



National Comprehensive
Cancer Network®

美国国家综合癌症网络肿瘤学临床实践指南 (NCCN Guidelines®)

头颈癌

版本 2.2022 — 2022年4月26日

NCCN Guidelines® 患者版, 可于网址 www.nccn.org/patients 获取

NCCN.org

续



***David G. Pfister**, 医学博士 † P/主席
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

***Sharon Spencer**, 医学博士 §/副主席
O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB

***Douglas Adkins**, 医学博士 †
Siteman Cancer Center at Barnes- Jewish Hospital and Washington University School / Medicine

Andrew C. Birkeland, 医学博士 §
UC Davis Comprehensive Cancer Center

***David M. Brizel**, 医学博士 §
Duke Cancer Institute

Paul M. Busse, 医学博士, 博士
§ Massachusetts General Hospital Cancer Center

***Jimmy J. Caudell**, 医学博士, 博士 §w
M/fitt Cancer Center

Anthony J. Cmelak, 医学博士 §
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

***A. Dimitrios Colevas**, 医学博士 †
Stanford Cancer Institute

***David W. Eisele**, 医学博士 † §
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

Robert L. Foote, 医学博士 §
Mayo Clinic Cancer Center

Thomas Galloway, 医学博士 §
Fox Chase Cancer Center

Jessica L. Geiger, 医学博士 †
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

***Maura L. Gillison**, 医学博士, 博士 †
The University / Texas
MD Anderson Cancer Center

***Robert I. Haddad**, 医学博士 †
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center

Wesley L. Hicks, Jr., 医学博士 †
Roswell Park Cancer Institute

Ying J. Hitchcock, 医学博士 §
Huntsman Cancer Institute at the University / Utah

***Antonio Jimeno**, 医学博士, 博士 †
University / Colorado Cancer Center

Debra Leizman, 医学博士 P
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

***Ellie Maghami**, 医学博士 † §
City / Hope National Medical Center

Loren K. Mell, 医学博士 §
UC San Diego Moores Cancer Center

Bharat B. Mittal, 医学博士 §
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center / Northwestern University

Harlan A. Pinto, 医学博士 † P
Stanford Cancer Institute

***James W. Rocco**, 医学博士, 博士 †
The Ohio State University Comprehensive Cancer Center - James Cancer Hospital and Solove Research Institute

***Cristina P. Rodriguez**, 医学博士 †
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Panayiotis S. Savvides, 医学博士, 博士 †
Mayo Clinic Cancer Center

David Schwartz, 医学博士 §
The University / Tennessee Health Science Center

***Jatin P. Shah**, 医学博士, 博士 †
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

David Sher, 医学博士, 公共卫生学硕士 §
UT Southwestern Simmons Comprehensive Cancer Center

Maie St. John, 医学博士, 博士 †
UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

Randal S. Weber, 医学博士 †
The University / Texas
MD Anderson Cancer Center

Gregory Weinstein, 医学博士 †
Abramson Cancer Center at the University / Pennsylvania

***Frank Worden**, 医学博士 ††
University / Michigan Rogel Cancer Center

Justine Yang Bruce, 医学博士 †
University / Wisconsin
Carbone Cancer Center

***Sue S. Yom**, 医学博士, 博士 §
UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

Weining Zhen, 医学博士 §
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

NCCN**Jennifer Burns**, 理学学士**Susan Darlow**, 博士

P 内科
† 肿瘤内科
§ 耳鼻喉科
§ 放射肿瘤科
† 外科 / 肿瘤外科
* 编委会成员

续



NCCN Guidelines® 头颈癌 (版本2.2022) 中文版专家组

主译专家

胡超苏
复旦大学附属肿瘤医院

专家组成员 (按姓氏拼音排序)

杜承润
复旦大学附属肿瘤医院

郭艳靓
复旦大学附属肿瘤医院

何霞云
复旦大学附属肿瘤医院

季冬梅
复旦大学附属肿瘤医院

孔芳芳
复旦大学附属肿瘤医院

李薇薇
复旦大学附属肿瘤医院

李玉姣
复旦大学附属肿瘤医院

刘培珺
复旦大学附属肿瘤医院

刘欣
复旦大学附属肿瘤医院

陆雪官
复旦大学附属肿瘤医院

马奔
复旦大学附属肿瘤医院

牛小爽
复旦大学附属肿瘤医院

欧丹
复旦大学附属肿瘤医院

钱薇
复旦大学附属肿瘤医院

区晓敏
复旦大学附属肿瘤医院

桑友洲
复旦大学附属肿瘤医院

沈岑楷
复旦大学附属肿瘤医院

沈春英
复旦大学附属肿瘤医院

王宇
复旦大学附属肿瘤医院

邢星
复旦大学附属肿瘤医院

许婷婷
复旦大学附属肿瘤医院

薛芬
复旦大学附属肿瘤医院

尹旻
复旦大学附属肿瘤医院

应红梅
复旦大学附属肿瘤医院

翟瑞萍
复旦大学附属肿瘤医院

周鑫
复旦大学附属肿瘤医院

学术秘书

医脉通《NCCN指南专栏》编辑部



[NCCN头颈癌小组](#) [指南更新概要](#)

[多学科团队及支持服务 \(TEAM-1\)](#)

[口腔癌 \(包括唇黏膜癌\) \(OR-1\)](#)

[口咽癌 \(ORPH-1\)](#)

[• p16-阴性 \(ORPH-2\)](#)

[• p16 \(HPV\)-阳性 \(ORPHPV-1\)](#)

[下咽癌 \(HYPO-1\)](#)

[鼻咽癌 \(NASO-1\)](#)

[• 鼻咽癌全身治疗 \(NASO-B\)](#)

[声门型喉癌 \(GLOT-1\)](#)

[声门上型喉癌 \(SUPRA-1\)](#)

[筛窦肿瘤 \(ETHM-1\)](#)

[上颌窦肿瘤 \(MAXI-1\)](#)

[极晚期头颈癌 \(ADV-1\)](#)

[复发/持续性极晚期头颈癌 \(ADV-3\)](#)

[隐匿原发 \(OCC-1\)](#)

[涎腺肿瘤 \(SALI-1\)](#)

[• 涎腺肿瘤综合治疗 \(SALI-B\)](#)

[黏膜黑色素瘤 \(MM-1\)](#)

[随访建议 \(FOLL-A\)](#)

[影像学原则 \(IMG-A\)](#)

[手术原则 \(SURG-A\)](#)

[放射治疗技术原则 \(RAD-A\)](#)

[非鼻咽癌全身治疗原则 \(SYST-A\)](#)

[营养原则：管理和支持护理 \(NUTR-A\)](#)

[口腔/牙齿评估与管理原则 \(DENT-A\)](#)

[分期 \(ST-1\)](#)

临床实验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

查找 NCCN 成员机构:

<https://www.nccn.org/home/member-institutions>.

NCCN 对证据和共识的分类: 所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

参见 [NCCN 对证据和共识的分类](#)。

NCCN 首选分类: 所有建议均视为合理。

参见 [NCCN 首选分类](#)。

本 NCCN Guidelines[®] 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点，对证据和共识所作的陈述。如需参见或应用 NCCN Guidelines，临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断，以确定患者所需的护理和治疗。The National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN[®]) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保，对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network[®] 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可，不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2022。

头颈癌 NCCN GUIDELINES 2022 年第 2 版相比 2022 年第 1 版的更新内容包括:

MS-1

- 讨论部分已更新以反映治疗方案变化。

头颈癌 NCCN GUIDELINES 2021 年第 1 版相比 2021 年第 3 版的更新内容包括:

综述

- “口腔癌”治疗方案更新并包括唇粘膜部分治疗意见，原“唇（黏膜）癌”治疗方案已删除（以前页面是 LIP-1, LIP-2, LIP-3, LIP-4, 和 LIP-A）。

TEAM-1

- 支持服务，增加了：护理协调

OR-2

- 合并和修改手术方案：原发灶切除（无 ± 颈部淋巴结清扫术（根据肿瘤位置、浸润深度和影像学检查）或原发灶切除 + 同侧或双侧颈部淋巴结清扫术（根据肿瘤位置）
- 脚注 k 补充：T1-3, N0 唇黏膜癌通常不建议颈部淋巴结清扫术。

OR-3

- 将“手术”改为“首选”。
- N0、N1、N2a-b、N3 手术修改：原发灶切除 ± 同侧或双侧颈部淋巴结清扫术
- 增加同步放化疗/放疗作为拒绝手术的 T4a 患者的治疗选择

ORPH-1

- 脚注 j 修改：临床分期定义参见了新版口咽癌 AJCC 第八版分期（p16-参见 ST-4, p16+ 参见 ST-7）同时参考了.....

ORPHPV-1

- 选项修改：原发灶切除 ± 同侧或双侧选择性颈部淋巴结清扫术

ORPH-A

- 单纯放疗，高危，分次，第四条目修改：T2, N0-1 病变超分割：81.6 Gy/7 周（1.2 Gy/次，每天 2 次）
- 增加了参考文献 5：Yom SS, et al. J Clin Oncol 2021;39:956-965; Chera BS, et al. J Clin Oncol 2019;37:2661-2669。

NASO-1

- 临床分期：M0 和 M1 病变分开路径。

NASO-2

- 本页大幅度修改。
- T0 (EBV+) - T1、N1-3; T2-T4、N0-3 治疗建议修改并扩充：
 - ▶ T2、N0、M0：若有高危因素，采用根治性放疗 ± 同步放化疗
 - ▶ T1-2、N1、M0 或 T3、N0：
 - ◇ 同步放化疗/放疗
 - ◇ 若有高危因素，考虑诱导或辅助化疗
 - ▶ T3-4、N1-3、M0 或任何 T、N2-3、M0：
 - ◇ 诱导化疗联合同步放化疗/放疗（首选）（1 类推荐）。
 - ◇ 同步放化疗/放疗联合辅助化疗
 - ◇ 同步放化疗/放疗（3 类推荐）
- 增加脚注 i：治疗建议基于相关鼻咽癌的临床试验。
- 增加脚注 l：高危因素包括肿瘤大体积，高血浆 EBV DNA 拷贝数。

NASO-3

- T1-T4, N0-3, M1 病变路径修订并补充：
 - ▶ 寡转移病变
 - ▶ 广泛转移且 PS (0-2) 评分好
 - ▶ 广泛转移且 PS (3-4) 评分差

续

更新

头颈癌 NCCN GUIDELINES 2022 年第 1 版相比 2021 年第 3 版的更新内容包括:

[NASO-B \(1 / 3\)](#)

- 诱导/序贯放疗
 - ▶ 首选方案: 吉西他滨/顺铂在EBV相关病变为1类推荐, 在非EBV相关病变为2A类推荐。
 - ▶ 其他推荐方案, 删除选项: 顺铂/表柔比星/紫杉醇
- 同步放疗/放疗联合辅助化疗
 - ▶ 其他推荐方案
 - ◇ 顺铂 + 放疗不联合辅助化疗 "2B类推荐" 已改为以下脚注: 对于T3-4, N1-3, M0 或任何 T, N2-3, M0 病变使用顺铂 + 放疗不联合辅助化疗为3类推荐; 对于其他分期为 2A 类推荐。
 - ◇ 增加选项: 顺铂 + RT 联合卡培他滨辅助化疗 (T4, N1-3 或任何 T, N2-3) (2B类推荐)
- 再程放疗 + 同步全身治疗
 - ▶ 增加选项: 铂类为基础的方案 (例如: 顺铂, 或仅在顺铂不耐受时选用卡铂)
- 复发, 无法手术切除, 寡转移, 或远处转移病变
 - ▶ 其他推荐方案, 增加选项: 顺铂/吉西他滨 + PD-1 抑制剂 (例如: 帕博利珠单抗或纳武利尤单抗)
 - ▶ 在特定情况下有用: 对帕博利珠单抗选项修改, 明确其推荐用于肿瘤突变负荷高的肿瘤 [≥ 10 mut/Mb] (同时适用 SALI-B, 1 / 2)
- 脚注 a 增加: 这些建议基于相关鼻咽癌的临床试验。

[NASO-B \(2 / 3\)](#) 和 [\(3 / 3\)](#)

- 参考文献已更新。

[GLOT-1](#)

- 脚注删除: 推荐胸部CT用于淋巴结分期晚期者筛查远处转移, 也适用于吸烟患者筛查肺癌。

[ADV-2](#)

- PS 0-1, 且治疗后持续性病变或进展
 - ▶ 增加选项: 姑息放疗 (也适用 ADV-4)
- PS 2 且单药全身治疗后持续性病变或进展
 - ▶ 增加选项: 更换单药全身治疗或姑息放疗 (也适用于 ADV-4)

[ADV-3](#)

- 修改分组包括持续性病变:
 - ▶ 局部区域复发或先前未接受放疗的持续性病变
 - ▶ 局部区域复发, 第二原发肿瘤或先前未接受放疗的持续性病变
- 脚注 e 增加: 考虑二代测序基因组图谱用于生物标志物鉴定。

[OCC-1](#)

- 鳞状细胞癌, 腺癌, 以及未分化/分化差的上皮性肿瘤
 - ▶ 检查完成后, 增加2条新路径
 - ◇ T0 且 p16 (HPV)-阳性: 按口咽癌治疗 (参见 ORPH-1)
 - ◇ T0 且 EBV+ 或 EBER+: 按鼻咽癌治疗 (参见 NASO-1)

[SALI-4](#)

- 脚注 p 修改: 对于涎腺导管癌和腺癌, 治疗前检查雄激素受体和 HER2 状态以确定是否有远处转移。检查 NTRK 状态以确定是否为乳腺样分泌性癌。在治疗前使用二代测序图谱和其他合适的生物学标志物检测来检查雄激素受体、HER2、NTRK、HRAS、PIK3CA 和肿瘤突变负荷。

续

更新

头颈癌 NCCN GUIDELINES 2022 年第 1 版相比 2021 年第 3 版的更新内容包括:

[SALI-B \(1 / 2\)](#)

- 复发, 不可切除或转移性涎腺肿瘤
 - ▶ 增加其他推荐方案:
 - ◇ 紫杉醇 (非腺样囊性癌为2A类推荐; 腺样囊性癌为2B类推荐)
 - ◇ 卡铂/紫杉醇
 - ◇ 卡铂/吉西他滨
 - ▶ 在特定情况下有用
 - ◇ HER2+ 肿瘤 HER2 靶向治疗, 增加方案: Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (2B类推荐)

[SALI-B \(2 / 2\)](#)

- 参考文献已更新。

[MM-3](#)

- T3,N1 或 T4a,N0-1, 增加选项: 临床试验 (首选)

[FOLL-A \(1 / 2\)](#)

- 支持治疗和康复
 - ▶ 条目增加: 临床有提示行淋巴水肿评估及康复。(参见 LYMPH-A in the NCCN Guidelines for Survivorship).

[FOLL-A \(2 / 2\)](#)

- 如果4-8周后临床评估有缓解
 - ▶ 在FDG PET/CT 强阳性和增强 CT 或 MRI 后, 活检后增加箭头, 原发灶切除 (如果可行) 和/或如果颈部有淋巴结行颈部淋巴结清扫术 (如果可行)

[SURG-A \(1 / 8\)](#)

- 评估, 修改第二条目: 治疗前评估应当咨询包括肿瘤内科医师、放射肿瘤科医师、牙科肿瘤医师 牙医或口腔颌面外科医师、言语障碍治疗师、营养师、以及必要时重建修复外科医师。

[SYST-A \(1 / 4\)](#)

- 增加第一条目: 二代测序基因组图谱可考虑用于指导患者治疗选择, 包括临床试验。
- 全身治疗 + 同步放疗
 - ▶ 其他推荐方案: 顺铂每周方案推荐级别从2B类改为2A类。

[SYST-A \(2 / 4\)](#)

- 复发、不可切除、或远处转移
 - ▶ 其他推荐方案 (一线和后线): 帕博利珠单抗/铂类 (顺铂或卡铂)/多西他赛从2B类推荐改为2A类。
 - ▶ 特定情况下有用 (一线和后线), 增加选项: 西妥昔单抗/帕博利珠单抗 (2B类推荐)

[SYST-A \(3 / 4\)](#) 至 [SYST-A \(4 / 4\)](#)

- 文献已更新。

[NUTR-A \(1 / 2\)](#)

- 言语和吞咽功能, 第二子条目修改: ...患者评估还应包括对语言和交流的任何变化的评估; 味觉改变评估; 以及口干、疼痛、和张口困难、**淋巴水肿、和纤维化** (参见 LYMPH-A in the NCCN Guidelines for Survivorship).

[NUTR-A \(2 / 2\)](#)

- 其他营养途径使用, 第三条目修改: 对于那些治疗前不需要预防性放置经皮内镜胃造瘘管或鼻胃管的患者, 治疗期间应由注册营养师每周监测热量摄入、治疗相关副反应和体重变化。

[DENT-A \(1 / 3\)](#)

- 标题修改: **口腔/牙科评估和管理原则**
- 对涎腺的影响
 - ▶ 口干策略, 第二子条目修改: **避免尽量减少摄入含咖啡因的产品和酒精**
 - ▶ 子条目删除: 放疗前考虑颌下腺转移术
- 脚注 a 增加: 如需长期使用抗真菌含片, 建议使用无糖含片预防蛀牙。

[DENT-A \(3 / 3\)](#)

- 参考文献已更新。

[ST-1](#)

- 原发肿瘤 T2 分期修改与AJCC分期保持一致: 肿瘤 ≤2 cm, 浸润深度 >5 mm **且** ≤10 mm 或 肿瘤 >2 cm 且 ≤4 cm, 浸润深度 ≤10 mm

更新



多学科团队

头颈癌患者的管理是错综复杂的。所有患者都需要获得全面的支持服务，也需要具有头颈癌患者管理专业知识的专家，以便获得最佳治疗和随访。如果头颈部癌症患者能够在大容量中心接受治疗，那么效果会得到改善。

- 头颈外科手术
- 放射肿瘤科
- 肿瘤内科
- 整形修复手术
- 专业护理
- 牙科 / 修复学
- 物理医学和康复（包括颈部淋巴水肿的治疗）
- 言语和吞咽疗法
- 临床社会工作
- 临床营养
- 病理学（包括细胞病理学）
- 诊断和介入放射学
- 辅助服务
 - ▶ 神经外科
 - ▶ 眼科
 - ▶ 精神科
 - ▶ 戒瘾服务
 - ▶ 听力学
 - ▶ 姑息治疗

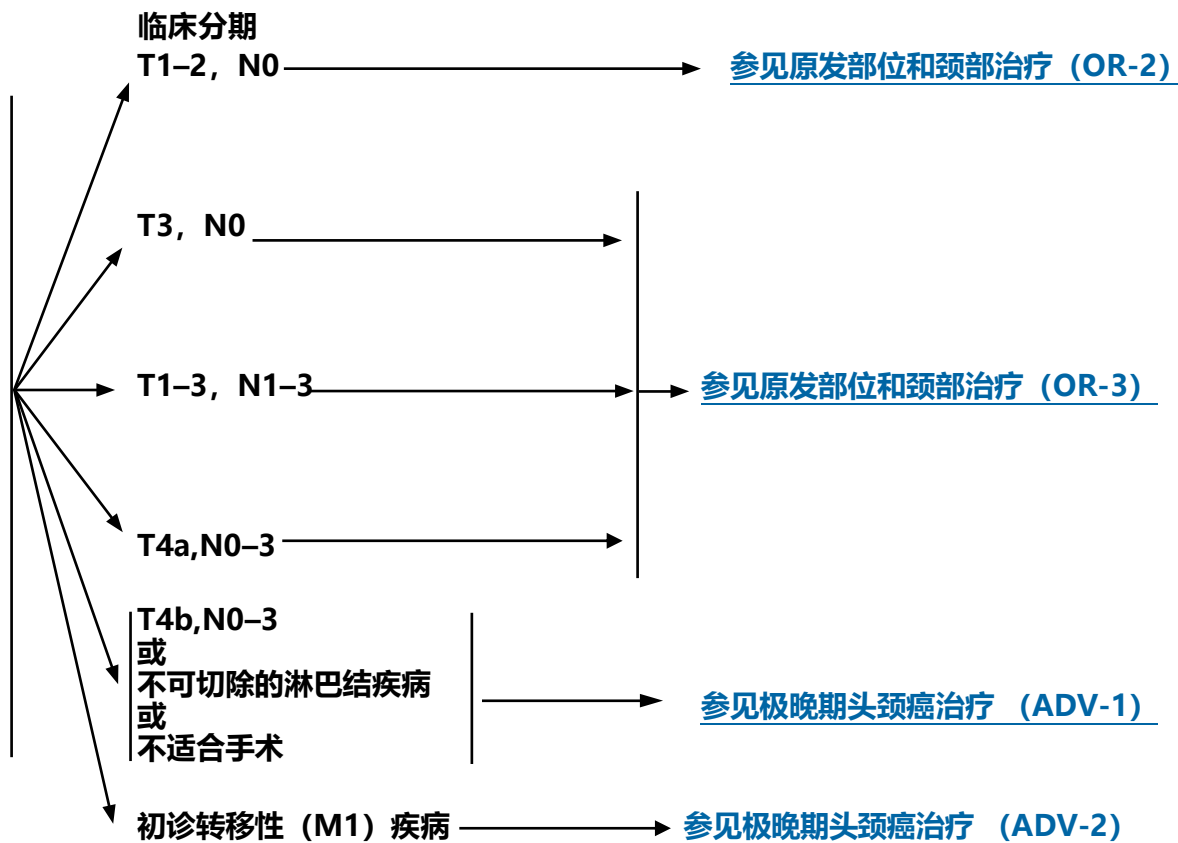
支持服务

应由医生和其他专攻后遗症治疗的管理和预防保健专业人员进行随访。应包括全面的头颈部检查。头颈部癌症患者的治疗可能包含以下方面：

- 营养支持
- 疼痛和症状管理
([参见成人癌痛 NCCN Guidelines](#))
- 营养支持
 - ▶ 肠道营养
 - ▶ 口服营养
- 针对 RT 影响的牙科护理
- 口腔干燥症管理
- 戒烟戒酒
([参见戒烟 NCCN Guidelines](#))
- 言语和吞咽困难
- 听力学
- 气管切开护理
- 伤口管理
- 抑郁症评估与管理
([参见压力管理 NCCN Guidelines](#))
- 社会工作与案例管理
- 护理协调
- 支持治疗
([参见姑息治疗 NCCN Guidelines](#))

颊黏膜, 口底, 舌前部, 牙槽嵴, 磨牙后三角, 硬腭^a
检查

- 病史和体检 (H&P) ^{b,c} 包括完整的头颈检查; 根据临床指征进行镜检和纤维镜检查
- 活检^d
- 根据临床指征进行:
 - ▶ 胸部CT (使用或不使用造影剂增强) ^e
 - ▶ 原发部位和颈部造影增强CT和/或增强MRI
 - ▶ 考虑FDG PET/CT^{e,f}
 - ▶ 麻醉下 (EUA) 内镜检查
 - ▶ 麻醉前评估
 - ▶ 牙科/口腔修复评估,^g 包括口腔全景X线片或牙科CT平扫 ^e
 - ▶ 营养, 语言和吞咽评估/治疗^h
 - ▶ 戒烟咨询 ^b
 - ▶ 生育/生殖咨询 ⁱ
- 根据指征进行多学科会诊



^a 本指南不包括唇的皮肤鳞状细胞癌。参见鳞状细胞皮肤癌 NCCN Guidelines。

^b 病史和体检 H&P 应包括吸烟史的记录和数量 (吸烟包/年)。应建议所有目前吸烟患者戒烟, 并建议已戒烟患者保持戒烟状态。有关其他戒烟支持, 参见戒烟 NCCN Guidelines 中的患者/医疗服务提供者戒烟资源。

^c 抑郁症筛查 (参见压力管理 NCCN Guidelines)。

^d 对于颈部囊性淋巴结的初始诊断, 影像引导 (超声或 CT) 穿刺活检可能较仅通过触诊进行细针穿刺的诊断更准确。

^e 参见影像原则 (IMG-A)。

^f 参见讨论。

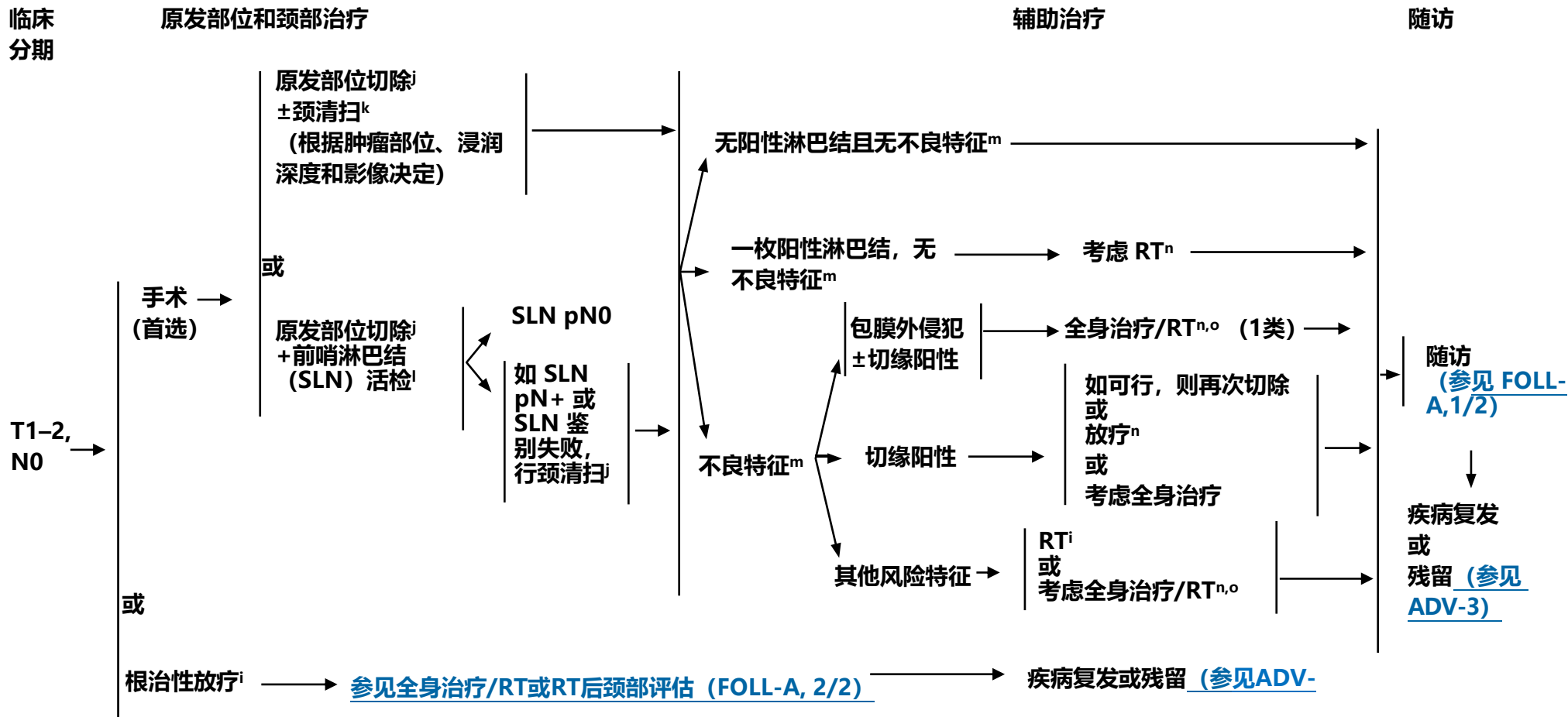
^g 参见牙科评估和管理原则 (DENT-A)。

^h 参见营养原则: 管理和支持治疗 (NUTR-A)。

ⁱ 参见青少年与青年肿瘤 NCCN Guidelines 中的生育和生殖内分泌考量。

注: 除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

颊黏膜, 口底, 舌前部, 牙槽嵴, 磨牙后三角, 硬腭^a



^a 本指南不包括唇的皮肤鳞状细胞癌。参见 [NCCN Guidelines 鳞状细胞皮肤癌](#)。

^j 参见 [手术原则 \(SURG-A\)](#)。

^k T1-3, N0 唇粘膜癌一般无颈清扫指征。

^l 口腔癌 SLN 活检的疗效数据有限。参见 [手术原则: 前哨淋巴结活检 \(SURG-A, 7 / 8\)](#)。

^m 不良特征: 包膜外侵犯、切缘阳性、切缘接近、原发灶分期 pT3 或 pT4、淋巴结分期 pN2 或 pN3、IV 或 V 区阳性淋巴结、神经侵犯、血管侵犯、淋巴管侵犯 ([参见讨论](#))。

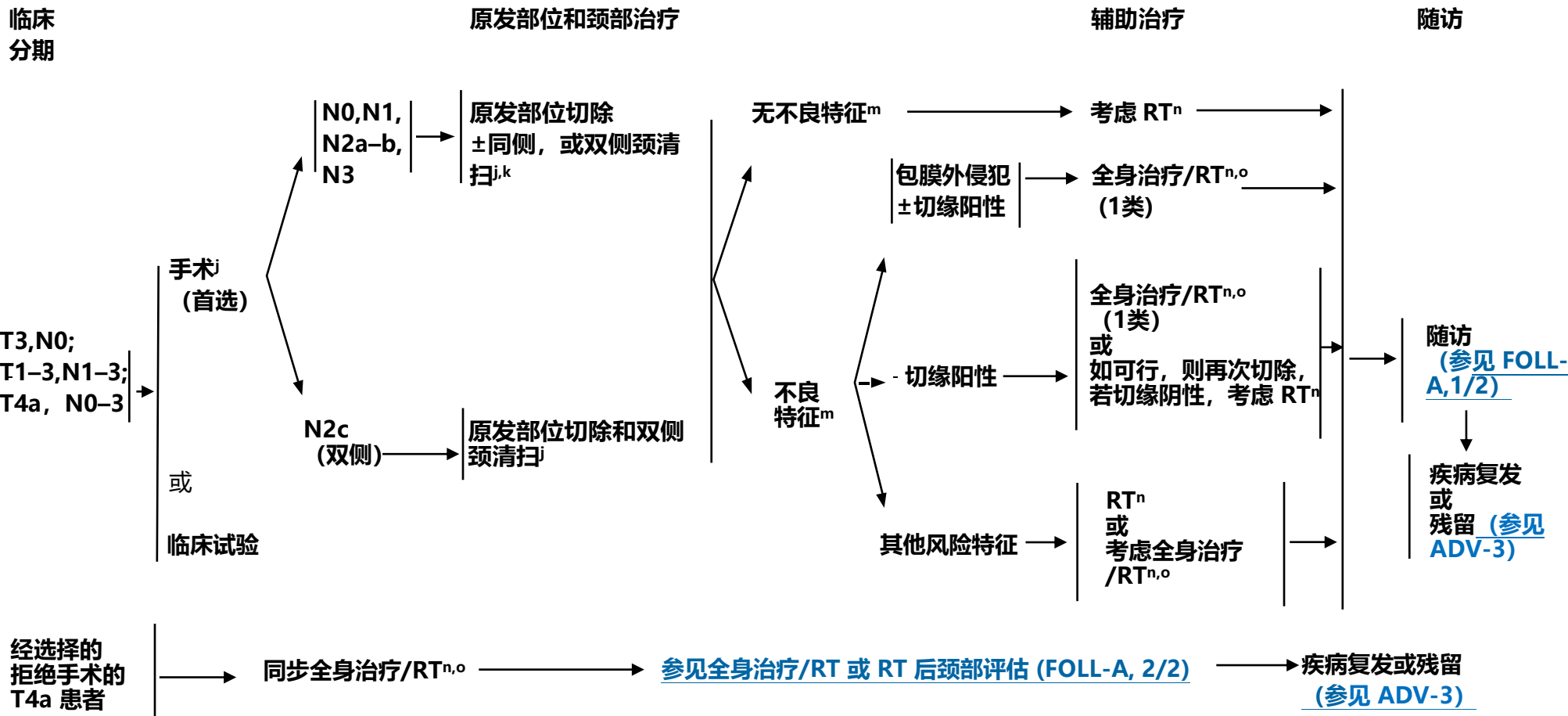
ⁿ 参见 [放疗原则 \(OR-A\)](#)。

^o 参见 [非鼻咽癌全身治疗原则 \(SYST-A\)](#)。

注: 除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



颊黏膜, 口底, 舌前部, 牙槽嵴, 磨牙后三角, 硬腭^a



^a 本指南不包括唇的皮肤鳞状细胞癌。参见NCCN Guidelines 鳞状细胞皮肤癌。

^j 参见手术原则 (SURG-A)。

^k T1-3,N0 唇粘膜癌一般无颈清扫指征

^m 不良特征: 包膜外侵犯、切缘阳性、切缘接近、原发灶分期 pT3 或 pT4、淋巴结分期 pN2 或 pN3、IV 或 V 区阳性淋巴结、神经侵犯、血管侵犯、淋巴管侵犯 (参见讨论)。

ⁿ 参见放疗原则 (OR-A)。

^o 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

**放射治疗原则¹****根治性放疗:****单纯 RT****• PTV**

▶ **高危区: 原发肿瘤与受累淋巴结 [包括原发部位和高危引流区淋巴结中可能存在的局部亚临床浸润区域]:**

◇ **分割:**

- 66 Gy (2.2 Gy/次) 至 70 Gy (2.0 Gy/次) ; 周一至周五每日1次, 持续 6-7 周²
- 同步推量加速RT:
 - 72 Gy/6周 (1.8 Gy/次, 大野; 1.5 Gy加量作为最后12个治疗日的第二分次照射)
 - 66-70 Gy (2.0 Gy/次; 6 次/周加速)
- 超分割: 81.6 Gy/7 周 (1.2 Gy/次, 每日2次)

▶ **中低危区: 可疑亚临床扩散区域**

◇ 44-50 Gy (2.0 Gy/次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/次) ³

• 近距离放疗

▶ **对特定病例可考虑组织间插植近距离放疗。^{4,5}**

◇ **低剂量率 (LDR) 近距离放疗 (0.4-0.5 Gy/小时) :**

- 如与50 Gy外照射放疗 (EBRT) 联合使用, 则考虑LDR推量20-35 Gy; 如单独使用LDR治疗, 可采用总剂量60-70 Gy数日内完成。

◇ **高剂量率 (HDR) 近距离放疗:**

- 如与40-50 Gy 外照射放疗 (EBRT) 联合使用, 考虑 HDR 推量 21 Gy (3Gy/次) ; 如单独使用HDR治疗, 则考虑总剂量 45-60Gy (3-6Gy/次) 。

对于不可切除疾病, [参见 ADV-1。](#)

建议采用 IMRT 或三维适形放疗 (3D-CRT) 。

¹参见放疗技术原则 (RAD-A) 和讨论。

²若剂量 > 70 Gy, 一些临床医生认为剂量分割应适当调整 (如至少在某些患者治疗中 < 2.0 Gy/次) 以降低毒性。也可根据临床情况增加 2-3 次的剂量。

³建议 3D-CRT和序贯调强放疗 (IMRT) 44-50 Gy 或采用剂量雕刻技术的IMRT 54-63 Gy (根据单次分割剂量) 。

⁴近距离放疗应在有治疗经验的中心进行。(Nag S, Cano ER, Demanes DJ, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-neck carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:1190-1198; and Mazon JJ, Ardiet JM, Hale-Meder C, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. Radiother Oncol 2009;91:150-156.)

⁵EBRT 和近距离放疗之间的时间间隔应尽可能短 (1-2 周) , 具体取决于急性毒性的恢复情况。HDR 分次之间的时间间隔应不少于 6 小时。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



放射治疗原则¹

术后放疗:

RT 或 同步全身治疗/RT⁶⁻¹⁰

• 推荐手术与术后放疗间隔时间≤6周。

• PTV

▶ 高危: 切缘阳性等不良特征 ([参见OR-3 脚注 I](#))

◇ 60–66 Gy (2.0 Gy/次); 周一至周五每日 1 次, 持续 6–6.5 周

▶ 中低危: 可疑亚临床扩散区域

◇ 44–50 Gy (2.0 Gy/次) 至 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/次)³

建议采用 IMRT 或三维适形放疗 (3D-CRT) 。

对于唇部 T1–T2 早期病变,按非黑色素瘤皮肤癌行术后放疗。

• [参见 NCCN Guidelines 基底细胞皮肤癌](#)

• [参见 NCCN Guidelines 鳞状细胞皮肤癌](#)

¹ 参见放疗技术原则 (RAD-A) 和讨论。

³ 建议 3D-CRT 和序贯调强放疗 (IMRT) 44–50 Gy 或采用剂量雕刻技术的IMRT 54–63 Gy (根据单次分割剂量)。

⁶ 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

⁷ Bernier J, D'Amico G, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350:1945-1952.

⁸ Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350:1937-1944.

⁹ Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). Head Neck 2005;27:843-850.

¹⁰ Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:1198-1205.

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

舌根 / 扁桃体 / 咽后壁 / 软腭
检查

- 用 p16 免疫组化法 (IHC) 检测肿瘤人乳头瘤病毒 (HPV)^a
- 病史和体检 (H&P)^{b,c} 包括完整的头颈检查; 临床需要的镜检和纤维镜检查
- 颈部原发部位或细针穿刺抽吸 (FNA)^d
- 原发部位和颈部造影增强 CT 和 / 或 MRI^e
- 根据临床指征进行:
 - ▶ 内镜下 EUA^f
 - ▶ 前驱麻醉研究
 - ▶ FDG PET/CT^e
 - ▶ 胸部 CT^e (有或无造影增强)
 - ▶ 牙科评估^g, 包括全景 X 线照相
 - ▶ 营养、言语和吞咽评估 / 治疗和听力图^h
 - ▶ 戒烟咨询^b
 - ▶ 生育 / 生殖咨询ⁱ

根据临床指征进行多学科咨询

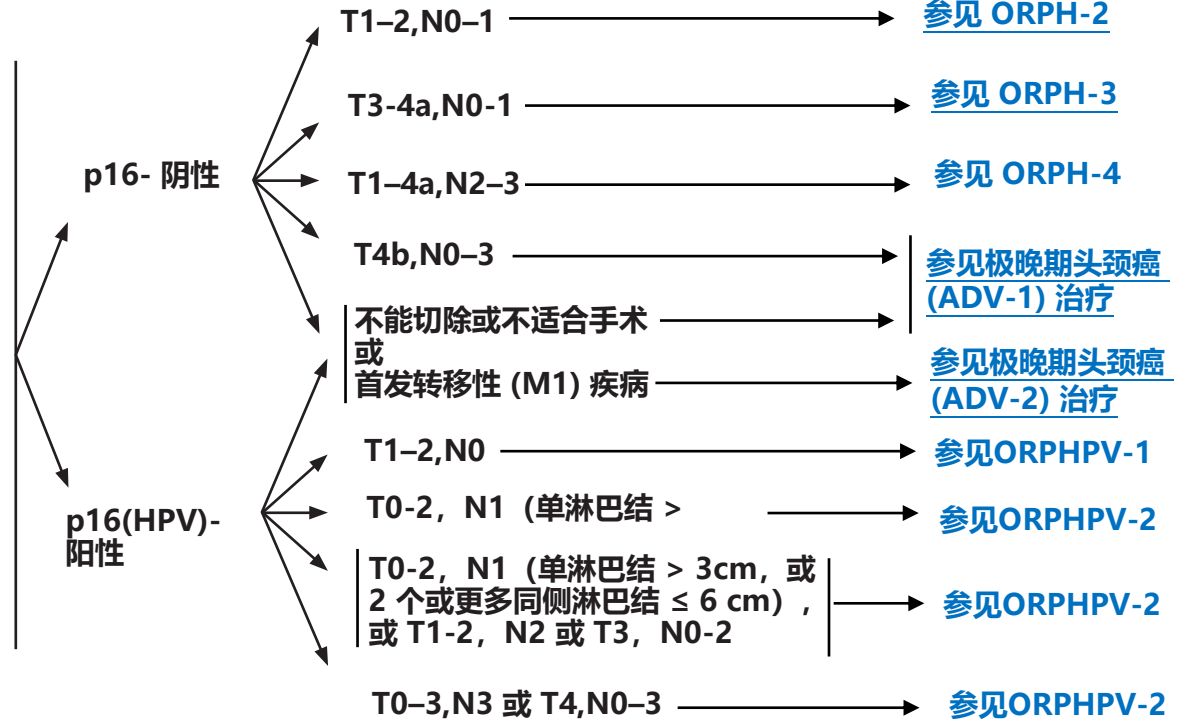
^a 参见 HPV-相关口咽癌的 p16 检测原则 (ORPH-B)。

^b 病史和体检 (H&P) 应包括吸烟历史的记录和数量 (每年吸烟的包数)。应建议所有目前吸烟者戒烟, 并建议已戒烟的吸烟者保持禁烟状态。有关其他戒烟支持, 请参见戒烟 NCCN Guidelines 中的“患者 / 医疗服务提供者戒烟资源”。

^c 抑郁症筛查 (参见压力管理 NCCN Guidelines)。

^d 对于这种情况下进行的初次诊断来说, 相较于只进行触诊 FNA, 对囊性颈部淋巴结进行影像导引 (US 或 CT) 穿刺活检的诊断率更高。

^e 参见影像学原则 (IMG-A)。

临床分期^j

^f 治疗前, 对于有 p16+ 颈淋巴结的患者, 建议经 EUA 和活检确定口咽原发部位。参见外科手术管理原则 (SURG-A)。

^g 参见牙科评估与管理原则 (DENT-A)。

^h 参见营养原则: 管理和支持性护理 (NUTR-A)。

ⁱ 参见青少年与青年肿瘤 NCCN Guidelines 中的生育和生殖内分泌考虑。

^j 临床分期定义考虑了新的第 8 版 AJCC 口咽癌分析 (参见 ST-4 p16-, 以及 ST-7 p16+), 也参见了在先前的口咽癌治疗临床试验中使用的分期标准。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

ORPH-1

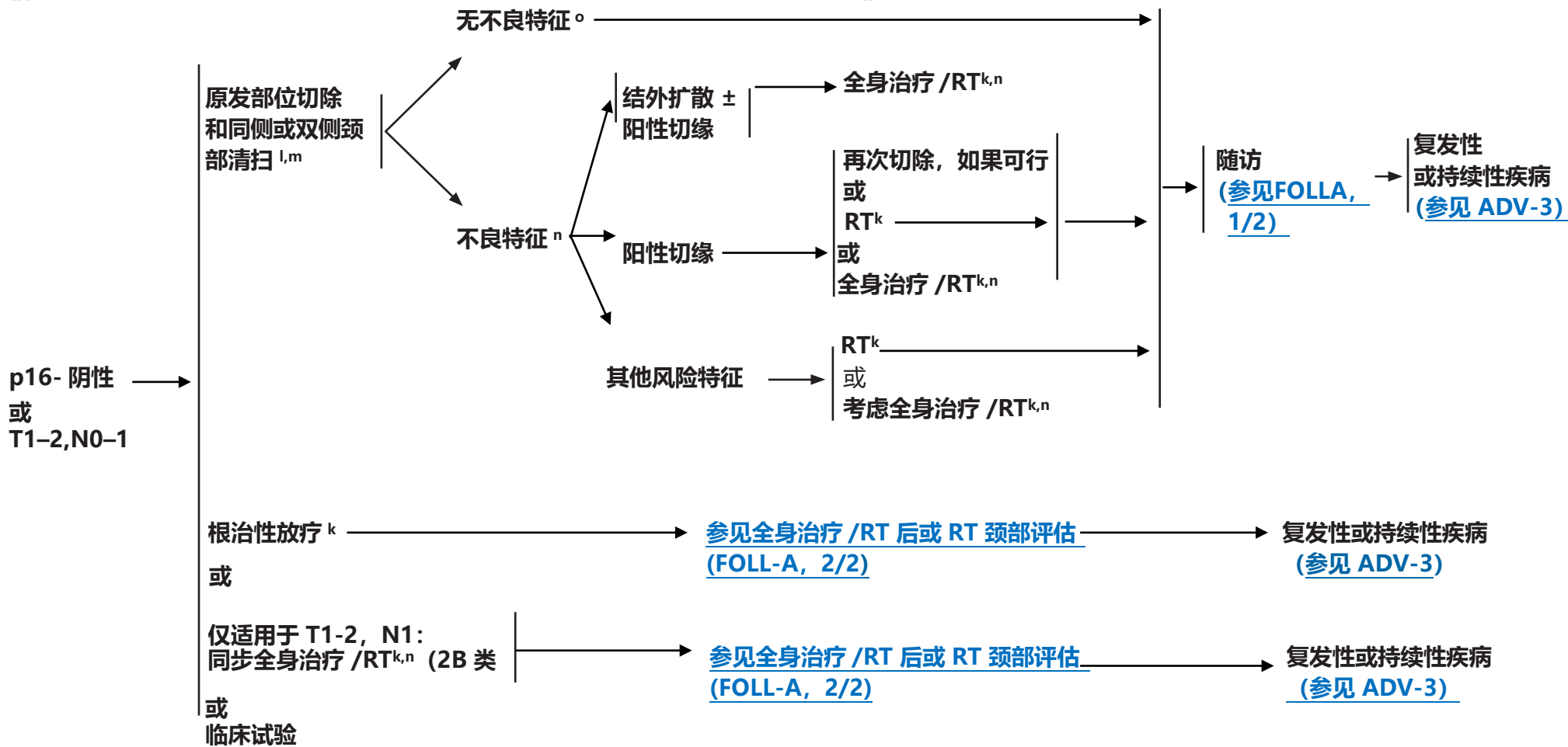


舌根 / 扁桃体 / 咽后壁 / 软腭

临床分期

原发部位和颈部治疗

辅助治疗



p16- 阴性
或
T1-2, N0-1

^k 参见放射治疗原则 (ORPH-A)。

^l 参见手术原则 (SURG-A)。

^m 对于舌根、咽后壁和软腭、侵犯舌根的扁桃体肿瘤，需要考虑双侧颈部治疗。

ⁿ 参见非鼻咽癌系统治疗原则 (SYST-A)。

^o 不良特征：结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT3 或 pT4 原发、pN2 或 pN3 淋巴结疾病、IV 或 V 区淋巴结疾病、神经周围浸润、血管浸润、淋巴浸润 (参见讨论)

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

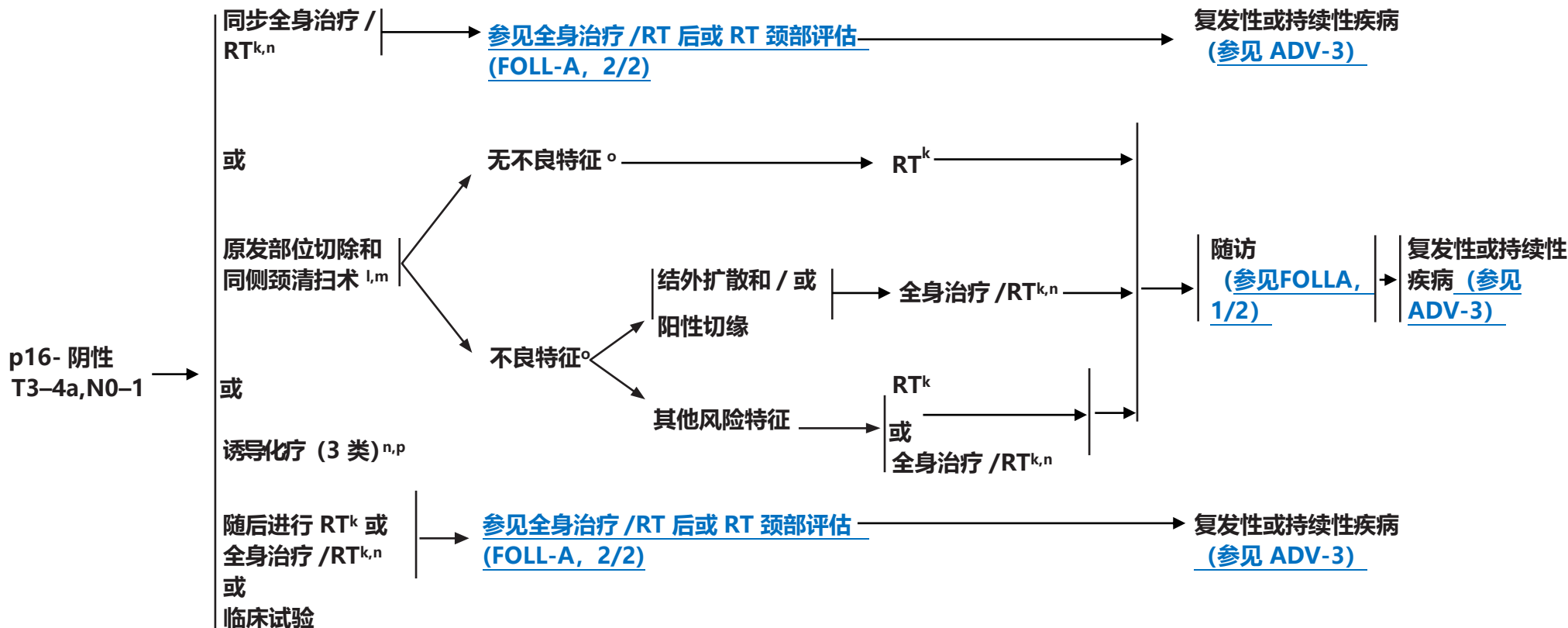


舌根 / 扁桃体 / 咽后壁 / 软腭

临床分期

原发部位和颈部治疗

辅助治疗



^k 参见放射治疗原则 (ORPH-A)。

^l 参见手术原则 (SURG-A)。

^m 对于舌根、咽后壁和软腭、侵犯舌根的扁桃体肿瘤，需要考虑双侧颈部治疗。

ⁿ 参见非鼻咽癌系统治疗原则 (SYST-A)。

^o 不良特征：结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT3 或 pT4 原发、pN2 或 pN3 淋巴结疾病、IV 或 V 区淋巴结疾病、神经周围浸润、血管浸润、淋巴浸润 ([参见讨论](#))。

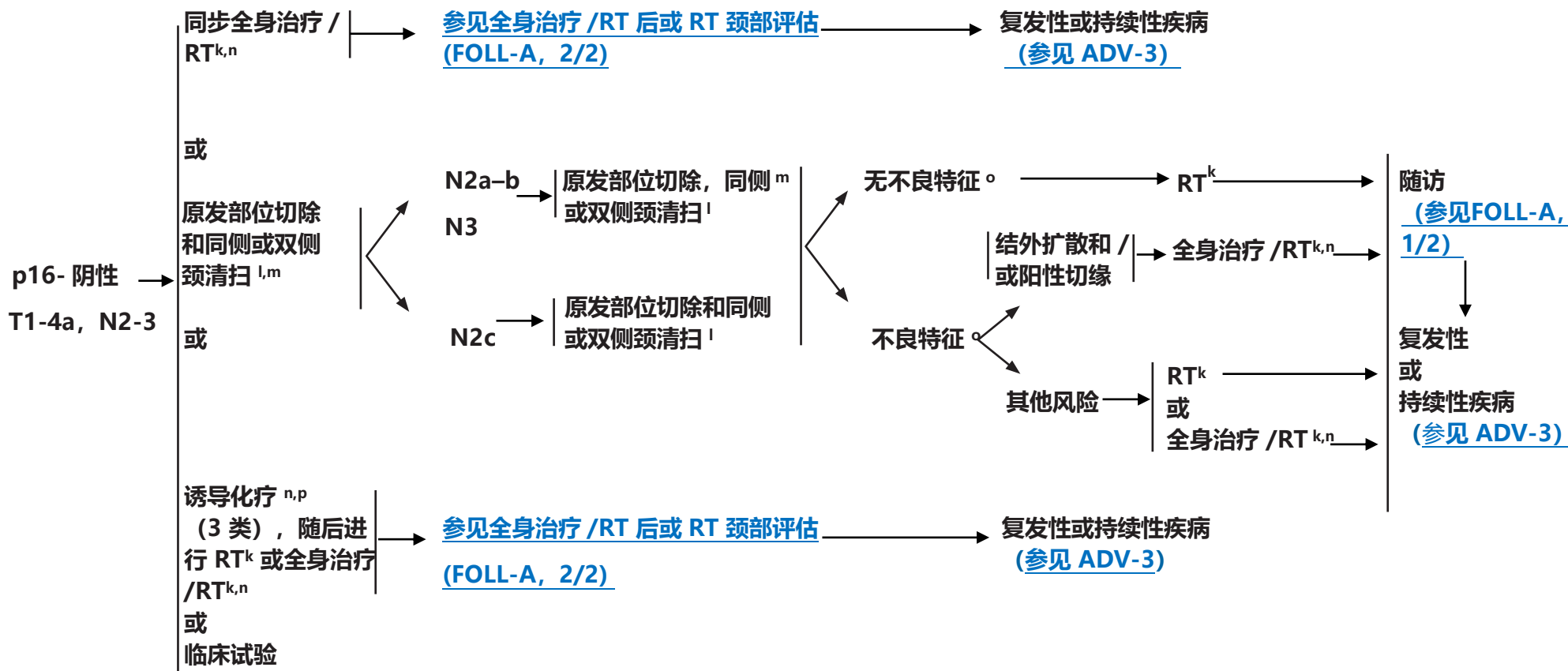
^p 参见关于诱导化疗的[讨论](#)。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



舌根 / 扁桃体 / 咽后壁 / 软腭
临床分期 原发部位和颈部治疗

辅助治疗



^k 参见放射治疗原则 (ORPH-A)。

^l 参见手术原则 (SURG-A)。

^m 对于舌根、咽后壁和软腭、侵犯舌根的扁桃体肿瘤, 需要考虑双侧颈部治疗。

ⁿ 参见非鼻咽癌系统治疗原则 (SYST-A)。

^o 不良特征: 结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT3 或 pT4 原发、pN2 或 pN3 淋巴结疾病、IV 或 V 区淋巴结疾病、神经周围浸润、血管浸润、淋巴浸润 (参见讨论)。

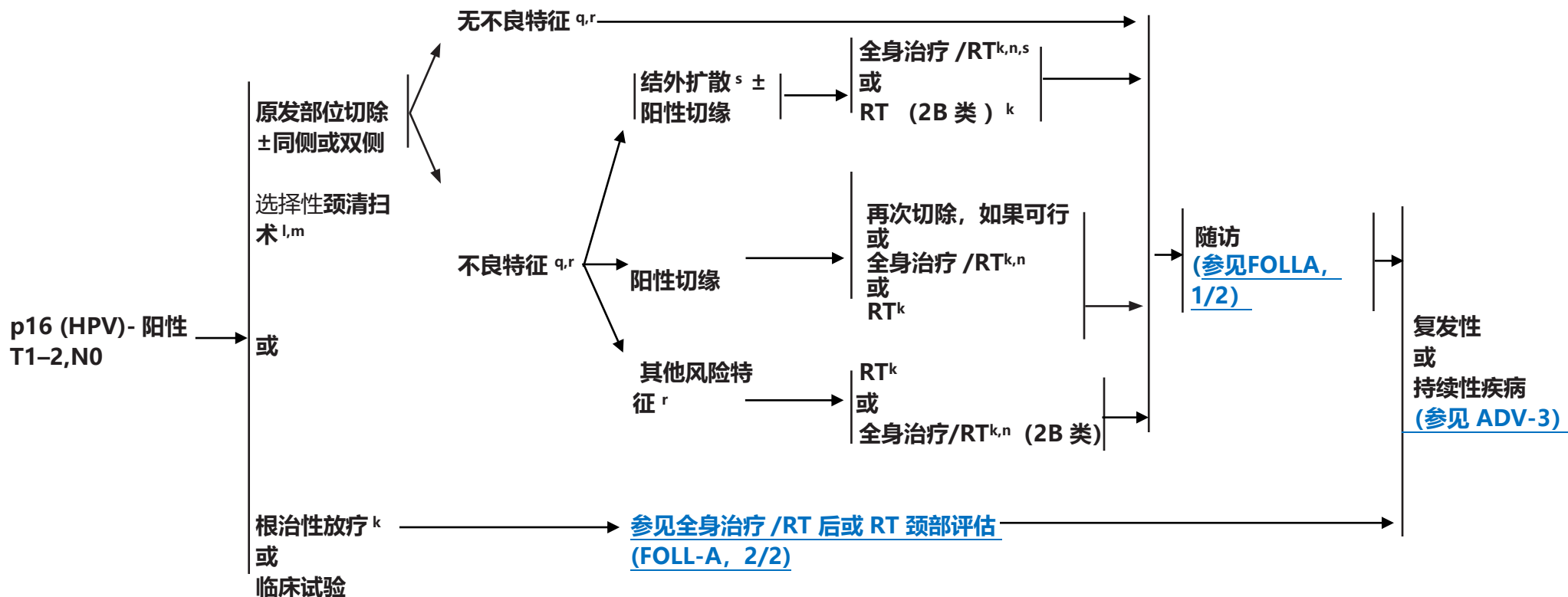
^p 参见关于诱导化疗的讨论。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

舌根 / 扁桃体 / 咽后壁 / 软腭
临床分期

原发部位和颈部治疗

辅助治疗

^k 参见放射治疗原则 (ORPH-A)。^l 参见手术原则 (SURG-A)。^m 对于舌根、咽后壁和软腭、侵犯舌根的扁桃体肿瘤, 需要考虑双侧颈清扫术。ⁿ 参见非鼻咽癌系统治疗原则 (SYST-A)。^q 病理学分期标准和 HPV 介导的口咽癌临床分期标准不同。对于切除后的病理分期, 参见 AJCC 第 8 版, 查看适当的分期标准 (ST-7)。^r 不良特征: 结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT3 或 pT4 原发、一个 > 3 cm 的阳性淋巴结或多个阳性淋巴结、IV 或 V 区淋巴结疾病、神经周围浸润、血管浸润、淋巴浸润 (参见讨论)。定义 HPV+ 疾病中的不良特征是热门研究领域。这包括结外扩散的存在和范围, 以及涉及的淋巴结数。^s 给有结外扩散和阳性切缘的高危患者的建议是以随机研究为基础的, 这些研究涉及肿瘤 HPV 状态未明确的患者。注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

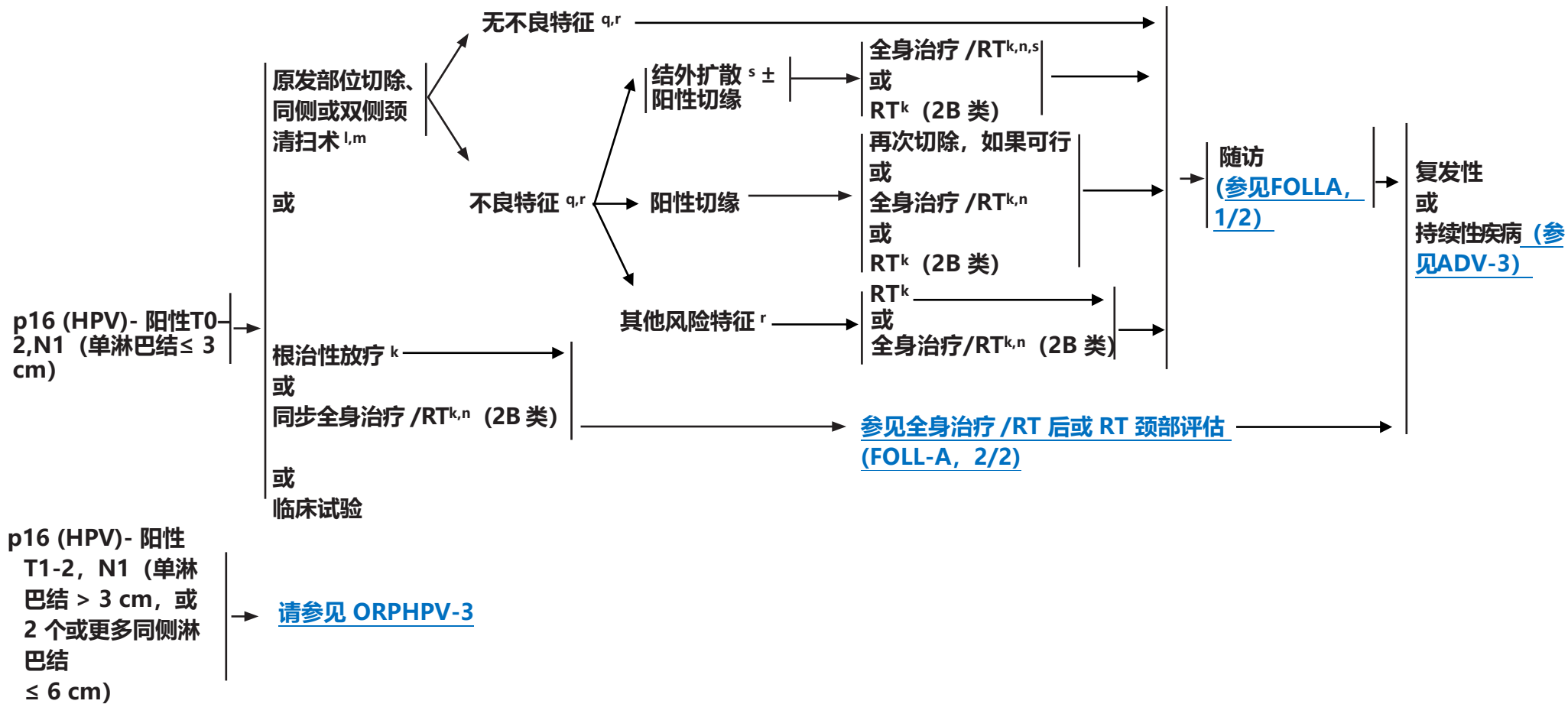
ORPHV-1

舌根 / 扁桃体 / 咽后壁 / 软腭

临床分期

原发部位和颈部治疗

辅助治疗



^k 参见放射治疗原则 (ORPH-A)。

^l 参见手术原则 (SURG-A)。

^m 对于舌根、咽后壁和软腭、侵犯舌根的扁桃体肿瘤，需要考虑双侧颈部治疗。

ⁿ 参见非鼻咽癌系统治疗原则 (SYST-A)。

^q 病理学分期标准和 HPV 介导的口咽癌临床分期标准不同。对于切除后的病理分期，参见AJCC 第 8 版，查看适当的分期标准 (ST-7)。

^r 不良特征：结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT3 或 pT4 原发、一个 > 3 cm 的阳性淋巴结或多个阳性淋巴结、IV 或 V 区淋巴结疾病、神经周围浸润、血管浸润、淋巴浸润 (参见讨论)。定义 HPV+ 疾病中的不良特征是热门研究领域。这包括结外扩散的存在和范围，以及涉及的淋巴结数。

^s 给有结外扩散和阳性切缘的高危患者的建议是以随机研究为基础的，这些研究涉及肿瘤 HPV 状态未明确的患者。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

ORP
HPV-2

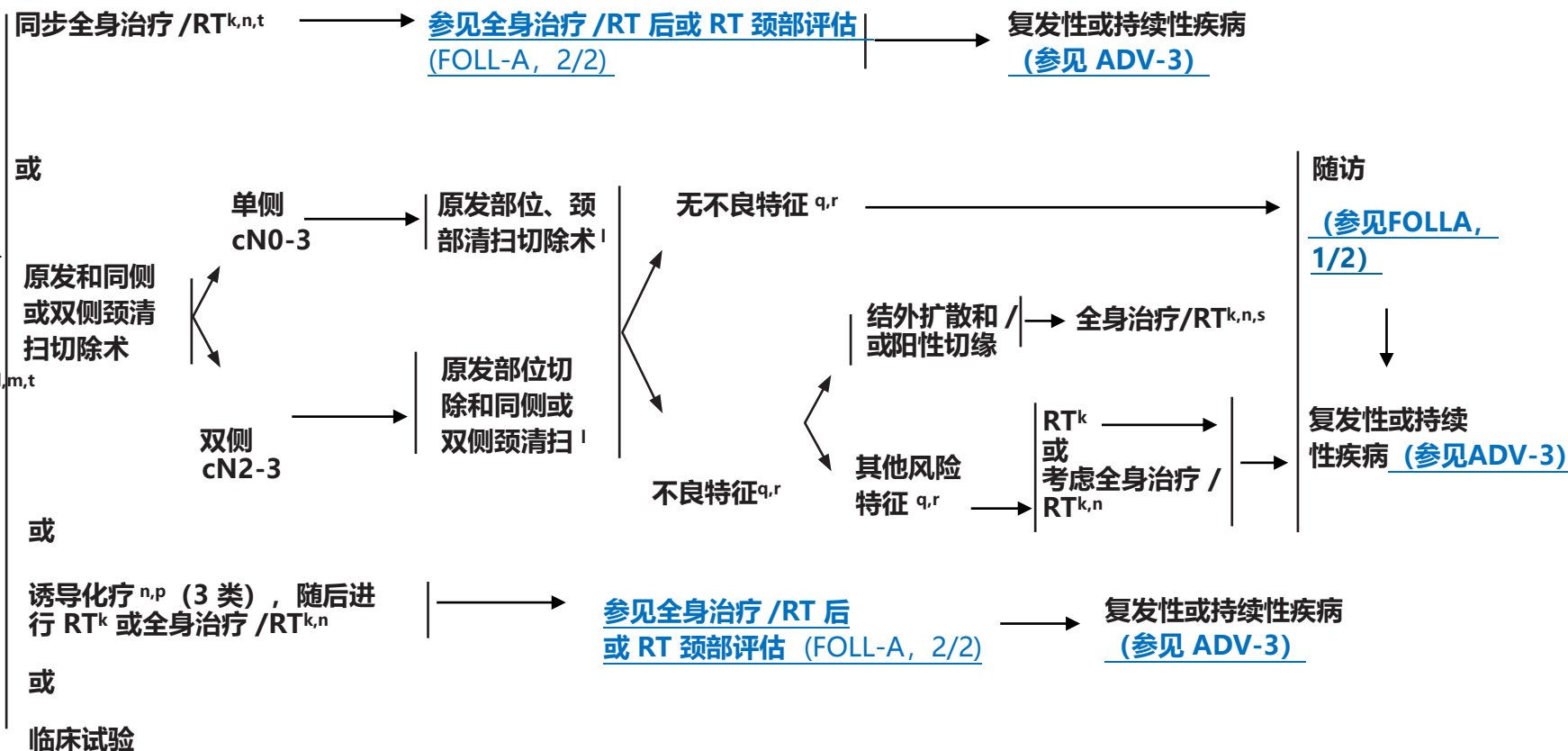
舌根 / 扁桃体 / 咽后壁 / 软腭

临床分期

原发部位和颈部治疗

辅助治疗

p16 (HPV)- 阳性
T0-2, N1 (单节
点 > 3 cm, 或2
个或多个同侧节点
≤ 6 cm)
或
T0-2, N2
或
T3, N0-2



^k 参见放射治疗原则 (ORPH-A)。

^l 参见手术原则 (SURG-A)。

^m 对于舌根、咽后壁和软腭、侵犯舌根的扁桃体肿瘤，需要考虑双侧颈清扫术。

ⁿ 参见非鼻咽癌系统治疗原则 (SYST-A)。

^p 参见关于诱导化疗的讨论。

^q 病理学分期标准和 HPV 介导的口咽癌临床分期标准不同。对于切除后的病理分期，参见 AJCC 第 8 版，查看适当的分期标准 (ST-7)。

^r 不良特征：结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT3 或 pT4 原发、一个 > 3 cm 的阳性淋巴结或多个阳性淋巴结、IV 或 V 区淋巴结疾病、神经周围浸润、血管浸润、淋巴浸润 (参见讨论)。定义 HPV+ 疾病中的不良特征是热门研究领域。这包括结外扩散的存在和范围，以及涉及的淋巴结数。

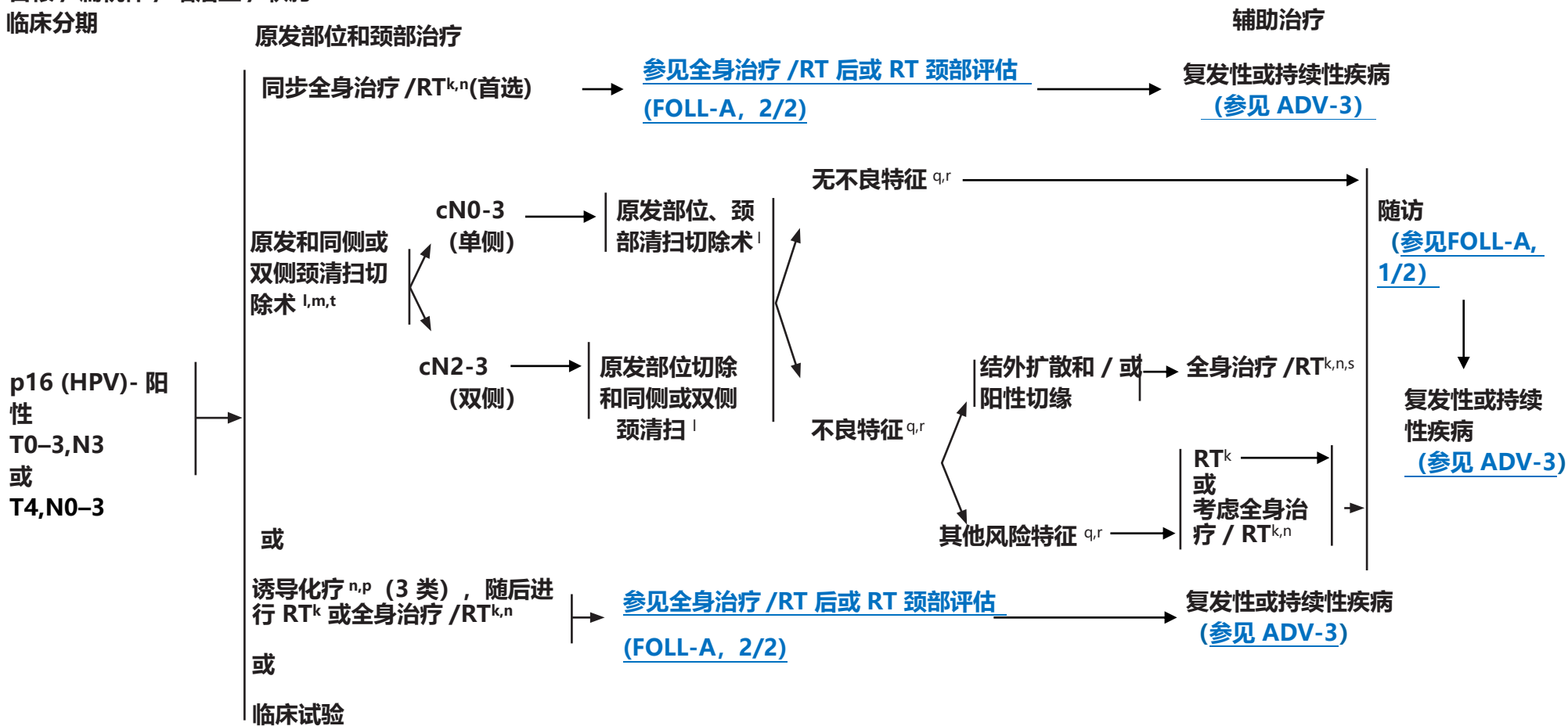
^s 给有结外扩散和阳性切缘的高危患者的建议是以随机研究为基础的，这些研究涉及肿瘤 HPV 状态未明确的患者。

^t 对于有固定淋巴结、融合淋巴结或明显结外扩散的临床证据的患者，不建议切除，最好采用同步全身治疗/RT。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

ORPHPV-3

舌根 / 扁桃体 / 咽后壁 / 软腭
临床分期



^k 参见放射治疗原则 (ORPH-A)。

^l 参见手术原则 (SURG-A)。

^m 对于舌根、咽后壁和软腭、侵犯舌根的扁桃体肿瘤, 需要考虑双侧颈清扫术。

ⁿ 参见非鼻咽癌系统治疗原则 (SYST-A)。

^p 见关于诱导化疗的讨论。

^q 病理学分期标准和 HPV 介导的口咽癌临床分期标准不同。对于切除后的病理分期, 见 AJCC 第 8 版, 查看适当的分期标准 (ST-7)。

^r 不良特征: 结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT3 或 pT4 原发、一个 > 3 cm 的阳性淋巴结或多个阳性淋巴结、IV 或 V 区淋巴结疾病、神经周围浸润、血管浸润、淋巴浸润 (参见讨论)。定义 HPV+ 疾病中的不良特征是热门研究领域。这包括结外扩散的存在和范围, 以及涉及的淋巴结数。

^s 给有结外扩散和阳性切缘的高危患者的建议是以随机研究为基础的, 这些研究涉及肿瘤 HPV 状态未明确的患者。

^t 对于有固定淋巴结、融合淋巴结或明显结外扩散的临床证据的患者, 不建议切除, 最好采用同步全身治疗 / RT。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

ORPHV-4

放射治疗原则¹根治性：
单独放疗

• PTV

- ▶ 高危：原发肿瘤和累及的淋巴结（包括可能的原发部位局部亚临床浸润和高危区的淋巴结）
 - ◇ 分割：
 - IMRT计划科包括序贯IMRT (S-IMRT) 或同步推量 (SIB) 技术。当使用 SIB 技术时，可以用 2 Gy 的等效剂量 (EQD2) 来确定合适的分割方案。
 - 66 Gy (2.2 Gy/ 分次) 至 70 Gy (2.0 Gy/ 分次) ；
周一到周五每天进行，持续 6 到 7 周²
 - 同步推量加速RT：
 - 72 Gy/6 周 (1.8 Gy/ 分次, 大范围; 在过去 12 个治疗日内, 增加 1.5 Gy 作为外加每日辐射)
 - 66-70 Gy (2.0 Gy/ 分次; 6 分次 / 周加速)
 - 超分割治疗T2,N0-1病变：81.6 Gy/7 周 (1.2 Gy/ 分次, 每日两次)
 - 69.96 Gy (2.12 Gy/ 分次) , 周一到周五每天进行, 持续 6 到 7 周³
 - ▶ 低到中等风险：可疑亚临床扩散部位
 - ◇ 44-50 Gy(2.0 Gy/ 次)用于 S-IMRT 或使用颈前区域, 使用 SIB 技术时为
 - ◇ 54-63 Gy(1.6-1.8 Gy/次) 。⁴
- 减强度治疗是热门研究领域，几项发表的II期研究已证实，减少放射治疗剂量仍可达到较好的无进展率。⁵ 率。

同步全身治疗 /RT: ^{6,7}

• PTV:

- ▶ 高危：一般为 70 Gy (2.0 Gy/ 分次)
- ▶ 低到中等风险：44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次) ⁴

对于口咽癌，建议采用 IMRT (首选) 或 3D 适形RT 治疗，以尽可能减少对关键结构的剂量。质子治疗的使用是一个热门研究领域。当以光子为基础的治​​疗不能满足正常组织的限制时，可以考虑质子治疗。

¹ 参见放射技术 (RAD-A) 和讨论。

² 如果剂量 > 70 Gy, 有些临床医生会认为应稍微调整分割剂量 (例如, 至少在某些治疗中, 应采用 <2.0 Gy/ 分次) , 以尽量降低毒性。根据临床情况, 可增加 2-3 个剂量。

³ Eisbruch A, Harris J, Garden AS, et al. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:1333-1338.

⁴ 在 3D 适形中建议采用 44-50 Gy, 随后采用计划的 IMRT, 或借助 IMRT 剂量绘画技术放射 54-63 Gy (取决于每次的剂量)。

⁵ Yom SS, et al. J Clin Oncol 2021;39:956-965; Chera BS, et

al. J Clin Oncol 2019;37:2661-2669.

⁶ 参见非鼻咽癌系统治疗原则 (SYST-A)。

⁷ 根据已公布的数据, 同步全身治疗 /RT 最常用的方法是在 7 周内以 2.0 Gy/ 分次的常规分割剂量辐射, 通常在 7 周内完成 70 Gy 的辐射剂量, 同时每 3 周给予 10 0mg/m² 的顺铂单一药剂; 根据 “放射分割方案 (RTOG 0129), 进行 2-3 个化疗周期。(Ang KK, et al. N Engl J Med 2010;363:24-35). 当使用卡铂和 5-FU 时, 建议的方案是标准分割剂量加 3 个周期的化疗。[Bourhis J, et al. Lancet Oncol 2012;13:145-153]。其他分次剂量大小 (如 1.8 Gy, 常规)、多药化疗、其他顺铂给药方案或调整分割加化疗均有效, 对最佳方法尚未形成统一意见。一般来说, 实施同步全身治疗/RT会带来较高的毒性担; 调整分割治疗或多药化疗可能会进一步增加毒性负担。对于任何全身治疗/RT方法, 应密切关注已公布的关于特定化疗药物、剂量和给药计划的报告。全身治疗/RT应由经验丰富的团队执行, 并应包含大量支持性治疗。参​​见讨论。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



放射治疗原则¹

术后：

RT 或同步全身治疗 /RT⁸⁻¹²

• 手术切除和术后 RT 的最佳间隔时间是 ≤ 6 周。

• PTV

▶ 高危：阳性切缘等不良特征^{13,14}

◇ 60-66 Gy (2.0 Gy/ 分次)；周一到周五每天进行，持续 6 到 6.5 周

▶ 低至中度风险：可疑亚临床扩散的部位

◇ 44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)⁴

对于口咽癌，建议采用 IMRT（首选）或 3D-CRT 治疗，以尽可能减少对关键结构的剂量。质子治疗的使用是一个热门研究领域。当以光子为基础的治
疗不能满足正常组织的限制时，可以考虑质子治疗。

¹ 参见放射技术 (RAD-A) 和讨论。

⁴ 在 3D 适形中建议采用 44-50 Gy，随后采用计划的 IMRT，或借助 IMRT 剂量绘画技术放射 54-63 Gy（取决于每次的剂量）。

⁸ 参见非鼻咽癌系统治疗原则 (SYST-A)。

⁹ Bernier J, et al. N Engl J Med 2004;350:1945-1952

¹⁰ Cooper JS, et al. N Engl J Med 2004;350:1937-1944.

¹¹ Bernier J, et al. Head Neck 2005;27:843-850.

¹² Cooper JS, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:1198-1205.

¹³ p16(HPV) 阴性疾病的不良特征：结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT3 或 pT4 原发、pN2 或 pN3 淋巴结疾病、IV 或 V 区淋巴结疾病、嗜神经侵袭、血管侵袭、淋巴侵袭 (参见讨论)。

¹⁴ p16 (HPV) 良性疾病的不良特征：结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT3 或 pT4 原发、一个 > 3 cm 的阳性淋巴结或多个阳性淋巴结、IV 或 V 区淋巴结疾病、嗜神经侵袭、血管侵袭、淋巴侵袭 (参见讨论)。定义 HPV+ 疾病中的不良特征是热门研究领域。这包括结外扩散的存在和范围，以及涉及的淋巴结数。

注：除特殊标注外，所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验，因此特别鼓励参加临床试验。



HPV 相关口咽癌的 P16 检测原则

- P16 的表达与 HPV 的状态和预后密切相关，且可在临床普遍应用。
- 一些 HPV 检测选项可用于临床环境。IHC 检测到的 p16 的表达是一种被广泛应用的替代性生物标记物，与 HPV E6/E7 mRNA 表达黄金标准确定的 HPV 状态高度一致。¹⁻³ 其他检测，包括通过 PCR 和原位杂交 (ISH) 检测 HPV。^{1,3}
- IHC 染色对 p16 和 PCR 检测的敏感性较高，但 ISH 的特异性较高。³
- 由于检测选择的敏感性和特异性值不同，有多种方法可用于联合检测 HPV，但在 p16 不明确或临床情况不明晰的情况下，通过 PCR 和 ISH 检测 HPV 可为前者提供额外的敏感性，为后者带来特异性。³⁻⁶
- 借助 FNA 获得充足的 HPV 检测病理材料^{6,7}
- 非口咽部位（如副鼻窦、口腔、喉部）的一小部分肿瘤与 HPV 相关。然而，鉴于比例小且缺少支持预后意义的一致性证据，不建议对非口咽癌进行常规 HPV 检测或 p16 检测。
- 可从美国病理学家协会获得检测指南。⁸

¹ Jordan RC, Lingen MW, Perez-Ordonez B, et al. Validation of methods for oropharyngeal cancer HPV status determination in US cooperative group trials. *Am J Surg Pathol* 2012;36:945-954.

² Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, et al. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol* 2006;24:736-747.

³ Cantley RL, Gabrielli E, Montebelli F, et al. Ancillary studies in determining human papillomavirus status of squamous cell carcinoma of the oropharynx: a review. *Patholog Res Int* 2011;2011:138469.

⁴ Singhi AD, Westra WH. Comparison of human papillomavirus in situ hybridization and p16 immunohistochemistry in the detection of human papillomavirus-associated head and neck cancer based on a prospective clinical experience. *Cancer* 2010;116:2166-2173.

⁵ Thavaraj S, Stokes A, Guerra E, et al. Evaluation of human papillomavirus testing for squamous cell carcinoma of the tonsil in clinical practice. *J Clin Pathol* 2011;64:308-312.

⁶ Snow AN, Laudadio J. Human papillomavirus detection in head and neck squamous cell carcinomas. *Adv Anat Pathol* 2010;17:394-403.

⁷ Begum S, Gillison ML, Nicol TL, Westra WH. Detection of human papillomavirus-16 in fine-needle aspirates to determine tumor origin in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2007;13:1186-1191.

⁸ Lewis JS, Jr., Beadle B, Bishop JA, et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: Guideline from the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:559-597.

注:除特殊标注外,所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验,因此特别鼓励参加临床试验。

ORPH-B



检查

- 病史和体检 (H&P)^{a,b} 包括完整的头颈检查；临床需要的镜检和纤维镜检查
 - 原发部位活检或颈部 FNA^c
 - 原发部位和颈部造影增强 CT/MRI^d
 - 使用内窥镜进行 EUA
 - 根据临床指征进行：
 - ▶ 胸部 CT (有或无造影增强)^d
 - ▶ 考虑 FDG PET/CT^d
 - ▶ 前驱麻醉研究
 - ▶ 考虑为功能保全性手术适宜人群进行肺功能测试
 - 牙科 / 口腔修复评估^e
 - ▶ 营养、言语和吞咽评估 / 治疗和听力图^f
 - ▶ 戒烟咨询^a
 - ▶ 生育 / 生殖咨询^g
- 根据临床指征进行多学科咨询

临床分期

适用于喉保留 [保守性] 手术
(大多数为 T1、N0 和特定 T2、N0)

[参见原发部位和颈部治疗 \(HYPO-2\)](#)

晚期癌症需要 (可采用)
全喉切除术

T1-3,N0-3

[参见原发部位和颈部治疗 \(HYPO-3\)](#)

T4b,N0-3
或
不能切除的淋巴结疾病或
不适合外科手术

T4a,N0-3

[参见原发部位和颈部治疗 \(HYPO-5\)](#)

[参见极晚期头颈癌 \(ADV-1\) 治疗](#)

转移性 (M1) 疾病
有首发症状时

[参见极晚期头颈癌 \(ADV-2\) 治疗](#)

^a 病史和体检 (H&P) 应包括吸烟历史的记录和数量 (每年吸烟包数)。应建议所有目前吸烟者戒烟，并建议已戒烟的吸烟者保持禁烟状态。有关其他戒烟支持，请参见 [戒烟 NCCN Guidelines](#) 中的“患者 / 医疗服务提供者戒烟资源”。

^b 抑郁症筛查 ([参见压力管理 NCCN Guidelines](#))。

^c 对于这种情况下的初次诊断来说，相较于只进行触诊 FNA，对囊性颈部淋巴结进行影像导引 (US 或 CT) 穿刺活检的诊断率更高。

^d [参见影像学原则 \(IMG-A\)](#)。

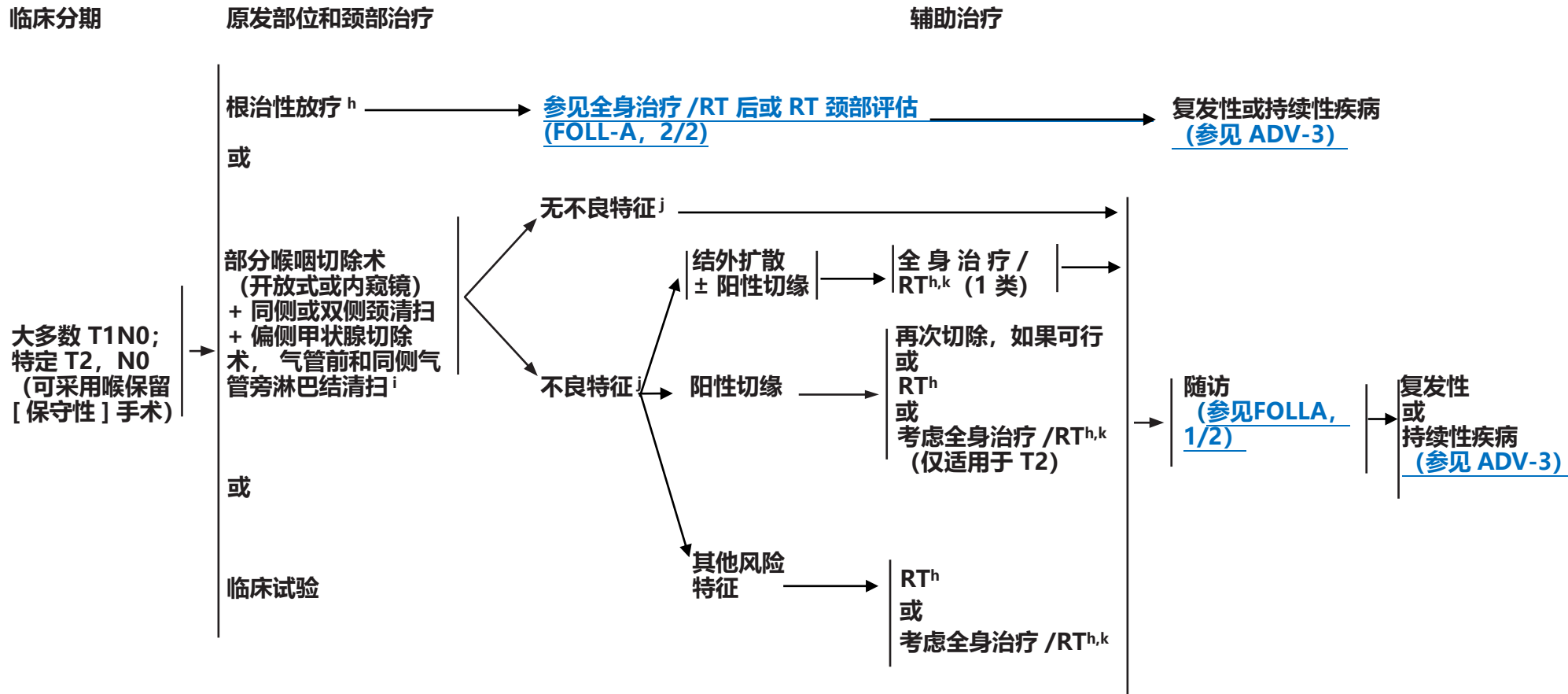
^e [参见牙科评估与管理原则 \(DENT-A\)](#)。

^f [参见营养原则：管理和支持性护理 \(NUTR-A\)](#)。

^g 参见 [青少年与青年肿瘤 NCCN Guidelines](#) 中的生育和生殖内分泌考虑。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

HYPO-1



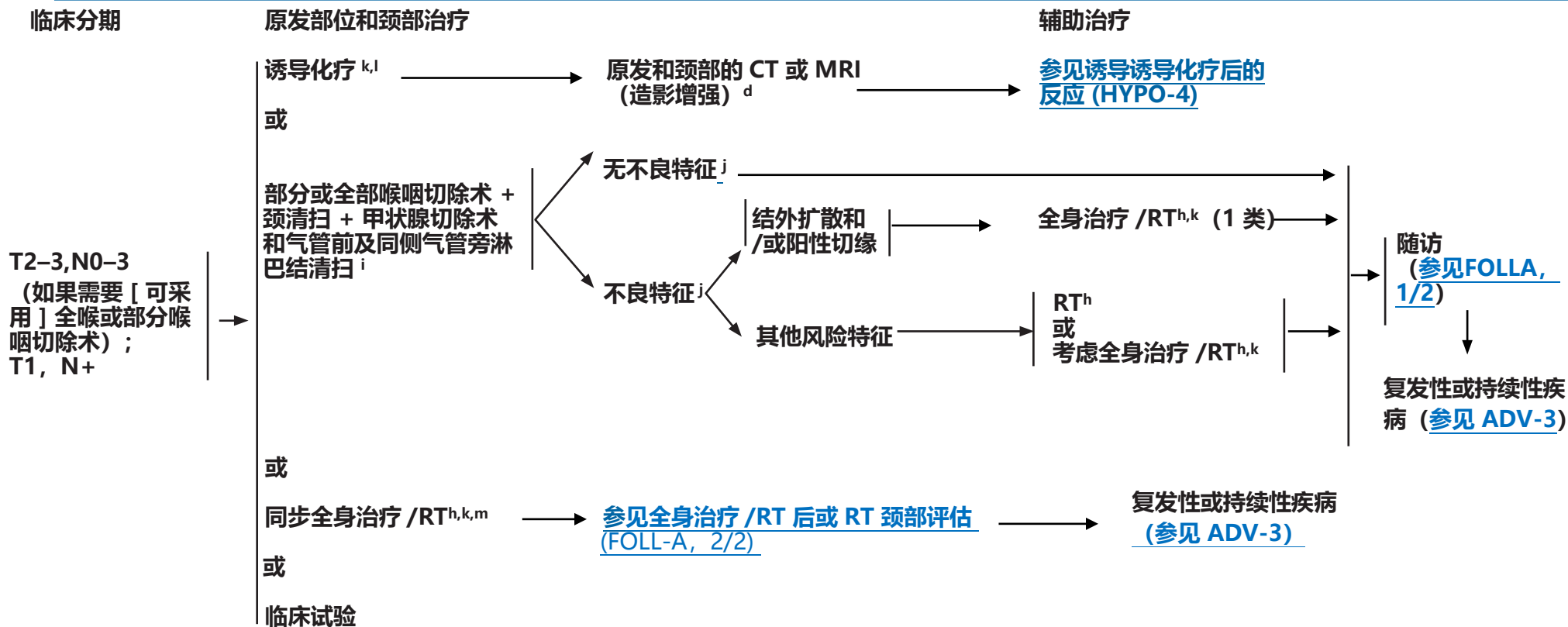
^h 参见放射治疗原则 (HYPO-A)。

ⁱ 参见手术原则 (SURG-A)。

^j 不良特征: 结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT3 或 pT4 原发、pN2 或 pN3 淋巴结疾病、神经周围浸润、血管浸润、淋巴浸润 (参见讨论)。

^k 参见非鼻咽癌系统治疗原则 (SYST-A)。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



^d 参见影像学原则 (IMG-A)。

^h 参见放射治疗原则 (HYPO-A)。

ⁱ 参见手术原则 (SURG-A)。

^j 不良特征: 结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT3 或 pT4 原发、pN2 或 pN3 淋巴结疾病、神经周围浸润、血管浸润、淋巴浸润 (参见讨论)。

^k 参见非鼻咽癌系统治疗原则 (SYST-A)。

^l 在随机临床试验中, 在 2 或 3 个周期后进行反应评估。

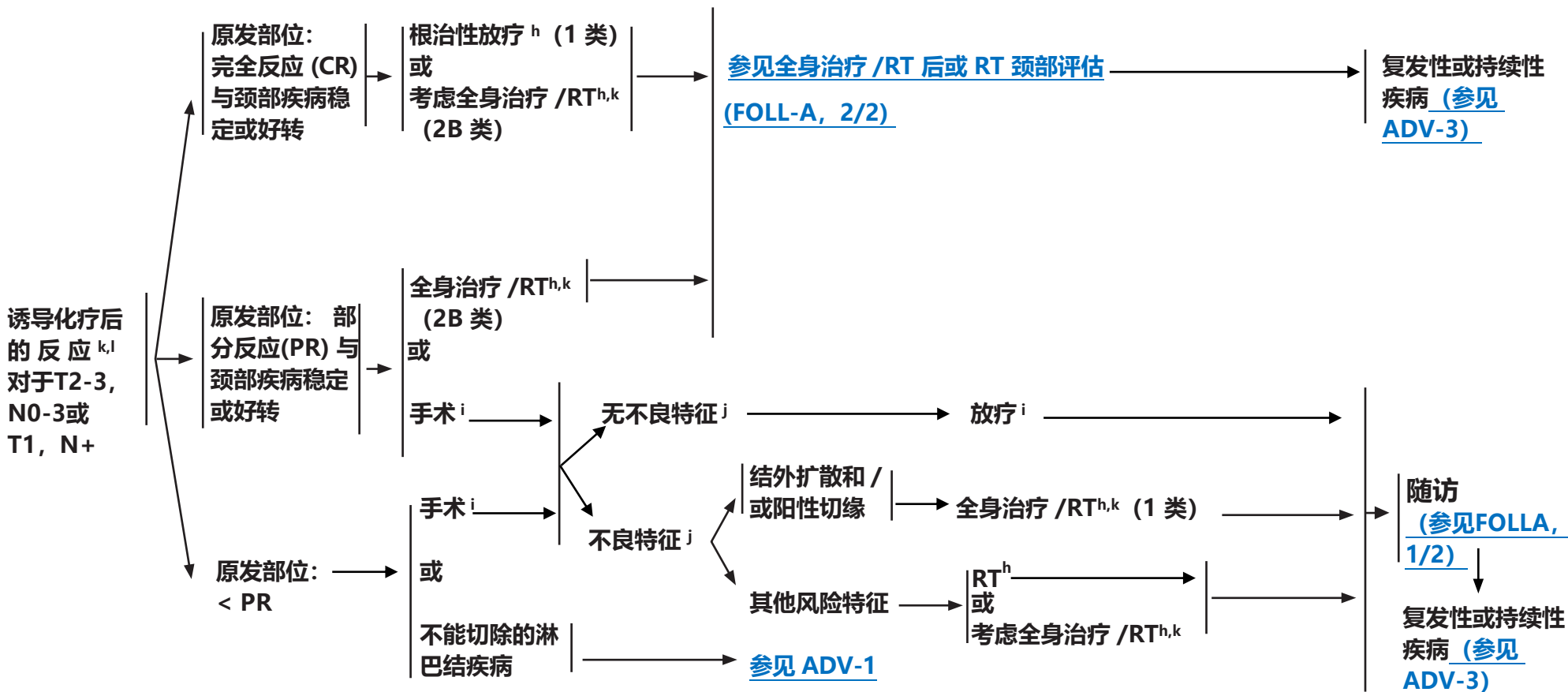
^m 当采用同步全身治疗/RT 时, 首选药物是顺铂 (1 类)。参见非鼻咽癌系统治疗原则 (SYST-A)。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



疗效评估

辅助治疗



^h 参见放射治疗原则 (HYPO-A)。

ⁱ 参见手术原则 (SURG-A)。

^j 不良特征: 结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT3 或 pT4 原发、pN2 或 pN3 淋巴结疾病、神经周围浸润、血管浸润、淋巴浸润 (参见讨论)。

^k 参见非鼻咽癌系统治疗原则 (SYST-A)。

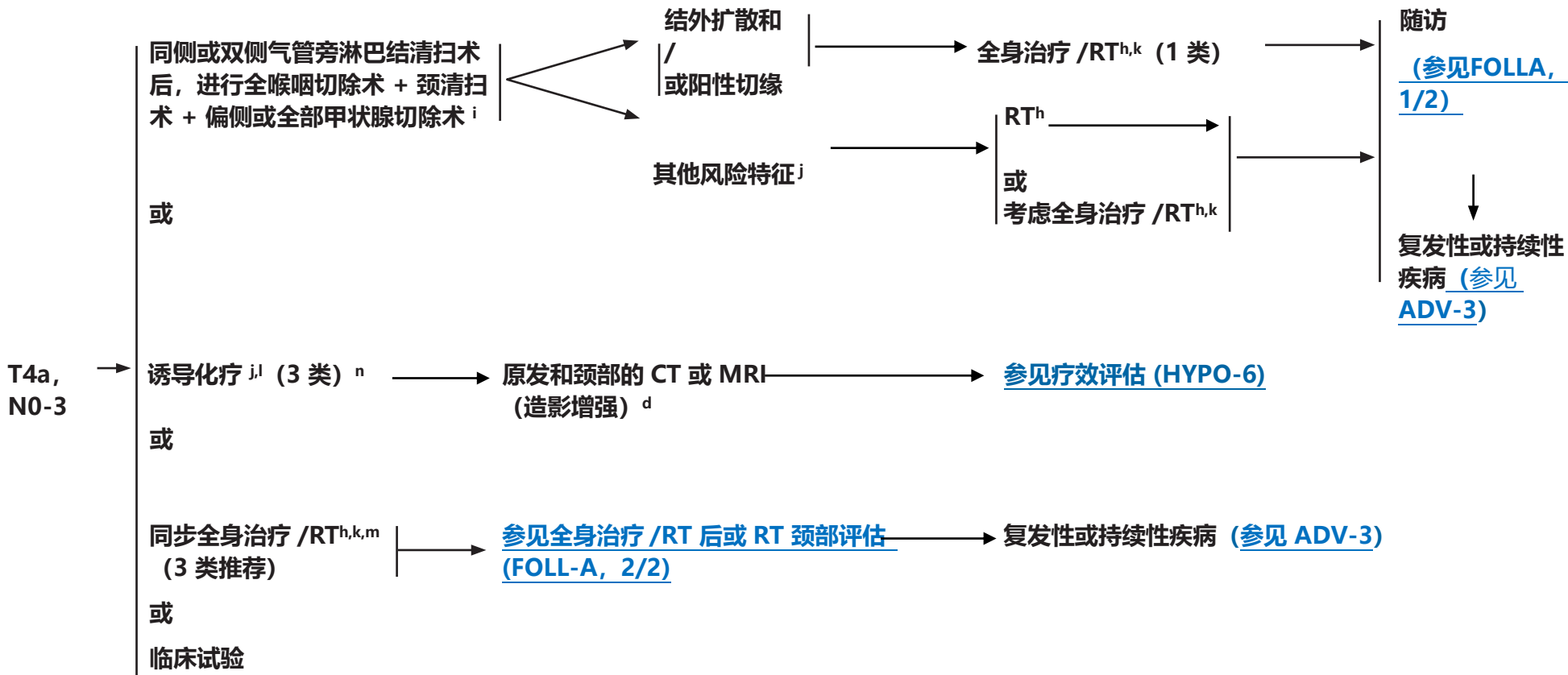
^l 在随机临床试验中, 在 2 或 3 个周期后进行反应评估。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



临床分期 原发部位和颈部治疗

辅助治疗



^d 参见影像学原则 (IMG-A)。

^h 参见放射治疗原则 (HYPO-A)。

ⁱ 参见手术原则 (SURG-A)。

^j 不良特征: 结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT3 或 pT4 原发、pN2 或 pN3 淋巴结疾病、神经周围浸润、血管浸润、淋巴浸润 (参见讨论)。

^k 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

^l 在随机临床试验中, 在 2 或 3 个周期后进行反应评估。

^m 当采用同步全身治疗/RT 时, 首选药物是顺铂 (1 类)。参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

ⁿ 参见关于诱导化疗的讨论。

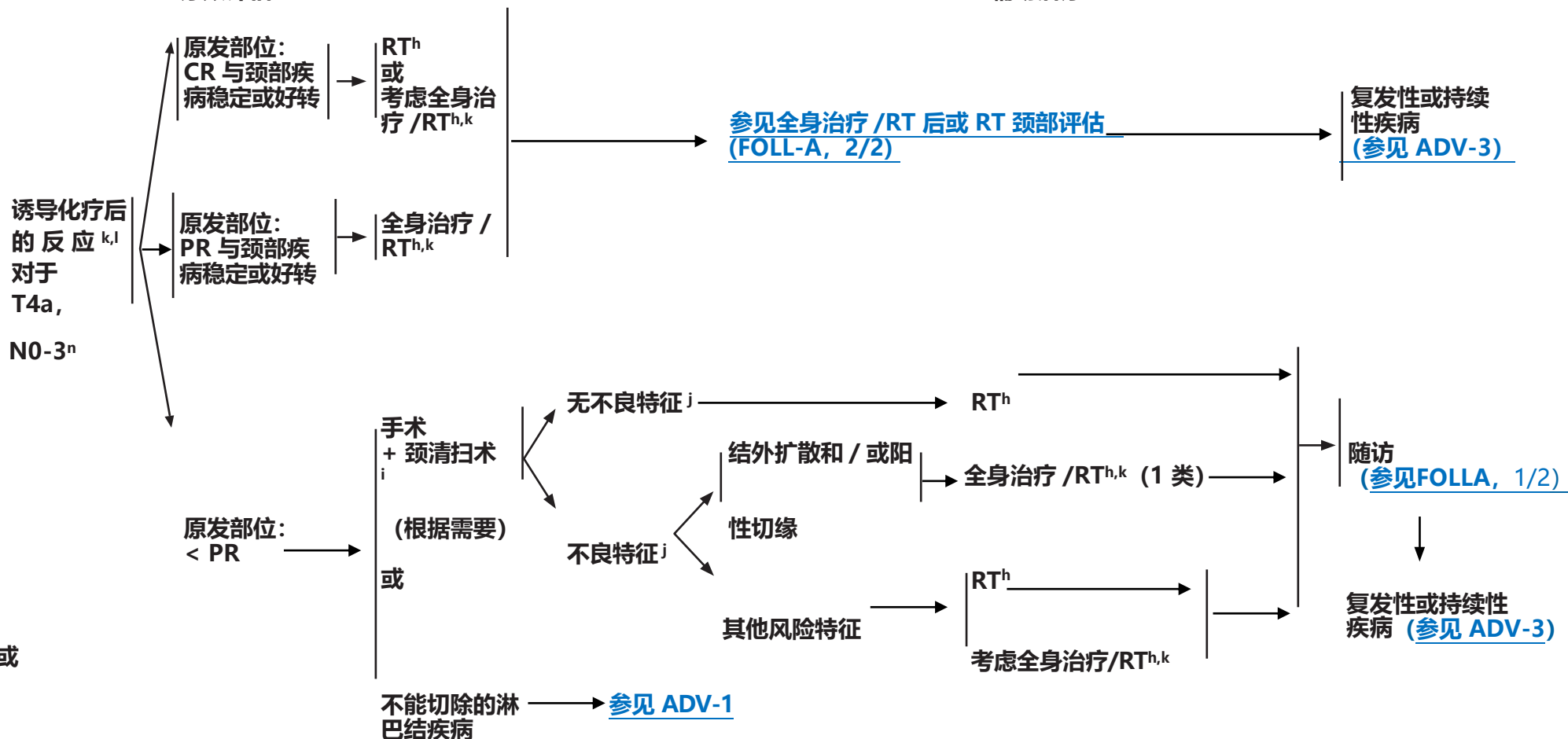
注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

HYPO-5



疗效评估

辅助治疗



^h 参见放射治疗原则 (HYPO-A)。

ⁱ 参见手术原则 (SURG-A)。

^j 不良特征: 结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT3 或 pT4 原发、pN2 或 pN3 淋巴结疾病、神经周围浸润、血管浸润、淋巴浸润 (参见讨论)。

^k 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

^l 在随机临床试验中, 在 2 或 3 个周期后进行反应评估。

ⁿ 参见关于诱导化疗的讨论。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

放射治疗原则^{1,2}根治性：
单独放疗

• PTV

- ▶ 高危：原发肿瘤和累及的淋巴结（包括可能的原发部位局部亚临床浸润和高危区的淋巴结）
 - ◇ 分割：
 - 66 Gy (2.2 Gy/ 分次) 至 70 Gy (2.0 Gy/ 分次)；周一到周五每天进行，持续 6 到 7 周^{3,4}
 - 69.96 Gy (2.12 Gy/ 分次)，周一到周五每天进行，持续 6 到 7 周
 - 同时追加加速 RT：
 - 72 Gy/6 周 (1.8 Gy/ 分次，大范围；在过去 12 个治疗日内，增加 1.5 Gy 作为外加每日辐射)
 - 66-70 Gy (2.0 Gy/ 分次；6 分次 / 周加速)
 - 超分割治疗：81.6 Gy/7 周 (1.2 Gy/ 分次，每日两次)
 - ▶ 低到中等风险：可疑亚临床扩散部位
 - ◇ 44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)⁵

同步全身治疗 /RT：^{6,7}

• PTV

- ▶ 高危：一般为 70 Gy (2.0 Gy/ 分次)
- ▶ 低到中等风险：44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)⁵

建议采用 IMRT 或 3D-CRT。

¹ 参见放射技术原则 (RAD-A) 和讨论。

² 治疗过程中需特别注意言语和吞咽。

³ 如果剂量 > 70 Gy，有些临床医生会认为应稍微调整分割剂量（例如，至少在某些治疗中，应采用 <2.0 Gy/ 分次），以尽量降低毒性。根据临床情况，可增加 2-3 个剂量。

⁴ Eisbruch A, Harris J, Garden AS, et al. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:1333-1338.

⁵ 在 3D 适形中建议采用 44-50 Gy，随后采用计划的 IMRT，或借助 IMRT 剂量绘画技术放射 54-63 Gy（取决于每次的剂量）。

⁶ 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

⁷ 根据已公布的数据，同步全身治疗 /RT 最常用的方法是在 7 周内以 2.0 Gy/ 分次的常规分割剂量辐射，通常在 7 周内完成 70 Gy 的辐射剂量，同时每 3 周给予 100mg /m² 的顺铂单一药剂；根据“放射分割方案 (RTOG 0129)，进行 2-3 个化疗周期。(Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Humanpapillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2010;363:24- 35)。当使用卡铂和 5-FU 时，建议的方案是标准分割剂量加 3 个周期的化疗。(Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2012;13:145-153)。其他分次剂量大小（如 1.8 Gy，常规）、多药化疗、其他顺铂给药方案或调整分割剂量化疗均有效，对最佳方法未形成统一意见。一般来说，实施同步全身治疗 /RT 会带来较高的毒性负担；调整分割治疗或多药化疗可能会进一步增加毒性负担。对于任何全身治疗 /RT 方法，应密切关注已公布的关于特定化疗药物、剂量和给药计划的报告。应由经验丰富的团队执行全身治疗 /RT，并应进行大量支持性护理。

注：除特殊标注外，所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验，因此特别鼓励参加临床试验。

HYPO-A
1/2



放射治疗原则^{1,2}

术后:

RT 或同步全身治疗 /RT^{6,8-11}

• 手术切除和术后 RT 的最佳间隔时间是 ≤ 6 周。

• PTV

▶ 高危: 阳性切缘等不良特征 (参见 [HYPO-3](#) 上的脚注 j)。

◊ 60-66 Gy (2.0 Gy/ 分次, 周一到周五每天进行), 持续 6 到 6.5 周

▶ 低至中度风险: 疑似亚临床扩散的部位

◊ 44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)⁵

建议采用 IMRT 或 3D-CRT。

¹ 参见放射技术原则 (RAD-A)和讨论。

² 治疗过程中需特别注意言语和吞咽。

⁵ 在 3D 适形中建议采用 44-50 Gy, 随后采用计划的 IMRT, 或借助 IMRT 剂量绘画技术放射 54-63 Gy (取决于每次的剂量)。

⁶ 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

⁸ Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350:1945-1952.

⁹ Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350:1937-1944.

¹⁰ Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). Head Neck 2005;27:843-850.

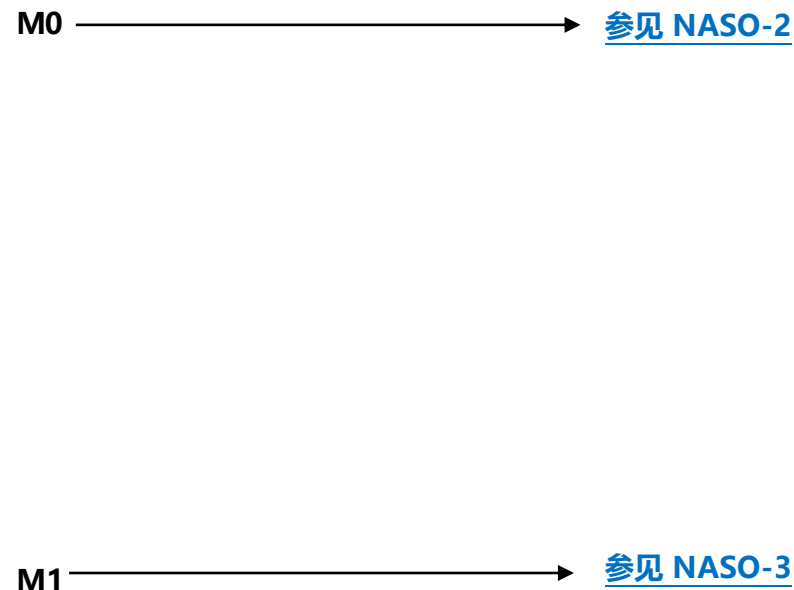
¹¹ Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:1198-1205.

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

**检查**

- 病史和体检 (H&P)^{a,b} 包括完整的头颈部检查; 临床需要的镜检
- 纤维鼻咽镜检查
- 原发部位活检或颈部 FNA^c
- 颅底到锁骨造影增强 MRI ± 颅底 / 颈部造影增强 CT, 评估颅底侵蚀
- 用 FDG PET/CT 和 / 或胸部增强CT进行远处转移成像^d
- 考虑埃 - 巴二氏病毒 (EBV)/DNA 检测^e
- 根据临床指征进行:
 - ▶ 牙科 / 口腔修复评估^f
 - ▶ 营养、言语和吞咽评估 / 治疗^g
 - ▶ 听力图
 - ▶ 考虑眼科和内分泌评估
 - ▶ 戒烟咨询^a
 - ▶ 生育 / 生殖咨询^h
- 根据临床指征进行多学科

临床分期

^a 病史和体检 (H&P) 应包括吸烟历史的记录和数量 (每年吸烟包数)。应建议所有目前吸烟者戒烟, 并建议已戒烟的吸烟者保持禁烟状态。有关其他戒烟支持, 请参见[戒烟 NCCN Guidelines](#) 中的“患者 / 医疗服务提供者戒烟资源”。

^b 抑郁症筛查 (参见[压力管理 NCCN Guidelines](#))。

^c 对于这种情况下的初次诊断来说, 相较于只进行触诊 FNA, 对囊性颈部淋巴结进行影像导引 (US 或 CT) 穿刺活检的诊断率更高。

^d 参见[影像学原则 \(IMG-A\)](#)。

^e 对于非角化型或未分化的组织学, 考虑在肿瘤和血液中检测 EBV。在病理标本中检测 EBV 的常用方法有 EBV 编码 RNA (EBER) 的原位杂交或潜伏膜蛋白(LMP) 的免疫组化染色。对于血清或血浆中的 EBV DNA 载量, 可使用针对 EBV DNA 基因组序列的聚合酶链式反应 (PCR) 进行量化, 如 BamHI-W、EBNA 或LMP; 这些检测的灵敏度有差异。EBV-DNA 载量可反映治疗后的预后和变化。

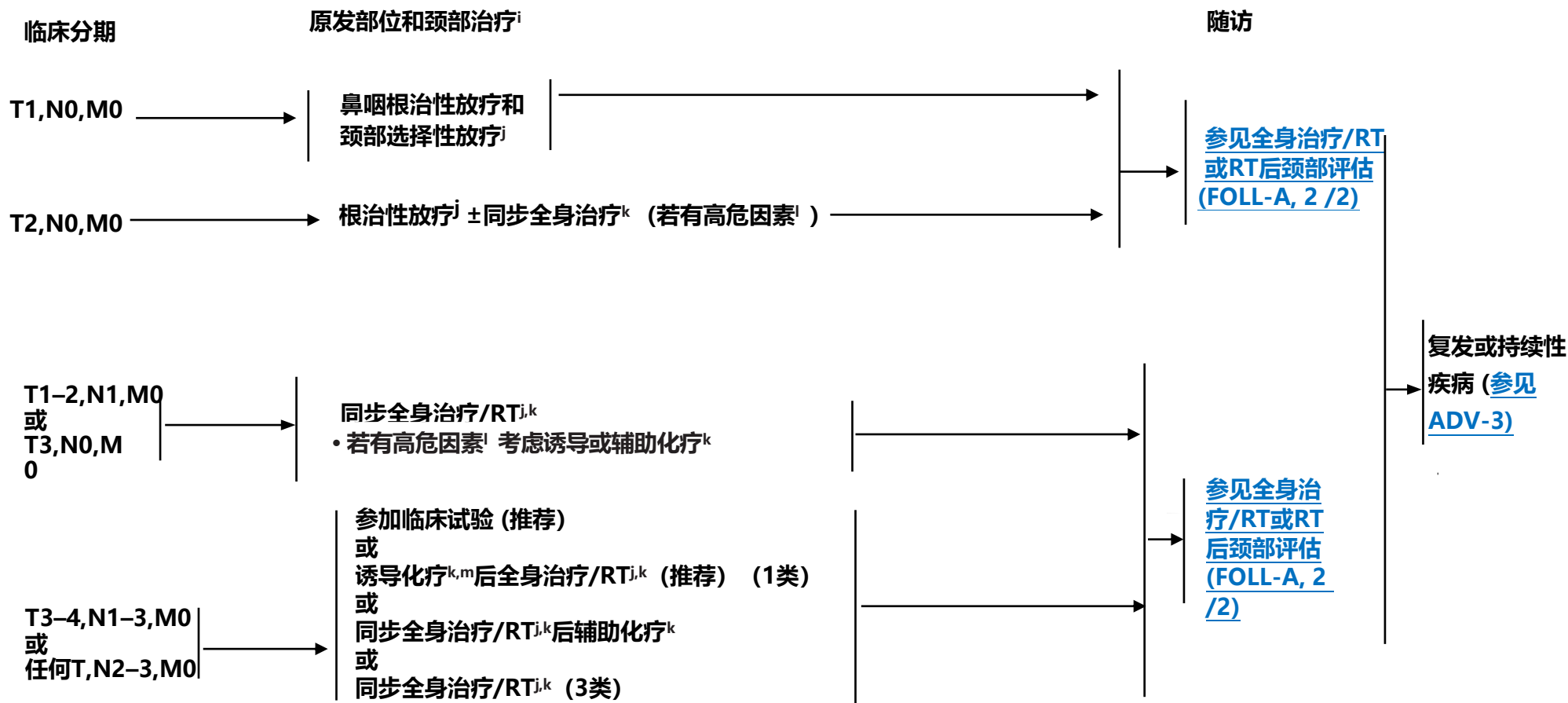
^f 参见[牙科评估与管理原则 \(DENT-A\)](#)。

^g 参见[营养原则: 管理和支持性护理 \(NUTR-A\)](#)。

^h 参见[青少年和年轻人 \(AYA\) 肿瘤学 NCCN Guidelines](#) 中的生育和生殖内分泌考虑。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

NASO-1



ⁱ 基于EBV相关鼻咽癌临床试验数据进行推荐

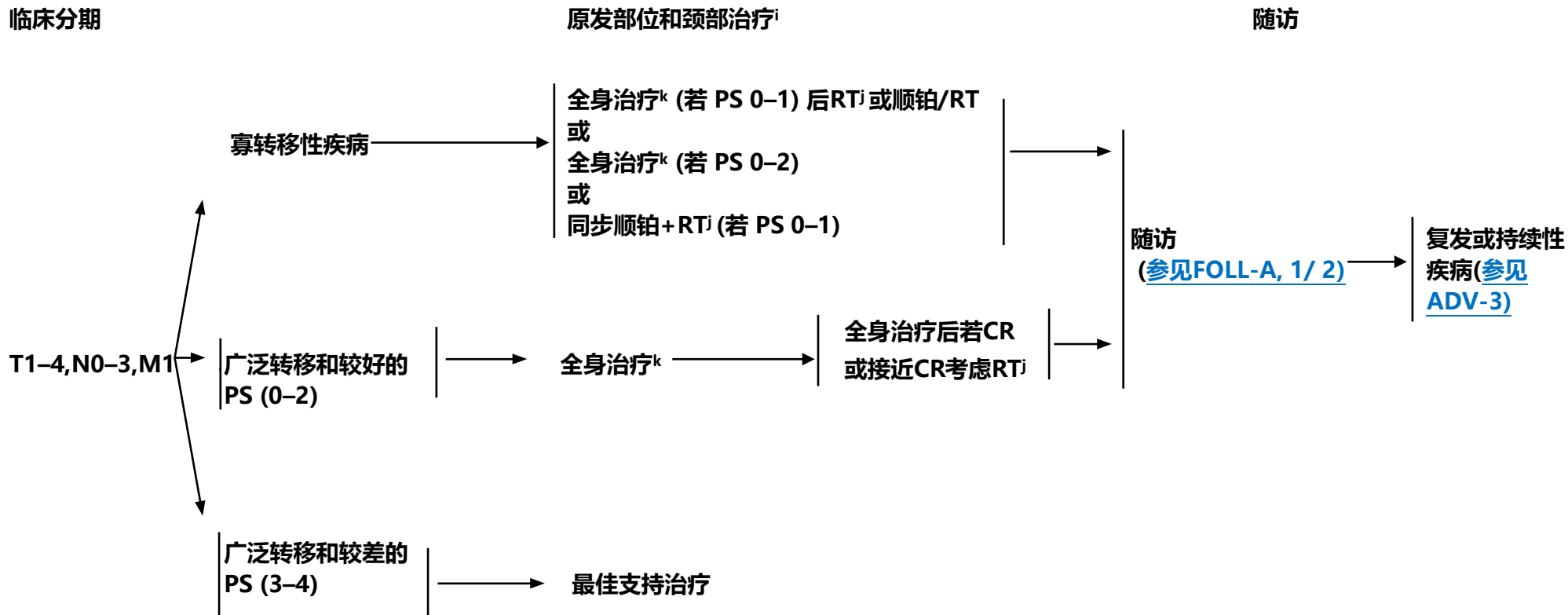
^j 参见放射治疗原则 (NASO-A)。

^k 参见鼻咽癌全身治疗 (NASO-B)。

^l 高危因素包括大肿块, 高EBV-DNA拷贝数。

^m 参见关于诱导化疗的讨论。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



ⁱ 基于EBV相关鼻咽癌临床试验数据进行推荐。

^j 参见放射治疗原则 (NASO-A)。

^k 参见鼻咽癌全身治疗 (NASO-B)。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

放射治疗原则¹

定义:

单纯放疗(T1,N0或不适合接受化疗的患者)

• PTV

- ▶ 高危: 原发肿瘤及受累淋巴结[包括可能的局部原发部位和高危淋巴结亚临床浸润区域]
 - ◇ 70–70.2 Gy (1.8–2.0 Gy/分次); 周一到周五每天, 共6-7周^{2,3}
 - ◇ 69.96 Gy (2.12 Gy/分次) 周一到周五每天, 共6-7周⁴
- ▶ 中低危: 可疑的亚临床侵犯区域
 - ◇ 44–50 Gy (2.0 Gy/分次) 至54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/分次)⁵

同步全身治疗/RT:⁶

(对可接受化疗患者的推荐)

• PTV

- ▶ 高危: 通常70–70.2 Gy (1.8–2.0 Gy/分次); 周一到周五每天, 共7-8周²
- ▶ 中低危: 44–50 Gy (2.0 Gy/分次)至54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/分次)⁵

对于鼻咽癌, 建议采用IMRT, 以尽可能减少危及器官的受量。当光子治疗不能满足正常组织剂量限制时, 可以考虑质子治疗。

¹ 参见[放射治疗技术 \(RAD-A\)](#) 和[讨论](#)。

² 注意保护关键的神经结构; 因此, 可考虑1.8 Gy/分次。

³ 如果剂量 > 70 Gy, 有些临床医生会认为应稍微调整分割剂量 (例如, 至少在某些治疗中, 应采用 <2.0 Gy/分次), 以尽量降低毒性。根据临床情况, 可增加 2-3 个剂量。

⁴ Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, et al. Addition of bevacizumab to standard systemic therapy/RT for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. *Lancet Oncol* 2012;13:172-180.

⁵ 建议在随后计划的 IMRT 采用 44–50 Gy, 或借助 IMRT 剂量绘画技术辐射 54-63 Gy (取决于每次的剂量)。

⁶ 参见[非鼻咽癌系统治疗原则 \(SYST-A\)](#)。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

NASO-A

鼻咽癌的全身治疗^a

- 应根据患者特点定制全身治疗选择 (如, PS、治疗目标)。

诱导^b/序贯全身治疗

推荐方案

- 吉西他滨 / 顺铂
(1 类适合 EBV 相关疾病, 2A 类适合非 EBV 相关疾病)¹
- 多西他赛 / 顺铂 / 5-FU (剂量调整)
(1 类适合 EBV 相关疾病, 2A 类适合非 EBV 相关疾病)²⁻⁴

其他推荐方案

- ▶ 顺铂 / 5-FU⁵
- ▶ 多西他赛 / 顺铂 (2B 类)⁶
- ▶ 诱导后, 与同步全身治疗 / RT 一起使用的药物通常包括每周顺铂⁷ 或卡铂⁸

全身治疗/RT, 随后进行辅助化疗

推荐方案

- 顺铂 + 放疗, 随后顺铂/5-FU^{7,9}

其他推荐方案

- 顺铂 + 放疗, 随后卡铂 / 5-FU¹⁰
- 顺铂 + RT, 无辅助化疗^{c,11}
- 顺铂 + RT, 随后卡培他滨 (适用T4,N1-3或任何T,N2-3) (2B类)¹²

某些情况下有助于诊断的检查

- 如果顺铂不合格或不耐受, 可用卡铂替代:
 - ▶ 卡铂 + RT, 然后使用卡铂 / 5-FU^{8,13}

再程放疗 + 同步全身治疗

- 铂类为基础的方案 (如, 顺铂、或仅不适合/不能耐受卡铂的采用卡铂)^{14, 15}

复发性、无法切除或转移性疾病 (无手术或 RT 选择)

推荐方案

一线方案^d

- 顺铂/吉西他滨(1类)^{16,17}

其他推荐方案

一线方案^d

- 联合方案
 - ▶ 顺铂/5-FU^{20,21}
 - ▶ 顺铂或卡铂/多西他赛²² 或紫杉醇²⁰
 - ▶ 卡铂/西妥昔单抗²³
 - ▶ 吉西他滨/卡铂¹
 - ▶ 顺铂/吉西他滨 + PD-1抑制剂(如帕博利珠单抗或纳武利尤单抗)^{18,19}
- 单药治疗

单药治疗

- ▶ 顺铂^{24,25}
- ▶ 卡铂²⁶
- ▶ 紫杉醇²⁷
- ▶ 多西他赛^{28,29}
- ▶ 5-FU²⁵
- ▶ 甲氨蝶呤^{21,30}
- ▶ 吉西他滨³¹
- ▶ 卡培他滨³²

某些特殊情况下的治疗

后续治疗

- 帕博利珠单抗 (对TMB-H的肿瘤[≥10 mut/Mb])³⁶

后续治疗

- 免疫治疗
 - ▶ 纳武利尤单抗: 对之前接受过治疗的复发或转移非角化性疾病 (2B类)^{33,34}
 - ▶ 帕博利珠单抗: 对之前接受过治疗的、PD-L1阳性的复发或转移非角化性疾病 (2B类)³⁵

^a 基于EBV相关鼻咽癌临床试验数据进行推荐

^b 诱导治疗的证据种类和一致意见因部位而异。 ([参见头颈目录中的疾病特异性部位](#))

^c 采用顺铂+RT无辅助化疗对T3-4,N1-3,M0 或任何T,N2-3,M0是3类推荐, 对其他分期是2A类推荐。

^d 如果之前没有使用过, 这些方案可作为其他推荐方案在后续治疗中考虑使用

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



鼻咽癌全身治疗

参考文献

- 1 Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381:1124-1135.
- 2 Bae WK, Hwang JE, Shim HJ, et al. Phase II study of docetaxel, cisplatin, and 5-FU induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;65:589-595.
- 3 Chen YP, Tang LL, Yang Q, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy in endemic nasopharyngeal carcinoma: individual patient data pooled analysis of four randomized trials. *Clin Cancer Res* 2018;24:1824-1833.
- 4 Sun Y, Li WF, Chen NY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1509-1520.
- 5 Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705-1715.
- 6 Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:242-249.
- 7 Chan AT, Leung SF, Ngan RK, et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:536-539.
- 8 Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, et al. Systemic therapy/RT comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer* 2007;43:1399-1406.
- 9 Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16:1310-1317.
- 10 Dechaphunkul T, Pruegsanusak K, Sangthawan D, Sunpaweravong P. Concurrent chemoradiotherapy with carboplatin followed by carboplatin and 5-fluorouracil in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck Oncol* 2011;3:30.
- 11 Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:163-171.
- 12 Chen YP, Liu X, Zhou Q, et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:303-313.
- 13 Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:69-76.
- 14 Kong F, Zhou J, Du C, et al. Long-term survival and late complications of intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer* 2018;18:1139.
- 15 Lee VHF, Kwong DL, Leung T-W, et al. Hyperfractionation compared to standard fractionation in intensity-modulated radiation therapy for patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:1067-1078.
- 16 Jin Y, Cai XY, Shi YX, et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:1717-1725.
- 17 Hong S, Zhang Y, Yu G, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin as first-line therapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: Final overall survival analysis of GEM20110714 phase III study. *J Clin Oncol* 2021;39:3273-3282.
- 18 Yang Y, Qu S, Li J, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (captain-1st): A multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1162-1174.
- 19 Mai H-Q, Chen Q-Y, Chen D, et al. Toripalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment in advanced nasopharyngeal carcinoma: A multicenter randomized phase 3 trial. *Nat Med* 2021;27:1536-1543.
- 20 Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:3562-3567.

续

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

NASO-B
2/3

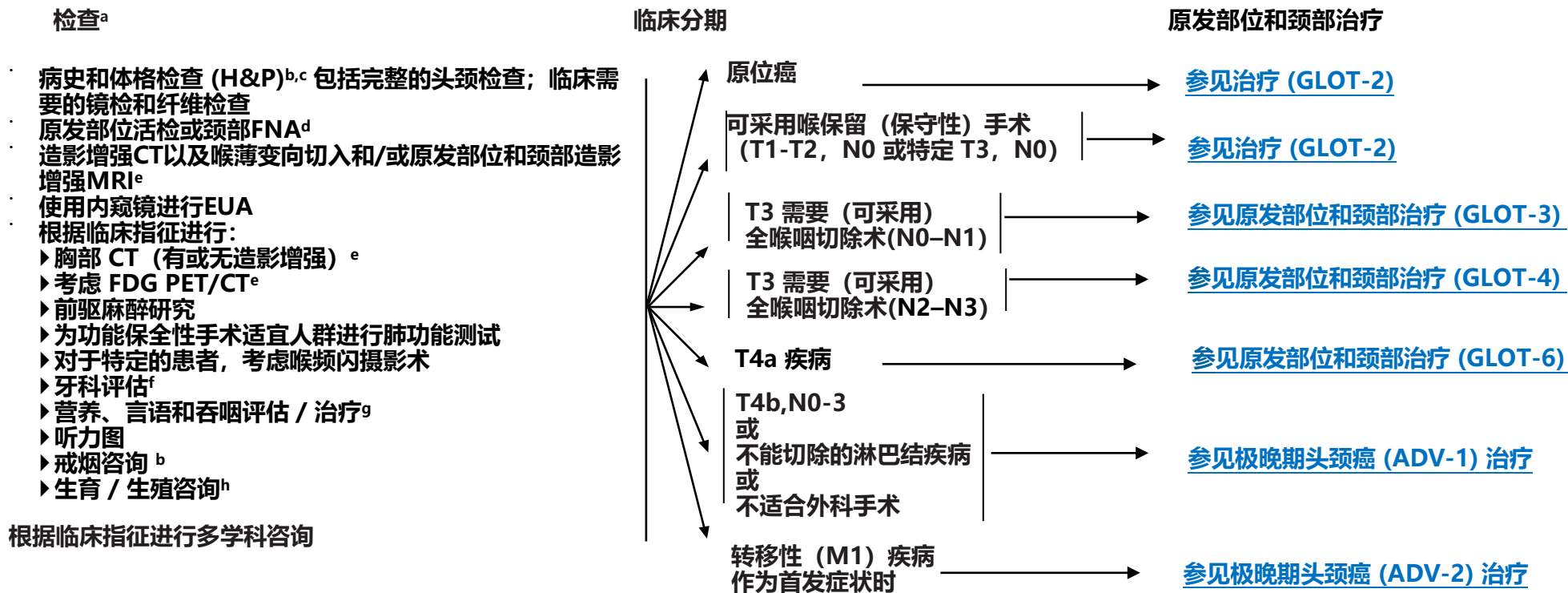
鼻咽癌全身治疗

参考文献

- 21 Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1245-1251.
- 22 Samlowski WE, Moon J, Kuebler JP, et al. Evaluation of the combination of docetaxel/carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a Southwest Oncology Group Phase II study. *Cancer Invest* 2007;25:182-188.
- 23 Chan ATC, Hsu M-M, Goh BC, et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3568-3576.
- 24 Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:8646-8654.
- 25 Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992;10:257-263.
- 26 Al-Sarraf M, Metch B, Kish J, et al. Platinum analogs in recurrent and advanced head and neck cancer: a Southwest Oncology Group and Wayne State University Study. *Cancer Treat Rep* 1987;71:723-726.
- 27 Grau JJ, Caballero M, Verger E, et al. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2009;129:1294-1299.
- 28 Catimel G, Verweij J, Mattijssen V, et al. Docetaxel (Taxotere): an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 1994;5:533-537.
- 29 Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:2071-2076.
- 30 Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *J Clin Oncol* 2009;27:1864-1871.
- 31 Zhang L, Zhang Y, Huang P-Y, et al. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:33-38.
- 32 Martinez-Trufero J, Isla D, Adansa JC, et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer* 2010;102:1687-1691.
- 33 Delord JP, Hollebecque A, de Boer JP, et al. An open-label, multicohort, phase I/II study to evaluate nivolumab in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in recurrent or metastatic (R/M) nasopharyngeal carcinoma (NPC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35(suppl 15): Abstract 6025.
- 34 Ma BBY, Lim WT, Goh BC, et al. Antitumor activity of nivolumab in recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma: an international, multicenter study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI-9742). *J Clin Oncol* 2018;36:1412-1418.
- 35 Hsu C, Lee SH, Ejadi S, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with programmed death-ligand 1-positive nasopharyngeal carcinoma: results of the KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol* 2017;35:4050-4056.
- 36 Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365.

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



^a 对于 Tis、T1, 可能不需要做全面检查, 但需要接受病史询问、体检和活检。通常, 对于所有病例都建议进行麻醉后直接喉镜检查。

^b 病史和体检 (H&P) 应包括吸烟历史的记录和数量 (每年吸烟的包数)。应建议所有目前吸烟者戒烟, 并建议已戒烟的吸烟者保持禁烟状态。有关其他戒烟支持, 请参见 [戒烟 NCCN Guidelines](#) 中的“患者 / 医疗服务提供者戒烟资源”。

^c 抑郁症筛查 (参见[压力管理 NCCN Guidelines](#))。

^d 对颈部囊性淋巴结进行初次诊断, 相较于只进行触诊后FNA, 进行影像导引 (US 或 CT) 的穿刺活检诊断阳性率更高。

^e 参见[影像学原则 \(IMG-A\)](#)。

^f 参见[牙科评估与管理原则 \(DENT-A\)](#)。

^g 参见[营养原则: 管理和支持性护理 \(NUTR-A\)](#)。

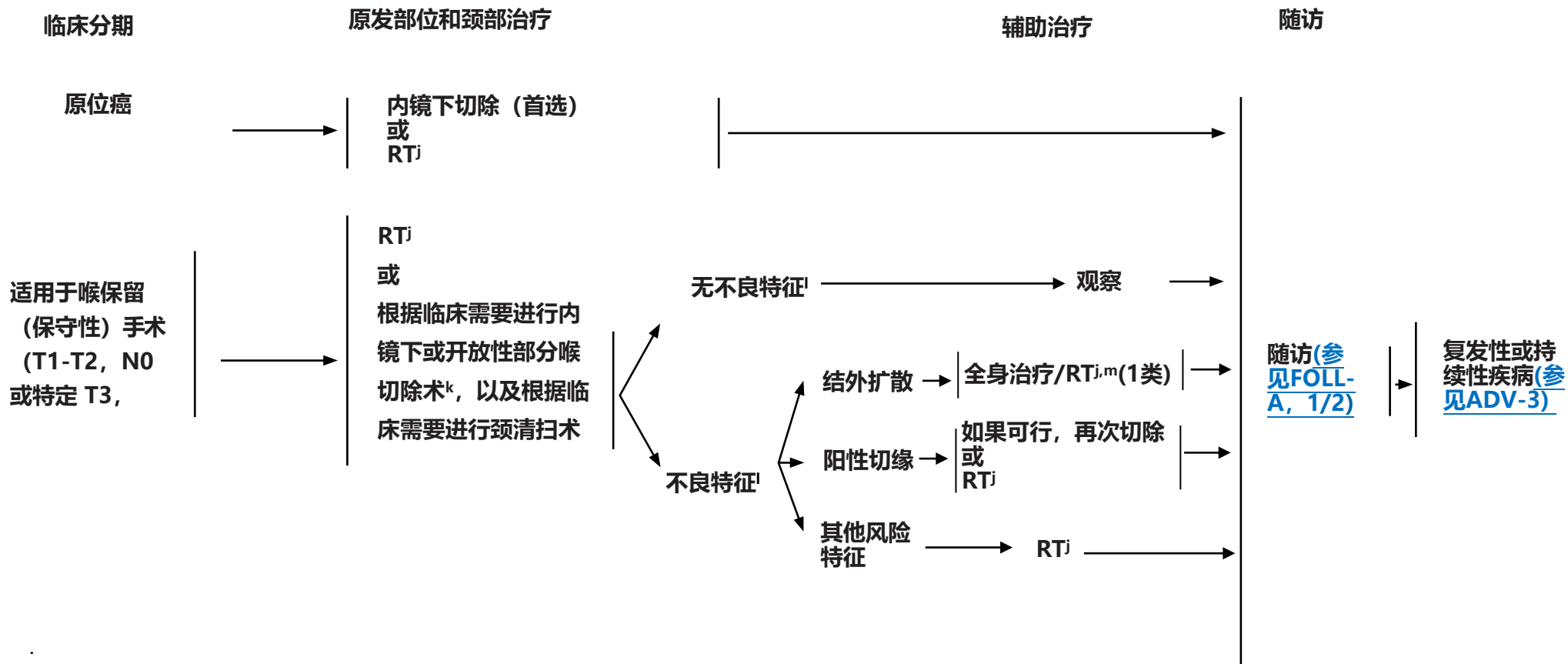
^h 参见 [青少年与青年肿瘤 NCCN Guidelines](#) 中的生育和生殖内分泌考虑。

ⁱ 这种声门肿瘤淋巴结转移很罕见。参见[讨论](#)。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

GLOT-1



ⁱ 这种声门肿瘤淋巴结转移很罕见。 [参见讨论](#)。

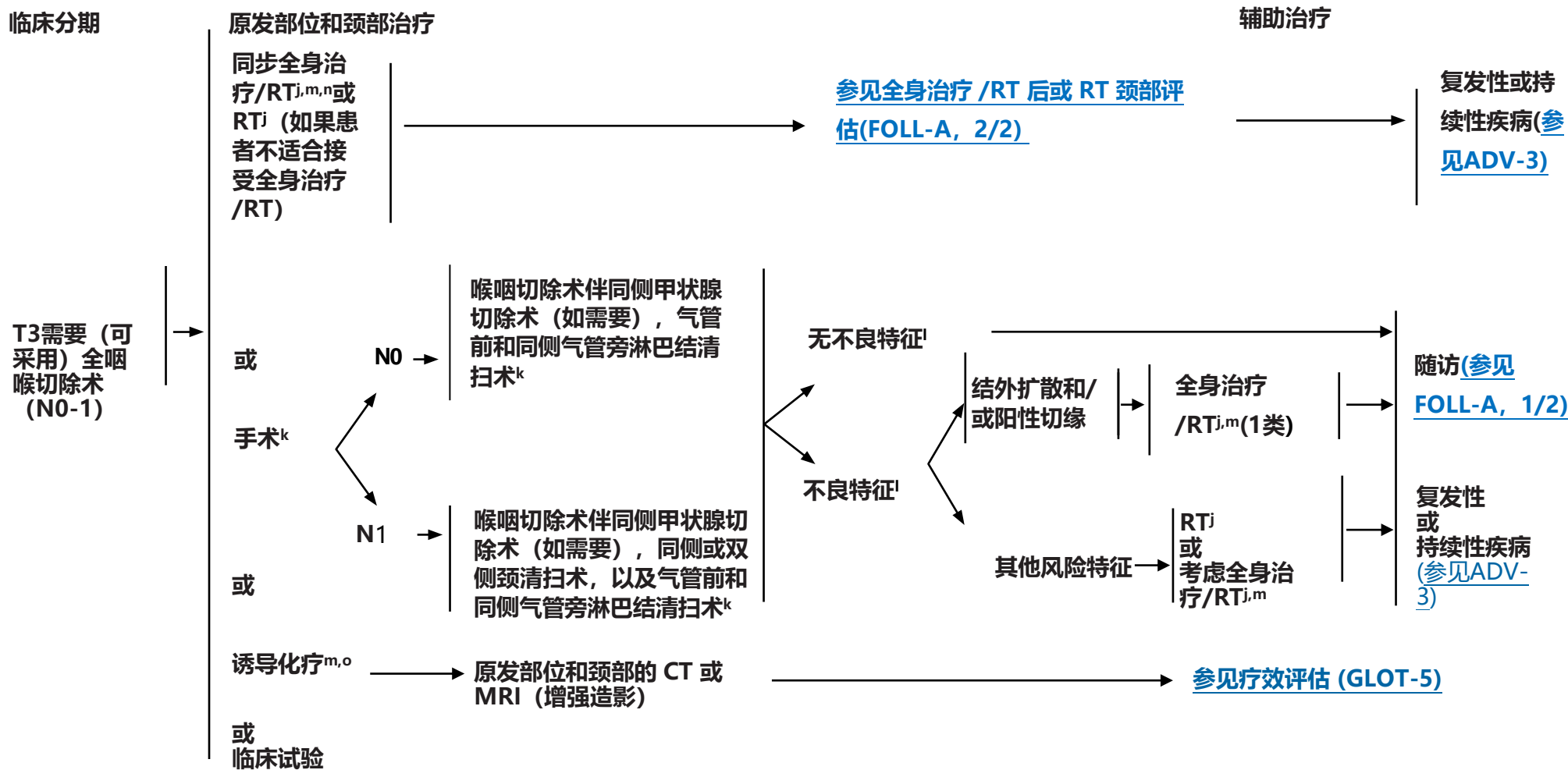
^j [参见放射治疗原则 \(GLOT-A\)](#)。

^k [参见手术原则 \(SURG-A\)](#)。

^l 不良特征: 结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT4 原发、pN2 或 pN3 淋巴结疾病、神经周围浸润、血管浸润、淋巴管浸润 ([参见讨论](#))。

^m [参见非鼻咽癌全身治疗原则 \(SYST-A\)](#)。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



^j 参见放射治疗原则 (GLOT-A)。

^k 参见手术原则 (SURG-A)。

^l 不良特征: 结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT4 原发、pN2 或 pN3 淋巴结疾病、神经周围浸润、血管浸润、淋巴管浸润 (参见讨论)。

^m 参见非鼻咽癌系统治疗原则 (SYST-A)。

ⁿ 当采用同步全身治疗 /RT 时, 首选药物是顺铂 (1 类)。参见非鼻咽癌系统治疗原则 (SYST-A)。

^o 参见关于诱导化疗的讨论。

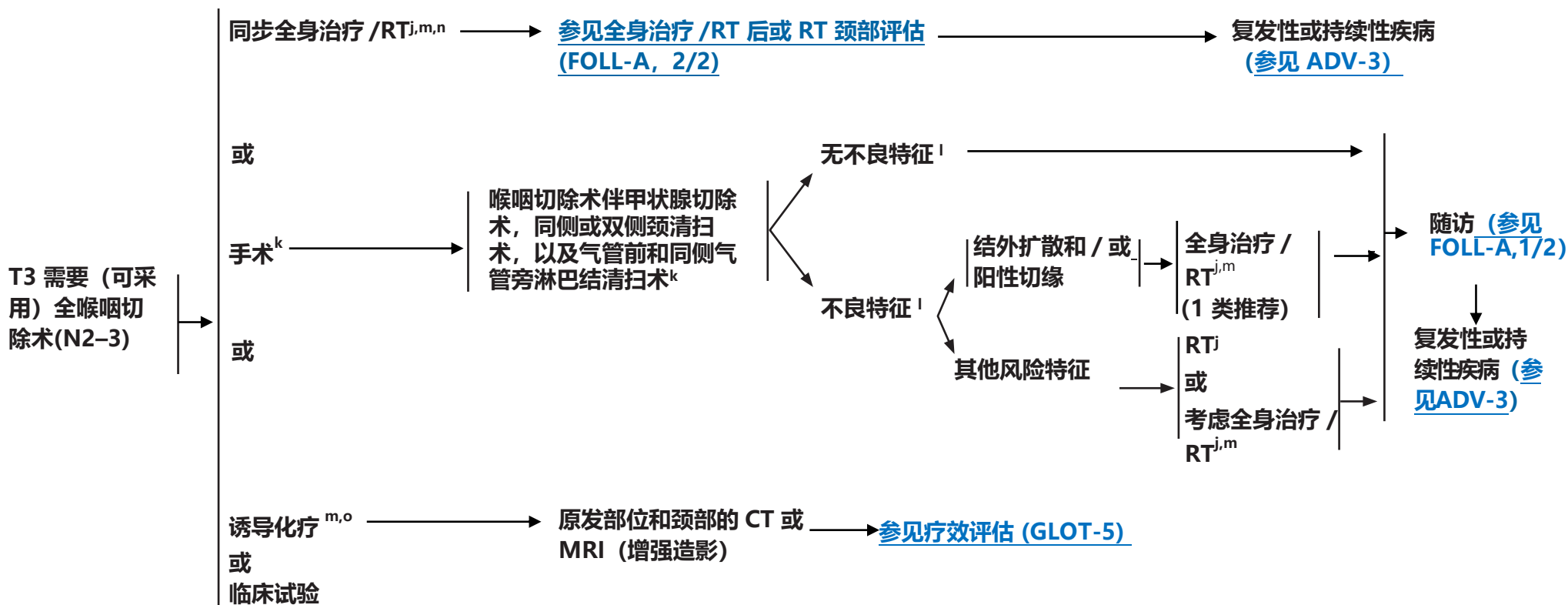
注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



临床分期

原发部位和颈部治疗

辅助治疗



^j 参见放射治疗原则 (GLOT-A)。

^k 参见手术原则 (SURG-A)。

^l 不良特征: 结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT4 原发、pN2 或 pN3 淋巴结疾病、神经周围浸润、血管浸润、淋巴管浸润 (参见讨论)。

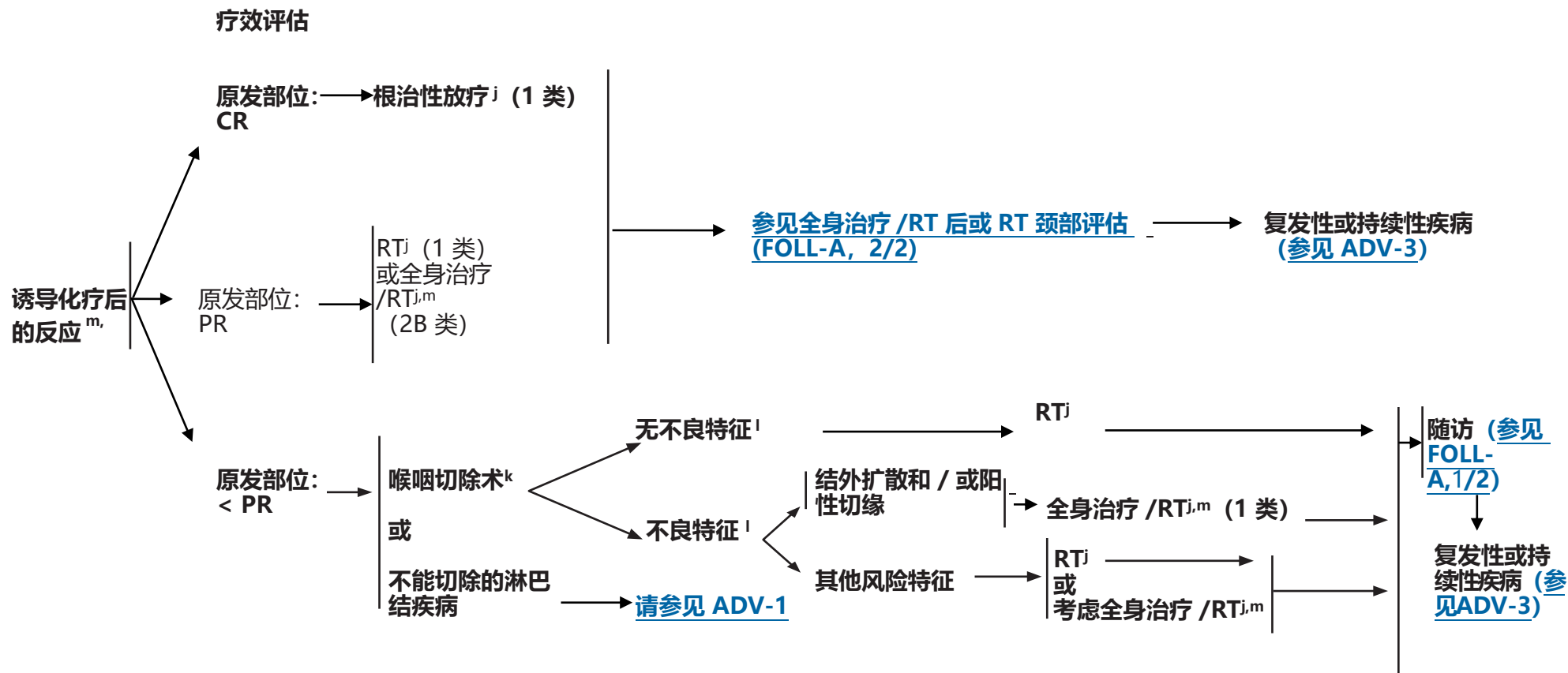
^m 参见非鼻咽癌系统治疗原则 (SYST-A)。

ⁿ 当采用同步全身治疗/RT 时, 首选药物是顺铂 (1 类)。参见非鼻咽癌系统治疗原则 (SYST-A)。

^o 参见关于诱导化疗的讨论。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

GLOT-4



^j参见放射治疗原则 (GLOT-A)。

^k参见手术原则 (SURG-A)。

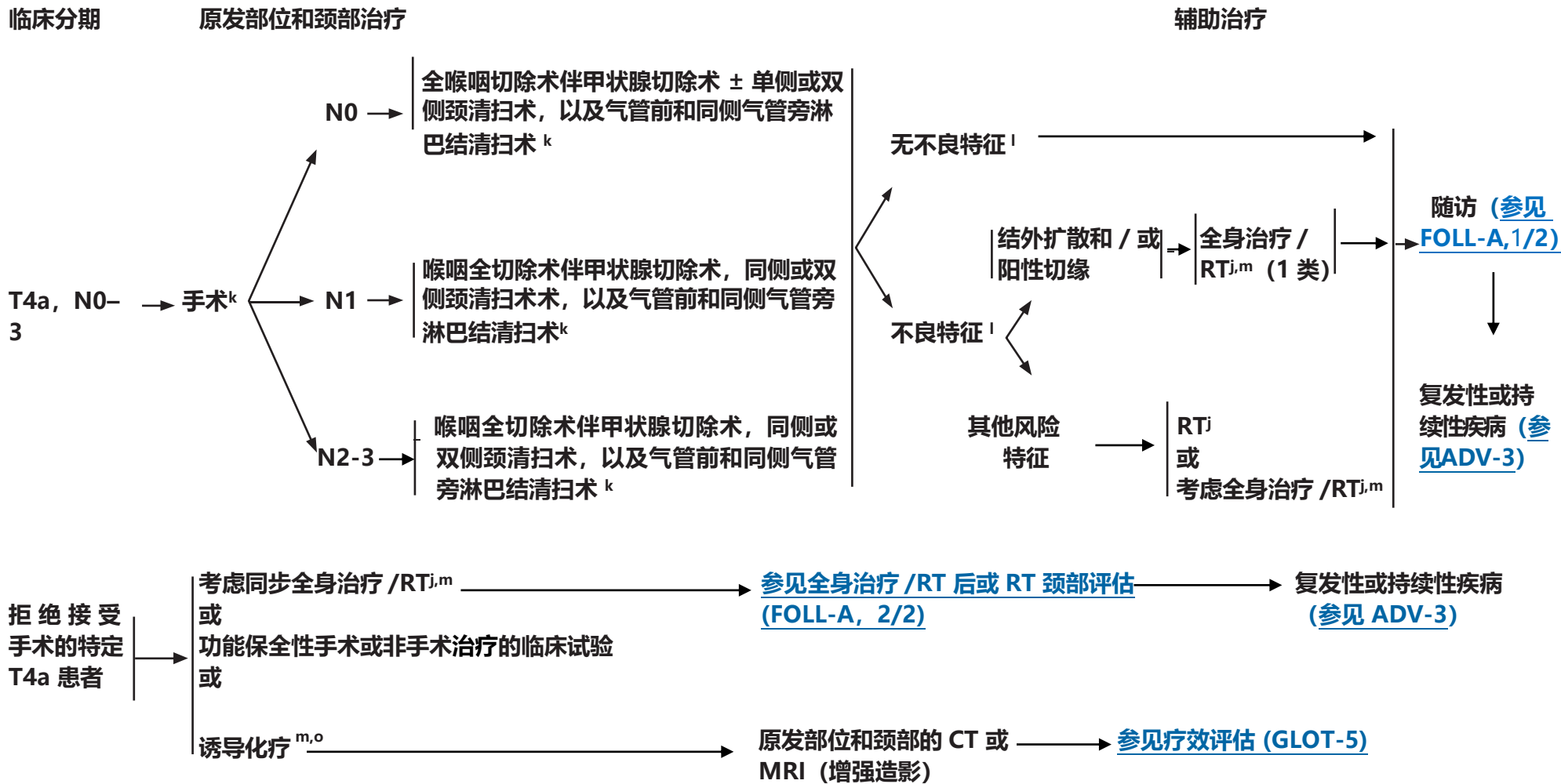
^l不良特征: 结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT4 原发、pN2 或 pN3 淋巴结疾病、神经周围浸润、血管浸润、淋巴管浸润 (参见讨论)。

^m参见非鼻咽癌系统治疗原则 (SYST-A)。

^p在随机临床试验中, 在 2 或 3 个周期后进行反应评估。

GLOT-5

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



^j 参见放射治疗原则 (GLOT-A)。

^k 参见手术原则 (SURG-A)。

^l 不良特征: 结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT4 原发、pN2 或 pN3 淋巴结疾病、神经周围浸润、血管浸润、淋巴管浸润 ([参见讨论](#))。

^m 参见非鼻咽癌系统治疗原则 (SYST-A)。

^o 参见关于诱导化疗的[讨论](#)。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

**放射治疗原则¹****根治性:****单纯放疗**

- Tis,N0: 60.75 Gy (2.25 Gy/ 分次) 至 66 Gy (2.0 Gy/ 分次)
- T1,N0:
 - ▶ 63 Gy (2.25 Gy/ 分次, 首选) 至 66 Gy (2.0 Gy/ 分次) 或
 - ▶ 50 Gy (3.12 Gy/ 分次) 至 52 Gy (3.28 Gy/ 分次)²
- T2,N0: 65.25 (2.25 Gy/ 分次) 至 70 Gy (2.0 Gy/ 分次)
- ≥ T2,N1:
 - ▶ PTV

◇ **高危: 原发肿瘤和累及的淋巴结 (包括原发部位局部可能的亚临床浸润和高危区的淋巴结)**

- 分割: 66 Gy (2.2 Gy/ 分次) 至 70 Gy (2.0 Gy/ 分次); 周一到周五每天进行, 持续 6 到 7 周³
- 同期加量加速 RT:
 - 72 Gy/6 周 (1.8 Gy/ 分次, 大野照射; 在最后的 12 个治疗日内, 增加 1.5 Gy 作为每日第2次的追加剂量放疗)
 - 66-70 Gy (2.0 Gy/ 分次; 6 分次 / 周加速)
- 超分割治疗: 79.2-81.6 Gy/7 周 (1.2 Gy/ 分次, 每日两次)

◇ **低到中等风险: 可疑的亚临床扩散部位**

- 44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)⁴

建议采用 IMRT 或 3D -CRT。

同步全身治疗 /RT: ^{5,6}• **PTV**

- ▶ **高危: 一般为 70 Gy (2.0 Gy/ 分次)**
- ▶ **低到中等风险: 44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)⁴**

¹参见放射技术原则 (RAD-A) 和讨论。

² Gowda RV, Henk JM, Mais KL, et al. Three weeks radiotherapy for T1 glottic cancer: the Christie and Royal Marsden Hospital Experience. Radiother Oncol 2003;68:105-111.

³ 如果剂量 > 70 Gy, 有些临床医生会认为应稍微调整分割剂量 (例如, 至少在某些治疗中, 应采用 <2.0 Gy/ 分次), 以尽量降低毒性。根据临床情况, 可增加 2-3 个剂量。

⁴ 在 3D -CRT 中建议采用 44-50 Gy, 随后采用计划的 IMRT, 或借助 IMRT 剂量绘画技术放射 54-63 Gy (取决于每次的剂量)。

⁵参见非鼻咽癌系统治疗原则 (SYST-A)。

⁶ 根据已公布的数据, 同步全身治疗/RT 最常用的方法是在 7 周内以 2.0 Gy/ 分次的常规分割剂量辐射, 通常在 7 周内完成 70 Gy 的辐射剂量, 同时每 3 周给予 100 mg/m² 的顺铂单一药剂; 根据“放射分割方案 (RTOG 0129), 进行 2-3 个化疗周期。(Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2010;363:24-35)。当使用卡铂和 5-FU 时, 则建议的方案是标准分割剂量加 3 个周期的化疗。[Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant hemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2012;13:145-153]。其他分次剂量大小 (如 1.8 Gy, 常规)、多药化疗、其他顺铂给药方案或调整分割加化疗均有效, 对最佳方法未形成统一意见。一般来说, 实施同步全身治疗/RT 会带来较高的毒性负担; 调整分割治疗或多药化疗可能会进一步增加毒性负担。对于任何全身治疗/RT 方法, 应密切关注已公布的关于特定化疗药物、剂量和给药计划的报告。应由经验丰富的团队执行全身治疗/RT, 并应进行大量支持性护理。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



放射治疗原则¹

术后:

RT 或同步全身治疗 /RT^{5,7-10}

- 手术切除和术后 RT 的最佳间隔时间是 ≤ 6 周。
- PTV
 - ▶ 高危: 阳性切缘等不良特征 (参见 [GLOT-3](#) 上的脚注 I)。
 - ◇ 60-66 Gy (2.0 Gy/ 分次); 周一到周五每天进行, 持续 6 到 6.5 周
 - ▶ 低至中度风险: 可疑的亚临床扩散的部位
 - ◇ 44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)

⁴

建议采用 IMRT 或 3D -CRT 。

¹参见放射技术原则 (RAD-A) 和讨论。

⁴在 3D-CRT 建议采用 44-50 Gy, 随后采用计划的 IMRT, 或借助 IMRT 剂量绘画技术放射 54-63 Gy (取决于每次的剂量)。

⁵参见非鼻咽癌系统治疗原则 (SYST-A)。

⁷Bernier J, Dommegge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350:1945-1952.

⁸Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350:1937-1944.

⁹Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). Head Neck 2005;27:843-850.

¹⁰Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:1198-1205.

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。

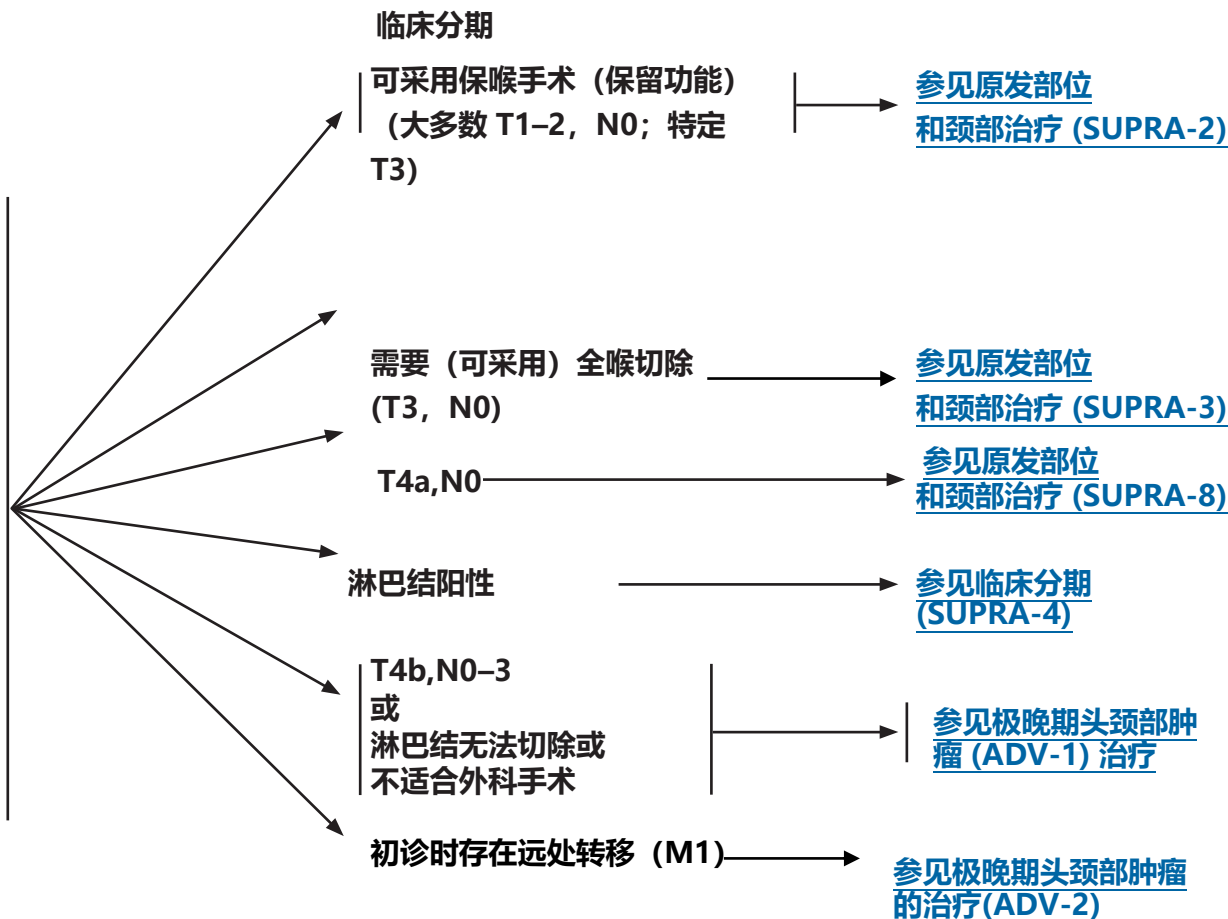
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



检查

- 病史和体检 (H&P)^{a,b} 包括完整的头颈部体检；临床需要的镜检和纤维镜检查
 - 原发部位活检或颈部FNA^c
 - 根据临床需要进行胸部 CT (平扫或增强)^d
 - 原发灶及颈部薄层经喉斜切角的增强CT和或MRI^d
 - 考虑行 FDG PET/CT^d
 - 内镜下EUA
 - 根据临床指征进行：
 - ▶ 麻醉前评估
 - ▶ 接受保留功能手术的患者进行肺功能测试
 - ▶ 对于特定的患者，考虑频闪喉镜
 - ▶ 牙科评估^e
 - ▶ 营养、言语和吞咽评估 / 治疗^f
 - ▶ 听力图
 - ▶ 戒烟咨询^a
 - ▶ 生育 / 生殖咨询^g
- 根据指征进行多学科咨询

临床分期



^a 病史和体检 (H&P) 应包括吸烟历史的记录和定量 (包年, pack years)。应建议所有目前吸烟者戒烟, 并建议已戒烟的吸烟者保持戒烟状态。更多戒烟支持信息, 请参见[戒烟 NCCN Guidelines](#) 中的“患者 / 医疗人员戒烟资源”。

^b 抑郁症筛查参见[压力管理 NCCN Guidelines](#)。

^c 对于这种情况下的初诊判断, 与基于触诊的FNA相比, 对囊性颈部淋巴结进行影像引导 (US 或 CT) 的穿刺活检, 诊断率更高。

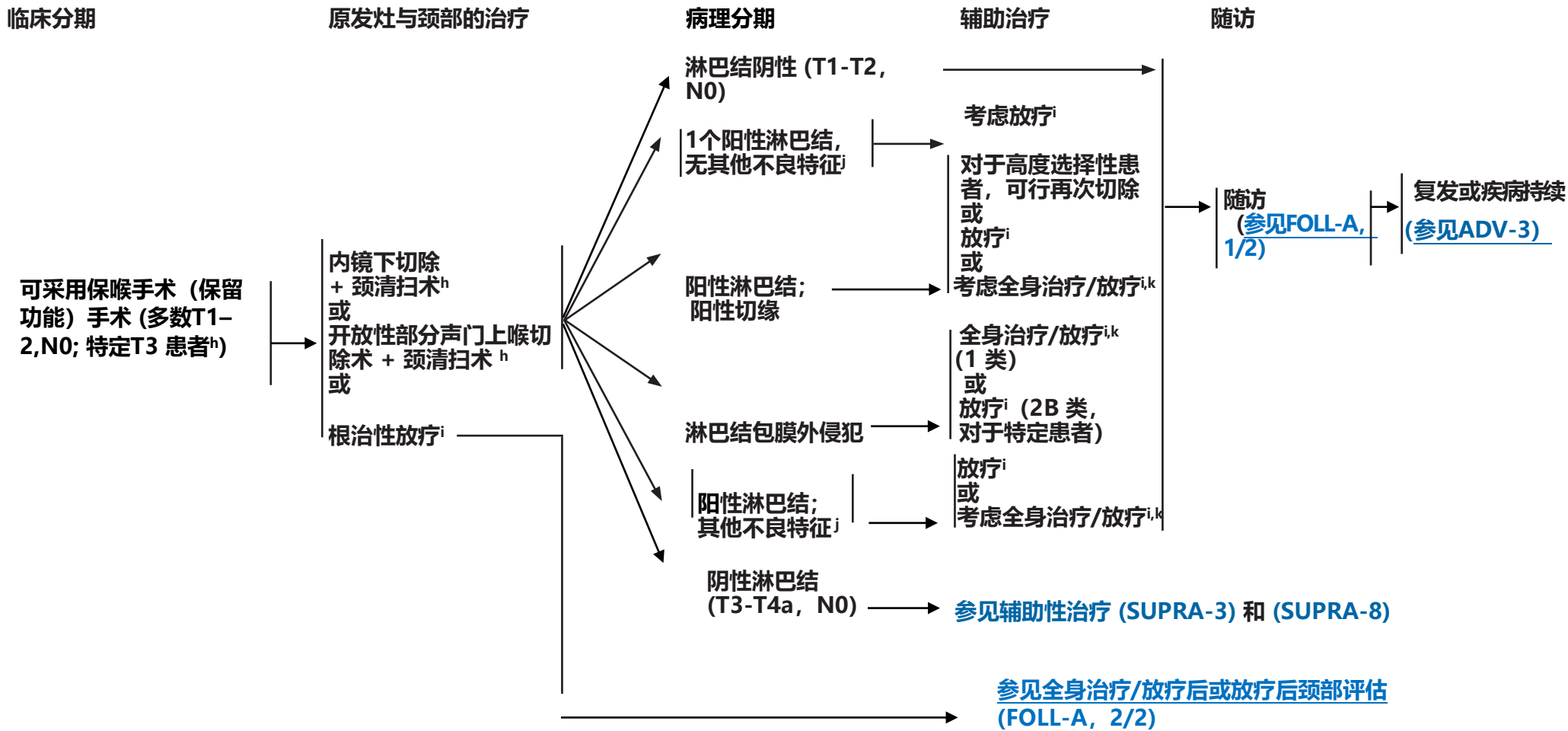
^d 参见[影像学原则 \(IMG-A\)](#)。

^e 参见[牙科评估与管理原则 \(DENT-A\)](#)。

^f 参见[营养原则: 营养管理和支持治疗 \(NUTR-A\)](#)。

^g 参见[青少年与青年肿瘤 NCCN Guidelines](#) 中的“生育和生殖内分泌考量”。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



^h 参见外科治疗原则 (SURG-A)。

ⁱ 参见放射治疗原则 (SUPRA-A)。

^j 不良特征: 淋巴结包膜外侵犯、阳性切缘、近切缘、原发灶分期pT3 pT4、淋巴结分期pN2 pN3、神经浸润、血管浸润、淋巴脉管浸润 (参见讨论)。

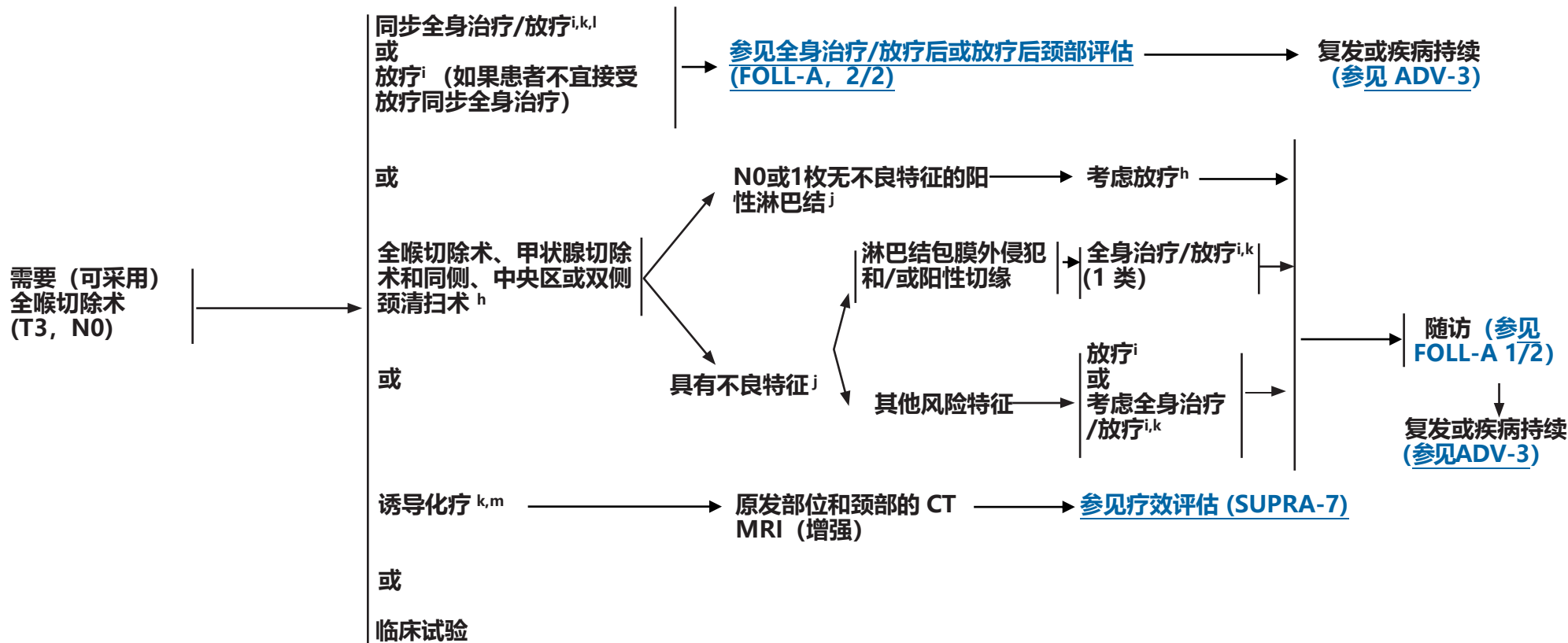
^k 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
 临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

临床分期

原发灶与颈部的治疗

辅助治疗



^h 参见外科治疗原则 (SURG-A)。

ⁱ 参见放射治疗原则 (SUPRA-A)。

^j 不良特征：淋巴结包膜外侵犯、阳性切缘、近切缘、原发灶分期pT3 pT4、淋巴结分期pN2 pN3、神经浸润、血管浸润、淋巴脉管浸润 (参讨论)。

^k 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

^l 当采用同步全身治疗/放疗时，首选药物是顺铂 (1类证据)。参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

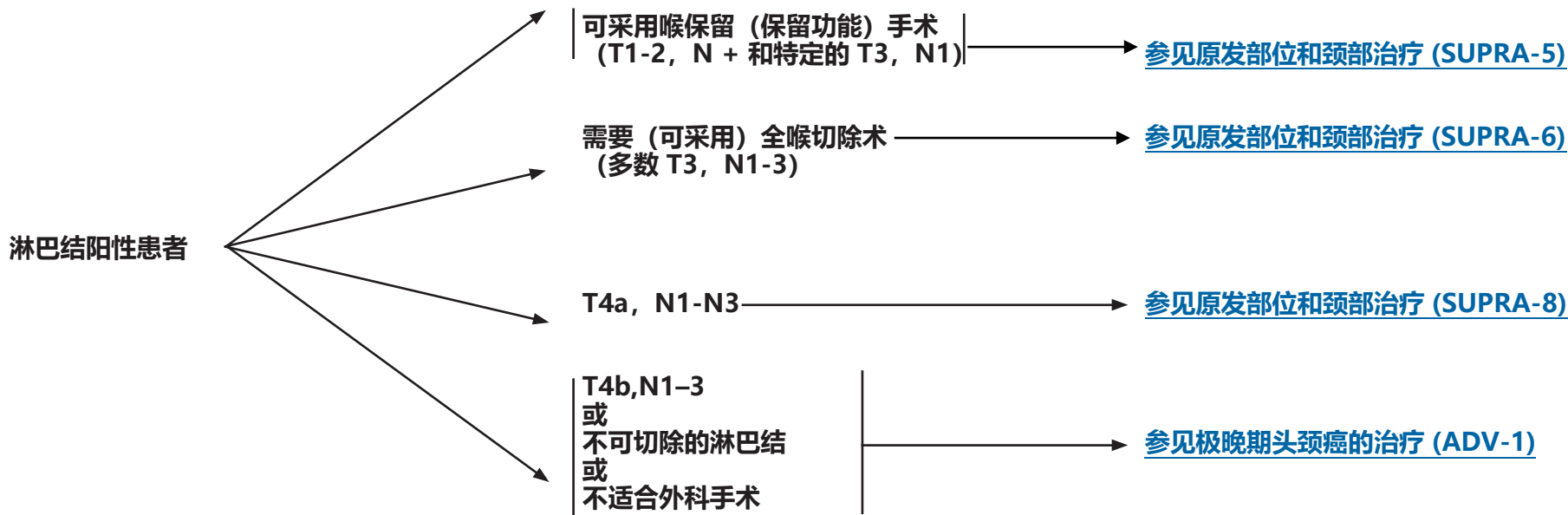
^m 参见关于诱导化疗的讨论。

SUPRA-3

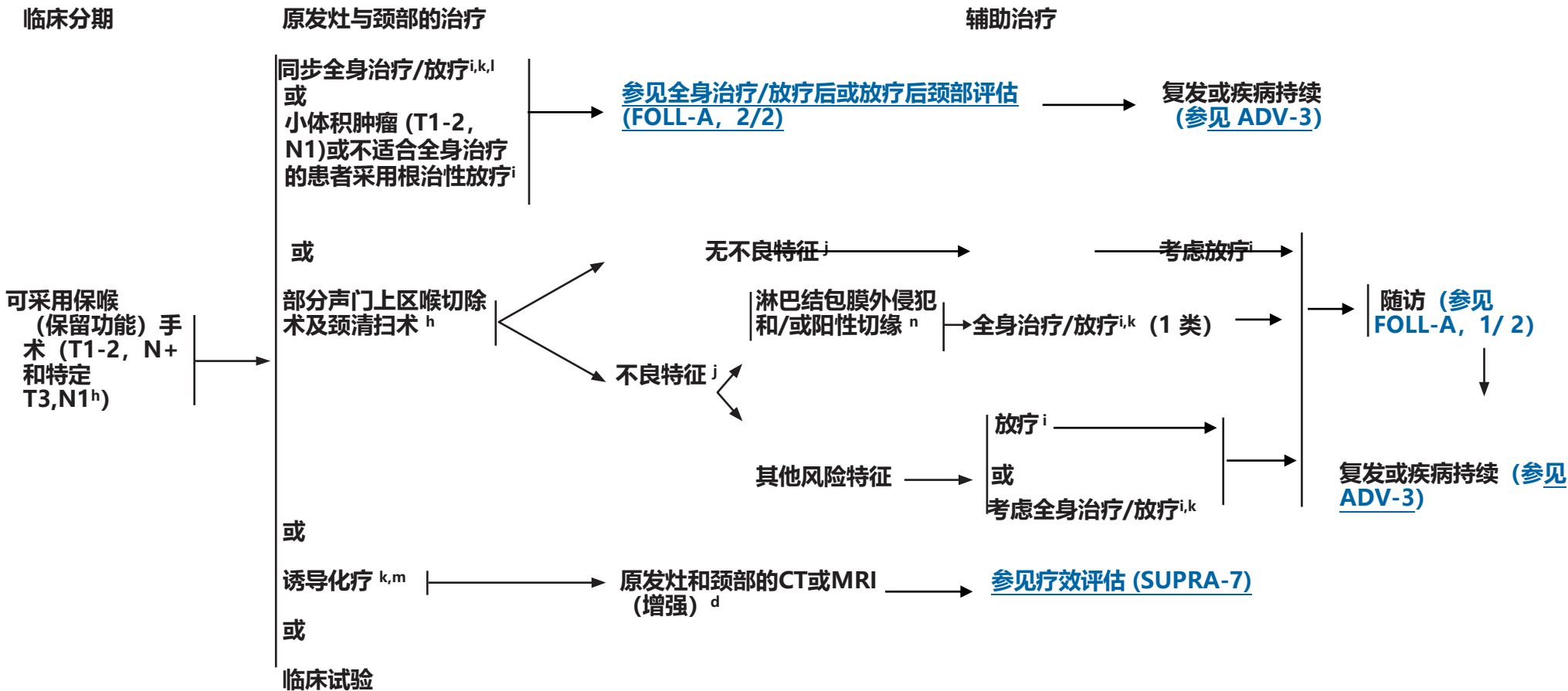
注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



临床分期



注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



^d 参见影像检查原则 (IMG-A)。

^h 参见外科治疗原则 (SURG-A)。

ⁱ 参见放射治疗原则 (SUPRA-A)。

^j 不良特征：淋巴结包膜外侵犯、阳性切缘、近切缘、原发灶分期pT3 pT4、淋巴结分期pN2 pN3、神经浸润、血管浸润、淋巴脉管浸润 (参见讨论)。

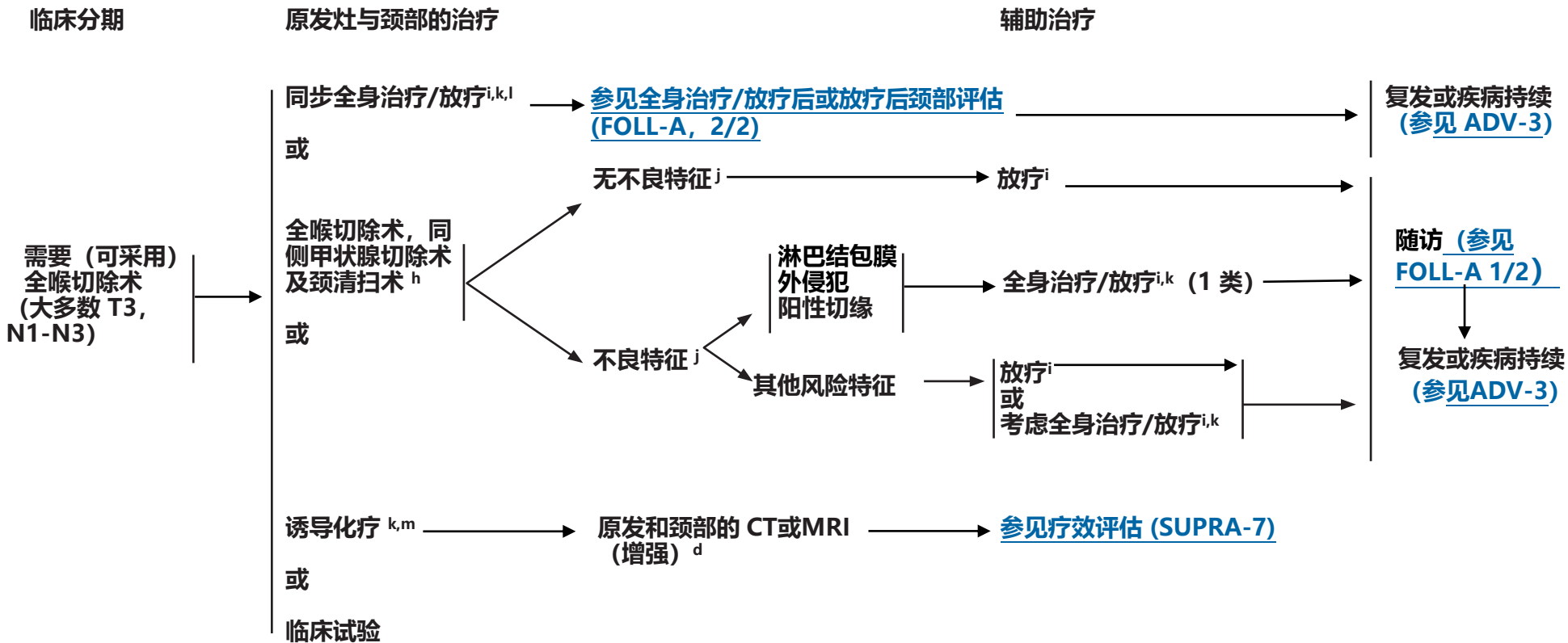
^k 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

^l 当采用同步全身治疗/放疗时，首选药物是顺铂 (1类)。参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

^m 参见关于诱导化疗的讨论。

ⁿ 对于经高度选择的患者，如果有希望通过再次切除来避免潜在的后续化疗，则行再次切除 (如果阴性切缘可以在不进行全喉切除的情况下实现)。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



^d 参见影像检查原则 (IMG-A)。

^h 参见外科治疗原则 (SURG-A)。

ⁱ 参见放射治疗原则 (SUPRA-A)。

^j 不良特征: 淋巴结包膜外侵犯、阳性切缘、近切缘、原发灶分期pT3 pT4、淋巴结分期pN2 pN3、神经浸润、血管浸润、淋巴脉管浸润 (参见讨论)。

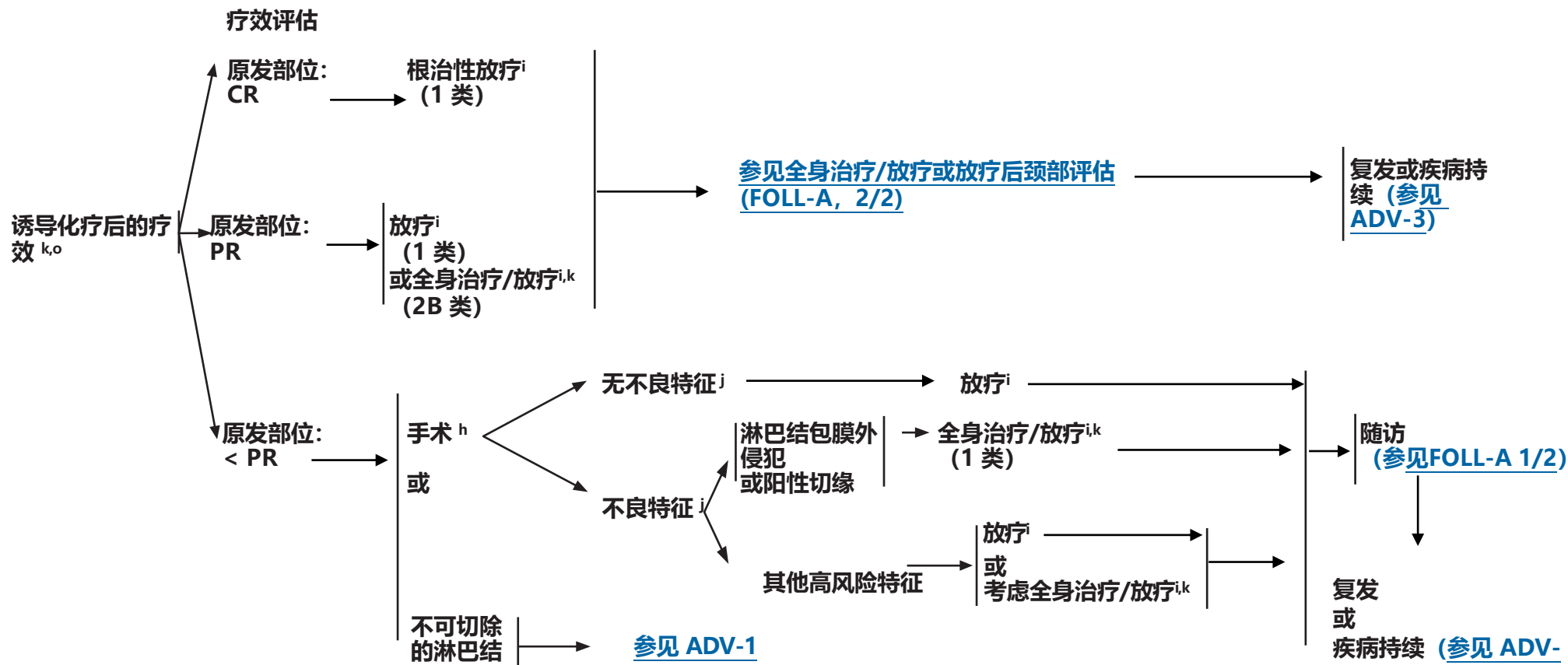
^k 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

^l 当采用同步全身治疗/放疗时, 首选药物是顺铂 (1类)。参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

^m 参见关于诱导化疗的讨论。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



^h 参见外科治疗原则 (SURG-A)。

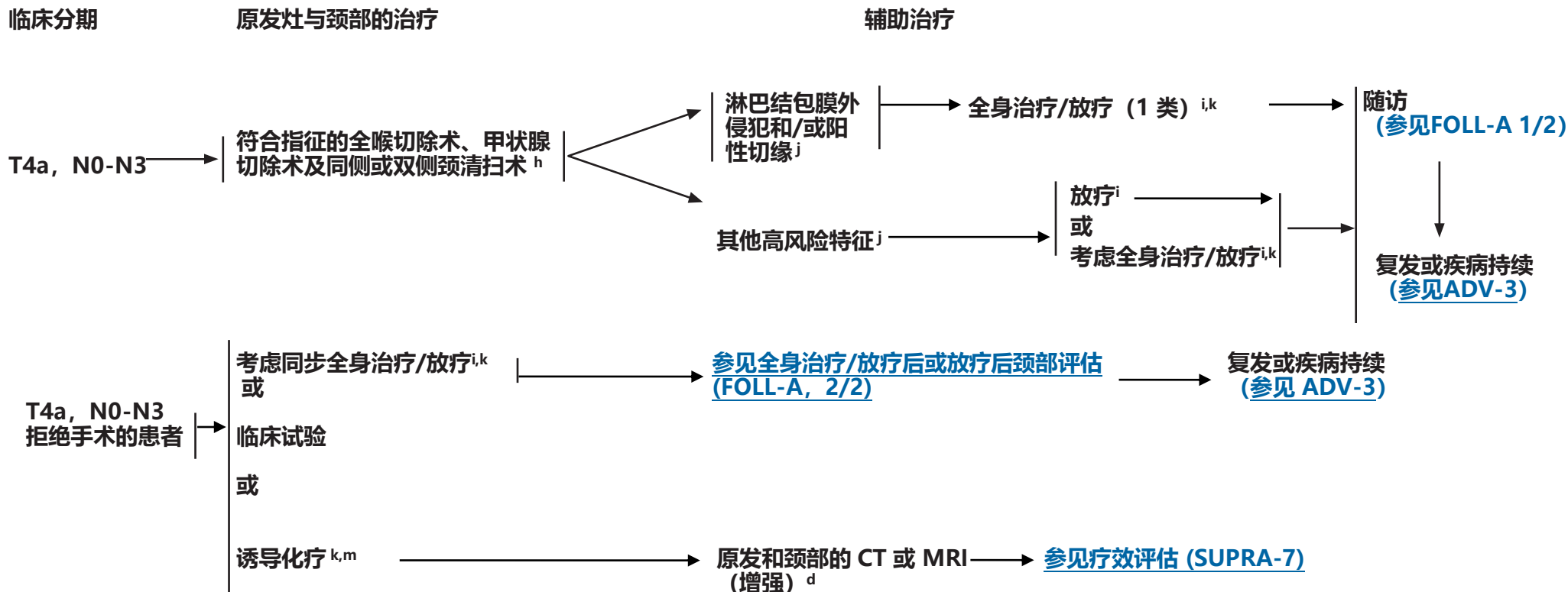
ⁱ 参见放射治疗原则 (SUPRA-A)。

^j 不良特征: 淋巴结包膜外侵犯、阳性切缘、近切缘、原发灶分期pT3 pT4、淋巴结分期pN2 pN3、神经浸润、血管浸润、淋巴脉管浸润 (参见讨论)。

^k 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

^o 在随机临床试验中, 在 2~3个周期后进行疗效评估。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
 临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



^d 参见影像学原则 (IMG-A)。

^h 参见外科治疗原则 (SURG-A)。

ⁱ 参见放射治疗原则 (SUPRA-A)。

^j 不良特征：淋巴结包膜外侵犯、阳性切缘、近切缘、原发性灶分期pT3 pT4、淋巴结分期pN2 pN3、神经浸润、血管浸润、淋巴脉管浸润 (参见讨论)。

^k 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

^m 参见关于诱导化疗的讨论。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

放射治疗原则¹

根治性： 单纯放疗

- T1-3, N0-1: 66-70 Gy 常规放疗 (2.0 Gy/ 分次)²
- PTV

- ▶ 高危：原发肿瘤和累及的淋巴结（包括原发部位和高危引流区淋巴结局部的亚临床浸润）
 - ◇ 分割：66 Gy (2.2 Gy/ 分次) 至 70 Gy (2.0 Gy/ 分次)；周一到周五，每天进行，6 到 7 周内完成³
 - ◇ 同步加量加速放疗：
 - 72 Gy/6 周 (1.8 Gy/ 分次，大野；在最后的 12 个治疗日内，每天增加一次 1.5 Gy 的加量照射
 - 66-70 Gy (2.0 Gy/ 分次；每周 6 分次加速治疗)
 - ◇ 超分割治疗：79.2-81.6 Gy/7 周 (1.2 Gy/ 分次，每日两次)
- ▶ 低到中危：可疑的亚临床侵犯部位
 - ◇ 44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)⁴

同步全身治疗/放疗：^{5,6}

- PTV
 - ▶ 高危：一般为 70 Gy (2.0 Gy/ 分次)
 - ▶ 低到中等危和低危：44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)⁴

建议采用 IMRT 或三维适形放疗。采用质子治疗是热门研究领域。当以光子为基础的治疗不能满足正常组织的剂量限制时，可以考虑质子治疗。

¹ 参见放疗技术原则 (RAD-A) 和讨论。

² 对于特定 T1-2, N0 肿瘤，可采用加速分割。

³ 剂量 > 70 Gy 时，一些临床医生认为应对分割剂量稍做调整（例如，至少在某些情况下，应采用 < 2.0 Gy/ 分次），以尽量降低毒性。根据临床实际情况，可增加 2-3 个分次剂量。

⁴ 建议采用三维适形技术，44-50 Gy，序贯 IMRT 计划设计，或采用 IMRT 剂量雕刻，54-63 Gy（取决于单次剂量）。

⁵ 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

⁶ 根据已发表的数据，同步全身治疗/放疗最常用的方法是采用 2.0 Gy/分次的常规分割剂量，在 7 周内完成 70 Gy 的标准剂量，同步给予每 3 周一次的 100mg/m² 顺铂单药；根据放射分割方案给予 2~3 周期的化疗 (RTOG) (Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2010;363:24-35)。当使用卡铂和 5-FU 时，建议的化疗方案是标准分割剂量联合 3 个周期的化疗 [Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2012;13:145-153]。其他分次剂量（如 1.8 Gy，常规放疗）、多药化疗、其他顺铂给药方案，或其他分割方式联合化疗均有效，最佳方法尚未形成统一意见。一般来说，实施同步全身治疗/放疗会带来较高的毒性负担；调整分割治疗或多药化疗可能会进一步增加毒性负担。对于任何全身治疗/放疗模式，应密切关注已报道的关于这些化疗药物、剂量和给药计划的报道。全身治疗/放疗应由经验丰富的团队开展，并应包括充分的支持治疗。

注：除特殊标注外，所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验，因此特别鼓励参加临床试验。

SUPRA-A
1/2



放射治疗原则¹

术后：

放疗或同步全身治疗/放疗^{5,7-10}

- 手术切除和术后放疗的间隔时间尽可能 ≤ 6 周。
- PTV
 - ▶ 高危：阳性切缘等不良特征（参见 [SUPRA-3](#) 上的脚注 j）。
 - ◇ 60-66 Gy (2.0 Gy/ 分次)；周一到周五每天进行，6 到 6.5 周内完成
 - ▶ 中低危：疑似亚临床侵犯的部位
 - ◇ 44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)⁴

建议采用 IMRT 或三维适形放疗。采用质子治疗是热门研究领域。当以光子为基础的治疗不能满足正常组织的剂量限制时，可以考虑质子治疗。

¹ 参见放疗技术原则 (RAD-A) 和讨论。

⁴ 建议采用三维适形技术，44-50 Gy，序贯 IMRT 计划设计，或采用 IMRT 剂量雕刻，54-63 Gy（取决于单次剂量）。

⁵ 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

⁷ Bernier J, Dornge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350:1945-1952.

⁸ Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350:1937-1944.

⁹ Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). Head Neck 2005;27:843-850.

¹⁰ Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:1198-1205.



检查

- 病史和体检 (H&P)^{a,b} 包括完整的头颈检查；临床需要的鼻内窥镜检查
- 颅底和颈部增强CT或增强 MRI^c
- 根据临床指征进行：
 - ▶ 胸部CT (平扫或增强)^c
 - ▶ 考虑行FDG PET/CT^c
 - ▶ 牙科评估^d
 - ▶ 营养、言语和吞咽评估 / 治疗^e
 - ▶ 戒烟咨询^a
 - ▶ 生育 / 生殖咨询^f

根据指征进行多学科咨询

活检^g

病理

- 鳞状细胞癌
- 腺癌
- 小唾液腺肿瘤^h
- 嗅神经母细胞瘤
- 未分化癌 (鼻窦未分化癌 [SNUC]、小细胞或鼻窦神经内分泌癌 [SNEC])

黏膜恶性黑色素瘤 (参见 NCCN Guidelines 黏膜黑色素瘤 MM-1)

肉瘤 (参见 NCCN Guidelines 软组织肉瘤)

淋巴瘤 (参见 NCCN Guidelines B细胞淋巴瘤和T细胞淋巴瘤)

初诊
T1-T4 M0 疾病参见主要治疗
(ETHM-2)不完全切除后诊断
(如息肉切除术)参见主要治疗
(ETHM-3)

初诊转移(M1)

参见极晚期头颈癌的治疗(ADV-2)

^a 病史和体检 (H&P) 应包括吸烟历史的记录和定量 (包年, pack years)。应建议所有目前吸烟者戒烟, 并建议已戒烟的吸烟者保持戒烟状态。更多戒烟支持信息, 请参见戒烟指南 NCCN Guidelines 中的“患者 / 医疗人员戒烟资源”。

^b 抑郁症筛查 (参见 NCCN Guidelines 压力管理)。

^c 参见影像学原则 (IMG-A)。

^d 参见牙科评估与管理原则 (DENT-A)。

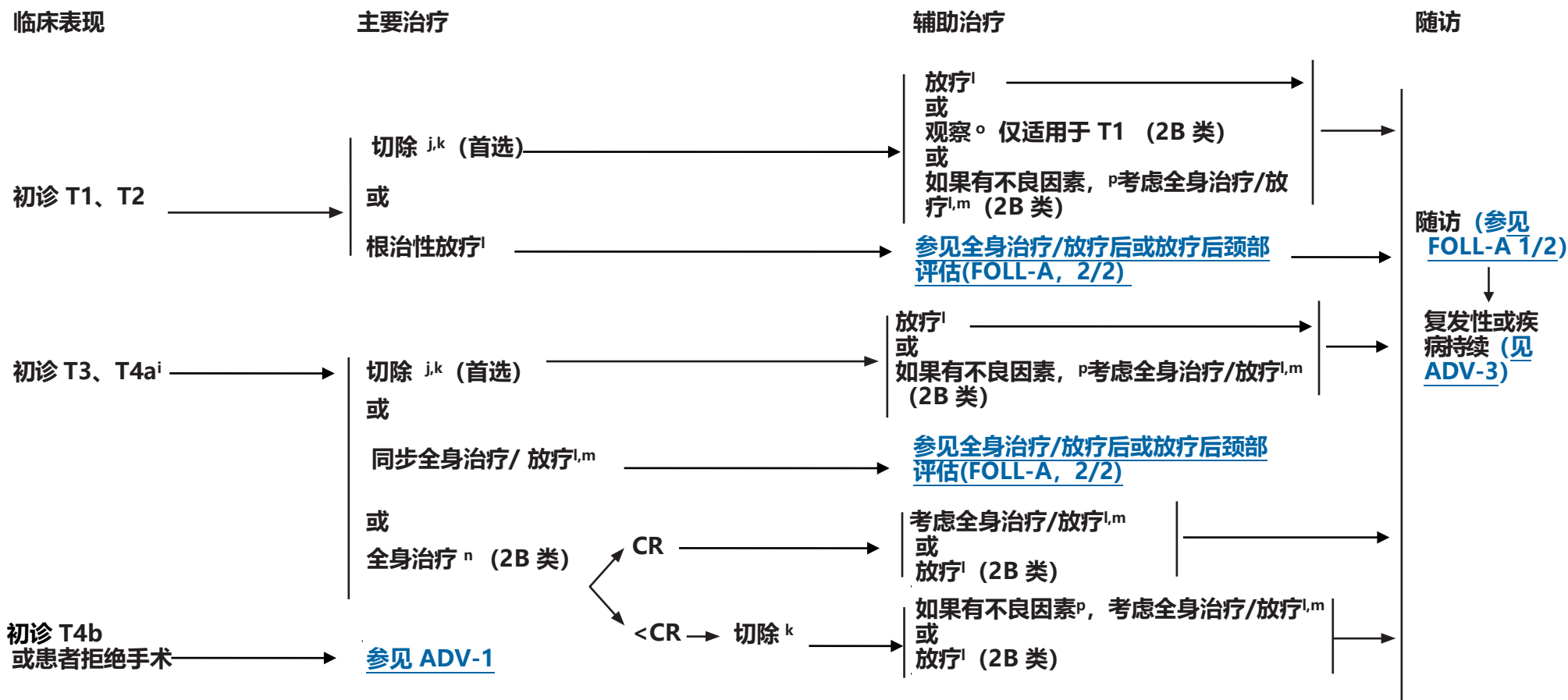
^e 参见营养原则: 营养管理和支持治疗 (NUTR-A)。

^f 参见青少年和年轻成人肿瘤 NCCN GUIDELINES 中的生育和生殖内分泌考量。

^g 对于这种情况下的初诊判断, 与基于触诊的FNA相比, 对囊性颈部淋巴结进行影像引导 (US 或 CT) 的穿刺活检, 诊断率更高。

^h 另参见 唾液腺肿瘤 NCCN GUIDELINES (SALI-1)

ⁱ 对于具有神经内分泌特征的 SNUC、小细胞、高级别嗅神经母细胞瘤, 或SNEC组织类型, 全身治疗应是整体治疗的一部分。考虑参加临床试验, 并转诊到擅长这类疾病的大型医疗中心。参见SYST-A。



ⁱ 对于具有神经内分泌特征的 SNUC、小细胞、高级别嗅神经母细胞瘤, 或 SNEC 组织类型, 全身治疗应是整体治疗的一部分。考虑参加临床试验, 并转诊到擅长这类疾病的大型医疗中心。参见 [SYST-A](#)。

^j N+ 颈部病变在筛窦肿瘤中并不常见, 一旦出现, 需要进行颈清扫术和基于风险评估的恰当的辅助治疗。

^k 参见 [外科治疗原则 \(SURG-A\)](#)。

^l 参见 [放射治疗原则 \(ETHM-A\)](#)。小唾液腺肿瘤, 参见 [SALI-A](#)。

^m 参见 [非鼻咽癌全身治疗原则 \(SYST-A\)](#)。

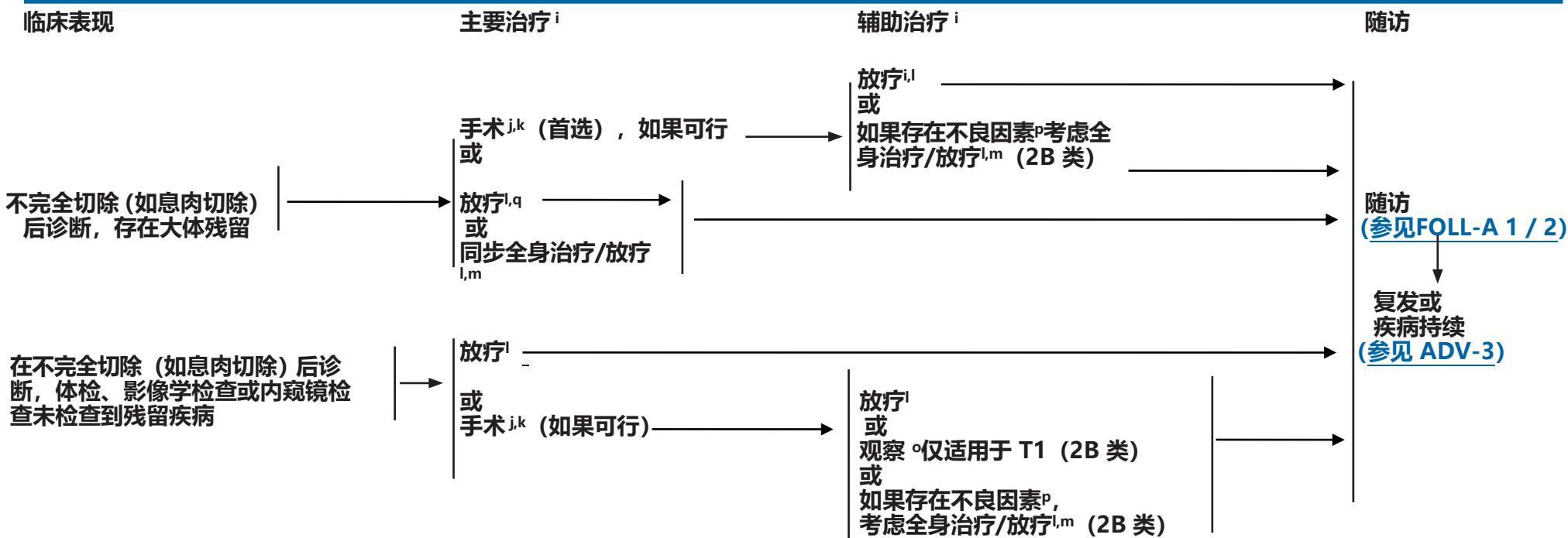
ⁿ 初诊的 T3、T4a 期筛窦肿瘤的主要全身治疗方案, 包括依托泊苷/ 顺铂 (2B 类证据) 或多西他赛 / 顺铂 / 氟尿嘧啶 (2B 类证据)。

^o 病理特征: 阴性切缘, 较好的组织学类型 (包括低级别), 不沿筛板或眶内侧壁分布, 无神经侵犯或淋巴管血管侵犯。

^p 不良特征包括阳性切缘, 近切缘 (肿瘤邻近筛板和/或眼眶内侧壁), 不良的组织学类型 (高级别、腺样囊性癌), 颅内和/或眶内侵犯, 肿瘤位于筛板, 眶内壁, 神经侵犯和淋巴管血管侵犯。 (参见 [讨论](#))

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
 临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

ETHM-2



ⁱ 对于具有神经内分泌特征的 SNUC、小细胞、高级别嗅神经母细胞瘤, 或SNEC组织类型, 全身治疗应是整体治疗的一部分。考虑参加临床试验, 并转诊到擅长这类疾病的大型医疗中心。参见SYST-A。

^j N+ 颈部病变在筛窦肿瘤中并不常见, 一旦出现, 需要进行颈清扫术和基于风险评估的恰当的辅助治疗。

^k 参见外科治疗原则 (SURG-A)。

^l 参见放射治疗原则 (ETHM-A)。小唾液腺肿瘤, 参见 SALI-A。

^m 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

^o 病理特征: 阴性切缘, 较好的组织学类型 (包括低级别), 不沿筛板或眶内侧壁分布, 无神经侵犯或淋巴管血管侵犯。

^p 不良特征包括阳性切缘, 近切缘 (肿瘤邻近筛板和/或眼眶内侧壁), 不良的组织学类型 (高级别、腺样囊性癌), 颅内和/或眶内侵犯, 肿瘤位于筛板, 眶内壁, 神经侵犯和淋巴管血管侵犯。(参见讨论)。

^q 放疗是治疗鳞状细胞癌微小残留的一种选择。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

放射治疗原则¹根治性：
单纯放疗
• PTV

- ▶ 高危：原发肿瘤和累及的淋巴结（包括原发部位和高危引流区淋巴结局部的亚临床浸润）
 - ◇ 分割：
 - 66 Gy (2.2 Gy/ 分次) 至 70-70.2 Gy (1.8-2.0 Gy/ 分次)；周一到周五，每天进行，6 到 7 周内完成^{2,3}
 - 同步加量加速放疗：
 - 72 Gy/6 周 (2 Gy 每天1次，然后 1.8 Gy/ 分次，大野；在最后 12 个治疗日内，每天增加一次 1.5 Gy 的加量照射)
 - 66-70 Gy (2.0 Gy/ 分次；每周6 分次加速治疗)
 - 超分割治疗：81.6 Gy/7 周 (1.2 Gy/ 分次，每日两次)
- ▶ 中低危：可疑的亚临床侵犯部位
 - ◇ 44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)^{4,5}

同步全身治疗/放疗：⁶

- PTV
 - ▶ 高危：通常 70-70.2 Gy (1.8-2.0 Gy/ 分次)；周一到周五，每天进行，7 ~8 周内完成²
 - ▶ 中低危：44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)^{4,5}

术后：

放疗或同步全身治疗/放疗⁶

- 手术切除和术后放疗的间隔时间尽可能 ≤ 6 周
- PTV
 - ▶ 高危：阳性切缘等不良特征⁷
 - ◇ 60-66 Gy (1.8-2.0 Gy/ 分次)，周一到周五，每天进行，6 到 6.5 周内完成²
 - ▶ 中低危：可疑的亚临床侵犯部位
 - ◇ 44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)^{4,5}

对于上颌窦或副鼻窦 / 筛窦肿瘤，建议采用 IMRT 或质子治疗，以尽可能减少重要器官的受照剂量。

¹ 参见放射技术原则 (RAD-A) 和讨论。

² 鼻窦区域的放疗，应注意避开关键的神经结构；因此，可考虑 1.8 Gy/ 分次的分割剂量。

³ 剂量 > 70 Gy 时，一些临床医生认为应对分割剂量稍做调整（例如，至少在某些情况下，应采用 < 2.0 Gy/ 分次），以尽量降低毒性。根据临床实际情况，可增加 2-3 个分次剂量。

⁴ 建议采用三维适形技术，44-50 Gy，序贯 IMRT 计划设计，或采用 IMRT 剂量雕刻，54-63 Gy（取决于单次剂量）。

⁵ 各机构对可疑亚临床侵犯部位的治疗并不一致。(Le QT, Fu KK, Kaplan MJ, et al. Lymph node metastasis in maxillary sinus carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:541-549.)

⁶ 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

⁷ 不良特征包括阳性切缘，近切缘（肿瘤邻近筛板和/或眼眶内侧壁），不良的组织学类型（高级别、腺样囊性癌），颅内和/或眶内侵犯，肿瘤位于筛板，眶内壁，神经侵犯和淋巴管血管侵犯。（参见讨论）。

注：除特殊标注外，所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验，因此特别鼓励参加临床试验。

ETHM-A

检查

- 病史和体检 (H&P)^{a,b} 包括完整的头颈检查; 临床需要的鼻内窥镜检查
- 完整的头颈增强 CT 和 / 或增强 MRI^c

- 根据临床指征进行:
 - ▶ 胸部 CT (有或无增强)^c
 - ▶ 可考虑 FDG PET/CT^c
 - ▶ 口腔科 / 口腔修复评估^d
 - ▶ 营养、言语和吞咽评估 / 治疗^e
 - ▶ 戒烟咨询^a
 - ▶ 生育 / 生殖咨询^f

根据指征进行多学科讨论

病理

- 鳞状细胞癌
- 腺癌
- 小唾液腺肿瘤^h
- 神经母细胞瘤
- 未分化癌 (SNUC、小细胞或 SNEC)ⁱ

黏膜黑色素瘤
(参见 [NCCN Guidelines 黏膜黑色素瘤 MM-1](#))

肉瘤
(参见 [NCCN Guidelines 软组织肉瘤](#))

淋巴瘤
(参见 [NCCN Guidelines B细胞淋巴瘤和T细胞淋巴瘤](#))

活检^g

T1-2,N0
所有病理类型

参见[主要治疗 \(MAXI-2\)](#)

T3-4a,N0;
T1-4a, N+
所有病理类型

参见[主要治疗 \(MAXI-3\)](#)

T4b,N0-3
[1\)治疗](#)

参见[极晚期头颈癌 \(ADV-](#)

[初诊远处转移治疗](#)

参见[极晚期头颈癌 \(ADV-2\)](#)

^a 病史和体检 (H&P) 应包括吸烟史的记录和数量 (每年吸烟包数)。应建议所有吸烟者戒烟, 并建议已戒烟者保持禁烟状态。有关其他戒烟支持, 请参见[戒烟 NCCN Guidelines](#) 中的“患者 / 医疗服务提供者戒烟资源”。

^b 抑郁症筛查 (参见[压力管理 NCCN Guidelines](#))。

^c 参见[影像学原则 \(IMG-A\)](#)。

^d 参见[牙科评估与管理原则 \(DENT-A\)](#)。

^e 参见[营养原则: 管理和支持性护理 \(NUTR-A\)](#)。

^f 参见[青少年和年轻成人肿瘤 \(AYA\) NCCN Guidelines](#) 中的生育和生殖内分泌。

^g 活检:

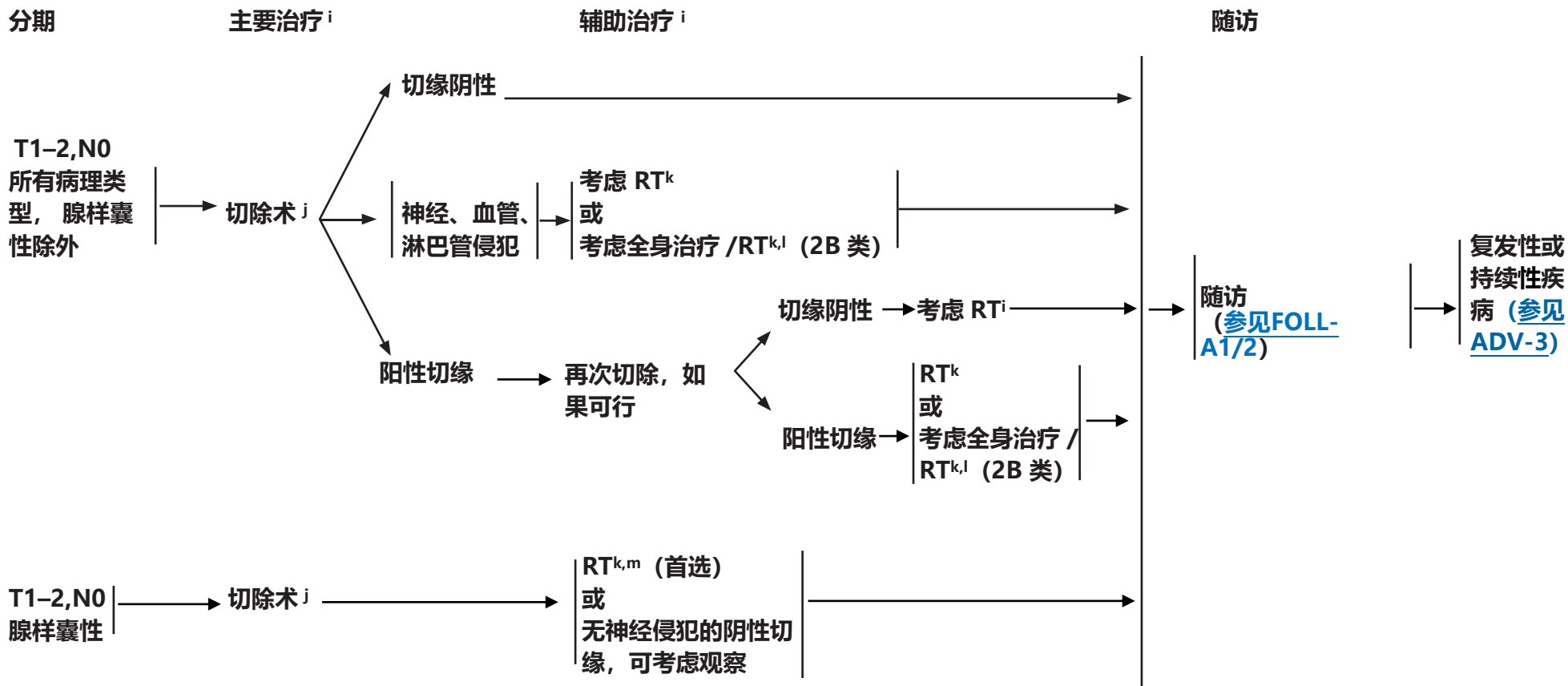
- 首选是经鼻活检。
- 可以接受穿刺活检。避免尖牙窝穿刺或 Caldwell-Luc 手术。

^h 另见 [唾液腺肿瘤 \(SALI-1\) NCCN Guidelines](#)。

ⁱ 对于具有神经内分泌特征的 SNUC、小细胞、高级别嗅神经母细胞瘤或 SNEC, 全身治疗应是整体治疗的一部分。可考虑临床试验, 以及转诊至专科医院。参见 [SYST-A](#)。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

MAXI-1



ⁱ 对于具有神经内分泌特征的 SNUC、小细胞、高级别嗅神经母细胞瘤或 SNEC，全身治疗应是整体治疗的一部分。可考虑临床试验，以及转诊至专科医院。参见SYST-A。

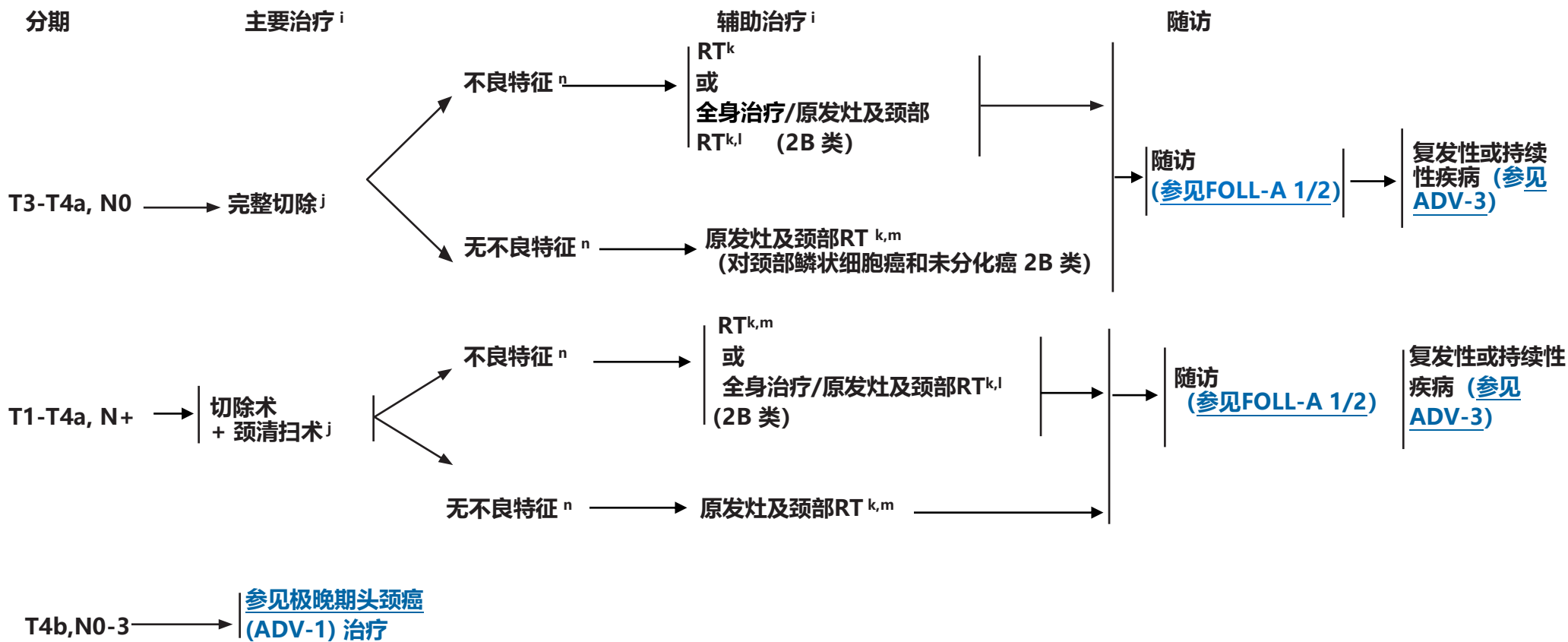
^j 参见手术原则 (SURG-A)。

^k 参见放射治疗原则 (MAXI-A)。

^l 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

^m 腺样囊性肿瘤和小唾液腺肿瘤，参见SALI-A。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



ⁱ 对于具有神经内分泌特征的 SNUC、小细胞、高级别嗅神经母细胞瘤或 SNEC，全身治疗应是整体治疗的一部分。可考虑临床试验，以及转诊至专科医院。参见SYST-A。

^j 参见手术原则 (SURG-A)。

^k 参见放射治疗原则 (MAXI-A)。

^l 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

^m 腺样囊性肿瘤和小唾液腺肿瘤，参见SALI-A。

ⁿ 不良特征包括阳性切缘、近切缘、或淋巴结包膜外侵 (参见讨论)。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



**根治性：
单纯放疗**
• PTV

▶ **高危区：原发肿瘤和累及的淋巴结（包括原发部位的亚临床病灶和高危的淋巴引流区）**

◇ **分割剂量：**

– 66 Gy (2.2 Gy/ 分次) 至 70-70.2 Gy (1.8-2.0 Gy/ 分次) ，周一到周五每天进行，6 到 7 周^{2,3}

– **同期加量加速分割放疗：**

▪ 72 Gy/6 周 (2 Gy/ 天，然后 1.8 Gy/ 分次，大野照射；每天增加 1.5 Gy 在最后12次放疗)

▪ 66-70 Gy (2.0 Gy/ 分次；6 分次 / 周)

– **超分割放疗：81.6 Gy/7 周 (1.2 Gy/ 分次，每日两次)**

▶ **低到中危区：可疑亚临床扩散部位**

◇ **44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)^{4,5}**

同步全身治疗 /RT：⁶

• PTV

▶ **高危区：通常 70-70.2 Gy (1.8-2.0 Gy/ 分次) ；周一到周五每天进行，持续 7 周²**

▶ **低到中危区：44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)^{4,5}**

放射治疗原则¹

术后：

RT 或同步全身治疗 /RT⁶

• **手术切除和术后 RT 的最佳间隔时间是 ≤ 6 周**

• PTV

▶ **高危区：不良预后因素如阳性切缘（参见MAXI-3 上的脚注 n）**

◇ **60-66 Gy (1.8-2.0 Gy/ 分次) ，周一到周五每天进行，6 到 6.5周²**

▶ **低至中危区：可疑亚临床扩散的部位**

◇ **44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)^{4,5}**

对于上颌窦或副鼻窦 / 筛窦肿瘤，建议采用 IMRT 或质子治疗，以尽可能减少对关键部位的剂量。

¹ 参见[放射技术原则 \(RAD-A\)](#) 和[讨论](#)。

² 在副鼻窦区，应注意保护关键的神经结构；因此，可考虑 1.8 Gy/ 分次。

³ 如果剂量 > 70 Gy，部分临床医生建议对分割剂量稍作调整（例如，在某些治疗中，应采用 < 2.0 Gy/ 分次）以尽量降低毒性。根据临床情况，可增加 2-3 个剂量。

⁴ 建议序贯 IMRT (44–50 Gy)，或用 IMRT 勾画技术给予剂量 54–63 Gy（取决于每次的分割剂量）。

⁵ 各机构对可疑亚临床扩散部位的治疗并不一致。(Le QT, Fu KK, Kaplan MJ, et al. Lymphnode metastasis in maxillary sinus carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:541-549; and Jeremic B, Nguyen-Tan PF, Bamberg M. Elective neck irradiation in locally advanced squamous cell carcinoma of the maxillary sinus: a review. J Cancer Res Clin Oncol 2002;128:235-238.)

⁶ 参见[非鼻咽癌全身治疗原则 \(SYST-A\)](#)。

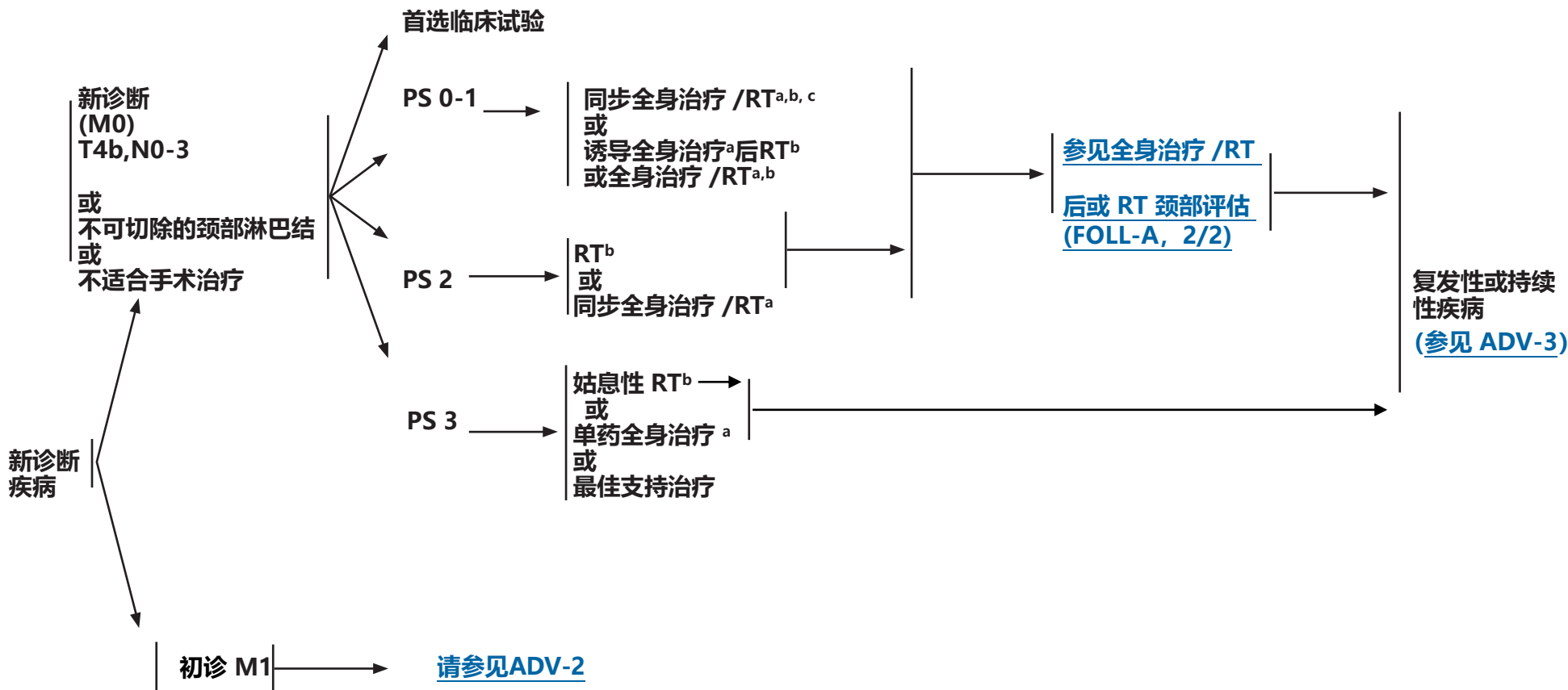
注:除特殊标注外，所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验，因此特别鼓励参加临床试验。

MAXI-A



诊断

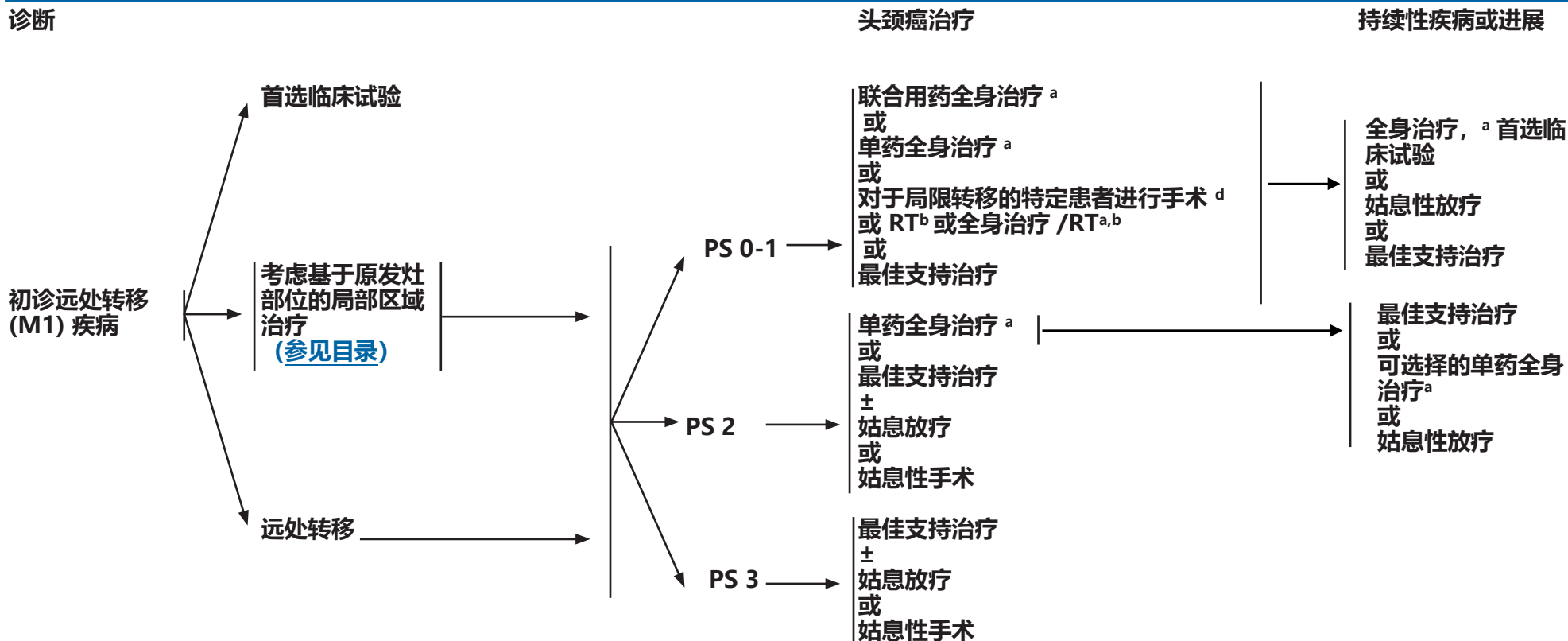
头颈癌治疗



PS = 体能状态
(Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG])

^a 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。
^b 参见放射治疗原则 (ADV-A)。
^c 当采用同步全身治疗 /RT 时，首选药物是顺铂 (1 类)。参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

注:除特殊标注外，所有推荐均为 2A 类。
 临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验，因此特别鼓励参加临床试验。



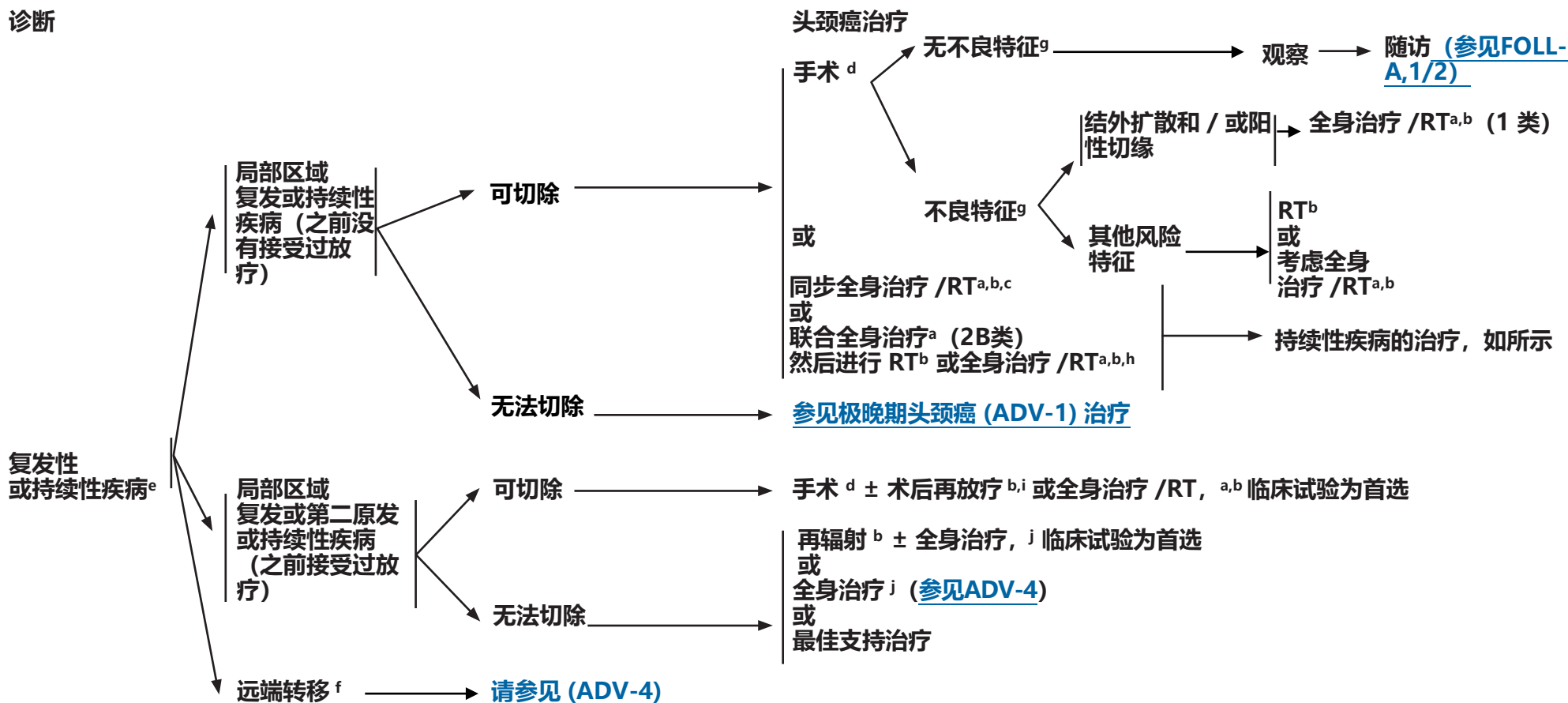
^a 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

^b 参见放射治疗原则 (ADV-A)。

^d 参见手术治疗原则 (SURG-A)。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

诊断



^a 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

^b 参见放射治疗原则 (ADV-A)。

^c 当采用同步全身治疗/RT 时, 首选药物是顺铂 (1 类)。参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

^d 参见手术原则 (SURG-A)。

^e 考虑下一代测序 (NGS) 基因组分析用于生物标志物的识别。

^f 考虑姑息性 RT, 如临床需要 (如骨转移) (参见 RAD-A)。

^g 不良特征: 结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT3 或 pT4 原发、pN2 或 pN3 淋巴结疾病、嗜神经侵袭、血管侵袭、淋巴侵袭 (参见讨论)。

^h 可考虑将联合全身治疗后 RT 或全身治疗/RT 用于细胞减灭术或对 症治疗, 然后按指示进行局部治疗。

ⁱ 再辐射治疗应局限于高选择性的患者群体 (Janot F, et al. J Clin Oncol 2008;26:5518-5523)。

^j 参见参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A) 或参见鼻咽癌的全身治疗 (NASO-B)。

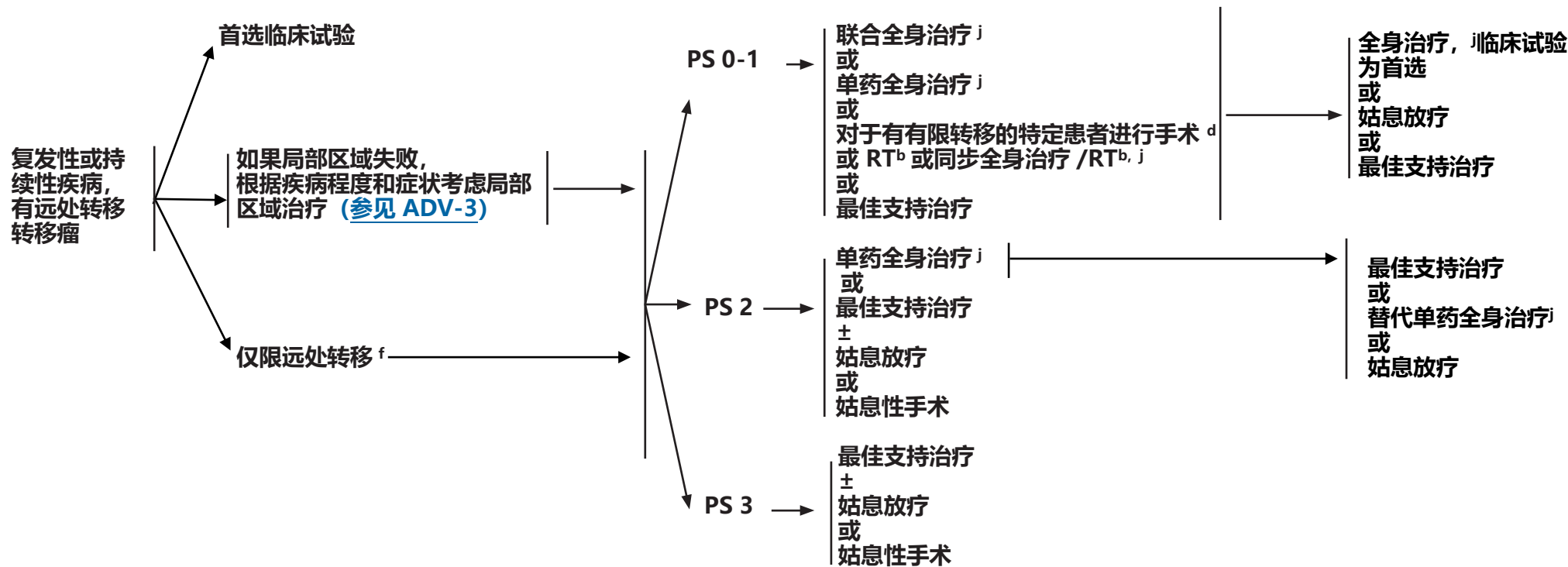
注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



诊断

治疗

持续性疾病或进展



^b 参见放射治疗原则 (ADV-A)。

^d 参见手术原则 (SURG-A)。

^f 考虑姑息性 RT, 如临床需要 (如骨转移) (参见 RAD-A)。

^j 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A) 或鼻咽癌全身治疗 (NASO-B)。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

放射治疗原则^{1,2}同步全身治疗 /RT³ (对于可化疗的患者) :

• PTV

▶ 高危区: 一般为 70 Gy (2.0 Gy/ 分次)

▶ 低到中危区: 可疑亚临床病灶的扩散部位

◊ 44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)⁴全身治疗 /RT³

根据已公布的数据, 同步全身治疗/RT 最常用的分割方式是2.0 Gy/分次的常规分割剂量, 70 Gy的辐射剂量在 7 周内完成, 同时每 3 周给予 100mg /m² 的顺铂单药化疗; 根据“放射分割方案 (RTOG 0129), 用 2-3 个周期化疗。(Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2010;363:24-35)。当使用卡铂和 5-FU 时, 则建议的方案是标准分割剂量加 3 个周期的化疗 [Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2012;13:145-53]。其他分割剂量 (如 1.8Gy, 常规分割)、多药联合化疗、其他顺铂给药方案或化疗后调整分割方式均有效可行, 目前未就最佳治疗方案达成一致。⁵ 数据表明, 与常规分割相比, 加速分割并没有提高疗效。^{6,7} 一般来说, 进行同步全身治疗 /RT 带来更高的毒性反应; 调整分割方式或多药化疗可能会进一步增加毒性反应。对于任何全身治疗 /RT 方案, 应密切关注已公布的化疗药物剂量和给药方案。应由经验丰富的团队进行全身治疗 /RT, 并应给予充分的护理支持。

¹ 参见放射技术原则 (RAD-A) 和 讨论。² 一般来说, 现有文献中对于头颈癌患者的再次放疗方案是不统一且有高度选择性, 并多在具备管理急性和长期毒性的高水平中心进行治疗。当治疗目标为根治性且无法进行手术患者, 对于符合以下条件的患者可选择再次放疗: 在初次放疗后 ≥ 6 个月时出现局部区域复发或第二原发, 可接受至少 60 Gy 的放疗剂量, 且能耐受同步化疗。根据患者与初次放疗的时间间隔、要包含的肿瘤体积和患者的预期寿命, 查看既往计划的剂量体积直方图, 仔细评估危及器官的治疗风险, 并。对于再次放疗剂量, 参见放射技术原则 (RAD-A)。当光子治疗不能实施正常组织限制时, 可考虑质子治疗。(Takiar V, Garden AS, Ma D, et al. Reirradiation of head and neck cancers with intensity modulated radiation therapy: Outcomes and analyses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95:1117-1131.)³ 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。⁴ 在 3D 适形放疗中建议采用 44-50 Gy, 序贯 IMRT 计划, 或用 IMRT 勾画技术给予 54-63 Gy (取决于每次的分割剂量)。⁵ RTOG 0522: a randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation and cisplatin versus concurrent accelerated radiation, cisplatin, and cetuximab [followed by surgery for selected patients] for stage III and IV head and neck carcinomas. Clin Adv Hematol Oncol 2007;5:79-81.⁶ Ang K, Zhang Q, Wheeler RH, et al. A phase III trial (RTOG 0129) of two radiation-cisplatin regimens for head and neck carcinomas (HNC): Impact of radiation and cisplatin intensity on outcome [abstract]. J Clin Oncol 2010;28(suppl 15):Abstract 5507.⁷ Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2012;13:145-153.

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

放射治疗原则^{1,2}根治性：
单独放疗
• PTV

▶ 高危：原发肿瘤和累及的淋巴结（包括可能的原发部位局部亚临床浸润和高危区的淋巴结）

◇ 分割：

- 70-72 Gy (2.0 Gy/ 分次) ，周一到周五每天进行，持续 7 到 7.5 周⁸
- 同时追加加速 RT：
 - 72 Gy/6 周 (1.8 Gy/ 分次，大照射野；在最后 12 个治疗日内，增加 1.5 Gy 作为外加每日辐射)
 - 66-70 Gy (2.0 Gy/ 分次；6 分次 / 周加速)
- 超分割治疗：81.6 Gy/7 周 (1.2 Gy/ 分次，每日两次)
- 改良分割：总剂量 > 70Gy，且治疗疗程 < 7 周

▶ 低至中度风险：疑似亚临床扩散的部位

- ◇ 44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)⁴

建议采用 IMRT 或 3D 适形 RT。

¹ 参见放射治疗原则 (RAD-A) 和讨论。

² 一般来说，现有文献中描述的头颈癌患者群体中的再照射人群代表的是多样化但有高度选择性的患者群体，这些患者在有高水平专业知识的中心接受了治疗，并且这些中心具备管理急性和长期毒性的系统。对于符合以下条件的患者：在初次放射治疗后 ≥ 6 个月时出现局部区域衰竭或第二原发，可接受至少 60 Gy 的额外放射治疗，且耐受同步化疗，当治疗的目标是治愈，且无法选择手术时，可考虑再照射策略。应查看剂量体积直方图，仔细分析有毒性风险的器官，并根据原始放射治疗后的时间间隔、要包括的预期剂量和患者的寿命考虑可接受的剂量。关于再放射剂量，参见放射治疗原则 (RAD-A)。当光子治疗不能满足正常组织的限制时，可以考虑质子治疗。(Takiar V, Garden AS, Ma D, et al. Reirradiation of head and neck cancers with intensity modulated radiation therapy: Outcomes and analyses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95:1117-1131.)

³ 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

⁴ 在 3D 适形中建议采用 44-50 Gy，随后采用计划的 IMRT，或借助 IMRT 剂量绘画技术放射 54-63 Gy（取决于每次的剂量）。

术后：

RT 或同步全身治疗 / RT^{3,9-11}

- 手术切除和术后 RT 的最佳间隔时间是 ≤ 6 周。

• PTV

▶ 高危：阳性切缘等不良特征（参见 ADV-3 上的脚注 f）

- ◇ 60-66 Gy (2.0 Gy/ 分次)；周一到周五每天进行，持续 6 到 6.5 周

▶ 低至中度风险：疑似亚临床扩散的部位

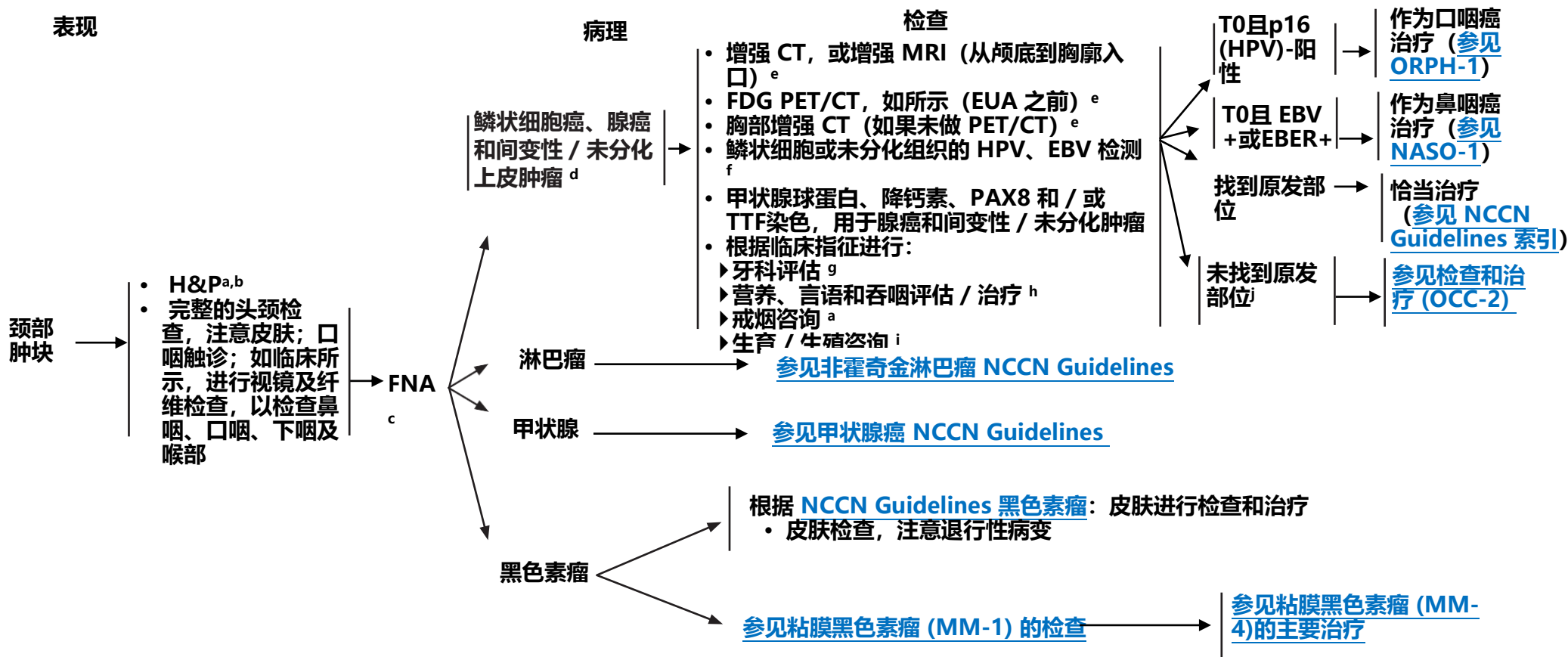
- ◇ 44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)⁴

⁸ 如果剂量 > 70 Gy，有些临床医生会认为应稍微调整分割剂量（例如，至少在某些治疗中，应采用 < 2.0 Gy/ 分次），以尽量降低毒性。根据临床情况，可增加 2-3 个剂量。

⁹ Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350:1945-1952.

¹⁰ Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350:1937-1944.

¹¹ Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). Head Neck 2005;27:843-850.



^a 病史和体检 (H&P) 应包括吸烟历史的记录和数量 (每年吸烟包数)。建议所有目前吸烟者戒烟, 并建议已戒烟的吸烟者保持禁烟状态。有关其他戒烟支持, 请参见 [戒烟 NCCN Guidelines](#) 中的“患者 / 医疗服务提供者戒烟资源”。

^b 抑郁症筛查 (参见 [压力管理 NCCN Guidelines](#))。

^c 对于不确定或非诊断性组织学, 可能有必要重复 FNA、核心或开放活检。根据临床需要, 患者应在开放活检时为颈清扫术做好准备。

^d 用适当的免疫组化染色测定

^e 参见 [影像学原则 \(IMG-A\)](#)。

^f 目前正在研究 HPV 或 EBV 阳性状态是否有助于确定辐射野 (参见 [放射治疗原则 \(OCC-A\)](#) 和 [讨论](#))。

^g 参见 [牙科评估与管理原则 \(DENT-A\)](#)。

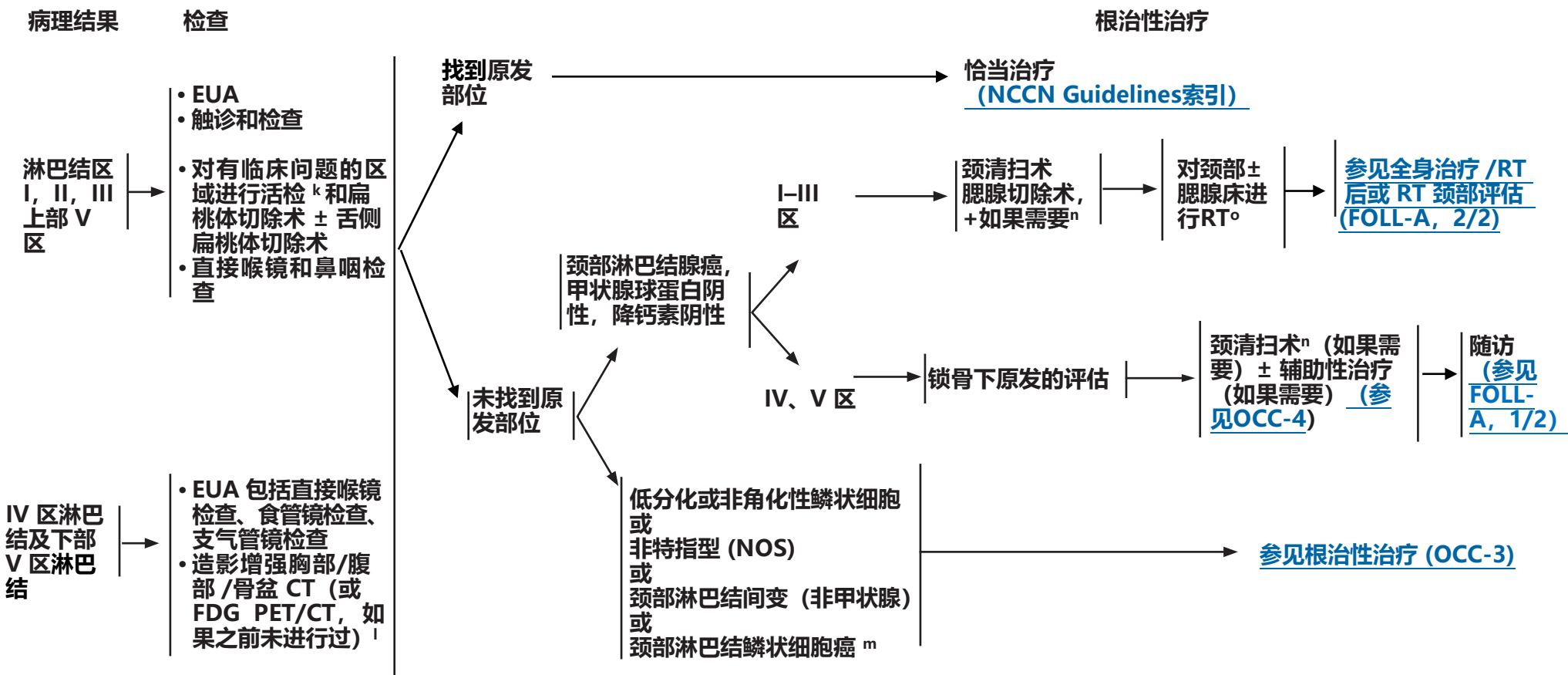
^h 参见 [营养原则: 管理和支持性护理 \(NUTR-A\)](#)。

ⁱ 参见 [青少年与青年肿瘤 NCCN Guidelines](#) 中的生育和生殖内分泌考虑。

^j 着重考虑转诊到大容量、多学科癌症中心。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
 临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

OCC-1



^k 对于这种情况下的初次诊断来说, 相较于只进行触诊 FNA, 对囊性颈部淋巴结进行影像导引 (US 或 CT) 穿刺活检的诊断率更高。

^l [参见影像学原则 \(IMG-A\)](#)。

^m 如果还未做, 建议进行 HPV 和 EBV 检测。

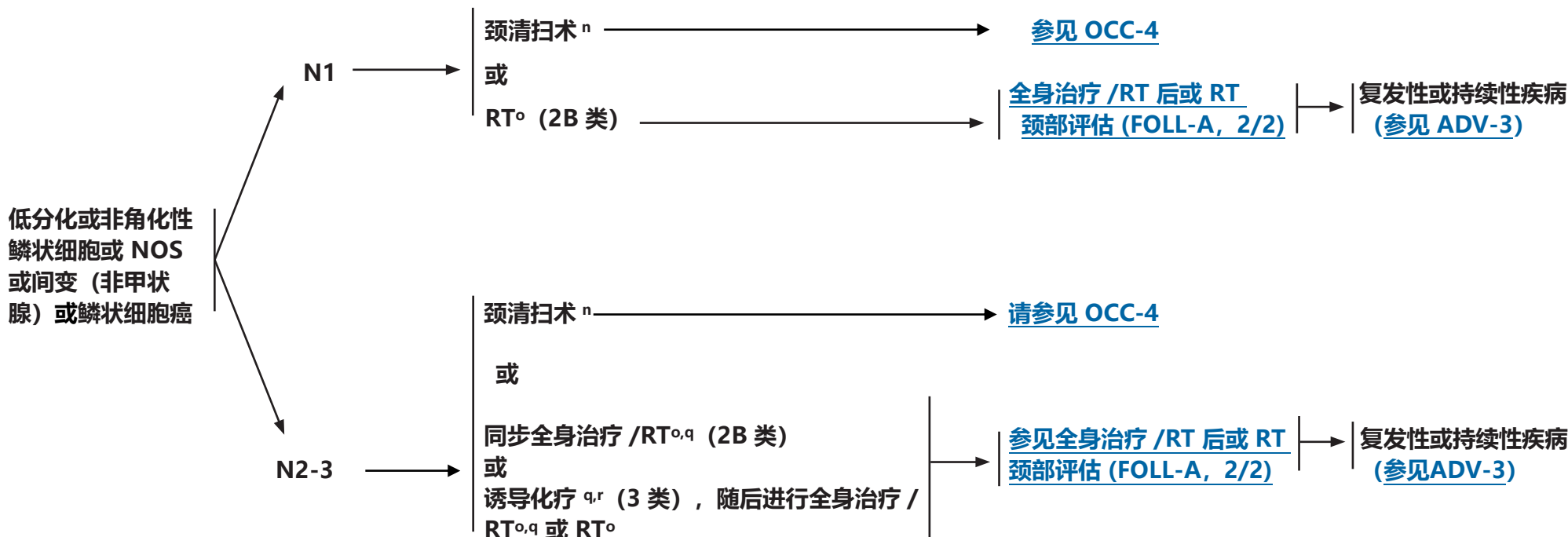
ⁿ [参见手术原则 \(SURG-A\)](#)。

^o [参见放射治疗原则 \(OCC-A\)](#)

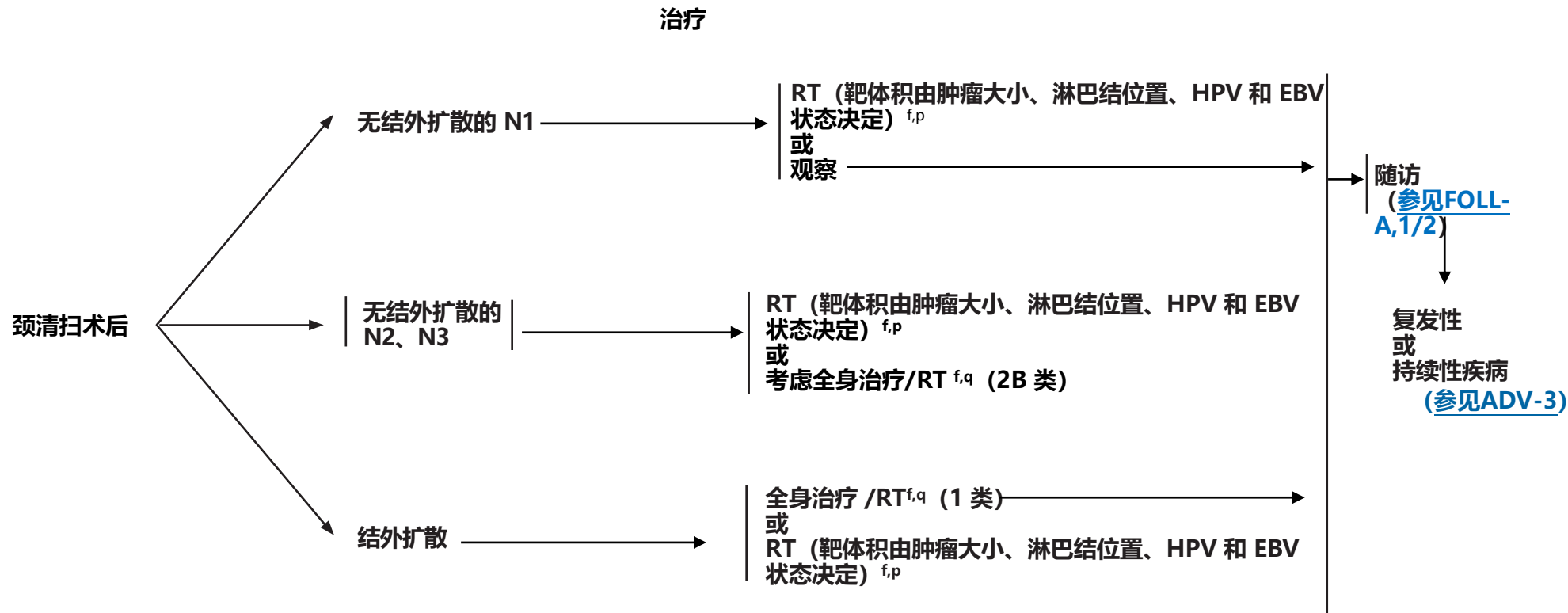
注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



组织学

根治性治疗^pⁿ [参见手术原则 \(SURG-A\)](#)。^o [参见放射治疗原则 \(OCC-A\)](#)。^p 鼻咽癌 ([NASO-2](#)) 和 p16 阳性的口咽癌 ([ORHPV-3](#) 和 [ORHPV-4](#)) 的治疗可引导 EBV 阳性和 p16 阳性隐匿原发肿瘤的治疗。^q [参见非鼻咽癌全身治疗原则 \(SYST-A\)](#)。^r 关于诱导化疗的[讨论](#)。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
 临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



^f 目前正在研究 HPV 或 EBV 阳性状态是否有助于确定放射野 [[参见放射治疗原则 \(OCC-A\)](#) 和 [讨论](#)]。

^p 鼻咽癌 ([NASO-2](#)) 和 p16 阳性的口咽癌 ([ORPHPV-3](#) 和 [ORPHPV-4](#)) 的治疗可引导 EBV 阳性和 p16 阳性隐匿原发肿瘤的治疗。

^q [参见非鼻咽癌全身治疗原则 \(SYST-A\)](#)。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

**放射治疗原则**^{1,2}**根治性
单独放疗**

• PTV

- ▶ **高危：一般为 70 Gy (2.0 Gy/ 分次)**
 - ◇ 高危：累及的淋巴结（包括可能的局部亚临床浸润和高危水平的淋巴结）
 - ◇ 分割：
 - 66 Gy (2.2 Gy/ 分次) 至 70 Gy (2.0 Gy/ 分次)；周一到周五每天进行，持续 6 到 7 周³
 - 粘膜剂量：50-66 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至推定的粘膜部位，取决于范围大小。考虑在极其可疑的区域使用 60-66 Gy 的高剂量
- ▶ **低到中等风险：疑似亚临床扩散部位**
 - ◇ 44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)⁴

同步全身治疗 /RT:^{5,6}

• PTV

- ▶ **高危：一般为 70 Gy (2.0 Gy/ 分次)**
- ▶ **粘膜剂量：50-60 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至推定的粘膜原发部位，取决于范围大小以及化疗的使用。考虑在极其可疑的区域使用 60-66 Gy 的高剂量**
- ▶ **低到中等风险：44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)⁴**

当以咽部轴为靶向时，建议使用 IMRT 或 3D 适形 RT，以尽量减少对关键结构的剂量。质子治疗的使用是一个热门研究领域。当以光子为基础的治疗不能满足正常组织的限制时，可以考虑质子治疗。

¹ 鳞状细胞癌、腺癌和低分化癌。

² 参见放射技术原则 (RAD-A) 和讨论。

³ 如果剂量 > 70 Gy，有些临床医生会认为应稍微调整分割剂量（例如，至少在某些治疗中，应采用 <2.0 Gy/ 分次），以尽量降低毒性。根据临床情况，可增加 2-3 个剂量。

⁴ 在 3D 适形中建议采用 44-50 Gy，随后采用计划的 IMRT，或借助 IMRT 剂量绘画技术放射 54-63 Gy（取决于每次的剂量）。

⁵ 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

⁶ 根据已公布的数据，同步全身治疗 /RT 最常用的方法是以 2.0 Gy/ 分次的常规分割剂量辐射，通常 7 周时间完成 70 Gy 的辐射剂量，同时每 3 周给予 100mg/m² 的顺铂单一药剂；根据“放射分割方案 (RTOG 0129)，进行 2-3 个化疗周期。(Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2010;363:24-35). 当使用卡铂和 5-FU 时，建议的方案是标准分割剂量加 3 个周期的化疗。(Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2012;13:145-153). 其他分次剂量大小（如 1.8 Gy，常规）、多药化疗、其他顺铂给药方案或调整分割加化疗均有效，对最佳方法未形成统一意见。一般来说，实施同步全身治疗 /RT 会带来较高的毒性负担；改变的分割治疗或多药化疗可能会进一步增加毒性负担。对于任何全身治疗 /RT 方法，应密切关注已公布的关于特定化疗药物、剂量和给药计划的报告。应由经验丰富的团队执行全身治疗 /RT，并应进行大量支持性护理。

注:除特殊标注外，所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验，因此特别鼓励参加临床试验。

放射治疗原则^{1,2}

术后:

RT 或同步全身治疗 /RT^{5,7-10}

- 手术切除和术后 RT 的最佳间隔时间是 ≤ 6 周
- PTV

▶ 高危: 结外扩散等不良特征 (参见OCC-4)

◇ 粘膜剂量: 50-66 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至推定的粘膜部位, 取决于范围大小。考虑在极其可疑的区域使用 60-66 Gy 的高剂量

▶ 低到中等风险: 疑似亚临床扩散部位

◇ 44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)⁴

当以咽部轴为靶向时, 建议使用 IMRT 或 3D 适形 RT, 以尽量减少对关键结构的剂量。质子治疗的使用是一个热门研究领域。当以光子为基础的治疗不能满足正常组织的限制时, 可以考虑质子治疗。

¹ 鳞状细胞癌、腺癌和低分化癌。

² 参见放射技术原则 (RAD-A) 和讨论。

⁴ 在 3D 适形中建议采用 44-50 Gy, 随后采用计划的 IMRT, 或借助 IMRT 剂量绘画技术放射 54-63 Gy (取决于每次的剂量)。

⁵ 参见非鼻咽癌全身治疗原则 (SYST-A)。

⁷ Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350:1945-1952.

⁸ Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350:1937-1944.

⁹ Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). Head Neck 2005;27:843-850.

¹⁰ Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:1198-1205.

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

**临床表现****检查**无法切除的唾液腺
肿块

- 腮腺
- 下颌下腺
- 小唾液腺^a

或

未完全切除的
唾液腺肿块病史问诊和体格检查 (H&P)^b。包括全
面的头颈部检查；如有临床指征，应行
光镜和纤维镜检查^d

- FNA 活检^b
- 根据临床指征：
 - ▶ 颅底至锁骨增强 CT/MRI^e
 - ▶ 胸部 CT (平扫或增强)^e
 - ▶ 术前麻醉评估
 - ▶ 牙科评估^f
 - ▶ 营养、^g 言语和吞咽评估
 - ▶ 戒烟咨询^b
 - ▶ 生育 / 生殖咨询^h

根据临床指征进行多学科会诊

临床良性ⁱ
或
癌[请参见 SALI-2](#)

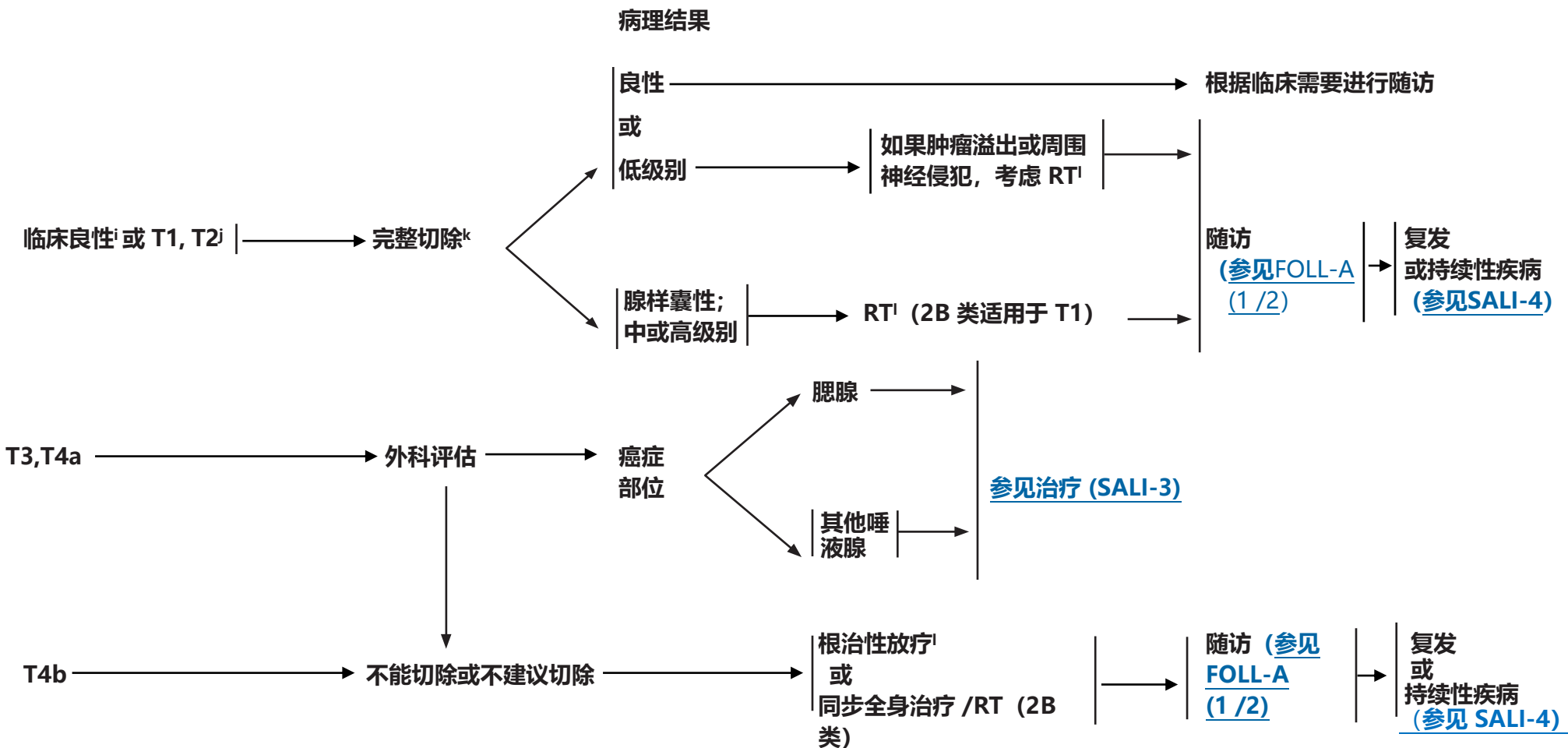
淋巴瘤

[参见NCCN Guidelines
非霍奇金淋巴瘤](#)^a 部位和分期决定治疗方法。^b 病史问诊和体格检查 (H&P) 应包括吸烟历史的记录和数量 (吸烟包/年)。应建议所有当前吸烟者戒烟，并建议既往吸烟者保持禁烟状态。有关其他戒烟支持，请参见 [戒烟 NCCN Guidelines](#) 中的“患者 / 医疗服务提供者戒烟资源”。^c 抑郁症筛查 (参见[压力管理 NCCN Guidelines](#))。^d 在这种情况下，对于囊性颈部淋巴结的初始诊断而言，进行影像 (US 或 CT) 引导下穿刺活检可能提供比仅通过触诊进行 FNA 更高的诊断率。^e 参见[影像学原则 \(IMG-A\)](#)。^f 参见[牙科评估与管理原则 \(DENT-A\)](#)。^g 参见[营养原则：管理和支持性护理 \(NUTR-A\)](#)。^h 参见[青少年和青年肿瘤 NCCN Guidelines](#) 中的“生育和生殖内分泌考虑”。ⁱ 良性肿瘤的特征包括浅表叶活动、生长缓慢、无痛、V 和 (或) VII 完整、无颈部淋巴结。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

SALI-1



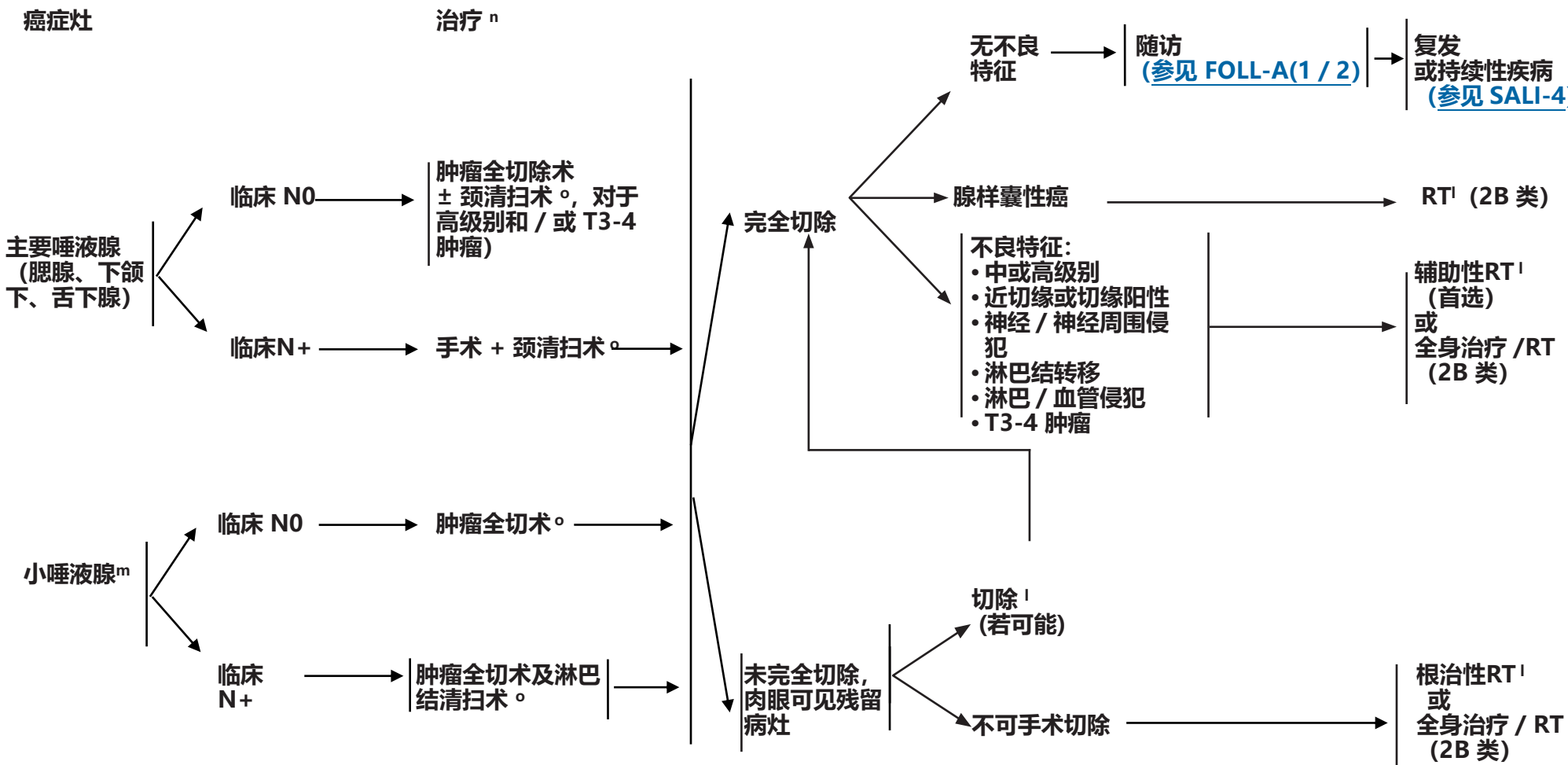
ⁱ 良性肿瘤的特征包括浅表叶活动、生长缓慢、无痛、V 和 (或) VII 完整、无颈部淋巴结。

^j 如果出现偶发性 N+ 疾病, 前往 [SALI-3](#)。

^k 临床良性肿瘤的切除术包括: 无侧叶剝除术, 并且在有适应症的情况下应于术中与病理医生进行沟通。

^l 参见 [放射治疗原则 \(SALI-A\)](#)。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



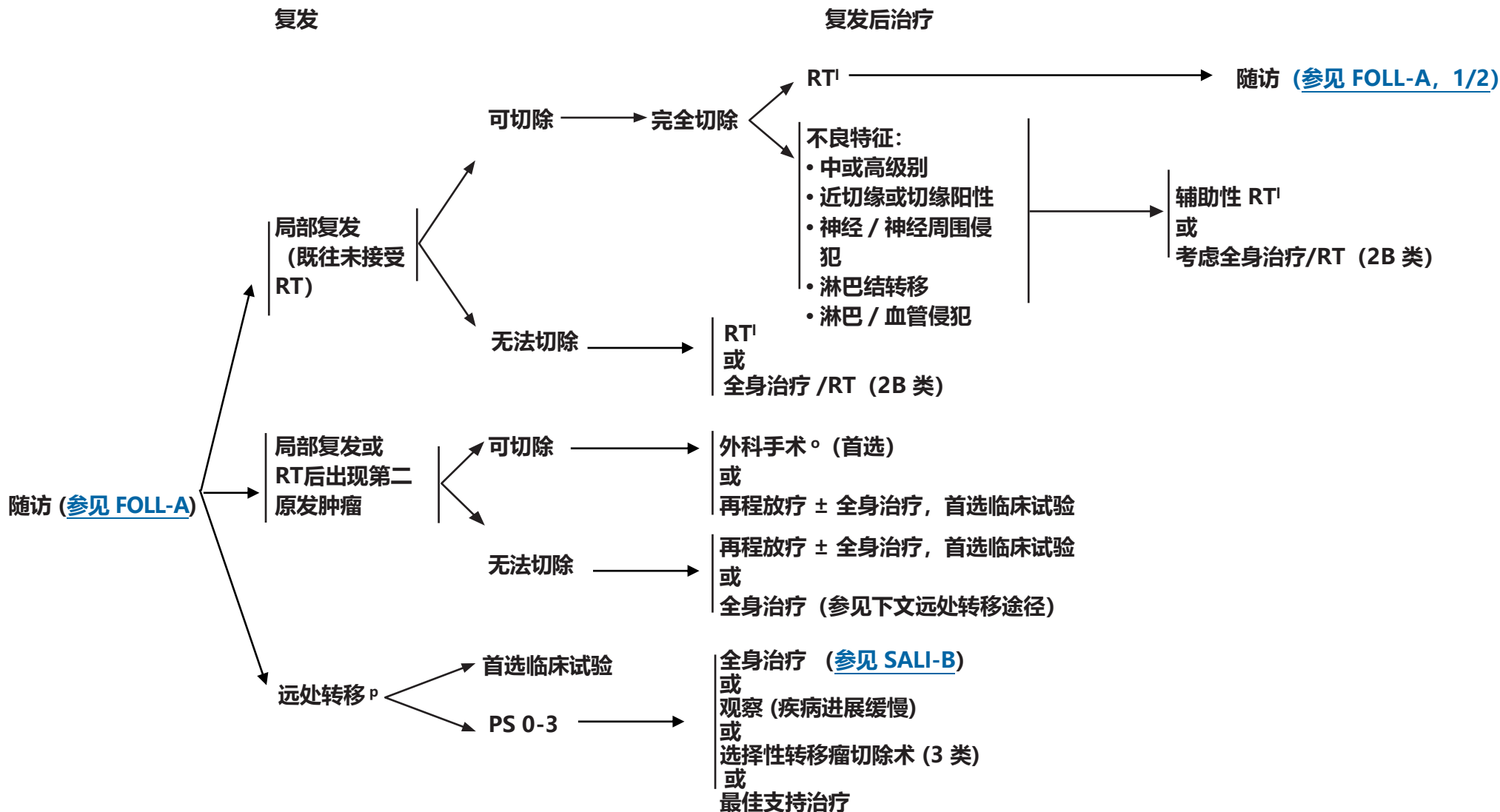
^l 参见放射治疗原则 (SALI-A)。

^m 对于颌下腺和舌下腺肿瘤，建议完整切除腺体和肿瘤。

ⁿ 若有可能，应保留面神经；强烈考虑转诊至具有重建专业知识的专科中心。

^o 参见手术原则 (SURG-A)。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



^I 参见放射治疗原则 (SALI-A)。

[°] 参见手术原则 (SURG-A)。

^P 对于涎腺导管癌和腺癌，在治疗前可使用NGS或其它合适的生物标志物检测方法检查雄激素受体 (AR)、HER2、NTRK、HRAS、PIK3CA 以及肿瘤突变符合 (TMB) 状态。

PS = 体能状态 (ECOG)

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

SALI-4

放射治疗原则^{1,2,3}

根治性:

单独 RT 或同步全身治疗 /RT

- 光子或光子 / 电子治疗或高适形放射治疗技术
- PTV:

- ▶ 高风险: 原发肿瘤和累及淋巴结 (这包括原发部位和高危水平淋巴结可能的局部亚临床浸润)
 - ◇ 分割: 66 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 70-70.2 Gy (1.8-2.0 Gy/ 分次); 周一到周五每天进行, 持续 6 到 7 周⁴
- ▶ 低到中等风险: 疑似亚临床扩散部位
 - ◇ 44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)⁵

术后 RT:

单独 RT 或同步全身治疗 /RT

- 手术切除和术后 RT 的最佳间隔时间是 ≤ 6 周
- 光子或光子 / 电子疗法
- PTV

- ▶ 高风险: 不良特征, 如切缘阳性 (参见 [SALI-3](#))
 - ◇ 60-66 Gy (2.0 Gy/ 分次), 周一到周五每天进行, 持续 6 到 7 周
- ▶ 低到中等风险: 疑似亚临床扩散部位
 - ◇ 44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)⁵

建议采用 IMRT 或 3D-CRT。当光子治疗不能满足限制损伤正常组织时, 可考虑质子治疗。

¹ 参见[放射技术原则 \(RAD-A\)](#) 和 [讨论](#)。

² 中子治疗过去被认为是不可切除的唾液腺癌的一种具有前景的处理方式, 但这种疗法目前仅有美国的一个医疗中心能够提供。Pfister DG, Spencer S, Brizel DM, et al. NCCN Head and Neck Cancers, Version 1.2015. J Natl Compr Canc Netw 2015;13:847-855.

³ 一般来说, 现有文献中描述的头颈癌症患者再辐射人群代表的是那些多样化但高度选择的患者群体, 这些患者已在具有高水平专业知识并具备管理急性和长期毒性的医疗系统中心接受治疗。对于符合以下条件的患者, 若治疗目标是治愈而手术不可作为一种选择时, 可考虑再照射治疗策略: 初次放射治疗后 ≥ 6 个月时出现局部区域复发或第二原发, 可接受至少 60 Gy 的额外放射剂量; 可耐受同步化疗。应通过查看剂量-体积直方图, 仔细分析有毒性风险的器官, 并根据初始放射治疗后的时间间隔、所纳入的预期剂量以及患者的寿命等角度考虑可接受的剂量。关于再放射剂量, 参见[放射技术原则 \(RAD-A\)](#)。当光子治疗不能满足限制损伤正常组织时, 可考虑质子治疗。(Takiar V, Garden AS, Ma D, et al. Reirradiation of head and neck cancers with intensity modulated radiation therapy: Outcomes and analyses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95:1117-1131.)

⁴ 如果剂量 > 70 Gy, 一些临床医生会认为应略微调整治疗分次以尽可能降低毒性 (例如, 至少在某些治疗中采用 < 2.0 Gy/ 分次)。可根据临床实际情况再增加 2-3 Gy。

⁵ 3D-CRT建议采用 44-50 Gy, 随后进行序贯 IMRT 或采用 54~63 Gy IMRT 剂量绘画放疗 (取决于分次剂量)。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

SALI-A

唾液腺肿瘤的全身治疗

复发、不可切除或转移性唾液腺肿瘤 (无行手术或 RT 治疗可能)

- 应根据患者特征 (如 PS、治疗目标) 制定个体化全身治疗方案。

首选方案

- 无

其它推荐方案

- 顺铂/长春瑞滨¹
- 顺铂/多柔比星/环磷酰胺² (2B类)
- 紫杉醇 (2A类适用于非腺样囊性癌; 2B类适用于腺样囊性癌)³
- 卡铂/紫杉醇^{4,5}
- 卡铂/吉西他滨⁶

在特定情形下有治疗作用

- AR阳性肿瘤的雄激素受体治疗
 - ▶ 亮丙瑞林⁷
 - ▶ 比卡鲁胺^{8,9}
- *NTRK* 融合基因阳性肿瘤的 *NTRK* 治疗
 - ▶ 拉罗替尼^{9,10}
 - ▶ 恩区替尼¹¹
- HER2阳性肿瘤的HER2靶向治疗^a
 - ▶ 曲妥珠单抗^{b,12}
 - ▶ 曲妥珠单抗美坦新偶联物 (TDM-1)¹³
 - ▶ 曲妥珠单抗/帕妥珠单抗^{b,14}
 - ▶ 多西他赛/曲妥珠单抗^{b,15}
 - ▶ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki(2B类)¹⁶
- 乐伐替尼 (2B 类) 用于治疗腺样囊腺癌¹⁷
- 阿昔替尼 (2B 类)¹⁸
- 索拉非尼 (2B 类)¹⁹
- 帕博利珠单抗 (用于 TNM-H 肿瘤 [≥10 mut/Mb])²⁰

^a 有关 HER2 检测, 请参见 ASCO/CAP 指南。(Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol. 2018;36(20):2105-2122.)

^b 这一FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的适当替代品。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
 临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



唾液腺肿瘤的全身治疗

- ¹ Airoidi M, Pedani F, Succo G, et al. Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. *Cancer* 2001;91:541-547.
- ² Licitra L, Cavina R, Grandi C, Pet al. Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced salivary gland carcinoma. A phase II trial of 22 patients. *Ann Oncol* 1996;7:640-642.
- ³ Gilbert J, Li Y, Pinto HA, et al. Phase II trial of taxol in salivary gland malignancies (E1394): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Head Neck*. 2006;28:197-204.
- ⁴ Nakano K, Sato Y, Sasaki T, et al. Combination chemotherapy of carboplatin and paclitaxel for advanced/metastatic salivary gland carcinoma patients: differences in responses by different pathological diagnoses. *Acta Otolaryngol*. 2016;136:948-51.
- ⁵ Airoidi M, Fornari G, Pedani F, et al. Paclitaxel and carboplatin for recurrent salivary gland malignancies. *Anticancer Res*. 2000;20:3781-3.
- ⁶ Laurie SA, Siu LL, Winquist E, et al. A phase 2 study of platinum and gemcitabine in patients with advanced salivary gland cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *Cancer*. 2010;116:362-8.
- ⁷ Fushimi C, Tada Y, Takahashi H, et al. A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. *Ann Oncol* 2018;29:979-984.
- ⁸ Boon E, van Boxtel W, Buter J, et al. Androgen deprivation therapy for androgen receptor-positive advanced salivary duct carcinoma: a nationwide case series of 35 patients in the Netherlands. *Head Neck* 2018;40:605-613.
- ⁹ Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739.
- ¹⁰ Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol* 2019;30:325-331.
- ¹¹ Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282.
- ¹² Thorpe LM, Schrock AB, Erlich RL, et al. Significant and durable clinical benefit from trastuzumab in 2 patients with HER2-amplified salivary gland cancer and a review of the literature. *Head Neck* 2017;39:E40-E44.
- ¹³ Jhaveri KL, Wang XV, Makker V, et al. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-amplified tumors excluding breast and gastric/gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinomas: results from the NCI-MATCH trial (EAY131) subprotocol Q. *Ann Oncol* 2019;30:1821-1830.
- ¹⁴ Kurzrock R, Bowles DW, Kang H, et al. Targeted therapy for advanced salivary gland carcinoma based on molecular profiling: results from MyPathway, a phase IIa multiple basket study. *Ann Oncol* 2020;31:412-421.
- ¹⁵ Takahashi H, Tada Y, Saotome T, et al. Phase II trial of trastuzumab and docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive salivary duct carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37:125-134.
- ¹⁶ Bando H, Kinoshita I, Modi S, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-expressing salivary duct carcinoma: Subgroup analysis of two phase 1 studies. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 6079).
- ¹⁷ Tchekmedyian V, Sherman EJ, Dunn L, et al. Phase II study of lenvatinib in patients with progressive, recurrent or metastatic adenoid cystic carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1529-1537.
- ¹⁸ Locati LD, Cavalieri S, Bergamini C, et al. Phase II trial with axitinib in recurrent and/or metastatic salivary gland cancers of the upper aerodigestive tract. *Head Neck* 2019;41:3670-3676.
- ¹⁹ Thomson DJ, Silva P, Denton K, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced salivary adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2015;37:182-187.
- ²⁰ Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365.

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

表现

检查

治疗

活检确认粘
膜恶性黑色素
瘤的诊断^a

- 病史和体检 (H&P)^{b,c} 包括完整的头颈部检查；临床指向的镜检和纤维镜检查
- 适当的病理染色 (HMB-45, S-100, Melan-A)
- 增强CT和/或增强MRI确定疾病的解剖范围，尤其是鼻窦病变^d
- 根据临床指征进行：
 - ▶ 胸部 CT (有或无造影增强)^d
 - ▶ 考虑FDG-PET/CT或增强的胸部/腹部/盆腔CT，以及脑部 MRI (有或无造影增强) 以排除转移性疾病^d
 - ▶ 牙科 / 口腔修复评估^e
 - ▶ 营养、言语和吞咽评估 / 治疗^f
 - ▶ 戒烟咨询^a
 - ▶ 生育 / 生殖咨询^g

根据临床需要进行多学科咨询

鼻窦或鼻腔粘膜黑色素瘤

[参见首要治疗 \(MM-2\)](#)口腔、口咽、喉部或下咽
粘膜黑色素瘤[参见首要治疗 \(MM-3\)](#)

^a 对于这种情况下的初次诊断来说，相较于只进行触诊 FNA，对囊性颈部淋巴结进行影像导引 (US 或 CT) 穿刺活检的诊断率更高。

^b 病史和体检 (H&P) 应包括吸烟历史的记录和数量 (每年吸烟的包数)。应建议所有目前吸烟者戒烟，并建议已戒烟的吸烟者保持禁烟状态。有关其他戒烟支持，请参见 [戒烟 NCCN Guidelines](#) 中的“患者 / 医疗服务提供者戒烟资源”。

^c 抑郁症筛查 ([参见压力管理 NCCN Guidelines](#))。

^d [参见影像学原则 \(IMG-A\)](#)。

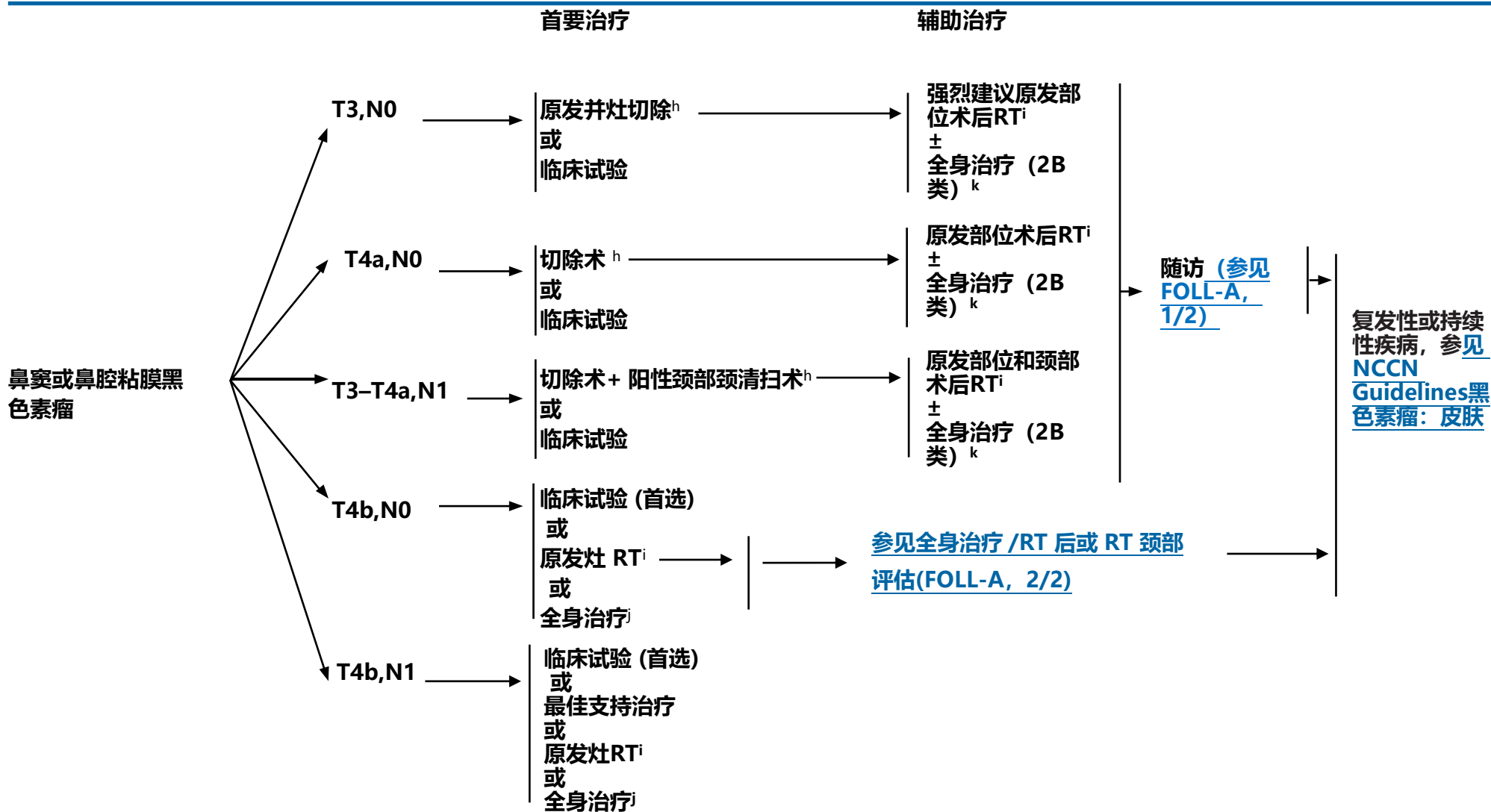
^e [参见牙科评估与管理原则 \(DENT-A\)](#)。

^f [参见营养原则：管理和支持性护理 \(NUTR-A\)](#)。

^g 参见 [青年与青少年肿瘤 NCCN Guidelines](#) 中的生育和生殖内分泌考虑。

注：除特殊标注外，所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验，因此特别鼓励参加临床试验。



^h 参见手术原则 (SURG-A)。

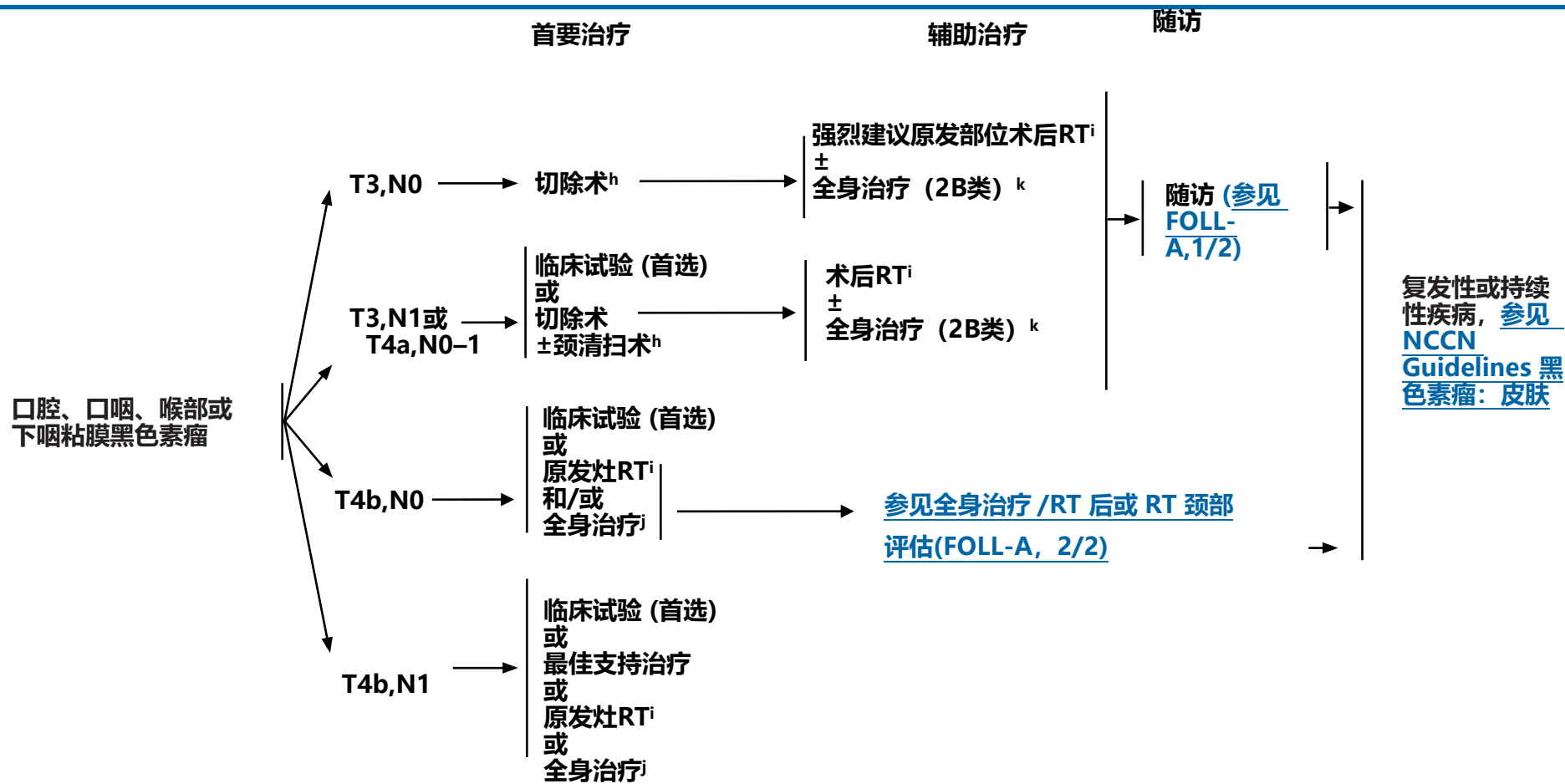
ⁱ 参见放射治疗原则 (MM-A)。

^j 参见 NCCN Guidelines 黑色素瘤: 皮肤中的“转移性或不可切除性疾病的全身治疗 (第 ME-I 页)”。

^k 虽然辅助全身治疗可用于粘膜黑色素瘤, 但支持使用的数据远少于皮肤黑色素瘤。可供选择的药物包括纳武利尤单抗 (2B 类) 或顺铂 / 替莫唑胺 (2B 类)。参见讨论。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



^h 参见手术原则 (SURG-A)。

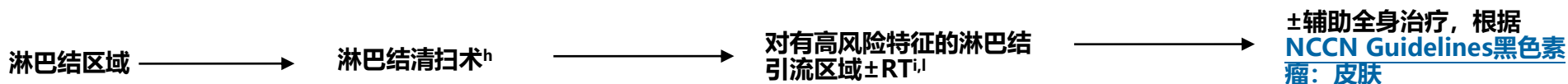
ⁱ 参见放射治疗原则 (MM-A)。

^j 参见 NCCN Guidelines 黑色素瘤: 皮肤中的“转移性或不可切除性疾病的全身治疗 (第 ME-I 页)”。

^k 虽然辅助全身治疗可用于黏膜黑色素瘤, 但支持使用的数据远少于皮肤黑色素瘤。可供选择的药物包括纳武利尤单抗 (2B 类) 或顺铂 / 替莫唑胺 (2B 类)。参见讨论。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

隐匿原发黑色素瘤的首要治疗 ([另参见不明原发部位肿瘤 NCCN Guidelines](#))



^h [参见手术原则 \(SURG-A\)](#)。

ⁱ [参见放射治疗原则 \(MM-A\)](#)。

^l 高危: 不良特征: > 2 个淋巴结, 单个淋巴结 > 3 cm, 结外扩散, 术后在淋巴结引流区域复发。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



放射治疗原则^{1,2}

根治性:

仅 RT (不能切除的局部晚期黑色素瘤):

• PTV:

- ▶ 高危: 原发肿瘤和累及的淋巴结 (这包括可能的原发部位局部亚临床浸润和高危的淋巴结)
 - ◇ 66 Gy (2.2 Gy/ 分次) 至 70 Gy (2.0 Gy/ 分次); 周一到周五每天进行, 持续 6 到 7 周
- ▶ 低到中等风险: 疑似亚临床扩散部位
 - ◇ 44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)
- 可考虑姑息性 RT 剂量和计划。
 - ◇ 可考虑可选剂量计划。³

术后:

放疗:

- 手术切除和术后 RT 的最佳间隔时间是 < 6 周。
- PTV
 - ▶ 高危: 不良特征 > 2 个淋巴结, 单个淋巴结 > 3 cm, 结外扩散, 术后在淋巴结引流区域复发²
 - ◇ 60-66 Gy (2.0 Gy/ 分次, 周一到周五每天进行), 持续 6 到 6.5 周
 - ▶ 低至中度风险: 疑似亚临床扩散的部位
 - ◇ 44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)
- 可考虑可选剂量计划。³

建议采用 IMRT 或 3D 适形 RT。当光子治疗不能满足正常组织的限制时, 可以考虑质子治疗。

¹参见放射技术原则 (RAD-A) 和讨论。

²最近的研究表明, 当 RT 与 BRAF 抑制剂联合使用时, 毒性可能会加剧。[Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, et al. Avoiding severe toxicity from combined BRAF inhibitor and radiation treatment: Consensus guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95:632-646.]

³可选剂量计划包括 48-50 Gy (2.4-3.0 Gy/ 分次) 和 30-36 Gy (6 Gy/ 分次)。(Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. Lancet Oncol 2012;13:589-597; Ballo MT, Bonnen MD, Garden AS, et al. Adjuvant irradiation for cervical node metastases from melanoma. Cancer 2003;97:1789-1796; and Moreno MA, Roberts DB, Kupferman ME, et al. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. Cancer 2010;116:2215-2223).

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

MM-A



随访建议^a

(基于复发风险、第二原发肿瘤、治疗后遗症和毒性)

- 病史和体检 (包括完整的头颈部检查; 光镜和纤维镜检查):^b
 - ▶ 第 1 年, 每 1-3 个月一次
 - ▶ 第 2 年, 每 2-6 个月一次
 - ▶ 第 3-5 年, 每 4-8 个月一次
 - ▶ >5 年, 每 12 个月一次
- 影像学检查 ([参见影像学原则, IMG-A](#))
- 如果颈部曾接受照射, 每6-12个月检查一次促甲状腺激素(TSH)。
- 为口腔和暴露于重要口腔内放射治疗的部位进行牙科评估。^c
- 鼻咽癌患者考虑行EBV-DNA水平监测 (2B类)。
- 支持性治疗和康复:
 - ▶ 根据临床指征进行言语/听力和吞咽评估^d及康复治疗。
 - ▶ 根据临床指征进行营养评估和康复治疗, 直到营养状况稳定。^d
 - ▶ 持续的抑郁症监测 ([参见压力管理 NCCN Guidelines](#))。
 - ▶ 根据临床需要进行戒烟^e和饮酒咨询。
 - ▶ 根据临床指征进行淋巴水肿的评估和康复治疗。 ([参见生存 NCCN Guidelines](#) 中 LYMPH-A)。
- 整合一年内的生存护理和护理计划, 作为头颈癌学家持续参与的补充 ([参见生存 NCCN Guidelines](#))。^f

^a 多数复发是由患者报告的。

^b 对于粘膜黑色素瘤和鼻窦癌, 体检应包括鼻窦疾病的内镜检查

^c [参见牙科评估与管理 \(DENT-A\)](#)。

^d [参见营养原则: 管理和支持性护理\(NUTR-A\)](#)。

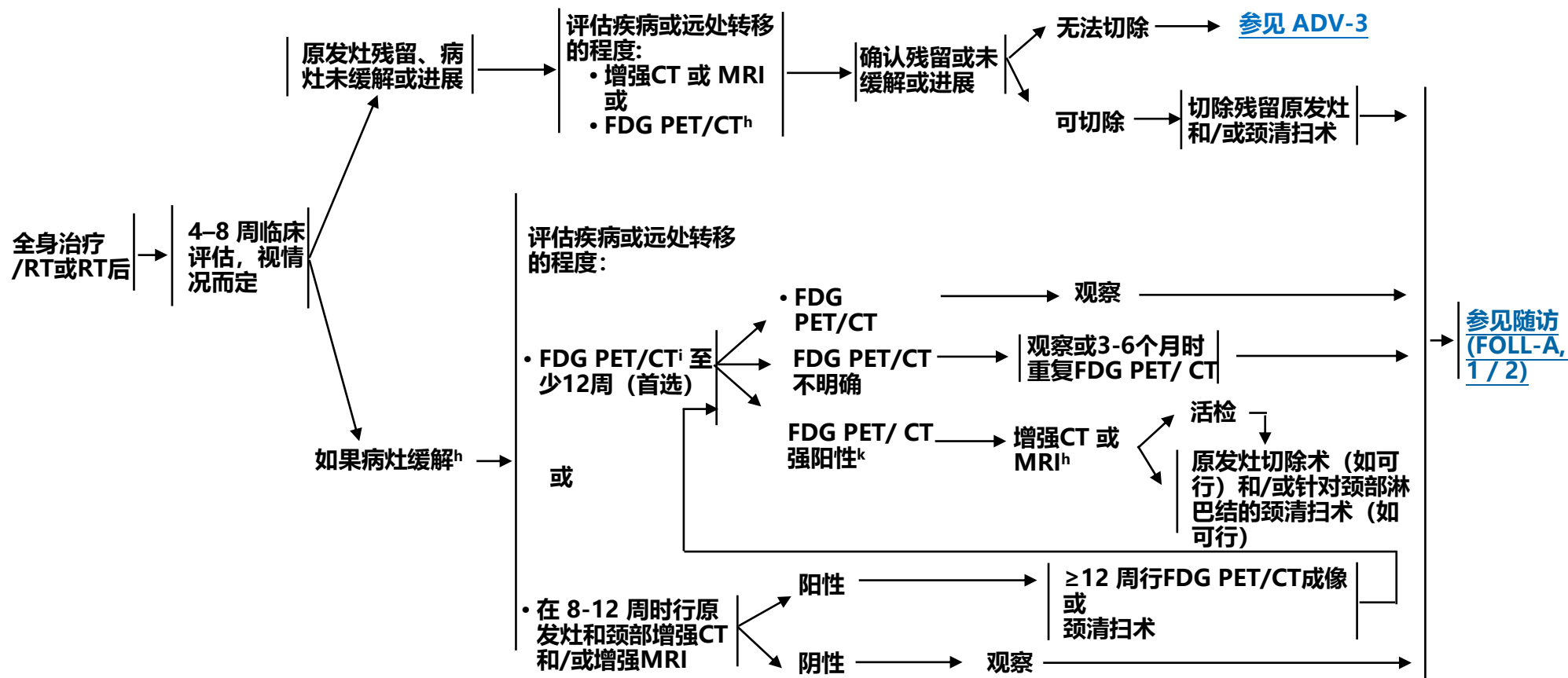
^e 应建议所有吸烟者戒烟, 并建议已戒烟的吸烟者保持戒烟状态。有关其他戒烟支持, 请参见[戒烟 NCCN Guidelines](#)中的“患者/医疗服务提供者戒烟资源”。

^f Cohen EE, LaMonte SJ, Erb NL, et al. American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. CA Cancer J Clin 2016;66:203-239.

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。



随访建议 全身治疗/RT或RT 后颈部评估^g



^g 经过 Kutler DI, Patel SG, Shah JP的允许后改编。The role of neck dissection following definitive chemoradiation. *Oncology* 2004;18:993-998.

^h 参见影像学原则 (IMG-A)。

ⁱ 如果对疑似肿瘤未缓解患者进行了FDG PET/CT检查，但结果阴性，则可选择进一步的横断面成像。

^j PET 阴性=无或低级别摄取，非疑似疾病。

^k PET 阳性 = PET 疑似疾病。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

影像学原则

- 影像学在头颈癌患者的临床管理中发挥着重要作用。正确选择和使用影像学检查在头颈癌患者的诊治中至关重要。
- 除非有禁忌证，否则均建议使用增强成像。

初始检查

- 原发部位:
 - ▶ 对于原发部位的影像学评估，可采用颈部软组织CT或颈部MRI。
 - ▶ 在下列情况中，MRI优于CT：
 - ◇ 口腔癌，如果需要评估骨髓浸润的程度，或患者有大量的牙汞合金，可能使CT上的解剖结构模糊不清
 - ◇ 鼻咽癌，评估颅底和颅神经侵犯
 - ◇ 鼻窦癌，评估颅底、颅内或眼眶侵犯，鉴别肿瘤和阻塞性鼻窦炎
 - ◇ 任何伴有颅神经症状的头颈癌，或X线检查提示可能存在肿瘤周围神经扩散。
 - ▶ 在下列情况中，CT是MRI的补充
 - ◇ 口腔癌，评估骨皮质侵蚀或骨膜浸润
 - ◇ 喉癌，评估软骨浸润
 - ◇ 鼻腔鼻窦和颅底病变，评估骨侵蚀/破坏
 - ▶ 为了准确评估原发灶和所有淋巴结，颈部CT或MRI应包括从颅底到胸腔入口的所有解剖结构。对于某些情况，如下颈部淋巴结转移或常累及上纵膈的肿瘤（如甲状腺癌），影像应扩展至隆突。
 - ▶ 如果影像学检查未发现明显的原发病灶，应在EUA、活检和扁桃体切除术前行 PET/CT检查，以便在进行任何干预之前确定潜在的原发部位。此外，转移性淋巴结的 FNA 活检可能提供病理学信息。在这种情况下，对于初次诊断而言，与只进行触诊的 FNA相比，图像引导(US 或 CT)的颈部囊性淋巴结穿刺活检的诊断价值更高。
 - ▶ 对于需要行下颌骨切开术和 / 或下颌骨切除术的口腔癌患者，建议采用全景牙科 X 线检查。当预期行术后放射治疗时(包括唇、其他口腔亚部位或口咽等部位)，全景X线检查是放疗前牙科综合评估的一部分，目的是评估受影响的牙齿的健康状况，并确定放疗前是否需要牙科手术或拔牙。

[续](#)

注:除特殊标注外，所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验，因此特别鼓励参加临床试验。

影像学原则

初步检查 (续)

• 淋巴结转移

- ▶ 应采用颈部CT或MRI评估淋巴结转移，使用适合原发部位评估的影像学检查 ([参见 IMG-A, 1/4](#))。
- ▶ 对于多站或下颈部淋巴结受累或肿瘤组织学分级为高级别的患者，考虑行胸部 CT 或 FDG PET/CT 以评估纵隔淋巴结转移，后者检测淋巴结和远处转移的灵敏度更高。
- ▶ 对于考虑手术的患者，高灵敏度的FDG PET/CT 对接近中线的肿瘤是必须的，因其能确定对侧颈部的手术方法。同样，计划行根治性放疗的患者也可从FDG PET/CT中获益，因其对识别淋巴结受累具有较高的灵敏度。

• 远处转移

- ▶ 对于局部区域晚期肿瘤患者 (如原发灶T3–T4或 淋巴结≥N1)，FDG PET/CT¹ 更适合评估远处转移和胸腔转移。然而，FDG PET/CT无法排除脑转移，对于容易出现脑转移的肿瘤，如粘膜黑色素瘤、高级别神经内分泌癌或腺癌，应额外行脑部增强MRI检查。
- ▶ 如果未行 FDG PET/CT 检查，则应行胸部 CT 检查，以评估是否出现肺转移以及纵隔淋巴结受累。
- ▶ 胸部平扫CT 足以筛查肺实质转移瘤，但不足以评估纵隔淋巴结转移。对于有吸烟史的患者，应采取适当的肺癌筛查干预措施。参见[肺癌筛查 NCCN Guidelines](#)。
- ▶ 在根治性治疗(手术、RT 或全身治疗 /RT)后，每年一次的 CT 筛查对肺转移的作用存在争议。虽然这种方法确实能检测出早期转移，但该方法对特定亚群及治疗后时间点的积极作用程度和 / 或成本效益仍有待进一步研究。对于有大量吸烟史或肺转移高危患者，可以考虑每年一次胸部 CT 检查。过去采用的每年一次的胸部 X 线检查，其灵敏度远低于CT。
- ▶ 如果临床关注的转移性疾病仅仅局限于特定的解剖区域，可以通过定向 CT 或 MRI检查评估远处转移。例如，可以通过胸部平扫CT 随访和评估肺转移、可以通过脊柱增强 MRI 随访和评估脊柱转移。此类影像检查的频率取决于计划的治疗方案和肿瘤类型。
- ▶ CFDG PET/CT可在治疗复发或难治性疾病之前对其进行分期，作为其他影像学的补充或替代，以查找可能对治疗选择产生显著影响的远处转移或第二原发肿瘤。²

¹ PET/CT 比 PET 扫描 (即无叠加的 CT 扫描) 更优。PET/CT能提供更精确的异常解剖定位。

² Pantvaidya GH, Agarwal JP, Deshpande MS, et al. PET-CT in recurrent head neck cancers: a study to evaluate impact on patient management. J Surg Oncol 2009;100:401-403.

[续](#)

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

IMG-A
2/4

影像学原则

局部区域晚期疾病：治疗后 < 6 月（短期）

- 对局部区域晚期肿瘤患者手术后，在开始术后辅助治疗之前，建议对有早期复发征象或早期复发高风险患者进行短期的治疗后影像学检查。
- 对于局部区域晚期肿瘤或因解剖结构改变而导致体检困难的患者，在手术后3-4个月内进行CT和/或MRI检查，以建立新的基线供未来比较使用。
- 对于可疑未完全缓解的患者，可提早进行CT或MRI扫描，如治疗后4-8周，甚至可根据具体临床情况立即进行。采用颈部US对任何可疑组织的定向取样也可能有帮助，但根据具体的临床情况，结果的解释可能不同。
- FDG PET/CT应在根治性放疗或全身治疗/RT后3-6个月内进行，以评估治疗效果并识别任何残留的肿瘤。³⁻⁶
 - ▶ 12周之内的早期 FDG PET/CT扫描与显著的假阳性率相关，如果没有肿瘤复发或进展征象，应避免。
 - ▶ 放疗后 PET 扫描的最佳时机为3-6个月。^{3,4} 若此时 PET 呈阴性，则预示着较好的2年总生存。
 - ▶ 在接受根治性RT为基础的治疗的N2-N3期（AJCC第7版）粘膜鳞状细胞癌的患者中，与常规的治疗后计划性颈清扫术相比，FDG-PET/CT监测可减少颈清扫术，并显著节约费用。参与研究的大多数病例为P16阳性的口咽癌患者。⁵
- 有些特殊患者在开始根治性治疗之前，先接受了诱导化疗，通常在2-3个周期后行CT或MRI检查。如果担心局部区域或远处转移进展，可行胸部CT和/或FDG PET/CT检查（对有风险的部位进行诊断成像）。

续

³ Cheung PK, Chin RY, Elick GD. Detecting residual/recurrent head neck squamous cell carcinomas using PET or PET/CT: Systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154:421-432.

⁴ Heineman TE, Kuan EC, St John MA. When should surveillance imaging be performed after treatment for head and neck cancer? *Laryngoscope* 2017;127:533-534.

⁵ Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2016;374:1444-1454.

⁶ Ng SP, Pollard C, 3rd, Berends J, et al. Usefulness of surveillance imaging in patients with head and neck cancer who are treated with definitive radiotherapy. *Cancer* 2019;125:1823-1829.

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

IMG-A
3/4

影像学原则

局部区域晚期疾病：治疗后≥6个月至5年（长期）

- 对于头颈癌来说，大多数肿瘤复发发生在治疗后前两年。由于手术、放疗和/或化疗引起的解剖结构改变和/或纤维化，监测可能具有一定挑战性。关于无症状患者常规治疗后影像学检查的频率和方式，目前尚无统一指南。不同机构间差异较大。
- 作为监测影像时，US、CT、MRI和PET/CT都有各自独特的优缺点。有证据表明FDG PET/CT可能是这些检查中敏感度最高的。治疗后12个月的PET显示，约10%的患者会出现肿瘤复发或第二原发肿瘤；治疗后24个月的FDG-PET/CT显像显示，约5%的患者出现肿瘤复发或第二原发肿瘤。⁴ 大多数无症状患者FDG-PET/CT提示的病变位置为远处转移。⁷ 更早的检测是否会带来疾病特异性生存率的提高尚不确定。
- 需要进行标准化的基于影像学的多中心临床试验，以阐明常规影像学在临床无症状患者中的价值。如果最初3个月的FDG PET/CT检查呈阴性，那么进一步的影像检查可能几乎没有明确的获益。Ho等人的研究显示，在这种情况下，接受影像学监测与仅接受临床监测患者的3年无病生存率无显著差异（41%对比46%， $P=0.91$ ）。⁸
- 如果治疗后3个月的FDG PET/CT呈阴性，则没有数据支持无症状（检查呈阴性）患者接受进一步的常规影像学检查会有实质性的获益。在缺乏前瞻性多中心数据的情况下，应综合考虑肿瘤类型、分期、预后因素、症状学及体检变化或限制因素，采取定制化的监测方法较为恰当。
- 颈部US可用于淋巴结监测。US是一种广泛可用、安全、快速且价格合理的检查方式，能够准确地检测到任何可疑的颈部淋巴结疾病。⁹
- 其他治疗后影像学检查适用于令人担忧或可疑的体征/症状。
- 常规年度影像学检查（重复使用治疗前影像模式）可能适用于常规临床检查无法显示的区域（深部解剖位置或因广泛的治疗后改变而模糊不清的区域）。

⁴ Heineman TE, Kuan EC, St John MA. When should surveillance imaging be performed after treatment for head and neck cancer? Laryngoscope 2017;127:533-534.

⁷ Dunsky KA, Wehrmann DJ, Osman MM, et al. PET-CT and the detection of the asymptomatic recurrence or second primary lesions in the treated head and neck cancer patient. Laryngoscope 2013;123:2161-2164.

⁸ Ho AS, Tsao GJ, Chen FW, et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography surveillance at 12 and 24 months for detecting head and neck cancer recurrence. Cancer 2013;19:1349-1356.

⁹ Paleri V, Urbano TG, Mehanna H, et al. Management of neck metastases in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol 2016;130:S161-S169.

注:除特殊标注外,所有推荐均为2A类。
临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验,因此特别鼓励参加临床试验。



手术原则

评估

所有患者在治疗前均应接受头颈癌外科医生的评估，以确保以下内容：

- 检查活检材料是否充足，审查分期和影像结果以确定疾病程度，排除同步原发性肿瘤的存在，评估当前的功能状态，并评价可能的手术选择，包括在初始非手术治疗不成功时适用的手术选择。
- 治疗前评估应包括咨询内科肿瘤学家、放射肿瘤学家、牙科肿瘤学家、言语病理学家和重建外科医生（如有需要）。
- 基于头颈部影像学诊断研究和胸部成像结果对未治疗患者进行肿瘤分期至关重要。
- 除了在门诊进行包括纤维鼻咽喉镜在内的头颈部相关检查之外，还应于麻醉状态下评估肿瘤范围并行组织活检。若为颈部转移癌，则需于麻醉下进行检查以寻找可能的原发部位，这有助于疾病诊断及制定治疗计划。
- 参与多学科团队关于患者治疗选择的讨论，以期通过保留形态及功能最大限度延长患者生存期。
- 制定前瞻性监测计划以促进全面康复，包括有关牙科、营养和健康行为等方面的评估、干预以及任何其他辅助评估方式。

综合治疗

- 在开始任何治疗之前，参与患者护理的所有学科应前瞻性地协调及整合以进行多学科评估和治疗。
- 对于接受手术的患者，应制定手术程序、切缘和重建计划以切除所有肿瘤组织并保证足够的无瘤手术切缘。除了肿瘤进展需要更为广泛的手术范围、以便在根治性切除时确保肿瘤被完整包绕之外，几乎不会根据任何既往所观察到的疗效来修改手术范围。
- 一旦多学科团队确认了拟定治疗方案，责任医生和团队成员应与患者详细讨论建议，包括风险、获益和潜在结局。应向患者提供参与最终决策（共同决策）的机会。

[续](#)

SURG-A
1/8

注:除特殊标注外，所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验，因此特别鼓励参加临床试验。



手术原则

特殊考虑：疑似 HPV 相关颈部转移性鳞状细胞癌

- 口咽鳞状细胞癌 (OPSCC) 患者的首发症状通常为颈部肿块，他们原发病灶常较小、未出现明显临床症状，且在视诊、触诊、纤维检查或口咽部影像学检查中均可能无法检测得到结果。治疗医生或外科医生有责任仔细寻找原发部位并对其进行病理学确认，原发灶通常位于舌根或扁桃体。
- 通过全面检查及评估所获得的信息对于多学科团队制定针对患者全面且有针对性的治疗计划而言是非常关键的。对于原发部位的确认将允许行根治性经口手术以切除原发病灶，或允许行针对性部位放疗以保留口咽邻近部位。随着治疗变得更加个性化，对原发性肿瘤进行生物标志物评估可能有助于确定患者是否有资格参加临床试验或辅助治疗。
- 应进行横断面成像以帮助识别原发部位，之后可直接检查和确认活检。
- 在开始治疗前，应为疑似 OPSCC 患者行 EUA 和诊断性活检。EUA 可能需要根据指征行单侧或双侧腭扁桃体切除术、舌扁桃体活检或切除术，或任何包括舌根、舌咽在内可疑部位的活检术。如果腭扁桃体肿瘤或其他活检均呈阴性结果，则可考虑行舌扁桃体切除术。
- 通常在超声引导下进行颈部肿块 FNA 活检以明确转移瘤的诊断。对于鳞状细胞癌而言，细胞学诊断的准确性极高，另外在口咽部原发肿瘤存在的前提下进一步评估 p16 免疫组化染色结果可辅助 HPV 相关性 OPSCC 的诊断。参见 HPV 介导的口咽癌 p16 检测原则 (ORPH-B)。若有任何不确定均可在影像引导下进行空芯针活检。很少需要对可疑的转移性淋巴结进行开放性切除活检以做出明确诊断，但若术中冰冻切片证实为鳞状细胞癌，外科医生应做好在开放活检时进行颈部清扫的准备。

可切除性评估

累计下述部位的肿瘤通常有着较差的预后及功能^a 或被诊断为 T4b 类（即，受限于技术能力不可切除以获得阴性切缘）。对于那些可切除全部肿瘤病灶的患者而言，这类受累部位均不可作为切除术的绝对禁忌证：

- 翼状肌受累，特别是伴有严重牙关紧闭症，或翼腭窝受累伴颅神经侵犯时；^a
- 肿瘤侵犯颅底（如，翼板或蝶骨受侵、卵圆孔变宽）；
- 直接伸入鼻咽上部，或深度伸入咽鼓管及鼻咽侧壁；
- 侵犯（包绕）颈总动脉或颈内动脉；
- 颈部病变直接扩散并累及外部皮肤；^a
- 直接伸入纵隔、椎前筋膜或颈椎；以及^a
- 出现皮下转移。

^a 手术应被考虑为这些病例的可选择治疗方式。

续

注：除特殊标注外，所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验，因此特别鼓励参加临床试验。



手术原则

原发肿瘤切除

位于口腔、口咽、下咽、喉部或副鼻窦这些部位的晚期肿瘤，它们的切除范围常因受累结构而不同。应基于具体的受累区域，并根据可充分切除的公认标准来判断原发肿瘤是否能够通过适当的切除方式以达到手术治愈的效果。

- 若可行应尝试切除全部原发病灶。
- 当原发肿瘤直接扩散至颈部时，有必要进行连续性颈清扫。
- 应通过临床检查并选择合适的放射影像学结果来计划肿瘤切除范围。
- 对于口腔癌来说，随着浸润深度增加，局部转移风险和辅助选择性颈清扫的需求程度也会增加。
- 当肿瘤靠近运动神经或感觉神经时，需怀疑周围神经侵犯。治疗目标应是彻底切除癌症病灶。当存在肉眼可见的侵犯、切除神经具有可行性且不会引起显著并发症时，应在近端和远端解剖并切除神经以清除病灶 ([参见SURG-A, 5 / 8中的颅神经手术管理](#))。通过术中冰冻切片确定神经近端及远端的切缘状态可能有助于肿瘤病灶的清除。
- 可能有必要切除下颌骨的某部分或某节段以充分切除肿瘤并保留足够的无瘤切缘。对于累及或与下颌骨骨膜粘连的肿瘤，可能需要通过适当地部分、水平或矢状切除下颌骨来实现肿瘤病灶的充分切除。而对于严重累及下颌骨骨膜的肿瘤（通过肿瘤固定下颌骨来确定）或手术时或术前成像（CT/MRI）充分提示直接累及骨的肿瘤，应考虑节段性或边缘性切除。当考虑进行边缘性或冠状下颌骨切除术时，全景 X 线照相有助于评估下颌骨高度。对于因下颌骨长期萎缩而造成缺齿的患者，可能无法进行下颌骨部分切除术。下颌骨切除的范围将取决于临床和术中所判定的受累程度。
- 髓腔侵犯是节段性切除的手术指征。可根据骨髓的冰冻切片结果来指导是否切除。
- 对于喉部肿瘤，将由外科医生和患者共同决定是否进行全喉切除术或喉保留手术（如，经口切除术、半喉切除术、环状软骨上喉部分切除术、声门上部分喉切除术），但应遵循以治愈为目的、保留器官功能的完整肿瘤切除原则。如果术后需要进行辅助放疗，则应避免部分喉切除手术。
- 经口机器人手术（TORS）或激光辅助喉癌或咽部原发肿瘤切除术越来越多地被用于具有肿瘤可及性患者的病灶切除。其肿瘤学原理类似于开放式手术。这些技术的成功应用需要专业技能及经验的支持。术后出血可能是一种严重但很少危及生命的并发症，TORS外科医生有责任采用适当的手术方式来降低术后出血的风险。

续

注:除特殊标注外，所有推荐均为 2A 类。
 临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验，因此特别鼓励参加临床试验。

SURG-A
3/8

手术原则

切缘

肿瘤学手术的首要目标是完全切除肿瘤，并对无瘤切缘进行组织学验证。可通过冰冻切片或福尔马林固定组织实时评估切缘。保证切缘阴性是降低局部肿瘤复发风险的必要手术策略。相反，切缘阳性则提升了局部复发风险，是术后辅助治疗的指征。临床病理研究结果证明了近切缘或阳性切缘的意义及其与肿瘤局部复发的关系。¹ 当在手术切缘处有侵袭性肿瘤的初始切口时，获取额外切缘也可能增加局部复发风险，应在手术报告中予以说明。从患者瘤床处获得额外切缘是否对应于实际部位切缘阳性这一说法尚存争议。² 如果报告手术切缘阳性，应考虑为特定患者进行再次手术切除和/或辅助治疗。

冰冻切片边缘评估应在有助于肿瘤完全切除时予以考虑，并始终由外科医生来决定。为了获得足够宽的切缘，可能需要切除口腔或咽喉中的邻近结构，如舌根和/或舌前部、下颌骨、喉或部分颈段食管。

- 充分切除是指切缘清晰、与肿瘤大体间存在足够间隙，这样有助于获得清晰的冰冻切片和永久性切缘（通常为 1.0-1.5 cm 肉眼可见且可触及的正常粘膜）。但对于声门癌而言，1-2 mm 的切缘被认为是足够的。一般情况下，通常会在外科手术中进行切缘的冰冻切片检查，尤其是当肿瘤边缘模糊而导致切除线空隙不明，或有疑似残留病灶时（如软组织、软骨、颈动脉、粘膜不规则）。在口咽癌的经口内窥镜和机器人入路中，1.5-2.0 mm 的切缘是可以接受的，但是此数据是基于回顾性研究得出的，需多加注意。³ 这种切缘被认为是“近切缘”的，但对于某些部位来说并不充足，比如口腔舌部。

- 应在手术记录中对手术切缘作出详细描述。可以在切除标本上评估切缘，也可以从正确的角度在手术台上进行评估。切缘充分性可能会因部位而异。对于声门癌而言，1-2mm的切缘是足够的，但对于口腔舌部的浸润性癌来说却是不够的。
- 切缘充分是指浸润性肿瘤前缘到手术切缘的距离大于或等于 5 mm。
- 近切缘是指浸润性肿瘤前缘到手术切缘的距离小于 2-5 mm，并取决于受累的解剖部位。
- 切缘阳性是指切缘处存在原位癌或浸润性癌。如果存在原位癌，可进一步获得额外切缘，这是对患者而言最为有利的方法。不应将切缘存在原位癌视为术后同步全身治疗/RT的适应症。
- 原发肿瘤应由外科病理学家用能够定位的方式进行标记。应从组织学角度评估原发肿瘤的浸润深度和肿瘤浸润部分与切缘的距离，包括周围切缘和深切缘。病理报告应基于模板逐项报告，并描述如何进行切缘评估。报告应提供关于原始标本的信息，包括从肿瘤浸润部分至周围切缘及深切缘的距离。如果外科医生获得了额外切缘，那么新的切缘应参见切除肿瘤标本的几何方向，并由病理学家注明这是最终切缘并描述其组织学状态。
- 应确定颈部清扫方向及范围，以确定应覆盖的淋巴结清扫区域。
- 应由外科医生决定使用传统技术对手术缺损进行重建。建议适时进行一期缝合，但不应以获得广泛的无瘤切缘为代价。应由外科医生决定是否使用局部/区域皮瓣、游离组织移植、中厚皮片或其他移植植物进行重建闭合，伴或不伴下颌重建。为了提高效率并达到肿瘤学和重建目标，建议采用双团队的方法。

续

注:除特殊标注外,所有推荐均为 2A 类。
 临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验,因此特别鼓励参加临床试验。

SURG-A
4/8



手术原则

第VII、X（包括喉返神经）、XI和XII颅神经的手术管理

切除原发灶或区域与巴结时面神经及其它主要颅神经的处理原则受它们术前临床功能所影响。

- 当神经功能正常时，应尽一切努力保留神经（主干和/或分支）的结构及功能，即使没有获得充分的切缘，外科医生也应认识到不可给患者留下严重的并发症。
- 当怀疑肿瘤镜下残留或肉眼残留时，通常需要术后辅助放疗或全身治疗/RT。
- 如果在整个手术过程中确保无瘤边缘，则可根据外科医生判断是否需要肿瘤直接侵犯的神经和/或术前麻痹神经进行节段性切除（有时需进行神经移植）。

[续](#)

注:除特殊标注外，所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验，因此特别鼓励参加临床试验。

SURG-A
5/8



手术原则

颈部处理

区域淋巴结的手术治疗取决于初始肿瘤分期时的病灶范围。这些指南适用于颈清扫术可作为原发性肿瘤治疗中一部分的情况。一般而言，接受原发性肿瘤切除术的患者应接受同侧颈部清扫，该处转移风险最高。

- 肿瘤部位若存在双侧淋巴引流（如，舌根、腭、声门上喉、下咽、鼻咽、会厌前深间隙受累）常需进行双侧颈部清扫，清扫范围按照下述建议确定。肿瘤位于中线或接近中线的患者两侧颈部也都存在转移风险，应行双侧颈部清扫。

有部分晚期患者病变累及舌前、口底或牙槽，接近或越过中线，必要时应行对侧选择性/改良颈清扫术，以实现肿瘤充分切除。

- 选择性颈淋巴结清扫术的应用需以特定淋巴结区域隐匿性转移的风险为基础。SLN活检结果或原发性肿瘤浸润深度作为目前隐匿性转移性疾病的最佳预测指标，应用于指导口腔鳞状细胞癌的治疗决策。对于深度大于 3 mm 的肿瘤，若尚未计划进行RT，应强烈考虑选择性颈清扫。近期随机试验证据显示，选择性颈清扫术对于浸润深度 > 3 mm 的口腔癌患者是有效的。⁴ 对于深度小于 2 mm 的肿瘤，仅在有高度选择倾向的情况下考虑选择性颈清扫。对于深度为 2-4 mm 的肿瘤，则必须通过临床判断（内容包括随访可靠性、临床刻意及其它因素）来确定选择性颈清扫是否适用。除非手术结果另有提示，选择性颈清扫通常会强调其可选择性并保留所有主要结果。

- 颈清扫术的类型（全面性或选择性）是由外科医生基于如下术前临床分期所确定的：

N0 选择性颈清扫术

- 口腔：至少I-III区
- 口咽：至少II-IV区
- 下咽：至少II-IV区，必要时可包括VI区
- 喉：至少II-IV区，必要时可包括VI区

N1-N2a-c 选择性或全颈清扫术 ([参见讨论](#))

N3 全颈清扫术

- 某些原发部位（如，喉和下咽）若有需要应行VI区颈部清扫，以达到切除原发病灶和任何临床上明显颈部淋巴结的结果。选择性颈清扫术需考虑原发性肿瘤的范围及部位。对于行初次手术治疗的晚期声门癌和下咽癌患者而言，应考虑行VI区清扫（包括气管前淋巴结、Delphian淋巴结、单侧或双侧气管旁淋巴结）、单侧或甲状腺全切术。对于原发性声门下癌或明显延伸至声门下的声门癌，也需根据原发性肿瘤的范围考虑VI区清扫、单侧或甲状腺全切术。例如，经环甲膜和声门下延伸的T4a声门肿瘤应行甲状腺切除术、气管前及双侧气管旁淋巴结清扫术。甲状旁腺需按指征原位保留或进行自体移植。

[续](#)

注:除特殊标注外,所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验,因此特别鼓励参加临床试验。



手术原则

前哨淋巴结活检

- 在具备SLN活检术专业知识的中心内里，可将其作为选择性颈清扫术的一种替代方式，用于识别早期（T1或T1）口腔肿瘤患者的隐匿性颈部转移。成功进行淋巴结定位和SLN活检需要技术经验及判断能力的支持。该技术的优点包括降低发病率、改善美容效果。已有广泛报道称前哨淋巴结的检出率超过95%。⁵⁻⁷ 若前哨淋巴结活检发现转移性病灶则须行全颈清扫术，若无转移则可续观察。前哨淋巴结活检对于早期口腔肿瘤淋巴结分析的准确性以及在多个单中心研究和两个多中心研究中得到了充分验证，和立即进行颈淋巴结清扫术或延长随访时间相比，该方法的灵敏度总估计值为0.93，阴性预测值为0.88至1。^{4,6-10} 尽管缺乏与选择性颈淋巴结清扫术的直接比较，但现有证据仍表现出了类似生存率。⁴
- 前哨淋巴结活检是一项技术要求较高的手术方式。其成功率以及检测隐匿性淋巴结转移的准确性均取决于专业知识及技术经验的丰富程度。因此，当将其作为选择性颈清扫的替代选项时，须万分谨慎。尤其在口底肿瘤病例中，其前哨淋巴结活检的准确性要低于其它部位，如舌部。^{4,5} 同时，这种手术方式于技术上考虑可能不适用于治疗牙龈、硬腭等部位的肿瘤。另外，在早期唇癌中国隐匿性颈部转移并不常见，但在基于肿瘤大小或浸润深度被认为具有高转移风险的唇癌患者中，SLN活检已被证明是可行且有效的。¹¹

复发管理

若可行，应以治愈为目的再次对原发部位肿瘤行手术切除，既往接受过颈部治疗的复发患者也需接受手术。而对于既往未经颈部治疗的患者而言，应根据临床具体情况行颈部清扫术或改良术。若合适也可采取非手术治疗的方式。

监测

所有患者应定期随访以评估症状和可能存在的肿瘤复发、健康行为、营养、牙齿健康以及言语和吞咽功能。

- 须由擅长头颈部临床检查的专家进行肿瘤评估。
- 可在头颈癌 NCCN GUIDELINES中的其它位置查看有关随访频率的总结。
 - ▶ [参见随访建议 \(FOLL-A, 1 / 2\)](#)
 - ▶ [参见影像学原则 \(IMG-A\)](#)
- 对于全身治疗 /RT 或 RT 后颈部评估，参见[随访建议：全身治疗 /RT 后或 RT 颈部评估 \(FOLL-A, 2 / 2\)](#)

[续](#)

注:除特殊标注外，所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验，因此特别鼓励参加临床试验。

SURG-A
7/8



手术原则

参考文献

- ¹ Looser KG, Shah JP, Strong EW. The significance of “positive” margins in surgically resected epidermoid carcinomas. *Head Neck Surg* 1978;1:107-111.
- ² Scholl P, Byers RM, Batsakis JG, et al. Microscopic cut-through of cancer in the surgical treatment of squamous carcinoma of the tongue. Prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg* 1986;152:354-360.
- ³ Haughey BH, Sinha P. Prognostic factors and survival unique to surgically treated p16+ oropharyngeal cancer. *Laryngoscope* 2012;122 Suppl 2:S13-S33.
- ⁴ D’ Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al; Head and Neck Disease Management Group. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015;373:521-529.
- ⁵ Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1395-400.
- ⁶ Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T et al. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2459-2464.
- ⁷ Govers TM, Hannink G, Merks MA, Takes RP, Rovers MM. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol* 2013;49:726-732.
- ⁸ Pezier T, Nixon IJ, Gurney B et al. Sentinel lymph node biopsy for T1/T2 oral cavity squamous cell carcinoma—a prospective case series. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3528-3533.
- ⁹ Broglie MA, Haerle SK, Huber GF, Haile SR, Stoeckli SJ. Occult metastases detected by sentinel node biopsy in patients with early oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: impact on survival. *Head Neck* 2013;35:660-666.
- ¹⁰ Samant S. Sentinel node biopsy as an alternative to elective neck dissection for staging of early oral carcinoma. *Head Neck* 2013 Jun 1 Epub ahead of print.
- ¹¹ Sollamo EM, Ilmonen SK, Virolainen MS, Suominen SH. Sentinel lymph node biopsy in cN0 squamous cell carcinoma of the lip: A retrospective study. *Head Neck* 2016;38 Suppl 1:E1375-E1380

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

放疗技术原则¹⁻⁸

放射治疗评估

- 所有患者都应在接受治疗前接受放射肿瘤学家的评估，以确保：
 - ▶ 查看分期和影像检查结果以确定疾病的程度，排除出现同时性原发肿瘤，评估功能状态，并评估潜在的放射治疗选择。
 - ▶ 参与多学科小组关于患者治疗方案的讨论，目的是最大限度地保留患者的形态和功能。
 - ▶ 制定前瞻性监测计划，包括充分的牙科、吞咽、营养、健康行为评估、干预以及任何其他辅助评估，促进全面康复。

一般原则

- 进行靶区勾画和最佳剂量分布需要医生有关于头颈部成像的经验并且对疾病传播模式有透彻的了解。靶点定义、剂量规格、分次（有或没有同步化疗）和正常组织限制的标准仍在不断发展中。没有接受过手术的患者可参见已出版的轮廓指南。^{9,10}
 - ▶ 可根据分期、肿瘤位置、医生培训 / 经验和可用的物理支持酌情使用 IMRT 或其他适形技术（3D 适形 RT、螺旋断层治疗、弧形调控放射治疗 [VMAT] 和质子束治疗 [PBT]）。^a
 - ▶ 辐射技术、技术、分次治疗、累积辐射剂量、手术和化疗方案之间有密切的相互作用，可以产生大量联合治疗方式，并影响毒性或肿瘤控制。
 - ▶ 在治疗计划中可联合造影增强 FDG PET/CT 或 MRI。
- 在特定情况下，高级放射治疗技术（如 IMRT、断层治疗、VMAT、图像引导放射治疗 (IGRT) 和 PBT）可产生临床相关优势，以使重要的危及器官 (OARs) 免受伤害，如大脑、脑干、耳蜗、半规管、视交叉和颅神经、视网膜、泪腺、角膜、脊髓、臂丛神经、粘膜、唾液腺、骨（颅底和下颌骨）、咽缩肌、喉部和食管。这些技术还能降低晚期正常组织损伤的风险，同时仍然能完成局部肿瘤控制的主要目标。
 - ▶ 临床上显著降低这些危及器官 (OARs) 的剂量反映了最佳临床实践。
- 因为这些技术的优点包括严格适形的剂量和正常组织旁的陡峭梯度，靶区定义和勾画以及治疗实施验证需要仔细监测，以避免错过肿瘤区域以及因此所造成局部肿瘤控制不足的风险。
 - ▶ 造影增强 CT、MRI、FDG PET/CT 和其他影像学方法的初步诊断性成像有利于定义靶区。
- 需要采用影像引导保证日常放疗的准确完成。如果出现解剖结构改变（包括肿瘤迅速缩小、气腔变化或明显的体重减轻），则可能需要重复诊断成像和重新规划（适应性治疗）。
- 由于上述特定临床情况代表了多种变量的复杂组合，因此不太可能通过随机研究来检测这些概念。有鉴于此，所以应考虑现有以临床可行的方式降低危及器官 (OAR) 的剂量、同时又不损失靶区覆盖的最佳方式和技术。

^a 有关辐射技术细节的其他资源，请参见 American College of Radiology Guidelines：
<http://www.acr.org/Quality-Safety/Standards-Guidelines/Practice-Guidelines-by-Modality/Radiation-Oncology>.

续

注：除特殊标注外，所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验，因此特别鼓励参加临床试验。

RAD-A
1/6

**放疗技术原则^a****技术/剂量**

- **IMRT**
 - ▶ IMRT 已被证明有助于通过减少对唾液腺、颞叶、听觉结构（包括耳蜗）和视觉结构的剂量来减少对口咽、鼻腔、副鼻窦、唾液腺和鼻咽癌的长期毒性。IMRT 对治疗甲状腺癌很有效，因为它能够保留喉部、臂丛神经和食管。
 - ▶ IMRT 在其他部位（如口腔、喉部、下咽部）的应用正在不断发展中，可由治疗医师自行决定是否使用。
 - ▶ 螺旋断层放疗和 VMAT 是 IMRT 的高级版本。
- **PBT¹¹⁻³¹**
 - ▶ 对于下述患者来说，实现高度适形剂量分布尤其重要：其原发肿瘤位于眼周和（或）侵犯眼眶、颅底和/或海绵窦；在颅内扩散或表现出广泛的神经周围浸润；以及正在接受治疗的患者和/或治疗后预期寿命较长的患者。非随机单机构临床报告和系统比较表明，在上述特定临床情景中 PBT 具有安全性和有效性。
 - ▶ 当光子治疗不能满足正常组织的限制时，可以考虑质子治疗。
- **IMRT、PBT 和分次³²⁻³⁴**
 - ▶ 有多种方法可整合 IMRT 或 PBT、靶体积剂量和分割剂量。
 - ◇ 在整个放射治疗过程中，同时整合加强（SIB）技术对每部分治疗使用不同的“剂量绘画”（严重疾病用 66-72 Gy；亚临床疾病用 44-63 Gy）。⁴ SIB 通常用于常规（5分次/周）和“6分次/周加速”计划中。⁵
 - ◇ 序贯（SEQ）技术通常使用 2-3 个单独的剂量计划提供初始（低剂量）治疗阶段（第 1-5 周），随后是高剂量加强体积阶段（第 6-7 周），通常应用于标准分割和超分割治疗。
 - ◇ 伴随加强加速治疗计划可采用“改良 SEQ”剂量计划将剂量施予亚临床靶点（每天一次，持续 6 周），并在最后 12 个治疗日内制定单独的加强剂量计划，作为外加每日分次治疗。⁶
 - ◇ 除伴随加强之外，另一个加速方法是每周仅进行 6 分次治疗。⁵
 - ▶ 对于有伴随疾病且不适合接受 6 到 7 周辅助性 RT 或全身治疗/RT 的患者，可采用调整分割治疗：
 - ▶ 在同步化疗的情况下，并没有证实调整分割治疗是有益的。最佳有效证据是加速分割治疗的好处仅限于超分割治疗，总生存率的危险比（HR）为 0.83。在荟萃分析中，其他调整分割治疗的益处并不明显。³⁵

^a 有关辐射技术细节的其他资源，请参见《American College of Radiology Guidelines》：
<http://www.acr.org/Quality-Safety/Standards-Guidelines/Practice-Guidelines-by-Modality/Radiation-Oncology>.

续

注：除特殊标注外，所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验，因此特别鼓励参加临床试验。

RAD-A
2/6

放疗技术原则^a

• 姑息性 3D 适形 RT、IMRT 和立体定向 RT (SBRT)

- ▶ 在晚期癌症患者中，当以治愈为目的的治疗不适宜时，应考虑姑息性放射治疗。
- ▶ 目前，对于头颈癌的姑息性 RT 治疗方案尚未达成普遍共识。有些患者在医学上不适合标准 RT 或有广泛转移性疾病，对于他们来说，如果 RT 毒性是可接受的，则应考虑进行姑息性 RT 以减轻或预防局部区域症状。应单独定制 RT 方案；如果治疗是为了缓解，那么应避免严重的 RT 毒性。
- ▶ 一些建议的 RT 方案包括：
 - ◇ 50 Gy, 20 分次；³⁶
 - ◇ 37.5 Gy, 15 分次（如果耐受良好，考虑在 50 Gy 中额外添加 5 个分次剂量）；
 - ◇ 30 Gy, 10 分次；
 - ◇ 30 Gy, 5 分次：^b 2 分次 / 周，两次治疗间间隔 ≥ 3 天；且³⁷
 - ◇ 44.4 Gy, 12 分次，3 个周期（在每个周期中，每隔 6 小时给予 2 个分次剂量，连续两天；在第二个周期后必须排除脊髓）。^{38,39}应每隔 1-3 周进行一次再评估。
- ▶ 较短且更低分次的治疗疗程可能很有必要，但必须根据分次大小仔细评估脊髓和神经结构的剂量耐受性。
- ▶ 仔细评估患者的表现状态、治疗耐受性、肿瘤反应和/ 或任何全身性进展。其他姑息/ 支持性护理措施包括止痛药、营养支持、靶向治疗、免疫治疗或化疗（如有需要）（[参见支持性护理 NCCN Guidelines](#)）。

^a 有关辐射技术细节的其他资源，请参见 American College of Radiology Guidelines：
<http://www.acr.org/Quality-Safety/Standards-Guidelines/Practice-Guidelines-by-Modality/Radiation-Oncology>.

^b 对于终末期疾病，由于预后非常有限，可以给予患者更多的低分次治疗。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

放疗技术原则^a

- 用 3D 适形 RT、SBRT、PBT 或 IMRT 再辐射⁴⁰⁻⁵¹
 - ▶ 如果所考虑的区域与先前的辐射体积重叠，那么先前的放射治疗应在新疾病出现后 6 个月或更久前进行。
 - ▶ 在某些罕见情况下，可考虑在具备技术专业知识和大容量中心进行术中放射治疗 RT (IORT) 或近距离放疗。
 - ▶ 在再辐射前，患者应有合理的 ECOG 表现状态 (0-1)。接受过 2 年以上放射治疗的患者，在接受再辐射治疗前经手术移除了严重疾病的患者，以及没有器官功能障碍（如喉切除术、喂食管）的患者，预后会更好。⁵²
 - ▶ 在累积生物有效剂量 (BED) 达到 120 Gy 后，脊髓病的发病率被认为会增加，⁵³ 但如果使用大分次剂量 (≥ 2.5 Gy/ 分次)，则这种风险会增加。
 - ▶ 辐射体积应该仅包括已知的疾病，这是为了尽量减少重叠区域内接受较高剂量辐射的组织体积。因此，亚临床疾病的预防性治疗（如选择性淋巴结辐射）并非常规需要。
 - ▶ 在使用 SBRT 技术进行再辐射治疗时，应谨慎选择患者。肿瘤较小且未累及皮肤的患者的预后最好。如果颈动脉环周受累，则应谨慎处理。
 - ▶ 再辐射剂量：
 - ◇ 常规分割
 - 术后：56-60 Gy，每次 1.8-2 Gy
 - 根治性：66-70 Gy，每次 1.8-2 Gy
 - ◇ 加速分割：60-70 Gy，1.2-1.5 Gy/ 分次，每日两次
 - ◇ 目前正在使用或正在研究的 SBRT 计划的范围是 35-44 Gy，5 分次。
 - ◇ 对于接受再辐射治疗的患者，应着重考虑临床试验。

^a 有关辐射技术细节的其他资源，请参见 American College of Radiology Guidelines：
<http://www.acr.org/Quality-Safety/Standards-Guidelines/Practice-Guidelines-by-Modality/Radiation-Oncology>.

续

RAD-A
4/6

注：除特殊标注外，所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验，因此特别鼓励参加临床试验。



放疗技术原则参见文献

- 1 Dogan N, King S, Emami B, et al. Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal-tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1480-1491.
- 2 Lee NY, de Arruda FF, Puri DR, et al. A comparison of intensity-modulated radiation therapy and concomitant boost radiotherapy in the setting of concurrent chemotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:966-974.
- 3 Lee NY, O'Meara W, Chan K, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:459-468.
- 4 Wu Q, Mohan R, Morris M, et al. Simultaneous integrated boost intensity modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas. I: dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:573-585.
- 5 Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:933-940.
- 6 Schoenfeld GO, Amdur RJ, Morris CG, et al. Patterns of failure and toxicity after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:377-385.
- 7 Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:57-62.
- 8 Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R, Mohan R. The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments of head and neck cancers: a treatment design study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:195-205.
- 9 Gregoire V, Evans M, Le QT, et al. Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2018;126:3-24.
- 10 Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2018;126:25-36.
- 11 Holliday EB, Garden A, Rosenthal D, et al. Proton therapy reduces treatment related toxicities for patients with nasopharyngeal cancer: A case-match control study of intensity-modulated proton therapy and intensity-modulated photon therapy. *Int J Part Ther* 2015;2:1-10.
- 12 Holliday EB and Frank SJ. Proton therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Chin Clin Oncol* 2016;5:25.
- 13 McDonald MW, Liu Y, Moore MG, et al. Acute toxicity in comprehensive head and neck radiation for nasopharynx and paranasal sinus cancers: cohort comparison of 3D conformal proton therapy and intensity modulated radiation therapy. *Radiat Oncol* 2016;11:32.
- 14 Patel SH, Wang Z, Wong WW, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15:1027-1038.
- 15 Russo AL, Adams JA, Weyman EA, et al. Long-term outcomes after proton beam therapy for sinonasal squamous cell carcinoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 95:368-376.
- 16 Dagan R, Bryant C, Li Z, et al. Outcomes of sinonasal cancer treated with proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:377-385.
- 17 Bhattasali O, Holliday E, Kies MS, et al. Definitive proton radiation therapy and concurrent cisplatin for unresectable head and neck adenoid cystic carcinoma: A series of 9 cases and a critical review of the literature. *Head Neck* 2016;38: E1472-1480.
- 18 Holliday EB, Bhattasali O, Kies MS, et al. Effective use of intensity-modulated proton therapy for robust delivery of post-operative radiation for head and neck adenoid cystic carcinoma. *Int J Part Ther* 2016;533-543.
- 19 El-Sawy T, Frank SJ, Hanna E, et al. Multidisciplinary management of lacrimal sac/nasolacrimal duct carcinomas. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2013;29:454-457.
- 20 Bui M, Frank SJ, Nasser QJ, et al. Multidisciplinary management of primary adenoid cystic carcinoma of the eyelid with perineural invasion. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2013;29:e143-146.
- 21 Holliday EB, Esmaeli B, Pinkckard J, et al. A multidisciplinary orbit-sparing treatment approach that includes proton therapy for epithelial tumors of the orbit and ocular adnexa. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2016;95:344-352.
- 22 Romesser P, Cahlon O, Scher E, et al. Proton beam radiation therapy results in significantly reduced toxicity compared with intensity-modulated radiation therapy for head and neck tumors that require ipsilateral radiation. *Radiother Oncol* 2016;118:286-292.
- 23 Romesser PB, Cahlon O, Scher ED, et al. Proton beam reirradiation for recurrent head and neck cancer: multi-institutional report on feasibility and early outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:386-395.
- 24 Phan J, Sio TT, Nguyen TP, et al. Reirradiation of head and neck cancers with proton therapy: outcomes and analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96:30-41.
- 25 Simone CB II, Ly D, Dan TD, et al. Comparison of intensity-modulated radiotherapy, adaptive radiotherapy, proton radiotherapy, and adaptive proton radiotherapy for treatment of locally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2011;101:376-382.

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

续

RAD-A
5/6



放疗技术原则参见文献

- ²⁶ van de Water TA, Bijl HP, Schilstra C, et al. The potential benefit of radiotherapy with protons in head and neck cancer with respect to normal tissue sparing: a systematic review of literature. *Oncologist* 2011;16:366-377.
- ²⁷ van der Laan HP, van de Water TA, van Herpt HE, et al. The potential of intensitymodulated proton radiotherapy to reduce swallowing dysfunction in the treatment of head and neck cancer: A planning comparative study. *Acta Oncol* 2013;52:561-569.
- ²⁸ Widesott L, Pierelli A, Fiorno C, et al. Intensity-modulated proton therapy versus helical tomotherapy in nasopharynx cancer: planning comparison and NTCPEvaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:589-596.
- ²⁹ Kandula S, Zhu X, Garden AS, et al. Spot-scanning beam proton therapy vs intensity-modulated radiation therapy for ipsilateral head and neck malignancies: a treatment planning comparison. *Med Dosim* 2013;38:390-394.
- ³⁰ Jakobi A, Stutzer K, Bandurska-Lugue A, et al. NTCP reduction for advanced head and neck cancer patients using proton therapy for complete or sequential boost treatment versus photon therapy. *Acta Oncol* 2015;54:1658-1664.
- ³¹ van de Water TA, Lomax AJ, Bijl HP, et al. Potential benefits of scanned intensitymodulated proton therapy versus advanced photon therapy with regard to sparing of the salivary glands in oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79:1216-1224.
- ³² Hartford AC, Palisca MG, Eichler TJ, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guidelines for intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:9-14.
- ³³ IMRT Documentation Working Group, Holmes T, Das R, Low D, et al. American Society of Radiation Oncology recommendations for documenting intensity-modulated radiation therapy treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1311-1318.
- ³⁴ International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT). ICRU Report 83: 2010.
- ³⁵ Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18:1221-1237.
- ³⁶ Stevens CM, Huang SH, Fung S, et al. Retrospective study of palliative radiotherapy in newly diagnosed head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:958-963.
- ³⁷ Porceddu SV, Rosser B, Burmeister BH, et al. Hypofractionated radiotherapy for the palliation of advanced head and neck cancer in patients unsuitable for curative treatment- "Hypo Trial." *Radiother Oncol* 2007;85:456-462.
- ³⁸ Paris KJ, Spanos WJ Jr, Lindberg RD, et al. Phase I-II study of multiple daily fractions for palliation of advanced head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:657-660.
- ³⁹ Corry J, Peters LJ, Costa ID, et al. The 'QUAD SHOT' --a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2005;77:137-142.
- ⁴⁰ Strojjan P1, Corry J, Eisbruch A, et al. Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of the head and neck: when and how to reirradiate. *Head Neck* 2015;37:134-150.
- ⁴¹ Mendenhall WM, Mendenhall CM, Malyapa RS, et al. Re-irradiation of head and neck carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2008;31:393-398.
- ⁴² Riaz N, Hong JC, Sherman EJ, et al. A nomogram to predict loco-regional control after re-irradiation for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2014;111:382-387.
- ⁴³ Shikama N, Kumazaki Y, Tsukamoto N, et al. Validation of nomogram-based prediction of survival probability after salvage re-irradiation of head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:154-160.
- ⁴⁴ Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, et al. Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1446-1449.
- ⁴⁵ Chen CC, Lee CC, Mah D, et al. Dose sparing of brainstem and spinal cord for re-irradiating recurrent head and neck cancer with intensity-modulated radiotherapy. *Med Dosim* 2011;36:21-27.
- ⁴⁶ Stoiber EM, Schwarz M, Debus J, et al. Regional cumulative maximum dose to the spinal cord in head-and-neck cancer: considerations for re-irradiation. *Radiother Oncol* 2013;106:96-100.
- ⁴⁷ Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, et al. Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1983-1991.
- ⁴⁸ Eekers DBP, Roelofs E, Jelen U, et al. Benefit of particle therapy in re irradiation of head and neck patients. Results of a multicentric in silico ROCOCO trial. *Radiother Oncol* 2016;121:387-394.
- ⁴⁹ Lee JY, Suresh K, Nguyen R, et al. Predictors of severe long-term toxicity after re-irradiation for head and neck cancer. *Oral Oncol* 2016;60:32-40.
- ⁵⁰ Vargo JA, Kubicek GJ, Ferris RL, et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy +/-cetuximab following salvage surgery in previously irradiated head and neck cancer. *Laryngoscope* 2014;124:1579-1584.
- ⁵¹ Prawira A, Oosting S, Chen T, et al. Systemic therapies for recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma (RM NPC). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl):Abstract 6031.
- ⁵² Ward MC, Riaz N, Caudell JJ, et al. Refining patient selection for reirradiation of head and neck squamous carcinoma in the IMRT era: A multi-institution cohort study by the MIRI Collaborative. *Int J Radiat Oncol* 2018;100:586-594.
- ⁵³ Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:1446-1449.

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

RAD-A
6/6

**非鼻咽癌的系统治疗原则**

(唇、口腔、口咽、下咽、喉声门区、喉声门上区、鼻窦、上颌窦、隐匿原发)

- 应该基于患者特点 (如PS、治疗目标) 进行个体化的系统治疗选择。二代测序 (NGS) 的结果可用于指导患者的治疗选择, 包括临床研究。
- 对情况较好的患者首选的化放疗方式仍然是同步顺铂和放疗。
- 可以先进行顺铂为基础的诱导化疗, 继之以放疗为基础的局部治疗 (即序贯化放疗)。然而, 还没有在随机研究中证实纳入诱导化疗与直接进行同步化放疗 (首选顺铂, 1类) 相比可以改善患者总生存。
- 顺铂为基础的诱导化疗后给予大剂量、每3周一次顺铂的化放疗与毒性增加相关。^{1,2}
- 诱导化疗后, 在以放疗为基础的治疗部分有多种选择, 包括单纯放疗, 尤其是在诱导化疗后获得完全缓解的患者。

初始系统治疗+ 同步放疗**首选方案**

- 大剂量顺铂 (1类)^{3,4}
- 卡铂/静脉5-FU (1类)^{5,6}

其他推荐方案

- 每周顺铂(40 mg/m²)^{7,8}
- 卡铂/紫杉醇 (2B类)⁹

某些情况下有用

- 5-FU/羟基脲 (2B类)¹⁰
- 西妥昔单抗(2B类)¹¹
- 顺铂/静脉5-FU (2B类)¹²
- 顺铂/紫杉醇 (2B类)¹⁰

部分鼻窦/上颌窦癌 (小细胞、小细胞神经内分泌癌、高级别嗅神经母细胞瘤、伴有神经内分泌特征的鼻窦未分化癌) :

- 卡铂/依托泊苷 ±同步放疗¹³
- 顺铂/依托泊苷 ±同步放疗^{13,14}
- 环磷酰胺/多柔比星/长春新碱¹⁵ (后续以放疗为基础的治疗) (2B类)

诱导^a/序贯系统治疗**首选方案**

- 多西他赛/顺铂/5-FU¹⁶⁻¹⁹
(若选择诱导, 1类)

其他推荐方案

- 紫杉醇/顺铂/静脉5-FU²⁰

系统治疗/诱导治疗后放疗, 或对复发/持续疾病联合化疗^{2,21,22}**首选方案**

- 周方案卡铂+ 同步放疗
- 周方案顺铂(2B类) + 同步放疗

部分情况下有用的方案

- 周方案西妥昔单抗+ 同步放疗

术后系统治疗/放疗**首选方案**

- 顺铂(对高危^b非口咽癌, 1类)²³⁻²⁸

其他推荐方案

- 无

某些情况下有用

- 多西他赛/西妥昔单抗(2B类)²⁹
(若顺铂不适用且切缘阳性和/或结外侵犯)

^a 不同部位头颈肿瘤的诱导治疗的证据级别和共识是不同的。 (参见目录中头颈肿瘤疾病特异性部位)

^b 不良预后特征: 结外侵犯和/或切缘阳性或近切缘。

复发、无法切除或转移性疾病的方案

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

**非鼻咽癌的系统治疗原则**

(唇、口腔、口咽、下咽、喉声门区、喉声门上区、筛窦、上颌窦、隐匿原发)

- 应该基于患者特点 (如PS、治疗目标) 进行个体化的系统治疗选择。

复发, 无法切除或转移性 (无手术或放疗指征)

首选方案	其他推荐方案 (一线及后线)	某些情况下有用 (一线及后线)
<p>一线^c</p> <ul style="list-style-type: none"> • 帕博利珠单抗/铂类 (顺铂或卡铂)/5-FU (1类)^{c,30} • 帕博利珠单抗 (对于PD-L1 CPS ≥ 1的肿瘤) (若CPS ≥ 20, 1类)^{c,30} <p>后线 (若前面未使用过)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 纳武利尤单抗³¹ (若在铂类治疗过程中或治疗后进展) (1类) • 帕博利珠单抗³²⁻³⁴ (若在铂类治疗过程中或治疗后进展) (1类) 	<p>联合方案</p> <ul style="list-style-type: none"> • 西妥昔单抗/铂类 (顺铂或卡铂)/5-FU³⁵ (1类) • 顺铂/西妥昔单抗³⁶ • 顺铂或卡铂/多西他赛³⁷ 或紫杉醇³⁸ • 顺铂/5-FU^{38,39} • 顺铂或卡铂/多西他赛/西妥昔单抗⁴⁰ • 顺铂或卡铂/紫杉醇/西妥昔单抗⁴¹ • 帕博利珠单抗/铂类 (顺铂或卡铂)/多西他赛^{30,37} • 帕博利珠单抗/铂类 (顺铂或卡铂)/紫杉醇 (2B类)^{30,38} <p>单药</p> <ul style="list-style-type: none"> • 顺铂^{36,42} • 卡铂⁴³ • 紫杉醇⁴⁴ • 多西他赛^{45,46} • 5-FU⁴² • 甲氨蝶呤^{39,47} • 西妥昔单抗⁴⁸ • 卡培他滨⁴⁹ • 阿法替尼⁵⁰ (仅后线, 若在铂类治疗过程中或治疗后进展) (2B类) 	<p>某些情况下有用 (一线及后线)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 西妥昔单抗/帕博利珠单抗 (2B类)⁵¹ • 对部分筛窦/上颌窦癌 (小细胞、小细胞神经内分泌癌、高级别嗅神经母细胞瘤、伴有神经内分泌特征的鼻窦未分化癌) : <ul style="list-style-type: none"> ▶ 顺铂/依托泊苷或卡铂/依托泊苷¹⁴ ▶ 环磷酰胺/多柔比星/长春新碱 (2B类)¹⁵ • 帕博利珠单抗 (MSI-H的肿瘤)⁵²

^c 若之前未使用过, 这些方案可以作为其他推荐的方案在后续治疗中考虑。

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

系统性治疗
参考文献

- 1 Adelstein DJ, Moon J, Hanna E, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by accelerated fractionation/concomitant boost radiation and concurrent cisplatin in patients with advanced squamous cell head and neck cancer: a Southwest Oncology Group phase II trial (S0216). *Head Neck* 2010;32:221-228.
- 2 Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2013;31:853-859.
- 3 Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:92-98.
- 4 Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:845-852.
- 5 Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:145-153.
- 6 Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:69-76.
- 7 Beckmann GK, Hoppe F, Pfreundner L, Flentje MP. Hyperfractionated accelerated radiotherapy in combination with weekly cisplatin for locally advanced head and neck cancer. *Head Neck* 2005;27:36-43.
- 8 Medina JA, Rueda A, de Pasos AS, et al. A phase II study of concomitant boost radiation plus concurrent weekly cisplatin for locally advanced unresectable head and neck carcinomas. *Radiother Oncol* 2006;79:34-38.
- 9 Suntharalingam M, Haas ML, Conley BA, et al. The use of carboplatin and paclitaxel with daily radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:49-56.
- 10 Garden AS, Harris J, Vokes EE, et al. Preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 97-03: a randomized phase II trial of concurrent radiation and chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 2004;22:2856-2864.
- 11 Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21-28.
- 12 Taylor SG, Murthy AK, Vannetzel JM, et al. Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:385-395.
- 13 Patil VM, Joshi A, Noronha V, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced and borderline resectable nonsquamous sinonasal tumors (esthesioneuroblastoma and sinonasal tumor with neuroendocrine differentiation). *Int J Surg Oncol* 2016;2016:6923730.
- 14 Resto VA, Eisele DW, Forastiere A, et al. Esthesioneuroblastoma: the Johns Hopkins experience. *Head Neck* 2000;22:550-558.
- 15 Rastogi M, Bhatt M, Chufal K, et al. Esthesioneuroblastoma treated with non-craniofacial resection surgery followed by combined chemotherapy and radiotherapy: An alternative approach in limited resources. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:613-619.
- 16 Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, et al. Long-term results of a multicenter randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, +/- docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2016;108.
- 17 Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:498-506.
- 18 Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705-1715.
- 19 Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1695-1704.
- 20 Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8636-8645.
- 21 Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, et al. Systemic therapy/RT comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer* 2007;43:1399-1406.
- 22 Haddad R, O'Neill A, Rabinowitz G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:257-264.
- 23 Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:999-1004.
- 24 Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005;27:843-850.
- 25 Bernier J, Dommene C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-1952.
- 26 Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-1944.

续

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

SYST-A
3/4

系统性治疗
参考文献

- 27 Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1198-1205.
- 28 Noronha V, Joshi A, Patil VM, et al. Once-a-week versus once-every-3-weeks cisplatin systemic therapy/RT for locally advanced head and neck cancer: a phase III randomized noninferiority trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1064-1072.
- 29 Harari PM, Harris J, Kies MS, et al. Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG- 0234. *J Clin Oncol* 2014;32:2486-2495.
- 30 Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394:1915- 1928.
- 31 Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856-1867.
- 32 Chow LQ, Haddad R, Gupta S, et al. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the phase Ib KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol* 2016;34:3838-3845.
- 33 Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393:156-167.
- 34 Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:956-965.
- 35 Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-1127.
- 36 Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:8646-8654.
- 37 Samlowski WE, Moon J, Kuebler JP, et al. Evaluation of the combination of docetaxel/ carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a Southwest Oncology Group Phase II study. *Cancer Invest* 2007;25:182-188.
- 38 Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:3562-3567.
- 39 Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1245-1251.
- 40 Guigay J, Fayette J, Dillies A-F, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin (TPEX) as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Final results of phase II trial GORTEC 2008-03 [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30(suppl 15):Abstract 5505.
- 41 Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23:5578-5587.
- 42 Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992;10:257-263.
- 43 Al-Sarraf M, Metch B, Kish J, et al. Platinum analogs in recurrent and advanced head and neck cancer: a Southwest Oncology Group and Wayne State University Study. *Cancer Treat Rep* 1987;71:723-726.
- 44 Grau JJ, Caballero M, Verger E, et al. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2009;129:1294-1299.
- 45 Catimel G, Verweij J, Mattijssen V, et al. Docetaxel (Taxotere): an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 1994;5:533-537.
- 46 Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:2071-2076.
- 47 Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *J Clin Oncol* 2009;27:1864-1871.
- 48 Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:2171-2177.
- 49 Martinez-Trufero J, Isla D, Adansa JC, et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer* 2010;102:1687-1691.
- 50 Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:583-594.
- 51 Sacco AG, Chen R, Worden FP, et al. Pembrolizumab plus cetuximab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an open-label, multi-arm, non-randomised, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):883-892.
- 52 Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-1

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

营养原则：管理和支持性护理¹⁻³

由于疾病、健康行为和治疗相关毒性，大多数头颈部癌症患者的体重会减轻，营养会受损。对于改善头颈癌患者的预后及减少治疗相关的暂时性或永久性并发症（如体重严重下降）来说，营养管理非常重要。多学科团队中应配备注册营养师和语言/吞咽治疗师，以在整个护理过程中治疗头颈癌患者。

评估和管理

• 营养

- ▶ 建议对下述患者进行密切的营养状况监测：1) 体重严重下降（前 1 个月体重下降 5%，或 6 个月内体重下降 10%）；和 / 或 2) 治疗前因疼痛或肿瘤而感到吞咽困难。所有患者都应接受营养风险评估，并接受注册营养师的营养咨询和/或指示治疗以及各项营养干预，如喂食管（如鼻胃 [NG] 管，经皮内镜胃造口术 [PEG] 管）或静脉营养支持（仅在肠内支持不可行的情况下使用）。
- ▶ 应使用主观和客观的评估工具评估治疗前和治疗后的功能（包括营养状况）。在开始治疗时，所有患者都应接受饮食咨询，尤其是以放疗为基础的治疗。至少应在患者治疗后达到营养稳定基线前，接受注册营养师的定期随访。对于一些有慢性营养问题的患者来说，这种随诊不可间断。

• 言语和吞咽

▶ 针对以下情况建议进行正式的基线言语和吞咽评估：

- 1) 有言语和 / 或吞咽功能障碍的患者；或
- 2) 治疗可能会影响言语和 / 或吞咽的患者。

▶ 言语病理学家应定期诊疗功能异常的患者。可以通过临床吞咽评估或荧光吞咽录影检查研究来测量吞咽困难和吞咽功能。患者评估还应包括对言语和交流的任何变化的评估；对味觉变化的评估；以及对口腔干燥症、疼痛、牙关紧闭症、淋巴水肿和纤维化（参见生存指南 NCCN Guidelines 中的 LYMPH-A）的评估。至少应在患者治疗后达到稳定基线前，进行言语病理学家随访。对于一些有慢性言语和吞咽困难的患者，可能需要无限期进行这种随访。

• 疼痛

▶ 评估口腔黏膜炎引起的疼痛，如临床需要，开具加巴喷丁⁴、多塞平^{5,6}，或苯海拉明/利多卡因/抗酸漱口水⁶。

¹ Ehrsson YT, Langius-Eklöf A, Laurell G. Nutritional surveillance and weight loss in head and neck cancer patients. Support Care Cancer 2012;20:757-765.

² Locher JL, Bonner JA, Carroll WR, et al. Prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in treatment of head and neck cancer: a comprehensive review and call for evidence-based medicine. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2011;35:365-374.

³ Langius JA, van Dijk AM, Doornaert P, et al. More than 10% weight loss in head and neck cancer patients during radiotherapy is independently associated with deterioration in quality of life. Nutr Cancer 2013;65:76-83.

⁴ Bar Ad V, Weinstein G, Dutta PR, et al. Gabapentin for the treatment of pain syndrome related to radiation-induced mucositis in patients with head and neck cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. Cancer 2010;116:4206-4213.

⁵ Leenstra JL, Miller RC, Qin R, et al. Doxepin rinse versus placebo in the treatment of acute oral mucositis pain in patients receiving head and neck radiotherapy with or without chemotherapy: a phase III, randomized, double-blind trial (NCCTG-N09C6 [Alliance]). J Clin Oncol 2014;32:1571-1577.

⁶ Sio TT, Le-Rademacher JG, Leenstra JL, et al. Effect of doxepin mouthwash or diphenhydramine-lidocaine-antacid mouthwash vs placebo on radiotherapy-related oral mucositis pain: the Alliance A221304 randomized clinical trial. JAMA 2019;321:1481-1490.

续

注：除特殊标注外，所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验，因此特别鼓励参加临床试验。

营养原则：管理和支持性护理¹⁻³

营养替代途径的使用（NG 和 PEG 管）

- 对于 PS 非常好且没有明显的预先治疗期间体重减轻、明显的气道阻塞或严重吞咽困难的患者，专家咨询小组不建议为其放置 PEG 或 NG 管。
- 对于以下患者，应着重考虑放置预防性喂食管：
 - ▶ 治疗前体重严重下降，前 1 个月体重下降 5%，6 个月内体重下降 10%；
 - ▶ 持续性脱水、吞咽困难、厌食、疼痛，妨碍充分饮食的能力；
 - ▶ 患有因脱水耐受性差、缺乏热量摄入或难以吞咽必要药物而加重的严重共病；
 - ▶ 严重误吸；或老年患者或心肺功能受损患者的轻微误吸；或
 - ▶ 有可能患长期吞咽障碍的患者，包括预计将接受大范围高剂量粘膜和邻近结缔组织放射的患者。还必须考虑吞咽功能障碍的其他危险因素。
- 对于那些在治疗前不需要处于预防目的放置 PEG 或 NG 管的患者，在治疗期间，应每周监测热量摄入、治疗相关副作用和体重变化。⁷ 如果以下两个或两个以上的标准适用，则考虑放置反应性喂养管：
 - ▶ 预计 10 以上食物摄入不足（估计为能量支出的 60%）。⁸
 - ▶ 考虑 1 个月内体重减轻 5% 或以上
 - ▶ 严重粘膜炎、吞咽痛、咽下困难（3 级以上）或误吸
 - ▶ 考虑年龄 > 60 岁⁹
- 为了在治疗期间和治疗后保持吞咽功能（如放射），对于可能放置了喂食管的患者，如果他们可以吞咽且没有误吸或任何其他损害，则应鼓励他们口服。吞咽功能可能会在治疗后很长时间内发生改变（特别是在放疗后），并且应该在患者的整个生命过程中监测其吞咽功能。

¹ Ehrsson YT, Langius-Eklöf A, Laurell G. Nutritional surveillance and weight loss in head and neck cancer patients. Support Care Cancer 2012;20:757-765.

² Locher JL, Bonner JA, Carroll WR, et al. Prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in treatment of head and neck cancer: a comprehensive review and call for evidence-based medicine. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2011;35:365-374.

³ Langius JA, van Dijk AM, Doornaert P, et al. More than 10% weight loss in head and neck cancer patients during radiotherapy is independently associated with deterioration in quality of life. Nutr Cancer 2013;65:76-83.

⁷ Bossola M. Nutritional intervention in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: A narrative review. Nutrients 2015;7:265-276.

⁸ Talwar B, Donnelly R, Skelly R, et al. Nutritional management in the head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol 2016;130:s32-s40.

⁹ Sachdev S, Refaat T, Bacchus ID, et al. Age most significant predictor of requiring enteral feeding in head-and-neck cancer patients. Radiat Oncol 2015;10:9

注：除特殊标注外，所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验，因此特别鼓励参加临床试验。

口腔与牙科评估与管理原则^{1,2}

头颈放射治疗会导致口腔干燥症和唾液腺功能紊乱，这会大幅增加患龋病及后遗症的风险，包括齿龈感染和放射性骨坏死。放射治疗也会影响牙齿硬组织，这会导致在患有口腔干燥症、RT 后微生物改变以及饮食致龋性更强的情况下，牙齿硬组织更易失矿质。³ IMRT 和唾液腺保留技术与唾液功能随时间剂量依赖性恢复⁴ 和一些患者长期龋齿风险的降低有关。⁵ RT 相关龋齿和其他牙硬组织的病变可能会在放疗后的前 3 个月内出现。^{6,7}

RT 前牙科/口腔评估的目标：

1. 口头和书面患者教育——关于 RT 口腔和牙科并发症以及遵守预防性方案的必要性。

• 对唾液腺的影响

▶ 口干策略

- ◇ 增加水合作用
- ◇ 尽量减少摄入含咖啡因的产品和酒精
- ◇ 唾液替代品（如含有溶菌酶、乳铁蛋白、过氧化物酶和过饱和磷酸钙溶液的凝胶）⁸
- ◇ 无酒精漱口水（首选稳定的 0.1% 二氧化氯漱口水）
- ◇ 唾液刺激
 - 味觉刺激剂（如木糖醇口香糖、山梨醇 / 苹果酸含片、木糖醇含片）
 - 胆碱能激动剂（如毛果芸香碱、西维美林）^{9,10}

▶ 预防龋齿

- ◇ 饮食咨询
- ◇ 细心注意口腔卫生
 - 每天刷牙 2 次
 - 每天使用牙线或牙间清洁剂
 - 每天使用无酒精漱口水 2 次

◇ 高效局部氟化物 - 治疗后长期使用

- 每日 1.1% NaF 凝胶或 SNF₂ 凝胶，用其刷牙或放置在定制牙科托盘上；或
- 每日 1.1% 氟化钠牙膏；或
- 每年涂三次含氟涂料；或
- 磷酸钙人工唾液冲洗液

◇ 经常接受定期牙科评估以发现牙科疾病

◇ 念珠菌病防治

- 局部治疗（抗真菌含片^a或悬浮液）
- 全身抗真菌治疗，如果对局部药物不敏感（考虑传染病咨询）

• 对辐射场中的骨骼的影响

▶ 需要进行 RT 前牙科评估，并确定是否需要拔牙^{5,11,12}

- ◇ 如果是，应至少在 RT 开始前 2 周完成
- ◇ 应考虑牙齿的长期预后和患者的积极性
- ◇ 如果将来要在放射区域进行任何拔除或手术，需联系肿瘤科团队

• 对咀嚼肌的影响——有患牙关紧闭症的可能^{6,7}

▶ 保持运动范围

- ◇ 压舌板和轻柔的伸展活动
- ◇ 定制张口装置，用于牙关紧闭和下颌运动康复

^a 为预防龋齿，长期使用抗真菌含片时推荐使用不含糖的含片。

注：除特殊标注外，所有推荐均为 2A 类。
 临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验，因此特别鼓励参加临床试验。



RT 前口腔/牙科评估的目标 - (续) :

2. 患者治疗方案的检查与评估⁴

- 完善口腔和头颈检查，包括对所有牙齿的放射造影术
- 龋病和牙周病的风险评估
 - ▶ 现有牙周和牙齿问题
 - ▶ 根尖周病理学的影像学证据
 - ▶ 口腔卫生
 - ▶ 过往牙科病史
 - ▶ 患者积极性和依从性
- 治疗计划
 - ▶ 消除潜在的传染源
 - ▶ 至少在 RT 开始前 2 周拔除
 - ▶ 治疗现有活动期龋齿、牙周病
 - ▶ 如果患者有金属修复体，使用硅酮防护罩尽量减少放射反向散射
 - ▶ 开具有效的局部氟化物，供日常使用。使用期限由定期龋病风险评估确定
 - ▶ 在完成 RT 后的 6 到 12 周，安排回访对预防方案进行重新评估和强化
 - ▶ 评估口腔念珠菌病，恰当使用抗真菌药物治疗

口腔/牙科评估与管理原则^{1,2}

癌症治疗期间牙科管理的目标：

1. 管理口腔干燥症
2. 预防咀嚼肌牙关紧闭症
3. 评估口腔念珠菌病，如临床需要则进行治疗

口腔/牙科治疗后管理的目标：¹³

1. 管理口腔干燥症
2. 预防并尽量减少牙关紧闭症
3. 防治龋病
4. 预防并处理放射性骨坏死
 - ▶ 参见“Special Section on the MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis - 2019 Update”¹⁴
 - ▶ 使用稳定的 0.1% 二氧化氯口服漱口水¹⁵
5. 预防并处理口腔念珠菌病
6. 建议在考虑植入或拔除前，咨询放射肿瘤学家。

牙科回访问隔时间视风险而定，至少每 6 个月一次，对于口腔干燥症患者或放疗后出现新龋齿或病变的患者要更加频繁。

续

注:除特殊标注外，所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验，因此特别鼓励参加临床试验。



口腔/牙科评估与管理原则

参考文献

- 1 Epstein JB, Barasch A. Oral and dental health in head and neck cancer patients. *Cancer Treat Res* 2018;174:43-57.
- 2 Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med* 2017;6:2918-2931.
- 3 Walker MP, Wichman B, Cheng AL, et al. Impact of radiotherapy dose on dentition breakdown in head and neck cancer patients. *Pract Radiat Oncol* 2011;1:142-148.
- 4 Little M, Schipper M, Feng FY, et al. Reducing xerostomia after chemo-IMRT for head-and-neck cancer: beyond sparing the parotid glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83:1007-1014.
- 5 Studer G, Glanzmann C, Studer SP, et al. Risk-adapted dental care prior to intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2011;121:216-229.
- 6 Murdoch-Kinch CA, Zwetchkenbaum S. Dental management of the head and neck cancer patient treated with radiation therapy. *J Mich Dent Assoc* 2011;93:28-37.
- 7 Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012;62:400-422.
- 8 Singh ML, Papas AS. Long-term clinical observation of dental caries in salivary hypofunction patients using a supersaturated calcium-phosphate remineralizing rinse. *J Clin Dent*. 2009;20:87-92.
- 9 Gorsky M, Epstein JB, Parry J, et al. The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:190-195.
- 10 Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer* 2010;18:1061-1079.
- 11 Gomez DR, Estilo CL, Wolden SL, et al. Correlation of osteoradionecrosis and dental events with dosimetric parameters in intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e207-e213.
- 12 Lee IJ, Koom WS, Lee CG, et al. Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1084-1091.
- 13 Lalla RV, Treister N, Sollecito T, et al. Oral complications at 6 months after radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Dis* 2017;23:1134-1143.
- 14 Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, et al; for the Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2020;126:4423-4431.
- 15 Myneni Venkatasatya SR, Wang HH, Alluri S, Ciancio SG. Phosphate buffer-stabilized 0.1% chlorine dioxide oral rinse for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Am J Dent* 2017;30:350-352.

注:除特殊标注外, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者的最佳治疗是参与适合的临床试验, 因此特别鼓励参加临床试验。

**表 1**

美国癌症联合委员会 (AJCC)

口腔 (含唇粘膜) TNM 分期等级 (第 8 版, 2017 年)

(不包括淋巴组织肿瘤、软组织肿瘤、骨和软骨肿瘤、黏膜黑色素瘤和朱唇皮肤鳞状细胞癌)

原发肿瘤(T)		区域淋巴结 (N)临床 N (cN)	
TX	原发肿瘤无法评估	NX	区域淋巴结无法评估
Tis	原位癌	N0	无区域淋巴结转移
T1	肿瘤 ≤ 2 cm, 浸润深度 (DOI) * ≤ 5 mm	N1	单个同侧淋巴结转移, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE(-)
T2	肿瘤 ≤ 2 cm, DOI* >5 mm 且 ≤10 mm, 或肿瘤 >2 cm 且 ≤4 cm, DOI* ≤10 mm	N2	单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-); 或多个同侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-); 或双侧或对侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-);
T3	肿瘤 >2 cm 且 ≤4 cm, 且 DOI* >10 mm 或 肿瘤 >4 cm, 且 DOI* ≤10 mm	N2a	单侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-)
T4	中晚期或极晚期局部疾病	N2b	同侧多个淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
T4a	中晚期局部疾病 肿瘤 > 4 cm, 且 DOI* > 10 mm 或肿瘤仅浸润相邻结构 (例如, 通过下颌骨或上颌骨的皮质骨, 或累及上颌鼻窦或面部皮肤) 注: 由牙龈原发肿瘤引起骨/牙槽表面侵蚀 (仅) 不足以将肿瘤归类为 T4。	N2c	双侧或对侧淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
T4b	极晚期局部疾病肿瘤浸润咀嚼间隙、翼突内侧板或颅底和/或包绕颈内动脉	N3	淋巴结中的转移灶, 最大直径大于 6 cm, ENE(-); 或任意淋巴结中的转移灶, 临床明显 ENE(+)
		N3a	淋巴结中的转移灶, 最大直径大于 6 cm, ENE(-)
		N3b	任意淋巴结中的转移灶, 临床明显 ENE(+)

注: “U” 或 “L” 的名称可用于任何 N 类, 以标示在环状软骨下缘以上 (U) 或环状软骨下缘以下 (L) 的转移灶。同样, 临床和病理 ENE 应记录为 ENE(-) 或 ENE(+).

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。(关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com 网站)

续

ST-1



表 1-续
美国癌症联合委员会 (AJCC)
口腔 (含唇粘膜) TNM 分期等级 (第 8 版, 2017 年)
(不包括淋巴组织肿瘤、软组织肿瘤、骨和软骨肿瘤、黏膜黑色素瘤和朱唇皮肤鳞状细胞癌)

区域淋巴结 (N)
病理 N (pN)

NX	区域淋巴结无法评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	单个同侧淋巴结转移, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE(-)
N2	一个同侧淋巴结转移灶, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE(+); 或最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-); 或多个同侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-); 或双侧或对侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-);
N2a	单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE(+); 或单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-)
N2b	同侧多个淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
N2c	双侧或对侧淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
N3	淋巴结转移灶, 最大直径超过 6 cm, ENE(-); 或单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径超过 3 cm, ENE(+); 或多个同侧、对侧或双侧淋巴结, 且任意一个为 ENE(+); 或一个任意尺寸的对侧淋巴结, ENE(+)
N3a	淋巴结中的转移灶, 最大直径大于 6 cm, ENE(-)
N3b	单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm, ENE(+); 或多个同侧、对侧或双侧淋巴结, 任意一个为 ENE(+); 或单个对侧淋巴结, ENE(+)

注: “U” 或 “L” 的名称可用于任何 N 类, 以标示在环状软骨下缘以上 (U) 或环状软骨下缘以下 (L) 的转移灶。

同样, 临床和病理 ENE 应记录为 ENE(-) 或 ENE(+).

远处转移 (M)

M0 无远处转移
M1 远处转移

组织学分级 (G)

GX 无法评估
G1 分化好
G2 分化中等
G3 低分化

预后分期分组

0 期	Tis	N0	M0
I 期	T1	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
III 期	T1,T2 T3	N1 N0,N1	M0 M0
IVA 期	T1 T2 T3 T4a	N2 N2 N2 N0,N1,N2	M0 M0 M0 M0
IVB 期	任何 T T4b	N3 任何 N	M0 M0
IVC 期	任何 T	任何 N	M1

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。(关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com 网站)

续



表 2
美国癌症联合委员会 (AJCC)
鼻咽 TNM 分期系统 (第 8 版, 2017)
(不包括以下癌症类型: 粘膜黑色素瘤、淋巴瘤、软组织肉瘤、骨和软骨肉瘤。)

原发肿瘤 (T)

- TX 原发肿瘤无法评估
- T0 未发现肿瘤, 但累及 EBV-阳性颈部淋巴结
- Tis 原位癌
- T1 肿瘤局限于鼻咽, 或延伸至口咽和/或鼻腔, 未累及咽旁
- T2 延伸至咽旁间隙和/或累及邻近软组织 (翼内肌、翼外肌、椎前肌) 的肿瘤
- T3 侵袭颅底、颈椎、翼状结构和/或副鼻窦骨结构的肿瘤
- T4 肿瘤伴颅内扩张, 累及颅神经、下咽、眼眶、腮腺和/或广泛的翼外肌外侧面外软组织侵袭

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 颈部淋巴结单侧转移和/或咽后淋巴结单侧或双侧转移, 最大直径不超过 6 cm, 位于环状软骨尾缘之上
- N2 颈部淋巴结双侧转移, 最大直径不超过 6 cm, 位于环状软骨尾缘之上
- N3 颈部淋巴结单侧或双侧转移, 最大直径大于 6 cm, 和/或环状软骨尾缘以下的延伸

远处转移 (M)

- M0 无远处转移
- M1 远处转移

组织学分级 (G)

NPC 不使用分级系统。

解剖阶段/预后组

0 期	Tis	N0	M0
I 期	T1	N0	M0
II 期	T0, T1	N1	M0
	T2	N0, N1	M0
III 期	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
IVA 期	T4	N0, N1, N2	M0
	任何 T	N3	M0
IVB 期	任何 T	任何 N	M1

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。(关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com 网站)

续

ST-3



表 3
美国癌症联合委员会 (AJCC)
口咽 (p16-) 和下咽部 TNM 分期系统 (第 8 版, 2017)
(不包括: P16-阳性 (p16+) 口咽癌和鼻咽癌)

口咽 (p16-)		下咽	
TX	原发肿瘤无法评估	TX	原发肿瘤无法评估
Tis	原位癌	Tis	原位癌
T1	肿瘤最大直径不超过 2 cm	T1	肿瘤局限于下咽的一个子部位和/或最大直径不超过 2 cm
T2	肿瘤最大直径大于 2 cm 但不大于 4 cm	T2	肿瘤浸润下咽或邻近部位的不止一个子部位, 最大直径大于 2 cm 但不超过 4 cm, 且无半喉固定
T3	肿瘤最大直径大于 4 cm, 或向会厌表面扩散	T3	肿瘤最大直径大于 4 cm, 或有半喉固定或延伸至食管粘膜
T4	中晚期或极晚期局部疾病	T4	中晚期或极晚期局部疾病
T4a	中晚期局部疾病肿瘤浸润喉部、舌外肌、翼内肌、硬腭或下颌骨*	T4a	中晚期局部疾病肿瘤浸润甲状腺/环状软骨、舌骨、甲状腺、食管肌或中央室软组织*
T4b	极晚期局部疾病肿瘤浸润翼外肌、翼突内侧板、鼻咽部、颅底或颈动脉	T4b	极晚期局部疾病肿瘤浸润椎前筋膜, 包绕颈动脉, 或累及纵隔结构

* 注: 粘膜从舌根的原发肿瘤和凹谷向会厌表面延伸不构成对喉的浸润。

*注: 中央室软组织包括脊前肌和皮下脂肪。

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。(关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com 网站)

续

ST-4



表 3-续
美国癌症联合委员会 (AJCC)
口咽 (p16-) 和下咽部 TNM 分期系统 (第 8 版, 2017)
(不包括: P16-阳性 (p16+) 口咽癌和鼻咽癌)

区域淋巴结 (N)

临床 N (cN)-口咽 (p16-) 和下咽

NX	区域淋巴结无法评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	单个同侧淋巴结转移, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE(-)
N2	单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-); 或多个同侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-); 或双侧或对侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-);
N2a	单侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-)
N2b	同侧多个淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
N2c	双侧或对侧淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
N3	淋巴结中的转移灶, 最大直径大于 6 cm, ENE(-); 或任意淋巴结中的转移灶, 临床明显 ENE(+)
N3a	淋巴结中的转移灶, 最大直径大于 6 cm, ENE(-)
N3b	任意淋巴结中的转移灶, 临床明显 ENE(+)

注: “U” 或 “L” 的名称可用于任何 N 类, 以标示在环状软骨下缘以上 (U) 或环状软骨下缘以下 (L) 的转移灶。同样, 临床和病理 ENE 应记录为 ENE(-) 或 ENE(+).

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。(关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com 网站)

续

ST-5



表 3-续
美国癌症联合委员会 (AJCC)
口咽 (p16-) 和下咽部 TNM 分期系统 (第 8 版, 2017)
(不包括: P16-阳性 (p16+) 口咽癌和鼻咽癌)

区域淋巴结 (N):

病理 N (pN)-口咽 (p16-) 和下咽

NX	区域淋巴结无法评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	单个同侧淋巴结转移, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE(-)
N2	单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE(+); 或最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-); 或多个同侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-); 或双侧或对侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-);
N2a	单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE(+); 或单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-)
N2b	同侧多个淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
N2c	双侧或对侧淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
N3	淋巴结转移灶, 最大直径超过 6 cm, ENE(-); 或单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径超过 3cm, ENE(+); 或多个同侧、对侧或双侧淋巴结, 且任意一个为 ENE(+); 或一个任意尺寸的对侧淋巴结, ENE(+)
N3a	淋巴结中的转移灶, 最大直径大于 6 cm, ENE(-)
N3b	单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm, ENE(+); 或多个同侧、对侧或双侧淋巴结, 任意一个为 ENE+; 或单个对侧淋巴结, ENE(+)

注: “U” 或 “L” 的名称可用于任何 N 类, 以标示在环状软骨下缘以上 (U) 或环状软骨下缘以下 (L) 的转移灶。同样, 临床和病理 ENE 应记录为 ENE(-) 或 ENE(+).

远处转移 (M)

M0 无远处转移
M1 远处转移

组织学分级 (G)

GX 等级无法评估
G1 分化好
G2 分化中等
G3 低分化
G4 未分化

预后分期分组

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

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。(关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com 网站)

续

ST-6

表 4**美国癌症联合委员会 (AJCC)****HPV-介导 (p16+) 口咽癌 TNM 分期系统 (第 8 版, 2017)**

(不包括: 口咽癌中的 P16-阴性 (P16-) 癌症)

原发肿瘤 (T)**T0** 未识别出原发癌**T1** 肿瘤最大直径不超过 2 cm**T2** 肿瘤最大直径大于 2 cm 但不大于 4 cm**T3** 肿瘤最大直径大于 4 cm, 或向会厌表面扩散**T4** 中晚期局部疾病肿瘤浸润喉部、舌外肌、翼内肌、硬腭或下颌骨或之外*

粘膜从舌根的原发肿瘤和凹谷向会厌表面延伸不构成对喉的浸润。

临床 N (cN)**NX** 区域淋巴结无法评估**N0** 无区域淋巴结转移**N1** 一个或多个同侧淋巴结, 不超过 6 cm**N2** 对侧或双侧淋巴结, 均不超过 6 cm**N3** 大于 6 cm 的淋巴结**病理 N (pN)****NX** 区域淋巴结无法评估**pN0** 无区域淋巴结转移**pN1** 不超过 4 个淋巴结转移**pN2** 4 处以上淋巴结转移**远处转移 (M)****M0** 无远处转移**M1** 远处转移**组织学分级 (G)**

无 HPV-介导的口咽肿瘤分级系统

预后分期分组**临床****I 期** T0,T1,T2 N0,N1 M0**II 期** T0,T1,T2 N2 M0

T3 N0,N1,N2 M0

III 期 T0,T1,T2,T3 N3 M0

T4 N0,N1,N2,N3 M0

IV 期 任何 T 任何 N M1**病理****I 期** T0,T1,T2 N0,N1 M0**II 期** T0,T1,T2 N2 M0

T3,T4 N0,N1 M0

III 期 T3, T4 N2 M0**IV 期** 任何 T 任何 N M1

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。(关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com 网站)

续

ST-7

**表 5**
美国癌症联合委员会 (AJCC) 喉恶性肿瘤分类法 (TNM) 分期系统 (第 8 版, 2017 年)
(不包括淋巴组织肿瘤、软组织肿瘤、骨和软骨肿瘤、唇和口腔粘膜黑色素瘤等非上皮性肿瘤)**原发肿瘤 (T)**

TX 原发肿瘤无法评估

Tis 原位癌

声门上区

- T1 声带活动度正常且局限于声门上一个亚位点的肿瘤
- T2 肿瘤浸润声门上、声门或声门上以外的区域的一个或多个相邻子部位的粘膜 (如舌根粘膜、凹谷粘膜、梨状窝内侧壁), 无喉固定。
- T3 局限于喉部的肿瘤, 且有声带固定和/或浸润以下任何一处: 软骨后区、会厌前区、会厌旁区和/或甲状腺软骨内皮质
- T4 中晚期或极晚期
- T4a 中晚期局部疾病
肿瘤通过甲状软骨的外皮质浸润和/或浸润到喉部以外的组织 (如气管、颈部软组织, 包括舌的深层外肌、带状肌、甲状腺或食管)
- T4b 极晚期局部疾病
肿瘤浸润椎前间隙, 包绕颈动脉, 或浸润纵隔结构

声门

- T1 **仅限于声带的肿瘤 (可能累及前后接合组织), 且活动性正常**
- T1a 局限于一侧声带的肿瘤
- T1b 累及双侧声带的肿瘤
- T2 延伸至声门上和/或声门下的肿瘤, 和/或声带活动性受损
- T3 局限于喉部的肿瘤且有声带固定和/或浸润会厌旁区和/或甲状腺软骨内皮质
- T4 中晚期或极晚期
- T4a 中晚期局部疾病肿瘤通过甲状软骨的外皮质浸润和/或浸润到喉部以外的组织 (如气管、环状软骨、颈部软组织, 包括舌的深层外肌、带状肌、甲状腺或食管)
- T4b 极晚期局部疾病肿瘤浸润椎前间隙, 包绕颈动脉, 或浸润纵隔结构

声门下

- T1 局限于声门下的肿瘤
- T2 肿瘤延伸至声带 (一条或多条), 活动性正常或受损
- T3 局限于喉部的肿瘤且有声带固定和/或甲状腺软骨内皮质
- T4 中晚期或极晚期
- T4a 中晚期局部疾病肿瘤浸润环状软骨或甲状软骨和/或浸润喉部以外的组织 (如气管、颈部软组织, 包括舌的深层外肌、带状肌、甲状腺或食管)
- T4b 极晚期局部疾病肿瘤浸润椎前间隙, 包绕颈动脉, 或浸润纵隔结构

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。(关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com 网站)

续

ST-8



表 5-续
美国癌症联合委员会 (AJCC)
喉 TNM 分期系统 (第 8 版, 2017)
(不包括淋巴组织肿瘤、软组织肿瘤、骨肿瘤和软骨肿瘤等非上皮性肿瘤)

区域淋巴结 (N)**临床 N (cN)**

NX	区域淋巴结无法评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	单个同侧淋巴结转移, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE(-)
N2	单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-); 或多个同侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-); 或双侧或对侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-);
N2a	单侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-)
N2b	同侧多个淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
N2c	双侧或对侧淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
N3	淋巴结中的转移灶, 最大直径大于 6 cm, ENE(-); 或任意淋巴结中的转移灶, 临床明显 ENE(+)
N3a	淋巴结中的转移灶, 最大直径大于 6 cm, ENE(-)
N3b	任意淋巴结中的转移灶, 临床明显 ENE(+)

注: “U” 或 “L” 的名称可用于任何 N 类, 以标示在环状软骨下缘以上 (U) 或环状软骨下缘以下 (L) 的转移灶。

同样, 临床和病理 ENE 应记录为 ENE(-) 或 ENE(+).

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。(关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com 网站)

续

ST-9

表 5-续
美国癌症联合委员会 (AJCC)
喉 TNM 分期系统 (第 8 版, 2017)
(不包括淋巴组织肿瘤、软组织肿瘤、骨肿瘤和软骨肿瘤等非上皮性肿瘤)

病理 N (pN)

- NX** 区域淋巴结无法评估
- N0** 无区域淋巴结转移
- N1** 单个同侧淋巴结转移, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE(-)
- N2** 个同侧淋巴结转移灶, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE(+); 或最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-); 或多个同侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-); 或双侧或对侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-);
- N2a** 单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE(+); 或单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-)
- N2b** 同侧多个淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
- N2c** 双侧或对侧淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
- N3** 淋巴结转移灶, 最大直径超过 6 cm, ENE(+); 或单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径超过 3 cm, ENE(+); 或多个同侧、对侧或双侧淋巴结, 且任意一个为 ENE(+); 或一个任意尺寸的对侧淋巴结, ENE(+)
- N3a** 淋巴结中的转移灶, 最大直径大于 6 cm, ENE(-)
- N3b** 单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm, ENE(+); 或多个同侧、对侧或双侧淋巴结, 任意一个为 ENE(+); 或单个对侧淋巴结, ENE(+)

***注:** “U” 或 “L” 的名称可用于任何 N 类, 以标示在环状软骨下缘以上 (U) 或环状软骨下缘以下 (L) 的转移灶。
 同样, 临床和病理 ENE 应记录为 ENE(-) 或 ENE(+).

远处转移 (M)

- M0** 无远处转移
- M1** 远处转移

组织学分级 (G)

- GX** 分级无法评估
- G1** 分化好
- G2** 分化中等
- G3** 低分化

预后分期分组

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

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。(关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com 网站)

续

ST-10



表 6
美国癌症联合委员会 (AJCC)
鼻腔和副鼻窦 TNM 分期系统 (第 8 版, 2017 年)
(不包括鼻腔和副鼻窦粘膜黑色素瘤)

原发性肿瘤 (T)

TX 原发性肿瘤无法评估
Tis 原位癌

上颌窦

- T1** 局限于上颌窦粘膜的肿瘤，无骨侵蚀或破坏
- T2** 引起骨侵蚀或破坏的肿瘤，包括扩散到硬腭和/或中鼻道，但延伸到上颌窦后壁和翼突内侧板除外
- T3** 肿瘤侵犯下述任一位置：上颌窦后壁骨、皮下组织、眶底或内侧壁、翼窝、筛窦
- T4** 中晚期或极晚期局部疾病
- T4a** 中晚期局部疾病肿瘤浸润眶前内容物、颊部皮肤、翼突内侧板、颧下窝、筛板、蝶窦或额窦
- T4b** 极晚期局部疾病肿瘤浸润下述任一位置：眶尖、硬脑膜、脑、中颅窝、除三叉神经上颌部 (V2) 外的颅神经、鼻咽或斜坡

鼻腔和筛窦

- T1** 肿瘤仅限于任一子部位，有或没有骨浸润
- T2** 肿瘤浸润同一区域的两个子部位，或在鼻窦复合体内扩散至相邻区域，有或无骨浸润
- T3** 肿瘤扩散并浸润眼眶、上颌窦、腭或筛板的内侧壁或底板
- T4** 中晚期或极晚期局部疾病
- T4a** 中晚期局部疾病肿瘤浸润以下任一部位：眶前内容物、鼻子或脸颊的皮肤，最小程度地扩散至前颅窝、翼突内侧板、蝶骨或额窦
- T4b** 极晚期局部疾病肿瘤侵犯下述任一部位：眶尖、硬脑膜、脑、中颅窝、除 (V2) 鼻咽或斜坡

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册，第八版 (2017)。(关于分期表的完整支持信息和数据，可浏览 www.springer.com 网站)

续

ST-11



表 6-续
美国癌症联合委员会 (AJCC)
鼻腔和副鼻窦 TNM 分期系统 (第 8 版, 2017 年)
(不包括鼻腔和副鼻窦粘膜黑色素瘤)

区域淋巴结 (N)**临床 N (cN)**

NX	区域淋巴结无法评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	单个同侧淋巴结转移, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE(-)
N2	单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-); 或多个同侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-); 或双侧或对侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-);
N2a	单侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-)
N2b	同侧多个淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
N2c	双侧或对侧淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
N3	淋巴结中的转移灶, 最大直径大于 6 cm, ENE(-); 或任意淋巴结中的转移灶, 临床明显 ENE(+)
N3a	淋巴结中的转移灶, 最大直径大于 6 cm, ENE(-)
N3b	任意淋巴结中的转移灶, 临床明显 ENE(ENE _c)

注: “U” 或 “L” 的名称可用于任何 N 类, 以标示在环状软骨下缘以上 (U) 或环状软骨下缘以下 (L) 的转移灶。

同样, 临床和病理 ENE 应记录为 ENE(-) 或 ENE(+).

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。(关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com 网站)

续

ST-12



表 6-续
美国癌症联合委员会 (AJCC)
鼻腔和副鼻窦 TNM 分期系统 (第 8 版, 2017 年)
(不包括鼻腔和副鼻窦粘膜黑色素瘤)

区域淋巴结 (N)
病理 N (pN)

- NX** 区域淋巴结无法评估
- N0** 无区域淋巴结转移
- N1** 单个同侧淋巴结转移, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE(-)
- N2** 单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE(+); 或最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-); 或多个同侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-); 或双侧或对侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-);
- N2a 单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE(+); 或单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-)
- N2b 同侧多个淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
- N2c 双侧或对侧淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
- N3** 淋巴结转移灶, 最大直径超过 6 cm, ENE(-); 或单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径超过 3 cm, ENE(+); 或多个同侧、对侧或双侧淋巴结, 且任意一个为 ENE(+); 或一个任意尺寸的对侧淋巴结, ENE(+)
- N3a 淋巴结中的转移灶, 最大直径大于 6 cm, ENE(-)
- N3b 单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm, ENE(+); 或多个同侧、对侧或双侧淋巴结, 任意一个为 ENE(+); 或单个对侧淋巴结, ENE(+)

注: “U” 或 “L” 的名称可用于任何 N 类, 以标示在环状软骨下缘以上 (U) 或环状软骨下缘以下 (L) 的转移灶。
同样, 临床和病理 ENE 应记录为 ENE(-) 或 ENE(+).

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。(关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com 网站)

续

ST-13



表 6-续
美国癌症联合委员会 (AJCC)
鼻腔和副鼻窦 TNM 分期系统 (第 8 版, 2017 年)
(不包括鼻腔和副鼻窦粘膜黑色素瘤)

预后分期分组

0 期	Tis	N0	M0
I 期	T1	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
III 期	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IVA 期	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N0,N1,N2	M0
IVB 期	任何 T	N3	M0
	T4b	任何 N	M0
IVC 期	任何 T	任何 N	M1

远处转移 (M)

M0 无远处转移 (无病理 M0; 用临床 M 完成分期组)
M1 远处转移

组织学分级 (G)

GX 分级无法评估
G1 分化好
G2 分化中等
G3 低分化

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。(关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com 网站)

续

ST-14

表 7
美国癌症联合委员会 (AJCC)
头颈颈部淋巴结和未知原发肿瘤的 TNM 分期系统 (第 8 版, 2017)

(除 HPV 相关的口咽癌、鼻咽癌、黑色素瘤、甲状腺癌和肉瘤外, 所有头颈部的鳞状细胞癌和唾液腺癌。还包括原发隐性肿瘤、EBV-无关和 HPV-无关的转移性颈淋巴结疾病的分期。)

区域淋巴结 (N)

临床 N (cN): 适合接受主要非手术治疗, 且未接受淋巴结清扫的患者。

NX	区域淋巴结无法评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	单个同侧淋巴结转移, 最大直径小于或等于 3 cm, 以及 ENE(-)
N2	单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-); 或多个同侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-); 或双侧或对侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-);
N2a	单侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-)
N2b	同侧多个淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
N2c	双侧或对侧淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
N3	淋巴结中的转移灶, 最大直径大于 6 cm, ENE(-); 或任意淋巴结中的转移灶, 临床明显 ENE(+) (ENE _c) ²
N3a	淋巴结中的转移灶, 最大直径大于 6 cm, ENE(-)
N3b	任意淋巴结中的转移灶, 临床明显 ENE(+) (ENE _c) ²

¹ 中线淋巴结被认为是同侧淋巴结。

² ENE_c是指皮肤浸润、肌肉组织侵袭、邻近结构的紧密系连或固定, 或颅神经、臂丛、交感干或膈神经的浸润并伴有功能障碍。

注: “U” 或 “L” 的名称可用于任何 N 类, 以标示在环状软骨下缘以上 (U) 或环状软骨下缘以下 (L) 的转移灶。同样, 临床和病理 ENE 应记录为 ENE(-)或 ENE(+).

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。(关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com 网站)

续

ST-15

**表 7-续****美国癌症联合委员会 (AJCC)****头颈颈部淋巴结和未知原发肿瘤的 TNM 分期系统 (第 8 版, 2017)**

(除 HPV 相关的口咽癌、鼻咽癌、黑色素瘤、甲状腺癌和肉瘤外, 所有头颈部的鳞状细胞癌和唾液腺癌。还包括原发隐性肿瘤、EBV-无关和 HPV-无关的转移性颈淋巴结疾病的分期。)

区域淋巴结 (N)

病理 N (pN): 适合接受手术治疗和颈部淋巴结清扫的患者。

NX 区域淋巴结无法评估

N0 无区域淋巴结转移

N1 单个同侧淋巴结转移, 最大直径小于或等于 3 cm, 以及 ENE(-)

N2 单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE(+); 或最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-); 或多个同侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-); 或双侧或对侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-);

N2a 单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE(+); 或单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-)

N2b 同侧多个淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)

N2c 双侧或对侧淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)

N3 淋巴结转移灶, 最大直径超过 6 cm, ENE(-)
或单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径超过 3 cm, ENE(+); 或多个任意尺寸的同侧、对侧或双侧淋巴结, 且任意一个为 ENE(+); 或一个任意尺寸的对侧淋巴结, ENE(+)

N3a 淋巴结中的转移灶, 最大直径大于 6 cm, ENE(-)

N3b 单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm, ENE(+); 或多个任意尺寸的同侧、对侧或双侧淋巴结, 任意一个为 ENE(+); 或单个任意尺寸的对侧淋巴结, ENE(+)

¹ 中线淋巴结被认为是同侧淋巴结。

² 病理组织学检查发现的 ENE 分为 ENEmi (显微镜下 ENE ≤ 2 mm) 或 ENEma (主要 ENE > 2 mm)。ENEmi 和 ENEma 均符合 pN 定义的 ENE(+).

注: “U” 或 “L” 的名称可用于任何 N 类, 以标示在环状软骨下缘以上 (U) 或环状软骨下缘以下 (L) 的转移灶。

同样, 临床和病理 ENE 应记录为 ENE(-) 或 ENE(+).

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。(关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com 网站)

解剖阶段/预后组

III 期	T0	N1	M0
IVA 期	T0	N2	M0
IVB 期	T0	N3	M0
IVC 期	T0	任何 N	M1

续

ST-16

表 8
美国癌症联合委员会 (AJCC)
主要唾液腺 TNM 分期系统 (第 8 版, 2017)
(腮腺、下颌下和舌下)

原发性肿瘤 (T)

TX	原发性肿瘤无法评估
T0	无原发性肿瘤证据
Tis	原位癌
T1	肿瘤最大直径不超过 2 cm, 无实质外扩散*
T2	肿瘤最大直径大于 2 cm 但不大于 4 cm, 无实质外扩散*
T3	肿瘤大于 4 cm, 和/或肿瘤有实质外扩散*
T4	中晚期或极晚期疾病
T4a	中晚期疾病 肿瘤浸润皮肤、下颌骨、耳道和/或面神经
T4b	极晚期疾病 肿瘤浸润颅底和/或翼突内侧板和/或包绕颈动脉

注: 实质外扩散是软组织浸润的临床或宏观证据。仅显微证据不能构成分类目的的实质外扩散。

区域淋巴结 (N)

临床 N (cN)

NX	区域淋巴结无法评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	单个同侧淋巴结转移, 最大直径小于或等于 3 cm, 以及 ENE(-)
N2	单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-); 或多个同侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-); 或双侧或对侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-);
N2a	单侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-)
N2b	同侧多个淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
N2c	双侧或对侧淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
N3	淋巴结中的转移灶, 最大直径大于 6 cm, ENE(-)或任意淋巴结中的转移灶, 临床明显 ENE(+)
N3a	淋巴结中的转移灶, 最大直径大于 6 cm, ENE(-)
N3b	任意淋巴结中的转移灶, 临床明显 ENE(+)

注: “U” 或 “L” 的名称可用于任何 N 类, 以标示在环状软骨下缘以上 (U) 或环状软骨下缘以下 (L) 的转移灶。同样, 临床和病理 ENE 应记录为 ENE(-) 或 ENE(+).

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。(关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com 网站)

续

ST-17

表 8-续
美国癌症联合委员会 (AJCC)
主要唾液腺 TNM 分期系统 (第 8 版, 2017)
(腮腺、下颌下和舌下)

区域淋巴结 (N)
病理 N (pN)

N0	无区域淋巴结转移
N1	单个同侧淋巴结转移, 最大直径小于或等于 3 cm, 以及 ENE(-)
N2	单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE(+); 或最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-); 或多个同侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-); 或双侧或对侧淋巴结中的转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-);
N2a	单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE(+); 或单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm 但不超过 6 cm, ENE(-)
N2b	同侧多个淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
N2c	双侧或对侧淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE(-)
N3	淋巴结转移灶, 最大直径超过 6 cm, ENE(-)或单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径超过 3 cm, ENE(+); 或多个同侧、对侧或双侧淋巴结, 且任意一个为 ENE(+); 或一个任意大小的对侧淋巴结, ENE(+)
N3a	淋巴结中的转移灶, 最大直径大于 6 cm, ENE(-)
N3b	单个同侧淋巴结转移灶, 最大直径大于 3 cm, ENE(+); 或多个同侧、对侧或双侧淋巴结, 任意一个为 ENE(+); 或单个对侧淋巴结, ENE(+)

远处转移 (M)

M0 无远处转移
M1 远处转移

解剖阶段/预后组

0 期	Tis	N0	M0
I 期	T1	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
III 期	T3	N0	M0
	T0,T1,T2,T3	N1	M0
IVA 期	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N0,N1,N2	M0
IVB 期	任何 T	N3	M0
	T4b	任何 N	M0
IVC 期	任何 T	任何 N	M1

注: “U” 或 “L” 的名称可用于任何 N 类, 以标示在环状软骨下缘以上 (U) 或环状软骨下缘以下 (L) 的转移灶。同样, 临床和病理 ENE 应记录为 ENE(-) 或 ENE(+).

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。(关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览 www.springer.com 网站)

续

ST-18



表 9
美国癌症联合委员会 (AJCC)
头颈黏膜黑色素瘤的 TNM 分期系统 (第 8 版, 2017)

原发性肿瘤 (T)

- T3** 限于粘膜和软组织下的肿瘤，不论厚度或大小如何；例如，息肉样鼻病，口腔、咽部或喉部的色素性或非色素性病变
- T4** 中晚期或极晚期
- T4a** 中晚期疾病累及深部软组织、软骨、骨或覆盖于皮肤上的肿瘤
- T4b** 极晚期疾病肿瘤累及大脑、硬脑膜、颅底、下颅神经 (IX、X、XI、XII)、咀嚼肌间隙、颈动脉、椎前间隙或纵隔结构

远处转移 (M)

- M0** 无远处转移
- M1** 远处转移

组织学分级 (G)

目前无建议的组织学分级系统。

预后分期分组

目前，无基于组织学差异确定预后的明确能力。

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** 出现局部淋巴结转移

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册，第八版 (2017)。(关于分期表的完整支持信息和数据，可浏览 www.springer.com 网站)



NCCN 对证据和共识的分类	
1 类	基于高水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
2A 类	基于低水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
2B 类	基于低水平证据，NCCN 基本认为此项治疗合理。
3 类	基于任何水平证据，NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。

所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

NCCN 优先使用分类	
首选干预方法	若合适、可负担，则基于疗效、安全性和证据更优的干预方法。
推荐的其他干预方法	其他干预方法可能疗效较低、毒性更多，或依据的数据不太成熟；或者具有相似疗效，但费用明显较高。
某些情况下有用	其他干预方法可能会用于选定的患者人群（根据推荐类型定义）。

所有建议均视为合理。

讨论 目录

本讨论符合NCCN Guidelines 头颈癌相关内容。最后更新日期：2022年4月26

概述.....	MS-2
文献检索标准和指南更新方法.....	MS-2
人乳头瘤病毒感染.....	MS-2
治疗策略.....	MS-3
合并症和生活质量.....	MS-5
头颈部癌症的成像.....	MS-5
处理原则.....	MS-8
支持治疗原则.....	MS-20
口腔癌（包括唇粘膜癌）.....	MS-22
口咽癌.....	MS-24
下咽癌.....	MS-29
鼻咽癌.....	MS-31
喉癌.....	MS-36
鼻旁肿瘤（上颌窦和筛窦肿瘤）.....	MS-38
极晚期头颈癌.....	MS-40
原发不明癌.....	MS-45
唾液腺肿瘤.....	MS-47
头颈部黏膜黑色素瘤.....	MS-49

图1：头颈部解剖部位与子部位.....	MS-52
图2：右颈部淋巴管水平示意图.....	MS-52
参考文献.....	MS-53

概述

NCCN头颈癌的临床实践指南（NCCN指南®）涵盖来自口腔（包括唇粘膜）、咽、喉和鼻窦的肿瘤。隐匿性原发性癌，唾液腺癌，和粘膜黑色素瘤（MM）也涵盖其中。据估计，2022年将约有约66,470例口腔、咽、喉癌新病例，约占美国新发癌症病例的3.5%。¹据估计，在同一时期将有15,050人死于头颈癌（H&N）¹。鳞状细胞癌占90%以上。烟草和酒精滥用是口腔、下咽、喉部和与人乳头瘤病毒（HPV）无关的口咽癌最常见的病因。由于烟草和酒精导致的H&N癌症患者有发生同步原发肿瘤和发展为H&N、肺、食管、膀胱和其他暴露于这些致癌物的潜在部位的第二原发肿瘤的风险。

诊断阶段的分期可预测H&N癌症患者的生存率并指导治疗策略。一般来说，I期或II期疾病定义了一个原发灶相对较小，无淋巴结转移的HPV无关的头颈癌。III期或IV期的HPV无关的头颈癌和I期、II期和III期的HPV相关的头颈癌可能包括较大的原发肿瘤，它们可能侵犯潜在结构和/或扩散到区域淋巴结。与肺癌和食管癌相比，远处转移的表现较少见。一般来说，更晚期的TNM分期与较差的生存率相关。

文献检索标准和指南更新方法

在更新此版本的NCCN指南之前®对于头颈部癌症，对PubMed数据库的电子搜索是使用以下搜索词获取头颈癌领域的关键文献：（头颈癌）或（唇癌）或（口腔癌）或（口咽癌）或（下咽癌）或（鼻咽癌）或（喉癌）或（副鼻窦肿瘤）或（筛窦肿瘤）或（上颌窦肿瘤）或（唾液腺肿瘤）或（头部粘膜黑色素瘤）或（颈部粘膜黑色素瘤）。之所以选择PubMed

数据库，是因为它仍然是最广泛使用的医学文献和索引同行评议的生物医学文献。²

人乳头瘤病毒感染

HPV感染主要是口咽部鳞状细胞癌（特别是扁桃体癌和舌根癌）的病因。³⁻¹⁰然而，口腔、喉、鼻咽和鼻窦的小部分鳞状细胞癌也是HPV阳性，¹¹50%的原发灶不明的颈部转移癌患者为HPV阳性。¹²在美国，HPV阳性口咽癌的总体发病率正在上升，而HPV阴性（主要是与烟草和酒精相关的）口咽癌发病率正在下降。¹³在美国和欧盟部分地区，新诊断的口咽癌中HPV阳性者的比例估计达60%至70%。¹³⁻¹⁷HPV阳性的癌症患者往往更年轻；^{10,18}然而，随着暴露队列年龄的增长，老年人中HPV阳性口咽癌的发病率正在上升。^{19,20}口腔HPV16感染增加了患口咽癌的风险，^{3,9,21,22}并建立了一个很强的因果关系。

^{3,21}HPV16占HPV阳性癌症的约90%，而其余病例HPV18、33和35阳性。

¹⁰HPV16在口咽癌中的患病率高于宫颈癌（约50%），而HPV18在宫颈癌中也非常流行。^{14,23-25} HPV E6和E7 癌基因的表达分别使肿瘤抑制蛋白p53和pRb失活，这两种蛋白在烟草相关的黏膜鳞癌中经常发生突变。p53和pRb的失活促进了基因组的不稳定性和癌症的发展，并导致了p16蛋白表达的上调，p16表达的上调也是这些肿瘤中HPV DNA存在的可靠替代标记。HPV阳性癌症的基因图谱表明，它与HPV阴性的头颈部鳞状细胞癌（SCCHN）在基因上有所不同。²⁶

来自国家健康和营养检查调查（2011-2014年）的分析，包括2,627名18至33岁的成年人，显示HPV疫苗接种与减少疫苗型口腔HPV感染相关（在接

种过疫苗的个体中，这一比例为0.1%；未接种疫苗者占1.6%； $P = .008$ ）。²⁷此外，在美国接种HPV疫苗已导致未接种疫苗的男性的群体预防口腔中HPV16、18、6和11亚型的感染。²⁸一项正在进行的研究HPV疫苗预防口腔HPV感染的有效性的随机临床试验的结果尚未报道。虽然尚未获得数据，但导致绝大多数SCCHN的HPV类型被包括在HPV九价疫苗中（对9种高危HPV类型提供保护）。由于有证据表明接种疫苗可以预防与HPV相关的宫颈癌和肛门癌，²⁹⁻³¹2020年，美国食品和药物管理局（FDA）扩大了HPV疫苗接种的适应症，包括预防口腔HPV感染和相关口咽癌。

与HPV阴性肿瘤相比，局部晚期HPV阳性SCCHN患者对治疗的反应和生存期（总生存期[OS]和无进展生存期[PFS]）都有所改善。^{12,32-37}在接受放疗（RT）或放化疗的患者中，HPV阳性肿瘤的疗效较好。^{32,38,39}一项包括18项针对4424例SCCHN患者的荟萃分析显示，与HPV阴性/p16阴性、HPV阳性/p16阴性、HPV阳性/p16阴性的头颈癌患者相比，HPV阳性和p16阳性的患者有更好的5年OS和5年无病生存期（DFS）。⁴⁰然而，与p16阴性（无论HPV状态如何）的肿瘤患者相比，HPV阴性/p16阳性肿瘤患者有更好的5年OS。HPV状态和p16状态之间的差异通常归因于使用的HPV检测方法不包括所有高危HPV类型。⁴¹

许多研究已经调查了吸烟和癌症分期对HPV阳性SCCHN患者生存期的影响。⁴²⁻⁴⁴例如，对被纳入RTOG 9003或0129（ $n=165$ ）的口咽癌患者的分析显示，无论p16状态如何，吸烟与OS和PFS降低有关。⁴²一项来自

四个合作组试验的数据分析显示，与以前吸烟和现在吸烟的HPV阳性的头颈癌患者相比，从不吸烟者的癌症进展风险降低了51%（HR, 0.40; 95%CI, 0.33–0.75）。⁴⁴一项来自临床试验（RTOG 0129）的回顾性分析显示，p16阳性和p16阴性疾病患者的远处转移率没有差异。³²其他的分析表明，有T4或N3疾病或影像学上包膜外侵犯的淋巴结的患者预后可能更差，因此在降低治疗强度的临床研究中应排除这些患者。⁴⁵⁻⁴⁸这些研究所揭示的预后因素和预测因素奠定了HPV阳性的口咽癌中放疗降低治疗强度研究的基础。此外，HPV阳性和HPV阴性SCCHN预后的显著差异导致了2018年新的AJCC分期标准的建立（参见头颈癌 NCCN GUIDELINES中的口咽癌；详见于www.NCCN.org）。

治疗策略

疾病的特定部位、组织学、分期和治疗前合并症的情况，共同指导治疗决策（例如，适当的手术、放疗范围 [剂量和分割]、全身治疗的适应症，以及患者的个人意愿）。对于约30%至40%的早期疾病患者（I或II期的与HPV无关的头颈癌），通常建议单一治疗模式，采用手术或放疗治疗即可。手术和放疗对许多H&N癌症的相似生存率，但口腔和鼻窦癌通常首选手术，而所有分期的鼻咽癌和晚期口咽癌的首选放疗/放化疗。手术或放疗的选择通常是基于当地医疗机构的专业技术水平和/或对治疗方案的并发症的评估。随着放疗和微创手术技术的不断进步，以及对接受系统治疗的患者的支持性护理的改善，降低治疗相关的并发症也是一个持续努力的方向。对于约60%的局部或区域晚期头颈癌患者，通常推荐联合治疗。

在许多情况下，参与临床试验是首选或推荐的治疗选择。在制定这些 NCCN 指南时，专家组成员试图使其以证据为基础，同时就可接受的治疗方案范围提供共识声明。在许多基于人群的研究中，在高治疗病例数的医学中心接受治疗的患者似乎比在低治疗病例数的医学中心接受治疗的患者有更好的预后。⁴⁹⁻⁵³

多学科团队的参与

对 H&N 癌症患者的初步评估和治疗计划需要一个多学科的、具有护理这些患者的专业知识的卫生保健提供者团队。^{54,55} 同样，管理和预防手术、放疗、全身治疗的后遗症（如张口困难、疼痛、颈部淋巴水肿和肌肉痉挛、口干、吞咽困难、言语和吞咽问题、龋齿、抑郁、周围神经病变、听力下降和肾衰竭）需要熟悉这些疾病的专业人员。^{56,57} 随访这些后遗症应包括全面的头颈部检查、支持性护理和康复治疗（参见 NCCN 头颈部癌症指南中的 *后续建议*）。⁵⁴ 充分的营养支持可以帮助预防接受 H&N 癌症治疗的患者严重体重下降；因此，应鼓励患者在诊断、治疗期间和治疗之后咨询注册营养师（参见下文 NCCN 头颈部癌症指南和 *营养和支持护理原则中的营养原则：管理和支持护理*）。⁵⁸ 应提供预防和治疗辐射相关影响的牙科护理（参见 NCCN 头颈部癌症指南及以下内容中的 *牙科评估和管理原则*）。我们也强烈建议在治疗前后由言语语言/吞咽治疗师进行评估。淋巴水肿和张口困难的评估和管理应根据临床指示进行，并适当地转诊到职业和物理治疗。患者有 H&N 癌症及其后遗症的抑郁症风险，因此建议进行抑郁症筛查（见 NCCN 抑郁管理指南，详见于 www.NCCN.org）。⁵⁹⁻⁶² 应向年轻患者提供生育/生殖咨询[参见 NCCN

青少年和青年 (AYA) 肿瘤学指南，详见于 www.NCCN.org）。对于病人支持治疗和随访中的特殊注意点详见于流程图（参见 NCCN 头颈部癌症指南中的团队方法）。小组成员还建议根据需要参见 NCCN 姑息治疗指南和 NCCN 成人癌痛指南（详见于 www.NCCN.org）进行评估。患者应充分了解治疗方案的风险、益处和潜在结果，并应充分参与临床决策过程。

吸烟与至少 30% 的癌症死亡有关，⁶³ 因此，必须评估患者的烟草使用史。应该鼓励患者戒烟（特别是在放疗期间保持戒烟）并改变过度饮酒的习惯。这些习惯不仅会降低治疗的效果，而且还会对其他健康结果产生不利影响。⁶⁴⁻⁶⁶ 关于戒烟资源和支持的信息可以在 NCCN 戒烟指南中找到（详见于 www.NCCN.org）。

可切除疾病与不可切除疾病

NCCN 成员机构拥有在头颈部癌症综合治疗方面经验丰富的团队，并维护重建和康复所需的多学科基础设施。如果 NCCN 成员机构的头颈外科医生认为他们不能在解剖上切除大体的肿瘤，或者手术不太可能实现局部控制（即使在治疗方法中加入放疗），那么患者的癌症被认为是不可切除。通常，这些不可切除的肿瘤广泛累及椎前筋膜、颈椎、颅底、臂丛、颈部深肌、纵隔结构或关键的头颈部血管系统（参见 NCCN 头颈部癌症指南中的 *手术原则*）。不可切除的肿瘤与整体预后不良相关。

对于那些身体健康状况妨碍手术的患者（即使癌症很容易切除且后遗症很少），应区分不可切除的肿瘤和不能手术的肿瘤。此外，一组患者将拒绝手术治疗，但他们的肿瘤不应被认为是不可切除的。在一些患者中，可能缺乏

足够的重建选择；因此，患者的疾病被认为是功能上不可切除的。例如双侧眼眶切除或单眼切除，广泛的下颌切除术没有重建选择，或在消化道重建不可行时进行全咽喉切除术。虽然这些情况很少发生，但对生活质量（QOL）的影响和对持续的支持性护理的需要是显著的和开放式的。虽然局部和局部疾病可以通过手术治疗，但患有远处转移的患者可能不能从手术中获益，因此被认为不能通过手术治疗。在无法治愈的情况下，手术仍可考虑在某些病例中缓解症状。因此，患者的选择或医生对治愈率和并发症发生率的评估将影响或决定治疗。局部晚期但可切除的肿瘤患者，也可以通过手术得到充分的治疗，是一个非常重要的群体，不同于不可切除的疾病患者。在这些患者中，单纯放疗或放疗联合全身治疗可能代表了同等或相比于手术而言更为推荐的治疗策略。虽然这些患者可能不接受手术，但他们的肿瘤不应该被标记为不可切除。他们的疾病通常远不如那些真正不能被切除的疾病患者广泛。

合并症和生活质量

合并症

合并症是指可能存在影响诊断、治疗和预后的伴随疾病（除了头颈癌）。合并症的记录对于促进最佳的治疗选择是很重要。合并症被认为是头颈部癌症患者死亡率的一个强独立预测因子，^{67,68}它还影响着生活质量和医疗保健成本和利用。⁶⁹⁻⁷¹成人共病评估-27（ACE-27）是一种有效的工具，可用于评估包括头颈癌在内的多种癌症类型的合并症。⁷²在解释已发表的临床试验数据时，一个重要的考虑因素是该结果是否适用于有显著合并症的患者，这些患者可能已经是不符合条件/被排除在此类研究之外

的。

生活质量

与健康相关的生活质量（QOL）问题在头颈癌患者中很重要。这些肿瘤会影响患者的基本生理功能（如咀嚼、吞咽和呼吸的能力）、感官（如味觉、嗅觉、听觉）和听觉、和独特的人类特征（即外表、声音）。*健康状况*描述了一个人的身体、情感和社会能力和局限性。*功能和表现*，指的是一个人执行重要角色、任务或活动的的能力。*QOL*的不同之处在于，中心焦点是个人对其健康状况和功能的*价值*评估（由患者单独决定）。

应使用患者完整的量表来测量QOL。⁷³针对H&N癌症特定问题的三种有效和可接受的测量方法是：1) 华盛顿大学生活质量问卷（UW-QOL）；⁷⁴ 2) 欧洲癌症研究和治疗组织头颈部生活质量问卷模块（EORTC-QLQ-H&N35）；⁷⁵ 3) 癌症治疗头颈部功能评估（FACT-H&N）量表。⁷⁶表现评价量表（Performance Status Scale）是一种临床医师评定的功能状态量表，广泛用于头颈癌患者。⁷⁷口腔粘膜炎每周问卷HN（OMWQ-HN）是一种有效的患者报告工具，用于测量口腔粘膜炎的症状，包括口腔和喉咙疼痛，及其对健康和功能的影响。⁷⁸

头颈癌的成像

适当的选择和利用影像学检查对于头颈癌患者的正确治疗至关重要。对原发部位行CT和/或MRI进行初始成像。对于症状涉及颅神经或肿瘤侵犯颅底的患者，MRI通常比CT更可取。然而，CT对于评估某些头颈癌（如喉癌）可能发生的骨侵蚀或软骨侵犯是MRI的补充。对于累及骨的口腔癌患者，需要

MRI来评估骨髓浸润的程度，而CT可能适用于评估皮质骨侵蚀或骨膜浸润。对于起源于舌根肿瘤，MRI通常可以勾画出大体肿瘤和正常肌肉之间的边界，比CT更有效。对于鼻窦肿瘤患者，MRI有助于鉴别肿瘤范围与鼻腔副鼻窦阻塞或分泌物，并评估颅内/硬脑膜受累情况。淋巴结转移的评估可以通过CT或MRI进行，这取决于原发部位，尽管与FDG PET/CT相比，两者的准确性都较低。⁷⁹最终，选择CT或MRI应该由所需的信息所决定。

有证据支持FDG PET/CT在检测头颈癌患者的局部淋巴结和远处转移方面的优越性。一项包括18项研究的meta分析显示，FDG PET/CT检测临床淋巴结阴性SCCHN患者颈部淋巴结累及的阳性预测值（PPV）和阴性预测值（NPV）分别为0.62（95%CI，0.55-0.69）和0.83（95%CI，0.79-0.86）。⁸⁰来自前瞻性ACRIN 6685研究的分析显示，cN0 SCCHN（主要是口腔癌）的FDG PET/CT的NPV为0.94（95%CI，0.93-0.95）。⁸¹PET/CT检查结果改变了22%的患者的手术计划。一项来自德国的前瞻性单中心研究（N=150）显示，通过FDG PET/CT检测颈部淋巴结转移的NPV为93.3%（95%CI，88.2%–98.5%）。⁸²如果担心转移到特定的解剖区域，也可以进行直接CT或MRI（例如，胸部CT评估肺转移和/或纵隔淋巴结受累；脑MRI用于评估脑转移或颅底侵犯）。头颈癌很少通过血行途径转移到大脑。因此，将脑部影像学检查作为初始成像检查的一部分并不是临床常规。

对于有牙齿的且希望接受术后放疗的患者，应在治疗前完成全景牙科x光检查，作为牙科评估的一部分（参见头颈癌 NCCN GUIDELINES中的牙科评估和管理原则）。如果考虑边缘性切除，口腔全景片也有助于评估牙列和下颌高度。

局部晚期疾病的短期评价

影像学检查通常是最终治疗后的反应评估的一部分。应仔细考虑所进行的成像的类型。不太可能需要所有三种模式（CT、MRI和FDG PET/CT），这可能会增加成本和不便，而没有显著的增加值。

接受诱导化疗的患者在2~3个周期化疗后可接受CT或MRI成像。如果患者高度关注远处转移，可能需要进行胸部CT或FDG PET/CT来评估是否继续进行计划中的最终局部治疗。

对于接受手术的局部晚期疾病患者，如果有早期复发的迹象或被认为有早期复发高风险的患者，建议术后影像学检查。这可能需要评估是否继续进行计划中的辅助放射治疗和/或在意外复发的情况下确定放射治疗的靶区和剂量。切缘阳性、晚期T或N期或口腔癌患者术后快速复发的风险特别高。⁸³

在根治性治疗完成后，小组通常建议在治疗结束后3-4个月进行成像，如果担心治疗反应不完全，则在明确治疗后4至8周进行成像。值得注意的是，接近最近的治疗可能会使影像学研究的解释复杂化，而与解释后的放射学家的沟通对于区分复发性疾病和治疗后的效果很重要。如多项前瞻性和回顾性研究显示，PET阳性结果在治疗后12周之前进行解释尤其困难。⁸⁴⁻⁸⁶

建议进行仔细和定期的随访检查，以便及早发现任何局部或区域复发。在基于放疗为主的治疗完成后，影像学评估（即CT和/或MRI对比，或最好是FDG PET/CT）指导颈部清扫术的使用（参见头颈癌 NCCN GUIDELINES中的*随访推荐：系统治疗后/RT或RT颈部评估*）。⁸⁷⁻⁹¹对27项研究的荟萃分析显示，PET或PET/CT检测局部残留或复发疾病的PPV和NPV分别为52.7%和96.3%，检测淋巴结残留或复发疾病的PPV和NPV分别为72.3%和88.3%。⁸⁶如果使用PET/CT进行随访，则应在治疗后至少12周进行第一次扫描，以减少假阳性率。⁸⁴⁻⁸⁶对接受系统性治疗/RT的晚期淋巴结疾病患者进行PET/CT监测，获得了相当的生存率和QOL，相对于计划的颈部清扫术，可能更具成本效益。^{92, 93}应注意PET研究的时间和解释，因为最近的感染或治疗相关的炎症可能导致假阳性结果。

值得注意的是，*完全的临床反应*（即临床阴性）可以被定义为没有可见的或可触及的残留疾病的证据，并且在CT或MRI上没有相关的发现；^{87,94}—一个完全的病理反应需要病理确认。如果对基于RT的治疗已经达到了完全的临床反应，那么该小组建议对患者进行随访。^{87,94, 95}在临床颈部阴性的患者中，PET/CT与NPV的相关性范围为97%至100%。⁹⁶⁻⁹⁸小组成员也同意，任何在放疗治疗后有残留疾病的患者都应考虑对难治性疾病进行手术切除，如果有需要，包括进行颈部清扫。⁸⁷如果残留的、持续的或进展性的疾病无法切除，那么这些患者应按照头颈癌 NCCN GUIDELINES 中描述的复发或持续性疾病接受全身治疗和/或放疗。对于颈部PET/CT扫描结果不明确的患者，一项前瞻性研究表明，4-6周后重复PET/CT扫描可能有助于确定哪些患者可以在颈部手术中安全观察。⁹⁹如果临床检查可靠，这些患者

也可以续被观察。

复发性疾病的长期评估

头颈癌患者的复发往往发生在治疗后的前3年，更多的是发生在此间隔的早期而不是后期。几乎没有证据支持对影像学结果为阴性的患者进行长期的影像学监测（即治疗后6个月以上），^{85, 100}尽管延迟或晚期复发在HPV相关的头颈癌患者中更为常见。¹⁰¹若有新症状或阳性的体格检查结果，建议立即进行影像学检查。一项包括7项研究的577次扫描的荟萃分析显示，FDG PET/CT在治疗12个月后检测头颈癌的复发具有较高的敏感性（92%）和特异性（91%）。¹⁰²然而，一项包括1114例头颈癌患者的回顾性研究显示，在治疗结束后的12个月和24个月进行的PET/CT扫描随着时间的推移，其结果的变得不那么模糊。¹⁰⁰此外，在3个月扫描阴性的患者中，通过PET/CT发现复发的患者与临床发现复发的患者的后续生存结果没有显著差异。尽管如此，应该承认从隐匿性或无症状性疾病引起的远处转移的危险。一项包括123例接受治疗的头颈癌患者的单中心回顾性研究显示，20%的患者发现了无症状病变，其中一半是胸部病变。¹⁰³

头颈癌治疗可导致纤维化和解剖结构的改变，这经常导致体格检查的挑战，这时进行影像学检查的随访有一定帮助。最终，长期监测计划应考虑肿瘤的部位、分期、预后因素、症状的存在以及基于临床检查的变化。颈部超声技术应用广泛、廉价、安全、准确，可用于评估疑似淋巴结疾病。对于临床检查难以观察的区域（即由于解剖或治疗改变掩盖的区域），可以使用预处理成像方式（通常是CT或MRI）进行常规年度成像。对有重度吸烟史的患

者，每年筛查肺转移或同时性肺癌的影响是一个需要研究的领域。对于这些患者，应考虑每年进行一次低分辨率的胸部CT检查。许多临床医生接受胸部x光检查进行肺部筛查，但由于敏感性有限，这没有得到强有力的证据支持^{104,105}（参见NCCN肺癌筛查指南，可在该网站 www.NCCN.org 获得）。头颈癌放疗与颈动脉狭窄的发展有关，^{106,107}而颈动脉的放疗剂量与中风风险的增加相关。¹⁰⁸目前没有足够的证据表明颈动脉超声常规筛查会影响结果，但这一领域的的数据正在发展。

治疗原则

头颈部手术

所有患者在治疗前均应由头颈外科肿瘤医生进行评估。此外，良好地协调多学科评估和治疗是至关重要的。微创手术可能有助于降低并发症发生率。^{109, 110}在美国，机器人手术的使用正在增加。对于头颈癌手术，使用机器人、窥镜或直接进入手术的经口切除术可能比传统方法具有优势。¹¹¹⁻¹¹³据报道，13%至16%的接受经口机器人手术（TORS）治疗的患者术后出血。^{114, 115}通过使用适当的手术策略（如颈横动脉结扎术），可以降低这种并发症的风险。TORS是与良好的QOL和吞咽功能相关，尽管吞咽功能可能受基线功能状态、T分期和辅助治疗而不同。^{116,117}评估、综合治疗方法、可切除性评估、原发性肿瘤切除原则、边缘、颈部和颅神经的手术管理（VII、X-XII）、复发管理和监测原则（包括治疗后颈部评估）在该流程图中进行了详细的讨论（参见头颈癌 NCCN GUIDELINES中的 *手术原则*）。^{118,119}

颈清扫术

历史上，颈部淋巴结（即颈部）清扫术被归类为 *根治性或改良根治性手术*。较少激进的手术保留了胸锁乳突肌、颈静脉、脊髓副神经或选择性淋巴结水平。NCCN小组更倾向于使用当代的命名方法对颈部淋巴结切除术进行分类；因此，颈部淋巴结清扫可分为 *全面的或选择性*。¹²⁰ *全面的* 颈部清扫术切除所有经典的根治性手术所切除的淋巴结组。胸锁乳突肌、颈静脉或脊髓副神经是否被保留，并不影响颈清扫术是否被划分为全面的颈部清扫术。根据部位的不同，N3疾病通常建议进行全面的颈部清扫术（参见头颈癌 NCCN GUIDELINES中的 *手术原则* 中的特定部位和 *颈部管理策略*）。

选择性 颈部清扫术是基于头颈癌向区域淋巴结扩散的共同途径而开发出来（见图2）^{121, 122}。根据部位的不同，N0疾病通常建议进行选择性颈部清扫（参见头颈癌 NCCN GUIDELINES中 *手术原则* 中的特定部位和 *颈部管理策略*）。为了切除最常见的口腔转移的淋巴结，选择性颈部清扫术是建议包括肩胛舌骨肌上方的淋巴结（I-III区，有时是IV区的上部）。^{120, 123} 同样，为了切除最常见的涉及咽、喉转移的淋巴结，建议进行选择性颈部清扫，适当时包括II至IV区淋巴结，有时也需包括V区的淋巴结。¹²⁰ 无临床淋巴结累及的SCCHN很少出现超出适当的选择性颈部清扫术范围的淋巴结转移（<10%的时间）。¹²⁴⁻¹²⁶

在这些NCCN指南中，选择性颈部清扫的主要作用是确定哪些患者需要进行可能的辅助治疗（即全身治疗/放疗或化疗），尽管当颈部肿瘤负担较低时，选择性颈部清扫可用于治疗。¹²⁷ 一般来说，接受选择性颈部清扫术的患

者不应有临床淋巴结疾病；然而，对于淋巴结体积较小的患者，特别是某些N1-N2患者，相比于全面的颈部清扫术，选择性颈清扫术可以降低N1-N2患者术后并发症发生率。¹²⁸⁻¹³⁰对于病理淋巴结阳性的患者，应考虑放疗联合/不联合化疗，并在多学科评估后作出决定。在NCCN指南中，颈部淋巴结转移患者接受治疗为目的的手术时，通常需要切除所有临床阳性淋巴结、其他可能发生转移的颈部水平和直接肿瘤累及的非淋巴结结构。确定是否需要同侧或双侧颈部清扫取决于肿瘤的位置和范围，特别是对于肿瘤累及中线，有双侧淋巴引流的风险时需要考虑双侧颈清扫术。¹¹⁸当影像学检查和或超声细针穿刺（FNA）证实双侧病理淋巴结转移时，应进行双侧颈部清扫术。

对于颈部手术后辅助放疗/辅助放疗联合全身治疗的指引，可在头颈癌NCCN GUIDELINES中的**后续建议：全身治疗/放疗或放疗颈部**评估中找到。

高危疾病的术后处理

许多因素影响头颈癌患者的生存和局部肿瘤控制。两个独立的多中心随机试验已经阐明了全身治疗/放疗在有高危因素的口腔、口咽、喉癌、下咽癌患者术后管理中的作用。^{131, 132}已经对这两个试验的数据进行了综合分析。¹³³

美国组间试验（RTOG 9501）随机分配有两个或两个以上受累淋巴结、阳性边缘或淋巴结包膜外侵犯的患者接受标准的术后放疗或术后放疗联合顺铂同期化疗（100mg/m²每3周，共3周期）。¹³²请注意来自RTOG

9501的长期研究结果已经发表。¹³⁴欧洲试验（EORTC 22931）设计使用相同的化疗和类似的放疗剂量，但也包括存在神经周围或血管周围疾病以及口腔或口咽癌有IV和V区淋巴结受累作为高危因素。¹³¹RTOG试验显示局部区域控制和无病生存率有统计学意义上的显著改善，但总生存没有改善；而EORTC试验发现生存率和其他结果参数都有显著改善。

在印度一项来自单一中心的随机III期临床试验中，对顺铂30mg/m²每周与顺铂100mg/m²每三周方案进行比较，共纳入300例局部晚期SCCHN患者（其中术后辅助治疗占93%）。¹³⁵结果显示，与随机接受每周顺铂方案的患者相比（58.5%），在随机接受每3周方案的患者中2年局部区域控制率更高（73.1%）（风险比[HR]，1.76；95%可信区间，1.11–2.79； $P = .014$ ）。然而，与随机接受每周顺铂治疗的患者相比，随机接受每3周接受一次顺铂治疗的患者出现了更严重的急性毒性（分别为71.6% vs. 84.6%； $P = .006$ ）。在每3周接受顺铂治疗的患者中，更可能报道的急性不良事件包括低钠血症、白细胞减少、中性粒细胞减少和淋巴细胞减少（ $P < 0.001$ ）。在一项随机试验中，每周静脉注射50mg的顺铂治疗方案也被证明可以提高辅助治疗的生存率。¹³⁶

为了更好地定义复发风险，我们对RTOG 9501和EORTC 22931试验的预后因素和结果进行了联合分析。该分析显示，在两项试验中，淋巴结包膜外侵犯和/或阳性切缘的患者从术后放疗中加入顺铂中获益。对于那些有多个受累的区域淋巴结而无结外侵犯的患者，术后放疗中加入顺铂化疗没有生存获益。^{133, 134}然而，值得注意的是，作者认为联合分析是探索性的。¹³³这些出



出版物构成了NCCN关于辅助治疗的建议的基础。

在NCCN成员机构中，大多数淋巴结包膜外侵犯伴或不伴有手术切缘阳性的患者在术后接受辅助放疗。¹³⁶⁻¹⁴²其他不良危险因素的存在——多个阳性淋巴结（无包膜外侵犯）、神经周浸润、血管浸润、淋巴管浸润、pT3或pT4原发性癌、IV或V区淋巴结阳性的口腔或口咽原发性癌——通常是术后放疗的适应征。由于有些其他不良特征的患者也被纳入EORTC 22931试验，该试验显示与单独接受放疗相比，同时接受顺铂放疗的患者具有生存优势，NCCN小组增加了一个推荐，建议对有这些高危因素患者考虑放化疗。¹³¹对具有高危病理因素的患者推荐术后同步放化疗前，应考虑患者的体力状态评分（PS）和生理储备。

在随机III期RTOG-0234试验中，比较了III期和IV期SCCHN患者的两种方案：1) 西妥昔单抗和多西他赛辅助放化疗；2) 西妥昔单抗和每周顺铂辅助放化疗（N=238）。¹⁴³在中位随访4.4年后，随机接受多西他赛的患者DFS失败率降低了31%（HR0.69；95%CI0.50-0.96； $P=.01$ ），死亡率降低了44%（HR0.56；95%CI0.39-0.82； $P=.001$ ）。随机II/III期RTOG 1216试验正在研究多西紫杉醇/西妥昔单抗术后放疗，并与顺铂或多西他赛术后放疗进行比较（NCT01810913）。对于术后有高危不良特征（即淋巴结包膜外侵犯和/或阳性切缘）不符合铂治疗条件的患者，多西他赛/西妥昔单抗是术后全身治疗/放疗的2B类选择。

复发/难治性疾病的外科手术

接受非手术治疗的晚期癌患者，如同步化疗和放疗，需要非常密切的随访，以评估局部复发和评估同侧或对侧颈部复发（参见头颈癌 NCCN GUIDELINES中的 *随访建议*）。对于对全身治疗/放疗没有完全临床缓解的患者，根据需要推荐手术加颈部清扫术。然而，所有小组成员都强调，由于与放疗有关的组织变化，可能很难发现局部或局部复发，这可能导致残留或复发性疾病的诊断的延迟。

小组成员还强调，当复发/难治性疾病患者进行手术时，并发症的风险增加。其中一些患者可能需要微血管游离组织转移来重建原发部位的手术缺损。接受颈部清扫术的患者可能会出现与伤口延迟愈合、皮肤坏死或颈动脉暴露相关的并发症。喉部切除术可用于获得清晰的手术边缘或防止误吸（例如，对于晚期口咽癌患者）。对于复发/难治性疾病的喉切除术后，患者可能有较高的咽皮瘘、咽部和造口狭窄等伤口并发症的发生率。¹⁴⁴皮瓣可能是有利的（自由皮瓣可对喉咽部缺损进行修复重建，或者如果主要的咽部可以闭合，可采用肌皮瓣来修复）。

头颈部放射治疗

治疗头颈癌的放疗越来越复杂。调强放疗（IMRT）或调强质子治疗（IMPT）等技术的可用性和技术精度都显著提高。然而，对自然病史、解剖学、临床情况和特定疾病条件的影像学的全面了解将指导放射治疗作为根治性或辅助治疗的使用。

头颈癌 NCCN GUIDELINES中描述的关于放疗处方和技术的原则并不全面。放疗的计划和实施技术正在迅速进展，这些技术进步为靶区和剂量的改变和



和个性化提供了许多机会，消除了标准设野和靶区的传统概念。来自美国放射学学院的指南描述了基本的技术规范

(<http://www.ar.org/Quality-Safety>)。此外，头颈癌放疗靶区勾画的共识可供参见，特别是对于未接受手术治疗的患者。^{145,146}

在根治性放射治疗时，大体肿瘤的处方剂量较为统一，对唇、口腔、鼻咽、口咽、下咽、声门喉、声门上喉、原发不明癌、唾液腺肿瘤和粘膜黑色素瘤 (MM) 通常给予70 Gy 左右 (约2Gy/次/天)。第二剂量梯度 (通常约为60Gy, 但存在不同) 可用于覆盖显微镜下扩散风险最高的体积，而低剂量梯度 (通常约50 Gy, 但存在不同) 用于治疗显微镜扩散风险低的体积。

虽然存在多种姑息性放疗方案，但首选的放疗方案并未统一；^{147,148} 不同的NCCN成员机构的具体治疗方案差异很大。任何可能导致严重毒性的姑息性放疗方案都应避免。对预期寿命有限的患者有用，少分次大分割的治疗方案可能更有利。例如，常见的QUAD SHOT方案，采用总剂量44.4Gy，分12次3个周期给予，每个周期间隔2至3周。¹⁴⁹

放射剂量

精确的放射剂量处方和照射方式取决于原发肿瘤和颈部转移淋巴结的大小，是否行非常规分割和是否采用同期全身治疗等临床情况 (参见NCCN指南的头颈癌放射技术原则和不同原发肿瘤的放射治疗原则)。如果治疗范围非常接近重要的危及器官 (如大脑、耳蜗、视交叉和神经、脊髓)，可能需要减少剂量。在这些情况下，精确的靶区定义和勾

画至关重要，应该使用在线成像方式来确保精确治疗。解剖变化 (例如，肿瘤迅速缩小，空气腔的改变，体重的显著减轻) 可能需要重新成像检查和重新修改计划治疗。

在根治性常规分割治疗时，原发肿瘤及受累淋巴结 (即高危部位) 通常需要总剂量66Gy (2.0-2.2Gy/次) 至70Gy (2.0Gy/次)。¹⁵⁰⁻¹⁵³对于放射高度敏感的区域，如神经结构，一些临床医生认为分割量应该稍做修改 (例如，对一些病例可给予<2.0Gy/次的治疗)，以减少毒性；在这些情况下，可以根据临床情况增加分割的次数，以增加总的物理剂量。例如，超分割计划允许大体肿瘤的剂量高达81.6Gy (1.2Gy/分数)；超分割方式已用于肿瘤毗邻大脑或视神经结构的情况。^{150,151}如果使用常规分割方式时，处方剂量超过72Gy (2.0Gy/次)，必须小心，因为这可能导致不可接受的正常组织损伤的发生率；然而，这些数据是来自于IMRT或IMPT等先进技术应用之前。^{150,154}相比之下，在常规分割下，对低风险和中风险部位的选择性照射剂量，通常为44Gy (2Gy/次) 至63Gy (1.6-1.8Gy/次)，这取决于肿瘤受累风险，以及是否使用3D适形放疗 (3D-CRT) /IMRT。对于使用IMRT的3D-CRT序贯计划时，通常建议采用44-50Gy (2.0Gy/次) 的剂量。^{155,156}对于采用同步加量 (SIB) IMRT，剂量范围从54Gy到63Gy (1.6-1.8 Gy/次)，这取决于分割方式和治疗区域中肿瘤侵犯的风险。¹⁵⁶⁻¹⁵⁸在根治性放疗中，每周给予6次的轻度加速的计划治疗方案被广泛接受，特别是如果未行同期化疗的情况下。¹⁵²在一些单一的机构和临床试验中已经报道过大分割的治疗经验，^{148,149,159,160}但是，由于缺乏高水平的随机比较数据，同时对长期晚期毒性可能性的担忧，限制了其迄今为止的广泛采用。

根据分期、组织学和手术病理结果，决定是否行术后放疗。一般来说，术后放疗针对具有危险因素的患者，包括局部进展期（T分期）、浸润深度或程度、多个阳性淋巴结或周围神经/淋巴脉管浸润。对于有淋巴结包膜外侵犯和/或阳性切缘的高危特征，建议行术后高剂量的单纯放疗（如66Gy）和/或全身治疗联合放疗。^{133,134,153}特别是对于这些高危病例，手术切除到术后放疗之间的最大时间间隔为6周或更少。

无论是否同期进行全身治疗，术后放疗分割方式往往相似（60-66Gy, 2Gy/次）。对于合并症而不能耐受数周放疗的患者，可考虑大分割，但应谨慎考虑，因为晚期并发症的影响是术后人群需要特别关注的问题。

单独放射治疗的分割

没有单一的分割方式能够适用于所有肿瘤。数据强烈表明，头颈部鳞癌快速生长，并可能通过加速再群体化的机制来补偿因放疗导致的细胞丢失。^{161,162}特别是在单纯放疗的情况下，建议每周给予大体肿瘤至少1000cGy的照射剂量，¹⁶³⁻¹⁶⁵除外唾液腺肿瘤，因为其细胞增殖较慢。在早期声门喉癌的试验中显示，每日分数剂量小于200cGy，而每周累积剂量小于1000cGy的治疗方案，具有较高的复发率。^{166,167}

欧洲的两项大型随机试验报道，在不给予同步化疗时，与常规分割相比，使用非常规分割可改善了局部区域控制。EORTC 22791比较了超分割（1.15Gy，每天两次，或者80.5Gy，7周治疗时间）和常规分割（每日2Gy，或者7周70.5Gy），治疗T2、T3、N0-1口咽癌。随访5年后发

现，超分割组的局部控制率的显著提高，有统计学意义（38%vs. 56%； $P = .01$ ），晚期并发症未见增加。¹⁶⁸长期随访分析也显示了超分割的具有微弱的生存优势（ $P = 0.05$ ）。¹⁶⁹另一项EORTC方案（22851）在不同的中期至晚期头颈癌患者（不包括下咽癌）中，比较了加速分割（每日3次，或5周72Gy）和常规分割（每日一次1.8-2.0Gy，或7-8周70Gy）。加速分割组的患者具有明显更好的5年局部区域控制（ $P = .02$ ）。在疾病特异性生存率（DSS）上，显示出有利于加速分割组的趋势（ $P = .06$ ）。然而，加速分割组增加急性期和晚期毒性，因此，加速分割放射的净获益需进一步探索。¹⁷⁰ RTOG报告了一项四臂III期随机临床试验（RTOG 90-03）的结果，该试验进行了超分割和两种加速分割与常规分割的比较。^{150,151,171}经过2年的随访，与常规分割相比，使用同期加量加速分割（AFX-C）和超分割改善了局部控制和DFS。然而，这两种方案都增加了急性毒性。但是，在治疗开始后的6-24个月，不同治疗组之间的3级或更严重的晚期效应的发生率没有显著差异。长期随访证实，与常规分割相比，超分割的局部区域控制和OS有改善，具有统计学意义。¹⁵¹

MARCH荟萃分析（包括来自15个随机试验的个体患者数据）分析了超分割或加速分割对头颈癌患者生存率的影响。¹⁷²在该荟萃分析的所有试验中，常规分割作为对照组。¹⁵²据报道，5年非常规分割的绝对生存获益为3.4%（HR, 0.92; 95% CI, 0.86–0.97; $P = .003$ ）。然而，获益仅限于60岁以下的患者。¹⁷²超分割的5年获益为8%。¹⁷³MARCH月荟萃分析的更新，包括来自33项试验的数据，同样表明，与常规分割（HR, 0.83; 95%CI, 0.74–0.92; $P < .001$ ）相比，超分割在局部晚期头颈鳞癌患者中的实现生存获益。¹⁷⁴



NCCN 成员机构之间尚未就 III 期或 IV 期口腔、口咽癌、声门上喉癌和下咽鳞状细胞癌相关的同期加量或超分割的非常规分割方案达成共识。

^{172,175,176}此外，非常规分割与大多数的全身治疗药物的同步联合使用仍存在争议。

同步放化疗中的分割法

小组成员总体同意，在根治性治疗中，采用常规分割放疗与大多数全身治疗药物相联合。大多数已发表的研究使用了单药高剂量顺铂联合常规分割放疗（2.0Gy/次，70Gy/7周）（每3周给予一次，100mg/m²）。

³²其他分割方式（如1.8Gy/次）、顺铂的其他给药方案（如每周）、其他单药药物、多药联合方案以及同期联合全身治疗的非常规分割方案已被单独或联合评估。许多试验表明，非常规分割联合同期化疗比单独非常规分割更有效。¹⁷⁶⁻¹⁷⁸然而，GORTEC 99-02试验报告显示，与常规分割联合同期化疗相比，非常规分割并没有进一步改善治疗结果。^{179,180}同样，RTOG 0129评估了两个周期同步顺铂的加速分割与3个周期同步顺铂联合常规分割的疗效。两组间的OS无显著性差异，^{32,181,182}这表明，在同步化疗的情况下，加速分割并不明显比常规分割更有效。

与单独放疗相比，同步放化疗增加了急性毒性，但是否引起晚期毒性的增加尚不明确。¹⁸³⁻¹⁸⁵非常规分割和/或多药方案的联合可能会进一步增加毒性反应。¹⁸⁶不论采用何种化疗方式，都应密切关注已发表的关于具体化疗药物、剂量和给药方式的报告。放化疗应由一个经验丰富的团队进行，并应包括最先进的支持性护理。

放射技术

IMRT

利用基于计算机的计划和照射方法，可以调节射束的强度，减少正常结构的受照剂量，同时不影响肿瘤靶区的治疗剂量。^{187,188}在过去的15年里，IMRT已经在大多数头颈部恶性肿瘤的治疗中取代了旧的技术。¹⁸⁹⁻¹⁹⁶IMRT是一种高度先进的适形放疗技术，实现更精确的靶区治疗，同时减少正常组织的剂量。^{156,197-200}

IMRT剂量描绘，也称为SIB，是指将不同的剂量水平分配到不同的解剖区域的方法。这些区域都在相同的治疗分数内同时辐照，但接受不同的处方剂量（例如，大体肿瘤接受2.0Gy/次，颈部亚临床高危区域接受1.6Gy/次，腮腺接受1.0Gy/次使不同目标接受不同的剂量（如70Gy、56Gy、<26Gy）。^{201,202}虽然剂量描绘可提高辐射对肿瘤的特异性聚焦能力，减少非必要区域的有害照射，但也增加了靶区内剂量的异质性，在大的肿瘤靶区内，容易出现与较高毒性相关的热点。^{202,203}剂量描绘或SIB方法的替代方案是创建两个计划，一个广泛照射低剂量，一个针对特定区域进行推量；推量计划可以在完成最初的计划治疗后加量，或者两个计划可以在同一天以每日两次的模式给予治疗（见头颈癌 NCCN GUIDELINES中的放射技术原则）。

^{152,199,204,205}一项包括7项研究（n=1049）的荟萃分析显示，同步加量IMRT和序贯IMRT在生存结果或者3级或以上的不良事件方面没有显著差异。²⁰⁶

IMRT现在在被广泛应用于头颈癌，是NCCN成员机构使用的主要技术。

^{207,208}接受IMRT治疗和接受常规3DRT治疗的患者的OS可能相似，^{189,209-211}



但两者都优于老式的2D技术。例如，韩国的一项前瞻性研究显示，对于鼻咽癌患者，3D和IMRT技术在PFS和OS均优于2D放疗，而在多变量分析中，IMRT与提高生存率相关，特别是在T3-T4肿瘤中。²¹²然而，IMRT已被明确地证明可以降低长期毒性。口干症是放疗常见的长期副作用，可通过使用IMRT、药物治疗（如毛果芸香碱、西维美林）、唾液替代品和其他新方法（如下颌下腺的手术移位）来改善。^{194,213-217}重要的是，由于从旧的2D和3D放疗技术到IMRT的过渡，口干症已经减少。^{189,191}大量II期和III期研究表明，IMRT降低晚期毒性（口干）鼻咽、口咽、鼻窦和其他部位的肿瘤控制。

在头颈癌中，多项随机III期临床试验证实IMRT具有减少口干症的临床益处。Pow等人评估了常规放疗技术与IMRT治疗早期鼻咽癌的疗效。²¹⁴结果显示，唾液流量和患者报告的QOL参数有统计学意义的改善。²¹⁴在Kam等人的研究中，鼻咽癌患者被随机分配到IMRT组或常规2D-RT组。¹⁹⁴在治疗1年后，IMRT组患者的临床医生评判的严重口干症发生率明显低于2D-RT组患者（39.3% vs 82.1%； $P = .001$ ）。IMRT组的唾液流率也较高。IMRT组腮腺平均剂量为32Gy，常规组为62Gy。虽然在IMRT后观察到患者报告口干有改善的趋势，但恢复并不完全，两组患者报告的结果没有显著差异。作者得出结论，其他唾液腺也可能是重要的，值得保护。最后，来自英国一项III期随机试验（PARSPORT）的数据表明，与传统放疗相比，IMRT减少了非鼻咽癌患者的口干症。¹⁸⁹在这项试验中，T1-T4、N0-N3、M0疾病患者接受60或65Gy的治疗，采用常规放疗（对穿野的3D技术）或IMRT治疗；包括80例口咽患

者和14例下咽肿瘤患者。83%的常规放疗患者在治疗2年后出现2级或更严重（LENT-SOMA分级）口干症，而IMRT组的患者为29%（ $P < .0001$ ）。局部区域控制率和生存率均无差异。第四项试验，GORTEC 2004-01显示，在同期联合顺铂下，强度增强的IMRT（75Gy/35次，之后加量25Gy/10次），与3DRT（70Gy/35次，之后序贯加量20Gy/10次）相比，减少了局部晚期SCCHN患者的口干症（1年后，分别为23% vs 63%；3年后，分别为11%和45%）。²¹⁸两组间的局部区域控制（LRC）没有显著差异。

IMRT可通过减少咽收缩肌、喉、颞叶、下颌骨、听觉结构（包括耳蜗）等结构和光学结构照射剂量，从而降低其长期毒性作用。^{157,194,214,219-224}在鼻窦恶性肿瘤患者中，IMRT在避免对视神经通路的超量照射方面具有特别的作用。²¹⁹一项纳入2993例接受放疗治疗头颈癌患者的回顾性研究表明，与接受3D-RT的患者相比，接受IMRT的患者的饲管放置的时间更短（ $P = .03$ ）。²²⁵然而，与3D-CRT相比，随机III期研究（COSTAR）显示，保留耳蜗的IMRT并没有显著降低腮腺肿瘤患者的听力损失。²²⁴需要注意的是，在使用IMRT时必须格外注意，因为它可能会对在射线通路中意外照射的器官产生意外的毒性；所以，必须对可能受到照射的所有器官进行仔细和知情检查。^{226,227}

质子束疗法

质子治疗是美国目前临床研究中的主要粒子治疗。²²⁸⁻²³¹质子治疗已被报道用于颅底肿瘤、口咽癌、鼻窦恶性肿瘤、腺样囊性癌和MMs的治疗。²³²⁻²⁴⁰质子治疗通常被用于治疗具有挑战性，而选择其它放疗技术则无法安全或有

效地治疗的疾病。^{235,241,242}

支持质子束治疗（PBT）的数据主要来自非随机的机构报告和少量的系统综述。一项非对比性的系统回顾和荟萃分析观察研究表明，接受质子治疗的鼻腔和鼻窦恶性疾病患者似乎比接受光子治疗的患者效果更好。²⁴³对头颈癌患者质子治疗14项回顾性研究和4项前瞻性非随机研究的进行综述分析发现。²²⁹ T4或复发性鼻窦癌的2-5年局部控制率低至17.5%，其他类型的肿瘤高达95%。

在机构报告中，质子治疗能够获得包括良好的局部控制、无远处转移和可接受的毒性。^{229,237,240,244-247}与IMRT相比，PBT能够更好地保护地正常组织，而不牺牲靶区覆盖，进而降低毒性。²⁴⁴

然而，PBT的计划和实施仍在发展中，质子治疗偶尔会有致命的结果，包括少数继发于儿童脑干损伤的死亡。²⁴⁸⁻²⁵⁰一般来说，临床医生在使用严格的剂量限制后，质子治疗的严重毒性的发生率很低。^{241,251}对于肿瘤位于眼周位置和/或侵犯眼眶、颅底和/或海绵窦，和/或肿瘤向颅内延伸或表现出广泛的神经周侵犯的患者，高度适形的剂量分布至关重要，质子治疗可能提供某些独特的优势。对于接受根治性治疗和/或预期寿命长的肿瘤患者，PBT可能具有降低晚反应毒性的作用。

如上所述，非随机的机构报告和少量的系统综述已经表明，在规范的范围内，PBT的使用安全。然而，如果没有高质量的前瞻性比较数据，现

在得出结论认为质子治疗已被认为优于其他现代放射技术，如IMRT，特别是在肿瘤控制方面还为时过早。相较于其他放疗技术的获益，最好通过随机对照试验研究进行准确的比较。鉴于PBT治疗具有治疗更困难的肿瘤的独特能力，因此，在某些情况下可能无法进行随机试验。在这些情况下，另一种方法可能是建立前瞻性维护的数据库，以提高机构临床经验报告的质量。²⁵⁰在口咽癌、声门上喉癌、鼻窦、唾液腺以及MM和头颈部原发不明肿瘤中，该小组同意，当光子治疗不能满足正常组织限量时，可以考虑质子治疗。该小组支持已在进行中的对预测模型的探索，以预测哪些患者将从质子治疗中获益最大，并获得更高水平和/或随机数据，已确定PBT可能获得更好的疗效或生活质量的收益。

近距离放射治疗

近距离放射治疗是一种独特的适形技术，需由一个经验丰富的从业者团队操作，被认为是有效和安全。因为IMRT可以改善局部控制和降低毒性，同时使用或不使用全身治疗，近距离放射治疗现在不太需要了。然而，近距离放射治疗在唇癌和口腔癌中仍然具有重要作用（参见口腔癌[包括唇黏膜：NCCN头颈癌指南中的放射治疗原则]）。²⁵²近距离放射治疗可能在其他特定的临床场景中发挥作用，如再照射，作为高度难治性疾病或阳性手术切缘的加量治疗，或当需要极端适形放疗计划来治疗一个非常明确的肿瘤位置；这些特定的情况是由具有挑战性的临床环境和头颈部近距离放射治疗专业知识的有限可获得性引起。

立体定向身体放射治疗

立体定向体部RT（SBRT）是一种先进的外照射放疗（EBRT）技术，它可以



在少的分割数中提供大剂量的消融剂量。SBRT的优点包括更短的治疗时间，良好局部控制率，以及对根据特定治疗部位产生的更高但可接受的毒性。²⁵³ 目前还没有足够的证据推荐SBRT治疗头颈癌，但NCCN小组承认，它可能对二程放疗、姑息放疗或老年人有益。²⁵⁴⁻²⁵⁶对计划采用SBRT治疗的患者，对毒性进行仔细预期判断是非常重要的。SBRT已与全身治疗一起使用，但由于对这些联合方法的经验相对有限，建议谨慎。

放疗后随访

对于已接受放疗的癌症患者，推荐的随访（参见头颈癌 NCCN GUIDELINES中的 *随访建议*）包括甲状腺功能评估（即促甲状腺激素 [TSH]水平应每6-12个月确定一次）和面向监测的体检、症状评估和支持治疗，以及/或临床需要的成像。在接受了20%至25%的颈部照射的患者中，已检测到TSH水平升高。²⁵⁷⁻²⁵⁹ 如果接受颅底照射，TSH的改变可能提示甲状腺功能障碍或垂体功能低下。

局部晚期头颈部鳞状细胞癌的全身治疗

对于局部晚期和转移性头颈癌，推荐包括的全身治疗的治疗方案。本节描述局部晚期头颈癌与放疗同期或序贯的全身治疗。下一代测序（NGS）基因组测序作为生物标志物可指导治疗方案的改变。关于转移性（M1）疾病的联合和单药全身治疗（无手术或放疗）的详细建议，请参见下文 *非常晚期头颈癌* 部分。局部晚期鼻咽癌的全身治疗/放疗见鼻咽癌。

与放疗同步的首选全身治疗

随机试验^{136,260-268}和荟萃分析²⁶⁹⁻²⁷³对于局部晚期头颈癌，全身治疗联合放疗（同期或序贯（较少））与单纯放疗相比，OS、DFS和局部控制都显著得到改善。不同放化疗方案的之间疗效比较的数据有限。

大剂量顺铂联合放疗是研究最多的有效的全身治疗/放疗方案，通常使用2Gy/次的常规分割放疗，总剂量70Gy，共7周，同时使用顺铂100mg/m²，每3周给予一个疗程，最多3疗程。^{153,260}由于认为其具有更低的毒性，学者对每周一次的低剂量顺铂进行了研究。一项对局部晚期头颈癌患者随机III期临床试验比较了顺铂30mg/m²每周给予一次方案对比高剂量顺铂方案，给予同期放疗。¹³⁵主要终点为局部区域控制。大多数患者（93%）在辅助治疗环境中接受了研究治疗。每周顺铂组2年局部控制率为58.5%，在高剂量顺铂组为73.1%（ $P = 0.014$ ）。与高剂量顺铂治疗组相比，3级或3级以上的急性毒性在每周治疗组中较少见（71.6% vs. 84.6%； $P = 0.006$ ）。基于这些数据，大剂量顺铂联合放疗是局部晚期SCCHN首选的全身治疗/放疗方案。然而，如果临床医生担忧高剂量顺铂在特定病人产生的毒性，则每周使用低剂量顺铂方案（40mg/m²/周）可以替代，或采用其他耐受性更好的方案，尽管证据的级别低于高剂量顺铂。在缺乏确定的和成熟的前瞻性比较试验的情况下，目前尚不清楚每周一次的顺铂是否与高剂量顺铂一样毒性更低或同样有效。

表皮生长因子受体（EGFR）过表达在SCCHN中很常见，并与不良的生存结果相关。^{274,275} Bonner等人随机分配了424例下咽、口咽和喉部的局部晚期III-IV期鳞状细胞癌患者接受根治性放疗，联合或不联合西妥昔单抗。²⁷⁶放



疗和西妥昔单抗组的局部区域控制和中位OS (49vs. 29.3个月; $P = .03$) 得到显著改善。接受放疗和西妥昔单抗治疗的患者5年OS为45.6%，单独接受放疗的患者5年OS为36.4% (HR, 0.73; 95%CI, 0.56-0.95; $P = .018$)。²⁷⁷

随机III期试验 RTOG 0522显示，与顺铂和放疗相比，在顺铂和放疗中添加西妥昔单抗对III期或IV期SCCHN患者没有显著改善OS，重要的是，其毒性更大。²⁷⁸在2007-01年GORTEC III期临床试验中，我们将西妥昔单抗联合卡铂/5FU和放疗与西妥昔单抗和放疗进行了比较。²⁷⁹联合方案具有较好的三年PFS (52.3% vs 40.5%; HR, 0.73; 95%CI, 0.57 – 0.94; $P = .015$) 和局部区域失败 (21.6% vs.38.8%; HR, 0.54; 95%CI, 0.38-0.76; $P < .001$)，但OS和远处转移率无明显改善。3级或4级粘膜炎 (73% vs.61%; $P = .014$) 和因毒性住院治疗 (42% vs.22%; $P < .001$)，在接受西妥昔单抗联合卡铂/5FU和放疗的患者中更为普遍。不推荐西妥昔单抗联合放化疗治疗SCCHN。

在三个随机III期临床试验中，将西妥昔单抗和RT与顺铂和RT作为HPV阳性局部晚期口咽癌的降低治疗强度策略进行了比较，但西妥昔单抗和放疗被证明不如顺铂（在OS方面），并没有更好的耐受性。^{280,281}在RTOG 1016非劣效性试验中，849例局部晚期 HPV阳性口咽癌患者随机接受了使用西妥昔单抗或顺铂的加速IMRT治疗。²⁸⁰经4.5年的中位随访后，西妥昔单抗组不符合非劣效性标准（基于5年OS）。西妥昔单抗组的5年生存率为77.9%，顺铂组为84.6%。与顺铂组相比，西妥昔单抗组的PFS和局

部失败风险明显更低 (PFS: HR, 1.72; 95%CI, 1.29 – 2.29, $P < .001$; 局部失败: HR, 2.05; 95%CI, 1.35-3.0.001.00110; $P < .001$)，西妥昔单抗组的5年PFS和局部失败率分别为67.3%和17.3%，顺铂组为78.4%和9.9%。在随机III期试验 (DEESCALaTEHPV) 中，对334例局部晚期p16阳性口咽鳞状细胞癌患者的西妥昔单抗和RT与顺铂和RT进行了比较。²⁸¹接受顺铂和放疗的患者2年生存期明显改善 (97.5% vs.89.4%; HR, 5.0; 95%CI, 1.7-14.7; $P = .001$) 和较低的复发率 (6.0% vs.16.1%; HR, 3.4; 95%CI, 1.6-7.2; $P < 0.001$)。在多中心TROG12.01试验中，189例中危风险HPV阳性口咽癌患者随机接受 70Gy放疗，每周使用顺铂 (40mg/m²/周) 或西妥昔单抗。²⁸²RT/顺铂组的3年无失败生存率为93%，RT/西妥昔单抗组为80% ($P = .015$)。这三项III期临床试验表明，在hpv阳性的口咽癌患者中，西妥昔单抗和放疗不如顺铂和放疗。²⁸⁰⁻²⁸²当推荐同期全身治疗/放疗用于局部晚期口咽p16阳性癌症时，该小组认为大剂量顺铂是首选的全身药物，尽管每周顺铂也是一种选择。目前一项NRG的试验，比较高剂量顺铂和每周顺铂在局部晚期SCCHN患者中的疗效 (NCT05050162) 正在进行中。

诱导化疗

NCCN小组对诱导化疗在局部晚期SCCHN治疗中的作用有相当多的讨论和争论。尽管有广泛的讨论，但NCCN成员机构之间缺乏共识，说明关于局部晚期p16阴性和p16阳性口咽癌的诱导化疗的作用是第三类建议（即，主要分歧）。然而，在其他疾病部位（声门和声门上喉和下咽），2A类和2B类诱导化疗的建议是基于RTOG 9111试验的更新。²⁸³对于选定的下咽癌和喉癌患



者（范围小于T4a，需要进行全喉切除术），作为喉保留策略的一部分，使用的诱导化疗被列为2A类建议。

小组成员认为，诱导化疗应该只能在具有专业知识的地点进行，因为在选择适当的患者和治疗相关毒性的管理方面存在挑战。²⁸⁴诱导化疗的残留毒性可能会使随后进行的根治性放疗或全身治疗/放疗复杂化。

数据的总结有助于NCCN小组提出建议。大多数比较诱导化疗后放疗和/或手术与单独局部治疗的随机试验并没有显示合并诱导化疗可改善OS。²⁷¹然而，在一些研究中，诱导化疗的远处转移率较低。²⁸⁵此外，诱导化疗的反应与放疗后的病灶的持久控制之间也存在相关性。^{285,286}因此，我们认为诱导化疗可以促进器官保存，避免病态手术，改善患者QOL，虽然OS没有得到改善。因为全喉切除术是患者最害怕的手术之一，²⁸⁷喉部的保存是诱导化疗的初期研究的重点。

两个随机研究-退伍军人事务部（VA）喉癌研究组晚期喉癌试验和EORTC试验晚期下咽癌的研究-确立了顺铂/5F诱导化疗后行根治性放疗，在对化疗有效的患者中，可作为全喉切除术联合术后放疗的替代治疗，在不降低总生存率的情况下，能够保存喉功能（见喉癌和下咽癌的癌症在这个讨论）。^{285,286}然而，对于保喉治疗策略而言，诱导化疗的作用随着研究的进展期其作用逐渐减弱。随机试验和相关的meta分析表明，与单独放疗相比，同步放化疗（顺铂是最优选的的物）提供了更好的局部肿瘤控制和总生存，^{260,263-265,267,269,270,272,273}而与诱导治疗后的放疗相比，同步放化疗治疗时间更短。荟萃分析报告称，同步放化疗比

诱导化疗策略更有效。^{271,288}在喉功能保护的治疗策略研究中保存，Intergroup-9111试验比较了单独放疗、同步顺铂/放疗、诱导顺铂/5FU后进行放疗；所有组均提供局部复发/难治性疾病的手术。同步顺铂/放疗组的喉部保存率最高（参见本讨论中的喉部癌）。²⁸⁹91-11试验的长期随访证实，同步放化疗提高了喉部保留率，而诱导化疗并不优于单纯放疗。²⁸³然而，三个治疗组之间的OS没有差异。

尽管如此，人们对诱导化疗的作用的兴趣仍不减有几个原因。首先，随着外科、放疗和同步全身治疗/放疗的进步取得了局部控制的改善；而远处转移成为了主要的治疗原因为了减少转移，诱导化疗有了更大的给药空间。^{290,291}其次，临床医生越来越关注同步全身治疗/放疗的长期毒副反应，因此对探索可能具有更有利的长期副作用的替代方法有兴趣。²⁹²最后，与20世纪80年代和90年代的诱导试验中使用的标准顺铂/5-FU相比，我们确定了一种更有效的三联体诱导化疗方案，并在相关的meta分析中进行了分析。三项III期试验比较了两组患者接受顺铂加5-FU联合或不联合紫杉烷（多西紫杉醇或紫杉醇），然后进行相同的局部治疗。结果显示，与接受两种药物（顺铂+5-FU）的患者相比，三种药物诱导组患者的预后（应答率、DFS或OS，取决于试验）显著改善。²⁹³⁻²⁹⁶一项关于喉功能保存的随机III期试验显示，多西他赛/顺铂/5-FU（TPF），相较顺铂/5-FU，同样显示更好的喉保存效果。^{297,298}一项包括5项随机对照试验（RCT）（ $N=1772$ ）的荟萃分析显示，与顺铂+5-FU相比，TPF诱导化疗方案降低死亡风险（0.72；95%CI；0.63–0.83。 $P<.001$ ）和降低疾病进展（HR，0.78； $P<.001$ ）、局部区域失败（HR，0.79；95%CI，0.66–0.94； $P=.007$ ）和远处失败（HR，0.63；



95%CI, 0.45-0.89; $P = .009$)。²⁹⁹

在同步放化疗中增加诱导化疗是否对OS有明显的优势，目前尚不清楚。³⁰⁰⁻³⁰²DeCIDE和PARADIGM试验都没有令人信服的结果来表明诱导化疗的生存优势。^{301,302}在III期或IV期SCCHN患者中，一项随机II期研究比较了诱导TPF后顺铂/5-FU联合放疗与顺铂/5-FU联合放疗。联合诱导化疗获得更高的放射学完全缓解率。³⁰³一项更大的随访研究的结果表明，诱导化疗有生存优势。³⁰⁴

其他诱导化疗方案已在II期临床试验中进行了评估。ECOG-ACRIN试验 (E2303) 显示，西妥昔单抗、紫杉醇和卡铂作为诱导化疗，在原发灶反应和生存方面有好的结果，随后在III或IV期SCCHN患者中采用相同药物方案的全身治疗/放疗 ($N = 74$)，³⁰⁵但诱导化疗的增量效益需要有随机设计进行验证。两项II期研究评估了TPF联合西妥昔单抗后再进行全身治疗/放疗或单独放疗的可行性。^{306,307}DeLOSII试验显示，TPF后加放疗，加西妥昔单抗可行，但并不优于TPF和随后不加西妥昔单抗的放疗。³⁰⁶一项评估该诱导方案后进行全身治疗/放疗的EORTC试验，由于许多严重的不良事件而提前停止。³⁰⁷

对于诱导化疗后最合适的全身治疗/放疗方案，目前还缺乏共识。³⁰⁸小组成员同意，每周使用卡铂是一种合理的同期化疗药物。³⁰¹随机II期tremplin研究的意向治疗分析显示，在诱导TPF后同时接受顺铂 (95%) 或西妥昔单抗 (93%) 联合放疗的局部晚期喉或下咽癌患者，在3个月时喉保留率没有显著差异。³⁰⁹虽然残留病灶的手术仅在TPF后接受西妥昔单

抗放疗的患者中可行，但接受顺铂放疗的患者治疗失败率较低。该试验的长期结果显示，各研究组在5年OS、5年LCR和5年无喉-食管功能障碍生存期之间没有显著差异。³¹⁰尽管晚期III-IV级毒性往往在西妥昔单抗中更为常见，但在毒性方面也没有显著差异 (96.1% vs.86.2%; $P = 0.10$)。在2007-02III期GORTEC试验中，370例大淋巴结转移灶 (N2b、N2c或N3) 患者随机接受卡铂/5-FU联合放疗或TPF联合西妥昔单抗/放疗，结果显示研究组的生存结果和局部控制与对照组之间没有显著差异。³¹¹TPF组的远处转移率有降低的趋势 (HR, 0.54; 95%CI, 0.30-0.99; $P = .05$)。该小组建议，诱导化疗后西妥昔单抗联合同期放疗可用于特定情况，如顺铂不合格的患者。根据外推法，诱导化疗后每周顺铂联合放疗是2B类选择。^{301,309}然而，由于毒性问题，推荐在诱导顺铂化疗后进行放疗联合大剂量顺铂 (100mg/m², 每21天1个疗程, x3疗程)。^{300,309}

本节总结的数据突出了重要的担忧，即诱导化疗的任何疗效收益都可能被使用耐受性更好但可能效果较差的同步方案或较差的放疗治疗依从性所抵消。由于这些不确定性，我们鼓励招募患者参加适当的临床试验。在临床试验之外，同步全身治疗/放疗-首选高剂量顺铂，被许多NCCN小组成员认为是金标准 (见头颈癌 NCCN GUIDELINES中的全身治疗原则)。^{131-134,260,312}当使用诱导化疗时，数据显示，在顺铂/5-FU (其中TPF是研究最广泛的) 中添加一个紫杉烷比顺铂/5-FU更有效。^{299,308}因此，当作为SCCHN的诱导化疗时，多西紫杉醇联合顺铂/5FU是第1类首选推荐药物。紫杉醇、顺铂和5FU也是诱导化疗的一种选择。²⁹⁴

支持性护理原则

营养学

头颈癌 NCCN GUIDELINES 中 *营养原则* 部分概述了对头颈癌患者的营养管理和支持护理。这些患者由于治疗相关毒性、疾病和诸如不良营养习惯的健康行为，往往面临体重减轻甚至体重严重下降的风险。^{313,314} 头颈癌患者也会面临脱水的风险。在整个护理过程中，应当充分利用注册营养师和言语语言/吞咽治疗师的多学科专业知识。

体重严重下降（1个月内体重下降5%，或6个月内体重下降10%）的患者需要进行营养评估并密切监测其体重，以防止进一步下降。^{315,316} 此外，所有患者在治疗前后都应接受营养评估，以评估干预的必要性（如通过鼻饲管进行肠内营养支持）。^{317,318} 头部和颈部淋巴水肿通常发生在患者身上，并与症状负担的加重有关（如对外观的负面影响、呼吸困难、吞咽功能障碍和疼痛）。³¹⁹⁻³²¹ 纤维化同样也可能发生。³²² 由于淋巴水肿和纤维化对功能和生活质量有负面影响，因此需要对其进行评估和管理。患者可能需要接受职业治疗，以学习按摩技术（如淋巴减压治疗）或接受定制的压力装备。患者也有可能出现语言和/或吞咽方面的问题。治疗和/或疾病的进展也可能导致患者说话和/或吞咽功能的恶化。³²³⁻³²⁶ 在治疗前后都需要语言/吞咽治疗师进行评估，以便于缓解潜在的问题。³²⁷⁻³²⁹ 患者也面临出现牙科问题的风险（详见头颈癌 NCCN GUIDELINES 及下文中的 *牙科评估和管理原则*）。长期的吞咽和牙齿功能障碍是特别的风险，多模式治疗会使情况恶化，需要长期的特别关注。

口腔黏膜炎，或组织损伤，在接受放疗的头颈癌患者中很常见，³³⁰⁻³³⁵ 尽管先进放疗技术的应用（如IMRT）可以减少这种损伤的发生率和持续时间。^{330,336,337} 口腔黏膜炎引起口腔和吞咽时的疼痛，这可能影响进食和饮水的能力。^{330,332,334,335} 口腔黏膜炎可能与治疗中断和/或延迟治疗以及住院有关。^{331,333,335} 同时接受全身治疗/放疗的患者，口腔黏膜炎更为严重。³³⁵ 跨国癌症支持性护理协会和国际口腔肿瘤学会已经发布了治疗口腔黏膜炎的临床实践指南，然而在这一领域很少有高质量的研究。^{338,339} 在随机III期联盟 A221304 试验中，接受放射治疗的头颈癌患者（ $N=275$ ）被随机分配接受苯海拉明-利多卡因-抗酸剂漱口水、多塞平漱口水或安慰剂治疗。³⁴⁰ 在治疗的头4小时内，接受苯海拉明-利多卡因-抗酸剂漱口水（ $P=.004$ ）或多塞平漱口水（ $P=.02$ ）的患者，口腔黏膜炎疼痛的减轻程度显著高于接受安慰剂的患者。以多塞平为基础的方案在整个放疗过程的实用性和有效性尚未确定。加巴喷丁用于治疗口腔黏膜炎引起的疼痛也在研究当中。在一项前瞻性随机试点研究中，接受放化疗（ $N=79$ ）治疗的头颈癌患者被随机分配接受加巴喷丁或常规治疗。³⁴¹ 与随机接受常规治疗的患者相比，随机接受加巴喷丁的患者报告的疼痛减轻幅度更大（ $P=.004$ ）。一项小型回顾性研究包括接受放疗或全身治疗/放疗头颈癌患者，研究显示，使用加巴喷丁治疗口腔黏膜炎引起的疼痛与减少麻醉性止痛药和高剂量阿片类药物的需求相关。³³⁴ 一项单机构研究研究表明，极高剂量的预防性加巴喷丁（每日2700毫克）也减少了需要麻醉药物的患者数量。³⁴² 然而大剂量的毒性不应被低估，并且在这项单一机构的研究中没有充分探讨。更大规模的研究有待于充分评估这种给药方案的普适性和毒性。该专家组建议在有临床指征且可耐受的情况下，考虑使用多塞平、苯海拉明-利多卡因-抗酸剂漱口水或加巴喷丁治疗口腔黏

膜炎相关的疼痛。

NCCN小组成员一致认为，反应性饲管放置在以下的情况下适当的：患者首先通过口服营养补充剂，然后再进行肠内营养，当维持营养需求的要求不能满足时，该类特定的头颈癌患者可以使用喂食管放置³¹⁴，例如那些因肿瘤或粘膜炎干扰了吞咽功能的患者。³⁴³如果至少满足以下两个标准，应考虑放置反应性饲管：预计10天以上无法维持的足够摄入量

（即低于估计能量消耗的60%）；一个月体重减轻5%以上；严重的粘膜炎、吞咽痛、吞咽困难或误吸；或年龄>60岁。³⁴⁴一项包括100例接受放疗的晚期头颈部鳞癌患者的回顾性分析显示，年龄大于60岁是预测需要肠道喂养的最重要的风险因素（ $P = .003$ ）。³⁴⁵

对于预防性置管是否合适，目前尚未达成共识。预防性置管的优点包括减少住院和与治疗相关的体重减轻，以及改善QOL。³⁴⁶然而，与反应性饲管放置相比，这种做法也有弊端，例如导致对饲管的依赖时间更长和长期功能结果更差。NCCN指南提供了预防性置管的建议，对于高危患者

（如那些有严重的治疗前体重减轻、持续脱水或吞咽困难，严重的合并症，严重的吸入性风险，预期的吞咽问题）。^{314,316}对于有足够吞咽功能的患者，必须在言语和语言病理学家的帮助下进行护理，确保患者续吞咽，以防止严重纤维化和永久饲管依赖（参见头颈癌 NCCN

GUIDELINES中的**营养原则：管理和支持性护理**）。通过吞咽治疗，充分的疼痛控制，和静脉补充（IV）液体，大多数患者可以避免使用饲管。NCCN指南不建议对低风险患者（即那些没有显著的治疗前体重减

轻、明显的误吸或严重的吞咽困难的患者）进行预防性置管，然而在治疗期间和治疗后应仔细监测这些患者的体重情况。

口腔/牙科评估和管理

头颈癌患者在手术或放疗后有发生口腔和牙科并发症的风险。由于治疗引起口干和唾液腺功能障碍，这与龋齿增加有关。^{326,330,335,347-351}此外，对唾液腺和口腔软组织的放疗也与骨质疏松和咀嚼肌紧闭有关。应用IMRT并限制唾液腺和口腔的放疗剂量，已被证明可以减少口干的发生和减轻对牙齿的损伤。^{347,348,352-358}牙科/口腔评估和管理有助于减少龋齿和相关问题，如牙槽骨感染和放射性骨坏死。^{330,335,351,352,358-367}

推荐在放疗前、放疗期间和放疗之后进行牙科/口腔评估。这项推荐在该方案中详细描述，并在这里进行了总结。在放疗前，需要实施一项牙科/口腔治疗计划，该计划应包括以下内容：1) 消除潜在的感染源；2) 如果进行拔牙，在放疗前有足够的时间愈合；3) 治疗活动性龋齿和牙周病；4) 治疗口腔念珠菌病；5) 对患者进行预防策略教育，包括消除糖基糖或口香糖以预防口干。^{351,368}一些减少口腔和牙科并发症的一般策略包括：1) 减少口干（例如，通过使用唾液替代品和进行唾液刺激，最大限度地减少酒精和含咖啡因产品的摄入）；³⁶⁹⁻³⁷¹2) 降低龋齿的患病风险（例如，通过使用局部氟化物）；^{335,359, 372}3) 减少牙槽感染（例如，通过经常性的评估，及时发现和治疗疾病）；4) 预防和处理放射性骨坏死；5) 降低咀嚼肌牙关紧闭发生率（例如，通过使用定制的张口装置来保持活动范围）；^{373,374}6) 在治疗期间和治疗后对患者进行评估，以帮助减少并发症。^{351,369,370,375}颌下腺移植是一

种可以在某些情况下用来预防口干的方法，³⁷⁶但由于该方法缺乏证据，并且还有其他预防和管理口干症的选择，该小组不赞成这种方法。主要的牙科工作，如拔牙，对于接受过放射治疗的下颌骨来说是难点问题。因此，任何计划中的程序都应由熟悉这种治疗模式和潜在相关疾病的牙医执行，并与负责治疗的放射肿瘤学专家协商后进行。

在治疗期间和治疗后，牙科/口腔管理的目标包括：1) 治疗口干症；2) 预防牙关紧闭；3) 检测和治疗口腔念珠菌病。^{335,351,368}治疗后的其他目标包括：1) 预防和治疗龋齿；2) 检查口腔是否有放疗后放射性骨坏死的早期迹象；3) 预防口腔念珠菌病。^{335,351,368}

口腔癌（包括唇粘膜癌）

口腔包括以下亚部位：颊粘膜、上、下牙槽嵴、磨牙后三角、口底、硬腭和舌的前三分之二。该区域有丰富的淋巴供应，最初的区域淋巴结转移为I区到III区。约30%的患者明显出现区域淋巴结受累，但风险因子因部位而异。这些癌症的淋巴结转移的风险与原发肿瘤的位置、大小和分级有关。例如，原发于牙槽和硬腭的肿瘤很少累及颈部，然而隐匿性颈部淋巴结转移在前舌癌患者中很常见（50%至60%）。根据AJCC第7版分期，唇粘膜癌（特别是早期下唇癌）中淋巴结转移的发生率历来较低，³⁷⁷发生率一般低于10%，并且在T3/4期疾病中或累及口腔连接部位的发病率更高。目前肿瘤的侵袭深度已被用于AJCC第8版的T分期，³⁷⁸T2期唇粘膜癌的颈部清扫的适应症可能需要扩大。

唇粘膜癌分期依据为口腔癌（见表1）。AJCC TNM分期系统反映了肿

瘤的大小、扩展范围和淋巴结转移状态。³⁷⁸根据AJCC第8版癌症分期手册，红唇外侧的癌症与非黑色素瘤皮肤癌相似，现在被归类为头颈部的皮肤癌。³⁷⁸关于这些癌症的治疗，请参见NCCN鳞状细胞皮肤癌指南（详见www.NCCN.org）。

检查

除了完整的头颈部体格检查，活检以及其他适当的研究外，评估下颌骨受累和区域淋巴结情况的影像学研究和仔细的牙科评估对于口腔癌的分期（见表1）和计划治疗特别重要（参见*口腔癌：检查*NCCN头部和颈部癌症指南）。建议对特定的高危患者进行营养、言语和吞咽功能评估（参见本讨论和头颈癌NCCN GUIDELINES中的*营养和支持性护理原则*）。

处理

治疗建议是基于临床分期，患者的医疗状况，预期的功能和外观效果，以及患者偏好的选择。建议对早期和局部晚期的口腔内可切除的病变进行手术。辅助放疗应当根据疾病的分期和术后的病理学结果来决定。具体的治疗方法取决于TN分期，如果诊断为N0，则取决于淋巴结受累的风险（参见NCCN*口腔癌*指南）。多学科团队的参与对口腔癌特别重要，因为关键的生理功能如咀嚼、吞咽和言语发音可能会受到影响。大多数小组成员更推荐手术治疗可切除的口腔肿瘤，即使是对于更晚期的肿瘤。鉴于使用微血管技术进行重建的进展，初次手术治疗后患者的功能结果通常不受影响。一些非常小的或浅表的癌症通过手术切除可以得到快速处理，并且也不会导致功能畸形或不理想的外观效果。因此，在口腔癌患者的初始治疗中，采用系统性治疗保留



器官的做法受到的关注较少，而且在疾病局部控制方面的效果通常也不如前期手术。根治性放疗适用于医学上不能手术或拒绝手术的高度选择性的患者，³⁷⁹或者适用于提高局部控制的情况。

对于早期口腔癌患者，推荐的初步方案是切除原发肿瘤（首选）。一般来说，许多患者接受同侧或双侧颈部淋巴结清扫术，这取决于肿瘤浸润深度和其他一些因素（参见头颈部手术：颈部清扫术，见本讨论）。早期淋巴结阴性的口腔癌患者是否应该接受选择性颈部淋巴结清扫术还有争议。一项包括4项研究283例N0型口腔癌患者的荟萃分析显示，与仅接受观察的患者相比，选择性颈部淋巴结清扫术可以降低疾病特异性死亡的风险（RR, 0.57; 95%CI, 0.36–0.89; $P = .014$ 为固定效应模型; RR, 0.59; 95%CI, 0.37–0.96; $P = .034$ 为随机效应模型）。³⁸⁰最近的一项包括5项口腔癌N0患者的试验的荟萃分析显示，与延迟/治疗性颈部淋巴结清扫术相比，选择性颈部淋巴结清扫术与具有统计学意义的OS和DFS获益无关。³⁸¹然而，这一分析受到手术类型和随访时间差异的限制。另一项最近的包括5项随机对照试验和28项回顾性研究（ $n = 4366$ ）的meta分析显示，对于cN0的患者，T2期肿瘤患者有隐匿性淋巴结转移的风险，因此可以考虑选择性颈部淋巴结清扫。³⁸²该分析还显示，对于cT1-2N0的患者，与接受选择性颈部清扫术的组相比，观察组的疾病复发率更高（OR, 4.18; 95% CI, 2.78–6.28），尽管纳入本次分析的研究具有显著的异质性。选择性颈部淋巴结清扫术在早期唇粘膜癌中的作用是有争议的。历年来，选择性颈部淋巴结清扫术仅限于T3或T4期疾病患者，尽管这种偏好的选择发生在粘膜唇被纳入口腔范畴之前。浸润深度

是唇癌淋巴结转移的危险因素，但唇部粘膜未被特别研究。³⁸³浸润深度应被用来确定早期粘膜唇癌的颈部治疗策略，类似于其他早期口腔癌的治疗方式。这可能包括舌骨上颈部淋巴结清扫术或前哨标测。

SLNB可用于鉴别隐匿性颈部淋巴结转移灶（参见头颈癌 NCCN GUIDELINES 中前哨淋巴结活检的手术原则）。^{384–390}隐匿性颈淋巴结转移在早期唇癌患者中并不常见，但前哨淋巴结活检（SLNB）已被证明对那些根据肿瘤大小和深度可能存在转移高风险的患者是可行和有效。^{391–393}SLNB对口底肿瘤的准确性较低，并且应该在有该技术专长的中心进行。^{384,385}一项包括98项观察性或回顾性研究的系统综述显示，前哨淋巴结活检术SLNB对于cT1-2期口腔癌患者的淋巴结检出的敏感性和特异性值分别为82.7%（95%CI, 80.4%–84.8%）和98.1%（95%CI, 97.5%–98.6%）。³⁹⁴在一项随机III期多中心等效试验中，该试验纳入307例cT1-2N0的口腔癌患者，我们比较了SLNB和颈部淋巴结清扫术的疗效差异。³⁹⁵在无复发生存、疾病特异性生存和总生存方面，研究组和对照组之间没有统计学差异。然而，与接受SLNB的患者相比，接受颈部清扫术的患者中位住院时间更长（分别为8天和7天; $P < .01$ ），功能结果也更差。一项正在进行的NRG试验（NCT04333537）的结果也可能在这一领域提供更明确的方向。已经对一些用于口腔鳞状细胞癌患者SLNB的诊断药试剂进行了评估（如锝Tc 99m），^{396,397}但目前的数据有限，专家组无法推荐特定的药剂。

术后辅助治疗的选择取决于是否存在不良预后因素。对于已进行手术切除的口腔癌患者，如果有淋巴结包膜外侵犯或不伴黏膜切缘阳性的不良预后因素，术后全身治疗/放疗（第1类）是推荐的治疗方法。对于切缘阳性或近切缘的患者，如果可行的话，首选再次切除。如果再次切除不可行，这些患者



可选择放疗，也可以考虑全身治疗/放疗。对于有其他风险因素的患者，可选择包括放疗或考虑全身治疗/放疗。

局部晚期M0的患者，首选手术；T4a期但拒绝手术的患者可同时进行全身治疗/放疗。对于晚期已行手术切除的患者，有淋巴结包膜外侵犯的不良病理特征并伴或不伴黏膜切缘阳性，推荐的术后辅助治疗是全身治疗/放疗（第1类）。^{131-134,136}对于阳性或近切缘的辅助治疗选择是相同的，但如果技术上可行，可以选择再切除，术后行辅助放疗。其他预后因素，如原发灶分期为pT3或pT4，淋巴结分期为pN2或pN3，淋巴结位于IV区或V区水平，神经侵犯，血管侵犯，或淋巴管侵犯，推荐单纯放疗，或系统治疗/放疗也可以考虑（参见NCCN Guidelines *口腔癌*）。

放射治疗

如果T1-2，N0的患者接受根治性放疗，中危区和低危区的剂量范围推荐从44Gy（2.0Gy/次）到63Gy（1.6Gy/次）（参见NCCN *口腔癌指南中的放射治疗原则*）。对于这些可疑的亚临床扩散的部位，如果使用3D-CRT，建议剂量为44-50Gy，如果使用IMRT，建议剂量为54-63Gy，剂量选择取决于剂量/分次（1.6-2.0 Gy/次）。66-70Gy的剂量足以控制高危区疾病（参见NCCN Guidelines *口腔癌：放射治疗原则*）。

当放疗作为根治性手段推荐时，根据肿瘤大小的不同，可以包括外照射EBRT联合（或不联合）近距离放射治疗。近距离放射治疗只能在有专业经验的中心进行。NCCN方案提供了低剂量率和高剂量率近距离放射治疗的建议（参见NCCN Guidelines *口腔癌：放射治疗原则*）。^{398,399}

随访/监测

该方案中提供了关于定期监测的建议（参见头颈癌 NCCN Guidelines中的 *随访建议*）。

口咽癌

口咽包括舌根、扁桃体、软腭和咽壁。口咽部的淋巴管非常丰富。根据受累亚部位的不同，15%至75%的患者出现淋巴结受累。p16阳性的口咽癌（即HPV介导的）是一种不同于p16阴性癌症的疾病。考虑到这些差异，在《AJCC癌症分期手册第8版》中发表了针对p16阴性和p16阳性口咽癌的单分期标准。³⁷⁸2018年，专家组为p16阳性（HPV介导的）口咽癌创建了单独的流程。请参见下文有关分期的部分。

检查和分期

鼓励进行多学科会诊，包括一名注册营养师和一名言语语言/吞咽治疗师（详见本讨论章节中的营养原则和头颈癌 NCCN Guidelines中的营养原则）。准确的分期（p16阴性口咽癌见表3和p16阳性口咽癌见表4）取决于完整的头颈部体格检查和适当的影像学资料（参见NCCN Guidelines *口咽癌中的检查*）。^{378,400}

专家组建议，在决定治疗前，对出现p16阳性颈部淋巴结的患者进行麻醉下（EUA）体格检查，并进行活检确认。在某些情况下，EUA可能是不可取的，或是可以绕过的。这些情况包括接受全身麻醉风险较高的患者和那些接受包括舌根触诊在内的体格检查，或那些需要全身治疗/放疗且治疗计划不受影响的患者，无论是否进行手术评估。这些情况的病例仍然是少数。

根据新的AJCC癌症分期手册第8版，口咽癌需要通过替代指标p16免疫组化（IHC）进行肿瘤HPV检测³⁷⁸（参见下文的*HPV检测*部分）。

HPV检测

头颈癌 NCCN GUIDELINES建议对所有诊断为口咽癌的患者采用p16 IHC进行肿瘤HPV检测。目前尚无获得监管部门批准的诊断性检查。一些 HPV检测方案可用于临床。IHC检测到的p16表达是一种广泛使用的替代生物标志物，与HPV E6/E7 mRNA表达检测的HPV状态有很好的的一致性。^{41,401-404}其他检测方法包括通过聚合酶链反应（PCR）和原位杂交（ISH）检测HPV。^{41,402}尽管原位杂交ISH的特异性较高，IHC染色对p16和PCR检测的敏感性较高。⁴⁰²对HPV检测方法的分析显示，p16 IHC的敏感性和特异性分别为94%至97%和83%至84%，HPV16 ISH的敏感性和特异性分别为85%至88%和88%至95%。^{41,403}p16 IHC的特异性降低可能是由于存在没有HPV DNA证据的p16阳性肿瘤，而对HPV16 ISH的敏感性降低可能是由于肿瘤中存在其他高危HPV类型。由于检测方案的敏感性和特异性的差异，多种方法可联合用于HPV检测。^{10, 402,403,405,406}通过细针穿刺（FNA）可获得足够的病理材料来进行HPV检测。^{10,407}美国病理学家协会已经发布了HPV检测指南。⁴⁰⁸HPV检测可能会提示临床医生应准备应对的有关预后和性史的问题。

分期

头颈癌 NCCN GUIDELINES中口咽癌的方案反映了新分期标准，这些标准发布在针对p16阴性口咽癌和p16阳性口咽癌的AJCC癌症分期手册第8

版中。³⁷⁸在更新的p16阴性口咽癌的分期标准中，由于淋巴结外侵犯很难通过临床上常规的影像学检查准确捕获，目前提出了单独的病理学标准用于区域淋巴结的浸润。⁴⁰⁹p16阴性疾病的治疗方案分为三个分期类别：1) T1-2, N0-1; 2) T3-4a, N0-1; 和3) 任何T, N2-3。值得注意的是，以下类别被视为晚期癌症：T4b, 任何N; 不可切除的淋巴结疾病; 不适合手术; 或初诊时为M1期疾病（参见NCCN Guidelines中的*极晚期头颈癌*）。

利用来自欧洲和美国7个癌症中心的1907名非转移性HPV阳性口咽癌患者的数据，开发一个p16阳性口咽癌的临床分期系统。⁴¹⁰T4a和T4b期疾病之间的OS没有显著差异（ $P = .41$ ）。因此，这些都被归类为T4期一个类别。根据AJCC第7版N分期标准，N1、N2a或N2b期疾病患者的5年OS率无显著差异，³⁷⁷因此，研究者推断，这些患者可以归为一类（即至少一个同侧转移淋巴结≤6cm）。

对来自5个癌症中心的704例p16阳性口咽鳞状细胞癌患者的分析显示，AJCC癌症分期手册第7版³⁷⁷中描述的口咽癌N分期系统与OS无显著相关性。⁴¹¹然而，与存在5个或更多病理组织学证实的转移淋巴结的患者相比，经病理组织学证实的4个或更少转移淋巴结的患者的5年OS率更高（分别为89%和71%）。

头颈癌 NCCN Guidelines中p16（HPV）阳性口咽癌指南根据p16阳性口咽癌的新分期系统进行了修改。但是，由于分期系统的修改是基于预后模型，而非基于指导临床决策的临床试验的前瞻性数据，这些修改幅度相对较小。基于与预后相关的特征差异，^{410,411}p16阳性口咽癌的分期标准与p16阴性

口咽癌的分期在以下方面有所不同：³⁷⁸

- T4b期疾病已从定义原发性肿瘤的分期标准中删除。
- 对于p16阳性疾病，定义淋巴结受累（临床和病理）的标准已经被简化。p16阳性口咽癌的临床N分期基于淋巴结大小和偏侧性，病理N分期基于淋巴结数目。此外，pN3疾病已被移除病理N分期标准。

p16阳性疾病的治疗方案分为四个分期：

- 1) cT1-2,cN0
- 2) cT1-2,cN1 (单个淋巴结≤3cm)
- 3) cT1-2,cN1 (单个淋巴结 > 3cm,或两个或更多个同侧淋巴结≤6cm;)
或者cT1-2, cN2; 或cT3, cN0-2
- 4) cT4 或 cN3

头颈癌 NCCN GUIDELINES中针对p16 (HPV) 阳性口咽癌的方案纳入了根据临床分期标准修订的《AJCC癌症分期手册第8版》³⁷⁸中提出的分期标准。这是为了确认，目前的决策往往基于临床试验的数据，这包括口咽部以及其他使用AJCC第7版淋巴结分期标准分期的其他解剖部位的数据。³⁷⁷

治疗

专家共识是HPV状态应作为分层因素，或在口咽癌患者符合条件的单独试验中（HPV相关对比HPV不相关疾病）进行研究。⁴¹²⁻⁴¹⁴除了下面本节中提到的一些例外情况外，p16阴性和p16阳性的口咽癌的治疗方案是相同的。目前尚无证据表明，AJCC癌症分期手册第8版³⁷⁸中发布的新的分期标准可以推动临床决策，这是因为目前尚不清楚如何从治疗上来解决这两种不同癌症之间巨大的生物学差异。专家组成员强烈要求将HPV阳性癌症患者纳入评估生物学和治疗相关的问题临床试验。⁴¹⁵⁻⁴¹⁷

一些临床医生认为，强度较低的治疗对于HPV阳性口咽癌足够（即去强化治疗）。⁴⁶虽然不被认为是去强化策略，但其他基于放疗的策略可以潜在地减轻p16阳性口咽癌患者的损伤，包括使用图像引导放疗和在局限于一侧的疾病中考虑单侧颈部放疗。⁴¹⁸支持这些主张的现有数据受到回顾性分析、单机构3期临床试验、所使用HPV检测方法的可变性以及短随访期的限制。^{46,416,419,420}正在进行的临床试验在研究针对HPV阳性的局部晚期口咽癌的去强化治疗方案。正在积极研究的策略包括减少或使用反应分层放疗剂量，单独使用放疗来代替放化疗，使用微创的外科手术，如经口激光显微手术或TORS，使用序贯系统治疗/放疗，以及使用免疫治疗。^{416,418,421}

早期（p16阴性疾病的T1-2, N0-1; p16阳性疾病的T1-2, N0或单个淋巴结≤3cm）口咽癌可采用根治性放疗或原发灶切除以及颈部清扫术。^{109,112,422,423}位于中线或接近中线的肿瘤（即舌根、咽后壁、软腭和扁桃体侵犯舌根的肿瘤）有对侧转移的风险，需要双侧治疗。

这项随机II期临床试验旨在比较早期T1-T2, N0-2口咽癌接受根治性性放疗或全身治疗/放疗患者与接受TORS和颈部淋巴结清扫术联合/不联合辅助放疗或全身治疗/放疗患者与吞咽功能相关的QOL情况。⁴²⁴该研究招募了来自加拿大和澳大利亚6家医院的68名患者(88%p16阳性), 并比较了两组患者1年后的MDADI评分。接受根治性放疗组的患者吞咽相关QOL结果显著优于手术组; 然而, 这种差异未达到临床意义改善的标准, 并且随着随访时间的延长, 评分的差异变得不那么明显。^{424,425}研究结果显示, 两组患者的PFS和OS率相似且获得了令人满意的结果。作者得出结论: “基于放疗和TORS的方法获得了临床上相似的QOL结果, 但两者毒性谱不同, 并且两组间QOL的差异随着时间的推移而减小。临床医生和患者应该在多学科领域的背景下共同决策, 以实现OPSCC的个体化治疗。”⁴²⁵其他微创经口手术或放疗在口咽癌的随机试验正在进行中或已以摘要形式发表(NCT02984410, NCT05144100 NCT03210103426⁴²⁶)。

多项II期试验的结果显示, 放疗去强化与p16阳性口咽癌患者良好的PFS率相关。⁴²⁷⁻⁴³¹一项对于HPV相关口咽癌低危患者的II期随机研究(≤10包年吸烟史, T1-2N1或T3N0-1)表明, 降低放疗剂量至60Gy同期联合顺铂组2年PFS率为90.5%, 单纯加速放疗组(剂量60Gy)2年PFS率为87.6%。⁴³²前者的方案符合进一步研究的标准, 并且是正在进行的一项降低剂量强度II/III期合作组随机试验的主题。同样地, 一项非随机II期研究显示, 114例T0-3N0-2M0 p16阳性口咽癌患者接受60Gy根治性放疗联合或不联合顺铂治疗, 2年PFS率为86%, 2年OS率为95%。⁴³⁰对其

中一项试验的QOL结果进行了分析⁴²⁸表明, 放疗去强化与更快、更平稳地恢复基线水平功能相关。⁴³³一项前瞻性的初始TORS后进行风险适应性辅助治疗的II期试验表明, 仅接受TORS省略放疗的低危患者2年PFS率为96.9%, 接受50Gy辅助放疗的中危组患者的2年PFS率为94.9%, 接受60Gy辅助放疗的中危组患者的2年PFS率为96%, 接受66Gy辅助放疗同时联合每周顺铂的高危组患者2年PFS率为90.7%。⁴³⁴

关于淋巴结包膜外侵犯和阳性淋巴结数量等不良特征对接受手术治疗的p16阳性疾病患者预后影响的研究正在迅速发展。在p16/HPV检测时代之前, RTOG 9501的分析¹³²和EORTC 22931试验表明,¹³¹淋巴结包膜外侵犯与不良预后相关, 并且证明经过手术切除的局部晚期头颈癌患者接受辅助全身治疗/放疗有获益。¹³³数据表明, 辅助放疗和全身治疗/放疗在伴有淋巴结包膜外侵犯的p16阳性口咽癌中疗效相同仅限于回顾性试验,^{43,412,435-440}尽管正在进行临床试验来验证用于临床决策的修订后的AJCC分期。³⁷⁸在现代, 由于缺乏高质量、前瞻性的临床证据, 全身治疗/放疗对于p16阳性疾病、p16阴性疾病和伴有淋巴结包膜外侵犯的患者都是2A类推荐。对于有淋巴结包膜外侵犯的非口咽头颈癌患者, 辅助全身治疗/放疗仍是1类推荐。由于p16阳性的口咽癌患者一般预后良好, 且生存时间更长, 因此毒性和生活质量QOL是这些患者更需要关注的问题。^{416,417}另一方面, 他们也比较年轻, 合并症较少, 所以他们可以更好地耐受联合辅助治疗。对于p16阳性cT0-2、cN0-1(单个淋巴结≤3cm)且术后有淋巴结包膜外侵犯的患者, 省略全身治疗行单独放疗是2B类推荐。对于切缘阳性或近切缘的患者, 再次切除(如果可行), 放疗和全身治疗/放疗都是治疗选择。¹⁵³对于有其他危险因素的患者, 如原发灶pT3或pT4期、一枚阳性淋巴结



> 3cm或多枚阳性淋巴结、或者阳性淋巴结位于IV区或V区、神经侵犯、血管侵犯或淋巴管侵犯，辅助治疗方案包括放疗或全身治疗/放疗。对于p16阳性疾病，全身治疗/放疗在这种情况下是2B类推荐。

基于GORTEC III期随机试验的结果¹⁸³以及来自美国国家癌症数据库

(NCDB) 的回顾性分析，^{441,442}全身治疗/放疗是p16阴性N1期疾病患者的一种治疗方案。但是，这是一个2B类推荐，因为纳入GORTEC试验的T1-T2、N1期疾病患者数量很少，因此需要更多来自前瞻性试验的数据。对于p16阳性疾病的患者，全身治疗/放疗也是T0-T2期疾病和单个淋巴结病变 < 3cm的2B类选择。对于局部晚期可切除的疾病（p16阴性疾病的T3-4a, N0-1或N2-3；p16阳性疾病为T0-2, cN1[单枚淋巴结>3cm，或2枚以上同侧淋巴结≤6cm]或N2, 或T3, N0-3或T4），治疗建议除参加临床试验外，还包括同步全身治疗/RT，^{153,183}原发灶切除和颈部淋巴结清扫术（术后采用适当的辅助治疗[系统治疗/放疗或放疗]）。与早期疾病一样，位于中线或靠近中线的肿瘤强烈推荐双侧颈部治疗。专家组认为，对于局部晚期HPV阳性患者，若有临床证据显示淋巴结固定或融合或伴有明显结外侵犯，首选同步全身治疗/放疗，因为不建议这些患者进行手术。

诱导化疗（随后是放疗或全身治疗/放疗）被列为局部晚期可切除口咽癌患者的治疗选择，无论p16状态如何，^{109,112,443}但由于NCCN成员机构之间缺乏共识，因此仅作为3类推荐。专家组担心的原因之一是在随机临床试验中诱导化疗没有带来一致的获益，另外的担忧在于耐受性较好但可能效果较差的诱导化疗可能导致患者对后续放疗或者是同期治疗的

依从性较差，从而影响到治疗效果（参见诱导化疗的讨论部分，和NCCN Guidelines口咽癌）。p16阳性cN2-3期疾病的患者在接受初始手术治疗后，很大概率有淋巴结包膜外侵犯的可能性，因此需要辅助全身治疗/放疗。三种治疗方式与毒性增加有关。开始治疗时采取同期全身治疗/放疗可能有助于减少三种治疗模式的需求和额外的治疗引起的并发症。因此，对于p16阳性的cT4或cN3口咽癌，根治性同步全身治疗/放疗的推荐优于先期手术。专家组建议对局部晚期疾病的辅助治疗建议在p16阳性和p16阴性的口咽癌之间没有区别。

同期大剂量顺铂化疗/放疗，被推荐作为局部晚期p16阳性和p16阴性的口咽癌的首选治疗方案（参见头颈癌 NCCN Guidelines中的全身治疗原则）。来自HPV阳性口咽癌的多项前瞻性试验的证据表明，西妥昔单抗联合放疗与顺铂相比疗效更差（在OS方面），并且耐受性也没有明显占优。^{280,281}

放射治疗分割

IMRT是口咽癌放射治疗的首选，因为它有助于降低毒性。^{444,445}目前正在进行一项随机试验，比较IMRT与调强质子治疗口咽癌中的应用（NCT01893307）。对于患有大体疾病的患者，建议放疗分割方案为66-70Gy, 每天2Gy/次（周一至周五），持续6至7周。在早期口咽癌患者中，大分割、超分割或加速分级都是可以接受的选择，并可能与改善局部区域控制有关。^{153,159}对于选择性淋巴结治疗，推荐生物等效剂量约为40-50Gy, 2Gy/次。^{153,446}该方案显示了p16阳性口咽癌放疗推荐方案的完整列表（详见NCCN Guidelines口咽癌：放射治疗原则）。尽管有证据表明，在p16阳

性患者中，降低放疗剂量在保持PFS的同时可以改善p16阳性患者长期的功能，^{427-429, 433}但在这一领域还需要进行更多的研究。这一领域的大多数临床试验都是单臂2期试验，需要与随机试验中的标准疗法进行比较。目前，NRG HN-005随机II/III期试验的低危HPV阳性口咽癌患者的入组工作正在进行中该试验将比较顺铂联合低剂量60Gy，60Gy联合纳武利尤单抗，以及70Gy联合顺铂在患者中的应用（NCT03952585）。

随访/监测

该方案中提供了关于监测的建议（详见头颈癌 NCCN GUIDELINES中的随访建议）。

下咽癌

下咽从舌骨的上缘延伸到环状软骨的下缘，本质上是一个肌性的衬管，从口咽部延伸到颈段食管。出于分期目的，下咽分为三个区域：1) 梨状窝区（下咽癌最常见的部位）；2) 咽后壁区；3) 环后区。

检查和分期

鼓励进行多学科咨询。准确的分期（详见表3）取决于一个完整的头颈部检查及适当的研究（详见下NCCN下咽癌指南中的检查）。³⁷⁸对于下咽癌患者，尽管采取积极的联合治疗方案，预后仍然较差。

治疗

根据指定的手术方案，患有可切除疾病的患者分为两组：1) 适于喉功能保留（保守性）手术的早期癌症患者（大多数T1、N0；选定的

T2、N0）；2) 晚期可切除癌症患者，需要接受全喉切除或部分咽喉切除术（T1-4a，任何N）。前组患者的手术和放疗选择（参见NCCN Guidelines 下咽癌）代表了专家组成员的共识。

对于T1-3患者，任何N期疾病的患者，其手术选择为部分或全喉咽切除术，除了参加临床试验外，可采用三种方法治疗（参见NCCN Guidelines 下咽癌）：1) 根据反应情况，诱导化疗后续加上其他治疗；2) 颈部淋巴结清扫术，根据病理风险特征决定术后放疗或放化疗；或3) 同步全身治疗/放疗。当采用同步全身治疗/放疗时，首选的全身药物是高剂量顺铂（第1类推荐）（参见头颈癌 NCCN Guidelines：全身治疗原则）。考虑到晚期下咽癌的整体预后较差，我们鼓励患者参与临床试验。

诱导化疗/根治性放疗的选择是基于EORTC随机试验的结构。²⁸⁵该试验纳入了194名符合条件的II至IV期梨状区（152例）和杓会厌皱襞（42例）可切除的鳞状细胞癌患者，但排除T1或N2c期疾病患者。患者被随机分配到喉咽切除术和术后放疗，或接受顺铂和5FU的全身治疗最多3个周期，之后进行根治性放疗。与用于喉癌类似的方法相比，在进行根治性放疗前，需要对诱导化疗有完全应答。公布的结果显示，两组的生存结果相当，手术组的中位生存期和3年生存率分别为25个月和43%（95%CI，27%-59%），而诱导化疗组的中位生存期和3年生存率分别为44个月和57%（95%CI，42%-72%）。²⁸⁵ 42%的未接受手术的患者保留了喉部功能。尽管化疗受体确实显示，作为首次失败部位其远处转移率有显著降低，但局部或区域失败率在接受手术治疗的患者和接受化疗治疗的患者之间没有差异（ $P = .041$ ）。

对于作为喉功能保留策略一部分的诱导化疗，建议仅纳入具有指定 TNM 分期的患者。对于在原发部位对诱导疗法有完全反应且颈部疾病较稳定或有改善的患者，最好采用诱导化疗策略以成功保留喉功能。一项随机试验表明，顺铂/5-FU 与放疗交替治疗方案可产生的喉功能保留、无进展间隔和 OS 率与试验诱导顺铂/5-FU 后续加上放疗所获得的结果相同。^{447,448} 但是，该试验的长期更新表明，与接受序贯治疗方案的患者 (25%) 相比，随机接受交替治疗方案的患者的喉功能保留率更高 (32%)。⁴⁴⁸ 鉴于可用的随机数据证明了 TPF 相较于 PF 在诱导放化疗方面的优势，现在建议将三药联合方案作为这种方法的诱导方案。^{297,298}

如方案所述，如果诱导化疗后出现部分反应或更少反应，则建议进行手术（请参见 NCCN Guidelines 下咽癌）。手术性质将取决于肿瘤的阶段和程度。尽管大多数患者将需要接受全喉切除术，但仍可以考虑部分喉切除术，并至少进行部分咽喉切除术。在这种情况下，或者当原发性肿瘤手术治疗为选定的管理路径时，建议针对淋巴结外扩散和/或粘膜切缘阳性或近粘膜切缘的不良病理特征进行术后全身治疗/放疗（1 类）。对于其他风险特征，在决定单独使用放疗或考虑在放疗中添加全身治疗时，应进行临床判断（请参见 NCCN Guidelines 下咽癌）。严重的后期毒性似乎与放疗剂量和放射增敏全身性治疗有关。²⁹²

T4a、任何 N 疾病患者的选择包括：1) 全喉咽切除加颈淋巴结清扫术，然后进行辅助全身治疗/放疗或放疗；2) 参加临床试验；3) 诱导化疗（3 类）；或 4) 全身治疗/放疗（3 类）（请参见 NCCN Guidelines 下咽

癌），以及下文讨论的头颈癌 NCCN Guidelines 中的下咽癌，以及讨论中全身治疗下的初级全身治疗与同步放疗）。

分割放射疗法

方案中讨论了分割放疗（请参见 NCCN Guidelines 下咽癌）中的放射治疗原则）。

随访/监测

方案中提供了监测建议（请参见头颈癌 NCCN Guidelines）中的随访建议）。

鼻咽癌

NPC 是一种不常见的癌症，占 2018 年全球诊断出的所有癌症的 0.7%。⁴⁴⁹ 但是，世界上有些地区有地方性疾病；全球发病率在东南亚（尤其是中国南部）、密克罗尼西亚/波利尼西亚、东亚和北非最高。⁴⁵⁰ 男性发病率是女性的 2 至 3 倍。⁴⁵¹ 在头颈癌症中，NPC 是最易转移到远端的癌症之一，在高风险亚组中，有高达三分之一的患者会受到影响。⁴⁵² 另一方面，随着现代放疗技术的发展，局部区域性复发并不常见，除了最晚期的局部患者外，其他所有患者的复发率不到 10%。⁴⁵³ NCCN Guidelines — NPC 评估和管理提供了关于应对局部、区域和远端疾病风险的建议。

检查和分期

鼻咽癌的检查包括完整的头颈部检查和其他研究（请参见鼻咽癌 NCCN



Guidelines)。这些研究对于确定肿瘤的完整范围非常重要，以便适当地进行分期以及设计，以适当的剂量涵盖所有疾病的放射治疗剂量。鼓励进行多学科咨询。2017年AJCC分期分类（第8版）用作NCCN针对头颈癌治疗建议的基础（参见表2）。³⁷⁸

也可考虑使用E-B病毒（EBV）DNA检测（请参见下文的*E-B病毒*）。HPV感染一直与世界卫生组织I型NPC的病例报告和极小病例系列有关，但是关于化疗预后影响的有限数据存在冲突。⁴⁵⁴⁻⁴⁵⁶因此，NCCN专家组不建议对NPC中的HPV进行常规检测。

EB病毒

EBV感染是NPC发生的病因。^{457,458} NPC检查可能包括对肿瘤本身和血液的EBV检测，尤其是在有非角化和未分化组织学特征的情况下。⁴⁵⁹⁻⁴⁶¹ 用于检测肿瘤中EBV的检测方法包括用于EBV编码RNA（EBER）⁴⁶²的ISH以及用于LMP1的IHC染色。⁴⁶³ 相对于LMP1 IHC染色，用于EBER的FISH往往是一种更敏感的癌症检测方法。⁴⁶⁴ 实时PCR可用于评估血清或血浆中的EBV DNA负载。敏感性和特异性值的范围分别为53%至96%和88%至100%。⁴⁶⁵ 选定的中心已使用血浆EBV DNA检测作为残留病变的监测手段。值得注意的是，还没有在世界范围内建立起标准化的测试程序，在样品制备或化验规格方面也几乎没有达成共识。⁴⁶⁶ 对于局部NPC患者，研究表明，血浆EBV DNA的较高初始水平或在放疗过程或结束时持续升高的水平与放疗或放化疗后的预后明显较差有关。⁴⁶⁷⁻⁴⁷² 一项包含13项研究的荟萃分析表明，治疗前-

评估的血浆EBV DNA水平是死亡率的独立预后因素（HR, 2.81; 95% CI, 2.44–3.24; $P < 0.001$ ）和远处转移（HR, 3.89; 95% CI, 3.39–4.47; $P < 0.001$ ）相关，尽管这些研究具有明显的异质性（ $P = 0.03$ ）。⁴⁷³ 此外也研究了血浆EBV DNA，将其作为在附加治疗⁴⁷⁴⁻⁴⁷⁶之前和远处转移环境中对化疗或放化疗的疾病反应的指标。⁴⁷⁷ 这些研究大多基于扩增BamHI-W片段的实时PCR检测。

治疗

最近关于鼻咽癌治疗的临床试验数据仅限于EBV相关疾病。包括EBV阴性疾病患者在内的研究大部分不存在，或仅表示为非前瞻性研究的亚群，主要是常规使用EBV进行NPC诊断和监测之前在美国进行的临床试验。⁴⁷⁸

早期和局部晚期疾病

组间试验0099将患者随机分配到EBRT与同步顺铂治疗加三个周期的5-氟尿嘧啶（PF）辅助化疗与单用EBRT，当一项中期分析显示有利于化疗和放疗联合治疗的患者具有非常明显的生存率优势时，该研究提前结束。³¹² 化疗的增加还降低了局部、区域和远处的复发率。随后在亚洲进行的III期随机试验证实，与单独放疗相比，无辅助PF同步放化疗可提高生存率。⁴⁷⁹⁻⁴⁸² 在其中一项试验中，化疗组的5年OS为70%，而放疗组为59%。⁴⁷⁹ 在新加坡进行的一项仿照组间0099治疗方案进行的随机化研究证实了在放疗中同时添加铂和辅助剂PF的益处，该方案以多日输注的方式给与铂，而不是单次大剂量注射。⁴⁸¹ 但是，有史以来最大规模NPC患者III期随机试验之一。比较了有（或没有）辅助顺铂/5-PF的同步顺铂/放疗，结果表明，辅助化疗并未显著



改善放化疗后的生存率 (HR, 0.74; 95% CI, 0.49–1.10; $P=0.13$)。⁴⁸³

需要先进的放射技术来适当地治疗鼻咽癌，并尽量减少在幸存者中常见的长期副作用。由于 IMRT 能够覆盖癌症扩散的所有区域，可以靠近脑干、耳蜗和视神经，因此 IMRT 是首选；评估局部晚期鼻咽癌同步放化疗/放疗的最佳使用的随机试验在 IMRT 常规实践之前基本完成。2017 年和 2018 年发表的 meta 分析显示，与单独使用 IMRT 相比，IMRT 加化疗并没有改善 II 期疾病 (即 T0-2、N1 和 T2、N0) 的生存结果。⁴⁸⁴⁻⁴⁸⁶ 一项来自中国的多中心随机 II 期临床试验也显示，在 IMRT 中同时增加化疗并没有显著改善生存结果或 II 期鼻咽癌患者的疾病控制 ($N=84$)。⁴⁸⁷ 联合治疗还与白细胞减少的发生率增加相关 ($P=.022$)。

Blanchard⁴⁸⁸ 等人进行的一项个体患者数据荟萃分析 (其纳入 19 项试验和 4806 例非转移性 NPC 患者) 显示，放化疗后续加上辅助化疗以及没有辅助化疗的放化疗均与更好的 OS 相关 (分别为 HR, 0.65; 95% CI, 0.56–0.76 和 HR, 0.80; 95% CI, 0.70–0.93) 和 PFS (分别为 HR, 0.62; 95% CI, 0.53–0.72 和 HR, 0.81; 95% CI, 0.71–0.92)。但是，纳入的 (用于评估有无辅助化疗的放化疗) 研究之间的差异 (例如，随访时间长度不同、辅助化疗评估试验中 II 期疾病患者较少) 限制了就一种治疗方式相对于另一种的有效性得出明确结论的能力。基于该个体患者数据荟萃分析的网络荟萃分析⁴⁸⁸ (其纳入 20 项试验和 5,144 例患者) 显示，与仅进行放化疗相比，在放化疗中增加辅助化疗与更好的 PFS (HR, 0.81; 95% CI, 0.66–0.98) 相关。⁴⁸⁹ 作者认为，除了同步放化疗外，还有

更多化疗可以降低复发率。NRG-HN001 试验 (NCT02135042) 目前正在进行中，旨在进一步研究辅助化疗在局部放疗 NPC 患者放化疗后的作用。这项 II/III 期研究旨在根据放化疗后 EBV DNA 血浆水平来研究辅助化疗的个性化。

有证据支持使用诱导化疗后同时进行全身治疗/放疗治疗局部晚期鼻咽癌。最近公布的两项来自中国的随机 III 期试验显示，与单独进行系统治疗/放疗相比，在诱导化疗后同时进行系统治疗/放疗更具有生存益处。^{490, 491} 多项系统综述的结果表明，与没有诱导化疗的全身治疗/放疗相比，局部晚期鼻咽癌患者在全身治疗/放疗前的诱导化疗可能有潜在的获益。^{489, 492-494} 然而，在评估对生存的影响时，这些审查的结果并不一致。两项回顾研究表明，与全身治疗/单独放疗相比，全身治疗/放疗之前的诱导化疗具有更好的 OS 和 PFS 率，⁴⁹²⁻⁴⁹⁵ 而另一项系统综述表明，全身治疗/放疗之前的诱导化疗的生存率预后并未优于单独全身治疗/单独放疗或全身治疗/放疗后续加上辅助化疗。⁴⁸⁹ 一项包括 27 项 7940 例患者的荟萃分析显示，全身治疗/IMRT 前诱导化疗在 OS、PFS 和远处无失败生存期排名最佳，尽管与其他治疗方法头对头比较均未进行 (10 项评估，包括全身治疗/RT、全身治疗/放疗前诱导化疗、全身治疗/放疗后辅助化疗，所有 IMRT 或 2D/3D 放疗)。⁴⁹⁶ 一项来自中国香港鼻咽癌研究组的随机 III 期临床试验显示，无论使用何种诱导方案 (PF 或顺铂/卡培他滨)，全身治疗/放疗前的诱导化疗优于全身治疗/放疗后的辅助化疗 (顺铂/5-FU) 的生存获益时，⁴⁹⁷ 与辅助化疗组相比，诱导化疗也可以获得更好的远处控制。然而，由于每个研究组的患者数量较少，本研究的动力不足。

美国临床肿瘤学会/中国临床肿瘤学会 (ASCO/CSCO) 最近的一项共识声明建

议局部晚期疾病(III-IVA期, T3, N0除外)患者接受诱导化疗, 然后再进行全身治疗/放疗; 未接受诱导化疗的应考虑进行辅助治疗。⁴⁹⁸ 现有证据表明, 局部晚期 NPC 患者倾向于在同步全身治疗/放疗的同时增加化疗;^{489,492-494} 但是, 尚不清楚是否在全身治疗/放疗之前或之后对这些患者进行化疗。根据与全身治疗/单纯放疗的比较, 在某些结果下, 诱导化疗往往比辅助化疗表现更好, 如减少远处转移。⁴⁹⁸2022年, 有两项试验报告了局部晚期鼻咽癌标准放疗后卡培他滨的辅助使用, 但迄今为止, 其中只有一项已经发表。⁴⁹⁹后一项试验表明, 在最终治疗后, 使用1年的低剂量卡培他滨可改善PFS和OS。在本研究中的绝大多数患者同时接受了诱导化疗和同步放化疗, 即使在接受诱导化疗+同步放化疗的患者中也支持这种辅助方法。

NCCN建议

经适当检查后原发部位不明, 但颈部EBV阳性的淋巴结鳞状细胞癌的患者可接受与局部晚期鼻咽癌相同的治疗。T1、N0、M0鼻咽肿瘤患者应采用单纯放疗, 包括颈部选择性放疗。由于与T2,N1疾病相比, T2, N0疾病进展为远处转移的可能性较小, 因此可以单独接受根治性放疗; 同时全身治疗对可能存在高危因素, 如肿瘤体积大或血清EBV DNA拷贝数高的患者适用。^{500,501}对于局部晚期患者(即T3-4、N1或任何T、N2-3疾病), 首选诱导化疗后再进行全身治疗/放疗。对于未接受诱导化疗的患者, 建议在同时进行全身治疗/放疗后进行辅助化疗。使用卡培他滨作为诱导和同步放化疗后的辅助治疗得到了一项大型随机临床试验的支持, 下文将进一步讨论。同步放化疗通常不足以治疗这些患者, 但推荐给T1-

2、N1疾病患者和被排除在评估辅助化疗和诱导化疗益处的随机临床试验之外的T3N0患者。^{483,490,491,502}对于这些存在高危因素的患者, 可考虑进行诱导或辅助化疗。

当使用诱导化疗时, 吉西他滨/顺铂⁴⁹¹和改良TPF⁵⁰²是EBV相关鼻咽癌患者的首选方案。基于较低层次的证据, 其他诱导/辅助化疗方案也可以在头颈癌NCCN GUIDELINES中(www.NCCN.org)中获得。对非EBV相关鼻咽癌患者使用诱导化疗尚不明确, 因为所有研究鼻咽癌诱导化疗的临床试验都是在EBV相关鼻咽癌患者群体中。当对非EBV相关鼻咽癌使用诱导化疗时, 可以使用其他非EBV相关头颈部鳞癌的方案, 如TPF, 而不是吉西他滨和顺铂, 这尚未在此章节进行讨论。关于诱导化疗对非鼻咽头颈部鳞癌的作用, 见上文局部晚期头颈部鳞状细胞癌的全身治疗。

该小组建议对局部晚期鼻咽癌同时进行全身治疗/放疗(顺铂)和诱导或辅助化疗, 更倾向于诱导化疗而非辅助化疗。对于所有没有该药物禁忌证的患者, 都建议同时使用顺铂联合放疗, 因为绝大多数的随机试验都支持在这种情况下使用顺铂。^{312,479}如果使用辅助化疗, 首选的方案仍然是顺铂/5-FU。随机III期试验支持使用节拍卡培他滨作为辅助化疗选择治疗III-IVa疾病(不包括T3-4, N0和T3, N1)(N=406), 结果显示相比对照组, 接受节拍卡培他滨化疗患者的3年无失败生存率更高, (85.3% vs. 75.5%; HR, 0.50; 95% CI, 0.32-0.79; $P = .002$);应注意这些患者大多在放化疗前曾接受过诱导化疗。⁴⁹⁹在诱导、同步和辅助方案中, 卡铂替代顺铂, 在一些研究中,⁵⁰³⁻⁵⁰⁵应仅限于有顺铂禁忌证的患者。



转移性疾病

基于人群的数据支持早期放疗在转移性鼻咽癌治疗中的作用，⁵⁰⁶但治疗最终取决于疾病是局限性的还是广泛性的，以及是否有症状或对患者构成的临床风险。^{312,479,503}对于寡转移性疾病的患者，如果患者一般情况较好(ECOG 01)，则需要可治愈的治疗方法(即单纯放疗或手术)，并且建议在全身化疗观察到较好的抗肿瘤效果后使用。^{507,508}在多中心随机III期临床试验，新发转移鼻咽癌患者(N=126)接受顺铂/5FU化疗后实现CR或PR后，较好的PS评分患者随机接受或不接受局部区域针对原发灶和转移淋巴结IMRT总剂量70Gy放疗。⁵⁰⁹与单独化疗相比，IMRT组在OS(HR, 0.42; 95% CI, 0.23–0.77; $P = .004$)和PFS(HR, 0.36; 95% CI, 0.23–0.57; $P < .001$)获益。

吉西他滨+顺铂(GC)是转移性鼻咽癌患者一线治疗的首选化疗方案，基于1级证据表明其比PF具有生存优势。^{510,511}这些数据最近被修改为，建议添加抗程序性细胞死亡蛋白1(PD1)抗体(见下文的讨论)。由于GC优于PF的数据来自于一个GC通常不被用于诱导化疗的时代，因此在既往接受GC化疗的患者中，GC是否优于PF尚不清楚。针对这些患者的其他联合方案包括顺铂或卡铂，加上紫杉醇；^{512,513}顺铂/5-FU；^{513,514}吉西他滨/卡铂；⁵¹⁵或卡铂/西妥昔单抗。⁵¹⁵比较五种不同的铂类方案治疗鼻咽癌的比较结果显示，所有方案都具有显著的抗癌活性。⁵¹⁶该方案中列出了活性和更常用的单一药物(请参见头颈癌 NCCN Guidelines)中的全身治疗。^{514,517-}

528

抗pd1抗体在来自中国的两个独立的随机III期试验中进行了评估。这两个试验的中期分析显示，与GC和安慰剂组比较，卡瑞利珠单抗实验组的PFS更长(11.7 vs. 8.0月；HR, 0.52; 95% CI, 0.36–0.74; $P = .0003$)；特瑞普利单抗(9.7 vs. 6.9月；HR, 0.54; 95% CI, 0.39–0.76; $P = .0002$)，^{529,530}这些研究中测试的两种药物目前在美国还没有，但根据外推，GC可以与可用的抗pd1抗体(如帕博利珠单抗、纳武利尤单抗)一起合理使用。

抗pd1抗体帕博利珠单抗和纳武利尤单抗已在非随机试验中独立评估了既往接受治疗、复发或转移性鼻咽癌。在非随机多机构IB期KEYNOTE-028临床试验(N=27)中，对程序性死亡配体1(PD-L1)阳性复发或转移性鼻咽癌患者进行了评估。⁵³¹除2例患者外，所有患者均曾因复发或转移性疾病接受过全身治疗。客观缓解率(仅部分缓解，因为没有患者有完全缓解)为26%，中位缓解持续时间为17.1个月。6个月和12个月时的OS分别为85%和63%，PFS分别为39%和34%。大约30%的患者经历了3-5级药物相关的不良事件。该小组推荐帕博利珠单抗治疗既往接受过治疗的pd-L1阳性复发或转移性鼻咽癌患者，但这是基于小组共识的2B类选择。帕博利珠单抗是基于II期KEYNOTE158试验的结果，这也是既往治疗过的肿瘤突变负担高(TMB-H; $\geq 10\text{mut/Mb}$)疾病患者的一种选择，尽管本研究中没有鼻咽癌患者。⁵³²

纳武利尤单抗作为复发或转移性鼻咽癌的治疗已经在两项I/II期试验中进行了评估。在Check Mate 358试验中，在24例复发或转移性鼻咽癌患者中，纳武利尤单抗的总缓解率(ORR)为20.8%，疾病控制率为45.8%。⁵³³这些数据

目前仅作为摘要报告。在第二项试验中，44例既往接受过治疗的复发或转移性鼻咽癌患者 (>80%非角化疾病)接受了纳武利尤单抗治疗。

⁵³⁴ORR为20.5%，1年OS为59%，1年PFS为19.3%。基于这些试验的结果，纳武利尤单抗是2B类治疗选择，用于既往接受过治疗的复发性或转移性非角化癌患者。

分割放射疗法

根据机构偏好，辐射剂量分割时间表可能略有不同（参见 鼻咽癌 NCCN Guidelines）中的放射治疗原则）。建议以 1.8 至 2.0 Gy/次的标准分次剂量给予 66 至 70.2 Gy 的辐射剂量，以控制严重原发肿瘤和受累淋巴结；另一个计划是在严重疾病区域每天（星期一至星期五）给与 2.12 Gy/次辐射，共 33-35 次，总剂量约为 70 Gy。⁵³⁵ 对于低至中等风险的亚临床疾病，如在低颈部，通常以 44-50 Gy 的剂量进行治疗（2.0 Gy/次），或者可以与严重疾病的主要治疗计划相配合（共 54-63 Gy，1.6-1.8/次）。对于被认为处于中等风险的区域，可以对颅底和颈部的不同区域给予稍高的剂量，如 59.4 至 63 Gy（1.8 至 2.0 Gy/次）。作为处理不同风险区域的综合计划的一部分，总剂量和分割剂量应根据相互之间的关系和总时间表来规定。

相同的方案适用于新发转移疾病且对诱导治疗反应较好的患者，然后接受原发肿瘤和转移淋巴结的巩固照射。然而，对于其他转移性疾病，可以使用各种姑息治疗方案（参见这些治疗的方案）。

局部复发鼻咽癌的再放疗应仔细关注先前提提供的放疗计划，并在不可能

完全手术切除时进行。由于鼻咽癌的解剖位置靠近视神经、脑、脑干和脊髓，因此对关键神经结构再损伤的风险很高。关于鼻咽癌再照射的建议已经发表，⁵³⁶文献描述了多种技术方法，包括IMRT，SBRT，和近距离放射治疗。⁵³⁷⁻⁵³⁹一般来说，当以治愈为目的时，IMRT分割放疗联合同步化疗是最常用的方法。

随访/监测

方案中提供了监测建议（请参见 头颈癌 NCCN Guidelines）中的随访建议）。由于颅底的深层区域无法进行临床检查，因此可能需要定期进行横断面成像。血液 EBV DNA监测的临床获益目前尚不确定（请参见上文的EB病毒），但有经验的中心可以考虑使用（2B类）。

喉癌

喉部分为三个区域：声门上区、声门区和声门下区。癌症的分布如下：声门上区为 30% 至 35%，声门区为 60% 至 65%，声门下区为 5%。转移扩散到区域淋巴结的发生率和模式随主要区域而异。声门区的淋巴引流稀少，早期的原发很少扩散到区域淋巴结。由于声音嘶哑是早期症状，因此大多数声门癌在诊断时都处于早期阶段。因此，声门癌有 80% 至 90% 的较高治愈率。淋巴结受累会对生存率产生不利影响，在 T1-2 疾病中很少见。相比之下，由于跨中线的淋巴网络丰富，超过 50% 的声门上原发癌患者会扩散到区域淋巴结。早期声门上双侧颈椎转移并不罕见。因此，声门上癌通常发生在诊断时的局部晚期。声门下癌非常罕见，故不在讨论范围。

检查和分期

声门和声门上原发癌患者对肿瘤分期的评估较为相似（请参见头颈癌 NCCN Guidelines 中的 *声门喉癌和声门上喉癌*）。由于对声音质量、言语和吞咽功能存在潜在影响，需要经常对这两个位置进行多学科会诊（请参见头颈癌 NCCN Guidelines）中的 *营养原则：管理和支持性护理*。喉部原发性肿瘤的 2017 年 AJCC 分期分类（第 8 版）由受累的子部位数、声带活动度、结外扩散、是否存在转移和甲状软骨/环状软骨浸润程度决定（参见表 5）。³⁷⁸

治疗

在《NCCN Guidelines》中，喉癌患者的治疗分为两类：1) 声门喉肿瘤；或 2) 声门上喉肿瘤。

对于原位癌患者，建议的治疗选择包括：1) 首选的内窥镜切除术；或 2) 放疗。^{540,541} 对于早期声门癌或声门上癌，2009 年发表的一项系统回顾显示，手术或放疗具有类似疗效⁵⁴²（参见头颈癌 NCCN Guidelines 中的 *声门喉癌和声门上喉癌*），尽管研究质量比早期喉癌放疗和手术疗效要低。⁵⁴³ 一项包括 48 项针对 T2 声门癌患者研究的系统回顾特别显示了经口手术（1,156 例患者；77.3%）与 EBRT（3,191 例患者；75.8%）在 5 年局部控制方面没有差别。⁵⁴⁴ 然而，包括 11 项研究在内的荟萃分析表明，与使用放疗治疗的患者相比，OS ($P=0.04$) 和喉部保留 ($P<0.001$) 在接受激光经口微创治疗的患者中都要更好。⁵⁴⁵ 治疗方式的选择取决于预期的功能预后、患者意愿、随访的可靠性以及一般医疗状况。⁵⁴⁶ 对于有明显肺部共病的患者，全喉切除术可能比内镜下或开

放性部分喉切除术更好。应考虑任何疑似淋巴结病变和转移淋巴结疾病的风险。当对原发部位进行手术治疗时，应按指示进行颈清扫。⁵⁴⁷ T1-T2 声门上型癌在出现现时有明显的隐匿性淋巴结疾病的风险。

是否进行术后辅助治疗取决于是否有不良因素，如切缘状态、淋巴结分期和任何结外扩散。在器官保留手术中，如果切缘较近或呈阳性，则应考虑再次对阴性切缘进行切除。这可能也需要也可能不需要全喉切除术。

可切除的晚期声门和声门上原发癌通常采用综合治疗方法进行治疗（请参见头颈癌 NCCN Guidelines 中的 *声门喉癌和声门上喉癌*）。如果临床需要进行全喉切除术，但需要喉部保留，建议根据组间试验 RTOG 91-11 的结果进行同步全身治疗/放疗。^{283,289} R91-11 是 VA 试验的后续试验，比较了 3 个非手术方案：1) 诱导顺铂/5-FU 后续加上放疗（对照组且与 VA 试验中的相同）；2) 同步放疗和高剂量顺铂 100 mg/m²（第 1 天、第 22 天和第 43 天）；以及 3) 单独放疗。放疗在所有 3 组（70 Gy/7 周，2 Gy/分次）中较为统一，就像在所有组中为复发性/难治性疾病选择手术（包括全喉切除术）一样。III 期和 IV (M0) 疾病患者符合条件，但不包括 T1 原发癌和高体积 T4 原发癌（肿瘤延伸超过舌根 1 cm 或者穿透软骨）患者。R91-11 试验的主要结论是：1) 与诱导化疗的 74% 和单独放疗的 69% 相比，同步放疗和顺铂在统计学上有显著意义的 2 年喉部保留（局部控制）率有所提升，达 88%；诱导治疗和单独放疗治疗之间的喉部保留无显著差异；和 3) 所有治疗组的生存率都相似。基于这些结果，同步放疗和全身治疗（顺铂首选 [1 类]）成为一种治疗选择，用于实现 T3 喉部保留，并适用于任何 N 类声门和



声门上癌症。²⁸⁹ 针对 R91-11 的长期随访 (10 年) 表明, 与诱导化疗或单独放疗相比, 采用同步顺铂/放疗的喉部保留仍然更好 (即在统计上有差异)。²⁸³ 所有治疗组在统计上并无不同; 在使用并发顺铂/放疗治疗的患者中, 非癌症相关死亡率较高。

对于身体状况不适合或拒绝全身治疗的 T3、N0-1 疾病患者, 可以选择根治性放疗 (无全身治疗) (请参见头颈癌 NCCN Guidelines) 中的 *声门喉癌和声门上喉癌*。外科手术被保留用于根据指征治疗颈部, 适合那些在全身治疗/放疗或放疗后疾病持续存在的患者 (请参见头颈癌 NCCN Guidelines) 中 *随访建议的放化疗或放疗后颈部评估*。

所有疾病都可选择诱导化疗与基于反应情况的管理, 但 T1-2、N0 声门和声门上癌除外。根据 RTOG 91-11 的长期更新, 需要全喉切除术的患者可以选择 (且适于) 诱导化疗。²⁸³ 对于喉癌患者, 通过诱导化疗完全或部分缓解后, 建议进行单独放疗 (1 类); ²⁸³ 全身治疗/放疗是部分缓解后的 2B 类建议^{297,298,548} (请参见喉癌 NCCN Guidelines) 和声门上喉癌 NCCN Guidelines))

对于声门和声门上 T4a 肿瘤患者, 建议的治疗方法是可能的半甲状腺或全甲状腺切除术和适当的颈部切除术, 然后进行辅助治疗 (RT 或全身性治疗/RT)。⁵⁴⁹ (请参见头颈癌 NCCN Guidelines) 中的 *声门喉癌、声门上喉癌和手术原则*。对于拒绝接受手术的选定 T4a 肿瘤患者, NCCN 专家组建议: 1) 考虑同步全身治疗/放疗; 2) 临床试验; 或 3) 诱导化疗, 并根据反应进行其他治疗。^{283,289}

分割放射疗法

在方案中讨论了放疗分割 (请参见 NCCN Guidelines *声门喉癌和声门上喉癌*) 中的 *放射治疗原则*。对于 T1、N0 声门喉疾病患者, 前瞻性随机试验结果显示, 63 Gy (2.25 Gy/分次) 的加速剂量方案要优于常规分割 (66 Gy, 2.0 Gy/分次)。与常规给药方案相比, 这种加速给药方案与优化的 5 年局部控制相关 (分别为 92% 与 77%; $P=0.004$), 并治疗了 180 名声门喉 I 期癌患者。¹³⁸ 对于有合并症、有出行后勤保障的患者或老年患者, 也可以考虑 50-52 Gy (3.12-3.28 Gy/次) 的给药方案。⁵⁵⁰

随访/监测

方案中提供了监测建议 (请参见头颈癌 NCCN Guidelines 中的 *随访建议*)。由于高剂量放疗后喉组织和颈部会出现瘢痕、水肿和纤维化, 所以在随访检查中, 建议进行连续的内窥镜检查, 并可辅以高分辨率的进一步放射影像学检查。

鼻旁肿瘤 (上颌窦和筛窦肿瘤)

鼻旁窦肿瘤很少见, 患者直到疾病晚期才出现症状。上颌窦肿瘤比筛骨窦或鼻腔肿瘤更为常见。³⁷⁷ 筛骨和上颌窦肿瘤的诊断检查相似 (参见头颈癌 NCCN Guidelines 指南) 中的 *筛窦肿瘤和上颌窦肿瘤*。

尽管这些肿瘤最常见的组织学特征是鳞状细胞癌, 但已报道了多种组织学特征, 包括腺癌、鼻腔神经胶质瘤 (又称嗅神经母细胞瘤、小唾液腺肿瘤和未分化癌 (例如鼻窦未分化癌 [SNUC])、小细胞癌或鼻窦神经内分泌癌

[SNEC])。⁵⁵¹⁻⁵⁵⁴ 神经母细胞瘤、SNUC 和 SNEC 的确定特征仍有争论，⁵⁵⁵ 此时应将诊断为这些疾病的患者转介至专业知识中心，并鼓励他们参加临床试验。局部控制和远处转移的发生率取决于 T 期、N 期和肿瘤组织学特征。⁵⁵⁶然而，T 期仍是生存和局部控制最可靠的预测指标（参见表6）。³⁷⁸ 粘膜黑色素瘤也会出现在副鼻窦区域、鼻腔和口腔（请参见头颈癌 NCCN Guidelines 指南）中的**黏膜黑色素瘤**。在评估副鼻窦肿瘤患者时，鉴别诊断时还应考虑肉瘤和淋巴瘤。（请参见 NCCN Guidelines 软组织肉瘤）和 NCCN Guidelines 非霍奇金淋巴瘤），网址：www.NCCN.org。^{557,558}

筛窦肿瘤

早期筛窦肿瘤患者通常无症状。这些肿瘤常见于常规鼻息肉切除术后或鼻内窥镜手术过程中。对于初次内窥镜手术后有严重残留病变的患者，需要在肿瘤内镜下进行完整的手术以切除残余肿瘤。在某些实例中，该手术可能需要进行前颅面部切除，以去除筛状板和颅内部分并确保清晰的手术切缘。筛窦肿瘤很少累及淋巴结，且淋巴结转移与预后不良相关。⁵⁵⁹ 患有 N+ 型颈部疾病的筛窦肿瘤患者应通过有适当风险的辅助治疗来接受颈清扫术。与低级别度肿瘤患者相比，高级别肿瘤患者的生存结局更差。⁵⁶⁰

大多数筛窦肿瘤患者均在不完全切除后出现。对于在不完全切除（例如息肉切除术）之后进行诊断、且在体检、影像学和/或内窥镜检查中无记录残留病症的患者，如果可行，应进行手术切除（请参见 NCCN

Guidelines **筛窦肿瘤**）。如未发现不良病理因素，则完整的手术切除仅可消除 T1 患者术后放疗的需要（2B 类）。对于具有高风险病理特征的患者，如阳性切缘、近切缘、高等级病变和颅内扩张（2B 类），则应考虑术后放疗。

对于不能接受手术切除的患者，放疗可被认为是根治性治疗方法。筛窦肿瘤患者的分割放射疗法在**筛窦肿瘤 NCCN Guidelines**）中的**放射治疗原则**中有所描述。因为该解剖区域靠近视觉结构，所以 IMRT 是首选；如果 IMRT 不能满足正常组织的限制，则首选质子治疗。

根据有限的病例系列，T4期患者可以选择诱导联合同步放化疗来避免手术，保留眼球^{561,562}在这些患者中，。一项1988年至2017年在NCCN成员机构接受治疗的123例III或IV期鼻窦鳞状细胞癌患者的回顾性研究显示诱导化疗的ORR为62.6%(71例部分缓解，6例完全缓解)⁵⁶³2年OS、2年DFS和眼眶保留率分别为61.4%、67.9%和81.5%。远处转移仅占6.5%。

在一项包括95例SNUC患者的单中心回顾性研究中，诱导化疗(依托泊苷加铂类治疗)完全或部分缓解后的同步全身治疗/放疗的5年DSS率为81%(95%CI, 69%-88%)，而整个样本为59%(95%CI, 53%-66%)。⁵⁶⁴在诱导化疗反应低于部分缓解后接受辅助治疗的患者的DSS率为39%(95%CI, 30%-46%)。术前诱导化疗的临床试验目前正在美国合作组织进行。。对于具有神经内分泌特征的SNUC患者，包括小细胞，高级别嗅觉神经母细胞瘤；或SNEC组织学类型的患者，应常规进行全身治疗。⁵⁶⁵⁻⁵⁷⁴在以治愈为目的的治疗后，感觉神经母细胞瘤的长期随访是必要的，因为即使在15年后也

可能发生复发。^{573,575,576}

对于有转移性疾病的患者，选择包括顺铂联合依托泊苷（使用或不使用同步放疗）^{565,577,578} 和环磷酰胺/阿霉素/长春新碱（2B 类）。由于缺乏有关全身治疗的数据，适当使用其他全身治疗方案，包括免疫治疗，仍未明确。

上颌窦肿瘤

手术切除后再进行术后治疗仍是大多数上颌窦肿瘤的治疗的基础，但范围有限且切缘呈阴性的 T1-2 肿瘤切除除外（请参见上颌窦肿瘤 NCCN Guidelines）。⁵⁷⁹⁻⁵⁸² 一般来说，其原理与上述筛窦肿瘤的原理相似。对于有神经内分泌功能、小细胞癌、高级别嗅觉性神经母细胞瘤或 SNEC 组织学特征的 SNUC 患者，应将全身治疗作为常规治疗计划的一部分纳入（请参见本讨论中的筛窦肿瘤）。建议鼻旁窦恶性肿瘤患者参加临床试验。

上颌窦肿瘤患者的分割放疗在上颌窦肿瘤 NCCN Guidelines) 中的放射治疗原中有所描述。使用 IMRT 的研究表明，它可以降低并发症的发生率，例如放射诱导的眼科毒性。但是 5 年 OS 率并未提高。^{222,581,583-586} 与筛窦肿瘤的建议相似，IMRT 对于这个靠近视觉结构的解剖区域来说是首选方案，如果 IMRT 不能满足正常组织的限制，则首选质子治疗。

随访

方案中提供了监测建议（请参见头颈癌 NCCN Guidelines) 中的随访

建议。

极晚期头颈癌

极晚期头颈癌包括：1) 新诊断的局部晚期 T4b (M0)；2) 新诊断的不可切除的区域性淋巴结病，通常为 N3；3) 初诊为转移性疾病(M1)；4) 复发性或持续性疾病。对于新诊断出局部区域性疾病但不可切除的患者，治疗目标通常是治愈。对于复发性疾病，目标是治愈（如果手术或放疗仍然可行）或缓解（如果患者先前接受过放疗且该病无法切除）。对于广泛转移性疾病患者，目标是缓解病情或延长生命。

治疗

不能切除的局部区域性、持续性、复发性或转移性头颈癌的治疗取决于患者的活动状态(PS) 和治疗意图（即姑息性与治疗性）。PS 良好的患者可以承受多种治疗方案，而 PS 较低的患者则不能。

新诊断的局部区域晚期疾病

对于 PS 为 0 或 1 的患者，对于新诊断的极晚期疾病，建议的治疗方法是同时进行全身治疗/放疗，同时有大量 III 期数据支持高剂量顺铂作为 1 类首选推荐。^{260,283} 也有相当多的来自欧洲的 III 期数据支持使用卡铂/5-FU 和同步放疗方式。¹⁷⁹ 这种治疗也被认为是 1 类首选方案。可以使用顺铂诱导全身性治疗，然后进行单独放疗或每周使用铂或西妥昔单抗放化疗。³⁰⁹然而，随机研究尚未证实，与直接进行最先进的同步全身性治疗/RT 相比，结合诱导化疗的 OS 更高。^{301,302} 根据 II 期和 III 期数据，西妥昔单抗是一种 2B 类方案，但明显不如在给与顺铂的同时进行放疗，如上所述。^{277,280,281,587}其他也



属于 2B 类的放化疗方案选择包括卡铂/紫杉醇联合治疗以及每周 40 mg/m² 的顺铂。⁵⁸⁸⁻⁵⁹⁰ 该小组认为仅在特定情况下有效的 2B 类放化疗方案包括 5-Fu/羟基脲、顺铂联合 5-FU 输注治疗和顺铂/紫杉醇。^{591,592} 该方案描述了 PS 为 2-3 的患者的其他选择 (请参见 头颈癌 NCCN Guidelines) 中的 *新诊断的 (M0) T4b, N0-3 或不可切除的淋巴结疾病或不适合手术的疾病的治疗*。关于初级全身性治疗/治疗方案, 请参见 头颈癌 NCCN Guidelines 中的 *全身治疗原则*。NCCN Guidelines 极晚期头颈癌中的 *放射治疗原则* 描述了对新诊断为极晚期疾病的患者进行分割放射疗法的方法。

转移性疾病

对于初诊时患有转移性 (M1) 疾病的患者, 缓解辅助措施包括镇痛药以及控制疾病扩散其他表现形式 (例如疼痛、高钙血症、营养失调) 的措施。局部区域治疗 (如手术、放疗或消融疗法) 可用于寡转移性疾病。⁵⁹³⁻⁵⁹⁵

单药治疗和联合全身治疗均可使用。⁵²³ 对单药治疗的反应率为 15% 至 35%。^{524,596,597} 评估基于顺铂的联合治疗方案 (如顺铂/ 5-FU) 对比顺铂、5-FU 或甲氨蝶呤的单一药物治疗随机试验显示, 联合治疗方案的反应率显著更高, 但 OS 无差异。^{513,514,517,598,599} 完全反应与更长的生存期相关, 尽管很少见, 但更常报告于联合用药方案。⁵¹⁴ 一项纳入 442 例患者的 III 期随机试验 (EXTREME) 发现, 西妥昔单抗加顺铂/5-FU 或卡铂/5-FU 与标准铂类化疗双联/5-FU 相比, 具有更高的中位生存期

(10.1 与 7.4 个月, $P=0.04$)。⁶⁰⁰ 加上西妥昔单抗后, 反应率也有所提高 (36% 对比 20% [$P<0.001$])。一项随机 III 期试验在比较顺铂/5-FU 和顺铂/紫杉醇时发现其存活率没有显著差异。⁵¹³

处理

不可切除的局部、持续性、复发或转移性 H&N 癌症患者的治疗取决于患者的 PS 和治疗意图 (即姑息性 vs. 医疗的 PS 良好的患者可以耐受多种治疗方案, 而 PS 降低的患者则不能。

新诊断的局部区域晚期疾病

患者 PS 0 或 1, 新诊断的推荐治疗, 对于新诊断极晚期疾病, 建议的治疗方法是同步全身性治疗/放疗, 大量 III 期数据支持高剂量顺铂作为 1 类首选推荐 (参见 *主要系统性治疗与并发 RT 系统治疗* 在这个讨论)。^{260,283} 欧洲也有相当多的 III 期数据支持使用卡铂/5-FU 同时进行放疗。¹⁷⁹ 这种治疗也被认为是第一类首选选择。以顺铂为基础的诱导全身治疗, 然后单独放疗或每周使用铂或西妥昔单抗放化疗。³⁰⁹ 然而, 与直接进行最先进的同步全身治疗/放疗相比, 诱导化疗的 OS 改善尚未在随机研究中确定。^{301,302} 根据 II 期和 III 期数据, 西妥昔单抗联合放疗是 2B 类选择, 但明显不如顺铂同时放疗, 特别是对于 HPV 阳性疾病患者, 如上所述 (参见本讨论中 *全身治疗下同步放疗的初级全身治疗*)。^{277,280,281,587} 其他的 2B 类放化疗方案包括卡铂/紫杉醇和每周顺铂 40 mg/m²。⁵⁸⁸⁻⁵⁹⁰ 该小组认为仅在特定情况下有用的 2B 类放化疗方案有 5FU/羟基脲、顺铂加注射 5FU 和顺铂/紫杉醇。^{591,592} 对于 PS 为 2-3 的患者的其他选择在方案中也有描述 (参见 *新诊断 (M0) T4b, N0-3 或不*



可切除的淋巴结疾病的治疗或不适合头颈癌 NCCN Guidelines 中的手术)。主要的全身治疗/放疗方案被列在头颈癌 NCCN Guidelines 中的全身治疗原则中。在 NCCN 头颈癌的放射治疗指南中描述了新诊断的、非常晚期的疾病患者的放射治疗分级。

转移性疾病

对于最初表现为转移性(M1)疾病的患者，姑息性辅助措施包括放疗、手术、镇痛药和其他治疗方法，以控制疾病扩散的表现(如疼痛、高钙血症、营养不良)。局部治疗(如手术、放疗或消融治疗)可用于少转移性疾病。⁵⁹³⁻⁵⁹⁵

历史上，单药和联合全身治疗都被使用。⁵²³对单药治疗的应答率在 15%到 35%之间。^{524,596,597}评估以顺铂为基础的联合方案(顺铂/5FU)与顺铂、5FU或甲氨蝶呤单药治疗的随机试验显示出显著更高的应答率，但联合方案的OS没有差异和更大的毒性。^{513,514,517,598,599}完全缓解与更长的生存期相关，虽然不常见，但使用联合方案的报道更多。⁵¹⁴一项对442名患者进行的III期随机试验(极端)发现，西妥昔单抗加顺铂/5-FU或卡铂/5-FU改善了应答率(36%vs.20%; $P < 0.01$)和与标准化疗双重铂/5FU在主要与烟草和酒精使用相关的患者群体中的中位生存期(10.1vs7.4个月; $P = .04$)。⁶⁰⁰一项随机III期临床试验发现，当比较顺铂/5FU和顺铂/紫杉醇时，生存率没有显著差异。⁵¹³

评估免疫检查点抑制剂的相关临床试验验证了其对复发或转移性 HNSCC 患者的疗效。⁶⁰¹⁻⁶⁰³在 KEYNOTE-048 试验中，抗 PD-1 抗体

帕博利珠单抗被评估为复发或转移性 HNSCC 的一线选择 ($N = 882$)。⁶⁰¹该研究中患者随机接受帕博利珠单抗单药、帕博利珠单抗联合顺铂和 5-FU、或 EXTREME 方案。在所有人中，与 EXTREME 组相比，帕博利珠单抗 + 顺铂 + 5-FU 组观察到了 OS 获益 (中位 OS 13 个月对比 10.7 个月; HR, 0.77; 95% CI, 0.63-0.93; $P = 0.003$)。然而，这两个研究组之间的 PFS 没有显著差异。在 PD-L1 综合阳性评分 (CPS) ≥ 20 或 ≥ 1 的患者中，接受帕博利珠单抗单一药物治疗患者的中位 OS 相较于接受 EXTREME 方案的患者更高 (中位数分别为 14.9 个月与 10.7 个月; HR, 0.61; 95% CI, 0.45-0.83; 对于 CPS ≥ 20 , $P < 0.001$, 中位数分别为 12.3 个月和 10.3 个月; HR, 0.78; 95% CI, 0.64-0.96; 对于 CPS ≥ 1 , $P = 0.009$)。与接受 EXTREME 治疗方案的患者相比，帕博利珠单抗单药或帕博利珠单抗加化疗的患者的中位缓解持续时间更长。值得注意的是，在接受帕博利珠单抗 + 顺铂 + 5-FU 治疗的患者中有 85% 出现了 3-5 级毒性反应，在接受帕博利珠单抗单药治疗的患者中比例为 55%。

专家组认为，对于所有无手术或放射治疗选择的复发性、不可切除性或转移性疾病的患者来说，免疫治疗是首选的一线全身治疗方案。根据 KEYNOTE-048 的结果，帕博利珠单抗/顺铂/5-FU 是 1 类推荐，该联合方案可能特别适用于 PS 为 0 或 1、疾病负担较大或接近临床危机的患者。⁶⁰¹专家组还认为帕博利珠单抗单药治疗是 CPS ≥ 1 的患者的首选一线选择 (如果 CPS ≥ 20 , 则为 1 类)。专家组推荐的治疗转移性 HNSCC 的其他联合方案包括: 1) 顺铂或卡铂, 联合 5-FU 与西妥昔单抗 (1 类); ⁶⁰⁰ 2) 顺铂或卡铂, 联合紫杉醇; ^{512,513} 3) 顺铂联合西妥昔单抗; ^{518,604} 4) 顺铂

联合5-FU；^{513,514} 或 5) 西妥昔单抗联合顺铂和紫杉醇。⁶⁰⁴⁻⁶⁰⁸ 从 Guigay 等人的研究推断，⁶⁰⁸ 紫杉醇可作为与帕博利珠单抗和顺铂联合使用时的一种选择，⁶⁰¹但由于多西紫杉醇在此联合方案中缺乏专家共识和证据，帕博利珠单抗/顺铂/多西紫杉醇为2B类推荐。根据一项小型非随机II期临床试验(N=33)的结果，帕博利珠单抗联合西妥昔单抗也是复发性或转移性疾病的2B类推荐，该试验显示ORR为45%，中位OS为18个月。⁶⁰⁹ 其中15%的患者因治疗相关不良事件而中断治疗。专家组推荐的单药方案包括顺铂、卡铂、紫杉醇、多西紫杉醇、5-FU、甲氨蝶呤、卡培他滨和西妥昔单抗。^{514,517-525,527,528,610,611}

局部复发性或持续性疾病

多学科评估在局部和/或区域复发或持续性而无远处转移的患者确定治疗方案时至关重要。其中一部分患者可尝试进行局部根治性治疗，治疗选择取决于以下因素，包括：既往治疗方案(手术vs. 放疗)，既往治疗至疾病复发的时间间隔，功能保留的需求，以及患者一般状态。

一般来说，对于可切除的复发性或持续性局部区域性疾病，在没有远处转移的情况下，建议进行手术治疗；辅助治疗方案取决于病理高危因素。对于患有可切除的复发性或持续性局部区域性疾病且既往没有接受过放射治疗的患者，也可以同时进行全身性治疗/放疗[大剂量顺铂是首选(1类)全身治疗药物²⁶⁰]。联合全身治疗后再进行全身治疗/放疗(2B类推荐)可被用作减瘤或控制症状，然后进行局部治疗，如临床需要时行手术治疗。

对于不可切除的复发病灶或非既往放疗野内的持续性病灶，建议采取放疗联合同期全身治疗，放疗持续时间和全身药物的选择取决于PS。尽管早期研究已经探索了卡铂、PD-1抑制剂和西妥昔单抗，但尚无全身治疗方案/联合放疗药物在随机试验结果中获得首选推荐。对于由患者本身或肿瘤因素导致不宜接受根治性放射或手术治疗的，其治疗方法与转移性疾病患者相同；然而，在没有远处转移性疾病和/或有症状的情况下，再程放疗联合全身治疗复发可行(见下文)。当存在远处转移时，仍可考虑局部区域性治疗，如姑息性放疗，以减轻肿瘤负荷相关症状。复发性或持续性疾病患者的分割放射疗法在 NCCN Guidelines *极晚期头颈癌的放射治疗原则* 中有所描述。

再程放疗

局部或区域性复发性头颈癌患者可以使用 IMRT、PBT 或 SBRT 进行再程放疗。法国一项随机的多中心 III 期临床试验 (N=130) 显示，与仅接受手术的患者相比，可切除复发患者的再程放疗联合全身治疗可改善 DFS (HR: 1.68; 95% CI: 1.13–2.50; P=0.01)。⁶¹² 然而该方案的毒性反应较大，有28%的患者出现了3级(最严重为4级)急性毒性(粘膜炎/咽炎)反应；但研究中所使用的放疗技术较为落后，其结果可能不适用于当前。一项机构报告对复发或难治性疾病术后SBRT联合或不联合西妥昔单抗进行了相关研究(N=28)。⁶¹³

再程放疗应采用先进的放疗技术。一项针对在 NCCN 成员机构接受治疗的 227 例患者的回顾性研究表明，基于 IMRT 的头颈部再程放疗可能改善局部控制率和生存率，但治疗毒性发生率较高，16% 的患者在2年时出现 3 级或



以上的不良事件。^{537,614} 同步全身治疗的使用可能与更高的毒性风险相关。一年局部控制率、远处控制率、DFS 率和 OS 率分别为 51%、90%、49% 和 64%，且 3 级或以上的不良事件很少见。SBRT再程放疗在肿瘤较小 (<25 cc) 且无皮肤受累的患者中预后最佳。术中放疗 (IORT) 和近距离放疗也可用于大型医疗中心的部分患者。⁶¹⁵⁻⁶¹⁷

再程放疗的治疗决策应考虑合并症、前期治疗的毒性、器官功能障碍以及与前次治疗的间隔时间。⁶¹⁸⁻⁶²¹ 治疗计划应考虑脊髓及喉部的终身限量，以便给予最安全的最大剂量。^{618,622,623} 当光子治疗不能满足正常组织限量时，可选择PBT用于再程放疗。^{537,624-626} 回顾性研究表明，PBT用于再程放疗可能与良好的预后（例如 65%–84% OS、更好的局部控制、无远处转移）和可接受的毒性相关。^{624,625} 但在一项回顾性研究中有 3 例患者死亡（共60 例），可能与再程放疗的副反应相关。⁶²⁴

头颈癌 NCCN Guidelines中的**放射技术**描述了可用于再程放疗的剂量方案，放射范围应仅考虑现有病灶体积，以最大限度减少既往放疗区域中接受高剂量的组织体积。因此，预防性治疗（例如选择性淋巴结照射）一般不作为常规推荐。⁶²⁷ 目前关于如何恰当运用放疗技术仍需更多探索，应鼓励患者参加临床试验。^{537,618}

在铂类治疗期间或治疗后进展的疾病

在以铂类为基础的治疗失败后，指南中列举了后续治疗选择（请参见头颈癌 NCCN Guidelines）中的**非鼻咽癌全身治疗原则：复发性、不可切除性或转移性肿瘤**。

一项 III 期随机对照试验评估了纳武利尤单抗，该研究纳入了 361 例在顺铂化疗后 6 个月内进展的复发性 HNSCC 患者。⁶⁰³ 随访中位时间为 5.1 (0 - 16.8) 个月，与接受标准二线单药（甲氨蝶呤、多西他赛或西妥昔单抗）全身治疗的患者相比，接受纳武利尤单抗患者的 OS 明显更高 (HR: 0.70; 97.73% CI: 0.51–0.96; $P=0.01$)。与接受标准疗法的患者相比，接受纳武利尤单抗的患者的一年生存率也更高（分别为 36.0% 和 16.6%），并且缓解率更高（分别为 13.3% 和 5.8%），但两组之间的中位 PFS 无显著差异（分别为 2.0 个月和 2.3 个月； $P=0.32$ ）。在预设探索性分析中，接受纳武利尤单抗治疗的患者的 OS 获益似乎仅限于肿瘤 PD-L1 表达水平为 1% 或更高 (n = 149) 的患者 (8.7 对比 4.6 个月，HR: 0.55; 95%CI: 0.36–0.83)。在肿瘤 PD-L1 表达水平低于 1%(n = 111) 的患者中，用纳武利尤单抗治疗的患者未表现出 OS 优势 (5.7 对比 5.8 个月；HR: 0.89; 95% CI: 0.54–1.45)。在接受纳武利尤单抗治疗的患者中，有 13.1% 出现 3 或 4 级与治疗相关的不良事件，而接受标准疗法的患者则为 35.1%。这些结果表明，在接受顺铂化疗后进展的复发性或转移性头颈部鳞癌患者中，相对于接受标准单药全身治疗，接受纳武利尤单抗可以延长生存期。在治疗 HNSCC 中纳武利尤单抗有两种被 FDA 批准的给药方案：每 2 周 240mg 或每 4 周 480mg。⁶²⁸

在 KEYNOTE-012 试验的 HNSCC 队列中，最初以每两周 10mg/kg 帕博利珠单抗的剂量进行给药，并确定了临床有效性。⁶²⁹ 随后在 132 例复发或转移性 HNSCC 患者的 1b 期扩展队列中，评估了每 3 周使用 200mg 帕博利珠单抗的较低固定剂量方案。⁶³⁰ 6 个月时，OS 率为 59%，PFS 为 23%，ORR 为

18%。尽管随访时间有限 (中位数, 9个月), 但观察到的应答似乎较持久。帕博利珠单抗耐受性也很好。⁶²⁹对初始和扩大队列 (N = 192) 进行长期随访后的汇总分析显示, 一年的 OS 率为 38%。⁶³¹在这34名应答者中, 有85% 的患者缓解时间持续了6个月或更长, 而71%的患者则持续了12个月或更长时间。针对所有目前批准的成人适应征, FDA已经批准了帕博利珠单抗每6周400mg的替代给药方案。⁶³²

基于 Ib期KEYNOTE-012试验的结果, 在 III 期 KEYNOTE-040 试验中评估了帕博利珠单抗。⁶⁰²复发性或转移性 HNSCC (N = 495) 患者随机接受帕博利珠单抗或其他全身治疗 (甲氨蝶呤、多西他赛或西妥昔单抗)。与标准治疗组相比, 帕博利珠单抗组的中位 OS 更高 (8.4 个月对比 6.9 个月; HR: 0.80; 95% CI: 0.65-0.98; $P=0.016$)。如果按 PD-L1 状态进行分层分析, 仅在具有 PD-L1 表达的肿瘤患者中, 使用帕博利珠单抗的 OS 有明显提高。探索性健康相关的QOL分析显示, 接受帕博利珠单抗治疗的患者在15周内的功能和症状保持稳定, 而在接受标准治疗的患者中则有所下降。⁶³³在II期KEYNOTE-158 篮子试验中, 帕博利珠单抗单药疗法在既往治疗过的高微卫星不稳定性(MSI-H)的肿瘤中得到评估, 其中包括1例HNSCC患者。⁶³⁴整个样本(N=233)的ORR为 34.3%(95%CI, 28.3%–40.8%), 中位PFS为4.1个月 (95%CI, 2.4-4.9), 中位OS为23.5 个月(95%CI, 13.5个月-未达到)。

非随机III 期 KEYNOTE-055 临床试验研究了帕博利珠单抗在 171 例 HNSCC 患者中的疗效, 这些患者接受顺铂和西妥昔单抗治疗后出现进

展。⁶³⁵ORR 为 16% (95% CI:11%–23%) , 平均缓解持续时间为 8 个月。

一项III期LUX-Head-Neck1随机对照试验对阿法替尼进行了评估。在铂类治疗期间或之后有进展的复发性或转移性头颈癌患者中, 将阿法替尼与甲氨蝶呤进行比较 (N = 483)。⁶³⁶与随机接受甲氨蝶呤的患者相比, 随机接受阿法替尼的患者的 PFS 更高 (2.6 个月对比 1.7 个月; $P=0.03$)。OS 无显著性差异。⁶³⁶一项比较阿法替尼与西妥昔单抗在铂类治疗时或治疗后疾病出现进展的复发性或转移性头颈癌患者中的随机 II 期试验 (N = 121) 显示, 两种药物的缓解率相当。⁶³⁷

对于在铂类治疗时或治疗后疾病出现进展的复发性或转移性 HNSCC 患者, 基于高质量证据, 专家组建议将免疫治疗 (纳武利尤单抗和帕博利珠单抗) 作为1类首选治疗方案。^{602,603}帕博利珠单抗也是治疗MSI-H疾病的一种选择。⁶³⁴尽管 PD-L1 检测和定义不够清晰, 但 PD-L1 表达可能与复发性或转移性 HNSCC 免疫治疗的更好预后相关 (即, 对帕博利珠单抗反应的可能性更大, 且使用纳武利尤单抗的生存获益更大)。对于专家组推荐的所有其他全身治疗方案, 在后续治疗中没有一种药物比另一种药物更具优势, 尽管紫杉醇的缓解率似乎最高。阿法替尼比甲氨蝶呤更具 PFS 获益, 但没有 OS 获益,⁶³⁶可作为非鼻咽持续性头颈癌或在铂类化疗期间或之后有进展的头颈癌的 2B 类全身治疗选择。

原发不明癌

隐匿性或原发灶不明的头颈癌是指经适当检查后, 没有确定的原发部位的颈部淋巴结转移癌。这是一种罕见的疾病, 约占转诊患者的5%。最常见的组织

类型是鳞状细胞癌。极小的扁桃体和舌根癌的患者常以颈部淋巴结肿大表现为表现，最初被归为“原发不明癌”，但大多数患者最终将通过定向活检和扁桃体切除术被确诊。少数患者在治疗后和随访期间出现原发病灶。原发不明头颈癌的治愈率较高。经过适当的评估和治疗，大多数患者的病症可得到长期控制。

检查

40 岁以上患者合并的颈部肿块大部分被证实为恶性淋巴结。在经过完整的头颈部检查和影像学评估后，颈部转移癌往往可以找到原发病灶。当怀疑颈部恶性淋巴结时，FNA是首选检查。对囊性和坏死性淋巴结进行FNA可能不具有诊断价值，在这些情况下可以进行芯针活检。一般不推荐开放性的活检术，除非患者有根治性手术治疗的指征，比如颈部清扫术，且应在术前对患者进行详尽告知。坏死的淋巴结可能是非诊断性的，在这种情况下，可以获得核心活检。除非患者准备对恶性肿瘤进行明确的手术治疗，否则可能需要进行颈部清扫，术前应对患者进行相应的咨询。

针对活检证实的颈部转移癌的患者，需详尽询问患者病史，尤其重点询问烟草暴露史，既往癌症史，包括既往切除的早期皮肤恶性肿瘤，以及来自鼻咽癌流行地区的种族血统。体格检查记录颈部淋巴结位置可提示潜在的原发部位。这些患者需要进一步头颈部影像学检查，如增强CT。FDG PET/CT可显示在增强CT成像上不明显的原发病灶。^{638,639}

当细针穿刺活检显示原发不明鳞状细胞癌、腺癌或间变性/未分化上皮癌

时，需要进一步检查（请参见头颈癌 NCCN Guidelines）中的原发不明癌。对于鳞状细胞或未分化组织学类型，建议进行高危HPV和EBV检测。^{526,640-644}高危HPV和EBV检测在原发不明颈部转移癌的诊治中非常重要，EBV或HPV相关颈部转移癌患者可分别根据鼻咽癌和HPV阳性口咽癌的标准进行分期。^{645,646}

对高危黏膜部位进行彻底手术检查是原发不明癌患者诊治过程中的重要环节，特别是在CT或PET成像不能显示原发性部位的情况下。在此过程中，往往需要对可疑的黏膜异常部位进行定向活检。对于外观正常的黏膜进行随机定向活检很少能发现原发病灶。许多原发病灶是在扁桃体切除术后被发现的。然而这种手术的获益尚不确定，因为在未接受扁桃体切除术的患者中，只有少数患者出现了临床显著的原发肿瘤。

治疗

建议对所有甲状腺球蛋白阴性和降钙素阴性腺癌患者施行颈清扫术（请参见头颈癌 NCCN Guidelines）中的原发不明癌。如果转移性腺癌位于上颈部，则可在颈清扫术中包括腮腺切除术。颈清扫术后，治疗取决于病理结果（即，没有包膜外侵犯的 N1，没有包膜外侵犯或有包膜外侵犯的 N2 或 N3）（请参见头颈癌 NCCN Guidelines）中的原发不明癌。

由于此类疾病发病率低，所以缺乏指导临床治疗的高质量前瞻性证据。在 NCCN 成员机构中，对于原发不明的鳞状细胞癌、低分化或非角化鳞状细胞癌、未分化癌（非甲状腺）或其他不常见的组织学特征的诊疗存在重大差异。大多数专家组成员认为这类患者应该进行颈部清扫术。对于N1患者放疗

也是一种选择，因为一项回顾性单机构研究显示，原发不明颈部转移癌患者经过调强放疗后有好的局部控制和生存结局。647对于未经手术治疗的 N_2 -3鳞状细胞癌患者，建议基于较少的专家共识：同步全身治疗/放疗(2B类推荐)或诱导化疗后行放化疗或放疗(3类推荐)。根据临床反应，在接受放疗和/或全身治疗后，可再进行颈部清扫术。因为HPV阳性原发不明癌大概率位于扁桃体或舌根部，靶区范围可局限于上述粘膜区域(请参见头颈癌 NCCN Guidelines)中的口咽癌 [p16 阳性]。⁴⁰⁷

原发不明鳞状细胞癌患者的术后治疗是基于淋巴结转移数量以及是否存在包膜外侵。对于没有包膜外侵的 N_1 疾病，NCCN 小组成员建议：1) 涵盖高危区域的放射治疗；或 2) 头颈部区域的密切随访。对于没有包膜外侵的 N_2 或 N_3 疾病，建议术后放疗或考虑同步放化疗(放化疗为 2B类建议)(参见头颈癌 NCCN Guidelines)中的原发不明癌。当存在包膜外侵时，同步放化疗是 1类推荐；也可选择单纯放疗(请参见头颈癌 NCCN Guidelines中的原发不明癌)。^{131,132}

EBV阳性原发不明癌的根治及术后治疗策略应参照鼻咽癌(请参见头颈癌 NCCN Guidelines 中的鼻咽癌)。⁶⁴⁸

唾液腺肿瘤

唾液腺肿瘤可能出现在大唾液腺(即腮腺、颌下腺、舌下腺)或广泛分布于整个上呼吸消化道的小唾液腺中。⁶⁴⁹许多小唾液腺肿瘤位于硬腭上。腮腺肿瘤约有 20% 为恶性；颌下腺和小唾液腺肿瘤的恶性发生率

分别约为 50% 和 80%。这些恶性肿瘤组织学类型涵盖广泛，包括粘液表皮样肿瘤、腺泡样肿瘤、腺癌、腺样囊性癌、恶性肌上皮肿瘤和鳞状上皮癌。原发于腮腺的鳞状细胞癌很罕见；但腮腺是皮肤癌转移的常见部位。⁶⁵⁰不同组织学类型间的预后和转移规律都大不相同。主要预后因素包括组织学分级、肿瘤大小和局部浸润。参见《AJCC 癌症分期手册(第8版)》进行分期。³⁷⁸

治疗

唾液腺肿瘤的主要治疗方法是充分和适当的手术切除。⁶⁵¹⁻⁶⁵⁴手术干预需要仔细规划和执行，特别是在腮腺肿瘤手术中，因为面神经就在腺体中。如果神经不直接受累，应保留腺体。大多数腮腺肿瘤都位于浅叶。如果面神经在术前功能正常，则大多数患者可以保留神经。⁶⁵⁵如果术前面神经已有受累并伴有面神经麻痹，或如果肿瘤直接侵犯神经而无法将肿瘤与神经分离，则应牺牲面神经。恶性腮腺深叶肿瘤非常罕见，但此类肿瘤对外科医生是个挑战，因为患者可能需要施行腮腺浅叶切除术以及识别并保护面神经，以切除腮腺深叶肿瘤。

专家组推荐高适形放射治疗技术，如通过 IMRT、质子或其他重离子进行根治性放射治疗。一项针对 1997 年至 2010 年间接受治疗的 545 例涎腺肿瘤患者的回顾性队列研究的结果显示，与光子疗法相比，中子治疗显示出更好的局部控制和生存结果。⁶⁵⁶但是，中子疗法产生迟发反应的风险很高，并且随着时间的推移会增加，预计在 9 年时高达 20%。^{657,658}由于需求减少，对可获得随机试验数据的方法稳定性的担忧以及美国关闭除一个中心以外的

所有中心，专家组不再建议将中子疗法作为唾液腺癌的推荐治疗方案。专家组认识到中子疗法对特定患者存在潜在临床价值。

由于恶性腮腺深叶肿瘤的手术切缘有限，此类不良因素导致大多数恶性腮腺深叶肿瘤都需要术后放疗。^{651,653,659}具有其他不良因素（例如中、高级别、T3-4肿瘤或阳性淋巴结）的肿瘤也需要行术后辅助治疗；^{652,660,661}也可考虑全身治疗/放疗（2B类）。⁶⁶²对于已切除的进展期唾液腺肿瘤的患者，全身治疗/放疗的疗效数据有限。部分 NCCN 会员机构对这些患者使用顺铂为基础的治疗方案，有大量安全性数据可从 HNSCC 的诊疗中获取。对于无法切除的唾液腺肿瘤，由于已发表的试验数据很少，NCCN 专家组对放化疗的共识较少（这反映在2B类推荐中）。该领域正在进行临床试验（如NCT01220583，NCT02776163）。

全身治疗

靶向治疗日益成为远处转移性唾液腺肿瘤患者的治疗选择。NGS和其他生物标志物检测被应用于评估AR、*NTRK*、*HRAS*、*PIK3CA*、TMB和HER2状态。^{532,663-672}由于目前尚无针对唾液腺癌患者的HER2检测指南，因此专家组参见了ASCO/CAP乳腺癌HER2检测指南 (<https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cap-guidelines/current-cap-guidelines/recommendations-for-human-epidermal-growth-factor-2-testing-in-breast-cancer>)。

大部分远处转移的晚期唾液腺肿瘤为雄激素受体阳性 (AR+)。⁶⁶⁵⁻⁶⁶⁹因

此，专家组建议AR + 肿瘤患者接受雄激素受体治疗（例如亮丙瑞林、比卡鲁安）。^{669,673-675}

两项纳入晚期 *NTRK* 基因融合阳性癌症患者（22%–38% 为唾液腺肿瘤）的I/II 期研究显示，*NTRK* 抑制剂 拉罗替尼的客观缓解率可达 75% 至 100%。^{670,671} 一项 II期试验和两项 I 期试验的汇总分析（包括 54 例 *NTRK* 基因融合阳性癌症患者（13% 为唾液腺腺样分泌癌））显示，对另一种 TRK 抑制剂恩曲替尼的客观缓解率为 57.4%。⁶⁷²2018年，FDA 批准将拉罗替尼和恩曲替尼用于治疗 *NTRK* 基因融合阳性的肿瘤患者，且专家组还推荐 *NTRK* 治疗方案（如拉罗替尼）用于复发性 *NTRK* 基因融合阳性疾病和远处转移的患者。

在某些进展期唾液腺肿瘤中也发现了 HER2 阳性。^{667,669,676} 可建议这些患者接受靶向HER2的治疗方案，如曲妥珠单抗。^{669,677} 小型系列研究表明，ado-trastuzumab emtansine（恩美曲妥珠单抗）可能在既往治疗过的转移性 HER2阳性唾液腺癌患者中有效。^{678,689} 非随机II期临床试验也研究了曲妥珠单抗联合其他药物治疗晚期 HER2阳性唾液腺癌患者的疗效。例如，日本一项纳入57例复发或转移性HER2阳性唾液腺癌患者的开放标签单中心II期研究的结果显示，曲妥珠单抗联合多西紫杉赛ORR达到70.2%(95%CI, 56.6% – 81.6%)。⁶⁸⁰14%患者达到完全缓解，56.1%患者达到部分缓解。24.6%患者疾病稳定。中位PFS为8.9个月(95%CI, 7.8-9.9个月)，OS为39.7个月(95%CI, 未达到)。在本研究中报告了大量的3到4级不良事件（89%，61% 为4级不良事件）。最常见的严重不良事件是血液学方面的：白细胞、中性粒



细胞和淋巴细胞计数减少。一项正在进行的开放标签II期MyPathway篮子试验，纳入了16名进展期HER2阳性/过表达/扩增的唾液腺肿瘤患者，其结果显示帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗ORR可达60%。⁶⁸¹ 这些患者的中位缓解持续时间为9.2个月，且该方案耐受性良好（只有一个3级治疗相关的不良事件）。在一个纳入17例HER2阳性唾液腺导管癌患者的两项研究的汇总分析中，Fam-trastuzumab deruxtecan - nxki的ORR为47%（均为部分缓解）。⁶⁸² 此研究结果目前仅以摘要形式呈现，为此类患者的2B类推荐。

根据II期KEYNOTE-158试验，该试验包括3例唾液腺癌和TMB-H ($\geq 10\text{mut}/\text{Mb}$)患者，结果提示帕博利珠单抗是既往治疗过的TMB-H复发、不可切除或转移性唾液腺癌患者的一种选择。⁵³² 该试验在一名患者中观察到了明确的客观缓解。

其他全身治疗方案亦可用于晚期疾病的姑息治疗。各种化疗药物的组合（如顺铂/环磷酰胺/多西紫杉醇和顺铂/长春瑞滨）在小型系列中已被证明对某些唾液腺恶性组织有效，ORR为27%至60%。⁶⁸³⁻⁶⁸⁶ 一项小型II期试验也支持使用紫杉醇单药治疗，其结果显示粘液表皮样或腺癌患者的相对风险(RR)为26%，腺样囊性癌中未观察到反应⁶⁸⁷；某些酪氨酸激酶抑制剂，如阿西替尼和索拉非尼已在非随机II期试验中进行了评估^{688,689}并被专家组推荐用于不可切除、转移性或复发性唾液腺肿瘤患者的2B类选择（在某些情况下有用）。舒尼替尼⁶⁹⁰和多维替尼⁶⁹¹也在II期试验中进行了评估，但需要更大规模的试验来确定这些方案的疗效。有两项

II期试验对仑伐替尼在复发或转移性腺样囊性癌中的疗效进行研究，结果显示疾病控制率为88%（部分缓解率为11.5%-15.6%，疾病稳定率为75%-76.9%）。^{692,693} 基于这些结果，加之目前缺乏其他针对复发或转移性腺样囊性癌的循证选择，乐伐替尼为2B类推荐。

头颈部粘膜黑色素瘤

粘膜黑色素瘤是一种罕见但具有高度侵袭性的肿瘤，预后较差。^{694,695} 它主要发生于整个上呼吸消化道。⁶⁹⁶ 大部分粘膜黑色素瘤（70%-80%）发生在鼻腔或副鼻窦区域，其余大部分发生在口腔。⁶⁹⁷ 鼻腔粘膜黑色素瘤的发病率近年来有所增加。⁶⁸⁴ 鼻腔鼻窦粘膜黑色素瘤通常在就诊时局限于原发部位。⁶⁹⁸ 口腔粘膜黑色素瘤则多表现为临床上明显的淋巴结转移。⁶⁹⁹ 目前尚无明确的病因学危险因素。

检查和分期

《AJCC 癌症分期手册》（第8版）内含粘膜黑色素瘤（MM）的分期系统（请参见表9）。³⁷⁸ AJCC分期针对MM有两个关键点：1）MM的预后较差，即使原发灶肿瘤很局限；2）基于局部、区域和远处转移的肿瘤负荷，仍存在不同的生存分级。因此，MM的AJCC分期系统以T3、N0作为疾病起始分期（T分期类似于未分化甲状腺癌），该分期反映了疾病的局部负荷以及区域和远处转移。此外，AJCC分期系统提示MM可发生在头颈部的所有粘膜部位。因此，分类、分期和手术原则应基于适当的解剖起源部位。可在头颈癌 NCCN Guidelines）中查看这些肿瘤的诊断检查建议。

治疗

尽管关于治疗方案的数据有限，但对于T3、N0-1和T4a、N0-1疾病，主要治疗应为手术治疗。对于T4b疾病，虽然一般不考虑手术，但建议进行多学科团队讨论，以确定合适的治疗方案。⁷⁰⁰对于临床淋巴结转移的患者建议行颈部清扫及术后放射治疗。^{701,702}大部分病例推荐进行术后针对原发部位的放疗，因为有证据表明它可改善局部控制，尽管这可能取决于淋巴结受累的程度。⁷⁰³⁻⁷⁰⁵ NCCN强烈推荐所有MM患者进入临床试验，以更好地探索该疾病所有阶段的治疗选择。

放射治疗

放疗在MM中的作用尚未在前瞻性试验中得到评估。但是一项皮肤黑色素瘤随机试验的结果提示其原发病灶或颈部清扫术后与MM术后状态相似（参见本节第三段）。⁷⁰⁶ 回顾性研究显示，MM单纯术后的局部复发较为常见。⁷⁰⁷ 历史对照研究发现行术后放疗的局部和颈部复发率更低。^{705,708-711}在不可切除或不宜手术的MM病例中，小规模队列研究提示放疗序贯全身治疗可以达到不错的局控结果。⁷¹²⁻⁷¹⁴

原发病灶的大小或厚度不作为评估其放疗指征的危险因素；所有侵袭性原发病灶都被认为是局部复发的高危因素。对原发鼻窦部位的病灶，靶区范围可包含原发病灶且不对颈部进行选择治疗（请参见 NCCN Guidelines *粘膜黑色素瘤*）。由于口腔原发的MM更易发生颈部转移，可选择性进行颈清扫术和放疗，虽然这不是常规的做法（请参见 NCCN Guidelines *粘膜黑色素瘤*）。

MM术后通常建议使用放疗。其术后颈部放疗的适应征与皮肤黑色素瘤

相似。澳大利亚新西兰协会报告了一项术后放疗的随机对照试验（250 例患者），在皮肤原发灶可触及肿大的患者中随机进行术后放疗或观察，结果发现术后放疗可明显降低淋巴结引流区的复发率（19% 对比 31%）并显著提高淋巴结的区域控制率。⁷⁰⁶接受放疗的患者中仅 20例出现复发，而观察组的患者中有 34例复发（ $P=0.04$ ）。但两者OS未发现显著差异。

考虑到此项试验和其他MM的回顾性研究，NCCN专家组推荐术后放疗应用于以下高危因素：淋巴结包膜外侵，2 个或更多颈部或腮腺内淋巴结转移、淋巴结 ≥ 3 cm、未行下一站引流区清扫的颈清扫，或是初始手术切除后颈部或软组织复发。^{715,716} 建议放疗采用常规分割（每分次 2 Gy，术后总剂量为 60-66 Gy）。澳大利亚-新西兰的随机试验在颈部、腋窝、腹股沟区域采用了48Gy/20Fx的分割剂量(240cGy/Fx)。⁷⁰⁶ 但NCCN专家组更倾向于使用常规分割对应稍高的颈部总剂量(60-66Gy)，因为担心较大的分次剂量会导致更严重的晚反应，这种反应可能在治疗后多年亦不会完全显现。放疗也可采用以下分割方式：1) 48-50Gy (2.4-3Gy/Fx)；或2) 30-36Gy (6Gy/Fx)。

^{706,708,716}

IMRT技术有助于实现剂量均匀分布以及保护关键器官（尤其在副鼻窦部位）。^{222,584,717}也可使用 3D-CRT技术。报告表明，在皮肤黑色素瘤中使用超分割（方便实现）与良好的预后相关，但在肿瘤控制方面没有明显的优势。在粘膜部位使用大分割的经验很少。由于照射部位距离神经组织很近，考虑到晚反应的风险，若使用超分割应当仔细规划谨慎实施。⁷¹⁷放疗不应与 BRAF/MEK 抑制剂治疗联合使用，联合使用会导致3级或以上的皮肤反应，

并可能会导致肝、肺和脑部的致命性出血。⁷¹⁸

全身治疗

皮肤黑色素瘤的全身治疗 (如免疫治疗) 被推荐用于MM (请参见 NCCN Guidelines *皮肤黑色素瘤*) 中的 *转移性或无法切除性疾病的全身治疗*, 可在www.NCCN.org 上获取。^{698,719}在晚期不可切除或有远处转移的患者中, 免疫检查点抑制剂是治疗MM的首选一线治疗方法, 可以是CTLA-4和PD1联合使用或PD-1拮抗剂单药使用。⁷¹⁹⁻⁷²⁵数据表明, 对于免疫治疗中进展或者不耐受的患者, *c-KIT* 抑制剂 (例如伊马替尼) 可能对某些转移性MM和特定突变的患者有用。⁷²⁶⁻⁷²⁹因此, *c-KIT* 抑制剂适用于具有*c-KIT* 突变 (即外显子11或13突变) 的粘膜黑色素瘤患者。^{719,730,731} 尽管在皮肤黑色素瘤中, BRAF/MEK 联合抑制剂是*BRAF* 基因 V600 突变患者的可选方案, 但免疫治疗在一线方案中更受青睐, MM患者很少有该密码子突变。^{719,731-734}

对于有淋巴结转移的MM患者, 术后辅助全身免疫治疗是可选方案。尽管黑色素瘤术后辅助试验中大多数患者都是原发于皮肤, 仍有一些MM患者被纳入了研究。现有数据提示, 与高剂量伊匹木单抗或安慰剂相比, PD-1抑制剂 (如纳武利尤单抗) 在辅助治疗后1年可有无复发生存获益。^{735,736}高剂量伊匹木单抗显示出整体的生存获益, 但极高的毒性让人难以承受。⁷³⁷在另一项对术后MM患者的研究中, 相对于单纯观察组, 顺铂/替莫唑胺可改善OS。⁷³⁸ 新辅助治疗正在临床试验研究中。

随访

流程图中提供了随访建议 (请参见 头颈癌 NCCN Guidelines) 中的 *随访建议*)。请注意, 针对粘膜黑色素瘤的体格检查应包括对副鼻窦的内窥镜检查。

图1：头颈部的解剖部位和子部位

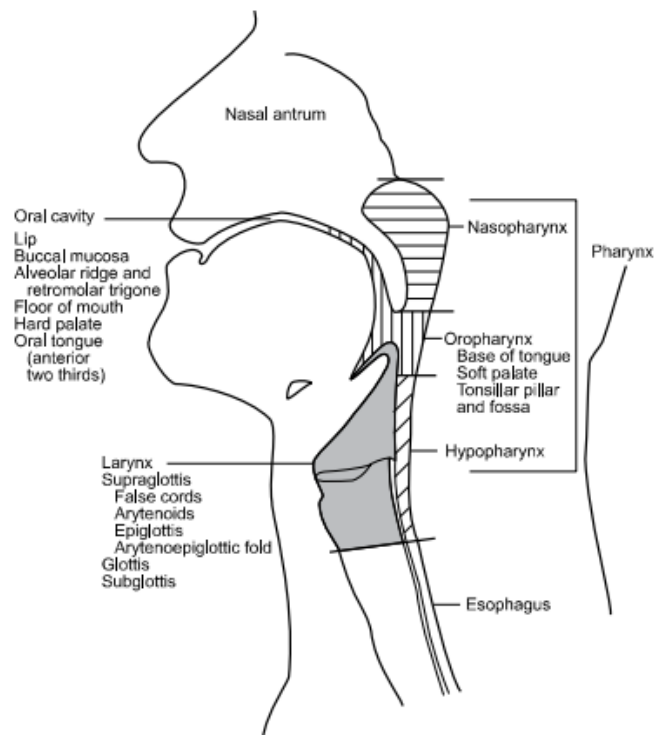
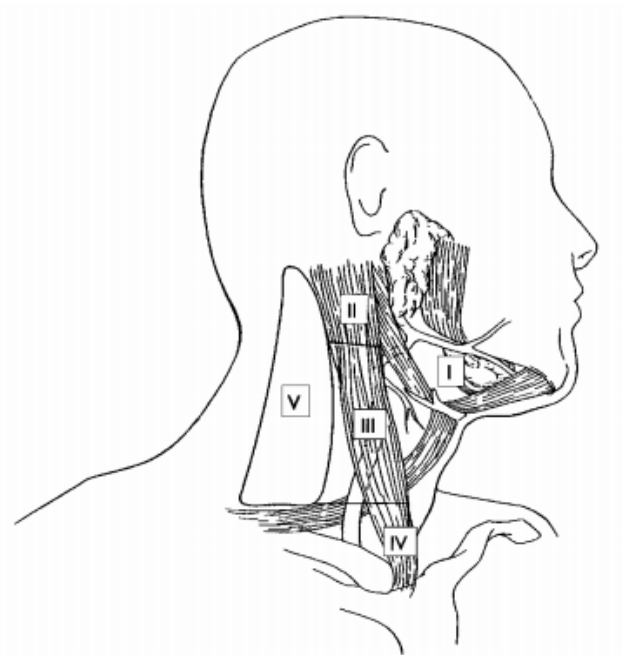


图2：右颈部淋巴管水平示意图



经 CMP Healthcare Media 许可转载。资料来源：Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 9th ed. Pazdur R, Coia L, Hoskins W, et al (eds), Chapter 4.版权所有 2005 年。保留所有权利。

经 CMP Healthcare Media 许可转载。资料来源：Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 9th ed. Pazdur R, Coia L, Hoskins W, et al (eds), Chapter 4.版权所有 2005 年。保留所有权利。



参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72:7-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35020204>.
2. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed July 24, 2014.
3. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:709-720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10793107>.
4. Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1801-1810. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042931>.
5. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1944-1956. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494927>.
6. Schlecht NF, Burk RD, Adrien L, et al. Gene expression profiles in HPV-infected head and neck cancer. *J Pathol* 2007;213:283-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17893858>.
7. Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer* 2007;110:1429-1435. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17724670>.
8. Adelstein DJ, Ridge JA, Gillison ML, et al. Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9-10, 2008, Washington, D.C. *Head Neck* 2009;31:1393-1422. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19787782>.
9. Agalliu I, Gapstur S, Chen Z, et al. Associations of oral alpha-, beta-, and gamma-human papillomavirus types with risk of incident head and neck cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:599-606. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26794505>.
10. Snow AN, Laudadio J. Human papillomavirus detection in head and neck squamous cell carcinomas. *Adv Anat Pathol* 2010;17:394-403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20966645>.
11. Chen X, Gao L, Sturgis EM, et al. HPV16 DNA and integration in normal and malignant epithelium: implications for the etiology of laryngeal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2017;28:1105-1110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28327951>.
12. Ren J, Yang W, Su J, et al. Human papillomavirus and p16 immunostaining, prevalence and prognosis of squamous carcinoma of unknown primary in the head and neck region. *Int J Cancer* 2019;145:1465-1474. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30698281>.
13. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:612-619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235120>.
14. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29:4294-4301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969503>.
15. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA* 2012;307:693-703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22282321>.
16. Nasman A, Attner P, Hammarstedt L, et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 2009;125:362-366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330833>.
17. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck



cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region. Head Neck 2013;35:747-755. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22267298>.

18. D'Souza G, Zhang HH, D'Souza WD, et al. Moderate predictive value of demographic and behavioral characteristics for a diagnosis of HPV16-positive and HPV16-negative head and neck cancer. Oral Oncol 2010;46:100-104. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20036610>.

19. Lu DJ, Luu M, Mita A, et al. Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer among patients aged 70 and older: Dramatically increased prevalence and clinical implications. Eur J Cancer 2018;103:195-204. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30268920>.

20. Tota JE, Best AF, Zumsteg ZS, et al. Evolution of the oropharynx cancer epidemic in the United States: moderation of increasing incidence in younger individuals and shift in the burden to older individuals. J Clin Oncol 2019;37:1538-1546. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31026209>.

21. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ, et al. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. Vaccine 2012;30 Suppl 5:F34-54. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23199965>.

22. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2014;15:1319-1331. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439690>.

23. LeConte BA, Szaniszló P, Fennewald SM, et al. Differences in the viral genome between HPV-positive cervical and oropharyngeal cancer. PLoS One 2018;13:e0203403. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30161236>.

24. Steinau M, Saraiya M, Goodman MT, et al. Human papillomavirus prevalence in oropharyngeal cancer before vaccine introduction, United

States. Emerg Infect Dis 2014;20:822-828. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24751181>.

25. da Silva RL, da Silva Batista Z, Bastos GR, et al. Role of HPV 16 variants among cervical carcinoma samples from Northeastern Brazil. BMC Womens Health 2020;20:162. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32738888>.

26. Gillison ML, Akagi K, Xiao W, et al. Human papillomavirus and the landscape of secondary genetic alterations in oral cancers. Genome Res 2019;29:1-17. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30563911>.

27. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, et al. Effect of prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infections among young adults in the United States. J Clin Oncol 2018;36:262-267. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29182497>.

28. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, et al. Prevalence of oral HPV infection in unvaccinated men and women in the United States, 2009- 2016. JAMA 2019;322:977-979. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31503300>.

29. Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007;356:1915-1927.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494925>.

30. Beachler DC, Kreimer AR, Schiffman M, et al. Multisite HPV16/18 vaccine efficacy against cervical, anal, and oral HPV infection. J Natl Cancer Inst 2016;108:djv302. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26467666>.

31. Lei J, Ploner A, Elfstrom KM, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. N Engl J Med 2020;383:1340-1348. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32997908>.



32. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24-35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20530316>.

33. Rischin D, Young RJ, Fisher R, et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4142-4148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697079>.

34. Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32:3365-3373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24958820>.

35. Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol* 2011;22:1071-1077. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21317223>.

36. Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, et al. Development and validation of nomograms predictive of overall and progression-free survival in patients with oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:4057-4065. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28777690>.

37. Fullerton ZH, Butler SS, Mahal BA, et al. Short-term mortality risks among patients with oropharynx cancer by human papillomavirus status. *Cancer* 2020;126:1424-1433. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31930488>.

38. Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:261-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270337>.

39. Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, et al. Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2009;27:1992-1998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289615>.

40. Coordes A, Lenz K, Qian X, et al. Meta-analysis of survival in patients with HNSCC discriminates risk depending on combined HPV and p16 status. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:2157-2169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26227616>.

41. Jordan RC, Lingen MW, Perez-Ordóñez B, et al. Validation of methods for oropharyngeal cancer HPV status determination in US cooperative group trials. *Am J Surg Pathol* 2012;36:945-954. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22743284>.

42. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, et al. Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2102-2111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22565003>.

43. Sinha P, Lewis JS, Jr., Piccirillo JF, et al. Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. *Cancer* 2012;118:3519-3530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22086669>.

44. Lassen P, Lacas B, Pignon JP, et al. Prognostic impact of HPV-associated p16-expression and smoking status on outcomes following radiotherapy for oropharyngeal cancer: The MARCH-HPV project. *Radiother Oncol* 2018;126:107-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29100700>.

45. Spector ME, Gallagher KK, Light E, et al. Matted nodes: poor prognostic marker in oropharyngeal squamous cell carcinoma independent of HPV and EGFR status. *Head Neck* 2012;34:1727-1733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22247002>.

46. O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL, et al. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *J Clin Oncol* 2013;31:543-550. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295795>.

47. Vainshtein JM, Spector ME, Ibrahim M, et al. Matted nodes: High distant-metastasis risk and a potential indication for intensification of systemic therapy in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer.



Head Neck 2016;38 Suppl 1:E805-814. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25914344>.

48. Huang SH, O'Sullivan B, Su J, et al. Prognostic importance of radiologic extranodal extension in HPV-positive oropharyngeal carcinoma and its potential role in refining TNM-8 cN-classification. *Radiother Oncol* 2020;144:13-22. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31710939>.

49. Wuthrick EJ, Zhang Q, Machtay M, et al. Institutional clinical trial accrual volume and survival of patients with head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:156-164. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488965>.

50. David JM, Ho AS, Luu M, et al. Treatment at high-volume facilities and academic centers is independently associated with improved survival in patients with locally advanced head and neck cancer. *Cancer* 2017;123:3933-3942. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28640546>.

51. Gourin CG, Stewart CM, Frick KD, et al. Association of hospital volume with laryngectomy outcomes in patients with larynx cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;145:62-70. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30476965>.

52. Nocon CC, Ajmani GS, Bhayani MK. Association of facility volume with positive margin rate in the surgical treatment of head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;144:1090-1097. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30347018>.

53. Lee NCJ, Kelly JR, An Y, et al. Radiation therapy treatment facility and overall survival in the adjuvant setting for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2019;125:2018-2026. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30748002>.

54. Cohen EE, LaMonte SJ, Erb NL, et al. American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin* 2016;66:203-239. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27002678>.

55. Jabbour J, Milross C, Sundaresan P, et al. Education and support needs in patients with head and neck cancer: A multi-institutional survey. *Cancer* 2017;123:1949-1957. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28081302>.

56. So WK, Chan RJ, Chan DN, et al. Quality-of-life among head and neck cancer survivors at one year after treatment--a systematic review. *Eur J Cancer* 2012;48:2391-2408. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22579456>.

57. Smith BG, Hutcheson KA, Little LG, et al. Lymphedema outcomes in patients with head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152:284-291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25389318>.

58. Colasanto JM, Prasad P, Nash MA, et al. Nutritional support of patients undergoing radiation therapy for head and neck cancer. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:371-379. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15828552>.

59. Lin BM, Stamer HM, Gourin CG. The relationship between depressive symptoms, quality of life, and swallowing function in head and neck cancer patients 1 year after definitive therapy. *Laryngoscope* 2012;122:1518-1525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22467530>.

60. Krebber AM, Leemans CR, de Bree R, et al. Stepped care targeting psychological distress in head and neck and lung cancer patients: a randomized clinical trial. *BMC Cancer* 2012;12:173. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22574757>.

61. Verdonck-de Leeuw IM, de Bree R, Keizer AL, et al. Computerized prospective screening for high levels of emotional distress in head and neck cancer patients and referral rate to psychosocial care. *Oral Oncol* 2009;45:e129-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362038>.

62. Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, et al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. *J*



Clin Oncol 2014;32:1605-1619. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733793>.

63. Cancer and tobacco use. CDC Vital Signs. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2016. Available at:
<https://www.cdc.gov/vitalsigns/pdf/2016-11-vitalsigns.pdf>.

64. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services 2014. Available at:
<http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/>.

65. Marin VP, Pytynia KB, Langstein HN, et al. Serum cotinine concentration and wound complications in head and neck reconstruction. Plast Reconstr Surg 2008;121:451-457. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18300961>.

66. Egestad H, Emaus N. Changes in health related quality of life in women and men undergoing radiation treatment for head and neck cancer and the impact of smoking status in the radiation treatment period. Eur J Oncol Nurs 2014;18:339-346. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24877857>.

67. Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:1172-1179. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12365889>.

68. Chen AY, Matson LK, Roberts D, Goepfert H. The significance of comorbidity in advanced laryngeal cancer. Head Neck 2001;23:566-572. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11400245>.

69. de Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJ, et al. Pretreatment factors predicting quality of life after treatment for head and neck cancer. Head Neck 2000;22:398-407. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10862025>.

70. Funk GF, Karnell LH, Whitehead S, et al. Free tissue transfer versus pedicled flap cost in head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg

2002;127:205-212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12297811>.

71. Farwell DG, Reilly DF, Weymuller EA, et al. Predictors of perioperative complications in head and neck patients. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:505-511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12003580>.

72. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, et al. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. JAMA 2004;291:2441-2447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15161894>.

73. Yueh B. Measuring and Reporting Quality of Life in Head and Neck Cancer. McLean, Virginia; 2002.

74. Rogers SN, Gwanne S, Lowe D, et al. The addition of mood and anxiety domains to the University of Washington quality of life scale. Head Neck 2002;24:521-529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12112548>.

75. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire- H&N35. J Clin Oncol 1999;17:1008-1019. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071296>.

76. Cella D. Manual for the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Measurement System (version 4). Chicago: Rush Medical Center; 1997.

77. List MA, D'Antonio LL, Cella DF, et al. The Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck Scale. A study of utility and validity. Cancer 1996;77:2294-2301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635098>.

78. Epstein JB, Beaumont JL, Gwede CK, et al. Longitudinal evaluation of the oral mucositis weekly questionnaire-head and neck cancer, a patient-



reported outcomes questionnaire. Cancer 2007;109:1914-1922. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17377917>.

79. Paleri V, Urbano TG, Mehanna H, et al. Management of neck metastases in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol 2016;130:S161-S169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27841133>.

80. Kim SJ, Pak K, Kim K. Diagnostic accuracy of F-18 FDG PET or PET/CT for detection of lymph node metastasis in clinically node negative head and neck cancer patients; A systematic review and meta-analysis. Am J Otolaryngol 2019;40:297-305. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30473166>.

81. Lowe VJ, Duan F, Subramaniam RM, et al. Multicenter trial of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography staging of head and neck cancer and negative predictive value and surgical impact in the N0 neck: results from ACRIN 6685. J Clin Oncol 2019;37:1704-1712. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30768363>.

82. Linz C, Brands RC, Herterich T, et al. Accuracy of 18-F fluorodeoxyglucose positron emission tomographic/computed tomographic imaging in primary staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity. JAMA Netw Open 2021;4:e217083. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33881529>.

83. Hosni A, Huang SH, Chiu K, et al. Predictors of early recurrence prior to planned postoperative radiation therapy for oral cavity squamous cell carcinoma and outcomes following salvage intensified radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019;103:363-373. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30244160>.

84. Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. Clin Otolaryngol 2008;33:210-222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559026>.

85. Heineman TE, Kuan EC, St John MA. When should surveillance imaging be performed after treatment for head and neck cancer? Laryngoscope 2017;127:533-534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28185273>.

86. Cheung PK, Chin RY, Eslick GD. Detecting residual/recurrent head neck squamous cell carcinomas using PET or PET/CT: systematic review and meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg 2016;154:421-432. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26715675>.

87. Liauw SL, Mancuso AA, Amdur RJ, et al. Postradiotherapy neck dissection for lymph node-positive head and neck cancer: the use of computed tomography to manage the neck. J Clin Oncol 2006;24:1421-1427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549836>.

88. Porceddu SV, Jarmolowski E, Hicks RJ, et al. Utility of positron emission tomography for the detection of disease in residual neck nodes after (chemo)radiotherapy in head and neck cancer. Head Neck 2005;27:175-181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15627258>.

89. Yao M, Smith RB, Hoffman HT, et al. Clinical significance of postradiotherapy [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in management of head-and-neck cancer-a long-term outcome report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:9-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930358>.

90. Lango MN, Myers JN, Garden AS. Controversies in surgical management of the node-positive neck after chemoradiation. Semin Radiat Oncol 2009;19:24-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19028342>.

91. Kutler DI, Patel SG, Shah JP. The role of neck dissection following definitive chemoradiation. Oncology (Williston Park) 2004;18:993-998; discussion 999, 1003-1004, 1007. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15328894>.

92. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. N Engl J Med



2016;374:1444-1454. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27007578>.

93. Mehanna H, McConkey CC, Rahman JK, et al. PET-NECK: a multicentre randomised phase III non-inferiority trial comparing a positron emission tomography-computerised tomography-guided watch-and-wait policy with planned neck dissection in the management of locally advanced (N2/N3) nodal metastases in patients with squamous cell head and neck cancer. *Health Technol Assess* 2017;21:1-122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28409743/>.

94. Corry J, Peters L, Fisher R, et al. N2-N3 neck nodal control without planned neck dissection for clinical/radiologic complete responders-results of Trans Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. *Head Neck* 2008;30:737-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18286488>.

95. Lau H, Phan T, Mackinnon J, Matthews TW. Absence of planned neck dissection for the N2-N3 neck after chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:257-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18347249>.

96. Ong SC, Schoder H, Lee NY, et al. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT in assessing the neck after concurrent chemoradiotherapy for Locoregional advanced head and neck cancer. *J Nucl Med* 2008;49:532-540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18344440>.

97. Nayak JV, Walvekar RR, Andrade RS, et al. Deferring planned neck dissection following chemoradiation for stage IV head and neck cancer: the utility of PET-CT. *Laryngoscope* 2007;117:2129-2134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17921898>.

98. Abgral R, Querellou S, Potard G, et al. Does 18F-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? *J Nucl Med* 2009;50:24-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091901>.

99. Porceddu SV, Pryor DI, Burmeister E, et al. Results of a prospective study of positron emission tomography-directed management of residual nodal abnormalities in node-positive head and neck cancer after definitive radiotherapy with or without systemic therapy. *Head Neck* 2011;33:1675-1682. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22076976>.

100. Ho AS, Tsao GJ, Chen FW, et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography surveillance at 12 and 24 months for detecting head and neck cancer recurrence. *Cancer* 2013;119:1349-1356. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23225544>.

101. Trosman SJ, Koyfman SA, Ward MC, et al. Effect of human papillomavirus on patterns of distant metastatic failure in oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141:457-462. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25742025>.

102. Sheikhabaei S, Taghipour M, Ahmad R, et al. Diagnostic accuracy of follow-up FDG PET or PET/CT in patients with head and neck cancer after definitive treatment: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205:629-639. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26295652>.

103. Dunsky KA, Wehrmann DJ, Osman MM, et al. PET-CT and the detection of the asymptomatic recurrence or second primary lesions in the treated head and neck cancer patient. *Laryngoscope* 2013;123:2161-2164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23817791>.

104. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714641>.

105. Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med* 2013;159:411-420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897166>.



106. Texakalidis P, Giannopoulos S, Tsouknidas I, et al. Prevalence of carotid stenosis following radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2020;42:1077-1088. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32048781>.

107. Carpenter DJ, Mowery YM, Broadwater G, et al. The risk of carotid stenosis in head and neck cancer patients after radiation therapy. *Oral Oncol* 2018;80:9-15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29706194>.

108. van Aken ESM, van der Laan HP, Bijl HP, et al. Risk of ischaemic cerebrovascular events in head and neck cancer patients is associated with carotid artery radiation dose. *Radiother Oncol* 2021;157:182-187. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33545259>.

109. Adelstein DJ, Ridge JA, Brizel DM, et al. Transoral resection of pharyngeal cancer: summary of a National Cancer Institute Head and Neck Cancer Steering Committee Clinical Trials Planning Meeting, November 6-7, 2011, Arlington, Virginia. *Head Neck* 2012;34:1681-1703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23015475>.

110. Arens C. Transoral treatment strategies for head and neck tumors. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2012;11:Doc05. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23320057>.

111. Weinstein GS, O'Malley BW, Jr., Magnuson JS, et al. Transoral robotic surgery: a multicenter study to assess feasibility, safety, and surgical margins. *Laryngoscope* 2012;122:1701-1707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752997>.

112. Li RJ, Richmon JD. Transoral endoscopic surgery: new surgical techniques for oropharyngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2012;45:823-844. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22793855>.

113. Liu H, Wang Y, Wu C, et al. Robotic compared with open operations for cancers of the head and neck: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2019;57:967-976. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31522917>.

114. Kubik M, Mandal R, Albergotti W, et al. Effect of transcervical arterial ligation on the severity of postoperative hemorrhage after transoral robotic surgery. *Head Neck* 2017;39:1510-1515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28570011>.

115. Hay A, Migliacci J, Karassawa Zanoni D, et al. Haemorrhage following transoral robotic surgery. *Clin Otolaryngol* 2018;43:638-644. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29194991>.

116. Castellano A, Sharma A. Systematic review of validated quality of life and swallow outcomes after transoral robotic surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;161:561-567. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31013186>.

117. De Virgilio A, Costantino A, Mercante G, et al. Transoral robotic surgery and intensity-modulated radiotherapy in the treatment of the oropharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021;278:1321-1335. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32696250>.

118. Harrison L, Sessions R, Hong W. *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*, 3rd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

119. DeVita Jr. V, Lawrence T, Rosenberg S, eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

120. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:536-538. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490577>.

121. Byers RM. Neck dissection: concepts, controversies, and technique. *Semin Surg Oncol* 1991;7:9-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2003186>.

122. Stringer SP. Current concepts in surgical management of neck metastases from head and neck cancer. *Oncology (Williston Park)*



1995;9:547-554. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8719100>.

123. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:751-758. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117328>.

124. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. Head Neck 1990;12:197-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2358329>.

125. Candela FC, Shah J, Jaques DP, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the larynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990;116:432-435. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2317325>.

126. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. Cancer 1990;66:109-113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2354399>.

127. Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, et al. Elective and therapeutic selective neck dissection. Oral Oncol 2006;42:14-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15979381>.

128. Schmitz S, Machiels JP, Weynand B, et al. Results of selective neck dissection in the primary management of head and neck squamous cell carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009;266:437-443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18648835>.

129. Patel RS, Clark J, Wyten R, et al. Squamous cell carcinoma from an unknown head and neck primary site: a "selective treatment" approach. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007;133:1282-1287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18086973>.

130. Sivanandan R, Kaplan MJ, Lee KJ, et al. Long-term results of 100 consecutive comprehensive neck dissections: implications for selective neck dissections. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:1369-1373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611394>.

131. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350:1945-1952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128894>.

132. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350:1937-1944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128893>.

133. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). Head Neck 2005;27:843-850. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16161069>.

134. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:1198-1205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749632>.

135. Noronha V, Joshi A, Patil VM, et al. Once-a-week versus once-every-3-weeks cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: a phase III randomized noninferiority trial. J Clin Oncol 2018;36:1064-1072. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29220295>.

136. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;36:999-1004. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8985019>.



137. Shah JP, Cendon RA, Farr HW, Strong EW. Carcinoma of the oral cavity. factors affecting treatment failure at the primary site and neck. *Am J Surg* 1976;132:504-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1015542>.

138. Looser KG, Shah JP, Strong EW. The significance of "positive" margins in surgically resected epidermoid carcinomas. *Head Neck Surg* 1978;1:107-111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/755803>.

139. Johnson JT, Barnes EL, Myers EN, et al. The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis. *Arch Otolaryngol* 1981;107:725-729. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7316852>.

140. Feldman M, Fletcher GH. Analysis of the parameters relating to failures above the clavicles in patients treated by postoperative irradiation for squamous cell carcinomas of the oral cavity or oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:27-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7061253>.

141. Mirimanoff RO, Wang CC, Doppke KP. Combined surgery and postoperative radiation therapy for advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:499-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3972662>.

142. Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:3-11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8482629>.

143. Harari PM, Harris J, Kies MS, et al. Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. *J Clin Oncol* 2014;32:2486-2495. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25002723>.

144. Hasan Z, Dwivedi RC, Gunaratne DA, et al. Systematic review and meta-analysis of the complications of salvage total laryngectomy. *Eur J*

Surg Oncol 2017;43:42-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27265037>.

145. Gregoire V, Evans M, Le QT, et al. Delineation of the primary tumour clinical target volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2018;126:3-24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29180076>.

146. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2018;126:25-36. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29153464>.

147. Stevens CM, Huang SH, Fung S, et al. Retrospective study of palliative radiotherapy in newly diagnosed head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:958-963. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20950952>.

148. Porceddu SV, Rosser B, Burmeister BH, et al. Hypofractionated radiotherapy for the palliation of advanced head and neck cancer in patients unsuitable for curative treatment--"Hypo Trial". *Radiother Oncol* 2007;85:456-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18036689>.

149. Corry J, Peters LJ, Costa ID, et al. The 'QUAD SHOT'--a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2005;77:137-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260054>.

150. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:7-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924966>.



151. Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, et al. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:13-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613816>.

152. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:933-940. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14511925>.

153. Sher DJ, Adelstein DJ, Bajaj GK, et al. Radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Executive summary of an ASTRO Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:246-253. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28428019>.

154. Barkley HT, Fletcher GH. The significance of residual disease after external irradiation of squamous-cell carcinoma of the oropharynx. *Radiology* 1977;124:493-495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/877290>.

155. ICRU Report 62. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). *Journal of the ICRU*. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1999. Available at: <https://academic.oup.com/jicru/article-abstract/os32/1/NP/2924047>.

156. ICRU Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity Modulated Photon Beam Therapy (IMRT). *Journal of the ICRU* 2010;10. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22234506/>.

157. Garden AS, Dong L, Morrison WH, et al. Patterns of disease recurrence following treatment of oropharyngeal cancer with intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:941-947. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22975604>.

158. Daly ME, Le QT, Maxim PG, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: clinical outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1339-1346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540068>.

159. Eisbruch A, Harris J, Garden AS, et al. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1333-1338. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540060>.

160. Laursen M, Specht L, Kristensen CA, et al. An extended hypofractionated palliative radiotherapy regimen for head and neck carcinomas. *Front Oncol* 2018;8:206. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29942791>.

161. Thames HD, Jr., Withers HR, Peters LJ, Fletcher GH. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:219-226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7085377>.

162. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988;27:131-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3390344>.

163. Schwaibold F, Scariato A, Nunno M, et al. The effect of fraction size on control of early glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:451-454. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3343152>.

164. Kim RY, Marks ME, Salter MM. Early-stage glottic cancer: importance of dose fractionation in radiation therapy. *Radiology* 1992;182:273-275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1727295>.

165. Parson J. Time-dose-volume relationships in radiation therapy. In: Million R, Cassisi N, eds. *Management of Head and Neck Cancer*: A



Multidisciplinary Approach, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1994:203-243.

166. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, et al. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:77-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169681>.

167. Yu E, Shenouda G, Beaudet MP, Black MJ. Impact of radiation therapy fraction size on local control of early glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:587-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112457>.

168. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992;25:231-241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1480768>.

169. Horiot JC. [Controlled clinical trials of hyperfractionated and accelerated radiotherapy in otorhinolaryngologic cancers]. *Bull Acad Natl Med* 1998;182:1247-1260; discussion 1261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9812410>.

170. Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, et al. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 1997;44:111-121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9288839>.

171. Konski AA, Winter K, Cole BF, et al. Quality-adjusted survival analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 90-03: phase III randomized study comparing altered fractionation to standard fractionation radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2009;31:207-212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19107946>.

172. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368:843-854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16950362>.

173. Baujat B, Bourhis J, Blanchard P, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD002026. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154350>.

174. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18:1221-1237. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28757375>.

175. Budach V, Stuschke M, Budach W, et al. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1125-1135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718308>.

176. Budach W, Hehr T, Budach V, et al. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer* 2006;6:28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16448551>.

177. Bensadoun R-J, Benezery K, Dassonville O, et al. French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: Results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:983-994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16376489>.

178. Budach V, Stromberger C, Poettgen C, et al. Hyperfractionated accelerated radiation therapy (HART) of 70.6 Gy with concurrent 5-FU/Mitomycin C is superior to HART of 77.6 Gy alone in locally advanced



head and neck cancer: long-term results of the ARO 95-06 randomized phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:916-924. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25670541>.

179. Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:145-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22261362>.

180. Haigentz M, Jr., Corry J, Strojan P, Ferlito A. Easing acceleration of head and neck chemoradiotherapy. *Lancet Oncol* 2012;13:113-115. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22261361>.

181. Ang K, Zhang Q, Wheeler RH, et al. A phase III trial (RTOG 0129) of two radiation-cisplatin regimens for head and neck carcinomas (HNC): Impact of radiation and cisplatin intensity on outcome [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):Abstract 5507. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/5507.

182. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol* 2014;32:3858-3866. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366680>.

183. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:69-76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657228>.

184. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring

systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:93-98. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12504040>.

185. Bourhis J, Calais G, Lapeyre M, et al. Concomitant radiochemotherapy or accelerated radiotherapy: analysis of two randomized trials of the French Head and Neck Cancer Group (GORTEC). *Semin Oncol* 2004;31:822-826. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15599861>.

186. Machtay M, Moughan J, Trotti A, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3582-3589. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559875>.

187. Hartford AC, Palisca MG, Eichler TJ, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) Practice Guidelines for Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:9-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100920>.

188. Holmes T, Das R, Low D, et al. American Society of Radiation Oncology recommendations for documenting intensity-modulated radiation therapy treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1311-1318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616738>.

189. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:127-136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21236730>.

190. Tribius S, Bergelt C. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: is there a worthwhile quality of life gain? *Cancer Treat Rev* 2011;37:511-519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324605>.

191. Ratko TA, Douglas GW, de Souza JA, et al. Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancer Update. Rockville (MD); 2014.



192. Hunter KU, Schipper M, Feng FY, et al. Toxicities affecting quality of life after chemo-IMRT of oropharyngeal cancer: prospective study of patient-reported, observer-rated, and objective outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:935-940. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040224>.
193. Lohia S, Rajapurkar M, Nguyen SA, et al. A comparison of outcomes using intensity-modulated radiation therapy and 3-dimensional conformal radiation therapy in treatment of oropharyngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:331-337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24557509>.
194. Kam MKM, Leung S-F, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2007;25:4873-4879. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971582>.
195. Baxi SS, Sher DJ, Pfister DG. Value considerations in the treatment of head and neck cancer: radiation, chemotherapy, and supportive care. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:e296-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857116>.
196. Schoenfeld JD, Sher DJ, Norris CM, Jr., et al. Salivary gland tumors treated with adjuvant intensity-modulated radiotherapy with or without concurrent chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:308-314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075557>.
197. Gregoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer Radiother* 2011;15:555-559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802333>.
198. Chao KS, Majhail N, Huang CJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. *Radiother Oncol* 2001;61:275-280. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11730997>.
199. Dogan N, King S, Emami B, et al. Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal-tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1480-1491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14630288>.
200. Li Y, Taylor JMG, Ten Haken RK, Eisbruch A. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:660-669. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17141973>.
201. Gregoire V, Jeraj R, Lee JA, O'Sullivan B. Radiotherapy for head and neck tumours in 2012 and beyond: conformal, tailored, and adaptive? *Lancet Oncol* 2012;13:e292-300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748268>.
202. Galvin JM, De Neve W. Intensity modulating and other radiation therapy devices for dose painting. *J Clin Oncol* 2007;25:924-930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17350940>.
203. Lauve A, Morris M, Schmidt-Ullrich R, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas: II--clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:374-387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15380569>.
204. Schoenfeld GO, Amdur RJ, Morris CG, et al. Patterns of failure and toxicity after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:377-385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164838>.
205. Wu Q, Mohan R, Morris M, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas. I: dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:573-585. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12738335>.
206. Jiang L, Zhang Y, Yang Z, et al. A comparison of clinical outcomes between simultaneous integrated boost (SIB) versus sequential boost (SEQ) intensity modulated radiation therapy (IMRT) for head and neck



cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16942. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31441887>.

207. Ang KK, Chen A, Curran WJ, Jr., et al. Head and neck carcinoma in the United States: first comprehensive report of the Longitudinal Oncology Registry of Head and Neck Carcinoma (LORHAN). *Cancer* 2012;118:5783-5792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22569917>.

208. Guadagnolo BA, Liu CC, Cormier JN, Du XL. Evaluation of trends in the use of intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer from 2000 through 2005: socioeconomic disparity and geographic variation in a large population-based cohort. *Cancer* 2010;116:3505-3512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564123>.

209. Lee NY, de Arruda FF, Puri DR, et al. A comparison of intensity-modulated radiation therapy and concomitant boost radiotherapy in the setting of concurrent chemotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:966-974. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145527>.

210. Hodge CW, Bentzen SM, Wong G, et al. Are we influencing outcome in oropharynx cancer with intensity-modulated radiotherapy? An inter-era comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1032-1041. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17967300>.

211. Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, et al. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies. *Lancet Oncol* 2008;9:367-375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374290>.

212. Moon SH, Cho KH, Lee CG, et al. IMRT vs. 2D-radiotherapy or 3D-conformal radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma : Survival outcome in a Korean multi-institutional retrospective study (KROG 11-06). *Strahlenther Onkol* 2016;192:377-385. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26972085>.

213. Vergeer MR, Doornaert PA, Rietveld DH, et al. Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-

related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19111400>.

214. Pow EHN, Kwong DLW, McMillan AS, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:981-991. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145528>.

215. Pfister D, Cassileth B, Deng G, et al. Acupuncture for pain and dysfunction after neck dissection: Results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:2565-2570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406930>.

216. Scarantino C, LeVeque F, Swann RS, et al. Effect of pilocarpine during radiation therapy: results of RTOG 97-09, a phase III randomized study in head and neck cancer patients. *J Support Oncol* 2006;4:252-258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16724649>.

217. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002;46:748-754. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920411>.

218. Tao Y, Auperin A, Blanchard P, et al. Concurrent cisplatin and dose escalation with intensity-modulated radiotherapy (IMRT) versus conventional radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC): GORTEC 2004-01 randomized phase III trial. *Radiother Oncol* 2020;150:18-25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32417348>.

219. Chi A, Nguyen NP, Tse W, et al. Intensity modulated radiotherapy for sinonasal malignancies with a focus on optic pathway preservation. *J Hematol Oncol* 2013;6:4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23294673>.

220. Garden AS, Morrison WH, Wong P-F, et al. Disease-control rates following intensity-modulated radiation therapy for small primary



oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:438-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17141972>.

221. Eisbruch A, Levendag PC, Feng FY, et al. Can IMRT or brachytherapy reduce dysphagia associated with chemoradiotherapy of head and neck cancer? The Michigan and Rotterdam experiences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:S40-42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17848291>.

222. Madani I, Bonte K, Vakaet L, et al. Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal tumors: Ghent University Hospital update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:424-432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18755554>.

223. Eisbruch A. Reducing xerostomia by IMRT: what may, and may not, be achieved. *J Clin Oncol* 2007;25:4863-4864. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971579>.

224. Nutting CM, Morden JP, Beasley M, et al. Results of a multicentre randomised controlled trial of cochlear-sparing intensity-modulated radiotherapy versus conventional radiotherapy in patients with parotid cancer (COSTAR; CRUK/08/004). *Eur J Cancer* 2018;103:249-258. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30286418>.

225. Beadle BM, Liao KP, Giordano SH, et al. Reduced feeding tube duration with intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer* 2017;123:283-293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662641>.

226. Rosenthal DI, Chambers MS, Fuller CD, et al. Beam path toxicities to non-target structures during intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:747-755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18455324>.

227. Kocak-Uzel E, Gunn GB, Colen RR, et al. Beam path toxicity in candidate organs-at-risk: assessment of radiation emetogenesis for patients receiving head and neck intensity modulated radiotherapy.

Radiother Oncol 2014;111:281-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24746582>.

228. Hutcheson K, Lewin J, Garden A, et al. Early experience with IMPT for the treatment of oropharyngeal tumors: Acute toxicities and swallowing-related outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:S604. Available at: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(13\)02267-0/abstract](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(13)02267-0/abstract).

229. Holliday EB, Frank SJ. Proton radiation therapy for head and neck cancer: a review of the clinical experience to date. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:292-302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24837890>.

230. Frank SJ. Intensity-modulated proton beam therapy (IMPT) versus intensity-modulated photon therapy (IMRT). 2015. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01893307>.

231. Miller RC, Lodge M, Murad MH, Jones B. Controversies in clinical trials in proton radiotherapy: the present and the future. *Semin Radiat Oncol* 2013;23:127-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23473690>.

232. Zenda S, Kawashima M, Nishio T, et al. Proton beam therapy as a nonsurgical approach to mucosal melanoma of the head and neck: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:135-139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20950948>.

233. Demizu Y, Fujii O, Terashima K, et al. Particle therapy for mucosal melanoma of the head and neck. A single-institution retrospective comparison of proton and carbon ion therapy. *Strahlenther Onkol* 2014;190:186-191. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24362502>.

234. Fuji H, Yoshikawa S, Kasami M, et al. High-dose proton beam therapy for sinonasal mucosal malignant melanoma. *Radiat Oncol* 2014;9:162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25056641>.



235. Allen AM, Pawlicki T, Dong L, et al. An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol* 2012;103:8-11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405807>.

236. Bhattasali O, Holliday E, Kies MS, et al. Definitive proton radiation therapy and concurrent cisplatin for unresectable head and neck adenoid cystic carcinoma: A series of 9 cases and a critical review of the literature. *Head Neck* 2016;38 Suppl 1:E1472-1480. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26561041>.

237. Gunn GB, Blanchard P, Garden AS, et al. Clinical outcomes and patterns of disease recurrence after intensity modulated proton therapy for oropharyngeal squamous carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:360-367. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084653>.

238. Sio TT, Lin HK, Shi Q, et al. Intensity modulated proton therapy versus intensity modulated photon radiation therapy for oropharyngeal cancer: first comparative results of patient-reported outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:1107-1114. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27354125>.

239. Holliday EB, Kocak-Uzel E, Feng L, et al. Dosimetric advantages of intensity-modulated proton therapy for oropharyngeal cancer compared with intensity-modulated radiation: A case-matched control analysis. *Med Dosim* 2016;41:189-194. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27158021>.

240. Fan M, Kang JJ, Lee A, et al. Outcomes and toxicities of definitive radiotherapy and reirradiation using 3-dimensional conformal or intensity-modulated (pencil beam) proton therapy for patients with nasal cavity and paranasal sinus malignancies. *Cancer* 2020;126:1905-1916. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32097507>.

241. Fukumitsu N, Okumura T, Mizumoto M, et al. Outcome of T4 (International Union Against Cancer Staging System, 7th edition) or recurrent nasal cavity and paranasal sinus carcinoma treated with proton

beam. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:704-711. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099036>.

242. Patel S, Kostaras X, Parliament M, et al. Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta Health Services report: a model for Canada? *Curr Oncol* 2014;21:251-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25302033>.

243. Patel SH, Wang Z, Wong WW, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15:1027-1038. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24980873>.

244. Romesser PB, Cahlon O, Scher E, et al. Proton beam radiation therapy results in significantly reduced toxicity compared with intensity-modulated radiation therapy for head and neck tumors that require ipsilateral radiation. *Radiother Oncol* 2016;118:286-292. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867969>.

245. Russo AL, Adams JA, Weyman EA, et al. Long-term outcomes after proton beam therapy for sinonasal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:368-376. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084654>.

246. Dagan R, Bryant C, Li Z, et al. Outcomes of sinonasal cancer treated with proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:377-385. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084655>.

247. Blanchard P, Garden AS, Gunn GB, et al. Intensity-modulated proton beam therapy (IMPT) versus intensity-modulated photon therapy (IMRT) for patients with oropharynx cancer - A case matched analysis. *Radiother Oncol* 2016;120:48-55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27342249>.

248. Zenda S, Kohno R, Kawashima M, et al. Proton beam therapy for unresectable malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1473-1478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20961697>.



249. Santoni R, Liebsch N, Finkelstein DM, et al. Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:59-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9588918>.

250. Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999;175 Suppl 2:57-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10394399>.

251. Fitzek MM, Thornton AF, Varvares M, et al. Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton-photon radiotherapy. *Cancer* 2002;94:2623-2634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12173330>.

252. Pigneux J, Richaud PM, Lagarde C. The place of interstitial therapy using 192 iridium in the management of carcinoma of the lip. *Cancer* 1979;43:1073-1077. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/427714>.

253. Karam I, Poon I, Lee J, et al. Stereotactic body radiotherapy for head and neck cancer: an addition to the armamentarium against head and neck cancer. *Future Oncol* 2015;11:2937-2947. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26414213>.

254. Khan L, Tjong M, Raziee H, et al. Role of stereotactic body radiotherapy for symptom control in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 2015;23:1099-1103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25294656>.

255. Ling DC, Vargo JA, Heron DE. Stereotactic body radiation therapy for recurrent head and neck cancer. *Cancer J* 2016;22:302-306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27441751>.

256. Iqbal MS, West N, Richmond N, et al. A systematic review and practical considerations of stereotactic body radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Br J Radiol* 2021;94:20200332. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32960652>.

257. Colevas AD, Read R, Thornhill J, et al. Hypothyroidism incidence after multimodality treatment for stage III and IV squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:599-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11597798>.

258. Tell R, Lundell G, Nilsson B, et al. Long-term incidence of hypothyroidism after radiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:395-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15380571>.

259. Posner MR, Ervin TJ, Miller D, et al. Incidence of hypothyroidism following multimodality treatment for advanced squamous cell cancer of the head and neck. *Laryngoscope* 1984;94:451-454. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6708688>.

260. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:92-98. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506176>.

261. Lo TC, Wiley AL, Jr., Ansfield FJ, et al. Combined radiation therapy and 5-fluorouracil for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a randomized study. *AJR Am J Roentgenol* 1976;126:229-235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/175693>.

262. Sanchiz F, Milla A, Torner J, et al. Single fraction per day versus two fractions per day versus radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1347-1350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2262356>.

263. Browman GP, Cripps C, Hodson DI, et al. Placebo-controlled randomized trial of infusional fluorouracil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2648-2653. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7989940>.



264. Smid L, Lesnicar H, Zakotnik B, et al. Radiotherapy, combined with simultaneous chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for inoperable head and neck cancer--preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:769-775. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7540606>.

265. Merlano M, Benasso M, Corvo R, et al. Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:583-589. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8609658>.

266. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998;338:1798-1804. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9632446>.

267. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998;16:1318-1324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552032>.

268. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18:1458-1464. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10735893>.

269. Munro AJ. An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1995;71:83-91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7819055>.

270. El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 1996;14:838-847. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622032>.

271. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000;355:949-955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768432>.

272. Bourhis J, Amand C, Pignon J-P. Update of MACH-NC (Meta- Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy [abstract]. *J Clin Oncol* 2004;22(Suppl 14):Abstract 5505. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/5505.

273. Pignon JP, le Maitre A, Bourhis J. Meta-analyses of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:S112-114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17848275>.

274. Rubin Grandis J, Melhem MF, Gooding WE, et al. Levels of TGF- alpha and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:824-832. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9625170>.

275. Zhu X, Zhang F, Zhang W, et al. Prognostic role of epidermal growth factor receptor in head and neck cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol* 2013;108:387-397. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24038070>.

276. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16467544>.

277. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19897418>.



278. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* 2014;32:2940-2950. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25154822>.

279. Tao Y, Auperin A, Sire C, et al. Improved outcome by adding concurrent chemotherapy to cetuximab and radiotherapy for locally advanced head and neck carcinomas: results of the GORTEC 2007-01 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2018;JCO2017762518. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29878867>.

280. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;393:40-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30449625>.

281. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:51-60. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30449623>.

282. Rischin D, King M, Kenny L, et al. Randomized trial of radiation therapy with weekly cisplatin or cetuximab in low-risk HPV-associated oropharyngeal cancer (TROG 12.01) - a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;111:876-886. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34098030>.

283. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:845-852. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182993>.

284. Ko EC, Genden EM, Misiukiewicz K, et al. Toxicity profile and clinical outcomes in locally advanced head and neck cancer patients treated with induction chemotherapy prior to concurrent chemoradiation. *Oncol Rep*

2012;27:467-474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22020564>.

285. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:890-899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656441>.

286. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1685-1690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2034244>.

287. McNeil BJ, Weichselbaum R, Pauker SG. Speech and survival: tradeoffs between quality and quantity of life in laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1981;305:982-987. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7278922>.

288. Pignon J-P, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19446902>.

289. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2091-2098. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645636>.

290. Hanna GJ, Haddad RI, Lorch JH. Induction chemotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer: past, present, future? *Oncologist* 2013;18:288-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23442306>.

291. Argiris A, Haraf DJ, Kies MS, Vokes EE. Intensive concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer with 5-Fluorouracil- and hydroxyurea-based regimens: reversing a pattern of failure. *Oncologist*



2003;8:350-360. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12897332>.

292. Machtay M, Moughan J, Farach A, et al. Hypopharyngeal dose is associated with severe late toxicity in locally advanced head-and-neck cancer: an RTOG analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:983-989. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23078898>.

293. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:153-159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233014>.

294. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8636-8645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16275937>.

295. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705-1715. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960013>.

296. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1695-1704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960012>.

297. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, et al. Long-term results of a multicenter randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, +/- docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:djv368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26681800>.

298. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for

larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:498-506. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19318632>.

299. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol* 2013;31:2854-2860. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835714>.

300. Hitt R, Grau JJ, Lopez-Pousa A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol* 2014;25:216-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24256848>.

301. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:257-264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23414589>.

302. Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2735-2743. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25049329>.

303. Paccagnella A, Ghi MG, Loregian L, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. *Ann Oncol* 2010;21:1515-1522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032123>.

304. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol* 2017;28:2206-2212. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28911070>.



305. Wanebo HJ, Lee J, Burtness BA, et al. Induction cetuximab, paclitaxel, and carboplatin followed by chemoradiation with cetuximab, paclitaxel, and carboplatin for stage III/IV head and neck squamous cancer: a phase II ECOG-ACRIN trial (E2303). *Ann Oncol* 2014;25:2036-2041. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25009013>.

306. Dietz A, Wichmann G, Kuhnt T, et al. Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (RT) versus cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy-final results of the larynx organ preservation trial DeLOS-II. *Ann Oncol* 2018;29:2105-2114. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30412221>.

307. Specenier PM, Remenar E, Buter J, et al. TPF plus cetuximab induction chemotherapy followed by biochemoradiation with weekly cetuximab plus weekly cisplatin or carboplatin: a randomized phase II EORTC trial. *Ann Oncol* 2017;28:2219-2224. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28911062>.

308. Haddad RI, Posner M, Hitt R, et al. Induction chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: role, controversy, and future directions. *Ann Oncol* 2018;29:1130-1140. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29635316>.

309. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2013;31:853-859. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341517>.

310. Janoray G, Pointreau Y, Alfonsi M, et al. Induction chemotherapy followed by cisplatin or cetuximab concomitant to radiotherapy for laryngeal/hypopharyngeal cancer: Long-term results of the TREMPIN randomised GORTEC trial. *Eur J Cancer* 2020;133:86-93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32454417>.

311. Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D, et al. Induction chemotherapy followed by cetuximab radiotherapy is not superior to concurrent chemoradiotherapy for head and neck carcinomas: results of the

GORTEC 2007-02 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2018;36:3077-3083. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30016178>.

312. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16:1310-1317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552031>.

313. Cousins N, MacAulay F, Lang H, et al. A systematic review of interventions for eating and drinking problems following treatment for head and neck cancer suggests a need to look beyond swallowing and trismus. *Oral Oncol* 2013;49:387-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23291294>.

314. Locher JL, Bonner JA, Carroll WR, et al. Prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in treatment of head and neck cancer: a comprehensive review and call for evidence-based medicine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35:365-374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21527598>.

315. Langius JA, van Dijk AM, Doornaert P, et al. More than 10% weight loss in head and neck cancer patients during radiotherapy is independently associated with deterioration in quality of life. *Nutr Cancer* 2013;65:76-83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23368916>.

316. August DA, Huhmann MB, American Society for P, Enteral Nutrition Board of D. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:472-500. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19713551>.

317. Garg S, Yoo J, Winquist E. Nutritional support for head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a systematic review. *Support Care Cancer* 2010;18:667-677. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19582484>.

318. Alshadwi A, Nadershah M, Carlson ER, et al. Nutritional considerations for head and neck cancer patients: a review of the



literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71:1853-1860. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23845698>.

319. Deng J, Murphy BA, Dietrich MS, et al. Differences of symptoms in head and neck cancer patients with and without lymphedema. *Support Care Cancer* 2016;24:1305-1316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26314703>.

320. Doersam JK, Dietrich MS, Adair MA, et al. A comparison of symptoms among patients with head and neck or truncal lymphedema and normal controls. *Lymphat Res Biol* 2019;17:661-670. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31381475>.

321. Jackson LK, Ridner SH, Deng J, et al. Internal lymphedema correlates with subjective and objective measures of dysphagia in head and neck cancer patients. *J Palliat Med* 2016;19:949-956. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27227341>.

322. Ridner SH, Dietrich MS, Niermann K, et al. A prospective study of the lymphedema and fibrosis continuum in patients with head and neck cancer. *Lymphat Res Biol* 2016;14:198-205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27305456>.

323. Dysphagia Section OCSGMAoSCiCISoOO, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, et al. Swallowing dysfunction in cancer patients. *Support Care Cancer* 2012;20:433-443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22205548>.

324. Wilson JA, Carding PN, Patterson JM. Dysphagia after nonsurgical head and neck cancer treatment: patients' perspectives. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145:767-771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21746839>.

325. Tschiesner U. Preservation of organ function in head and neck cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2012;11:Doc07. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23320059>.

326. Bressan V, Bagnasco A, Aleo G, et al. The life experience of nutrition impact symptoms during treatment for head and neck cancer patients: a

systematic review and meta-synthesis. *Support Care Cancer* 2017;25:1699-1712. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28204992>.

327. Roe JW, Carding PN, Rhys-Evans PH, et al. Assessment and management of dysphagia in patients with head and neck cancer who receive radiotherapy in the United Kingdom - a web-based survey. *Oral Oncol* 2012;48:343-348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22130454>.

328. Russi EG, Corvo R, Merlotti A, et al. Swallowing dysfunction in head and neck cancer patients treated by radiotherapy: review and recommendations of the supportive task group of the Italian Association of Radiation Oncology. *Cancer Treat Rev* 2012;38:1033-1049. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542950>.

329. Cnossen IC, de Bree R, Rinkel RN, et al. Computerized monitoring of patient-reported speech and swallowing problems in head and neck cancer patients in clinical practice. *Support Care Cancer* 2012;20:2925-2931. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22395211>.

330. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012;62:400-422. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972543>.

331. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer* 2006;106:329-336. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16342066>.

332. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head- and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1110-1120. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17398022>.

333. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review.



Radiother Oncol 2003;66:253-262. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12742264>.

334. Bar Ad V, Weinstein G, Dutta PR, et al. Gabapentin for the treatment of pain syndrome related to radiation-induced mucositis in patients with head and neck cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. Cancer 2010;116:4206-4213. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564146>.

335. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. Cancer Med 2017;6:2918-2931. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29071801>.

336. Al-Ansari S, Zecha JA, Barasch A, et al. Oral mucositis induced by anticancer therapies. Curr Oral Health Rep 2015;2:202-211. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26523246>.

337. Feng M, Eisbruch A. Future issues in highly conformal radiotherapy for head and neck cancer. J Clin Oncol 2007;25:1009-1013. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17350951>.

338. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Support Care Cancer 2019;27:3949-3967. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31286232>.

339. Saunders DP, Rouleau T, Cheng K, et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Support Care Cancer 2020;28:2473-2484. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32052137>.

340. Sio TT, Le-Rademacher JG, Leenstra JL, et al. Effect of doxepin mouthwash or diphenhydramine-lidocaine-antacid mouthwash vs placebo on radiotherapy-related oral mucositis pain: the Alliance A221304 randomized clinical trial. JAMA 2019;321:1481-1490. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30990550>.

341. Smith DK, Cmelak A, Niermann K, et al. Preventive use of gabapentin to decrease pain and systemic symptoms in patients with head and neck cancer undergoing chemoradiation. Head Neck 2020;42:3497-3505. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32770612>.

342. Hermann GM, Iovoli AJ, Platek AJ, et al. A single-institution, randomized, pilot study evaluating the efficacy of gabapentin and methadone for patients undergoing chemoradiation for head and neck squamous cell cancer. Cancer 2020;126:1480-1491. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31869451>.

343. Bossola M. Nutritional interventions in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: a narrative review. Nutrients 2015;7:265-276. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25569622>.

344. Talwar B, Donnelly R, Skelly R, Donaldson M. Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol 2016;130:S32-S40. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27841109>.

345. Sachdev S, Refaat T, Bacchus ID, et al. Age most significant predictor of requiring enteral feeding in head-and-neck cancer patients. Radiat Oncol 2015;10:93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25896830>.

346. Koyfman SA, Adelstein DJ. Enteral feeding tubes in patients undergoing definitive chemoradiation therapy for head-and-neck cancer: a critical review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:581-589. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22857885>.

347. Walker MP, Wichman B, Cheng AL, et al. Impact of radiotherapy dose on dentition breakdown in head and neck cancer patients. Pract Radiat Oncol 2011;1:142-148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21857887>.

348. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. Support Care Cancer



2010;18:1039-1060. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20237805>.

349. Deng J, Jackson L, Epstein JB, et al. Dental demineralization and caries in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol* 2015;51:824-831. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26198979>.

350. Lalla RV, Treister N, Sollecito T, et al. Oral complications at 6 months after radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Dis* 2017;23:1134-1143. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28675770>.

351. Epstein JB, Barasch A. Oral and dental health in head and neck cancer patients. *Cancer Treat Res* 2018;174:43-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29435836>.

352. Duarte VM, Liu YF, Rafizadeh S, et al. Comparison of dental health of patients with head and neck cancer receiving IMRT vs conventional radiation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;150:81-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24145147>.

353. Murdoch-Kinch CA, Kim HM, Vineberg KA, et al. Dose-effect relationships for the submandibular salivary glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:373-382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18337023>.

354. Little M, Schipper M, Feng FY, et al. Reducing xerostomia after chemo-IMRT for head-and-neck cancer: beyond sparing the parotid glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1007-1014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056067>.

355. Chao KS. Protection of salivary function by intensity-modulated radiation therapy in patients with head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:20-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11917280>.

356. Murdoch-Kinch CA, Zwetchkenbaum S. Dental management of the head and neck cancer patient treated with radiation therapy. *J Mich Dent*

Assoc 2011;93:28-37. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21888251>.

357. Studer G, Glanzmann C, Studer SP, et al. Risk-adapted dental care prior to intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2011;121:216-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21534021>.

358. Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, et al. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:396-402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17321069>.

359. Thariat J, Ramus L, Darcourt V, et al. Compliance with fluoride custom trays in irradiated head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 2012;20:1811-1814. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21947441>.

360. Chang DT, Sandow PR, Morris CG, et al. Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? *Head Neck* 2007;29:528-536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17230555>.

361. Gomez DR, Estilo CL, Wolden SL, et al. Correlation of osteoradionecrosis and dental events with dosimetric parameters in intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e207-213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21570202>.

362. Lee IJ, Koom WS, Lee CG, et al. Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1084-1091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19327914>.

363. O'Dell K, Sinha U. Osteoradionecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2011;23:455-464. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21798443>.



364. Gevorgyan A, Wong K, Poon I, et al. Osteoradionecrosis of the mandible: a case series at a single institution. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;42:46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24025531>.

365. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncol* 2010;46:795-801. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843728>.

366. Oh HK, Chambers MS, Martin JW, et al. Osteoradionecrosis of the mandible: treatment outcomes and factors influencing the progress of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1378-1386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19531406>.

367. Sohn HO, Park EY, Jung YS, et al. Effects of professional oral hygiene care in patients with head-and-neck cancer during radiotherapy: A randomized clinical trial. *Indian J Dent Res* 2018;29:700-704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30588994>.

368. Schiodt M, Hermund NU. Management of oral disease prior to radiation therapy. *Support Care Cancer* 2002;10:40-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11777187>.

369. Rhodus NL, Bereuter J. Clinical evaluation of a commercially available oral moisturizer in relieving signs and symptoms of xerostomia in postirradiation head and neck cancer patients and patients with Sjogren's syndrome. *J Otolaryngol* 2000;29:28-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10709169>.

370. Singh ML, Papas AS. Long-term clinical observation of dental caries in salivary hypofunction patients using a supersaturated calcium- phosphate remineralizing rinse. *J Clin Dent* 2009;20:87-92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19711609>.

371. Gorsky M, Epstein JB, Parry J, et al. The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*

Endod 2004;97:190-195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14970777>.

372. Dholam KP, Somani PP, Prabhu SD, Ambre SR. Effectiveness of fluoride varnish application as cariostatic and desensitizing agent in irradiated head and neck cancer patients. *Int J Dent* 2013;2013:824982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23843793>.

373. Shulman DH, Shipman B, Willis FB. Treating trismus with dynamic splinting: a case report. *J Oral Sci* 2009;51:141-144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19325212>.

374. Teguh DN, Levendag PC, Voet P, et al. Trismus in patients with oropharyngeal cancer: relationship with dose in structures of mastication apparatus. *Head Neck* 2008;30:622-630. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18213726>.

375. Papas A, Russell D, Singh M, et al. Caries clinical trial of a remineralising toothpaste in radiation patients. *Gerodontology* 2008;25:76-88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485139>.

376. Wu F, Weng S, Li C, et al. Submandibular gland transfer for the prevention of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2015;77:70-86. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25823449>.

377. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7th). New York: Springer; 2010.

378. Amin M, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer; 2017.

379. Hosni A, Chiu K, Huang SH, et al. Non-operative management for oral cavity carcinoma: definitive radiation therapy as a potential alternative treatment approach. *Radiother Oncol* 2020;154:70-75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32861702>.



380. Fasunla AJ, Greene BH, Timmesfeld N, et al. A meta-analysis of the randomized controlled trials on elective neck dissection versus therapeutic neck dissection in oral cavity cancers with clinically node-negative neck. *Oral Oncol* 2011;47:320-324. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21459661>.

381. Bulsara VM, Worthington HV, Glenny AM, et al. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD006205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30582609>.

382. Massey C, Dharmarajan A, Bannuru RR, Rebeiz E. Management of N0 neck in early oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2019;129:E284-E298. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30570760>.

383. Wermker K, Belok F, Schipmann S, et al. Prediction model for lymph node metastasis and recommendations for elective neck dissection in lip cancer. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43:545-552. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25753473>.

384. Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, et al. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2459-2464. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20552410>.

385. Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1395-1400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20142602>.

386. Govers TM, Hannink G, Merks MA, et al. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol* 2013;49:726-732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23680537>.

387. Samant S. Sentinel node biopsy as an alternative to elective neck dissection for staging of early oral carcinoma. *Head Neck* 2014;36:241-246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23729239>.

388. Broglie MA, Haerle SK, Huber GF, et al. Occult metastases detected by sentinel node biopsy in patients with early oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: impact on survival. *Head Neck* 2013;35:660-666. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22605675>.

389. Kovacs AF, Stefenelli U, Seitz O, et al. Positive sentinel lymph nodes are a negative prognostic factor for survival in T1-2 oral/oropharyngeal cancer—a long-term study on 103 patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16:233-239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18825461>.

390. Pezier T, Nixon IJ, Gurney B, et al. Sentinel lymph node biopsy for T1/T2 oral cavity squamous cell carcinoma—a prospective case series. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3528-3533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411202>.

391. Chone CT, Magalhes RS, Etchehebere E, et al. Predictive value of sentinel node biopsy in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* 2008;128:920-924. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18607941>.

392. Hokkam E, Gomaa A, Rifaat M, et al. The role of sentinel lymph-node biopsy in managing lip squamous cell carcinoma patients without clinical evidence of nodal metastasis. *Gulf J Oncolog* 2013;1:57-62. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23996868>.

393. Sollamo EM, Ilmonen SK, Virolainen MS, Suominen SH. Sentinel lymph node biopsy in cN0 squamous cell carcinoma of the lip: A retrospective study. *Head Neck* 2016;38 Suppl 1:E1375-1380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26514547>.

394. Kim DH, Kim Y, Kim SW, Hwang SH. Usefulness of sentinel lymph node biopsy for oral cancer: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2021;131:E459-E465. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32401367>.



395. Garrel R, Poissonnet G, Moya Plana A, et al. Equivalence randomized trial to compare treatment on the basis of sentinel node biopsy versus neck node dissection in operable T1-T2N0 oral and oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:4010-4018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33052754>.

396. Agrawal A, Civantos FJ, Brumund KT, et al. [(99m)Tc]Tilmanocept accurately detects sentinel lymph nodes and predicts node pathology status in patients with oral squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase III multi-institutional trial. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3708-3715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25670018>.

397. Marcinow AM, Hall N, Byrum E, et al. Use of a novel receptor-targeted (CD206) radiotracer, 99mTc-tilmanocept, and SPECT/CT for sentinel lymph node detection in oral cavity squamous cell carcinoma: initial institutional report in an ongoing phase 3 study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:895-902. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24051744>.

398. Nag S, Cano ER, Demanes DJ, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1190-1198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483328>.

399. Mazon JJ, Ardiet JM, Haie-Meder C, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol* 2009;91:150-156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19329209>.

400. Branstetter BF, Blodgett TM, Zimmer LA, et al. Head and neck malignancy: is PET/CT more accurate than PET or CT alone? *Radiology* 2005;235:580-586. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15858097>.

401. Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, et al. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus--associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol* 2006;24:736-747. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16401683>.

402. Cantley RL, Gabrielli E, Montebelli F, et al. Ancillary studies in determining human papillomavirus status of squamous cell carcinoma of the oropharynx: a review. *Patholog Res Int* 2011;2011:138469. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21772959>.

403. Prigge ES, Arbyn M, von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M. Diagnostic accuracy of p16INK4a immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2017;140:1186-1198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27859245>.

404. Lang Kuhs KA, Wood CB, Wiggleton J, et al. Transcervical sonography and human papillomavirus 16 E6 antibodies are sensitive for the detection of oropharyngeal cancer. *Cancer* 2020;126:2658-2665. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32129894>.

405. Singhi AD, Westra WH. Comparison of human papillomavirus in situ hybridization and p16 immunohistochemistry in the detection of human papillomavirus-associated head and neck cancer based on a prospective clinical experience. *Cancer* 2010;116:2166-2173. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20186832>.

406. Thavaraj S, Stokes A, Guerra E, et al. Evaluation of human papillomavirus testing for squamous cell carcinoma of the tonsil in clinical practice. *J Clin Pathol* 2011;64:308-312. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21345874>.

407. Begum S, Gillison ML, Nicol TL, Westra WH. Detection of human papillomavirus-16 in fine-needle aspirates to determine tumor origin in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2007;13:1186-1191. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17317828>.

408. Lewis JS, Jr., Beadle B, Bishop JA, et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: guideline from the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:559-597. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29251996>.



409. Prabhu RS, Magliocca KR, Hanasoge S, et al. Accuracy of computed tomography for predicting pathologic nodal extracapsular extension in patients with head-and-neck cancer undergoing initial surgical resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:122-129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24331658>.

410. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016;17:440-451. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26936027>.

411. Haughey BH, Sinha P, Kallogjeri D, et al. Pathology-based staging for HPV-positive squamous carcinoma of the oropharynx. *Oral Oncol* 2016;62:11-19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27865363>.

412. Kaczmar JM, Tan KS, Heitjan DF, et al. HPV-related oropharyngeal cancer: Risk factors for treatment failure in patients managed with primary transoral robotic surgery. *Head Neck* 2016;38:59-65. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25197014>.

413. Dahlstrom KR, Garden AS, William WN, Jr., et al. Proposed staging system for patients with HPV-related oropharyngeal cancer based on nasopharyngeal cancer N categories. *J Clin Oncol* 2016;34:1848-1854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26884553>.

414. Gillison ML. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer stage. *J Clin Oncol* 2016;34:1833-1835. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27114590>.

415. Mehra R, Ang KK, Burtness B. Management of human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2012;22:194-197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22687943>.

416. Psyrri A, Rampias T, Vermorken JB. The current and future impact of human papillomavirus on treatment of squamous cell carcinoma of the

head and neck. *Ann Oncol* 2014;25:2101-2115. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25057165>.

417. Mehanna H. Update on de-intensification and intensification studies in HPV. *Recent Results Cancer Res* 2017;206:251-256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27699545>.

418. Mehanna H, Rischin D, Wong SJ, et al. De-escalation after DE-ESCALATE and RTOG 1016: a Head and Neck Cancer InterGroup Framework for future de-escalation studies. *J Clin Oncol* 2020;38:2552-2557. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32496903>.

419. Quon H, Forastiere AA. Controversies in treatment deintensification of human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinomas: should we, how should we, and for whom? *J Clin Oncol* 2013;31:520-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295808>.

420. Masterson L, Moualed D, Masood A, et al. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD010271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24532092>.

421. Kofler B, Laban S, Busch CJ, et al. New treatment strategies for HPV-positive head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:1861-1867. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934317>.

422. Hinni ML, Zarka MA, Hoxworth JM. Margin mapping in transoral surgery for head and neck cancer. *Laryngoscope* 2013;123:1190-1198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23382042>.

423. Cracchiolo JR, Baxi SS, Morris LG, et al. Increase in primary surgical treatment of T1 and T2 oropharyngeal squamous cell carcinoma and rates of adverse pathologic features: National Cancer Data Base. *Cancer* 2016;122:1523-1532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970050>.

424. Nichols AC, Theurer J, Prisman E, et al. Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous



cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1349-1359. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31416685>.

425. Nichols AC, Theurer J, Prisman E, et al. Randomized trial of radiotherapy versus transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma: long-term results of the ORATOR trial. *J Clin Oncol* 2022;40:866-875. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34995124>.

426. Palma D, Nichols A. A phase II randomized trial of treatment de-escalation for HPV associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: radiotherapy vs. trans-oral surgery (ORATOR 2). ASTRO 2021. Available at: https://www.astro.org/ASTRO/media/ASTRO/Meetings%20and%20Education/PDFs/AM21/ROB27268_HR.PDF.

427. Marur S, Li S, Cmelak AJ, et al. E1308: phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx- ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol* 2017;35:490-497. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28029303>.

428. Chen AM, Felix C, Wang PC, et al. Reduced-dose radiotherapy for human papillomavirus-associated squamous-cell carcinoma of the oropharynx: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:803-811. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28434660>.

429. Chera BS, Amdur RJ, Tepper JE, et al. Mature results of a prospective study of deintensified chemoradiotherapy for low-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2018;124:2347-2354. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29579339>.

430. Chera BS, Amdur RJ, Green R, et al. Phase II trial of de-intensified chemoradiotherapy for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37:2661-2669. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31411949>.

431. Ma DJ, Price KA, Moore EJ, et al. Phase II evaluation of aggressive dose de-escalation for adjuvant chemoradiotherapy in human papillomavirus-associated oropharynx squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1909-1918. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31163012>.

432. Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, et al. Reduced-dose radiation therapy for HPV-associated oropharyngeal carcinoma (NRG Oncology HN002). *J Clin Oncol* 2021;39:956-965. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33507809>.

433. Hegde JV, Shaverdian N, Daly ME, et al. Patient-reported quality-of-life outcomes after de-escalated chemoradiation for human papillomavirus-positive oropharyngeal carcinoma: findings from a phase 2 trial. *Cancer* 2018;124:521-529. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29044458>.

434. Ferris RL, Flamand Y, Weinstein GS, et al. Phase II randomized trial of transoral surgery and low-dose intensity modulated radiation therapy in resectable p16+ locally advanced oropharynx cancer: an ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trial (E3311). *J Clin Oncol* 2022;40:138-149. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34699271>.

435. Iyer NG, Dogan S, Palmer F, et al. Detailed analysis of clinicopathologic factors demonstrate distinct difference in outcome and prognostic factors between surgically treated HPV-positive and negative oropharyngeal cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:4411-4421. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25801358>.

436. Maxwell JH, Ferris RL, Gooding W, et al. Extracapsular spread in head and neck carcinoma: impact of site and human papillomavirus status. *Cancer* 2013;119:3302-3308. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23797868>.

437. Sinha P, Kallogjeri D, Gay H, et al. High metastatic node number, not extracapsular spread or N-classification is a node-related prognosticator in transorally-resected, neck-dissected p16-positive oropharynx cancer. *Oral Oncol* 2015;51:514-520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25771076>.



438. An Y, Park HS, Kelly JR, et al. The prognostic value of extranodal extension in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2017;123:2762-2772. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28323338>.

439. Haughey BH, Sinha P. Prognostic factors and survival unique to surgically treated p16+ oropharyngeal cancer. *Laryngoscope* 2012;122 Suppl 2:S13-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22926949>.

440. Freitag J, Wald T, Kuhnt T, et al. Extracapsular extension of neck nodes and absence of human papillomavirus 16-DNA are predictors of impaired survival in p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2020;126:1856-1872. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32032442>.

441. Zumsteg ZS, Kim S, David JM, et al. Impact of concomitant chemoradiation on survival for patients with T1-2N1 head and neck cancer. *Cancer* 2017;123:1555-1565. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28001302>.

442. Yoshida EJ, Luu M, Mallen-St Clair J, et al. Stage I HPV-positive oropharyngeal cancer: should all patients receive similar treatments? *Cancer* 2020;126:58-66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31536144>.

443. Haughey BH, Hinni ML, Salassa JR, et al. Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced-stage oropharyngeal cancer: a United States multicenter study. *Head Neck* 2011;33:1683-1694. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21284056>.

444. Garden AS, Kies MS, Morrison WH, et al. Outcomes and patterns of care of patients with locally advanced oropharyngeal carcinoma treated in the early 21st century. *Radiat Oncol* 2013;8:21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23360540>.

445. Al-Mamgani A, Van Rooij P, Tans L, et al. Toxicity and outcome of intensity-modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy for oropharyngeal cancer: a matched-pair analysis. *Technol*

Cancer Res Treat 2013;12:123-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098281>.

446. Deschuymer S, Nevens D, Duprez F, et al. Randomized clinical trial on reduction of radiotherapy dose to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma; update of the long-term tumor outcome. *Radiother Oncol* 2020;143:24-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32044165>.

447. Lefebvre JL, Rolland F, Tesselaar M, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:142-152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19176454>.

448. Henriques De Figueiredo B, Fortpied C, Menis J, et al. Long-term update of the 24954 EORTC phase III trial on larynx preservation. *Eur J Cancer* 2016;65:109-112. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27494036/>.

449. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>.

450. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1765-1777. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17035381>.

451. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016;66:115-132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26808342>.

452. Khor TH, Tan BC, Chua EJ, Chia KB. Distant metastases in nasopharyngeal carcinoma. *Clin Radiol* 1978;29:27-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/624198>.

453. Lee AW, Ma BB, Ng WT, Chan AT. Management of nasopharyngeal carcinoma: current practice and future perspective. *J Clin Oncol*



2015;33:3356-3364. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26351355>.

454. Dogan S, Hedberg ML, Ferris RL, et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma in a low-incidence population. *Head Neck* 2014;36:511-516. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23780921>.

455. Robinson M, Suh YE, Paleri V, et al. Oncogenic human papillomavirus-associated nasopharyngeal carcinoma: an observational study of correlation with ethnicity, histological subtype and outcome in a UK population. *Infect Agent Cancer* 2013;8:30. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23938045>.

456. Stenmark MH, McHugh JB, Schipper M, et al. Nonendemic HPV-positive nasopharyngeal carcinoma: association with poor prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:580-588. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24521676>.

457. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2016;387:1012-1024. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26321262>.

458. Pathmanathan R, Prasad U, Sadler R, et al. Clonal proliferations of cells infected with Epstein-Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 1995;333:693-698. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7637746>.

459. Lewis JS, Jr., Chernock RD. Human papillomavirus and Epstein Barr virus in head and neck carcinomas: suggestions for the new WHO classification. *Head Neck Pathol* 2014;8:50-58. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595417>.

460. Banko AV, Lazarevic IB, Folic MM, et al. Characterization of the variability of Epstein-Barr virus genes in nasopharyngeal biopsies: potential predictors for carcinoma progression. *PLoS One* 2016;11:e0153498. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27071030>.

461. Gulley ML, Tang W. Laboratory assays for Epstein-Barr virus-related disease. *J Mol Diagn* 2008;10:279-292. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18556771>.

462. Zeng Z, Fan S, Zhang X, et al. Epstein-Barr virus-encoded small RNA 1 (EBER-1) could predict good prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2016;18:206-211. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260913>.

463. Jeon YK, Lee BY, Kim JE, et al. Molecular characterization of Epstein-Barr virus and oncoprotein expression in nasopharyngeal carcinoma in Korea. *Head Neck* 2004;26:573-583. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229899>.

464. Gulley ML. Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *J Mol Diagn* 2001;3:1-10. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11227065>.

465. Fung SY, Lam JW, Chan KC. Clinical utility of circulating Epstein-Barr virus DNA analysis for the management of nasopharyngeal carcinoma. *Chin Clin Oncol* 2016;5:18. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27121878>.

466. Kimura H, Ito Y, Suzuki R, Nishiyama Y. Measuring Epstein-Barr virus (EBV) load: the significance and application for each EBV-associated disease. *Rev Med Virol* 2008;18:305-319. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18494041>.

467. Lin JC, Wang WY, Chen KY, et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2004;350:2461-2470. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15190138>.

468. Lin JC, Wang WY, Liang WM, et al. Long-term prognostic effects of plasma Epstein-Barr virus DNA by minor groove binder-probe real-time quantitative PCR on nasopharyngeal carcinoma patients receiving concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1342-1348. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17449194>.



469. Prayongrat A, Chakkabat C, Kannarunimit D, et al. Prevalence and significance of plasma Epstein-Barr Virus DNA level in nasopharyngeal carcinoma. *J Radiat Res* 2017;58:509-516. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28204596>.

470. Jin YN, Yao JJ, Zhang F, et al. Is pretreatment Epstein-Barr virus DNA still associated with 6-year survival outcomes in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma? *J Cancer* 2017;8:976-982. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28529609>.

471. Leung SF, Chan AT, Zee B, et al. Pretherapy quantitative measurement of circulating Epstein-Barr virus DNA is predictive of posttherapy distant failure in patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma of undifferentiated type. *Cancer* 2003;98:288-291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12872347>.

472. Leung SF, Chan KC, Ma BB, et al. Plasma Epstein-Barr viral DNA load at midpoint of radiotherapy course predicts outcome in advanced-stage nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2014;25:1204-1208. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24638904>.

473. Zhang W, Chen Y, Chen L, et al. The clinical utility of plasma Epstein-Barr virus DNA assays in nasopharyngeal carcinoma: the dawn of a new era?: a systematic review and meta-analysis of 7836 cases. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e845. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25997061>.

474. Liu LT, Tang LQ, Chen QY, et al. The prognostic value of plasma Epstein-Barr viral DNA and tumor response to neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:862-869. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26530755>.

475. Chan ATC, Hui EP, Ngan RKC, et al. Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal cancer after chemoradiation to identify high-risk patients for adjuvant chemotherapy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2018;JCO2018777847. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29989858>.

476. Liang Y, Li J, Li Q, et al. Plasma protein-based signature predicts distant metastasis and induction chemotherapy benefit in nasopharyngeal carcinoma. *Theranostics* 2020;10:9767-9778. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32863958>.

477. Wang WY, Twu CW, Chen HH, et al. Plasma EBV DNA clearance rate as a novel prognostic marker for metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2010;16:1016-1024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20103659>.

478. al-Sarraf M, Pajak TF, Cooper JS, et al. Chemo-radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a radiation therapy oncology group study. *J Clin Oncol* 1990;8:1342-1351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2199621>.

479. Chan AT, Leung SF, Ngan RK, et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:536-539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812080>.

480. Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* 2003;21:631-637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586799>.

481. Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* 2005;23:6730-6738. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170180>.

482. Lee AWM, Tung SY, Ng WT, et al. A multicenter, phase 3, randomized trial of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: 10-year outcomes for efficacy and toxicity. *Cancer* 2017;123:4147-4157. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28662313>.



483. Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:163-171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22154591>.

484. Wang S, Li S, Shen L. Combined chemoradiation vs radiation therapy alone in stage-II nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of the published literature. *Curr Probl Cancer* 2018;42:302-318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29759802>.

485. Liu F, Jin T, Liu L, et al. The role of concurrent chemotherapy for stage II nasopharyngeal carcinoma in the intensity-modulated radiotherapy era: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0194733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29566078>.

486. Xu C, Zhang LH, Chen YP, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: a systemic review and meta-analysis of 2138 patients. *J Cancer* 2017;8:287-297. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28243333>.

487. Huang X, Chen X, Zhao C, et al. Adding concurrent chemotherapy to intensity-modulated radiotherapy does not improve treatment outcomes for stage II nasopharyngeal carcinoma: a phase 2 multicenter clinical trial. *Front Oncol* 2020;10:1314. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32850414>.

488. Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol* 2015;16:645-655. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957714>.

489. Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM, et al. What is the best treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma? An individual patient data network meta-analysis. *J Clin Oncol* 2017;35:498-505. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27918720>.

490. Yang Q, Cao SM, Guo L, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2019;119:87-96. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31425966>.

491. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381:1124-1135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31150573>.

492. Chen YP, Tang LL, Yang Q, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy in endemic nasopharyngeal carcinoma: individual patient data pooled analysis of four randomized trials. *Clin Cancer Res* 2018;24:1824-1833. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29431618>.

493. Tan TH, Soon YY, Cheo T, et al. Induction chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemoradiation: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2018;129:10-17. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29555182>.

494. Wang P, Zhang M, Ke C, Cai C. The efficacy and toxicity of induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19360. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150078>.

495. Tang M, Jia Z, Zhang J. The evaluation of adding induction chemotherapy to concurrent chemoradiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021;278:1545-1558. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32700235>.

496. You R, Cao YS, Huang PY, et al. The changing therapeutic role of chemo-radiotherapy for loco-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma from two/three-dimensional radiotherapy to intensity-modulated



- radiotherapy: a network meta-analysis. *Theranostics* 2017;7:4825-4835. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29187906>.
497. Lee AWM, Ngan RKC, Ng WT, et al. NPC-0501 trial on the value of changing chemoradiotherapy sequence, replacing 5-fluorouracil with capecitabine, and altering fractionation for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2020;126:3674-3688. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32497261>.
498. Chen YP, Ismaila N, Chua MLK, et al. Chemotherapy in combination with radiotherapy for definitive-intent treatment of stage II-IVA nasopharyngeal carcinoma: CSCO and ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39:840-859. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33405943>.
499. Chen YP, Liu X, Zhou Q, et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:303-313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34111416>.
500. Tang LL, Chen YP, Mao YP, et al. Validation of the 8th edition of the UICC/AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma from endemic areas in the intensity-modulated radiotherapy era. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:913-919. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28687579>.
501. Guo R, Tang LL, Mao YP, et al. Proposed modifications and incorporation of plasma Epstein-Barr virus DNA improve the TNM staging system for Epstein-Barr virus-related nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2019;125:79-89. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30351466>.
502. Sun Y, Li WF, Chen NY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1509-1520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27686945>.
503. Dechaphunkul T, Pruegsanusak K, Sangthawan D, Sunpaweravong P. Concurrent chemoradiotherapy with carboplatin followed by carboplatin and 5-fluorouracil in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck Oncol* 2011;3:30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21639934>.
504. Songthong A, Chakkabat C, Kannarunimit D, Lertbutsayanukul C. Efficacy of intensity-modulated radiotherapy with concurrent carboplatin in nasopharyngeal carcinoma. *Radiol Oncol* 2015;49:155-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26029027>.
505. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, et al. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer* 2007;43:1399-1406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17467265>.
506. Rusthoven CG, Lanning RM, Jones BL, et al. Metastatic nasopharyngeal carcinoma: Patterns of care and survival for patients receiving chemotherapy with and without local radiotherapy. *Radiother Oncol* 2017;124:139-146. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28433411>.
507. Chua GWY, Chua ET. Long-term disease-free survival of a patient with oligometastatic nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. *Case Rep Oncol* 2018;11:392-398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30022942>.
508. Ma J, Wen ZS, Lin P, et al. The results and prognosis of different treatment modalities for solitary metastatic lung tumor from nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study of 105 cases. *Chin J Cancer* 2010;29:787-795. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800020>.
509. You R, Liu YP, Huang PY, et al. Efficacy and safety of locoregional radiotherapy with chemotherapy vs chemotherapy alone in de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicenter phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:1345-1352. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32701129>.



510. Zhang L, Huang Y, Hong S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:1883-1892. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27567279>.

511. Hong S, Zhang Y, Yu G, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin as first-line therapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: final overall survival analysis of GEM20110714 phase III study. *J Clin Oncol* 2021;39:3273-3282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34379443>.

512. Samlowski WE, Moon J, Kuebler JP, et al. Evaluation of the combination of docetaxel/carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a Southwest Oncology Group Phase II study. *Cancer Invest* 2007;25:182-188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17530488>.

513. Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:3562-3567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908667>.

514. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1245-1251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1634913>.

515. Chan ATC, Hsu M-M, Goh BC, et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3568-3576. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809453>.

516. Jin Y, Cai XY, Shi YX, et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:1717-1725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22684794>.

517. Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992;10:257-263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732427>.

518. Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:8646-8654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314626>.

519. Grau JJ, Caballero M, Verger E, et al. Weekly paclitaxel for platinum-resistant stage IV head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2009;129:1294-1299. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863327>.

520. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:2071-2076. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15341981>.

521. Catimel G, Verweij J, Mattijssen V, et al. Docetaxel (Taxotere): an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 1994;5:533-537. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7918125>.

522. Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *J Clin Oncol* 2009;27:1864-1871. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289630>.

523. Fury MG, Pfister DG. Current recommendations for systemic therapy of recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9:681-689. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21636539>.



524. Price KA, Cohen EE. Current treatment options for metastatic head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2012;13:35-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22252884>.

525. Martinez-Trufero J, Isla D, Adansa JC, et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer* 2010;102:1687-1691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485287>.

526. Zhang L, Zhang Y, Huang P-Y, et al. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:33-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17909810>.

527. Colevas AD. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006;24:2644-2652. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16763278>.

528. Forastiere AA, Shank D, Neuberg D, et al. Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390). *Cancer* 1998;82:2270-2274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610709>.

529. Yang Y, Qu S, Li J, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1162-1174. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34174189>.

530. Mai HQ, Chen QY, Chen D, et al. Toripalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment in advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicenter randomized phase 3 trial. *Nat Med* 2021;27:1536-1543. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34341578>.

531. Hsu C, Lee SH, Ejadi S, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with programmed death-ligand 1-positive nasopharyngeal carcinoma: results of the KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol* 2017;35:4050-4056. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28837405>.

532. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32919526>.

533. Delord JP, Hollebecque A, de Boer JP, et al. An open-label, multicohort, phase I/II study to evaluate nivolumab in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in recurrent or metastatic (R/M) nasopharyngeal carcinoma (NPC). [abstract]. Presented at the ASCO Annual Meeting. 6025.

534. Ma BBY, Lim WT, Goh BC, et al. Antitumor activity of nivolumab in recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma: an international, multicenter study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI-9742). *J Clin Oncol* 2018;36:1412-1418. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29584545>.

535. Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, et al. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. *Lancet Oncol* 2012;13:172-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22178121>.

536. Ng WT, Soong YL, Ahn YC, et al. International recommendations on reirradiation by intensity modulated radiation therapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110:682-695. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33571626>.

537. Takiar V, Garden AS, Ma D, et al. Reirradiation of head and neck cancers with intensity modulated radiation therapy: outcomes and



analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:1117-1131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27354127>.

538. Yamazaki H, Ogita M, Himei K, et al. Reirradiation using robotic image-guided stereotactic radiotherapy of recurrent head and neck cancer. *J Radiat Res* 2016;57:288-293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26983982>.

539. Koutcher L, Lee N, Zelefsky M, et al. Reirradiation of locally recurrent nasopharynx cancer with external beam radiotherapy with or without brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:130-137. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19467802>.

540. Rodel RM, Steiner W, Muller RM, et al. Endoscopic laser surgery of early glottic cancer: involvement of the anterior commissure. *Head Neck* 2009;31:583-592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19132720>.

541. Zouhair A, Azria D, Coucke P, et al. Decreased local control following radiation therapy alone in early-stage glottic carcinoma with anterior commissure extension. *Strahlenther Onkol* 2004;180:84-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14762660>.

542. Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, et al. Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:1333-1352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597837>.

543. Warner L, Chudasama J, Kelly CG, et al. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD002027. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25503538>.

544. Warner L, Lee K, Homer JJ. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T2 glottic squamous cell carcinoma: a systematic review of local control outcomes. *Clin Otolaryngol* 2017;42:629-636. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27863075>.

545. Mo HL, Li J, Yang X, et al. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T1 glottic carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2017;32:461-467. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27966051>.

546. Yoo J, Lacchetti C, Hammond JA, Gilbert RW. Role of endolaryngeal surgery (with or without laser) versus radiotherapy in the management of early (T1) glottic cancer: a systematic review. *Head Neck* 2014;36:1807-1819. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24115131>.

547. Fang R, Peng L, Chen L, et al. The survival benefit of lymph node dissection in resected T1-2, cN0 supraglottic cancer: a population-based propensity score matching analysis. *Head Neck* 2021;43:1300-1310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33372331>.

548. Semrau S, Schmidt D, Lell M, et al. Results of chemoselection with short induction chemotherapy followed by chemoradiation or surgery in the treatment of functionally inoperable carcinomas of the pharynx and larynx. *Oral Oncol* 2013;49:454-460. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321550>.

549. Stokes WA, Jones BL, Bhatia S, et al. A comparison of overall survival for patients with T4 larynx cancer treated with surgical versus organ-preservation approaches: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer* 2017;123:600-608. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27727461>.

550. Gowda RV, Henk JM, Mais KL, et al. Three weeks radiotherapy for T1 glottic cancer: the Christie and Royal Marsden Hospital Experience. *Radiother Oncol* 2003;68:105-111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12972304>.

551. Katz TS, Mendenhall WM, Morris CG, et al. Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck* 2002;24:821-829. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12211046>.

552. Cohen ZR, Marmor E, Fuller GN, DeMonte F. Misdiagnosis of olfactory neuroblastoma. *Neurosurg Focus* 2002;12:e3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16119901>.



553. Ejaz A, Wenig BM. Sinonasal undifferentiated carcinoma: clinical and pathologic features and a discussion on classification, cellular differentiation, and differential diagnosis. *Adv Anat Pathol* 2005;12:134-143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15900114>.

554. Iezzoni JC, Mills SE. "Undifferentiated" small round cell tumors of the sinonasal tract: differential diagnosis update. *Am J Clin Pathol* 2005;124 Suppl:110-121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16468421>.

555. Soldatova L, Campbell RG, Carrau RL, et al. Sinonasal carcinomas with neuroendocrine features: histopathological differentiation and treatment outcomes. *J Neurol Surg B Skull Base* 2016;77:456-465. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27857871>.

556. Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, et al. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer* 2001;92:3012-3029. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11753979>.

557. Munoz J, Kuriakose P. Antibiotic-refractory sinusitis. *JAMA* 2012;308:2399-2400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23232896>.

558. Oprea C, Cainap C, Azoulay R, et al. Primary diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma of the paranasal sinuses: a report of 14 cases. *Br J Haematol* 2005;131:468-471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16281936>.

559. Cantu G, Bimbi G, Miceli R, et al. Lymph node metastases in malignant tumors of the paranasal sinuses: prognostic value and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:170-177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18283160>.

560. Rawal RB, Farzal Z, Federspiel JJ, et al. Endoscopic resection of sinonasal malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;155:376-386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27165676/>.

561. Chen NX, Chen L, Wang JL, et al. A clinical study of multimodal treatment for orbital organ preservation in locally advanced squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinus. *Jpn J Clin Oncol* 2016;46:727-734. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207888>.

562. Ock CY, Keam B, Kim TM, et al. Induction chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma of the paranasal sinus and nasal cavity: a role in organ preservation. *Korean J Intern Med* 2016;31:570-578. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26976150>.

563. Abdelmeguid AS, Teeramatwanich W, Roberts DB, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses. *Cancer* 2021;127:1788-1795. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33567468>.

564. Amit M, Abdelmeguid AS, Watcherporn T, et al. Induction chemotherapy response as a guide for treatment optimization in sinonasal undifferentiated carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37:504-512. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30615549>.

565. Al-Mamgani A, van Rooij P, Mehilal R, et al. Combined-modality treatment improved outcome in sinonasal undifferentiated carcinoma: single-institutional experience of 21 patients and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:293-299. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22476411>.

566. Mourad WF, Hauerstock D, Shourbaji RA, et al. Trimodality management of sinonasal undifferentiated carcinoma and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2013;36:584-588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22992621>.

567. Lin EM, Sparano A, Spalding A, et al. Sinonasal undifferentiated carcinoma: a 13-year experience at a single institution. *Skull Base* 2010;20:61-67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20808529>.

568. Babin E, Rouleau V, Vedrine PO, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *J Laryngol Otol*



2006;120:289-297. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16526967>.

569. Chen AM, Daly ME, El-Sayed I, et al. Patterns of failure after combined-modality approaches incorporating radiotherapy for sinonasal undifferentiated carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:338-343. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207030>.

570. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Riggs CE, Jr., et al. Sinonasal undifferentiated carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2006;29:27-31. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16462499>.

571. Kim BS, Vongtama R, Juillard G. Sinonasal undifferentiated carcinoma: case series and literature review. *Am J Otolaryngol* 2004;25:162-166. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15124164>.

572. Smith SR, Som P, Fahmy A, et al. A clinicopathological study of sinonasal neuroendocrine carcinoma and sinonasal undifferentiated carcinoma. *Laryngoscope* 2000;110:1617-1622. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11037813>.

573. Diaz EM, Johnigan RH, Pero C, et al. Olfactory neuroblastoma: the 22-year experience at one comprehensive cancer center. *Head Neck* 2005;27:138-149. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15654688>.

574. McLean JN, Nunley SR, Klass C, et al. Combined modality therapy of esthesioneuroblastoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:998-1002. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17547995>.

575. de Gabory L, Abdulkhaleq HM, Darrouzet V, et al. Long-term results of 28 esthesioneuroblastomas managed over 35 years. *Head Neck* 2011;33:82-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20848423>.

576. Bachar G, Goldstein DP, Shah M, et al. Esthesioneuroblastoma: The Princess Margaret Hospital experience. *Head Neck* 2008;30:1607-1614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18798301>.

577. Patil VM, Joshi A, Noronha V, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced and borderline resectable nonsquamous sinonasal tumors (esthesioneuroblastoma and sinonasal tumor with neuroendocrine differentiation). *Int J Surg Oncol* 2016;2016:6923730. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26955484>.

578. Resto VA, Eisele DW, Forastiere A, et al. Esthesioneuroblastoma: the Johns Hopkins experience. *Head Neck* 2000;22:550-558. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10941155>.

579. Dirix P, Nuyts S, Geussens Y, et al. Malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses: long-term outcome with conventional or three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1042-1050. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17570610>.

580. Hoppe BS, Stegman LD, Zelefsky MJ, et al. Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting--the MSKCC experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:691-702. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161557>.

581. Chen AM, Daly ME, Bucci MK, et al. Carcinomas of the paranasal sinuses and nasal cavity treated with radiotherapy at a single institution over five decades: are we making improvement? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:141-147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17459609>.

582. Porceddu S, Martin J, Shanker G, et al. Paranasal sinus tumors: Peter MacCallum Cancer Institute experience. *Head Neck* 2004;26:322-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15054735>.

583. Al-Mamgani A, Monserez D, Rooij P, et al. Highly-conformal intensity-modulated radiotherapy reduced toxicity without jeopardizing outcome in patients with paranasal sinus cancer treated by surgery and radiotherapy



or (chemo)radiation. Oral Oncol 2012;48:905-911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22584070>.

584. Dirix P, Vanstraelen B, Jorissen M, et al. Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal cancer: improved outcome compared to conventional radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:998-1004. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20338694>.

585. Hoppe BS, Nelson CJ, Gomez DR, et al. Unresectable carcinoma of the paranasal sinuses: outcomes and toxicities. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:763-769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18395361>.

586. Hoppe BS, Wolden SL, Zelefsky MJ, et al. Postoperative intensity-modulated radiation therapy for cancers of the paranasal sinuses, nasal cavity, and lacrimal glands: technique, early outcomes, and toxicity. Head Neck 2008;30:925-932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18302261>.

587. Magrini SM, Buglione M, Corvo R, et al. Cetuximab and radiotherapy versus cisplatin and radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2016;34:427-435. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26644536>.

588. Suntharalingam M, Haas ML, Conley BA, et al. The use of carboplatin and paclitaxel with daily radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:49-56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10758304>.

589. Beckmann GK, Hoppe F, Pfreundner L, Flentje MP. Hyperfractionated accelerated radiotherapy in combination with weekly cisplatin for locally advanced head and neck cancer. Head Neck 2005;27:36-43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15459918>.

590. Medina JA, Rueda A, de Pasos AS, et al. A phase II study of concomitant boost radiation plus concurrent weekly cisplatin for locally advanced unresectable head and neck carcinomas. Radiother Oncol

2006;79:34-38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16626826>.

591. Garden AS, Harris J, Vokes EE, et al. Preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 97-03: a randomized phase II trial of concurrent radiation and chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. J Clin Oncol 2004;22:2856-2864. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15254053>.

592. Taylor SG, Murthy AK, Vannetzel JM, et al. Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 1994;12:385-395. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8113846>.

593. Sun XS, Michel C, Babin E, et al. Approach to oligometastatic disease in head and neck cancer, on behalf of the GORTEC. Future Oncol 2018;14:877-889. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29578359>.

594. Bonomo P, Greto D, Desideri I, et al. Clinical outcome of stereotactic body radiotherapy for lung-only oligometastatic head and neck squamous cell carcinoma: Is the deferral of systemic therapy a potential goal? Oral Oncol 2019;93:1-7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31109688>.

595. Bates JE, De Leo AN, Morris CG, et al. Oligometastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with stereotactic body ablative radiotherapy: single-institution outcomes. Head Neck 2019;41:2309-2314. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30788878>.

596. Molin Y, Fayette J. Current chemotherapies for recurrent/metastatic head and neck cancer. Anticancer Drugs 2011;22:621-625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21131821>.

597. Hoffmann TK. Systemic therapy strategies for head-neck carcinomas: Current status. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg 2012;11:Doc03. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23320055>.



598. Browman GP, Cronin L. Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: what we have learned from randomized trials. *Semin Oncol* 1994;21:311-319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7516093>.

599. Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F, et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol* 1994;5:521-526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7522527>.

600. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-1127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784101>.

601. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394:1915-1928. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31679945>.

602. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393:156-167. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30509740>.

603. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856-1867. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718784>.

604. Bossi P, Miceli R, Locati LD, et al. A randomized, phase 2 study of cetuximab plus cisplatin with or without paclitaxel for the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell

carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2017;28:2820-2826. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28950305>.

605. Guigay J, Fayette J, Dillies A-F, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin (TPEX) as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Final results of phase II trial GORTEC 2008-03 [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl 15):Abstract 5505. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/5505.

606. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23:5578-5587. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009949>.

607. Tahara M, Kiyota N, Yokota T, et al. Phase II trial of combination treatment with paclitaxel, carboplatin and cetuximab (PCE) as first-line treatment in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CSPOR-HN02). *Ann Oncol* 2018;29:1004-1009. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29408977>.

608. Guigay J, Auperin A, Fayette J, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:463-475. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33684370>.

609. Sacco AG, Chen R, Worden FP, et al. Pembrolizumab plus cetuximab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an open-label, multi-arm, non-randomised, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:883-892. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33989559>.

610. Haightz M, Jr., Hartl DM, Silver CE, et al. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part III. Treatment. *Oral Oncol*



2012;48:787-793. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516376>.

611. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:2171-2177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538161>.

612. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5518-5523. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936479>.

613. Vargo JA, Kubicek GJ, Ferris RL, et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy+/-cetuximab following salvage surgery in previously irradiated head and neck cancer. *Laryngoscope* 2014;124:1579-1584. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24123056>.

614. Ward MC, Lee NY, Caudell JJ, et al. A competing risk nomogram to predict severe late toxicity after modern re-irradiation for squamous carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2019;90:80-86. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30846182>.

615. Kyrgias G, Hajioannou J, Tolia M, et al. Intraoperative radiation therapy (IORT) in head and neck cancer: A systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5035. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27977569>.

616. Tagliaferri L, Bussu F, Fionda B, et al. Perioperative HDR brachytherapy for reirradiation in head and neck recurrences: single-institution experience and systematic review. *Tumori* 2017;103:516-524. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28291904>.

617. Münter MW, Köppen U, Ramuscak A, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) in the treatment of head and neck cancer. 2015 2015;4:178-181. Available at: <http://tcr.amegroups.com/article/view/4242>.

618. Strojan P, Corry J, Eisbruch A, et al. Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of the head and neck: when and how to reirradiate. *Head Neck* 2015;37:134-150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24481720>.

619. Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, et al. Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1983-1991. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289616>.

620. Lee JY, Suresh K, Nguyen R, et al. Predictors of severe long-term toxicity after re-irradiation for head and neck cancer. *Oral Oncol* 2016;60:32-40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27531870>.

621. Ward MC, Riaz N, Caudell JJ, et al. Refining patient selection for reirradiation of head and neck squamous carcinoma in the IMRT era: a multi-institution cohort study by the MIRI Collaborative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:586-594. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28865925>.

622. Stoiber EM, Schwarz M, Debus J, et al. Regional cumulative maximum dose to the spinal cord in head-and-neck cancer: considerations for re-irradiation. *Radiother Oncol* 2013;106:96-100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23260860>.

623. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1446-1449. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084560>.

624. Phan J, Sio TT, Nguyen TP, et al. Reirradiation of head and neck cancers with proton therapy: outcomes and analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:30-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27325480>.

625. Romesser PB, Cahlon O, Scher ED, et al. Proton beam reirradiation for recurrent head and neck cancer: multi-institutional report on feasibility



and early outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:386-395. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084656>.

626. Verma V, Rwigema JM, Malyapa RS, et al. Systematic assessment of clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for reirradiation. *Radiother Oncol* 2017;125:21-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28941560>.

627. Caudell JJ, Ward MC, Riaz N, et al. Volume, dose, and fractionation considerations for IMRT-based reirradiation in head and neck cancer: a multi-institution analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:606-617. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29413274>.

628. Prescribing Information for nivolumab; 2022. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125554s1121bl.pdf.

629. Seiwert TY, Burtness B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:956-965. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27247226>.

630. Chow LQ, Haddad R, Gupta S, et al. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the phase 1b KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol* 2016;34:3838-3845. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27646946>.

631. Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer* 2018;119:153-159. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29955135>.

632. Prescribing Information for pembrolizumab; 2022. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125514s1101bl.pdf.

633. Harrington KJ, Soulieres D, Le Tourneau C, et al. Quality of life with pembrolizumab for recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: KEYNOTE-040. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:171-181. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32407532>.

634. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31682550>.

635. Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, et al. Pembrolizumab for platinum- and cetuximab-refractory head and neck cancer: results from a single-arm, phase II study. *J Clin Oncol* 2017;35:1542-1549. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28328302>.

636. Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:583-594. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25892145>.

637. Seiwert TY, Fayette J, Cupissol D, et al. A randomized, phase II study of afatinib versus cetuximab in metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2014;25:1813-1820. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24928832>.

638. 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;45:218-224. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18804404>.

639. Hohenstein NA, Chan JW, Wu SY, et al. Diagnosis, staging, radiation treatment response assessment, and outcome prognostication of head and neck cancers using PET imaging: a systematic review. *PET Clin* 2020;15:65-75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31735303>.



640. Furniss CS, McClean MD, Smith JF, et al. Human papillomavirus 16 and head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2007;120:2386-2392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315185>.

641. Fakhry C, Gillison ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 2006;24:2606-2611. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16763272>.

642. Loughrey M, Trivett M, Lade S, et al. Diagnostic application of Epstein-Barr virus-encoded RNA in situ hybridisation. *Pathology* 2004;36:301-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15370127>.

643. Yap Y-Y, Hassan S, Chan M, et al. Epstein-Barr virus DNA detection in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:986-991. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17547993>.

644. Fakhry C, Lacchetti C, Rooper LM, et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: ASCO Clinical Practice Guideline endorsement of the College of American Pathologists Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:3152-3161. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30188786>.

645. Boscolo-Rizzo P, Schroeder L, Romeo S, Pawlita M. The prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of unknown primary site metastatic to neck lymph nodes: a systematic review. *Clin Exp Metastasis* 2015;32:835-845. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26358913>.

646. Bussu F, Sali M, Gallus R, et al. HPV and EBV infections in neck metastases from occult primary squamous cell carcinoma: another virus-related neoplastic disease in the head and neck region. *Ann Surg Oncol* 2015;22 Suppl 3:S979-984. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26286196>.

647. Frank SJ, Rosenthal DI, Petsuksiri J, et al. Intensity-modulated radiotherapy for cervical node squamous cell carcinoma metastases from

unknown head-and-neck primary site: M. D. Anderson Cancer Center outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1005-1010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20207504>.

648. Svajdler M, Jr., Kaspirkova J, Hadravsky L, et al. Origin of cystic squamous cell carcinoma metastases in head and neck lymph nodes: addition of EBV testing improves diagnostic accuracy. *Pathol Res Pract* 2016;212:524-531. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27013059>.

649. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg* 1986;8:177-184. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3744850>.

650. Bron LP, Traynor SJ, McNeil EB, O'Brien CJ. Primary and metastatic cancer of the parotid: comparison of clinical behavior in 232 cases. *Laryngoscope* 2003;113:1070-1075. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12782825>.

651. Nagliati M, Bolner A, Vanoni V, et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of malignant parotid tumors: a retrospective multicenter study. *Tumori* 2009;95:442-448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19856654>.

652. Garden AS, Weber RS, Morrison WH, et al. The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:619-626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7790247>.

653. Bell RB, Dierks EJ, Homer L, Potter BE. Management and outcome of patients with malignant salivary gland tumors. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:917-928. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16003616>.

654. Copelli C, Bianchi B, Ferrari S, et al. Malignant tumors of intraoral minor salivary glands. *Oral Oncol* 2008;44:658-663. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17996484>.



655. Vander Poorten V, Bradley PJ, Takes RP, et al. Diagnosis and management of parotid carcinoma with a special focus on recent advances in molecular biology. *Head Neck* 2012;34:429-440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21618326>.

656. Timoshchuk MA, Dekker P, Hippe DS, et al. The efficacy of neutron radiation therapy in treating salivary gland malignancies. *Oral Oncol* 2019;88:51-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30616797>.

657. Laramore GE, Krall JM, Griffin TW, et al. Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. Radiation Therapy Oncology Group. Medical Research Council. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:235-240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8407397>.

658. Stannard C, Vernimmen F, Carrara H, et al. Malignant salivary gland tumours: can fast neutron therapy results point the way to carbon ion therapy? *Radiother Oncol* 2013;109:262-268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24044797>.

659. Cederblad L, Johansson S, Enblad G, et al. Cancer of the parotid gland; long-term follow-up. A single centre experience on recurrence and survival. *Acta Oncol* 2009;48:549-555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19140053>.

660. Eppsteiner RW, Fowlkes JW, Anderson CM, et al. Aggressive salivary malignancies at early stage: outcomes and implications for treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2017;126:525-529. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28474964>.

661. Terhaard CH, Lubsen H, Rasch CR, et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:103-111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15629600>.

662. Tanvetyanon T, Qin D, Padhya T, et al. Outcomes of postoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced major salivary gland

carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:687-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19620591>.

663. Skalova A. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary gland origin: an update and expanded morphologic and immunohistochemical spectrum of recently described entity. *Head Neck Pathol* 2013;7 Suppl 1:S30-36. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23821207>.

664. Hanna GJ, Guenette JP, Chau NG, et al. Tipifarnib in recurrent, metastatic HRAS-mutant salivary gland cancer. *Cancer* 2020;126:3972-3981. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32557577>.

665. Williams L, Thompson LD, Seethala RR, et al. Salivary duct carcinoma: the predominance of apocrine morphology, prevalence of histologic variants, and androgen receptor expression. *Am J Surg Pathol* 2015;39:705-713. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25871467>.

666. Udager AM, Chiosea SI. Salivary duct carcinoma: an update on morphologic mimics and diagnostic use of androgen receptor immunohistochemistry. *Head Neck Pathol* 2017;11:288-294. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28321773>.

667. Simpson RH. Salivary duct carcinoma: new developments--morphological variants including pure in situ high grade lesions; proposed molecular classification. *Head Neck Pathol* 2013;7 Suppl 1:S48-58. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23821208>.

668. Fan CY, Wang J, Barnes EL. Expression of androgen receptor and prostatic specific markers in salivary duct carcinoma: an immunohistochemical analysis of 13 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2000;24:579-586. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757407/>.

669. Schmitt NC, Kang H, Sharma A. Salivary duct carcinoma: an aggressive salivary gland malignancy with opportunities for targeted therapy. *Oral Oncol* 2017;74:40-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29103750>.



670. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.
671. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol* 2019;30:325-331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30624546>.
672. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.
673. Boon E, van Boxtel W, Buter J, et al. Androgen deprivation therapy for androgen receptor-positive advanced salivary duct carcinoma: a nationwide case series of 35 patients in the Netherlands. *Head Neck* 2018;40:605-613. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29272069>.
674. Yamamoto N, Minami S, Fujii M. Clinicopathologic study of salivary duct carcinoma and the efficacy of androgen deprivation therapy. *Am J Otolaryngol* 2014;35:731-735. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25087467>.
675. Fushimi C, Tada Y, Takahashi H, et al. A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. *Ann Oncol* 2018;29:979-984. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29211833>.
676. Gilbert MR, Sharma A, Schmitt NC, et al. A 20-year review of 75 cases of salivary duct carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;142:489-495. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26939990>.
677. Thorpe LM, Schrock AB, Erlich RL, et al. Significant and durable clinical benefit from trastuzumab in 2 patients with HER2-amplified salivary gland cancer and a review of the literature. *Head Neck* 2017;39:E40-e44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28006087>.
678. Correa TS, Matos GDR, Segura M, Dos Anjos CH. Second-line treatment of HER2-positive salivary gland tumor: ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) after progression on trastuzumab. *Case Rep Oncol* 2018;11:252-257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29867432>.
679. Jhaveri KL, Wang XV, Makker V, et al. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-amplified tumors excluding breast and gastric/gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinomas: results from the NCI-MATCH trial (EAY131) subprotocol Q. *Ann Oncol* 2019;30:1821-1830. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31504139>.
680. Takahashi H, Tada Y, Saotome T, et al. Phase II trial of trastuzumab and docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive salivary duct carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37:125-134. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30452336>.
681. Kurzrock R, Bowles DW, Kang H, et al. Targeted therapy for advanced salivary gland carcinoma based on molecular profiling: results from MyPathway, a phase IIa multiple basket study. *Ann Oncol* 2020;31:412-421. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32067683>.
682. Bando H, Kinoshita I, Modi S, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-expressing salivary duct carcinoma: subgroup analysis of two phase 1 studies. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39:6079-6079. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.6079.
683. Licitra L, Cavina R, Grandi C, et al. Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced salivary gland carcinoma. A phase II trial of 22 patients. *Ann Oncol* 1996;7:640-642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8879381>.
684. Airoidi M, Pedani F, Succo G, et al. Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with



recurrent salivary gland malignancies. *Cancer* 2001;91:541-547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11169936>.

685. Nakano K, Sato Y, Sasaki T, et al. Combination chemotherapy of carboplatin and paclitaxel for advanced/metastatic salivary gland carcinoma patients: differences in responses by different pathological diagnoses. *Acta Otolaryngol* 2016;136:948-951. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27094013>.

686. Laurie SA, Siu LL, Winkquist E, et al. A phase 2 study of platinum and gemcitabine in patients with advanced salivary gland cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *Cancer* 2010;116:362-368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19924794>.

687. Gilbert J, Li Y, Pinto HA, et al. Phase II trial of taxol in salivary gland malignancies (E1394): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Head Neck* 2006;28:197-204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16470745>.

688. Locati LD, Cavalieri S, Bergamini C, et al. Phase II trial with axitinib in recurrent and/or metastatic salivary gland cancers of the upper aerodigestive tract. *Head Neck* 2019;41:3670-3676. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31355973>.

689. Thomson DJ, Silva P, Denton K, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced salivary adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2015;37:182-187. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24346857>.

690. Chau NG, Hotte SJ, Chen EX, et al. A phase II study of sunitinib in recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma (ACC) of the salivary glands: current progress and challenges in evaluating molecularly targeted agents in ACC. *Ann Oncol* 2012;23:1562-1570. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22080184>.

691. Keam B, Kim SB, Shin SH, et al. Phase 2 study of dovitinib in patients with metastatic or unresectable adenoid cystic carcinoma. *Cancer* 2015;121:2612-2617. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25903089>.

692. Tchekmedyan V, Sherman EJ, Dunn L, et al. Phase II study of lenvatinib in patients with progressive, recurrent or metastatic adenoid cystic carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1529-1537. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30939095>.

693. Locati LD, Galbiati D, Calareso G, et al. Patients with adenoid cystic carcinomas of the salivary glands treated with lenvatinib: activity and quality of life. *Cancer* 2020;126:1888-1894. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32031693>.

694. Marcus DM, Marcus RP, Prabhu RS, et al. Rising incidence of mucosal melanoma of the head and neck in the United States. *J Skin Cancer* 2012;2012:231693. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23251803>.

695. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer* 2005;103:1000-1007. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15651058>.

696. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998;83:1664-1678. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9781962>.

697. Bachar G, Loh KS, O'Sullivan B, et al. Mucosal melanomas of the head and neck: experience of the Princess Margaret Hospital. *Head Neck* 2008;30:1325-1331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18704964>.

698. McLean N, Tighiouart M, Muller S. Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma. *Oral Oncol* 2008;44:1039-1046. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18396446>.

699. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002;24:247-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11891956>.



700. Meleti M, Leemans CR, de Bree R, et al. Head and neck mucosal melanoma: experience with 42 patients, with emphasis on the role of postoperative radiotherapy. *Head Neck* 2008;30:1543-1551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18704960>.

701. Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:795-798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7960981>.

702. Agrawal S, Kane JM, 3rd, Guadagnolo BA, et al. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009;115:5836-5844. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19701906>.

703. Douglas CM, Malik T, Swindell R, et al. Mucosal melanoma of the head and neck: radiotherapy or surgery? *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;39:385-392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643003>.

704. Gavriel H, McArthur G, Sizeland A, Henderson M. Review: mucosal melanoma of the head and neck. *Melanoma Res* 2011;21:257-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21540752>.

705. Temam S, Mamelle G, Marandas P, et al. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer* 2005;103:313-319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15578718>.

706. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:589-597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575589>.

707. Moore ES, Martin H. Melanoma of the upper respiratory tract and oral cavity. *Cancer* 1955;8:1167-1176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13270234>.

708. Moreno MA, Roberts DB, Kupferman ME, et al. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer* 2010;116:2215-2223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20198705>.

709. Benlyazid A, Thariat J, Temam S, et al. Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a GETTEC study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:1219-1225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21173371>.

710. Saigal K, Weed DT, Reis IM, et al. Mucosal melanomas of the head and neck: the role of postoperative radiation therapy. *ISRN Oncol* 2012;2012:785131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22577582>.

711. Owens JM, Roberts DB, Myers JN. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:864-868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12925346>.

712. Gilligan D, Slevin NJ. Radical radiotherapy for 28 cases of mucosal melanoma in the nasal cavity and sinuses. *Br J Radiol* 1991;64:1147-1150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1773274>.

713. Shibuya H, Takeda M, Matsumoto S, et al. The efficacy of radiation therapy for a malignant melanoma in the mucosa of the upper jaw: an analytic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:35-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8416880>.

714. Wada H, Nemoto K, Ogawa Y, et al. A multi-institutional retrospective analysis of external radiotherapy for mucosal melanoma of the head and neck in Northern Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:495-500. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15145168>.

715. Bonnen MD, Ballo MT, Myers JN, et al. Elective radiotherapy provides regional control for patients with cutaneous melanoma of the head and neck. *Cancer* 2004;100:383-389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14716775>.



716. Ballo MT, Bonnen MD, Garden AS, et al. Adjuvant irradiation for cervical lymph node metastases from melanoma. *Cancer* 2003;97:1789-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655537>.

717. Wu AJ, Gomez J, Zhung JE, et al. Radiotherapy after surgical resection for head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol* 2010;33:281-285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823070>.

718. Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, et al. Avoiding severe toxicity from combined BRAF inhibitor and radiation treatment: consensus guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:632-646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27131079>.

719. Seetharamu N, Ott PA, Pavlick AC. Mucosal melanomas: a case-based review of the literature. *Oncologist* 2010;15:772-781. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20571149>.

720. Narasimhan K, Kucuk O, Lin HS, et al. Sinonasal mucosal melanoma: a 13-year experience at a single institution. *Skull Base* 2009;19:255-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20046593>.

721. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al. Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2017;35:226-235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28056206>.

722. Hamid O, Robert C, Ribas A, et al. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. *Br J Cancer* 2018;119:670-674. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30202085>.

723. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2022;40:127-137. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34818112>.

724. Shoushtari AN, Munhoz RR, Kuk D, et al. The efficacy of anti-PD-1 agents in acral and mucosal melanoma. *Cancer* 2016;122:3354-3362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27533633>.

725. Klemen ND, Wang M, Rubinstein JC, et al. Survival after checkpoint inhibitors for metastatic acral, mucosal and uveal melanoma. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32209601>.

726. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol* 2013;31:3182-3190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775962>.

727. Guo J, Si L, Kong Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol* 2011;29:2904-2909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21690468>.

728. Carvajal RD, Spencer SA, Lydiatt W. Mucosal melanoma: a clinically and biologically unique disease entity. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:345-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393195>.

729. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 2011;305:2327-2334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642685>.

730. Torres-Cabala CA, Wang WL, Trent J, et al. Correlation between KIT expression and KIT mutation in melanoma: a study of 173 cases with emphasis on the acral-lentiginous/mucosal type. *Mod Pathol* 2009;22:1446-1456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19718013>.

731. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4340-4346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908931>.



732. Turri-Zanoni M, Medicina D, Lombardi D, et al. Sinonasal mucosal melanoma: Molecular profile and therapeutic implications from a series of 32 cases. *Head Neck* 2013;35:1066-1077. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22791410>.

733. Newell F, Kong Y, Wilmott JS, et al. Whole-genome landscape of mucosal melanoma reveals diverse drivers and therapeutic targets. *Nat Commun* 2019;10:3163. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31320640>.

734. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, et al. DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing): a phase III trial—ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol* 2021;39:356154-356154.

Available at:

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.36_suppl.356154.

735. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824-1835. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28891423>.

736. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:643-654. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33857412>.

737. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:522-530. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25840693>.

738. Lian B, Si L, Cui C, et al. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN-alpha2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *Clin Cancer Res* 2013;19:4488-4498. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23833309>.