效,但全脑放疗后有约 1/3 以上的病变未达到局部控制。因此,在全脑放疗后加立体定向放疗来提高肿瘤照射剂量,提高肿瘤控制率和疗效。此种治疗模式在延长单发转移者的长期生存时间方面有所改善,而在多发转移者没有明显改善,仅能改善局部控制率和生存质量,也伴有轻度的副反应增加。

【问题7】脑转移癌放射治疗的不良反应有哪些?

思路:全脑放射治疗后,可能出现不同程度的并发症,如脱发,治疗的早期有短期头痛、恶心等神经系统症状加重。生存 1 年以上的病人可能出现 10% 左右晚期并发症,特别在分割剂量大于 300cGy/次者。

【问题8】复发脑转移癌是否可以行再程放疗?

思路:立体定向放射治疗对复发性脑转移癌可以缓解病情,使肿瘤缩小,但目前尚没有随机分组研究结果,没有足够的证据证实其临床治疗的好处和坏处。用有限的照射野再常规分割放疗,能缓解症状和延长生存,局部累计剂量可达 60Gy。对于单发或少发复发病灶,可以进行 X 刀治疗,剂量为 15~18Gy,可望得到病情缓解。

该患者入院后完善相关检查,在脱水治疗的同时,给予全脑放疗 DT 3000cGy/10 次,然后口服 EGFR-TKI 治疗,颅内病灶无进展生存期为 15 个月。

知识点**放疗靶区的放射治疗**

1. 放射治疗是脑转移癌患者的推荐治疗措施,放射治疗的方式及分割剂量要根据患者脑转移数、病理类型、Karnofsky 评分、原发病灶控制、年龄及是否有颅外转移病灶等因素来决定。

2. 全脑放疗应以 DT 3000cGy/10 次或 4000cGy/20 次为宜,分割剂量不宜大于 300cGy/次,可依病情给予病灶局部加量。

3. 全脑放疗后加立体定向放疗来提高肿瘤照射剂量,增加肿瘤控制率和改善治疗疗效。



知识扩展或延伸问题

【问题9】脑转移癌患者还需要哪些治疗?

思路1:

1. 皮质类固醇激素治疗 大多数脑转移瘤患者需要皮质类固醇激素治疗,一般选用地塞米松,以减轻肿瘤周围脑组织的水肿程度。

2. 癫痫的治疗和预防 20%~40%的脑转移瘤患者可能发生癫痫,为预防癫痫再次发作,可进行抗惊厥药物治疗。例如苯妥英钠、卡马西平或苯巴比妥。

思路2:根据特殊预后因素选择患者,则更有可能达到治疗目标。手术切除的积极预后因素包括:①孤立性脑转移:多发性脑转移瘤手术预后差。②可控制的原发性肿瘤:全身性播散者不适合手术。③KPS 体能状态较好。④原发肿瘤确诊与脑转移瘤确诊之间的时间间隔较长,癌症的初次诊断至随后脑转移瘤确诊之间的时间间隔成为预后因素的原因是可提供肿瘤侵袭性和脑转移瘤手术后复发风险的信息。⑤年龄相对较小(<60岁)。

上述预后因素仅为指导性,虽然新诊断孤立性脑转移瘤是手术切除的最佳指征,但下列情况下,对多发性或复发性脑转移瘤也可能进行手术切除:患者具有威胁生命的病灶或较大病灶压迫周围脑组织引起症状。

思路3:化疗

脑转移瘤发生于癌细胞由原发部位到脑的传播,因此,对特定实体瘤如小细胞肺癌和乳腺癌,有效的化疗药物也能缓解脑转移灶。

化疗药物要成为脑转移瘤的有效治疗措施,必须对原发性肿瘤具有治疗活性,且能很好地通过血脑屏障。虽然已证明许多化疗药物对实体瘤具有活性,但由于很多药物并不能通过血脑屏障,因此在中枢神经系统组织内难以达到理想的浓度。例如,中枢神经系统恶性肿瘤的药物动力学研究显示,紫杉醇这一非小细胞肺癌患者化疗方案的常用药物到达 CSF 的浓度仅相当于血浆浓度的 0.12%~8.3%。

虽然正常 CNS 组织具有血脑屏障的功能已被广泛认可,但有人认为脑转移瘤可部分程度扰乱血脑屏障功能。在检查转移性脑瘤的手术标本时,研究者发现脑转移组织中的药物浓度高于以往报道的 CSF 药物浓度。因此,有理论认为:脑转移瘤可造成血脑屏障功能障碍,允许化疗药物通过并进入脑组织和 CSF。

思路4:分子靶向治疗

对于 EGFR 敏感突变的患者(19 和 21 外显子),表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)不但对于原发病灶有效,更因为 EGFR-TKI 为小分子化合物,能部分透过血脑屏障而对控制脑转移病灶起到积极的作用。

思路5:软脑膜转移病灶容易累及软脊膜。治疗前应给予全脊髓的 MRI 检查排除转移,如果阳性者应给予全脑全脊髓放射治疗,剂量(2000~4000) cGy/(2~4)周。鞘内注射 MTX(每次 10mg),也可适当改善治疗效果,治疗时应注意骨髓抑制。

(于世英)

参考文献

1. 于世英,江泽飞,周清华. 恶性肿瘤骨转移的诊断与治疗. 北京:中国协和医科大学出版社,2012.
2. 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等. 肿瘤放射治疗学. 第4版. 北京:中国协和医科大学出版社,2008.
3. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology, non-small cell lung cancer, version 1. 2010. National Comprehensive Cancer Network;2010.
4. Yu SY, Jiang ZF, Zhang L, et al. Chinese expert consensus statement on clinical diagnosis and treatment of malignant tumor bone metastasis and bone related disease. Chinese-German J Clin Oncol, 2010, 9(1):1-12.
5. de la Piedra C, Alcaraz A, Bellmunt J, et al. Usefulness of bone turnover markers as predictors of mortality risk,



- disease progression and skeletal-related events appearance in patients with prostate cancer with bone metastases following treatment with zoledronic acid:TUGAMO study. British Journal of Cancer,2013,108(12):2565-2572.
6. Robnett TJ, Machtay M, Stevenson JP, et al. Factors affecting the risk of brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non small cell lung carcinoma. J Clin Oncol,2001,19(5):1344-1349.
7. Faguer R, Mazon JJ, Metellus P. Brain metastases: surgery and stereotactic radiosurgery. Rev Prat,2014,64(5):674-676.
8. D'Antonio C, Passaro A, Gori B, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. Ther Adv Med Oncol,2014,6(3):101-114.

中英文名词对照索引

21-基因检测复发评分(21-gene recurrence score,RS) 251

2-Gy 等效剂量(equivalent total dose in 2-Gy fraction,EQD₂) 49

B

百分深度剂量(percentage depth dose,PDD) 11

半影区(penumbra region) 11

半值层(half-value layer,HVL) 11

比释动能k(kinetic energy released in material,kerma) 10

标准摄取值(standard uptake value,SUV) 170

表观弥散系数(apparent diffusion coefficient,ADC) 427

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR) 72

不良反应用术语标准(common terminology criteria for adverse events,CTCAE) 206

不同分次间(Interfraction) 23

C

CT 模拟机(CT simulator,CT-Sim) 31

参考点(reference point) 27

常规 3D-CRT(conventional 3D-CRT) 20

次全淋巴结照射(subtotal node irradiation,STNI) ... 394

D

单光子发射计算机断层显像(single photon emission computed tomography,SPECT) 193

单击效应(single-hit effect) 41

等剂量线(isodose curves) 12

等中心放疗技术(SAD) 180

第二原发肿瘤(second malignant neoplasm,SMN) ... 487

电子射野影像装置(electronic portal imaging device,EPID) 24

钝性分离(blunt dissection) 224

多击效应(multi-hit effect) 41

多学科诊疗会诊(multidisciplinary team,MDT) 364,389,393

多叶光栅(multi-leave collimators,MLC) 250

多叶准直器(multileaf collimators,MLC) 18

E

Epstein-Barr 病毒 DNA(EBV DNA) 61

恶性纤维组织细胞瘤(malignant fibrous histiocytoma,MFH) 363

恶性胸膜间皮瘤(malignant pleural mesothelioma,MPM) 234

F

芳香化酶抑制剂(Aromatase Inhibitor,AI) 246

防性全脑照射(prophylactic cranial irradiation,PCI) 208

放射敏感性(radiation sensitivity) 38

非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin's lymphoma,NHL) 396

非精原细胞瘤性生殖细胞肿瘤(non-seminomatous germ cell tumor,NSGCT) 227

非生殖细胞瘤的生殖细胞肿瘤(non-germinomatous germ cell tumor,NGGCT) 473

非小细胞肺癌(NSCLC) 174

分子靶向治疗(molecular targeted therapy) 72,139,432

辐射质(radiation quality) 10

腹腔-脑室(ventriculoperitoneal,V-P) 477

G

肛门内镜超声(endoanal ultrasound,EAUS) 306

高剂量率(high-dose-rate,HDR) 454

骨巨细胞瘤(giant cell tumor of bone,GCTB) 360

国际儿童肿瘤协会(International Society of Pediatric Oncology,SIOP) 481

国际肺癌研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer,IASLC) 203

国际辐射单位及测量委员会(The International Commission on Radiation Units and Measurements,ICRU) 27

国际辐射防护委员会(International Commission on Radiological Protection,ICRP) 39

国际妇产科协会(International Federation of Gynecology and Obstetrics,FIGO) 425

国际间皮瘤协作组(International Mesothelioma Interest Group,IMIG) 236



国际抗癌联盟 (Union for International Cancer Control, UICC) 204
国际预后指数 (international prognostic index, IPI) ... 396

H

韩国预后指数 (Korean prognosis index, KPI) 409
横纹肌肉瘤 (rhabdomyosarcoma, RMS) 369
后颅窝推量照射 (boost to the posterior fossa, BPF) 469
呼吸门控 (respiratory gating) 25
活化 B 细胞样 (activated B-cell-like, ABC) 400
霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma, HL) 389

J

脊索瘤 (chordoma) 381
计划靶区 (planning target volume, PTV) 27
计划靶体积 (planning target volume, PTV) 273
计划危及器官 (planning organ at risk volume, PRV) 27, 69
剂量体积直方图 (dose-volume histograms, DVHs) 17, 182
加速部分乳腺照射 (accelerated partial breast irradiation, APBI) 259
建成区 (build-up region) 11
结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤 (extranodal nasal-type Natural Killer/T-Cell lymphoma, NK-TCL) 404
经腹会阴切除术 (abdominoperineal resection, APR) 310
经肝动脉栓塞化学治疗 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 283
局部晚期非小细胞肺癌 (locally advanced non-small cell lung cancer, LANSCLC) 185

K

抗利尿激素分泌异常综合征 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH) 209

L

立体定向放射外科 (stereotactic radiosurgery, SRS) ... 19
立体定向放射治疗 (stereotactic radiotherapy, SRT) ... 19
临床靶区 (clinical target volume, CTV) 27, 67
临床工作中正常组织效应定量分析 (quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic, QUANTEC) 51

颅内生殖细胞肿瘤 (intracranial germ cell carcinoma, ICGCT) 473
螺旋断层调强放射治疗 (TOMO) 21, 290

M

毛细细胞型星形细胞瘤 (juvenile pilocytic astrocytoma, JPA) 133
美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer Staging, AJCC) 204
美国儿童肿瘤协作组 (Children's Oncology Group, COG) 377
美国国家 Wilms 瘤研究组 (National Wilms' Tumor Study, NWTs) 481
美国国立癌症研究院 (National Cancer Institute, NCI) 70
美国国立卫生研究院 (National Institute of Health, NIH) 70
美国国立综合癌症网 (national comprehensive cancer network, NCCN) 204
美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 172
美国横纹肌肉瘤研究协作组 (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group, IRSG) 371
美国肿瘤放射治疗学会 (American Society of Radiation Oncology, ASTRO) 260
弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 396
弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 427
模体散射因子 (phantom scatter factor, S_p) 12

N

内靶区 (internal target volume, ITV) 27, 188
内镜下第三脑室造瘘术 (endoscopic third ventriculostomy, ETV) 478
逆向 (inverse planning) 33

P

平均致死剂量 (mean lethal dose) 43

Q

其他危及区 (remaining volume at risk, RVR) 27
前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 316
前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 249
潜在致死性损伤 (potentially lethal damage, PLD) 43
潜在致死性损伤修复 (potentially lethal damage



repair, PLDR)	44
全淋巴结照射 (total node irradiation, TNI)	394
全脑放疗 (whole brain radiotherapy, WBRT)	211
全脑全脊髓预防照射 (craniospinal irradiation, CSI)	469
全脑室照射 (whole ventricle radiotherapy, WVRT) ...	478
确定性效应 (deterministic effect)	39

R

人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)	306
人类乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV)	306
容积调强 (volumetric modulated arc therapy, VMAT)	21
乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)	396
锐性分离 (sharp dissection)	224

S

三维腔内放疗 (3 dimensional intracavitary radiotherapy, 3D-ICRT)	428
三维适形放疗 (three dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)	17
三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC)	244
散射空气比 (scatter-air ratio, SAR)	12
散射最大剂量比 (scatter-maximum ratio, SMR)	12
射波刀 (CyberKnife)	19
射线束中心轴 (beam axis)	11
射野离轴比 (off axis ratio, OAR)	11
深吸气屏气技术 (deep inhalation breath holding, DIBH)	25
生发中心 B 细胞样 (germinal center B-cell like, GCB)	400
生物调强放疗 (biological guided IMRT)	291
生物效应剂量 (biological effective dose, BED)	49
实时跟踪 (realtime tracking)	26
实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumours, RECIST)	411
世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) ...	404
受累野放疗 (involved-field RT, IFRT)	400
术后放疗 (postoperative radiotherapy, PORT)	174
随机性效应 (stochastic effect)	39

T

调强放射治疗 (intensity-modulated radiation therapy, IMRT)	20
--	----

调强放射治疗 (intensity-modulated radiotherapy, IMRT)	273
他莫西芬 (Tamoxifen, TAM)	246
体部立体定向放射治疗 (stereotactic body radiotherapy, SBRT)	19, 172
替莫唑胺 (temozolomide, TMZ)	142
通用不良事件术语标准 (Common Terminology Criteria Adverse Events, CTCAE)	70
同步整合增量技术 (simultaneous integrated boost, SIB)	291
同一分次中 (Intrafraction)	23
图像引导放疗 (image guided radiation therapy, IGRT)	172

W

完全缓解 (complete response, CR)	208, 213
完全性雄激素阻断治疗 (complete androgen blockade, CAB)	322
晚反应组织 (late response tissue)	45
危及器官 (organ at risk, OAR)	27, 69
未分化多形性肉瘤 (undifferentiated pleomorphic sarcoma, UPS)	364
胃黏膜相关淋巴组织结外边缘带淋巴瘤 (gastric MALT lymphoma)	413

X

吸收剂量 D (absorbed dose)	10
细针抽吸 (fine needle aspiration, FNA)	222
线性二次方程 (linear-quadratic, LQ)	49
相对生物学效应 (relative biological effectiveness, RBE)	8
小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC)	199
楔形因子 (wedge transmission factor, Fw)	12
胸膜切除术/剥脱术 (pleurectomy/decortication, P/D)	237
胸膜外全肺切除术 (extrapleural pneumonectomy, EPP)	237
雄激素非依赖性前列腺癌 (androgenic-independent prostate cancer, CRPC)	324
雄激素阻断治疗 (androgen-deprivation therapy, ADT)	322
修正欧美淋巴瘤分类 (revised European-American lymphoma, REAL)	404
血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)	72
循证医学 (evidence-based medicine, EBM)	204



Y

- 亚致死性损伤 (sublethal damage, SLD) 43
 亚致死性损伤修复 (sublethal damage repair, SLDR) 44
 咽后淋巴结 (retropharyngeal lymph nodes) 98
 永久性前列腺近距离放疗 (permanent prostate brachytherapy, PPB) 453
 尤因肉瘤 (Ewing sarcoma, ES) 374
 预防性全脑照射 (prophylactic brain irradiation, PCI) 207
 预防性全脑照射 (prophylactic cranial irradiation, PCI) 214
 原位癌 (carcinoma in situ, CIS) 183
 源瘤距 (source-tumor distance, STD) 11
 源皮距 (source-surface distance, SSD) 11
 源轴距 (source-axis distance, SAD) 11

Z

- 杂合子缺失 (loss of heterozygosity, LOH) 488
 在线校位 (online correction) 23
 在线校正 (on-line correction) 35
 早反应组织 (early response tissue) 45

- 增殖死亡 (proliferative death) 44
 正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 170
 正向 (forward planning) 33
 直肠指诊 (digital rectal examination, DRE) 306
 治疗比 (therapeutic ratio, TR) 48
 治疗计划系统 (treatment planning system, TPS) 17, 250
 治疗区 (treated volume, TV) 27
 致死性损伤 (lethal damage, LD) 43
 肿瘤控制概率 (tumor control probability, TCP) 183
 肿瘤区 (gross tumor volume, GTV) 27
 主动呼吸控制技术 (active breathing control, ABC) 25
 锥形束 CT 图像 (cone beam CT, CBCT) 22
 准直器散射因子 (collimator scatter factor, S_c) 12
 自适应放疗 (adaptive radiation therapy, ART) 427
 组织功能亚单位 (functional subunits, FSUs) 50
 组织间插植放射治疗 (interstitial brachy radiotherapy) 430
 组织空气比 (tissue-air ratio, TAR) 11
 组织模体比 (tissue-phantom ratio, TPR) 12
 组织最大剂量比 (tissue-maximum ratio, TMR) 12

根据国家卫生计生委、中央编办、国家发展改革委、教育部、
财政部、人力资源社会保障部、国家中医药管理局联合发布的
《关于建立住院医师规范化培训制度的指导意见》编写

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

肿瘤放射治疗学

- | | | |
|--------------------|----------------|--------------------|
| 1. 内科学 心血管内科分册 | 17. 外科学 神经外科分册 | 33. 医学遗传学 |
| 2. 内科学 呼吸与危重症医学科分册 | 18. 外科学 胸心外科分册 | 34. 预防医学 |
| 3. 内科学 消化内科分册 | 19. 外科学 泌尿外科分册 | 35. 口腔医学 口腔全科分册 |
| 4. 内科学 血液内科分册 | 20. 外科学 整形外科分册 | 36. 口腔医学 口腔内科分册 |
| 5. 内科学 肾脏内科分册 | 21. 骨科学 | 37. 口腔医学 口腔颌面外科分册 |
| 6. 内科学 内分泌科分册 | 22. 小儿外科学 | 38. 口腔医学 口腔修复科分册 |
| 7. 内科学 风湿免疫科分册 | 23. 妇产科学 | 39. 口腔医学 口腔正畸科分册 |
| 8. 内科学 感染科分册 | 24. 眼科学 | 40. 口腔医学 口腔病理科分册 |
| 9. 儿科学 | 25. 耳鼻咽喉头颈外科学 | 41. 口腔医学 口腔颌面影像科分册 |
| 10. 急诊医学 | 26. 麻醉学 | 42. 重症医学 |
| 11. 皮肤性病学 | 27. 临床病理学 | 43. 循证医学 |
| 12. 精神病学 | 28. 临床检验医学 | 44. 医学科研方法 |
| 13. 神经病学 | 29. 放射影像学 | 45. 医学伦理学实践 |
| 14. 全科医学 | 30. 超声医学 | 46. 医患沟通技能训练 |
| 15. 康复医学 | 31. 核医学 | 47. 住院医师英语手册 |
| 16. 外科学 普通外科分册 | | |

32. 肿瘤放射治疗学

策划编辑 王 暄
责任编辑 张亚琴 王 暄

封面设计 李 蹊
版式设计 陈 阮



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

ISBN 978-7-117-21970-9



定 价: 99.00 元

[General Information]

书名=肿瘤放射治疗学

作者=王绿化, 朱广迎主编

页数=508

SS号=13931009

DX号=

出版日期=2016.02

出版社=北京人民卫生出版社