

# 鼻咽癌筛查中确诊的 2 例早期无症状患者诊治分析

An Analysis of Diagnosis and Treatment of 2 Early Asymptomatic Patients Diagnosed in Nasopharyngeal Carcinoma Screening

YU Xia, LI Fu-gui, WU Biao-hua, JI Ming-fang

俞霞, 李付贵, 吴标华, 季明芳

(中山市肿瘤研究所, 中山市人民医院, 广东 中山 528400)

**摘要:** 回顾性分析鼻咽癌筛查中确诊的 2 例早期无症状鼻咽癌患者的诊疗经过。通过描述患者从 EBV 血清学阳性、筛查确诊鼻咽癌、错失治疗时机、出现症状就诊治疗、预后等相关资料, 总结鼻咽癌发生发展的自然病程以及开展鼻咽癌血清学筛查中遇到的问题, 探讨提高鼻咽癌筛查效果的对策。

**关键词:** 鼻咽癌; 筛查; 早诊早治

**中图分类号:** R739.63 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2022)08-0699-04

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.08.B013

鼻咽癌是东南亚和我国华南地区常见的恶性肿瘤之一。开展 EB 病毒(EBV)血清学筛查, 实现早诊早治是现阶段鼻咽癌防控的有力手段<sup>[1-2]</sup>。广东中山鼻咽癌筛查项目点工作已开展 30 多年, 取得了丰硕的研究成果和社会效益。但是, 筛查过程中我们也遇到“早诊”却没有“早治”的患者, 现将 2 例病例报道如下。

## 1 临床资料

**病例 1:** 患者, 女性, 58 岁, 广东中山人, 2010 年参加鼻咽癌筛查, 抽血检测 EBNA1/IgA 和 VCA/IgA 抗体, 根据抗体 rOD 值被评估为鼻咽癌高危人群, 2010 年 4 月 23 日行电子鼻咽镜检查, 提示: 鼻咽炎 (Figure 1A)。2011 年对高危人群进行随访, 该患者 EBV 抗体仍提示高危, 再次行电子鼻咽镜检查, 提示: 鼻咽增厚, 疑似鼻咽癌 (Figure 1B)。2011 年 5 月 17 日病理示: (鼻咽) 未分化型非角化性癌。患者因无明显不适, 拒绝进一步治疗。随访至 2016 年, 患者因“耳鸣、鼻塞 1 年余, 加重 10 d”于 2016 年 12 月 20 日入住中山市人民医院放疗科。体查: 右侧颈部可及一个 2.5 cm×2.0 cm 大小淋巴结。2016 年 12 月 21 日电子鼻咽镜提示: 鼻咽肿瘤性质待查, 疑似鼻咽癌 (Figure 1C)。2016 年 12 月 24 日再次病理提示: 鼻咽癌。2016 年 12 月 26 日鼻咽部和颈部 MRI

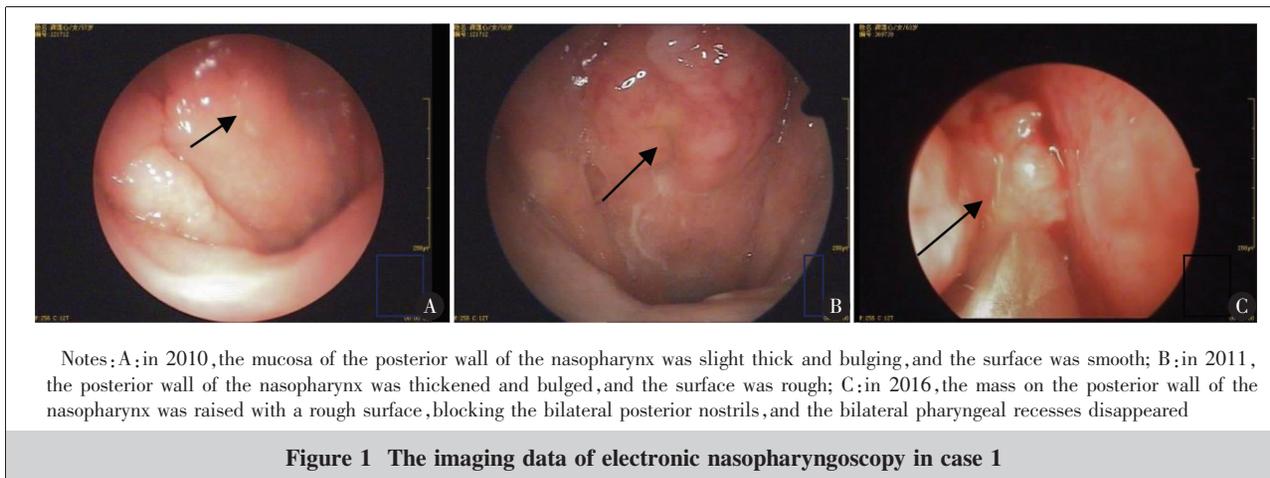
增强扫描提示: (1) 鼻咽黏膜不均匀增厚伴鼻咽部软组织肿块, 最大断面范围约 36 mm×28 mm, 符合鼻咽癌。侵犯鼻中隔、右侧下鼻甲, 累及右侧翼腭窝, 侵犯右侧咽旁间隙, 向后侵犯头长肌, 颅底骨及翼管见肿瘤侵犯、强化。(2) 右侧咽后间隙、右侧颈 II b 区多发淋巴结转移; 另双侧颈 I a、I b、II a、III 区及左侧颈 II a 区多发淋巴结信号, 最大短径约 7 mm (Figure 2)。初步诊断: 鼻咽未分化非角化性癌 (AJCC 第 8 版分期: T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, IV 期)。治疗方案: 2016 年 12 月 29 日、2017 年 1 月 19 日分别行 TP 方案 (紫杉醇脂质体 240 mg d<sub>1</sub>+奈达铂 30 mg d<sub>1-3</sub>) 化疗 2 个疗程。2017 年 2 月 17 日复查 MRI 提示: 原发肿瘤及颈部淋巴结较前缩小。2017 年 3 月 22 日行根治性放疗并同期奈达铂 30 mg 5 周 1 次化疗。2017 年 7 月 22 日再次复查 MRI: 右侧鼻咽部肿块及咽后间隙淋巴结均明显缩小。2017 年 5 月至 7 月, 行调强放射治疗, 剂量: 74 Gy/33 次。2017 年 9 月 29 日复查 MRI: 提示肿瘤进一步缩小, 治疗有效。患者出院后定期门诊复查: 2019 年 12 月 4 日患者复查 MRI 提示肿瘤复发 (鼻咽肿块侵犯右侧颅底骨和蝶窦) 并咽后淋巴结转移瘤。2020 年 6 月 12 日再次复查 MRI 提示肿瘤进展。确诊肿瘤复发后, 患者未行抗肿瘤治疗, 仅姑息对症治疗, 于 2022 年 1 月 12 日死于鼻咽癌复发。

**病例 2:** 患者, 男性, 57 岁, 广东中山人, 2013 年参加鼻咽癌筛查, 抽血检测 EBNA1/IgA 和 VCA/IgA, 根据抗体值评估为鼻咽癌高危人群, 2013 年 11 月 21 日电子鼻咽镜提示: 鼻咽肿物性质待查, 疑似鼻

**基金项目:** 中央补助地方公共卫生专项资金癌症早诊早治项目

**通信作者:** 季明芳, E-mail: jmfth@sina.com

**收稿日期:** 2022-03-23; **修回日期:** 2022-07-16



咽癌。2013年11月25日病理活检:(鼻咽)未分化型非角化性癌。患者无不适症状,拒绝进一步治疗。随访至2015年,患者因“发现颈部肿物1周余”于2015年12月17日入住中山市人民医院放疗科。患者1周余前发现左颈部肿物,约花生粒大小并迅速增大。体查:左颈部扪及一约3 cm×3 cm大小肿物,边界欠清,固定,无压痛。2016年1月18日鼻咽部和颈部MRI提示:鼻咽黏膜不均匀增厚伴不规则形软组织肿块,侵犯双侧头长肌、腭帆肌、右侧蝶骨翼突基底部、斜坡下缘。颈部双Ⅱa、Ⅱb、Ⅲ区见多发肿大淋巴结,部分融合,最大断面约43 mm×34 mm(Figure 3)。初步诊断:鼻咽未分化非角化性癌(AJCC第8版分期:T<sub>3</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>,Ⅲ期)。

治疗方案:2015年12月18日和2016年2月16日分别行DP方案(多西紫杉醇110 mg d<sub>1</sub>+奈达铂30 mg d<sub>1-3</sub>)化疗各1个疗程。2016年4月至5月,行调强放射治疗,剂量:72 Gy/32次。2016年8月29日和2016年12月5日复查鼻咽和头颈部MRI提示:原鼻咽部肿块基本消失,肿大淋巴结较前显著缩小。然而,2016年12月7日复查胸部CT提示:左肺下叶后基底段见大小22 mm×19 mm结节,左上肺见大小约7 mm结节,首先考虑转移瘤。确诊肿瘤转移后,患者未行抗肿瘤治疗,仅姑息对症治疗,于2018年

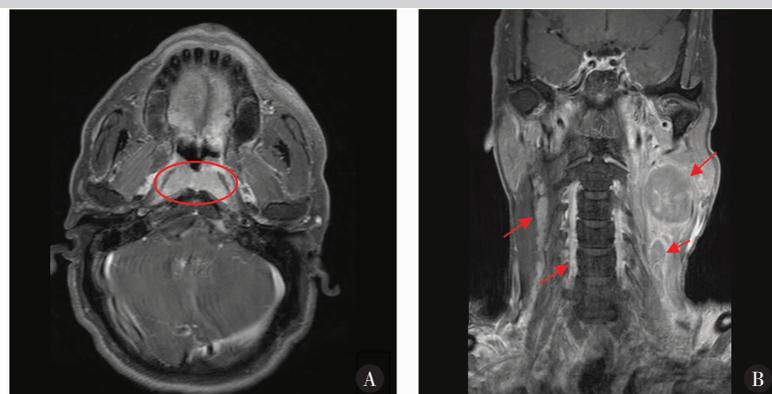
2月16日死于鼻咽癌多发转移。

## 2 讨论

全球40%的鼻咽癌发生在中国,其中以广东省



**Figure 2 In 2016,contrast-enhanced MRI data of the nasopharynx and neck of case 1**



**Figure 3 In 2016,contrast-enhanced MRI data of the nasopharynx and neck of case 2**

珠三角区域最为常见<sup>[3]</sup>。早期鼻咽癌疗效好,90%以上可长期无瘤生存。但是由于早期症状不明显,约80%的患者就诊时已为肿瘤晚期,预后欠佳。据国家癌症中心报道,2012—2015年期间总人群中7 966例鼻咽癌患者的5年生存率仅为45.5%<sup>[4]</sup>。近年来,尽管鼻咽癌的调强放疗、辅助化疗和靶向治疗等综合治疗手段进展迅速,其治疗方案也更加规范,但是鼻咽癌患者的5年生存率已达到平台期<sup>[3]</sup>。有关鼻咽癌的一级预防仍无有效的方案,鉴别高危人群,进行鼻咽癌早诊早治是现阶段鼻咽癌防治的最佳选择。

鼻咽癌自然病程为:健康个体、EBV血清学阳性、鼻咽癌临床前期、临床期、鼻咽癌死亡、其他原因死亡。以往研究显示<sup>[1,5]</sup>,鼻咽癌确诊前存在EBV抗体升高并维持的血清学窗口期平均时间为3年。这一结论为鼻咽癌EBV血清学筛查奠定了理论基础。在临床前期行EBV血清学检测,可检出早期鼻咽癌。本文中2例患者从检出EBV抗体升高到出现症状分别约5年和2年。因筛查而在发病前被提前诊断出来的时间,称为领先时间,这段时间算作患者的“生存期”其实是不妥的,但对筛查检出的早期患者进行及时有效的治疗,可以真正延长生存期,降低死亡率(Figure 4)。本研究中2例患者参加鼻咽癌筛查,无其他不适症状,在电子鼻咽镜下仅见鼻咽顶后壁增厚或小肿物,病理提示鼻咽癌。但是病例1因鼻咽部肿瘤组织微小,在我院钳取组织后,在其他医院复查鼻咽镜暂未发现肿瘤,患者坚信自己没有患癌。病例2认为通过练气功可以治愈疾病。虽然医务人员进行了深入的健康教育,但患者及家属未听从。2例患者均错失在领先时间治疗鼻咽癌的机会,到出现症状就诊时,肿瘤原发灶和颈部淋巴结都已经增

大,进展到晚期。即使进行了积极治疗,也发生了肿瘤局部复发和远处转移,治疗效果差。

鼻咽癌血清学筛查,具有较高的灵敏度、特异度和阳性预测值,并且操作方法简单,价格低廉。研究显示,相对于不筛查的人群,EBV血清学筛查可提高鼻咽癌早诊率(79.0% vs 20.6%),并转化为5年生存率的提高(98.7% vs 64.5%)<sup>[2]</sup>。尽管如此,无论是筛查还是健康教育,都可能不被重视。如本文中患者赢得了“早诊”的难关,却输在了“早治”环节。课题组前期在人群中进行问卷调查,发现居民对鼻咽癌防治知识的认识不够<sup>[6]</sup>。解决这个问题,还需要多方面的努力。如:探索新的鼻咽癌风险模型,以期进一步提高筛查效率<sup>[7-10]</sup>;基层卫生人员参与宣传发动,借助新媒体交流工具传播鼻咽癌防治和筛查信息,营造良好的筛查氛围;及时告知筛查结果以形成良性口碑;改善基层医疗条件,完善肿瘤三级防治网等等。筛查是一种临床流行病学研究手段,应将其成果转化为通过健康教育,使鼻咽癌高危人群能主动定期进行防癌检查,方能实现肿瘤早期发现的“常态化”。目前提升民众参加鼻咽癌筛查的积极性仍是实施的主要问题。针对影响积极性的因素进行分析,并采取相关措施进行干预,是今后开展筛查的工作要点。

### 参考文献:

- [1] Ji MF, Wang DK, Yu YL, et al. Sustained elevation of Epstein-Barr virus antibody levels preceding clinical onset of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(4): 623-630.
- [2] Ji MF, Sheng W, Cheng WM, et al. Incidence and mortality

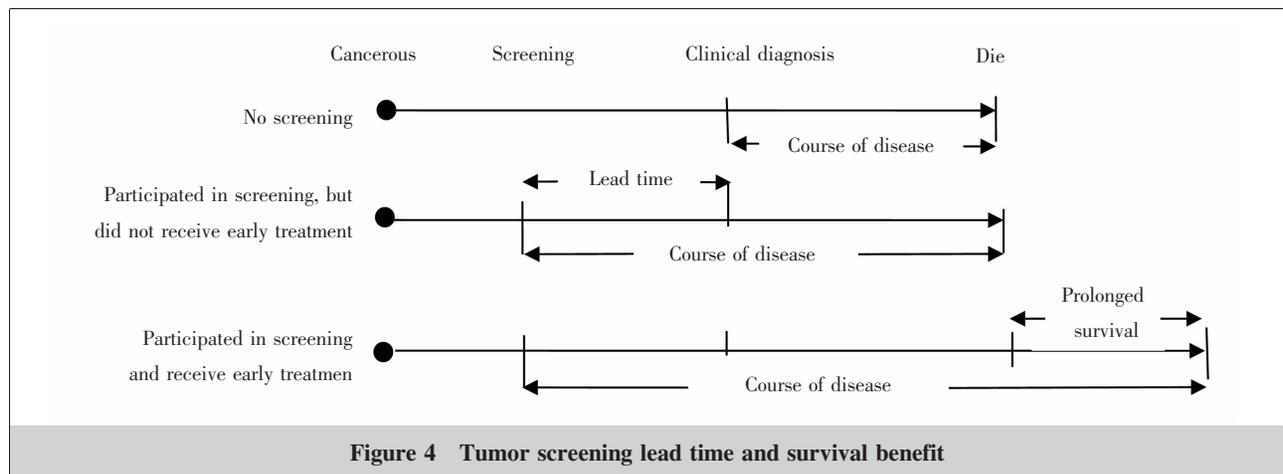


Figure 4 Tumor screening lead time and survival benefit

- of nasopharyngeal carcinoma: interim analysis of a cluster randomized controlled screening trial (PRO-NPC-001) in southern China[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(10):1630-1637.
- [3] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [4] Zeng HM, Chen WQ, Zheng RS, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5):e555-e567.
- [5] 季明芳, 郭媛卿, 梁锦胜, 等. 鼻咽癌患者发病前后 EB 病毒 VCA/IgA 和 EA/IgA 滴度动态分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2003, 25(3):243-245.
- Ji MF, Guo YQ, Liang JS, et al. A dynamic study on titer of EB virus VCA/IgA and EA/IgA in nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2003, 25(3):243-245.
- [6] 李星华, 季明芳, 吴标华, 等. 广东省中山市小榄镇 1453 名居民鼻咽癌防治知识问卷调查分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18(9):647-650.
- Li XH, Ji MF, Wu BH, et al. Analysis of questionnaire investigation on knowledge about prevention and treatment of nasopharyngeal carcinoma among 1453 residents in Xiaolan Town, Zhongshan City, Guangdong Province[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2011, 18(9):647-650.
- [7] Anna E, Coghil, Ruth M, Carla Proietti, et al. Identification of a novel, EBV-based antibody risk stratification signature for early detection of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6):1305-1314.
- [8] Lam WKJ, Ji L, Tse OYO, et al. Sequencing analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA reveals nasopharyngeal carcinoma-associated single nucleotide variant profiles[J]. *Clin Chem*, 2020, 66(4):598-605.
- [9] Chen GH, Liu ZW, Ji MF, et al. Prospective assessment of a nasopharyngeal carcinoma risk score in a population undergoing screening[J]. *Cancer Epidemiol*, 2021, 148(10):2398-2406.
- [10] Zhou X, Cao SM, Cai YL, et al. A comprehensive risk score for effective risk stratification and screening of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):5189.

## 《肿瘤学杂志》关于伦理审查的要求

根据《世界医学协会赫尔辛基宣言》和我国《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》等的相关规定以及国际通行的动物福利和伦理准则,为进一步规范医学领域研究程序,保护研究对象的合法权益,本刊对相关论文的投稿提出如下要求:

(1)当论文的主体是以人为研究对象时(包括前瞻性研究、横断面研究、回顾性研究等),作者应当说明是否经所在单位或地区伦理学委员会的批准,是否取得研究对象或其家属的知情同意,并提供该委员会的批准文件复印件以及研究对象或其家属的知情同意书复印件。除此之外,凡涉及临床试验研究(前瞻性研究),作者原则上均应在 WHO 国际临床试验注册中心(<https://www.who.int/ictrp/en/>)或中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn/index.aspx>)进行注册,并在论文中标注临床试验注册号。

(2)涉及实验动物的研究性论文,需遵守《实验动物管理条例》《实验动物质量管理办法》《善待实验动物指导性意见》的相关规定,并提供该项研究的伦理审查通过证明复印件及相应的动物合格证号。文中需注明所用动物的品种、品系、性别、日龄或月龄、体质量、数量、饲养条件、建模方法和时间、实验起点和终点、处死方法等必要信息。

(3)本刊伦理内容规范书写格式如下:(供参考)

本研究方案经 \*\*\* 医院伦理委员会(或实验动物伦理委员会)审批(编号:XXXX),在 \*\*\* (临床试验注册机构)注册(注册号:XXXX),患者均签署知情同意书(或符合实验室动物管理与使用准则)。