



National Comprehensive  
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

# 头颈癌

版本 1.2020 — 2020 年 2 月 12 日

[NCCN Guidelines for Patients®](#)

[NCCN.org](#)

继续



**\*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

**David Adelstein, 医学博士 †**  
Case Comprehensive Cancer Center/  
University Hospitals Seidman Cancer Center and  
Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

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

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

**Justine Y. Bruce, 医学博士 †**  
University of Wisconsin  
Carbone Cancer Center

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

**Jimmy J. Caudell, 医学博士, 博士 §**  
Moffitt Cancer Center

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

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

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

NCCN 感谢下述小组委员会成员对《影像学原则  
(IMG-A)》的发展做出的贡献

**Yoshimi Anzai, 医学博士, 公共卫生硕士 φ**  
Huntsman Cancer Institute at  
the University of Utah

**Moon Fenton, 医学博士, 博士 †**  
The University of Tennessee  
Health Science Center

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

**Thomas Galloway, 医学博士 §**  
Fox Chase Cancer Center

**Maura L. Gillison, 医学博士, PhD †**  
The University of 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 of Utah

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

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

**Ellie Maghami, 医学博士 ¶ §**  
City of 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 of Northwestern University

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

**John A. Ridge, 医学博士, 博士 ¶**  
Fox Chase Cancer Center

**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

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

**Randal S. Weber, 医学博士 ¶**  
The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center

**Gregory Weinstein, 医学博士 ¶**  
Abramson Cancer Center  
at the University of Pennsylvania

**Matthew Witek, 医学博士 §**  
University of Wisconsin  
Carbone Cancer Center

**Frank Worden, 医学博士 †**  
University of Michigan  
Rogel 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**  
**Susan Darlow, 博士**

φ 诊断放射学  
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

继续



### [NCCN 头颈癌小组成员](#) [指南更新概要](#)

#### [多学科团队及支援服务 \(第一团队\)](#)

[唇 \(粘膜\) 癌 \(LIP-1\)](#)

[口腔癌 \(OR-1\)](#)

[口咽癌 \(ORPH-1\)](#)

• [p16- 阴性 \(ORPH-2\)](#)

• [p16 \(HPV\)- 阳性 \(ORPHPV-1\)](#)

[下咽癌 \(HYPO-1\)](#)

[鼻咽癌 \(NASO-1\)](#)

[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 \(ADV-1\)](#)

[复发性 / 持续性极晚期头颈癌 \(ADV-3\)](#)

[隐性原发 \(OCC-1\)](#)

[唾液腺肿瘤 \(SALI-1\)](#)

[黏膜黑色素瘤 \(MM-1\)](#)

[随访建议 \(FOLL-A\)](#)

[影像学原则 \(PROS-B\)](#)

[手术原则 \(SURG-A\)](#)

[辐射技术 \(RAD-A\)](#)

[全身治疗原则 \(SYST-A\)](#)

[营养原则：管理和支持性护理 \(NUTR-A\)](#)

[牙科评估与管理原则 \(DENT-A\)](#)

[分期 \(ST-1\)](#)

**临床试验：** 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。

若要在线查找 NCCN 成员机构进行的临床试验，[请单击此处](#)：

[nccn.org/clinical\\_trials/member\\_institutions.html](http://nccn.org/clinical_trials/member_institutions.html).

**NCCN 对证据和共识的分类：** 所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

请参见 [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。如需参考或应用 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。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。©2020。



从 2019 年 3 月起, NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers (2020.1 版) 的更新内容包括:

### 总体更改

- 对于整个算法中建议使用成像的地方, 在其脚注中添加了“影像学原则”链接。
- 对于建议进行活检的诸多部位, 添加了脚注: 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。
- 在建议进行生育 / 生殖咨询处添加脚注: 见 [NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult \(AYA\) Oncology](#) 中的生育和生殖内分泌考虑。
- 修改脚注 a: 病史和体检 (H&P) 应包括吸烟历史的记录和数量 (每年吸烟的包数)。根据临床需要而进行的戒烟咨询。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, 和资源, 吸烟者可以参考 [NCCN Guidelines for Smoking Cessation 中的患者 / 医疗服务提供者戒烟资源](#)。和 [www.smokefree.gov](http://www.smokefree.gov)。
- 修改每个患病部位的诊断检查结果, 以保持一致性。包括营养评估、言语和吞咽评估、戒烟咨询和临床需要的生育 / 生殖咨询建议 (如适用)。
- 在整个指南的脚注中, 将“近切缘”视为不良特征添加 (如适用)。

### ORPH-3

- 治疗中的改良切除选择: 原发部位切除术和同侧或双侧颈清扫

### ORPHPV-1

- 完成切除术后, 对于有阳性切缘的患者, RT 从 2B 类变为 2A 类。

### ORPHPV-2

- 从同步全身治疗 / RT 选项中删除“仅限 T2”。对于 T1-2、N1 (单个淋巴结 ≤ 3 cm) 和 p16 (HPV) 阳性的患者, 这是一种 2B 类选择。

### ORPHPV-3

- 新增脚注: 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。(ORPHPV-4 同样适用)

### NASO-2

- 在对 T1-4, N0-3, M1 疾病进行铂类化疗后, 在寡转移性部位增加局部治疗。

### NASO-A

- 从选项和脚注中删除 3D 适形 RT: 对于鼻咽癌, 建议采用 IMRT (首选) 或 3D 适形 RT...

### GLOT-6

- 在对 T4a、N0-3 疾病进行手术后, 对于具有其他风险特征的患者, 删除了以下选项: 对高选择性患者的观察。
- 删除脚注: 术后观察到的良好 T4a 患者的良好风险特征有: 惰性病理组织学形态: 鳞状细胞癌、疣状癌的乳头状变异; 广泛阴性切缘, 颈部 pN0, 尤其是无神经周围浸润或淋巴血管浸润的中央室 (VI 区); 低肿瘤体积疾病, 且显微喉外延伸至喉骨架外, 广泛阴性边缘; pN0, Broders 分类法 I-II 区, 声门下延伸 <1 cm。

### GLOT-A (1/2)

- 对于 T1、N0 增加 RT 剂量: 50 Gy (3.12 Gy/ 分次) 至 52 Gy (3.28 Gy/ 分次)
  - ▶ 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.

### SUPRA-5

- 放疗 (RT) 修订标准: 对于身体不适合接受全身治疗 / RT 的患者, 进行根治性放疗

### ETHM-3

- 新增脚注 p: 首程 RT 是治疗微小残留鳞状细胞癌的一种选择。

待续

更新



### [ETHM-A](#)

修改了 RT 选项：对于上颌窦或副鼻窦 / 筛窦肿瘤，建议采用 IMRT (首选) 或 3D 适形 RT / 质子治疗，以尽可能减少对关键结构的剂量。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。(MAXI-A 同样适用)

### [MAXI-1](#)

- 为 T4b、N0-3 的治疗添加了链接，包括鳞状细胞癌、腺癌、小唾液腺肿瘤、感觉母细胞瘤和未分化癌。(MAXI-3 同样适用)

### [ADV-1](#)

- [PS 0-1, 修订选项: 采用全身诱导疗法 \(如果之前没有采用过\) ...](#)
- [PS 2: 修改选项: 根治性放疗或同步全身治疗 / RT](#) PS 0-1, 修订选项: 采用全身诱导疗法 (如果之前没有采用过) ... PS 2: 修改选项: 根治性放疗或同步全身治疗 / RT

### [ADV-3](#)

- 将“诱导化疗 (第 3 类)”改为“联合全身治疗 (第 3 类)”

### [OCC-3](#)

- 新增脚注 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 阳性隐性原发肿瘤的治疗。

### [OCC-4](#)

- 在脚注 f 中，用 OCC-A 的链接替换 SURG-A 的链接。

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

- 修改后的 RT 建议：当靶点为口咽咽轴时，建议采用 IMRT 或 3D 适形 RT，以尽量减少 ... [OCC-A 同样适用 (2/2)]

### [SALI-4](#)

- 用全身治疗原则 (SYST-A) 链接取代了远处转移全身治疗，链接中列出了所有选项。

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

- 本页已经过重大修改。

### [IMG-A](#)

- 本页已经过重大修改。增加了 IMG-A 新章节，标题为“影像学原则”

### [SURG-A \(1/9\)](#)

- [颈部转移性鳞状细胞癌](#)
  - ▶ 第 3 条补充最后一行：可以考虑舌扁桃体切除术。

### [SURG-A \(3/9\)](#)

- 修改了第 8 条：对于喉部肿瘤，将由外科医生和患者决定进行全喉切除术还是喉咽保守性手术 (如经口切除术、半喉切除术、声门上喉切除术)，但应 ...

### [SURG-A \(4/9\)](#)

- 补充的最后一行：为了提高效率并实现肿瘤学和重建目标，建议采用“两个团队”方法。

### [RAD-A \(2/6\)](#)

- IMRT、PBT 和分次
  - ▶ 新增条目：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：

### [SYST-A \(1/6\)](#)

- 修改第 3 条：因为相关毒性问题，不推荐在顺铂诱导化疗后进行高剂量、每三周一次的顺铂放化疗。
- 修改第 4 条：在诱导化疗后，有多个方案可用于治疗中的放射治疗部分，包括仅放疗，尤其是对于诱导化疗完全有效的患者来说。选择还包括放射治疗加每周给予卡铂或西妥昔单抗。
- 方案表已重组，以包括主要根治性治疗方案的“NCCN 首选分类”。
- 术后全身治疗 / RT：如果顺铂不适用并且有切缘阳性和 / 或结外扩散，则增加无水多西他赛 / 西妥昔单抗 (2B 类)，并将其作为某些情况下的有效选择。

待续

更新





### **SYST-A (2/6)**

- 复发性、不可切除或转移性非鼻咽癌的首选治疗方案（一线）
  - ▶ 帕博利珠单抗 / 铂（顺铂或卡铂）/5-FU 从 2A 类改为 1 类。
  - ▶ 帕博利珠单抗（用于表达 PD-L1 [CPS ≥ 1] 的肿瘤），如果 CPS>20，则添加 1 类。
- 包括复发 / 不可切除 / 转移性唾液腺肿瘤的选择（之前在 SALI-4 中列出）。
  - ▶ 包括顺铂 / 阿霉素 / 环磷酰胺（2B 类）和顺铂 / 长春瑞滨，将其作为其他推荐的唾液腺肿瘤化疗选择。
  - ▶ 增加乐伐替尼（2B 类），将其作为某些情况下治疗腺样囊性癌的有效选择。

### **SYST-A (3/6)**

- 将吉西他滨 / 顺铂（1 类）添加到首选诱导 / 序贯全身治疗选择中。
- 阐明了无水多西他赛 / 顺铂 /5-FU 诱导 / 序贯全身治疗选择的“剂量调整”。
- 在其他推荐的治疗复发性、不可切除或转移性鼻咽癌的一线治疗方案中加入吉西他滨 / 卡铂。

### **SYST-A (4/6) 至 SYST-A (6/6)**

- 参考文献已更新。

### **NUTR-A**

- 添加苯海拉明 / 利多卡因 / 抗酸漱口水选项，将其临床应用于口腔粘膜炎疼痛。
  - ▶ 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.



## 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：

- 一般医疗保健
- 疼痛和症状管理  
(见 [NCCN Guidelines for Adult Cancer Pain](#))
- 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  
(见 [NCCN Guidelines for Smoking Cessation](#))
- 言语和吞咽疗法
- 听力学
- 气管切开术护理
- 伤口管理
- 抑郁症评估与管理  
(见 [NCCN Guidelines for Distress Management](#))
- 社会工作与案例管理
- 支持治疗  
(见 [NCCN Guidelines for Palliative Care](#))

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。

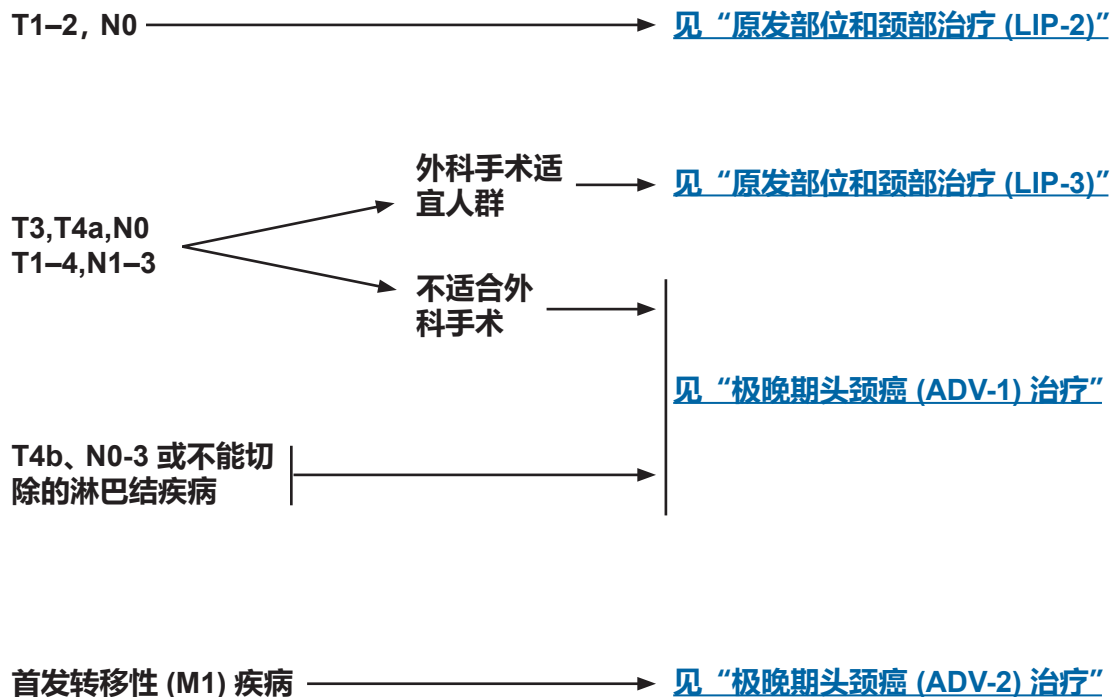


检查

临床分期

- 病史和体检 (H&P)<sup>a,b</sup>, 包括完整的头颈检查; 临床需要的镜检和 / 或纤维镜检查
- 活检<sup>c</sup>
- 根据临床需要进行
  - ▶ 胸部 CT (有或无造影增强)<sup>c,d</sup>
  - ▶ 考虑 FDG PET/CT<sup>d</sup>
  - ▶ 口外环口放射摄影<sup>d</sup>
  - ▶ 原发部位和颈部造影增强 CT 和 / 或 MRI<sup>d</sup>
  - ▶ 前驱麻醉研究
  - ▶ 牙科评估<sup>e</sup>
  - ▶ 营养、言语和吞咽评估 / 治疗<sup>f</sup>
  - ▶ 戒烟咨询<sup>a</sup>
  - ▶ 生育 / 生殖咨询<sup>g</sup>

根据指征进行多学科咨询



<sup>a</sup> 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, 请参考 [NCCN Guidelines for Smoking Cessation](#) 中的“患者 / 医疗服务提供者戒烟资源”。

<sup>b</sup> 抑郁症筛查 (见 [NCCN Guidelines for Distress Management](#))。

<sup>c</sup> 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。

<sup>d</sup> 见 [“影像学原则 \(IMG-A\)”](#)。

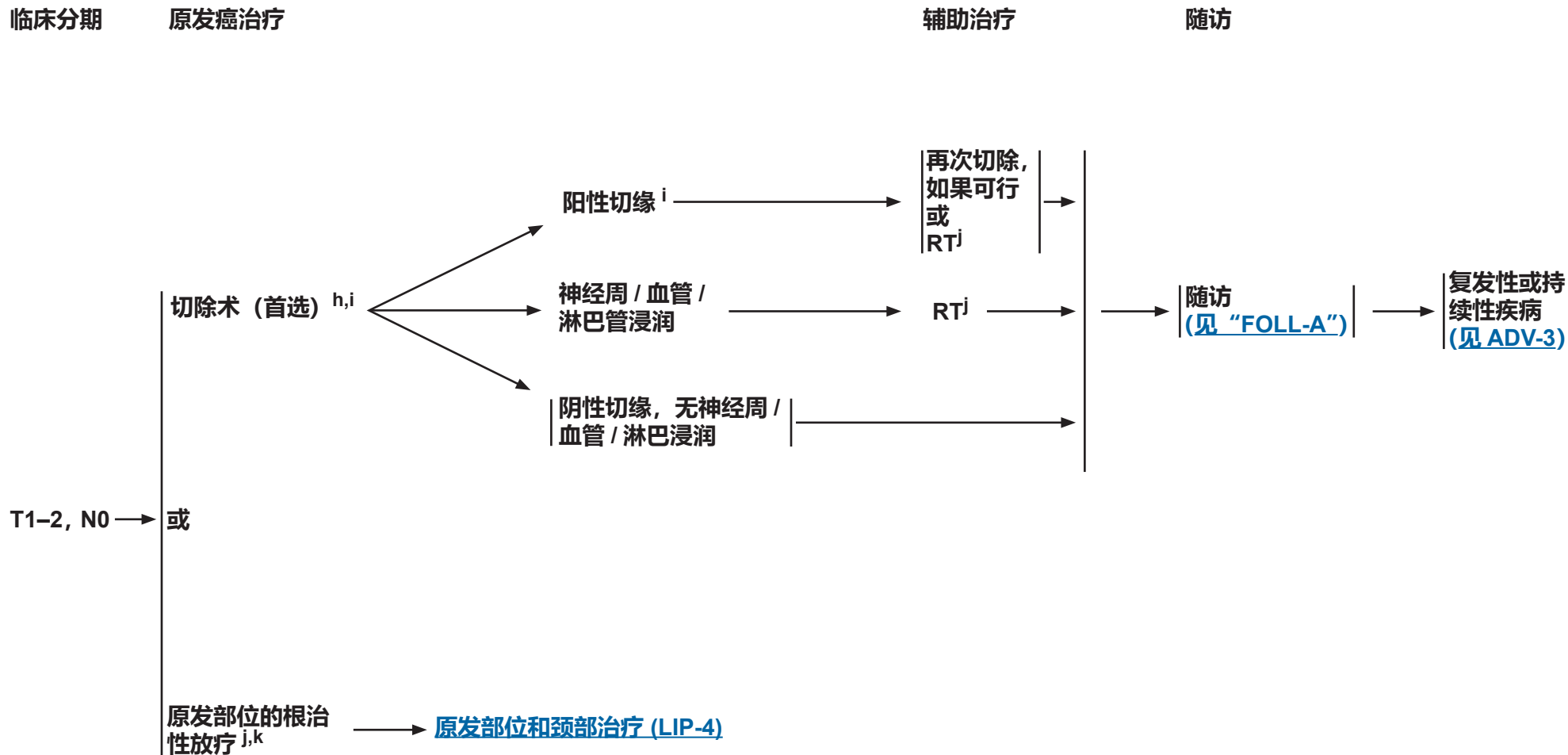
<sup>e</sup> 见 [“牙科评估与管理原则 \(DENT-A\)”](#)。

<sup>f</sup> 见 [“营养原则: 管理和支持性护理 \(NUTR-A\)”](#)。

<sup>g</sup> 见 [NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult \(AYA\) Oncology](#) 中的生育和生殖内分泌考虑。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: 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。





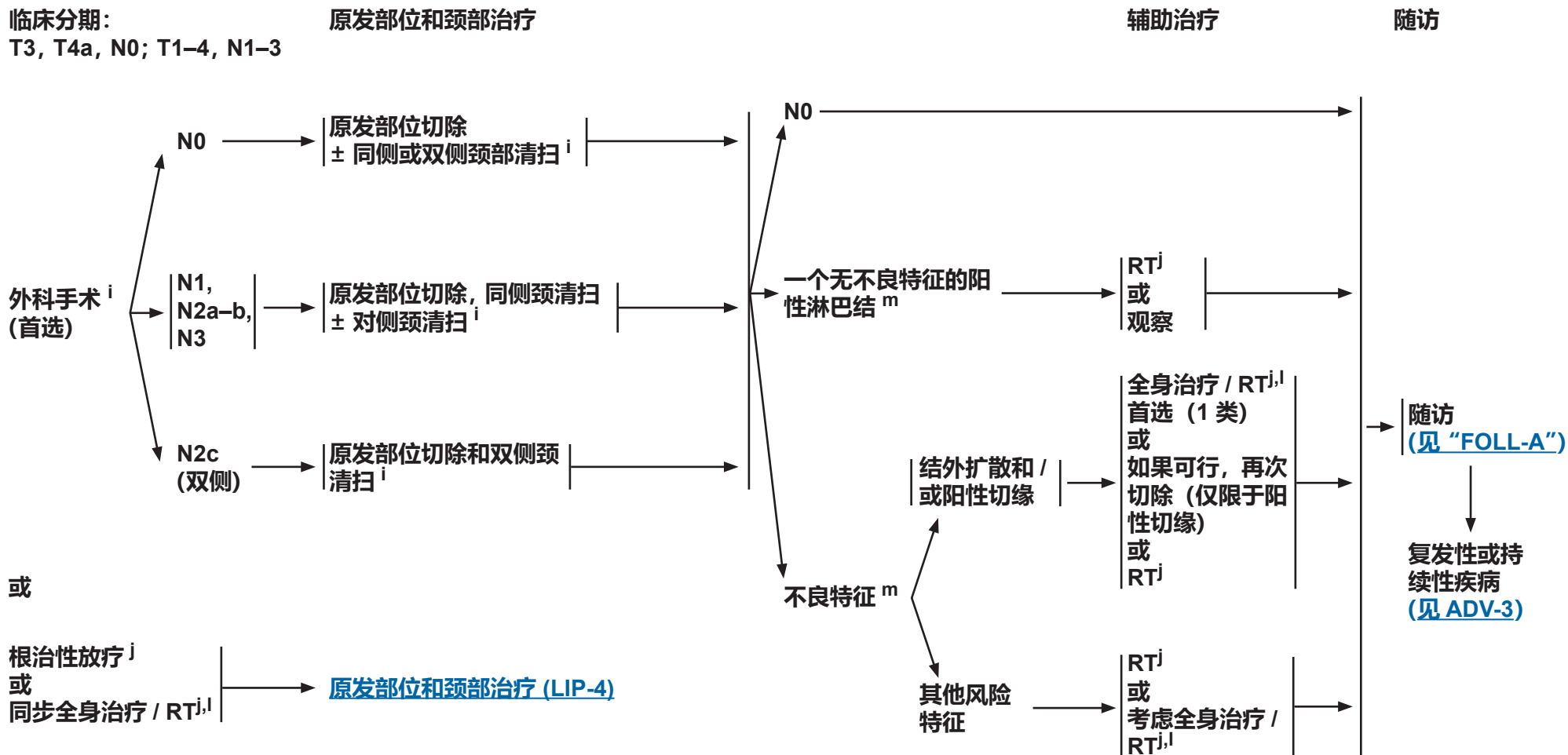
<sup>h</sup> 不建议选择性颈清扫术。

<sup>i</sup> 见 "手术原则 (SURG-A)"。

<sup>j</sup> 见 "放射治疗原则 (LIP-A)"。

<sup>k</sup> 对于 T1-2, N0, 不建议颈部选择性治疗。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
 临床试验: 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。



<sup>i</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>j</sup> 见“放射治疗原则 (LIP-A)”。

<sup>l</sup> 请参见全身治疗原则 (SYST-A)。

<sup>m</sup> 不良特征: 结外扩散, pT3 或 pT4 原发, 阳性切缘, 近切缘, 多个阳性淋巴结, 或神经周 / 淋巴管 / 血管浸润。

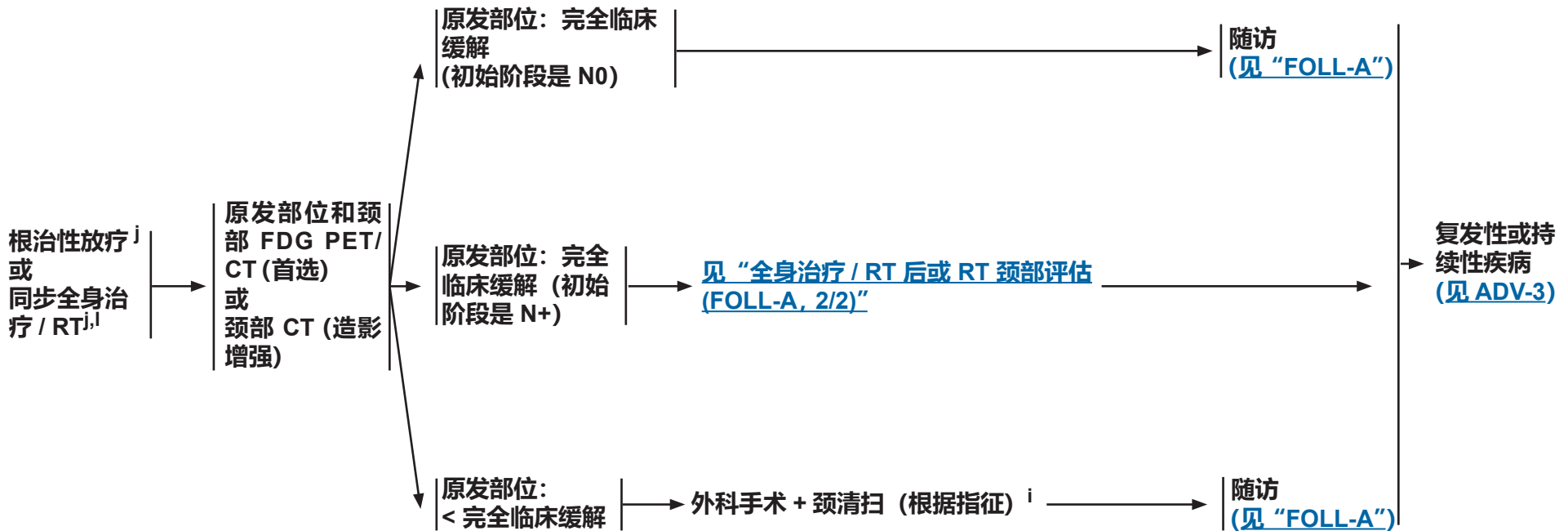
注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



临床分期:  
T3, T4a, N0; T1-4, N1-3

原发部位和颈部治疗

随访



<sup>i</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。  
<sup>j</sup> 见“放射治疗原则 (LIP-A)”。  
<sup>l</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: 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。

放射治疗原则<sup>1</sup>

## 根治性:

## 单独放疗

## • 规划靶体积 (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)

- ◊ 66 Gy (2.0 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<sup>2</sup>

- ▶ 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)<sup>3</sup>

• 外照射 RT (EBRT) ± 近距离放疗<sup>4,5</sup>

## • 近距离放疗

- ▶ 针对特定病例考虑间质近距离放射疗法。<sup>4,5</sup>

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

- 如果与 50 Gy EBRT 联合使用, 则考虑 LDR 增加 20-35 Gy; 如果作为唯一治疗使用 LDR, 则考虑于几天内增加 60-70 Gy

- ◊ 高剂量率 (HDR) 近距离放疗:

- 如果与 40-50 Gy EBRT 联合使用, 则考虑 HDR 增加 21 Gy (3 Gy/ 分次); 如果作为唯一治疗使用 HDR, 则考虑增加 45-60 Gy (3-6 Gy/ 分次)

建议采用调强放疗 (IMRT) 或 3D 适形 RT。

<sup>1</sup> 见“放射技术 (RAD-A)”和“讨论”。

<sup>2</sup> 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。

<sup>3</sup> 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)。

<sup>4</sup> 近距离放疗应在中心进行, 中心应具备与此方法相关的专业知识。(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.)

<sup>5</sup> EBRT 和近距离放疗之间的间隔应尽可能短 (1-2 周), 具体取决于急性毒性的恢复。HDR 分次之间的间隔至少应为 6 小时。

同步全身治疗 / RT: <sup>6,7</sup>

## • 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)<sup>3</sup>

## 术后:

- 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 (见 LIP-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)<sup>3</sup>

- 对于 T1-T2 简单病变, 术后按非黑色素瘤性皮肤癌行 RT 治疗。

见 [NCCN Guidelines for Non-Melanoma Skin Cancers](#)。

<sup>6</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>7</sup> 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 /m<sup>2</sup> 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; 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: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: 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。



颊粘膜、口底、前舌、牙槽嵴、磨牙后三角、硬腭

检查

- 病史和体检 (H&P)<sup>a,b</sup> 包括完整的头颈检查; 临床需要的镜检和纤维镜检查
- 活检<sup>c</sup>
- 根据临床指征进行:
  - ▶ 胸部 CT (有或无造影增强)<sup>d</sup>
  - ▶ 原发部位和颈部造影增强 CT 和 / 或 MRI
  - ▶ 考虑 FDG PET/CT<sup>d,e</sup>
  - ▶ 麻醉下内镜检查 (EUA)
  - ▶ 前驱麻醉研究
  - ▶ 牙科 / 修复评估, <sup>f</sup> 包括全景 X 线照相或无造影增强牙科 CT<sup>d</sup>
  - ▶ 营养、言语和吞咽评估 / 治疗<sup>g</sup>
  - ▶ 戒烟咨询<sup>a</sup>
  - ▶ 生育 / 生殖咨询<sup>h</sup>
- 根据指征进行多学科咨询

临床分期

T1-2, N0

见“原发部位和颈部治疗 (OR-2)”

T3,N0

T1-3,N1-3

见“原发部位和颈部治疗 (OR-3)”

T4a, N0-3

T4b, N0-3  
或  
不能切除的淋巴结疾病  
或  
不适合外科手术

见“极晚期头颈癌 (ADV-1) 治疗”

转移性 (M1) 疾病  
有首发症状时

见“极晚期头颈癌 (ADV-2) 治疗”

<sup>a</sup> 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, 请参考 [NCCN Guidelines for Smoking Cessation](#) 中的“患者 / 医疗服务提供者戒烟资源”。

<sup>b</sup> 抑郁症筛查 (见 [NCCN Guidelines for Distress Management](#))。

<sup>c</sup> 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。

<sup>d</sup> 见“影像学原则 (IMG-A)”。

<sup>e</sup> 见“讨论”。

<sup>f</sup> 见“牙科评估与管理原则 (DENT-A)”。

<sup>g</sup> 见“营养原则”: 管理和支持性护理 (NUTR-A)”。

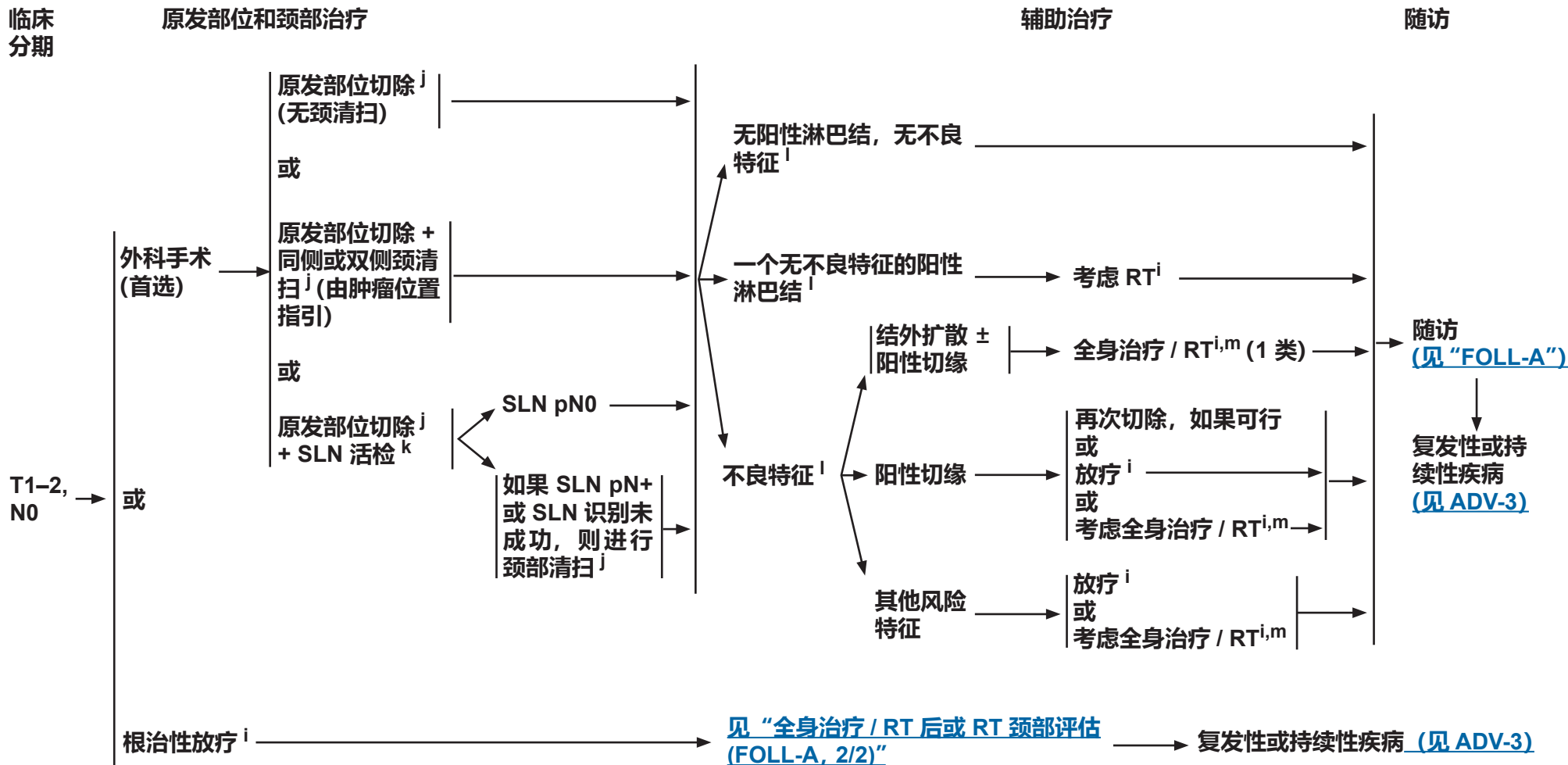
<sup>h</sup> 见 [NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult \(AYA\) Oncology](#) 中的生育和生殖内分泌考虑。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: 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。





颊粘膜、口底、前舌、牙槽嵴、磨牙后三角、硬腭



<sup>i</sup> 放射治疗原则 (OR-A)。

<sup>j</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>k</sup> 见“前哨淋巴结活检外科手术原理 (SURG-A, 7/9)”。

<sup>l</sup> 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 (见“讨论”)。

<sup>m</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: 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。



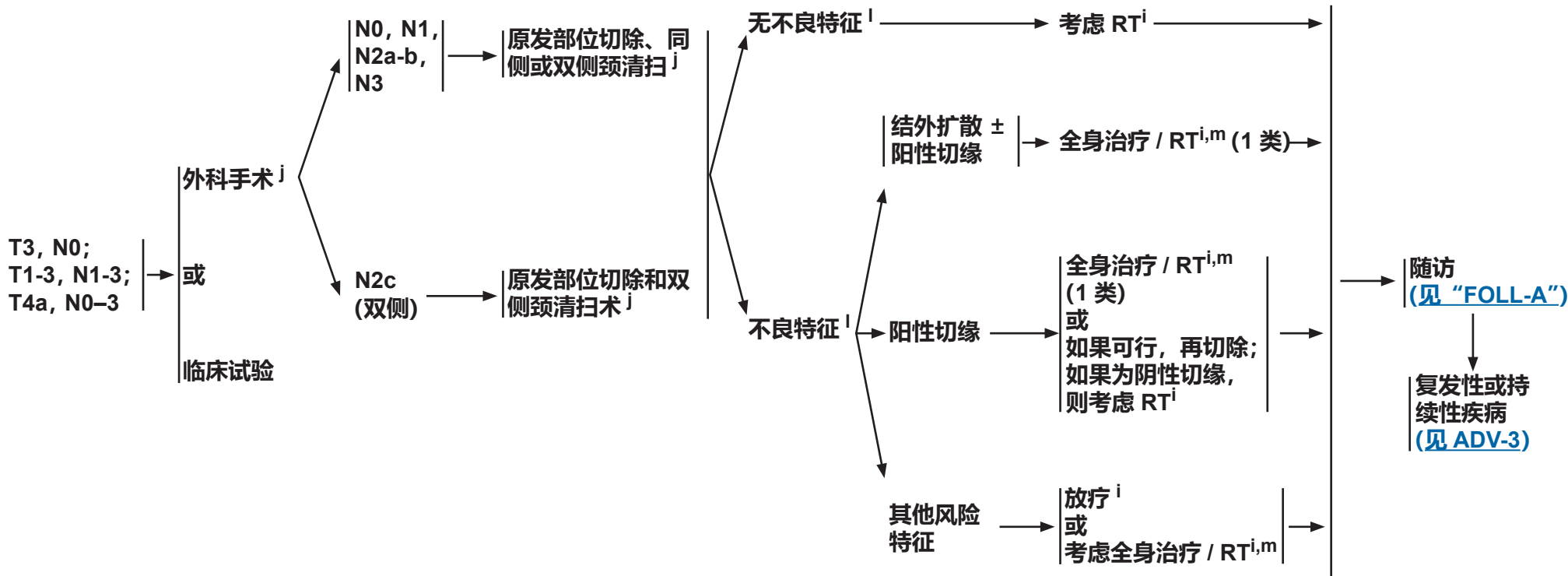
颊粘膜、口底、前舌、牙槽嵴、磨牙后三角、硬腭

临床分期

原发部位和颈部治疗

辅助治疗

随访



<sup>i</sup> 见“放射治疗原则 (NHODG-D)”。

<sup>j</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>l</sup> 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 (见“讨论”)。

<sup>m</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

放射治疗原则<sup>1</sup>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<sup>2</sup>

– 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：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)<sup>3</sup>

## • 近距离放疗

▶ 针对特定病例考虑间质近距离放射疗法。<sup>4,5</sup>

◇ LDR 近距离放疗 (0.4-0.5 Gy/ 小时)：

– 如果与 50 Gy EBRT 联合使用，则考虑 LDR 增加 20-35 Gy；如果单独使用 LDR，则考虑于几天内增加 60-70 Gy。

◇ HDR 近距离放疗：

– 如果与 40-50 Gy EBRT 联合使用，则考虑 HDR 增加 21 Gy (3 Gy/ 分次)；如果作为唯一治疗使用 HDR，则考虑增加 45-60 Gy (3-6 Gy/ 分次)

对于不能切除的疾病，见“[ADV-1](#)”。

建议采用 IMRT 或 3D 适形 RT。

<sup>1</sup> 见“[放射技术 \(RAD-A\)](#)”和“[讨论](#)”。

<sup>2</sup> 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。

<sup>3</sup> 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）。

<sup>4</sup> 近距离放疗应在中心进行，中心应具备与此方法相关的专业知识。（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, Ardiel JM, Hale-Meder C, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. Radiother Oncol 2009;91:150-156.）

<sup>5</sup> EBRT 和近距离放疗之间的间隔应尽可能短（1-2 周），具体取决于急性毒性的恢复。HDR 分次之间的间隔至少应为 6 小时。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。



## 放射治疗原则<sup>1</sup>

### 术后：

RT 或同步全身治疗 / RT<sup>6-10</sup>

• 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（见 [OR-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)<sup>3</sup>

建议采用 IMRT 或 3D 适形 RT。

<sup>1</sup> 见 [“放射技术 \(RAD-A\)”](#) 和 [“讨论”](#)。

<sup>3</sup> 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）。

<sup>6</sup> 见 [“全身治疗原则 \(SYST-A\)”](#)。

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

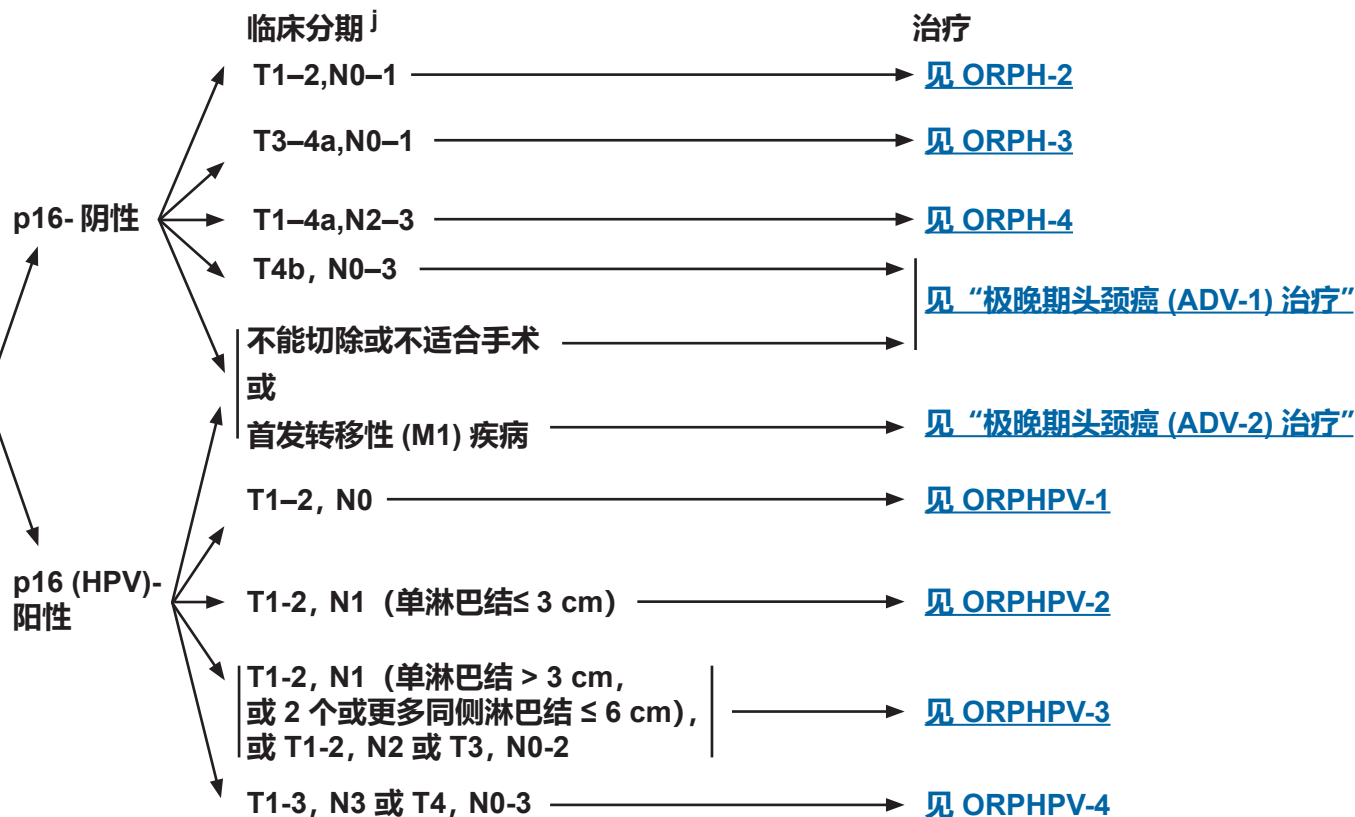
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



舌底 / 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)<sup>a</sup>
- 病史和体检 (H&P)<sup>b,c</sup> 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)<sup>d</sup>
- 原发部位和颈部造影增强 CT 和 / 或 MRI<sup>e</sup>
- 根据临床指征进行:
  - ▶ 内镜下 EUA<sup>f</sup>
  - ▶ 前驱麻醉研究
  - ▶ FDG PET/CT<sup>e</sup>
  - ▶ 胸部 CT<sup>e</sup> (有或无造影增强)
  - ▶ 牙科评估<sup>g</sup>, 包括全景 X 线照相
  - ▶ 营养、言语和吞咽评估 / 治疗和听力图<sup>h</sup>
  - ▶ 戒烟咨询<sup>b</sup>
  - ▶ 生育 / 生殖咨询<sup>i</sup>

根据临床指征进行多学科咨询



<sup>a</sup> 见 “p16 检测和 HPV 状态 (ORPH-B)”。

<sup>b</sup> 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, 请参考 [NCCN Guidelines for Smoking Cessation](#) 中的 “患者 / 医疗服务提供者戒烟资源”。

<sup>c</sup> 抑郁症筛查 (见 [NCCN Guidelines for Distress Management](#))。

<sup>d</sup> 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。

<sup>e</sup> 见 “影像学原则 (IMG-A)”。

<sup>f</sup> 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。见 “外科手术管理原则 (SURG-A)”。

<sup>g</sup> 见 “牙科评估与管理原则 (DENT-A)”。

<sup>h</sup> 见 “营养原则: 管理和支持性护理 (NUTR-A)”。

<sup>i</sup> 见 [NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult \(AYA\) Oncology](#) 中的生育和生殖内分泌考虑。

<sup>j</sup> 临床分期定义考虑了新的第 8 版 AJCC 口咽癌分析, 也参考了在先前的口咽癌治疗临床试验中使用的分期标准。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: 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。





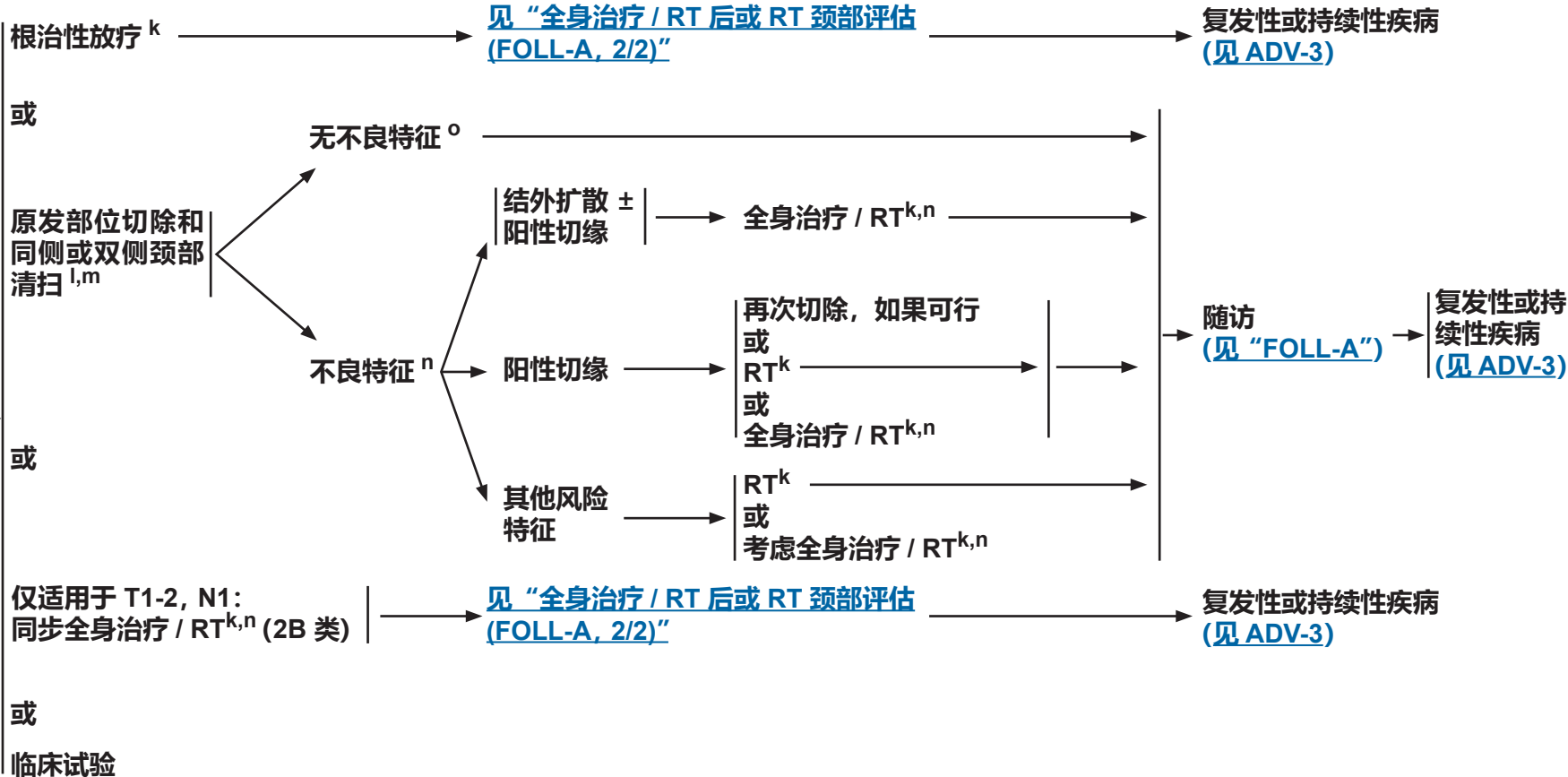
舌底 / 扁桃体 / 咽后壁 / 软腭

临床分期

p16- 阴性  
T1-2, N0-1

原发部位和颈部治疗

辅助治疗



<sup>k</sup> 见“放射治疗原则 (ORPH-A)”。

<sup>l</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>m</sup> 对于舌底、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。

<sup>n</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>o</sup> 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 (见“讨论”)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

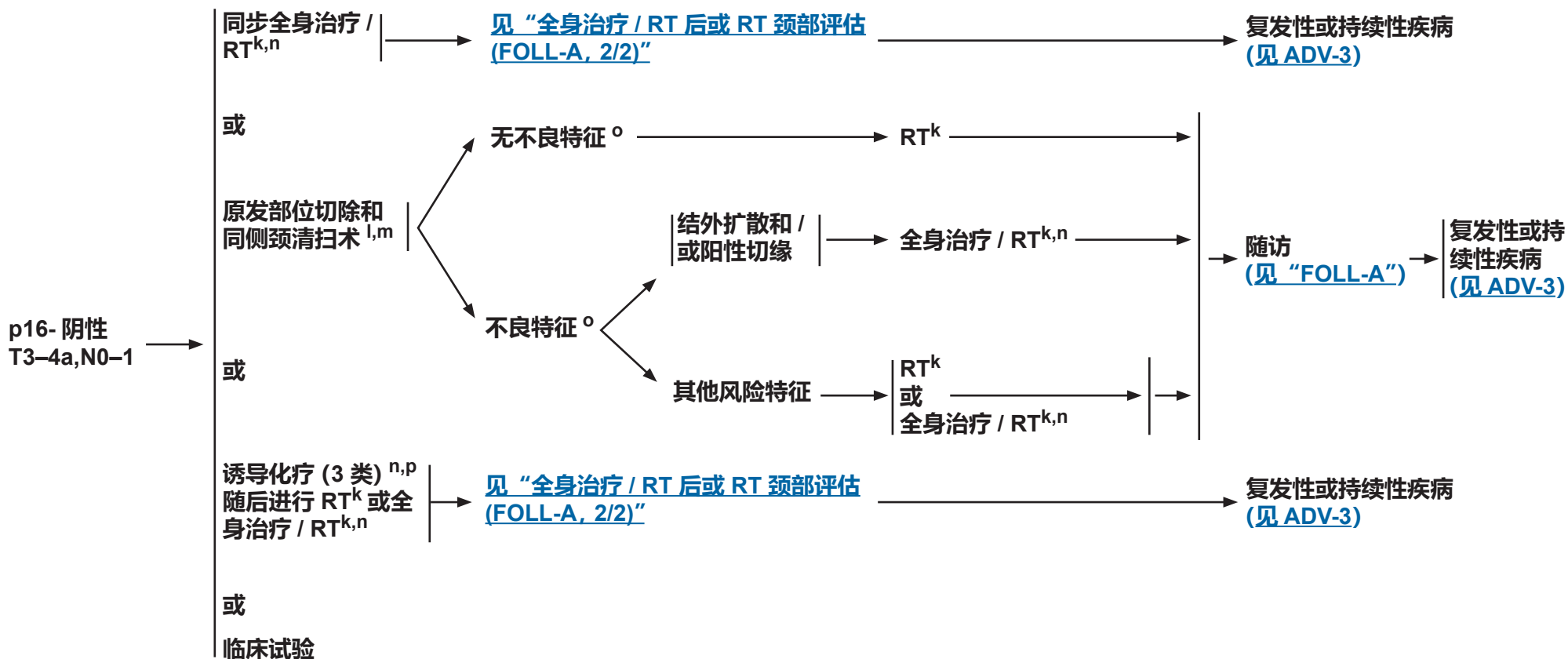


舌底 / 扁桃体 / 咽后壁 / 软腭

临床  
分期

原发部位和颈部治疗

辅助治疗



<sup>k</sup> 见 “放射治疗原则 (ORPH-A)”。

<sup>l</sup> 见 “手术原则 (SURG-A)”。

<sup>m</sup> 对于舌底、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。

<sup>n</sup> 见 “全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>o</sup> 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 (见 “讨论”)。

<sup>p</sup> 见关于诱导化疗的 “讨论”。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

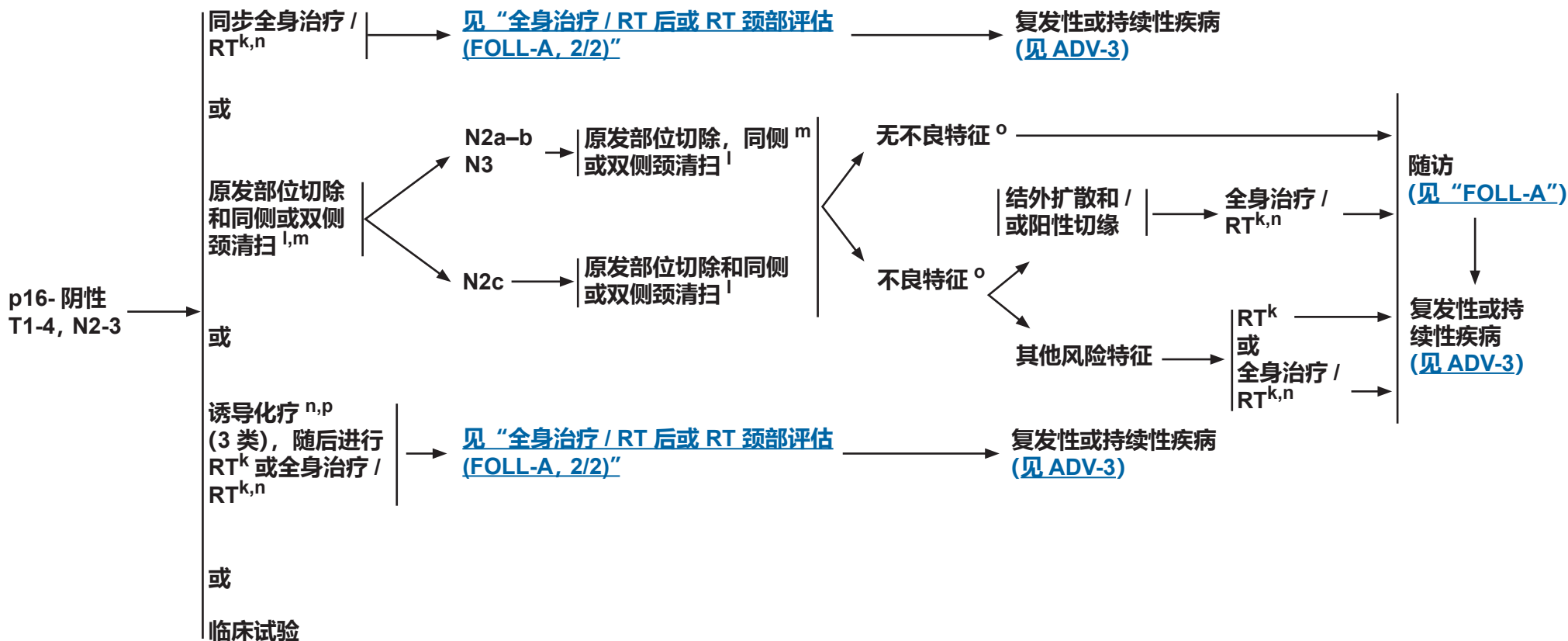


### 舌底 / 扁桃体 / 咽后壁 / 软腭

临床分期

原发部位和颈部治疗

辅助治疗



<sup>k</sup> 见“放射治疗原则 (ORPH-A)”。

<sup>l</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>m</sup> 对于舌底、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。

<sup>n</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>o</sup> 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 (见“讨论”)。

<sup>p</sup> 见关于诱导化疗的“讨论”。

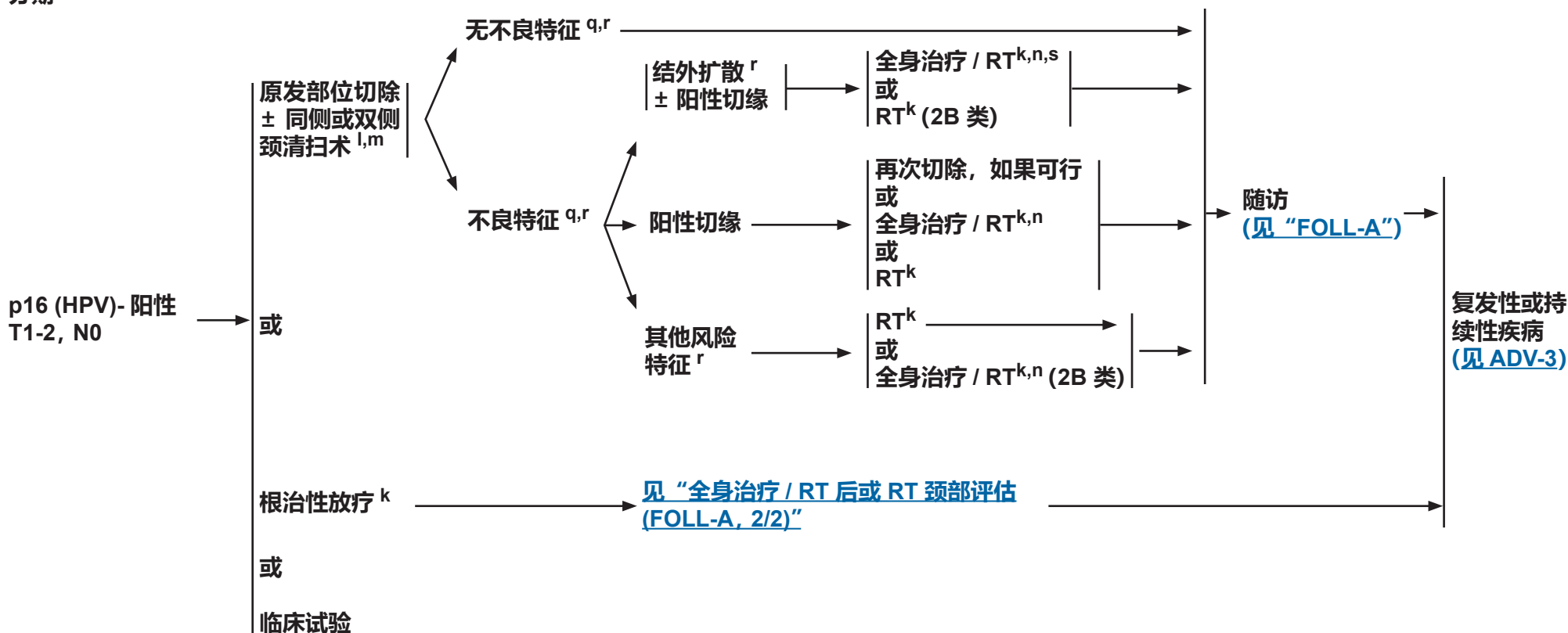
注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



舌底 / 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



<sup>k</sup> 见“放射治疗原则 (ORPH-A)”。

<sup>l</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>m</sup> 对于舌底、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。

<sup>n</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>q</sup> 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)。

<sup>r</sup> 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 (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。

<sup>s</sup> 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。

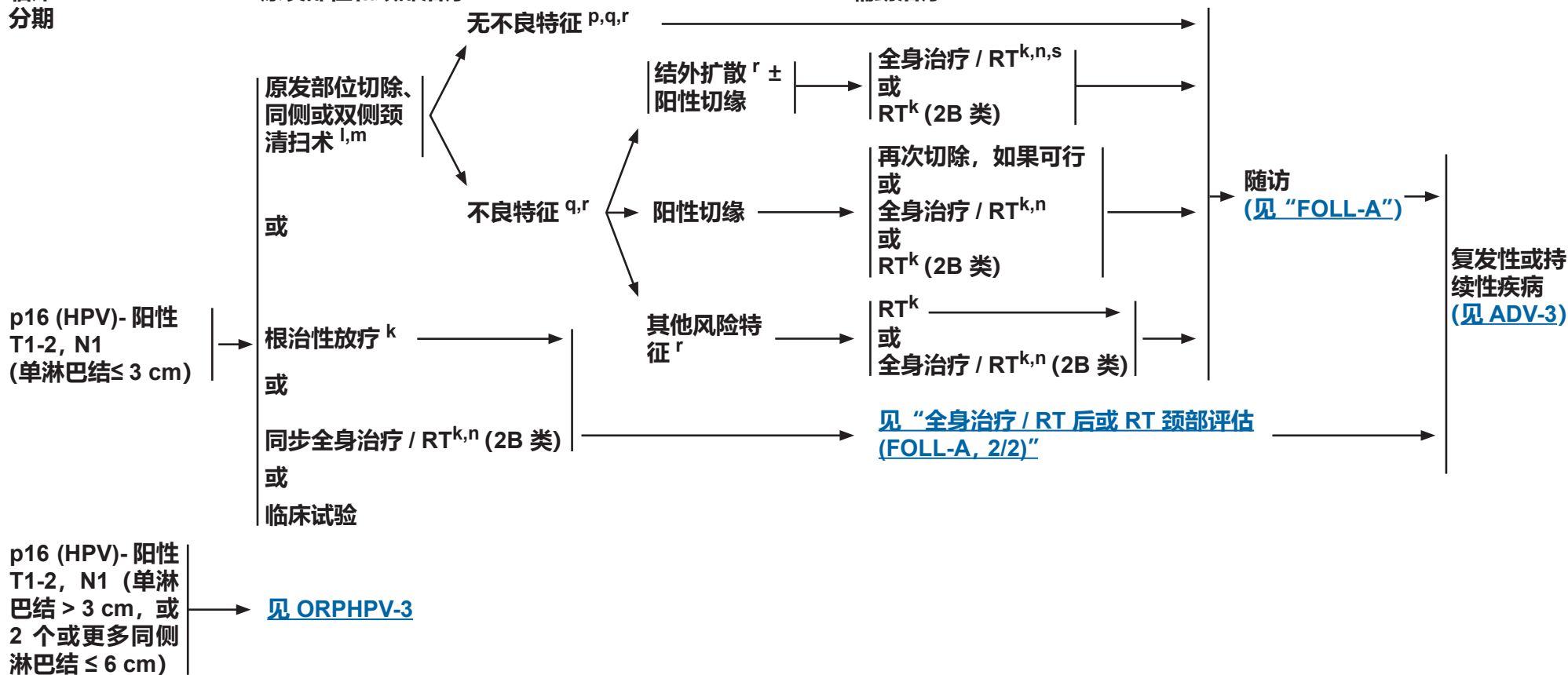
注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



舌底 / 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



<sup>k</sup> 见“放射治疗原则 (ORPH-A)”。

<sup>l</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>m</sup> 对于舌底、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。

<sup>n</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>q</sup> 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)。

<sup>r</sup> 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 (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。

<sup>s</sup> 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。



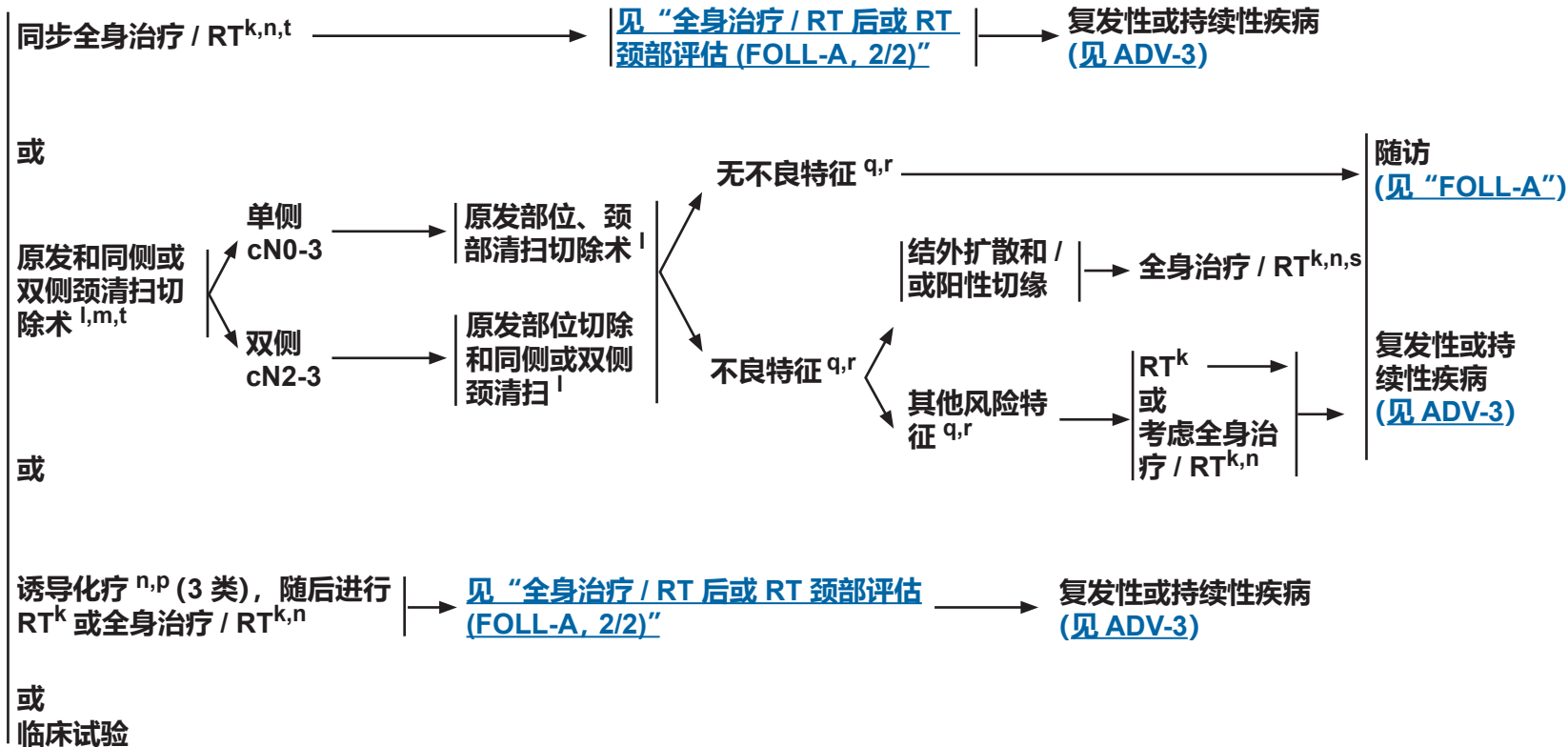


舌底 / 扁桃体 / 咽后壁 / 软腭  
临床分期

原发部位和颈部治疗

辅助治疗

p16 (HPV)- 阳性  
T1-2, N1 (单淋巴结 > 3 cm, 或 2 个或更多同侧淋巴结 ≤ 6 cm),  
或  
T1-2, N2  
或  
T3, N0-2



<sup>k</sup> 见 “放射治疗原则 (ORPH-A)”。

<sup>l</sup> 见 “手术原则 (SURG-A)”。

<sup>m</sup> 对于舌底、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。

<sup>n</sup> 见 “全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>p</sup> 见关于诱导化疗的 “讨论”。

<sup>q</sup> 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)。

<sup>r</sup> 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 (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。

<sup>s</sup> 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。

<sup>t</sup> 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。

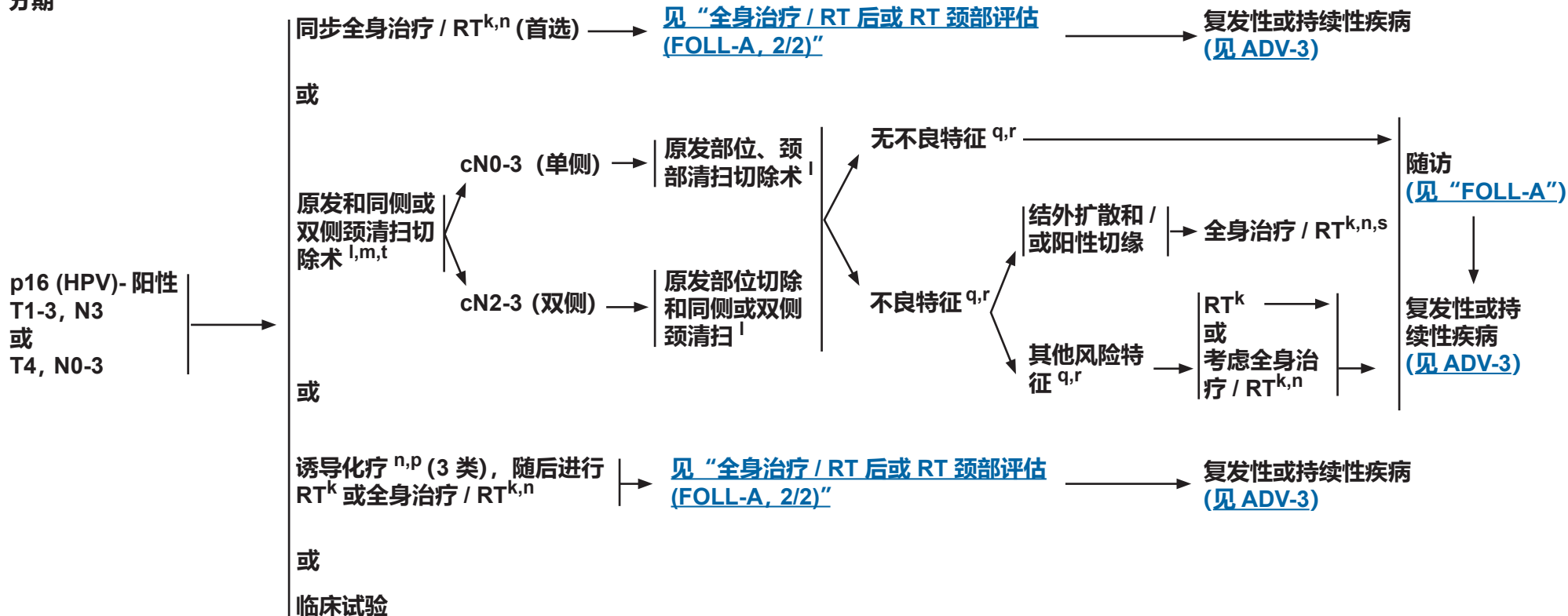
注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



舌底 / 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



<sup>k</sup> 见“放射治疗原则 (ORPH-A)”。

<sup>l</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>m</sup> 对于舌底、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。

<sup>n</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>p</sup> 见关于诱导化疗的“讨论”。

<sup>q</sup> 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)。

<sup>r</sup> 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 (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。

<sup>s</sup> 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。

<sup>t</sup> 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

**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<sup>2</sup>
- 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)
- 69.96 Gy (2.12 Gy/ 分次)，周一到周五每天进行，持续 6 到 7 周<sup>3</sup>

- ▶ 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)<sup>4</sup>

- 去强化治疗是热门研究领域，几项已发表的 II 期研究表明，通过减少放射治疗的剂量，有望延长无进展生存率。

**放射治疗原则<sup>1</sup>****同步全身治疗 / RT：<sup>5,6</sup>**

## • 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)<sup>4</sup>

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。

<sup>1</sup> 见“放射技术 (RAD-A)”和“讨论”。

<sup>2</sup> 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。

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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)。

<sup>5</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>6</sup> 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/m<sup>2</sup> 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；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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。



## 放射治疗原则<sup>1</sup>

术后：

RT 或同步全身治疗 / RT<sup>7-11</sup>

- 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（见 [ORPH-3](#) 上的脚注 1）

◇ 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)<sup>4</sup>

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。

<sup>1</sup> 见 [“放射技术 \(RAD-A\)”](#) 和 [“讨论”](#)。

<sup>4</sup> 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)。

<sup>7</sup> 见 [“全身治疗原则 \(SYST-A\)”](#)。

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。



## HPV 介导的口咽癌 P16 检测原则

- P16 的表达与 HPV 的状态和预后密切相关，且广泛应用于临床。
- 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。<sup>1-3</sup> 其他检测，包括通过 PCR 和原位杂交 (ISH) 检测 HPV。<sup>1,3</sup>
- IHC 染色对 p16 和 PCR 检测的敏感性较高，但对 ISH 的特异性最高。<sup>3</sup>
- 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。<sup>3-6</sup>
- 借助 FNA 获得充足的 HPV 检测病理材料<sup>6,7</sup>
- 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。<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Jordan RC, Lingen MW, Perez-Ordenez 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.

<sup>2</sup>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.

<sup>3</sup>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.

<sup>4</sup>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.

<sup>5</sup>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.

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

<sup>7</sup>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.

<sup>8</sup>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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。





检查

- 病史和体检 (H&P)<sup>a,b</sup> 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<sup>c</sup>
- 原发部位和颈部造影增强 CT/MRI<sup>d</sup>
- 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)<sup>d</sup>
  - ▶ 考虑 FDG PET/CT<sup>d</sup>
  - ▶ 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<sup>e</sup>
  - ▶ 营养、言语和吞咽评估 / 治疗和听力图<sup>f</sup>
  - ▶ 戒烟咨询<sup>a</sup>
  - ▶ 生育 / 生殖咨询<sup>g</sup>

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)

晚期癌症需要 (可采用)  
全喉切除术

T4b, N0-3  
或  
不能切除的淋巴结疾病  
或  
不适合外科手术

转移性 (M1) 疾病  
有首发症状时

T1-3, N0-3

T4a, N0-3

[见“原发部位和颈部治疗 \(HYPO-2\)”](#)

[见“原发部位和颈部治疗 \(HYPO-3\)”](#)

[见“原发部位和颈部治疗 \(HYPO-5\)”](#)

[见“极晚期头颈癌 \(ADV-1\) 治疗”](#)

[见“极晚期头颈癌 \(ADV-2\) 治疗”](#)

<sup>a</sup> 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, 请参考 [NCCN Guidelines for Smoking Cessation](#) 中的“患者 / 医疗服务提供者戒烟资源”。

<sup>b</sup> 抑郁症筛查 (见 [NCCN Guidelines for Distress Management](#))。

<sup>c</sup> 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。

<sup>d</sup> 见 [“影像学原则 \(IMG-A\)”](#)。

<sup>e</sup> 见 [“牙科评估与管理原则 \(DENT-A\)”](#)。

<sup>f</sup> 见 [“营养原则: 管理和支持性护理 \(NUTR-A\)”](#)。

<sup>g</sup> 见 [NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult \(AYA\) Oncology](#) 中的生育和生殖内分泌考虑。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: 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。

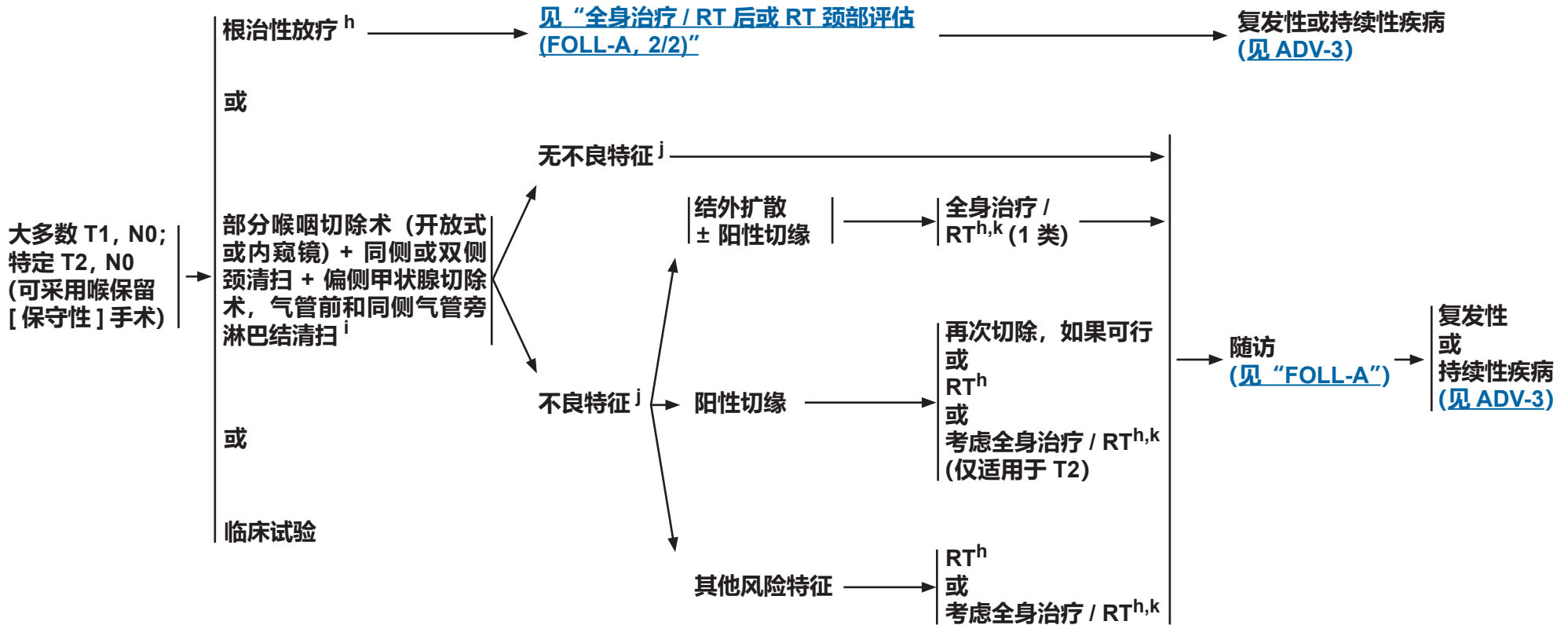




临床  
分期

原发部位和颈部治疗

辅助治疗



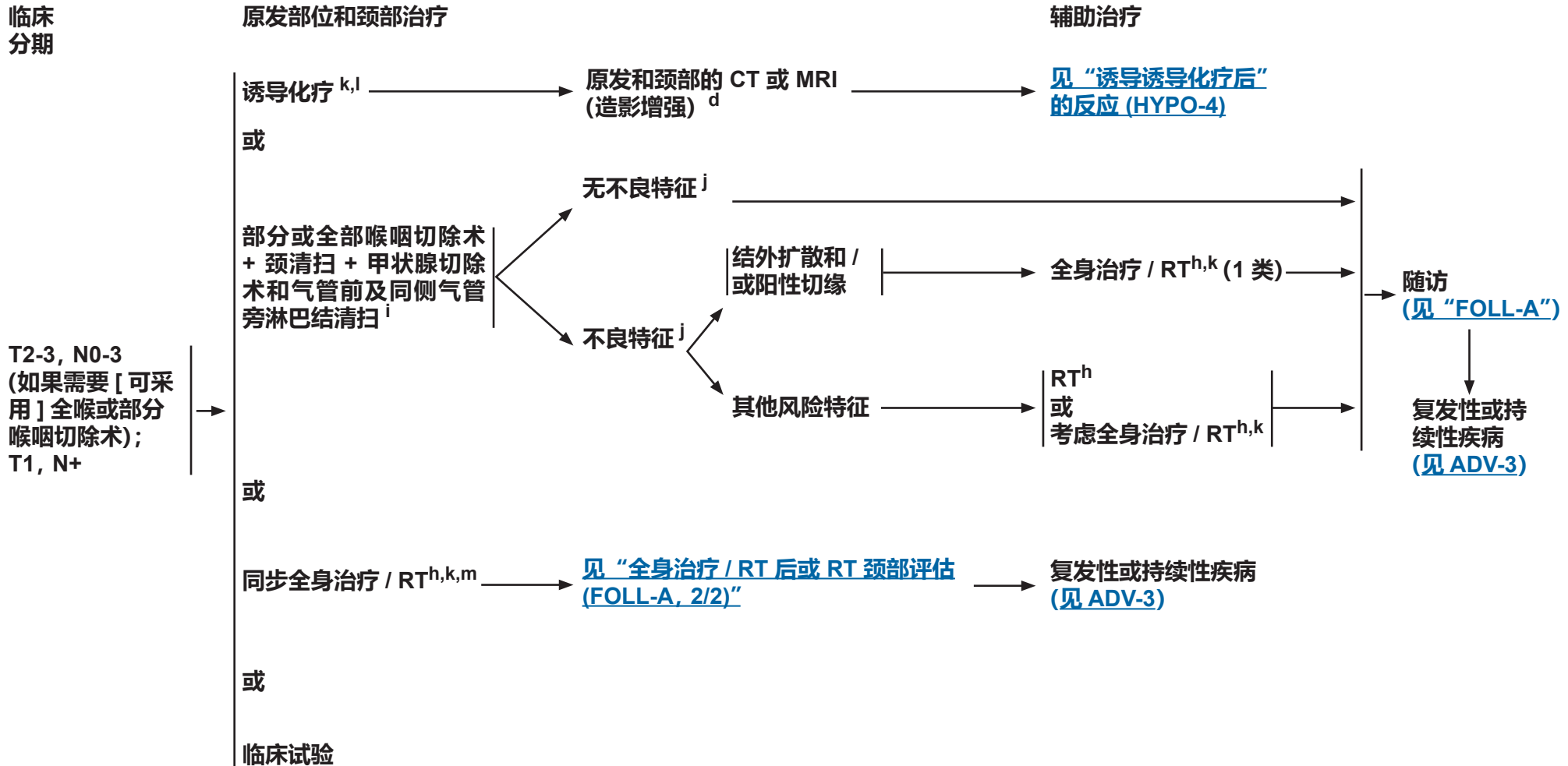
<sup>h</sup> 见“放射治疗原则 (HYPO-A)”。

<sup>i</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>j</sup> 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 (见“讨论”)。

<sup>k</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。



<sup>d</sup> 见“影像学原则 (IMG-A)”。

<sup>h</sup> 见“放射治疗原则 (HYPO-A)”。

<sup>i</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>j</sup> 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 (见“讨论”)。

<sup>k</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>l</sup> 在随机临床试验中，在 2 或 3 个周期后进行反应评估。

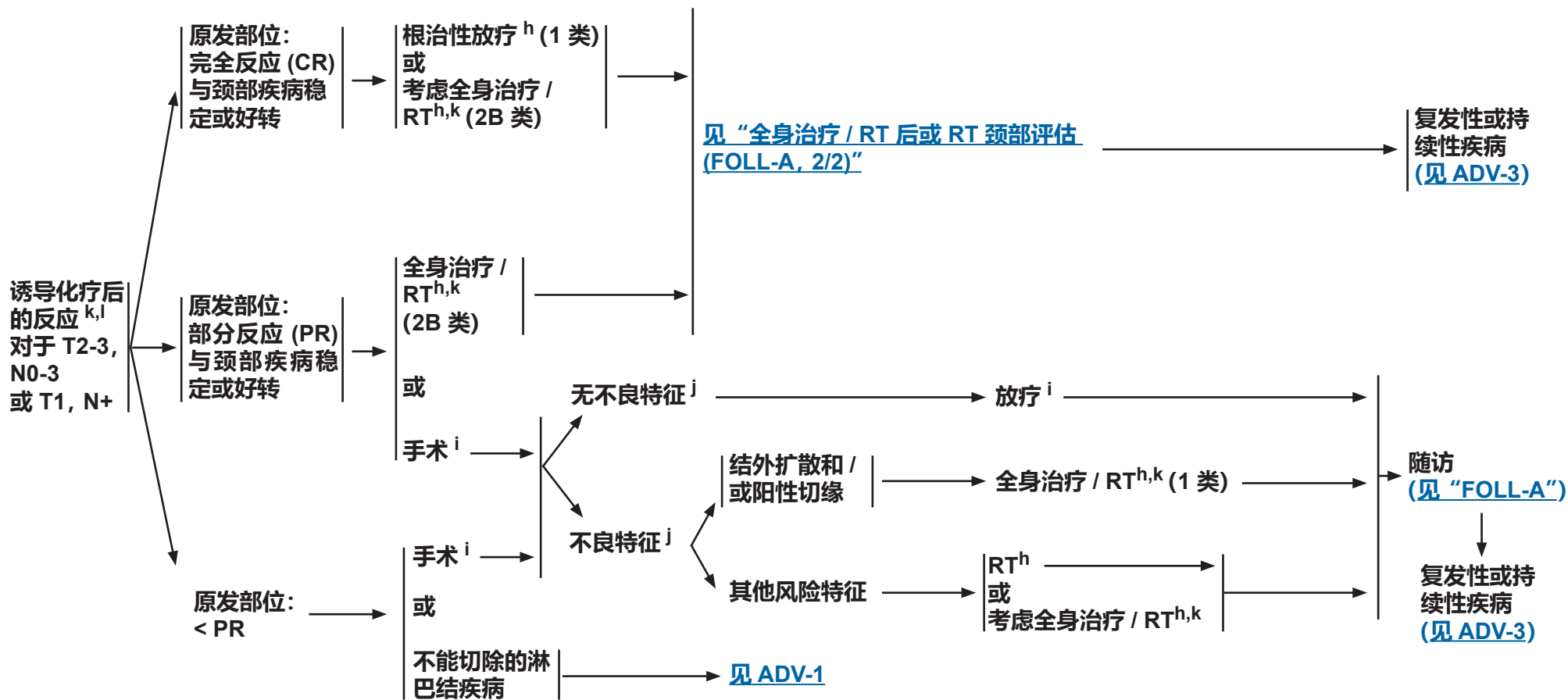
<sup>m</sup> 当采用同步全身治疗 / RT 时，首选药物是顺铂 (1 类)。见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。



疗效评估

辅助治疗



<sup>h</sup> 见“放射治疗原则 (HYPO-A)”。

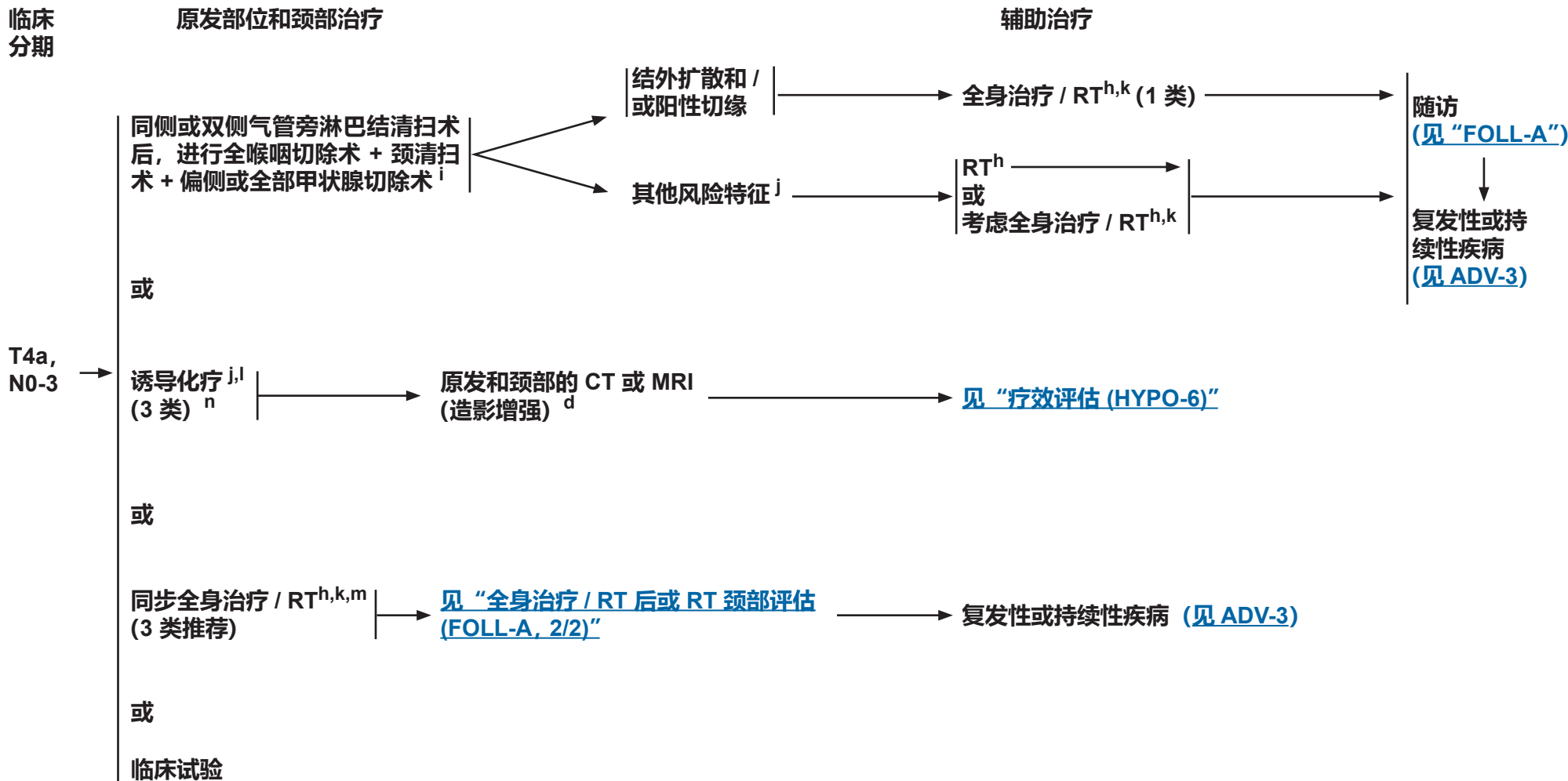
<sup>i</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>j</sup> 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 (见“讨论”)。

<sup>k</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>l</sup> 在随机临床试验中，在 2 或 3 个周期后进行反应评估。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。



<sup>d</sup> 见“影像学原则 (IMG-A)”。

<sup>h</sup> 见“放射治疗原则 (HYPO-A)”。

<sup>i</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>j</sup> 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 (见“讨论”)。

<sup>k</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>l</sup> 在随机临床试验中，在 2 或 3 个周期后进行反应评估。

<sup>m</sup> 当采用同步全身治疗 / RT 时，首选药物是顺铂 (1类)。见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

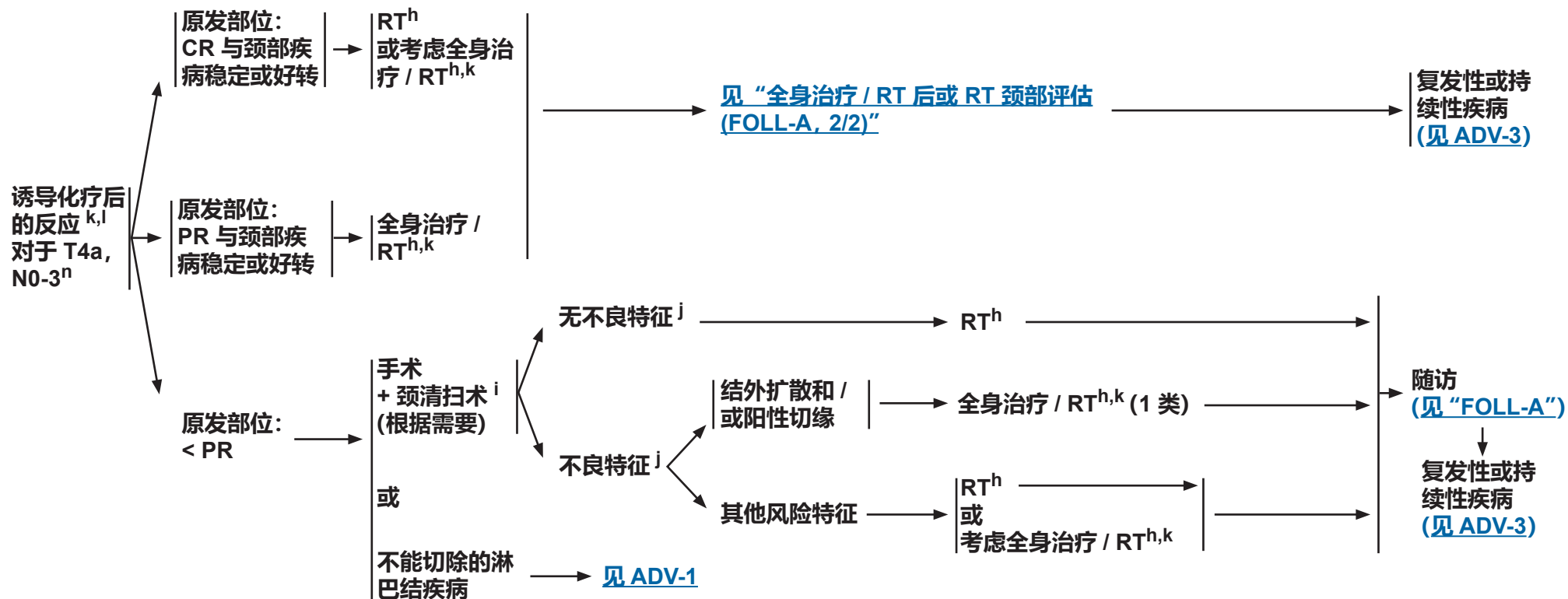
<sup>n</sup> 见关于诱导化疗的“讨论”。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。



### 疗效评估

### 辅助治疗



<sup>h</sup> 见“放射治疗原则 (HYPO-A)”。

<sup>i</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>j</sup> 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（见“讨论”）。

<sup>k</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>l</sup> 在随机临床试验中，在 2 或 3 个周期后进行反应评估。

<sup>n</sup> 见关于诱导化疗的“讨论”。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

放射治疗原则<sup>1,2</sup>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<sup>3</sup>
    - 69.96 Gy (2.12 Gy/ 分次)，周一到周五每天进行，持续 6 到 7 周<sup>4</sup>
    - 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：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)<sup>5</sup>

同步全身治疗 / RT：<sup>6,7</sup>

## • 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)<sup>5</sup>

## 建议采用 IMRT 或 3D 适形 RT。

<sup>1</sup> 见“放射技术 (RAD-A)”和“讨论”。<sup>2</sup> 治疗过程中需特别注意言语和吞咽。<sup>3</sup> 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。<sup>4</sup> 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.<sup>5</sup> 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）。<sup>6</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。<sup>7</sup> 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 /m<sup>2</sup> 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；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，并进行大量支持性护理。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。





## 放射治疗原则<sup>1,2</sup>

### 术后：

RT 或同步全身治疗 / RT<sup>6,8-11</sup>

• 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（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)<sup>5</sup>

建议采用 IMRT 或 3D 适形 RT。

<sup>1</sup> 见 [“放射技术 \(RAD-A\)”](#) 和 [“讨论”](#)。

<sup>2</sup> 治疗过程中需特别注意言语和吞咽。

<sup>5</sup> 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）。

<sup>6</sup> 见 [“全身治疗原则 \(SYST-A\)”](#)。

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。



## 检查

- 病史和体检 (H&P)<sup>a,b</sup> 包括完整的头颈检查; 临床需要的镜检
- 鼻咽纤维镜检查
- 原发部位活检或颈部 FNA<sup>c</sup>
- 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 / 或造影增强胸部 CT 进行远处转移成像<sup>d</sup>
- 考虑埃 - 巴二氏病毒 (EBV)/DNA 检测<sup>e</sup>
- 根据临床指征进行:
  - ▶ 牙科 / 口腔修复评估<sup>f</sup>
  - ▶ 营养、言语和吞咽评估 / 治疗<sup>g</sup>
  - ▶ 听力图
  - ▶ 考虑眼科和内分泌评估
  - ▶ 戒烟咨询<sup>a</sup>
  - ▶ 生育 / 生殖咨询<sup>h</sup>

## 根据临床指征进行多学科咨询

<sup>a</sup> 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, 请参考 [NCCN Guidelines for Smoking Cessation](#) 中的 “患者 / 医疗服务提供者戒烟资源”。

<sup>b</sup> 抑郁症筛查 (见 [NCCN Guidelines for Distress Management](#))。

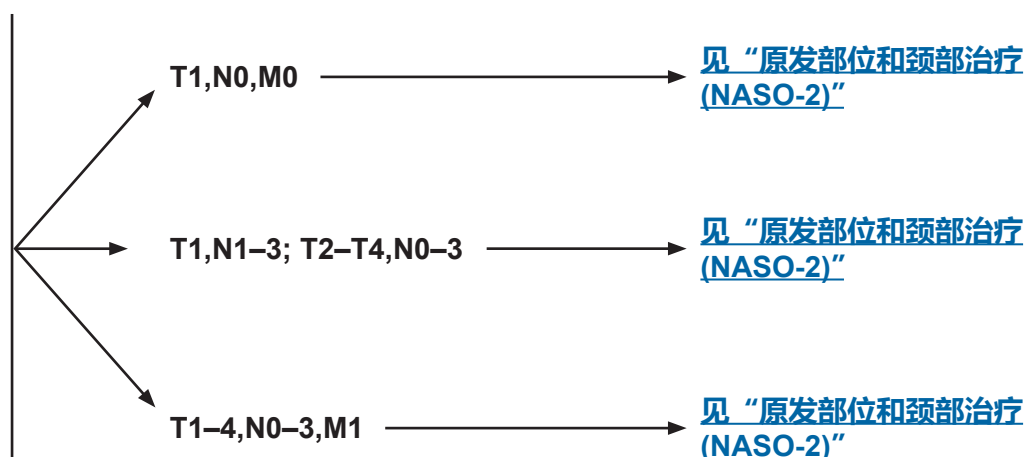
<sup>c</sup> 对于这种情况下的初次诊断来说, 相较于只进行触诊 FNA, 对囊性颈部淋巴结进行影像导引 (US 或 CT) 穿刺活检的诊断率更高。

<sup>d</sup> 见 “影像学原则 (IMG-A)”。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: 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。

## 临床分期

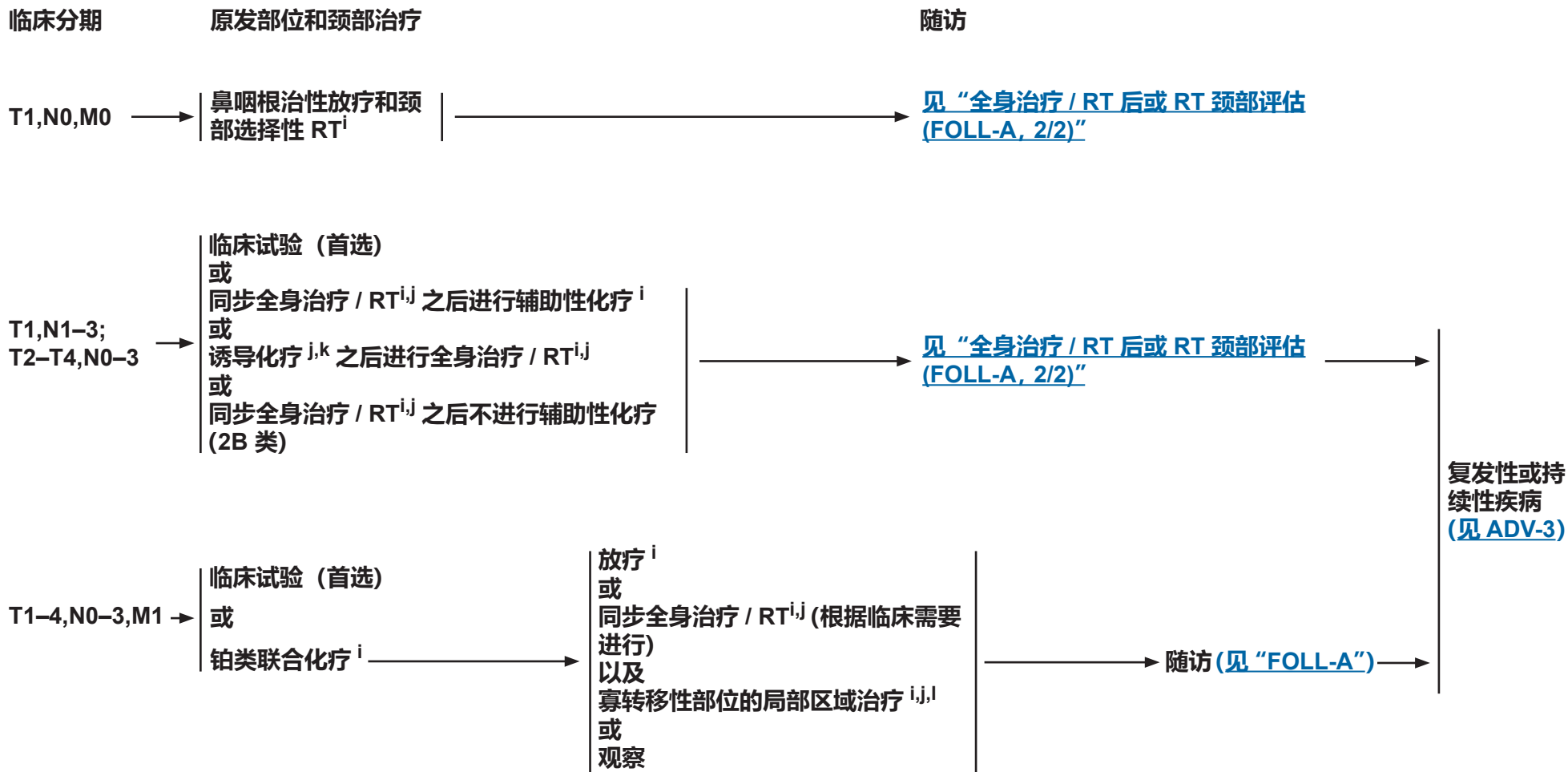


<sup>e</sup> 对于非角化型或未分化的组织学, 考虑在肿瘤和血液中检测 EBV。在病理标本中检测 EBV 的常用方法有 EBV 编码 RNA (EBER) 的原位杂交或潜伏膜蛋白 (LMP) 的免疫组化染色。对于血清或血浆中的 EBV DNA 载量, 可使用针对 EBV DNA 基因组序列的聚合酶链式反应 (PCR) 进行量化, 如 BamHI-W、EBNA 或 LMP; 这些检测的灵敏度有差异。EBV-DNA 载量可反映治疗后的预后和变化。

<sup>f</sup> 见 “牙科评估与管理原则 (DENT-A)”。

<sup>g</sup> 见 “营养原则”: 管理和支持性护理 (NUTR-A)”。

<sup>h</sup> 见 [NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult \(AYA\) Oncology](#) 中的生育和生殖内分泌考虑。



<sup>i</sup> 见“放射治疗原则 (NASO-A)”。

<sup>j</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A, 3/6)”。

<sup>k</sup> 见关于诱导化疗的“讨论”。

<sup>l</sup> 可用于某些在有限部位出现远处转移或肿瘤负荷小的患者，也可用于原发部位或任何淋巴结部位有症状的患者。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
 临床试验：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。



## 放射治疗原则<sup>1</sup>

### 根治性:

仅 RT (T1、N0 或不符合化疗条件的患者)

- 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)
    - ◇ 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, 持续 6 到 7 周<sup>2,3</sup>
    - ◇ 69.96 Gy (2.12 Gy/ 分次), 周一到周五每天进行, 持续 6 到 7 周<sup>4</sup>
- 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)<sup>5</sup>

### 同步全身治疗 / RT:<sup>6</sup>

(更适合符合化疗条件的患者)

- PTV
  - ▶ 高风险: 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<sup>2</sup>
  - ▶ 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)<sup>5</sup>

对于鼻咽癌, 建议采用 IMRT, 以尽可能减少对关键结构的剂量。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。

<sup>1</sup> 见“放射技术 (RAD-A)”和“讨论”。

<sup>2</sup> 应注意避免关键的神经结构; 因此, 可考虑 1.8 Gy/ 分次。

<sup>3</sup> 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。

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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)。

<sup>6</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: 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。

检查<sup>a</sup>

- 病史和体格检查 (H&P)<sup>b,c</sup> 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<sup>d</sup>
- 造影增强 CT 以及喉薄变向切入和 / 或原发部位和颈部造影增强 MRI<sup>e</sup>
- 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)<sup>e,f</sup>
  - ▶ 考虑 FDG PET/CT<sup>e</sup>
  - ▶ 前驱麻醉研究
  - ▶ 为功能保全性手术适宜人群进行肺功能测试
  - ▶ 对于特定的患者, 考虑喉频闪摄影术
  - ▶ 牙科评估<sup>g</sup>
  - ▶ 营养、言语和吞咽评估 / 治疗<sup>h</sup>
  - ▶ 听力图
  - ▶ 戒烟咨询<sup>a</sup>
  - ▶ 生育 / 生殖咨询<sup>i</sup>

## 根据临床指征进行多学科咨询

## 临床分期

原位癌

可采用喉保留 (保守性) 手术  
(T1-T2, N0 或特定 T3, N0)<sup>j</sup>T3 需要 (可采用) 全喉咽切  
除术  
(N0-1)T3 需要 (可采用) 全喉咽切  
除术  
(N2-3)

T4a 疾病

T4b, N0-3  
或  
不能切除的淋巴结疾病  
或  
不适合外科手术转移性 (M1) 疾病  
有首发症状时

## 原发部位和颈部治疗

请参见“治疗 (GLOT-2)”

请参见“治疗 (GLOT-2)”

见“原发部位和颈部治疗 (GLOT-3)”

见“原发部位和颈部治疗 (GLOT-4)”

见“原发部位和颈部治疗 (GLOT-6)”

见“极晚期头颈癌 (ADV-1) 治疗”

见“极晚期头颈癌 (ADV-2) 治疗”

<sup>a</sup> 对于 Tis、T1, 可能不需要做全面检查, 但需要接受病史检查、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。

<sup>b</sup> 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, 请参考 [NCCN Guidelines for Smoking Cessation](#) 中的“患者 / 医疗服务提供者戒烟资源”。

<sup>c</sup> 抑郁症筛查 (见 [NCCN Guidelines for Distress Management](#))。

<sup>d</sup> 对于这种情况下进行的初次诊断来说, 相较于于只进行触诊 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。

<sup>e</sup> 见“影像学原则 (IMG-A)”。

<sup>f</sup> 对于晚期结内疾病, 建议进行胸部 CT 检查以筛查远处转移, 对于某些吸烟的患者, 建议进行胸部 CT 检查以筛查肺癌。见 [NCCN Guidelines for Lung Cancer Screening](#)。

<sup>g</sup> 见“牙科评估与管理原则 (DENT-A)”。

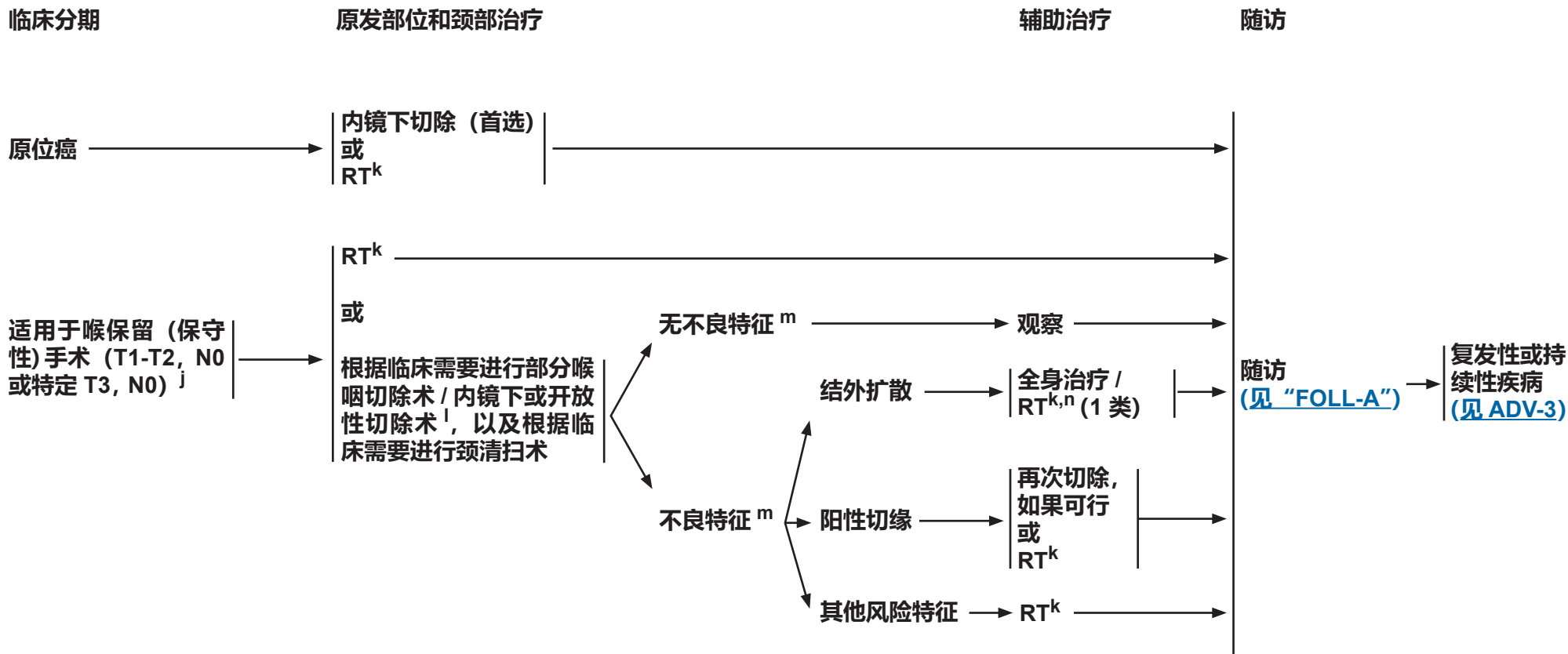
<sup>h</sup> 见“营养原则: 管理和支持性护理 (NUTR-A)”。

<sup>i</sup> 见 [NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult \(AYA\) Oncology](#) 中的生育和生殖内分泌考虑。

<sup>j</sup> 这种声门肿瘤淋巴结疾病很罕见。参见讨论。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: 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。



<sup>j</sup> 这种声门肿瘤淋巴结疾病很罕见。参见讨论。

<sup>k</sup> 见 "放射治疗原则 (GLOT-A)"。

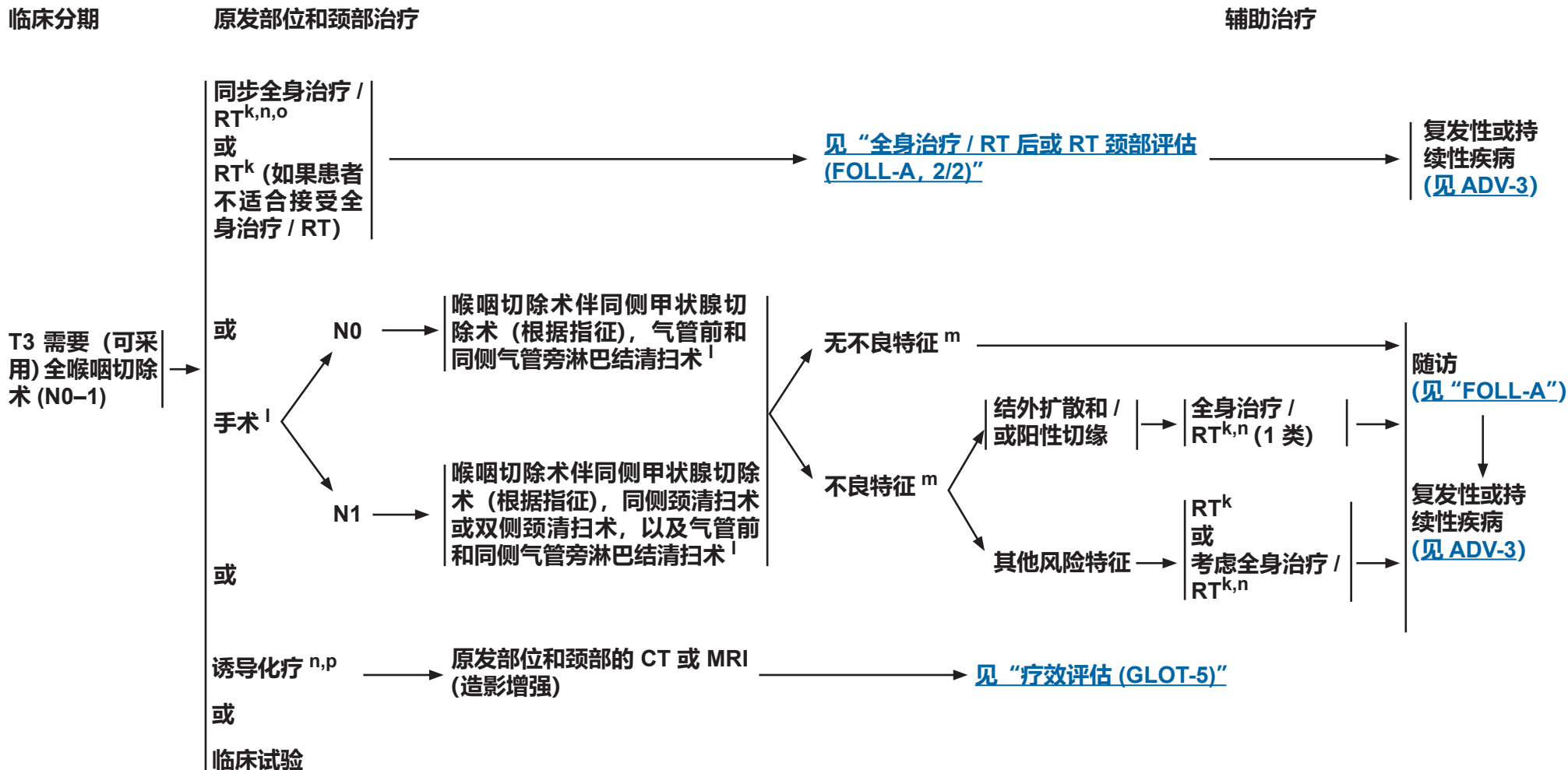
<sup>l</sup> 见 "手术原则 (SURG-A)"。

<sup>m</sup> 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、淋巴浸润 (见 "讨论")。

<sup>n</sup> 见 "全身治疗原则 (SYST-A)"。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: 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。





<sup>k</sup> 见“放射治疗原则 (GLOT-A)”。

<sup>l</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>m</sup> 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、淋巴浸润 (见“讨论”)。

<sup>n</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

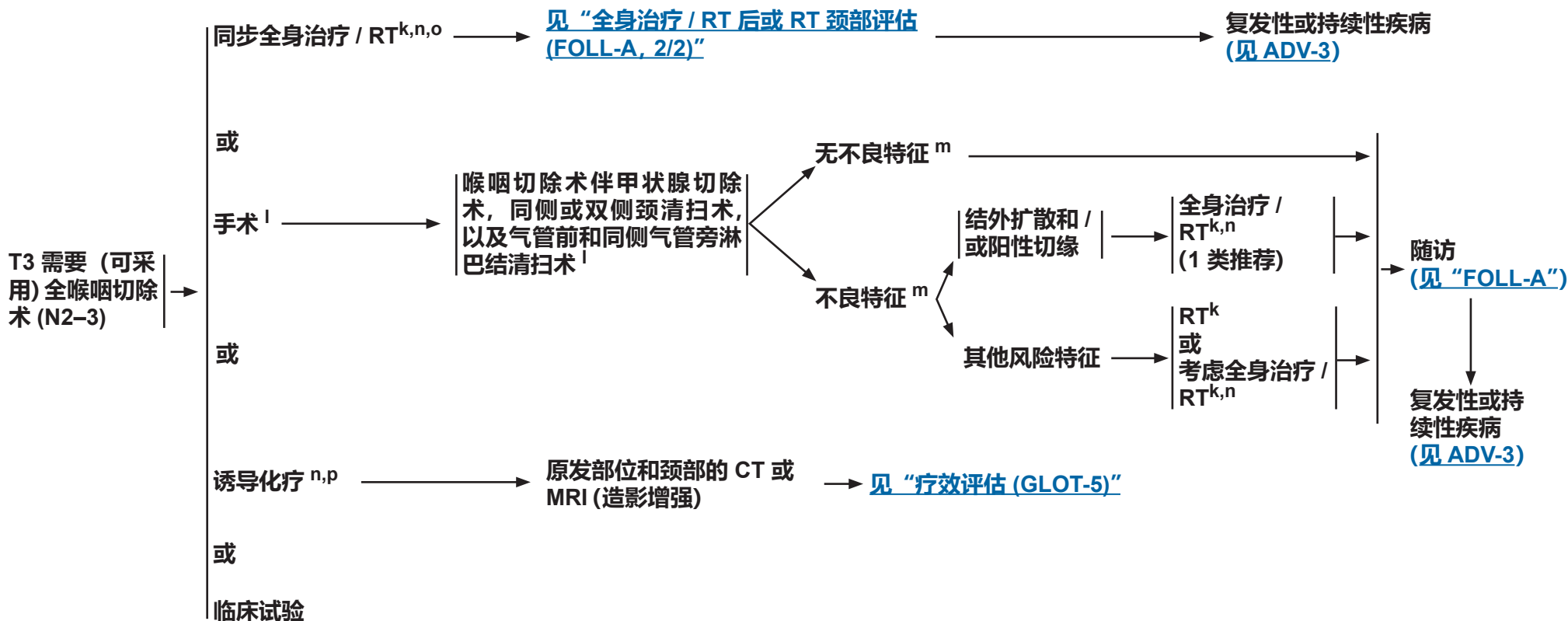
<sup>o</sup> 当采用同步全身治疗 / RT 时, 首选药物是顺铂 (1 类)。见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>p</sup> 见关于诱导化疗的“讨论”。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
 临床试验: 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。



临床分期      原发部位和颈部治疗      辅助治疗



<sup>k</sup> 见“放射治疗原则 (GLOT-A)”。

<sup>l</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>m</sup> 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、淋巴浸润 (见“讨论”)。

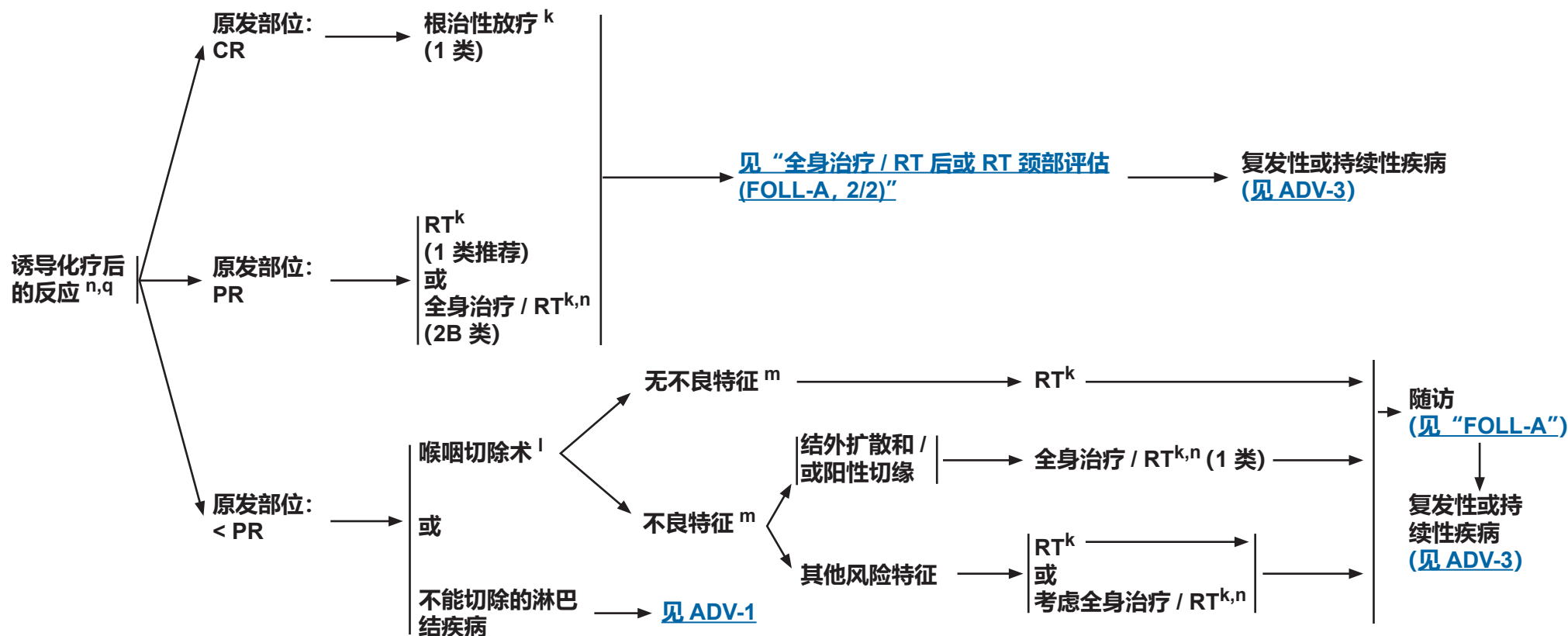
<sup>n</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>o</sup> 当采用同步全身治疗 / RT 时，首选药物是顺铂 (1 类)。见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>p</sup> 见关于诱导化疗的“讨论”。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

疗效评估



<sup>k</sup> 见“放射治疗原则 (GLOT-A)”。

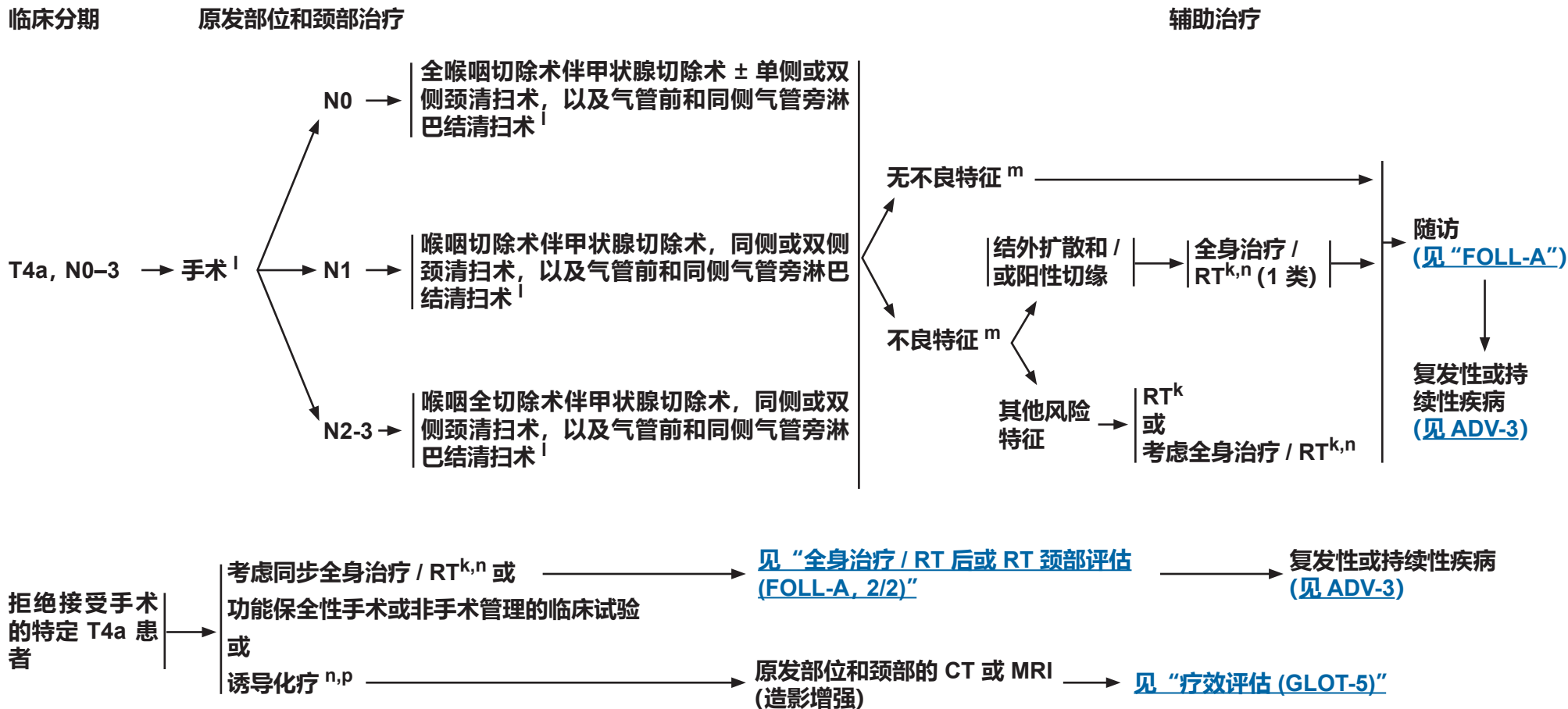
<sup>l</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>m</sup> 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、淋巴浸润 (见“讨论”)。

<sup>n</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>q</sup> 在随机临床试验中，在 2 或 3 个周期后进行反应评估。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。



<sup>k</sup> 见“放射治疗原则 (GLOT-A)”。

<sup>l</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>m</sup> 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、淋巴浸润 (见“讨论”)。

<sup>n</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>p</sup> 见关于诱导化疗的“讨论”。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: 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。

**根治性：  
单独放疗**

- 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) <sup>2</sup>
- 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 <sup>3</sup>
      - 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: 79.2-81.6 Gy/7 周 (1.2 Gy/ 分次, 每日两次)
    - ◇ 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) <sup>4</sup>

**建议采用 IMRT 或 3D 适形 RT。**<sup>1</sup> 见“放射技术 (RAD-A)”和“讨论”。<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup> 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。<sup>4</sup> 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)。<sup>5</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。**放射治疗原则 <sup>1</sup>****同步全身治疗 / RT: <sup>5,6</sup>**

- 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) <sup>4</sup>

<sup>6</sup> 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照射, 通常在 7 周内完成 70 Gy 的照射剂量, 同时每 3 周给予 100mg /m<sup>2</sup> 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 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; 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: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: 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。



## 放射治疗原则<sup>1</sup>

术后：

RT 或同步全身治疗 / RT<sup>5,7-10</sup>

• 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（见 [GLOT-3](#) 上的脚注 m）。

◊ 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)<sup>4</sup>

建议采用 IMRT 或 3D 适形 RT。

<sup>1</sup> 见 [“放射技术 \(RAD-A\)”](#) 和 [“讨论”](#)。

<sup>4</sup> 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）。

<sup>5</sup> 见 [“全身治疗原则 \(SYST-A\)”](#)。

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。

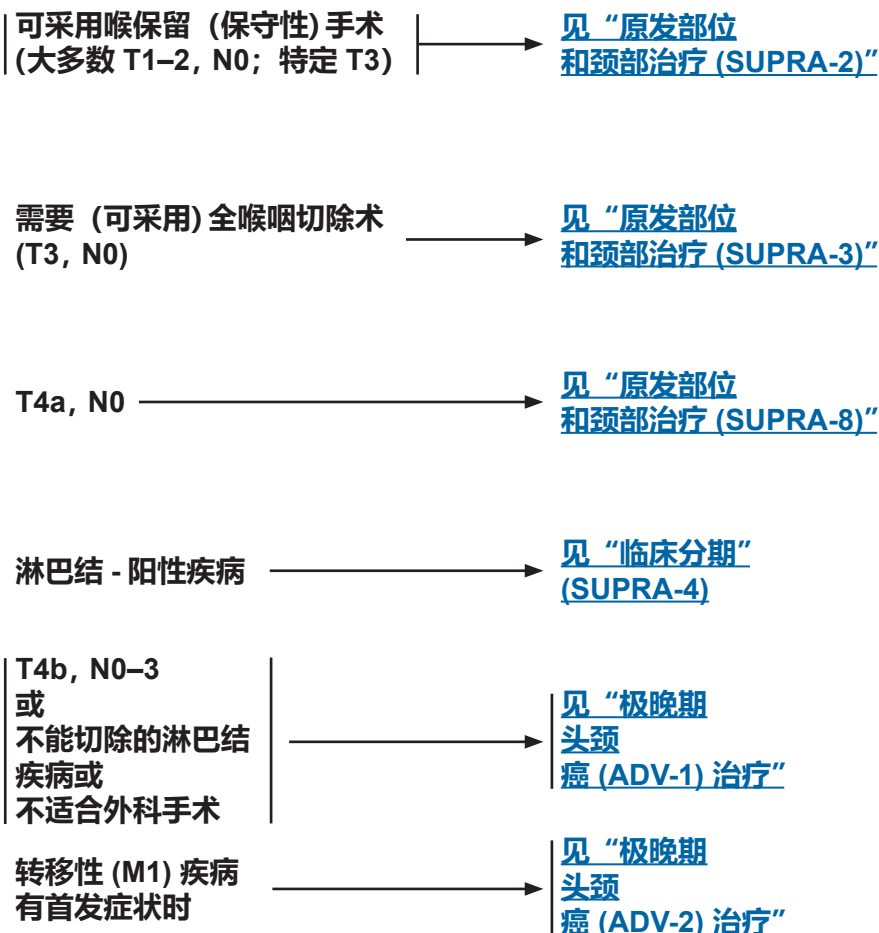




检查

- 病史和体检 (H&P)<sup>a,b</sup> 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<sup>c</sup>
  - 根据临床需要进行胸部 CT (有或无造影增强)<sup>d</sup>
  - 造影增强 CT 以及喉薄变向切入和 / 或原发和颈部 MRI<sup>d</sup>
  - 考虑 FDG PET/CT<sup>d</sup>
  - 使用内窥镜进行 EUA
  - 根据临床指征进行:
    - ▶ 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
    - ▶ 对于特定的患者, 考虑喉频闪摄影术
    - ▶ 牙科评估<sup>e</sup>
    - ▶ 营养、言语和吞咽评估 / 治疗<sup>f</sup>
    - ▶ 听力图
    - ▶ 戒烟咨询<sup>a</sup>
    - ▶ 生育 / 生殖咨询<sup>g</sup>
- 根据指征进行多学科咨询

临床分期



<sup>a</sup> 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, 请参考 [NCCN Guidelines for Smoking Cessation](#) 中的“患者 / 医疗服务提供者戒烟资源”。

<sup>b</sup> 抑郁症筛查 (见 [NCCN Guidelines for Distress Management](#))。

<sup>c</sup> 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。

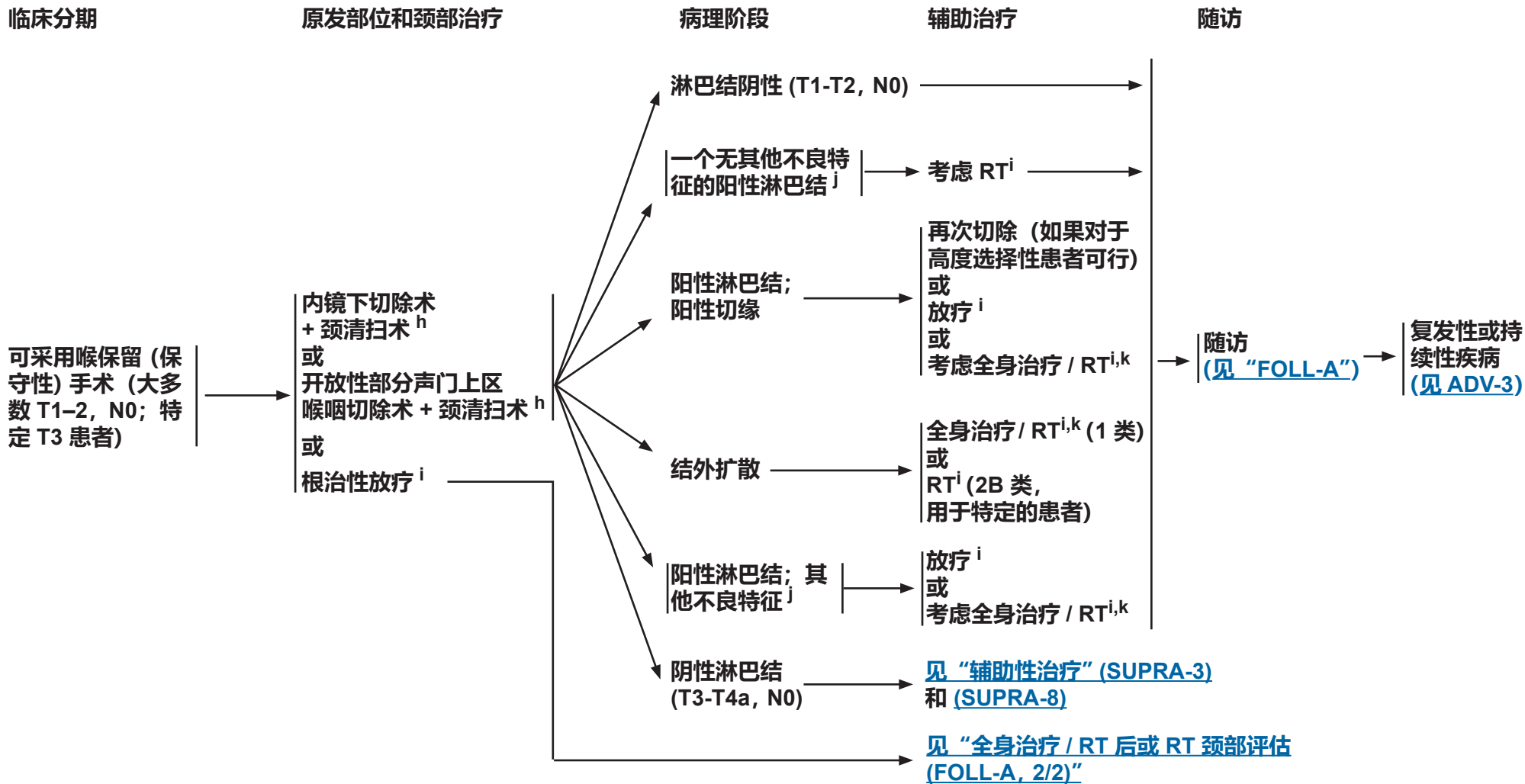
<sup>d</sup> 见“影像学原则 (IMG-A)”。

<sup>e</sup> 见“牙科评估与管理原则 (DENT-A)”。

<sup>f</sup> 见“营养原则: 管理和支持性护理 (NUTR-A)”。

<sup>g</sup> 见 [NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult \(AYA\) Oncology](#) 中的生育和生殖内分泌考虑。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: 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。



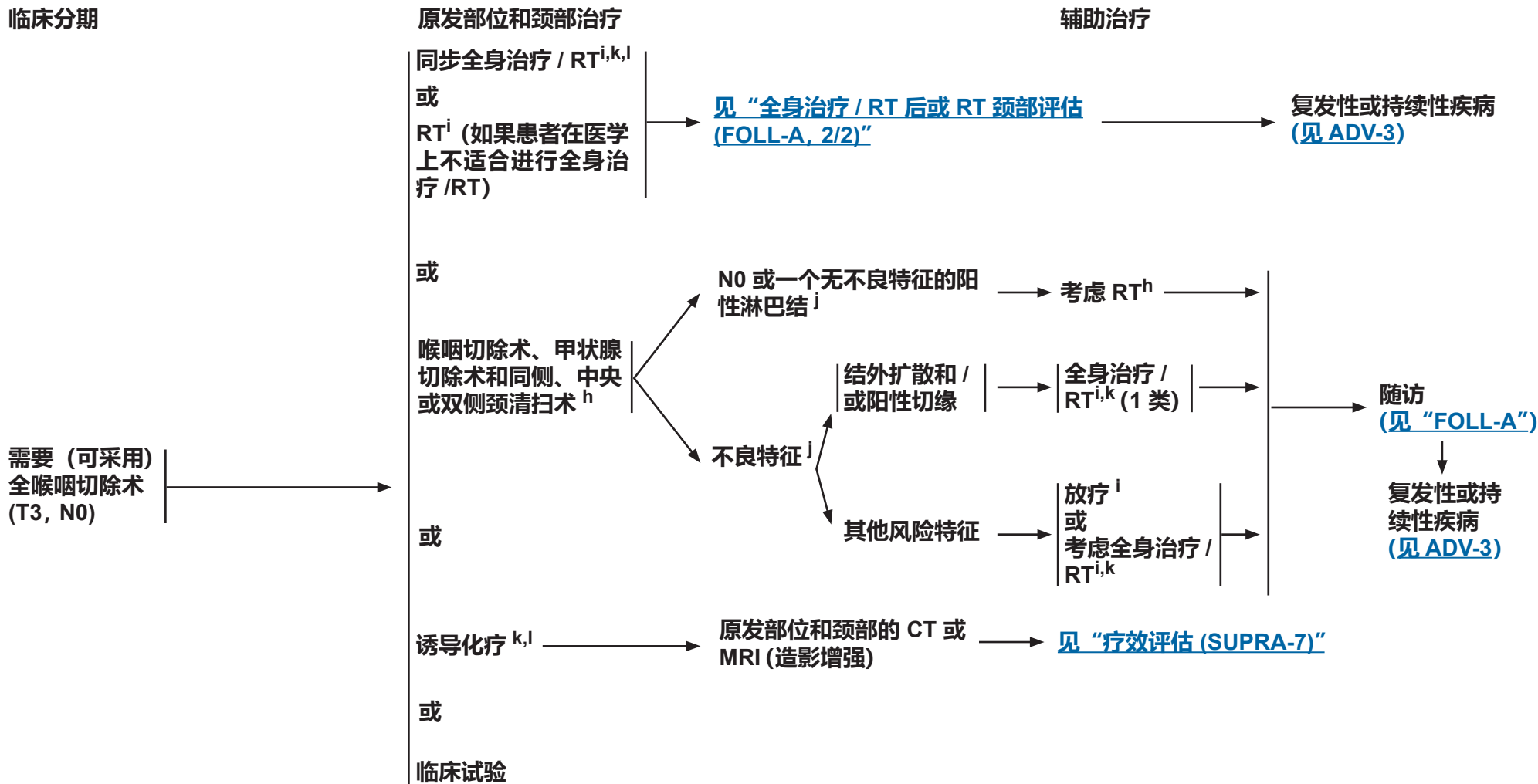
<sup>h</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>i</sup> 见“放射治疗原则 (SUPRA-A)”。

<sup>j</sup> 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 (见“讨论”)。

<sup>k</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: 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。



<sup>h</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>i</sup> 见“放射治疗原则 (SUPRA-A)”。

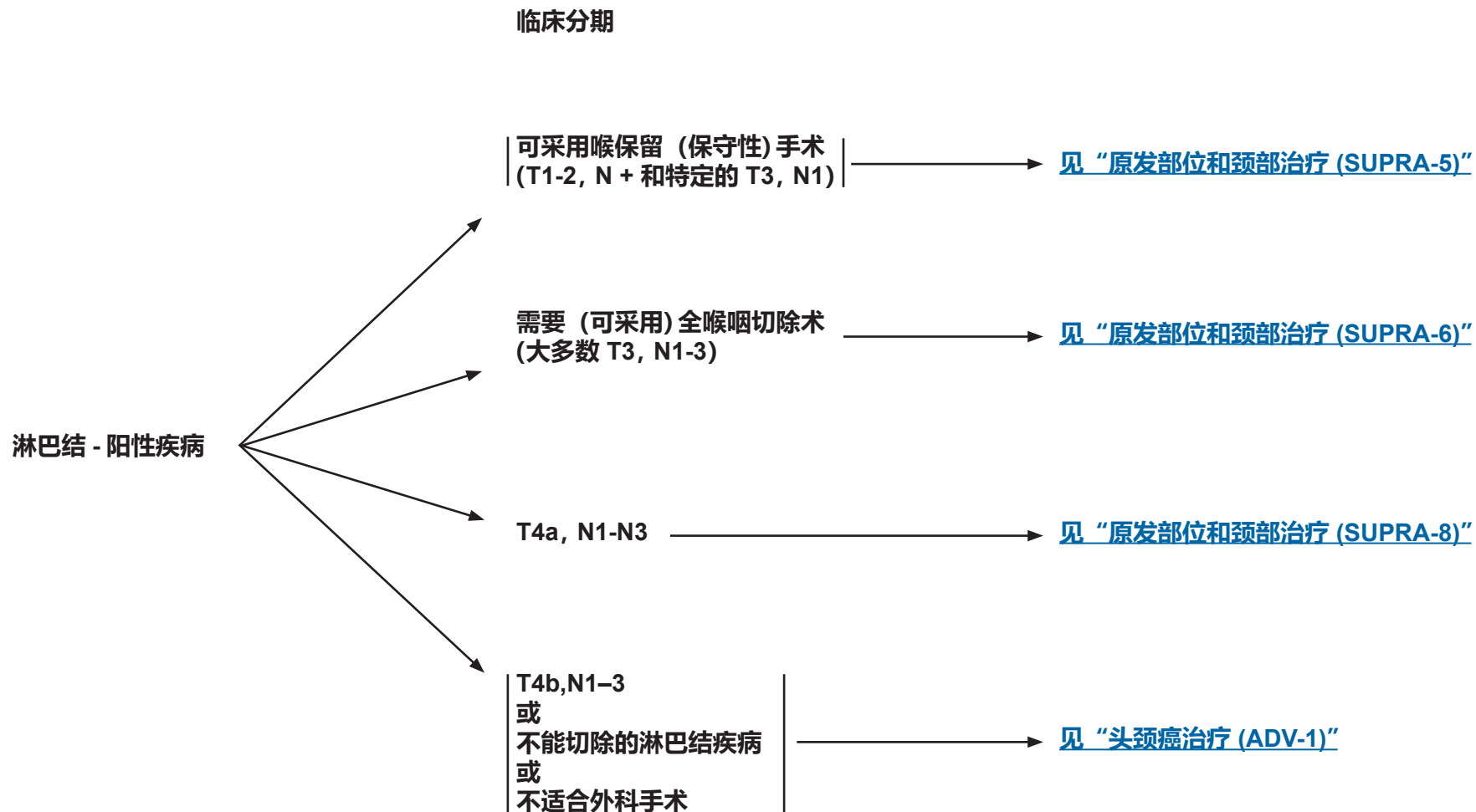
<sup>j</sup> 不良特征：结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT3 或 pT4 原发、pN2 或 pN3 淋巴结疾病、神经周围浸润、血管浸润、淋巴浸润 (见“讨论”)。

<sup>k</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

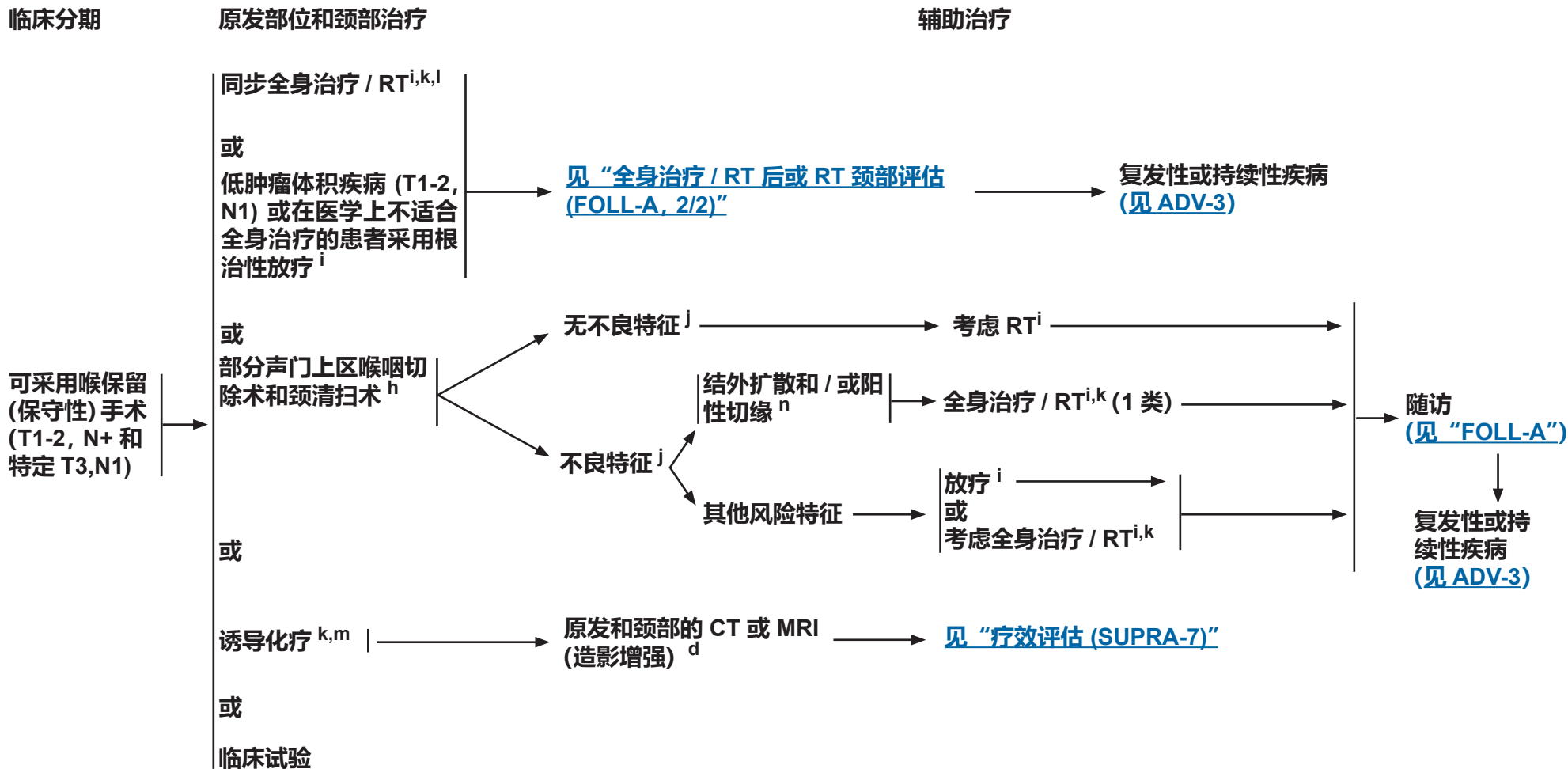
<sup>l</sup> 当采用同步全身治疗 / RT 时，首选药物是顺铂 (1 类)。见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>m</sup> 见关于诱导化疗的“讨论”。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。



注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。



<sup>d</sup> 见“影像学原则 (IMG-A)”。

<sup>h</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>i</sup> 见“放射治疗原则 (SUPRA-A)”。

<sup>j</sup> 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 (见“讨论”)。

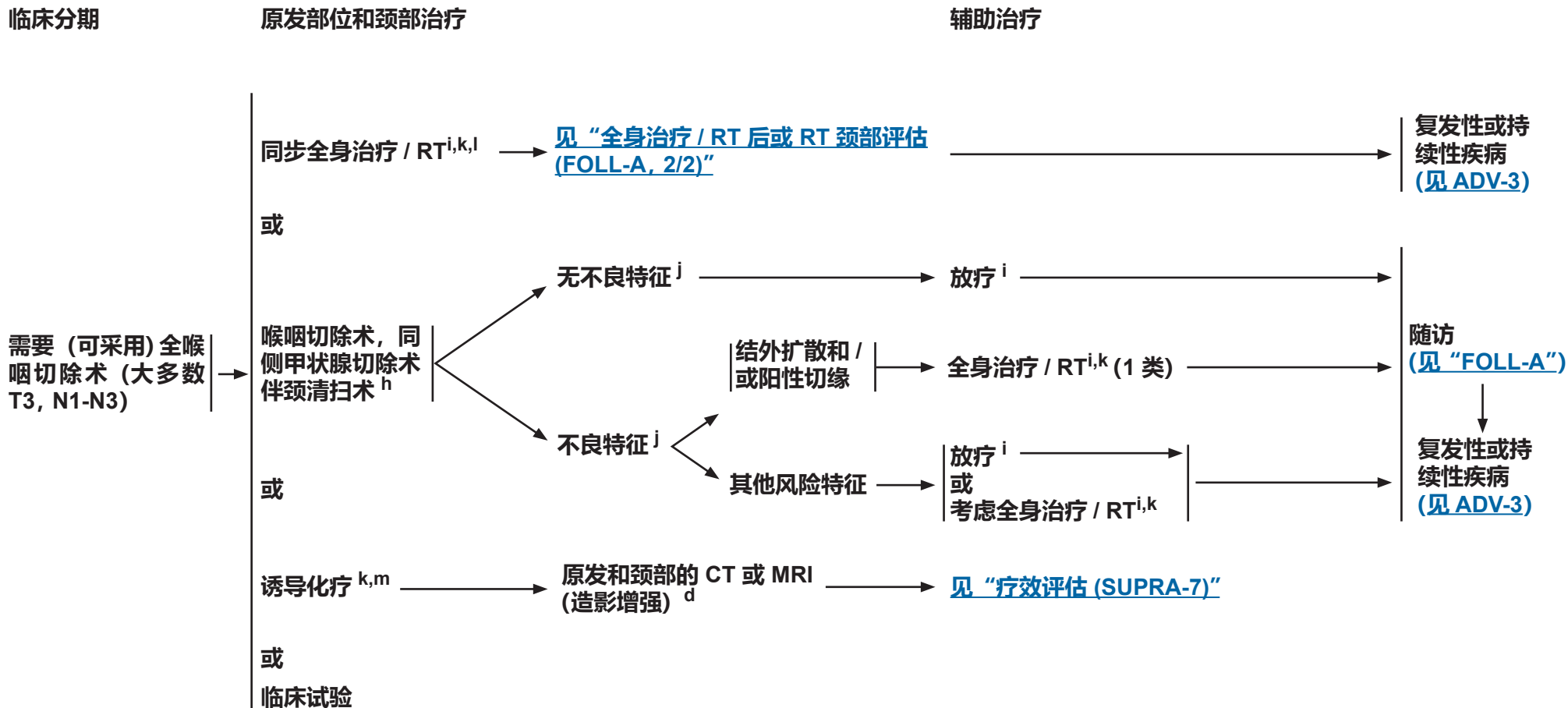
<sup>k</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>l</sup> 当采用同步全身治疗 / RT 时，首选药物是顺铂 (1类)。见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>m</sup> 见关于诱导化疗的“讨论”。

<sup>n</sup> 对于高度选择性的患者，对可能会改变随后的化疗适应症的部位进行再次切除(如果阴性切缘可行，并且可以在不进行全喉咽切除术的情况下实现)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。



<sup>d</sup> 见“影像学原则 (IMG-A)”。

<sup>h</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>i</sup> 见“放射治疗原则 (SUPRA-A)”。

<sup>j</sup> 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 (见“讨论”)。

<sup>k</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

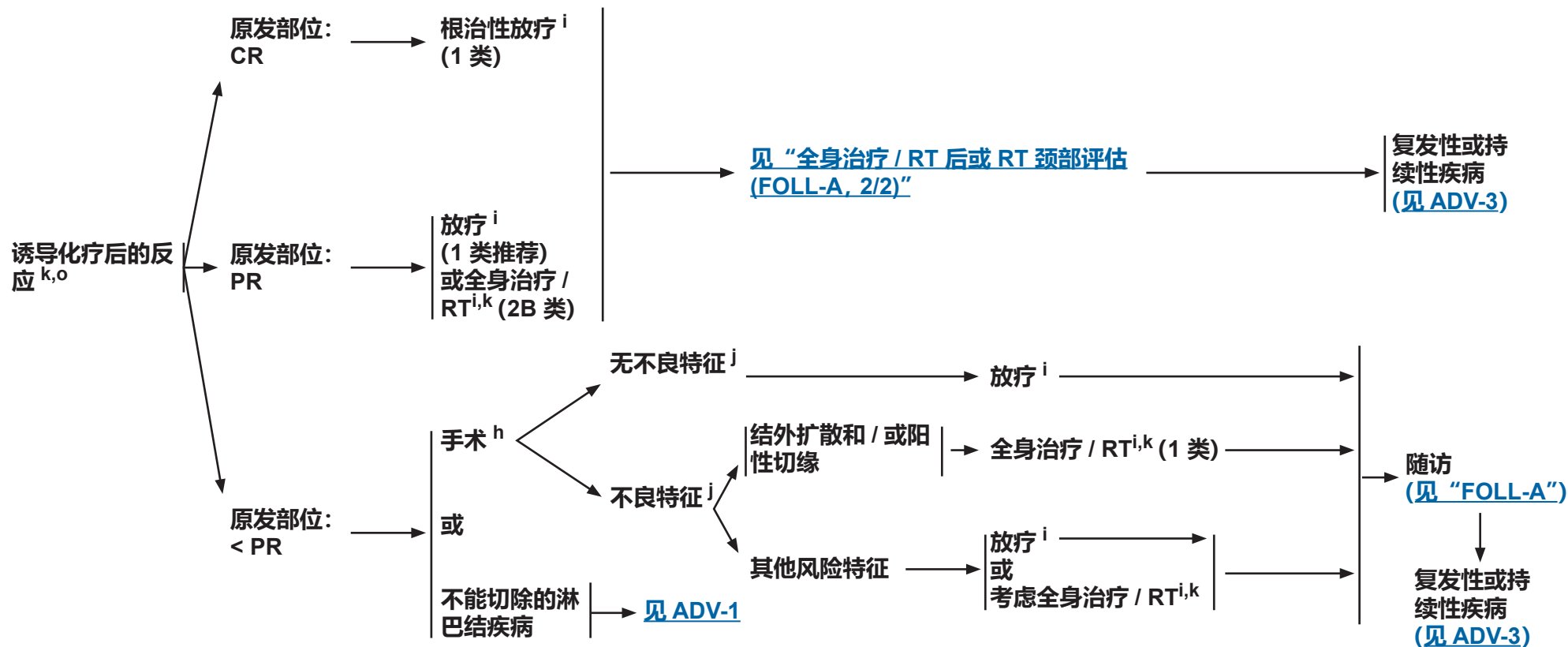
<sup>l</sup> 当采用同步全身治疗 / RT 时, 首选药物是顺铂 (1 类)。见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>m</sup> 见关于诱导化疗的“讨论”。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
 临床试验: 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。



**疗效评估**



<sup>h</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

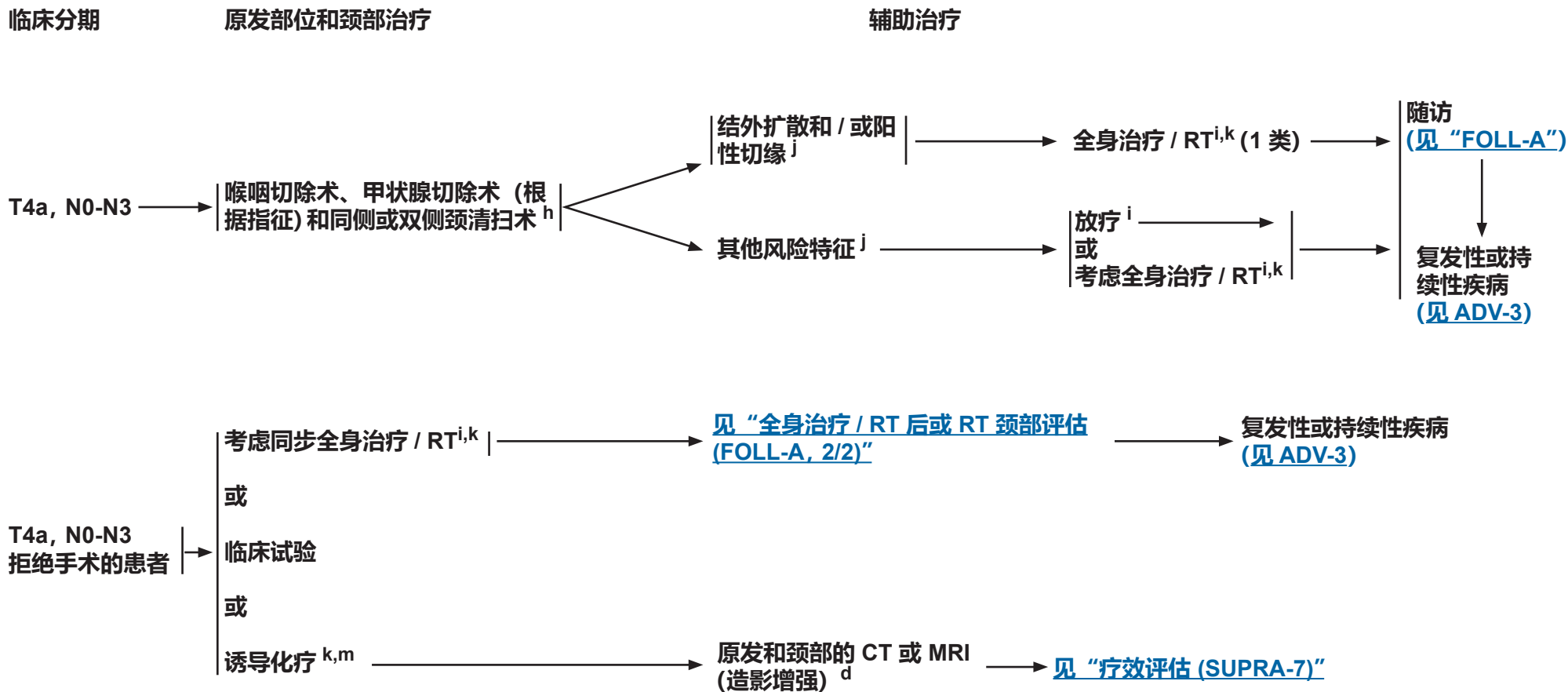
<sup>i</sup> 见“放射治疗原则 (SUPRA-A)”。

<sup>j</sup> 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 (见“讨论”)。

<sup>k</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>o</sup> 在随机临床试验中，在 2 或 3 个周期后进行反应评估。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
 临床试验：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。



<sup>d</sup> 见“影像学原则 (IMG-A)”。

<sup>h</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>i</sup> 见“放射治疗原则 (SUPRA-A)”。

<sup>j</sup> 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 (见“讨论”)。

<sup>k</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>m</sup> 见关于诱导化疗的“讨论”。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
 临床试验：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。

放射治疗原则<sup>1</sup>

## 根治性:

## 单独放疗

- T1-3, N0-1: 66-70 Gy 常规 (2.0 Gy/ 分次)<sup>2</sup>
- 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<sup>3</sup>
    - ◇ 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: 79.2-81.6 Gy/7 周 (1.2 Gy/ 分次, 每日两次)
  - ▶ 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)<sup>4</sup>

同步全身治疗 / RT: <sup>5,6</sup>

- PTV
  - ▶ 高危: 一般为 70 Gy (2.0 Gy/ 分次)
  - ▶ 低到中等和低风险: 44-50 Gy (2.0 Gy/ 分次) 至 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/ 分次)<sup>4</sup>

建议采用 IMRT 或 3D 适形 RT。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。

<sup>1</sup> 见“放射技术 (RAD-A)”和“讨论”。

<sup>2</sup> 对于特定 T1-2, N0 肿瘤, 可采用加速分割。

<sup>3</sup> 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。

<sup>4</sup> 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)。

<sup>5</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>6</sup> 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 /m<sup>2</sup> 的顺铂单一药剂; 根据“放射分割方案 (RTOG), 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; 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: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: 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。



## 放射治疗原则<sup>1</sup>

术后：

RT 或同步全身治疗 / RT<sup>5,7-10</sup>

• 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（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，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)<sup>4</sup>

建议采用 IMRT 或 3D 适形 RT。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。

<sup>1</sup> 见 [“放射技术 \(RAD-A\)”](#) 和 [“讨论”](#)。

<sup>4</sup> 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）。

<sup>5</sup> 见 [“全身治疗原则 \(SYST-A\)”](#)。

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。



检查

- 病史和体检 (H&P)<sup>a,b</sup> 包括完整的头颈检查；临床需要的鼻内窥镜检查
- 颅底造影增强 CT 和 / 或造影增强 MRI<sup>c</sup>
- 根据临床指征进行：
  - ▶ 胸部 CT (有或无造影增强)<sup>c</sup>
  - ▶ 考虑 FDG PET/CT<sup>c</sup>
  - ▶ 牙科评估<sup>d</sup>
  - ▶ 营养、言语和吞咽评估 / 治疗<sup>e</sup>
  - ▶ 戒烟咨询<sup>a</sup>
  - ▶ 生育 / 生殖咨询<sup>f</sup>

根据指征进行多学科咨询

<sup>a</sup> 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，请参考 [NCCN Guidelines for Smoking Cessation](#) 中的“患者 / 医疗服务提供者戒烟资源”。

<sup>b</sup> 抑郁症筛查 (见 [NCCN Guidelines for Distress Management](#))。

<sup>c</sup> 见“影像学原则 (IMG-A)”。

<sup>d</sup> 见“牙科评估与管理原则 (DENT-A)”。

<sup>e</sup> 见“营养原则：管理和支持性护理 (NUTR-A)”。

<sup>f</sup> 见 [NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult \(AYA\) Oncology](#) 中的生育和生殖内分泌考虑。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

病理

- 鳞状细胞癌
- 腺癌
- 小唾液腺肿瘤<sup>h</sup>
- 感觉神经母细胞瘤
- 未分化癌 (鼻腔未分化癌 [SNUC]、小细胞癌或鼻腔神经内分泌癌 [SNEC])<sup>i</sup>

见“主要治疗 (ETHM-2)”

黏膜黑色素瘤  
(见 [NCCN Guidelines for Mucosal Melanoma MM-1](#))

肉瘤  
(见 [NCCN Guidelines for Soft Tissue Sarcoma](#))

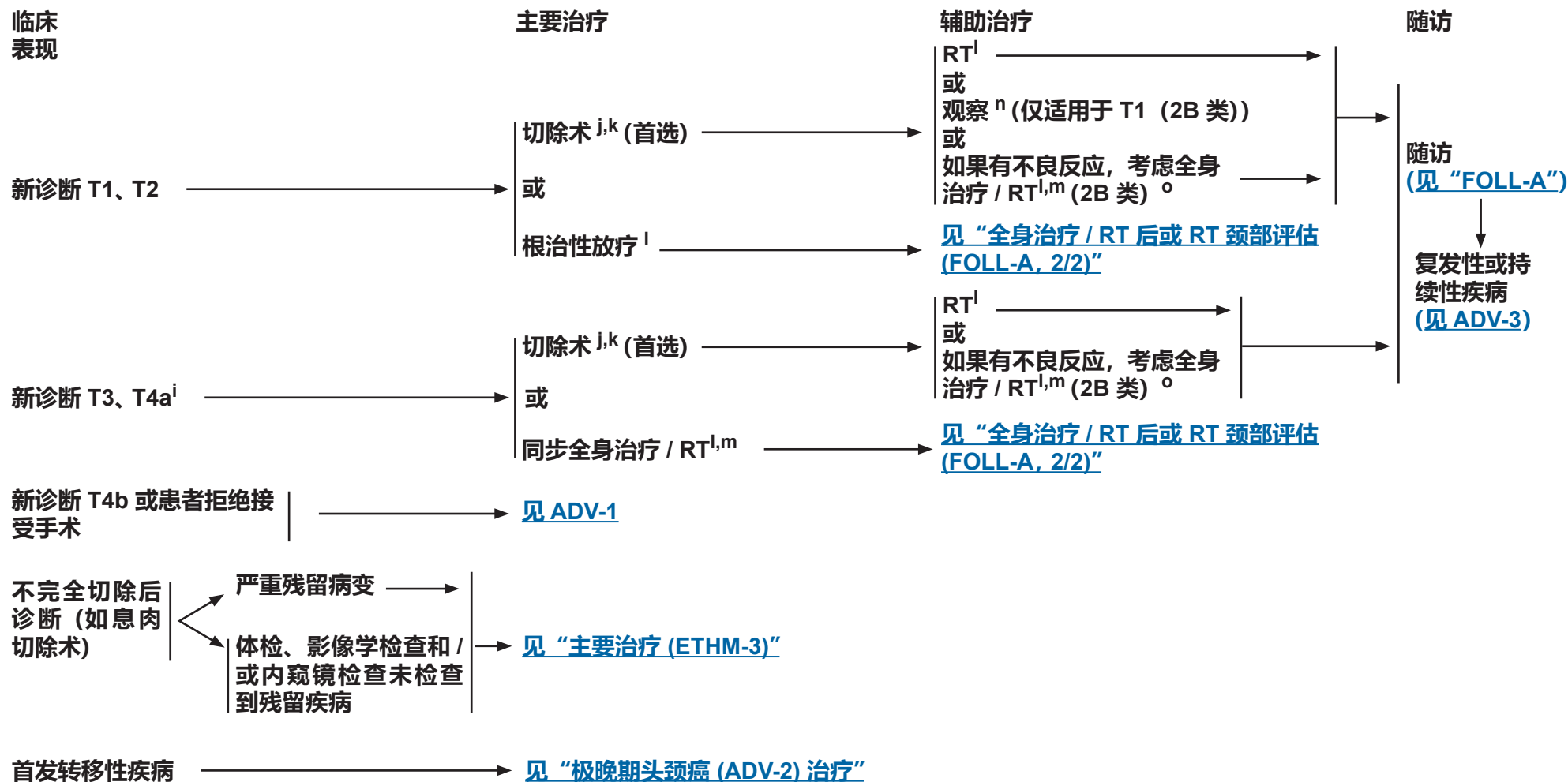
淋巴瘤  
(见 [NCCN Guidelines for Non-Hodgkin Lymphomas](#))

活检<sup>g</sup>

<sup>g</sup> 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。

<sup>h</sup> 另见 [NCCN Guidelines for Salivary Gland Tumors \(SAL-1\)](#)。

<sup>i</sup> 对于具有神经内分泌特征的 SNUC、小细胞、高级嗅神经母细胞瘤或 SNEC 组织学，全身治疗应是整体治疗的一部分。考虑临床试验，以及转诊到专攻这些疾病的主要医疗中心。见“SYST-A”。



<sup>i</sup> 对于具有神经内分泌特征的 SNUC、小细胞、高级嗅神经母细胞瘤或 SNEC 组织学, 全身治疗应是整体治疗的一部分。考虑临床试验, 以及转诊到专攻这些疾病的主要医疗中心。见“SYST-A”。

<sup>j</sup> N+ 颈部疾病在筛窦癌中并不常见, 但如果出现了这种疾病, 则需要进行颈清扫术和适当的基于风险的辅助治疗。

<sup>k</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>l</sup> 见“全身治疗原则 (ETHM-A)”。关于小唾液腺肿瘤, 见 SALI-A。

<sup>m</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

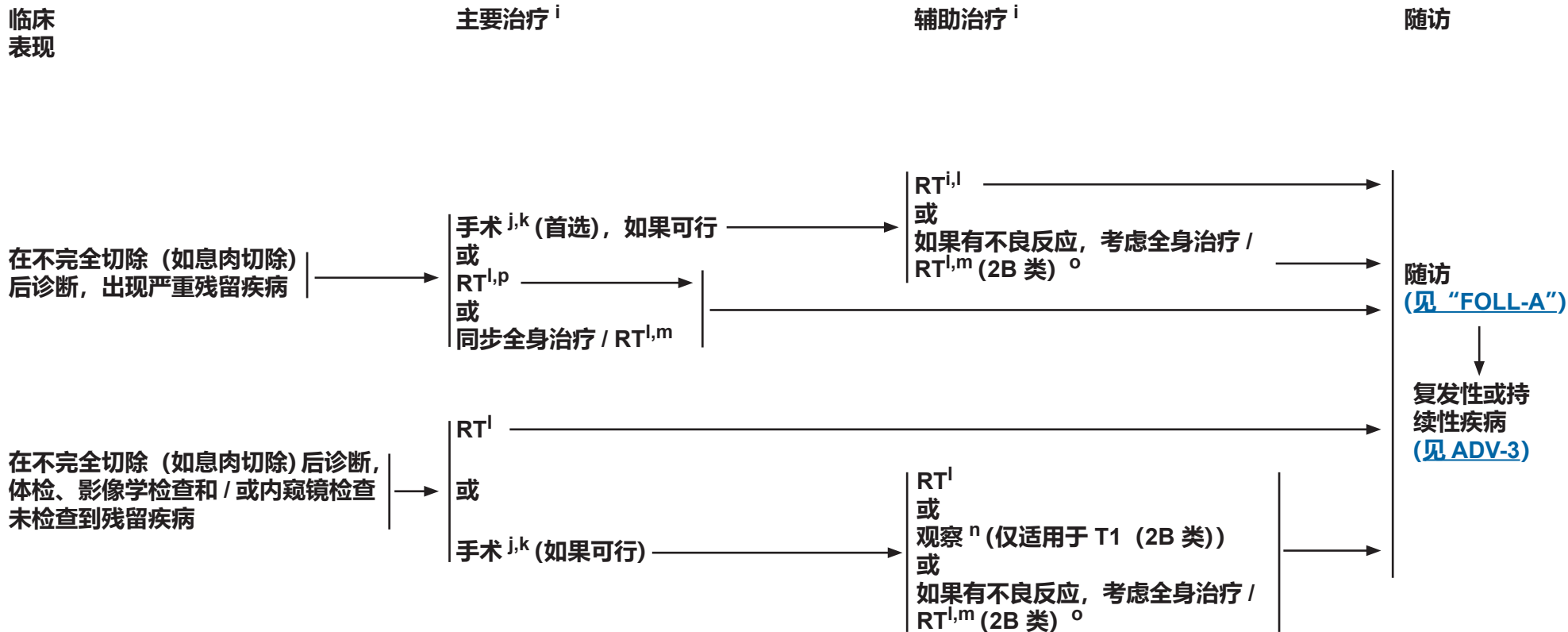
<sup>n</sup> 病理特征: 阴性切缘, 组织学良好, 中央肿瘤, 低级别肿瘤。

<sup>o</sup> 不良特征包括阳性切缘、近切缘、高级别病变和颅内扩张 (见“讨论”)。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: 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。





<sup>i</sup> 对于具有神经内分泌特征的 SNUC、小细胞、高级嗅神经母细胞瘤或 SNEC 组织学, 全身治疗应是整体治疗的一部分。考虑临床试验, 以及转诊到专攻这些疾病的主要医疗中心。见 [“SYST-A”](#)。

<sup>j</sup> N+ 颈部疾病在筛窦癌中并不常见, 但如果出现了这种疾病, 则需要颈清扫术和适当的基于风险的辅助治疗。

<sup>k</sup> 见 [“手术原则 \(SURG-A\)”](#)。

<sup>l</sup> 见 [“全身治疗原则 \(ETHM-A\)”](#)。关于小唾液腺肿瘤, 见 [SALI-A](#)。

<sup>m</sup> 见 [“全身治疗原则 \(SYST-A\)”](#)。

<sup>n</sup> 病理特征: 阴性切缘, 组织学良好, 中央肿瘤, 低级别肿瘤。

<sup>o</sup> 不良特征包括阳性切缘、近切缘、高级别病变和颅内扩张 (见 [“讨论”](#))。

<sup>p</sup> 首程 RT 是治疗微小残留鳞状细胞癌的一种选择。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
 临床试验: 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。

放射治疗原则<sup>1</sup>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 70-70.2 Gy (1.8-2.0 Gy/ 分次)；周一到周五每天进行，持续 6 到 7 周<sup>2,3</sup>
- 同时追加加速 RT：
  - 72 Gy/6 周 (2 Gy/ 天，然后 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：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)<sup>4,5</sup>

同步全身治疗 / RT：<sup>6</sup>

## • PTV

- ▶ 高风险：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<sup>2</sup>
- ▶ 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)<sup>4,5</sup>

## 术后：

RT 或同步全身治疗 / RT<sup>6</sup>

- 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（见 [ETHM-2](#) 上的脚注 o）

◊ 60-66 Gy (1.8-2.0 Gy/ 分次)，周一到周五每天进行，持续 6 到 6.5 周<sup>2</sup>

- ▶ 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)<sup>4,5</sup>

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结构的剂量。

<sup>1</sup> 见“[放射技术 \(RAD-A\)](#)”和“[讨论](#)”。

<sup>2</sup> 在鼻旁窦区，应注意避免关键的神经结构；因此，可考虑 1.8 Gy/ 分次。

<sup>3</sup> 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。

<sup>4</sup> 建议随后采用计划的 IMRT (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)。

<sup>5</sup> 各机构对疑似亚临床扩散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.)

<sup>6</sup> 见“[全身治疗原则 \(SYST-A\)](#)”。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。



### 检查

- 病史和体检 (H&P)<sup>a,b</sup> 包括完整的头颈检查; 临床需要的鼻内窥镜检查
- 完整的头颈造影增强 CT 和 / 或造影增强 MRI<sup>c</sup>
- 根据临床指征进行:
  - ▶ 胸部 CT (有或无造影增强)<sup>c</sup>
  - ▶ 考虑 FDG PET/CT<sup>c</sup>
  - ▶ 牙科 / 口腔修复评估<sup>d</sup>
  - ▶ 营养、言语和吞咽评估 / 治疗<sup>e</sup>
  - ▶ 戒烟咨询<sup>a</sup>
  - ▶ 生育 / 生殖咨询<sup>f</sup>

根据指征进行多学科咨询

### 病理

- 鳞状细胞癌
- 腺癌
- 小唾液腺肿瘤<sup>h</sup>
- 感觉神经母细胞瘤
- 未分化癌 (SNUC、小细胞或 SNEC)<sup>i</sup>

黏膜黑色素瘤  
(见 [NCCN Guidelines for Mucosal Melanoma MM-1](#))

肉瘤  
(见 [NCCN Guidelines for Soft Tissue Sarcoma](#))

淋巴瘤  
(见 [NCCN Guidelines for Non-Hodgkin Lymphomas](#))

活检<sup>g</sup>

T1-2, N0  
所有组织学

见“[主要治疗 \(MAXI-2\)](#)”

T3-4a, N0; T1-4a, N+  
所有组织学

见“[主要治疗 \(MAXI-3\)](#)”

T4b, N0-3

见“[极晚期头颈癌 \(ADV-1\) 治疗](#)”

<sup>a</sup> 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, 请参考 [NCCN Guidelines for Smoking Cessation](#) 中的“患者 / 医疗服务提供者戒烟资源”。

<sup>b</sup> 抑郁症筛查 (见 [NCCN Guidelines for Distress Management](#))。

<sup>c</sup> 见“[影像学原则 \(IMG-A\)](#)”。

<sup>d</sup> 见“[牙科评估与管理原则 \(DENT-A\)](#)”。

<sup>e</sup> 见“[营养原则: 管理和支持性护理 \(NUTR-A\)](#)”。

<sup>f</sup> 见 [NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult \(AYA\) Oncology](#) 中的生育和生殖内分泌考虑。

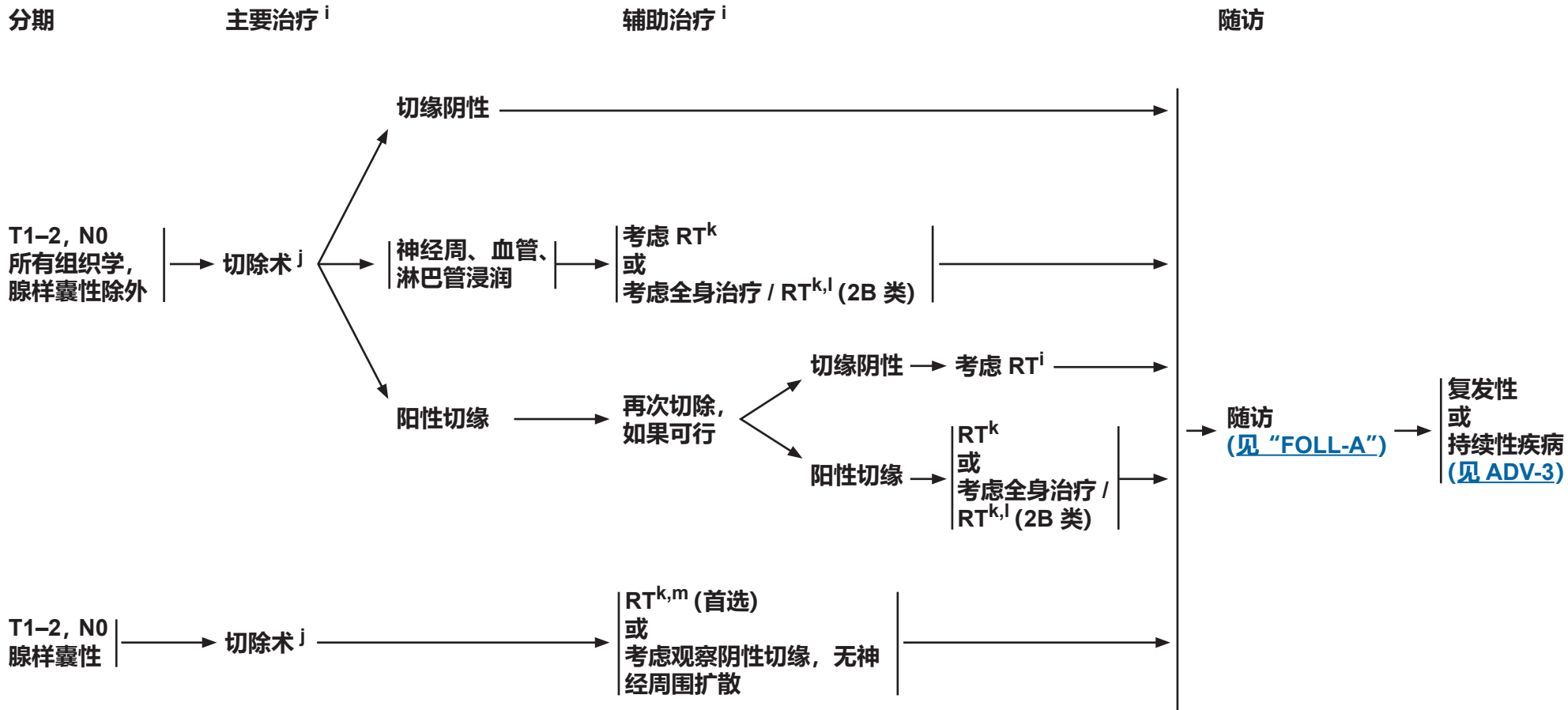
<sup>g</sup> 活检:

- 首选途径是经鼻途径。
- 可能可以接受穿刺活检。
- 避免尖牙窝穿刺或 Caldwell-Luc 手术。

<sup>h</sup> 另见 [NCCN Guidelines for Salivary Gland Tumors \(SALI-1\)](#)。

<sup>i</sup> 对于具有神经内分泌特征的 SNUC、小细胞、高级嗅神经母细胞瘤或 SNEC 组织学, 全身治疗应是整体治疗的一部分。考虑临床试验, 以及转诊到专攻这些疾病的主要医疗中心。见“[SYST-A](#)”。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: 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。



<sup>i</sup> 对于具有神经内分泌特征的 SNUC、小细胞、高级嗅神经母细胞瘤或 SNEC 组织学，全身治疗应是整体治疗的一部分。考虑临床试验，以及转诊到专攻这些疾病的主要医疗中心。见“SYST-A”。

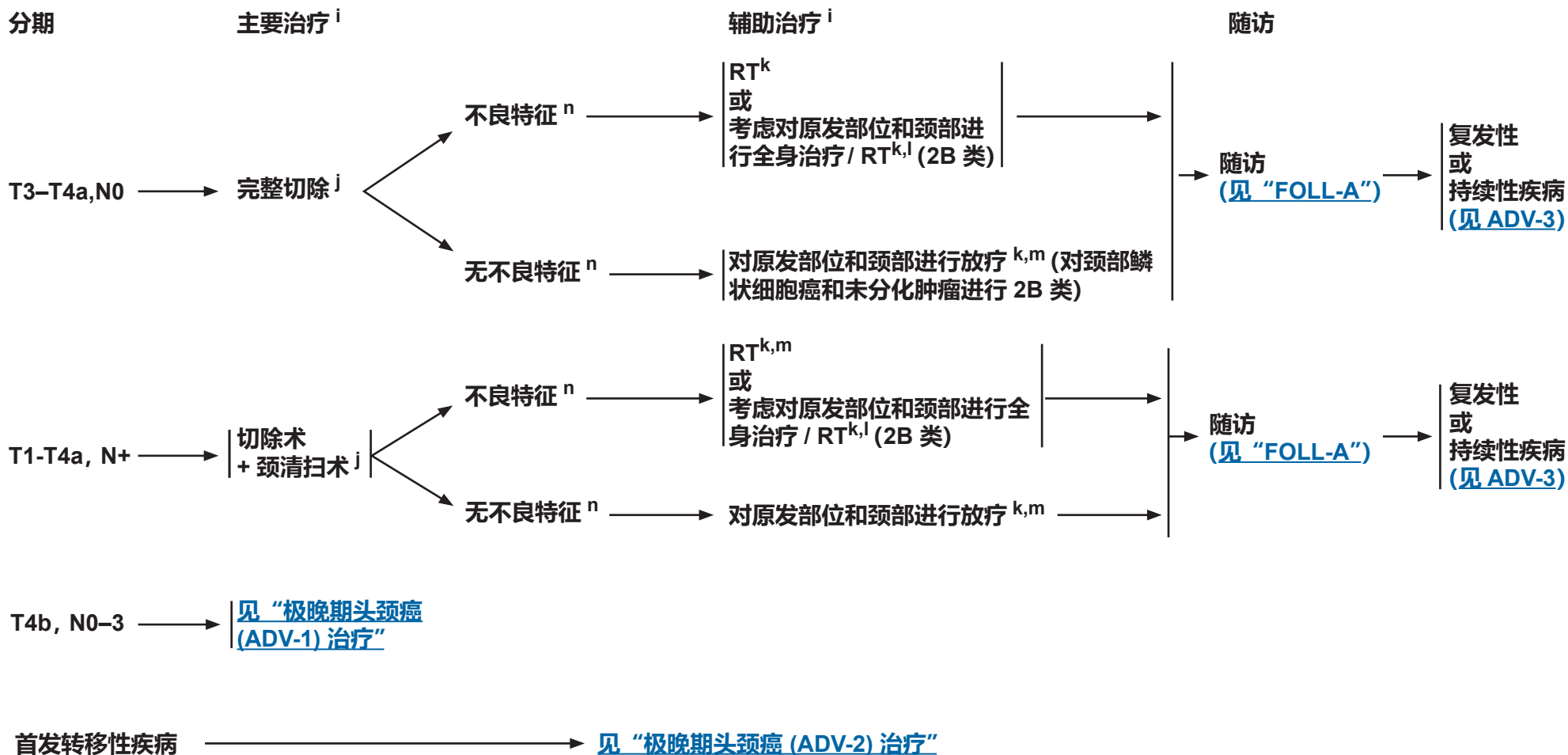
<sup>j</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>k</sup> 见“放射治疗原则 (MAXI-A)”。

<sup>l</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>m</sup> 关于腺样囊性肿瘤和小唾液腺肿瘤，见“SALI-A”。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。



<sup>i</sup> 对于具有神经内分泌特征的 SNUC、小细胞、高级嗅神经母细胞瘤或 SNEC 组织学，全身治疗应是整体治疗的一部分。考虑临床试验，以及转到专攻这些疾病的主要医疗中心。见“SYST-A”。

<sup>j</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>k</sup> 见“放射治疗原则 (MAXI-A)”。

<sup>l</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>m</sup> 关于腺样囊性肿瘤和小唾液腺肿瘤，见“SALI-A”。

<sup>n</sup> 不良特征包括阳性切缘、近切缘、或结外扩散 (见“讨论”)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
 临床试验：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。

放射治疗原则<sup>1</sup>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 70-70.2 Gy (1.8-2.0 Gy/ 分次)，周一到周五每天进行，持续 6 到 7 周<sup>2,3</sup>
- 同时追加加速 RT：
  - 72 Gy/6 周 (2 Gy/ 天，然后 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：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)<sup>4,5</sup>

同步全身治疗 / RT：<sup>6</sup>

## • PTV

- ▶ 高风险：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<sup>2</sup>
- ▶ 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)<sup>4,5</sup>

## 术后：

RT 或同步全身治疗 / RT<sup>6</sup>

- 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（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，持续 6 到 6.5 周<sup>2</sup>

- ▶ 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)<sup>4,5</sup>

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结构的剂量。

<sup>1</sup> 见“[放射技术 \(RAD-A\)](#)”和“[讨论](#)”。

<sup>2</sup> 在鼻旁窦区，应注意避免关键的神经结构；因此，可考虑 1.8 Gy/ 分次。

<sup>3</sup> 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。

<sup>4</sup> 建议随后采用计划的 IMRT (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）。

<sup>5</sup> 各机构对疑似亚临床扩散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; 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.）

<sup>6</sup> 见“[全身治疗原则 \(SYST-A\)](#)”。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

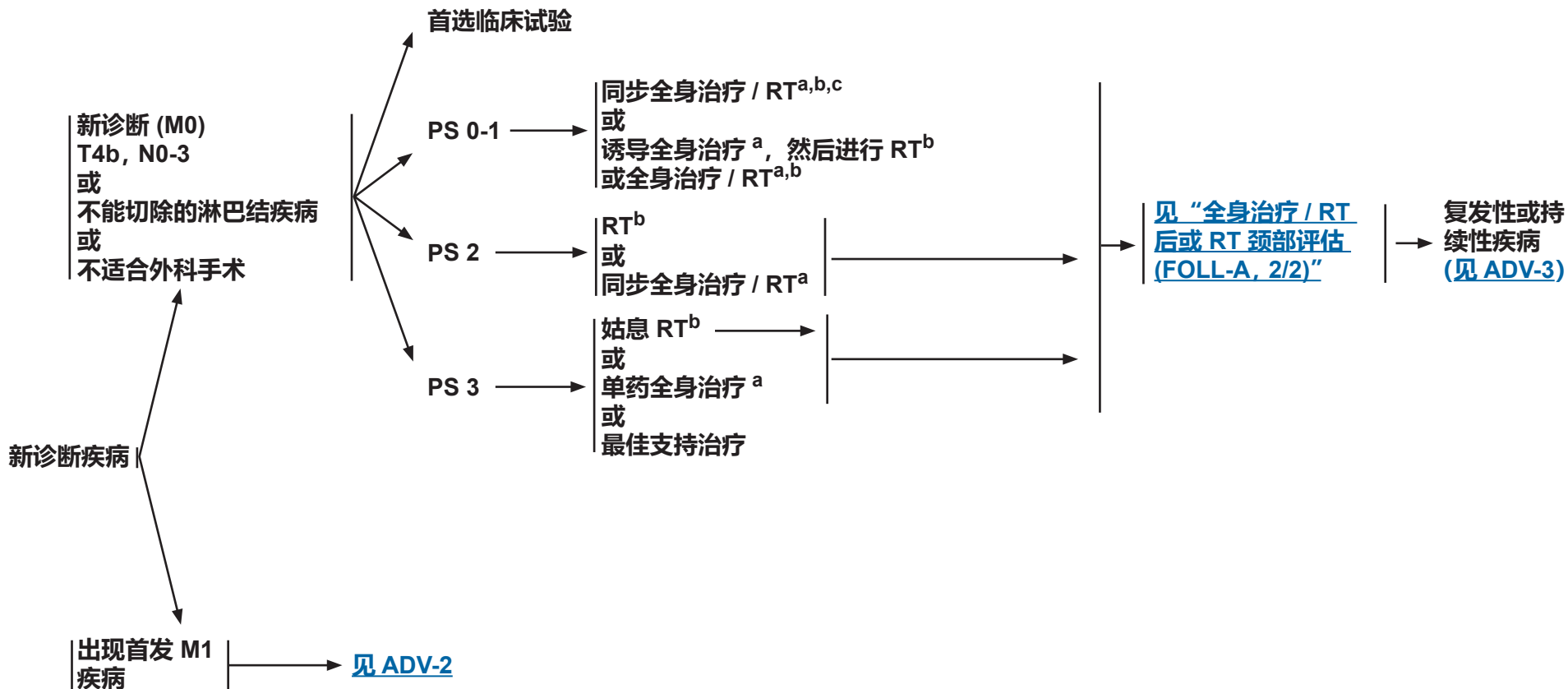
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。





诊断

头颈癌治疗



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

<sup>a</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>b</sup> 见“放射治疗原则 (ADV-A)”。

<sup>c</sup> 当采用同步全身治疗 / RT 时，首选药物是顺铂 (1 类)。见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

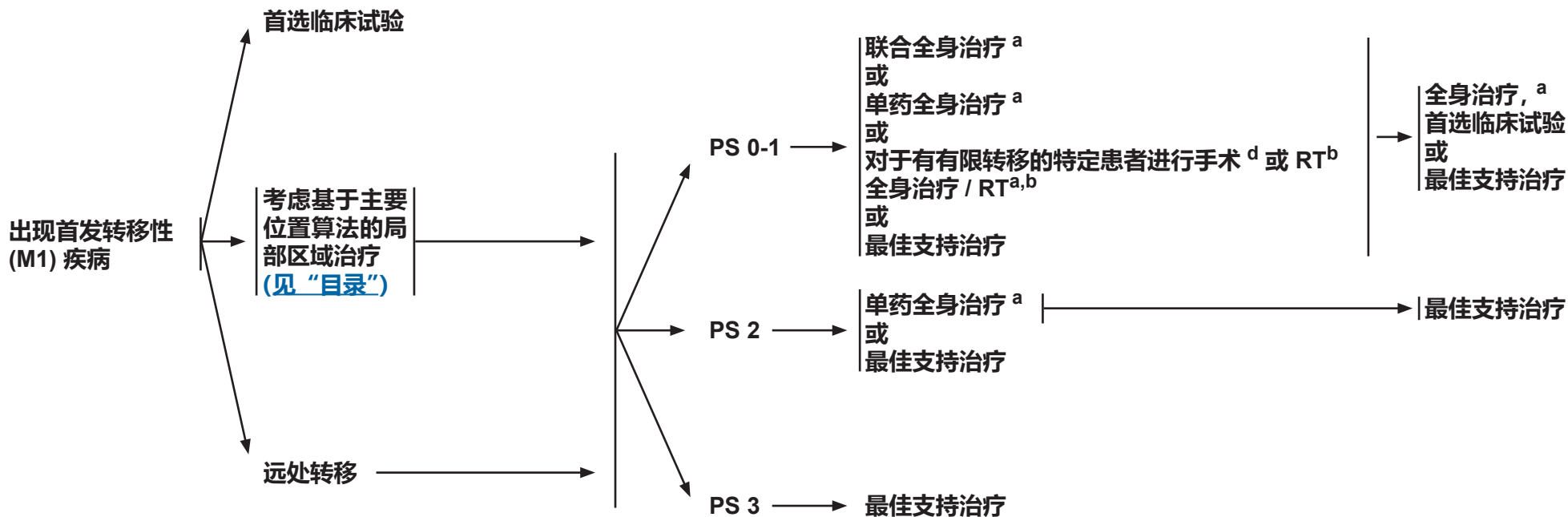
注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



诊断

头颈癌治疗

持续性疾病  
或进展



<sup>a</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

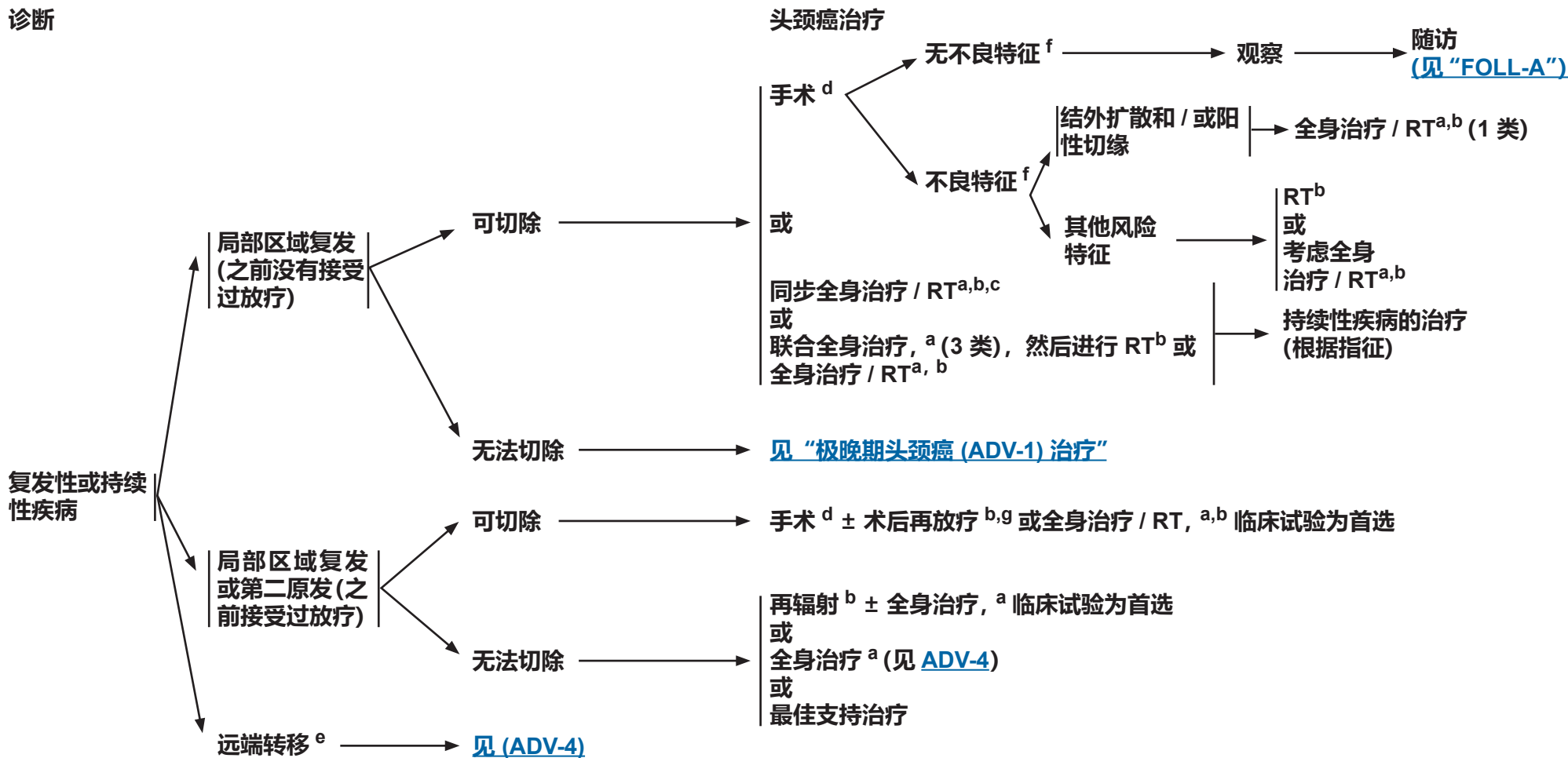
<sup>b</sup> 见“放射治疗原则 (ADV-A)”。

<sup>d</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。



### 诊断



<sup>a</sup> 见 [“全身治疗原则 \(SYST-A\)”](#)。

<sup>b</sup> 见 [“放射治疗原则 \(ADV-A\)”](#)。

<sup>c</sup> 当采用同步全身治疗 / RT 时, 首选药物是顺铂(1 类)。见 [“全身治疗原则 \(SYST-A\)”](#)。

<sup>d</sup> 见 [“手术原则 \(SURG-A\)”](#)。

<sup>e</sup> 考虑姑息性 RT, 如临床需要 (如骨转移)。(见 [RAD-A](#))。

<sup>f</sup>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 (见 [“讨论”](#))。

<sup>g</sup>再辐射治疗应局限于高选择性的患者 (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)。

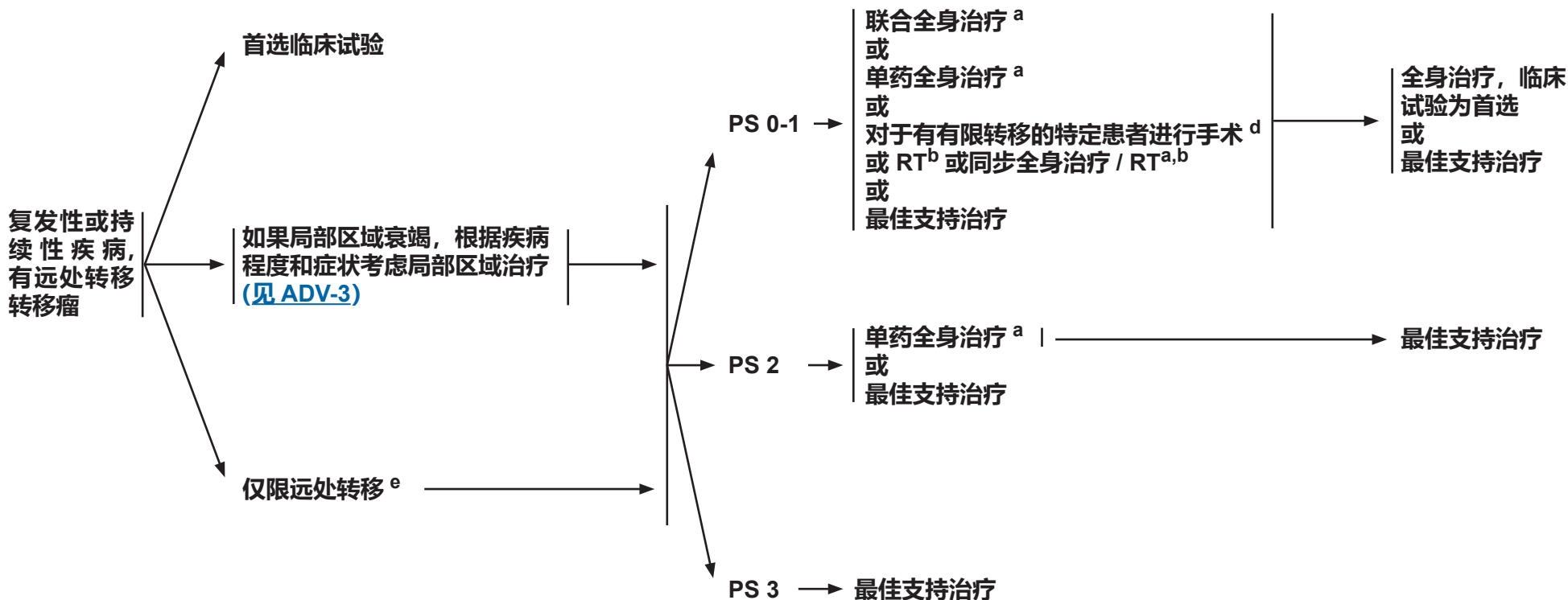
注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



诊断

治疗

持续性疾病或进展



<sup>a</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>b</sup> 见“放射治疗原则 (ADV-A)”。

<sup>d</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>e</sup> 考虑姑息性 RT，如临床需要（如骨转移）。（见 RAD-A）。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

放射治疗原则<sup>1,2</sup>同步全身治疗 / RT<sup>3</sup> (更适合符合化疗条件的患者):

## • PTV

- ▶ 高危: 一般为 70 Gy (2.0 Gy/ 分次)
- ▶ 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)<sup>4</sup>

全身治疗 / RT<sup>3</sup>

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 /m<sup>2</sup> 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 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). 其他分次计量大小 (如 1.8Gy, 常规)、多药化疗、其他顺铂给药方案或化疗后的调整分割治疗均有效, 为就最佳方法达成一致意见。<sup>5</sup> 数据表明, 与常规分割相比, 加速分割并没有提高疗效。<sup>6,7</sup> 一般来说, 进行同步全身治疗 / RT 会带来很高的毒性负担; 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。

<sup>1</sup> 见“放射技术 (RAD-A)”和“讨论”。

<sup>2</sup> 一般来说, 现有文献中描述的头颈癌症患者群体中的再辐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, 可考虑再辐射策略。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, 见“放射剂量 (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.)

<sup>3</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>4</sup> 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)。

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: 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。

放射治疗原则<sup>1,2</sup>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<sup>8</sup>
- 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)
- 改良分次：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)<sup>4</sup>

建议采用 IMRT 或 3D 适形 RT。

## 术后：

RT 或同步全身治疗 / RT<sup>3,9-11</sup>

- 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（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)<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 见“[放射技术 \(RAD-A\)](#)”和“[讨论](#)”。

<sup>2</sup> 一般来说，现有文献中描述的头颈癌患者群体中的再辐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，可考虑再辐射策略。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，见“[放射剂量 \(RAD-A\)](#)”。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.)

<sup>3</sup> 见“[全身治疗原则 \(SYST-A\)](#)”。

<sup>4</sup> 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）。

<sup>8</sup> 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。

<sup>9</sup> Bernier J, Dommange 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.

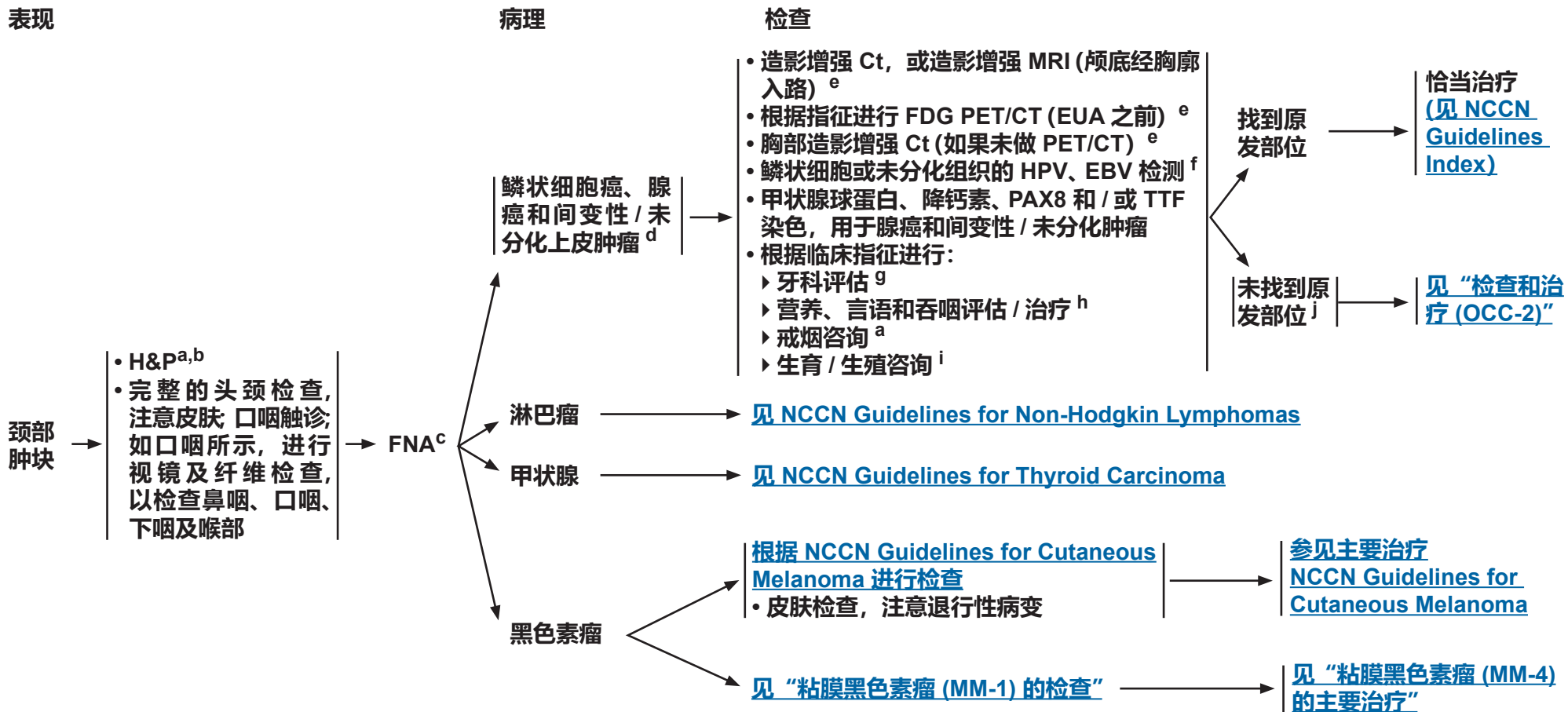
<sup>10</sup> Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-1944.

<sup>11</sup> 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.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。





<sup>a</sup> 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, 请参考 [NCCN Guidelines for Smoking Cessation](#) 中的“患者 / 医疗服务提供者戒烟资源”。

<sup>b</sup> 抑郁症筛查 (见 [NCCN Guidelines for Distress Management](#))。

<sup>c</sup> 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。

<sup>d</sup> 用适当的免疫组化染色测定。

<sup>e</sup> 见“影像学原则 (IMG-A)”。

<sup>f</sup> 目前正在研究 HPV 或 EBV 阳性状态是否有助于确定辐射场 (见“放射治疗原则 (OCC-A)”和“讨论”)。

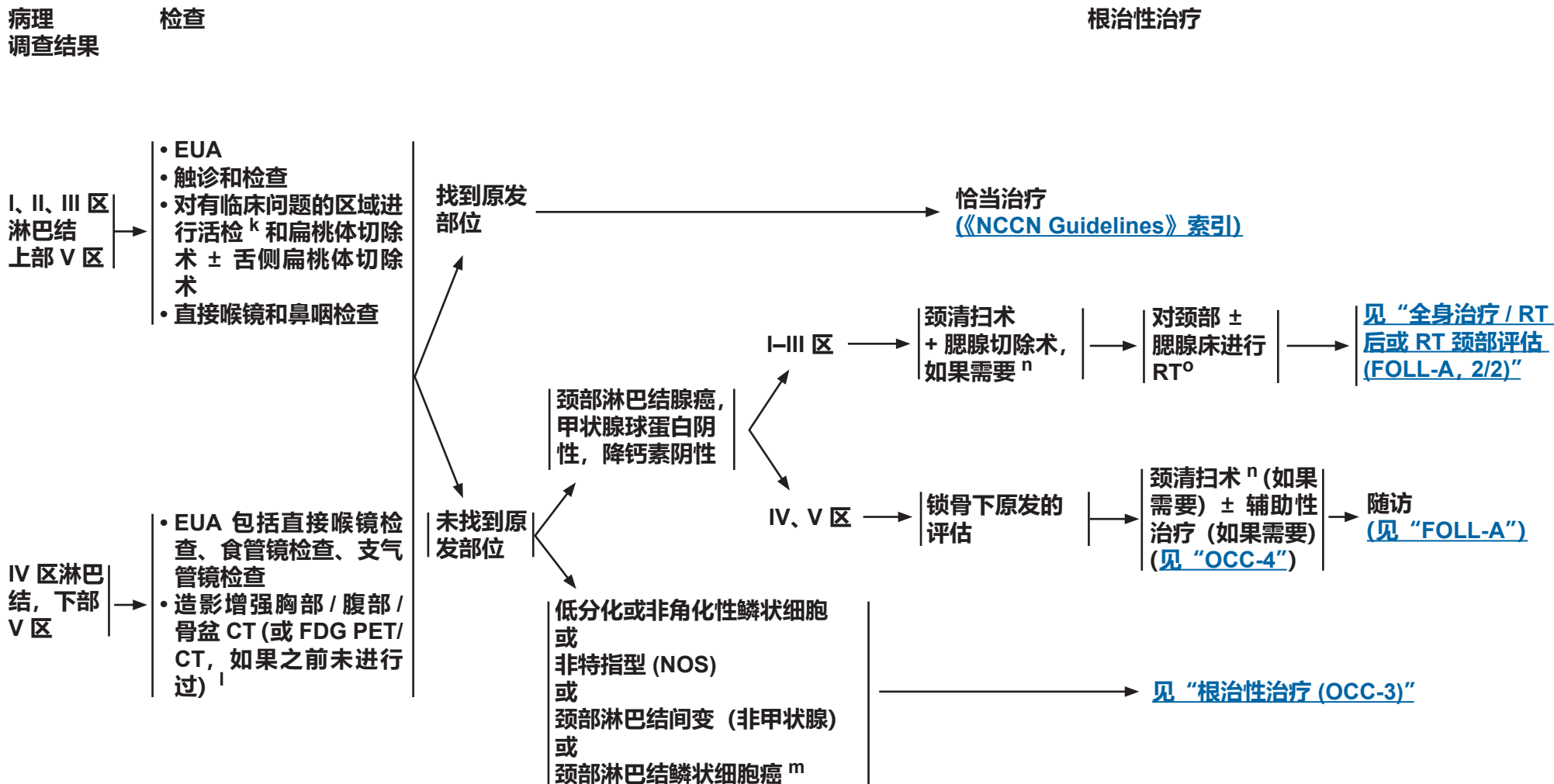
<sup>g</sup> 见“牙科评估与管理原则 (DENT-A)”。

<sup>h</sup> 见“营养原则: 管理和支持性护理 (NUTR-A)”。

<sup>i</sup> 见 [NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult \(AYA\) Oncology](#) 中的生育和生殖内分泌考虑。

<sup>j</sup> 着重考虑转诊到大容量、多学科癌症中心。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: 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。



<sup>k</sup> 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。

<sup>l</sup> 见 [“影像学原则 \(IMG-A\)”](#)。

<sup>m</sup> 如果还未做, 建议进行 HPV 和 EBV 检测。

<sup>n</sup> 见 [“手术原则 \(SURG-A\)”](#)。

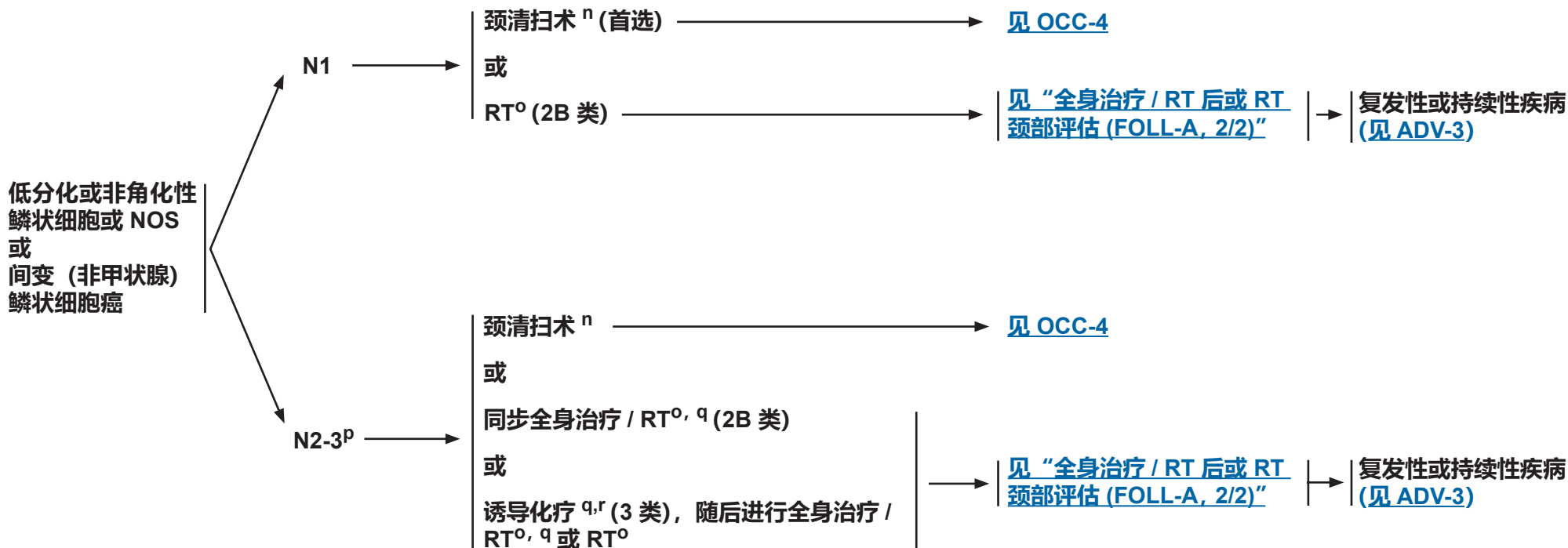
<sup>o</sup> 见 [“放射治疗原则 \(OCC-A\)”](#)。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: 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。



组织学

根治性治疗<sup>P</sup>



<sup>n</sup> 见 [“手术原则 \(SURG-A\)”](#)。

<sup>o</sup> 见 [“放射治疗原则 \(OCC-A\)”](#)。

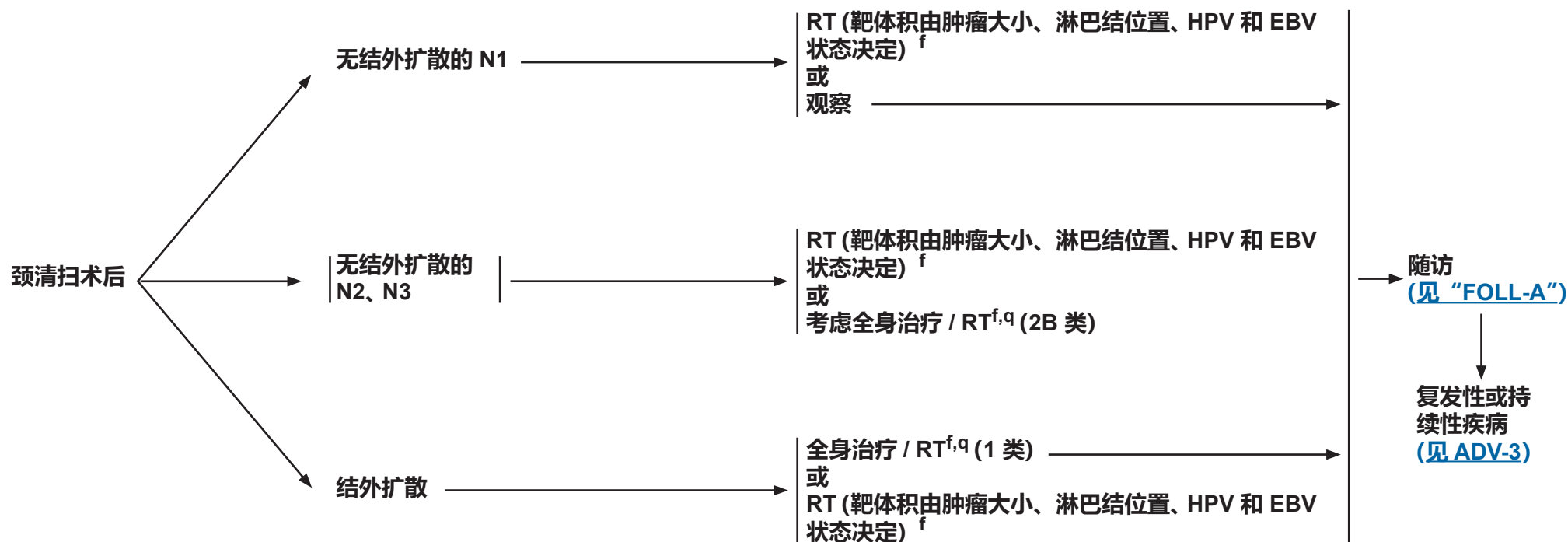
<sup>P</sup> 鼻咽癌 ([NASO-2](#)) 和 p16 阳性的口咽癌 ([ORPHPV-3](#) 和 [ORPHPV-4](#)) 的治疗可引导 EBV 阳性和 p16 阳性隐性原发肿瘤的治疗。

<sup>q</sup> 见 [“全身治疗原则 \(SYST-A\)”](#)。

<sup>r</sup> 见 [关于诱导化疗的“讨论”](#)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

治疗



<sup>f</sup> 目前正在研究 HPV 或 EBV 阳性状态是否有助于确定辐射场 (见 [“放射治疗原则 \(OCC-A\)”](#) 和 [“讨论”](#))。

<sup>q</sup> 见 [“全身治疗原则 \(SYST-A\)”](#)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

放射治疗原则<sup>1,2</sup>根治性：  
单独放疗

## • PTV

- ▶ 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<sup>3</sup>
    - 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)<sup>4</sup>

同步全身治疗 / RT：<sup>5,6</sup>

## • 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)<sup>4</sup>

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。

<sup>1</sup> 鳞状细胞癌、腺癌和低分化癌。

<sup>2</sup> 见“放射技术 (RAD-A)”和“讨论”。

<sup>3</sup> 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。

<sup>4</sup> 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）。

<sup>5</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>6</sup> 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 /m<sup>2</sup> 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；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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。

放射治疗原则<sup>1,2</sup>

## 术后：

RT 或同步全身治疗 / RT<sup>5,7-10</sup>

• 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（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)<sup>4</sup>

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。

<sup>1</sup> 鳞状细胞癌、腺癌和低分化癌。

<sup>2</sup> 见“放射技术 (RAD-A)”和“讨论”。

<sup>4</sup> 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)。

<sup>5</sup> 见“全身治疗原则 (SYST-A)”。

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

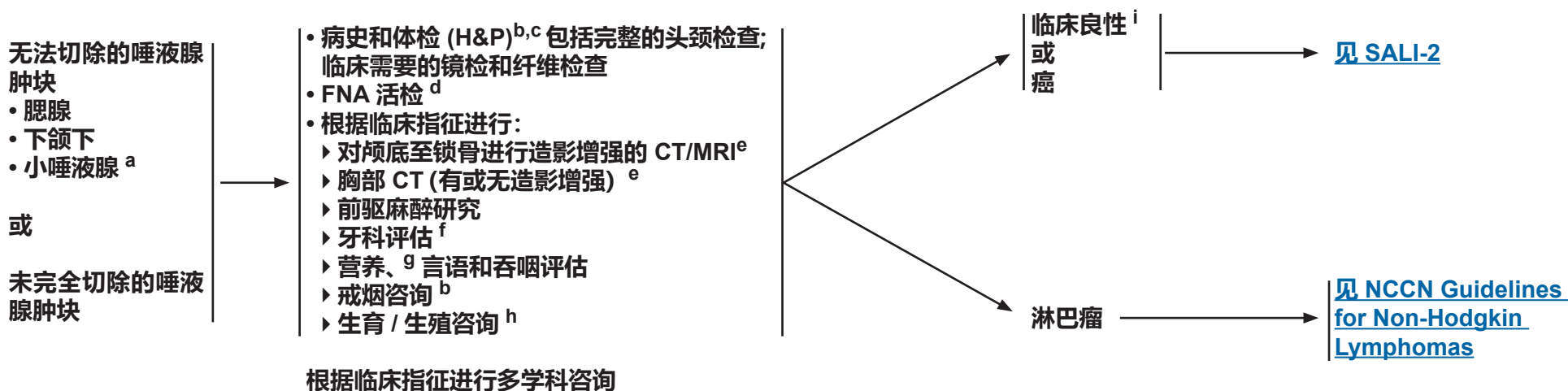
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。





临床表现

检查



<sup>a</sup> 部位和分期决定治疗方法。

<sup>b</sup> 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, 请参考 [NCCN Guidelines for Smoking Cessation](#) 中的“患者 / 医疗服务提供者戒烟资源”。

<sup>c</sup> 抑郁症筛查 (见 [NCCN Guidelines for Distress Management](#))。

<sup>d</sup> 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。

<sup>e</sup> 见 [“影像学原则 \(IMG-A\)”](#)。

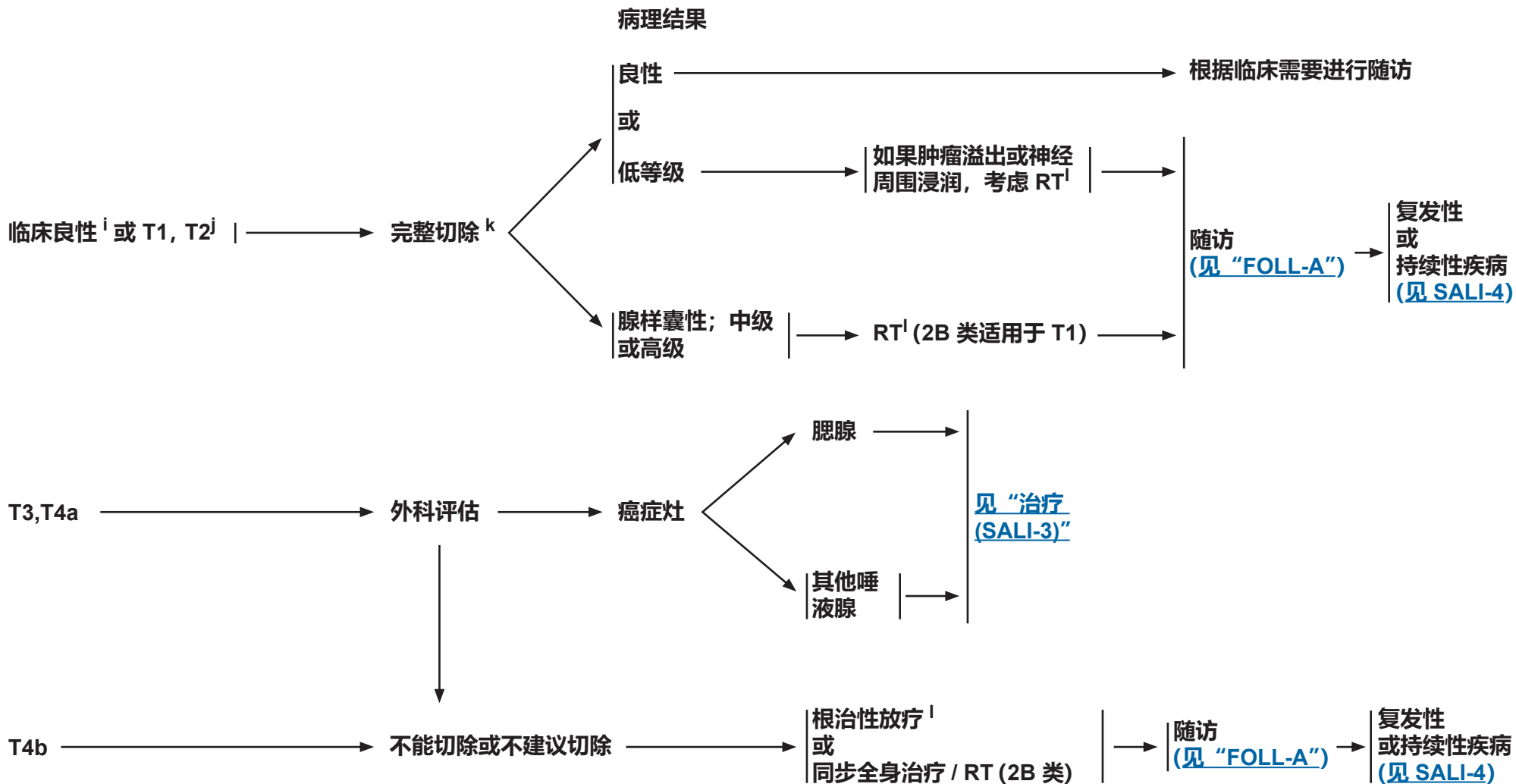
<sup>f</sup> 见 [“牙科评估与管理原则 \(DENT-A\)”](#)。

<sup>g</sup> 见 [“营养原则”: 管理和支持性护理 \(NUTR-A\)”](#)。

<sup>h</sup> 见 [NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult \(AYA\) Oncology](#) 中的生育和生殖内分泌考虑。

<sup>i</sup> 良性肿瘤的特征包括可移动的浅叶、生长缓慢、无痛、V 和 / 或 VII 完整、无颈部淋巴结。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: 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。



<sup>i</sup> 良性肿瘤的特征包括可移动的浅叶、生长缓慢、无痛、V 和 / 或 VII 完整、无颈疣。

<sup>j</sup> 如果出现偶发性 N+ 疾病, 转至 [“SALI-3”](#)。

<sup>k</sup> 临床良性肿瘤的切除术包括: 无侧叶摘除, 手术中与病理医师沟通 (如果需要)。

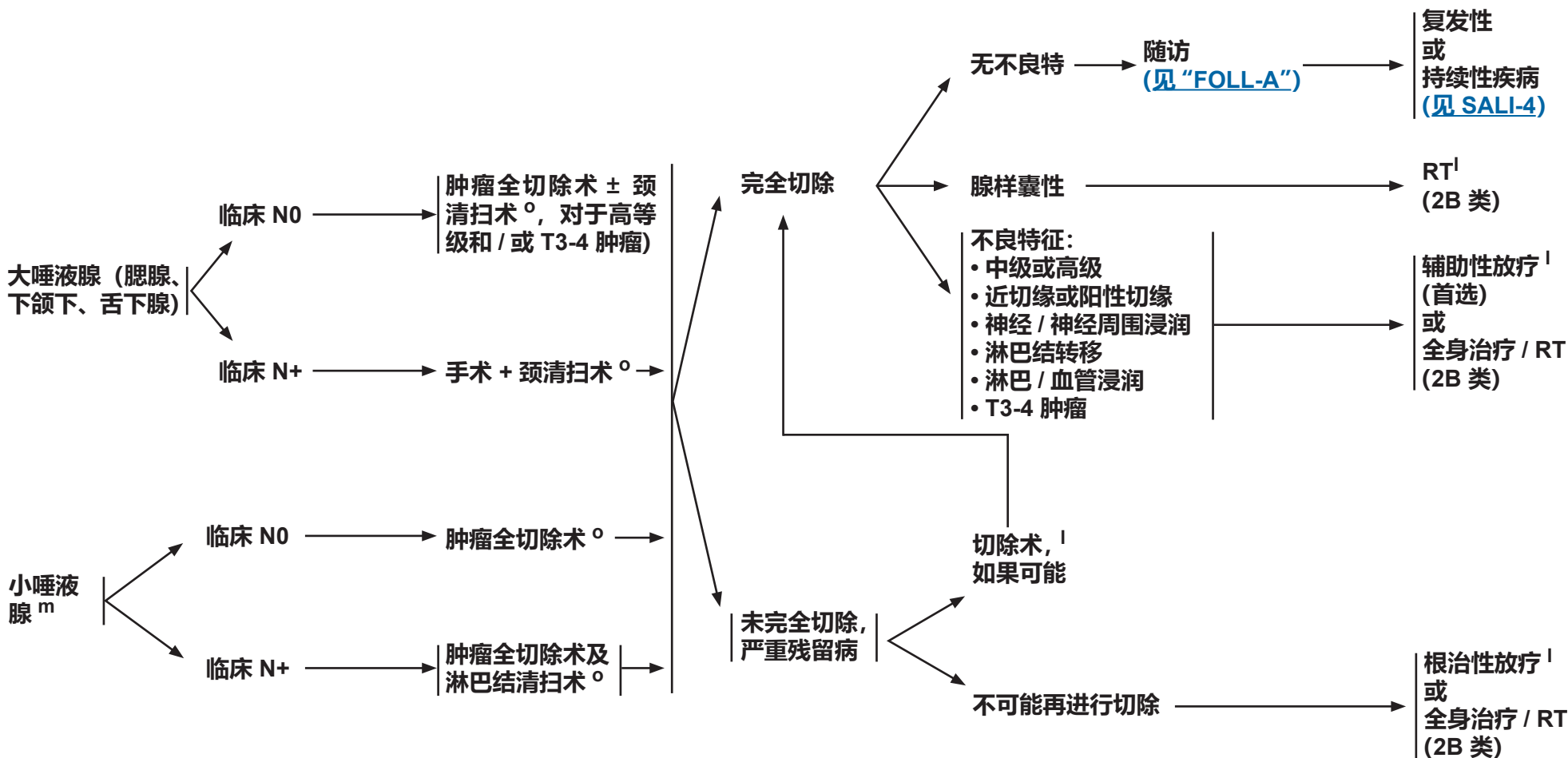
<sup>l</sup> 见 [“全身治疗原则 \(SALI-A\)”](#)。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: 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。



癌灶灶

治疗<sup>n</sup>



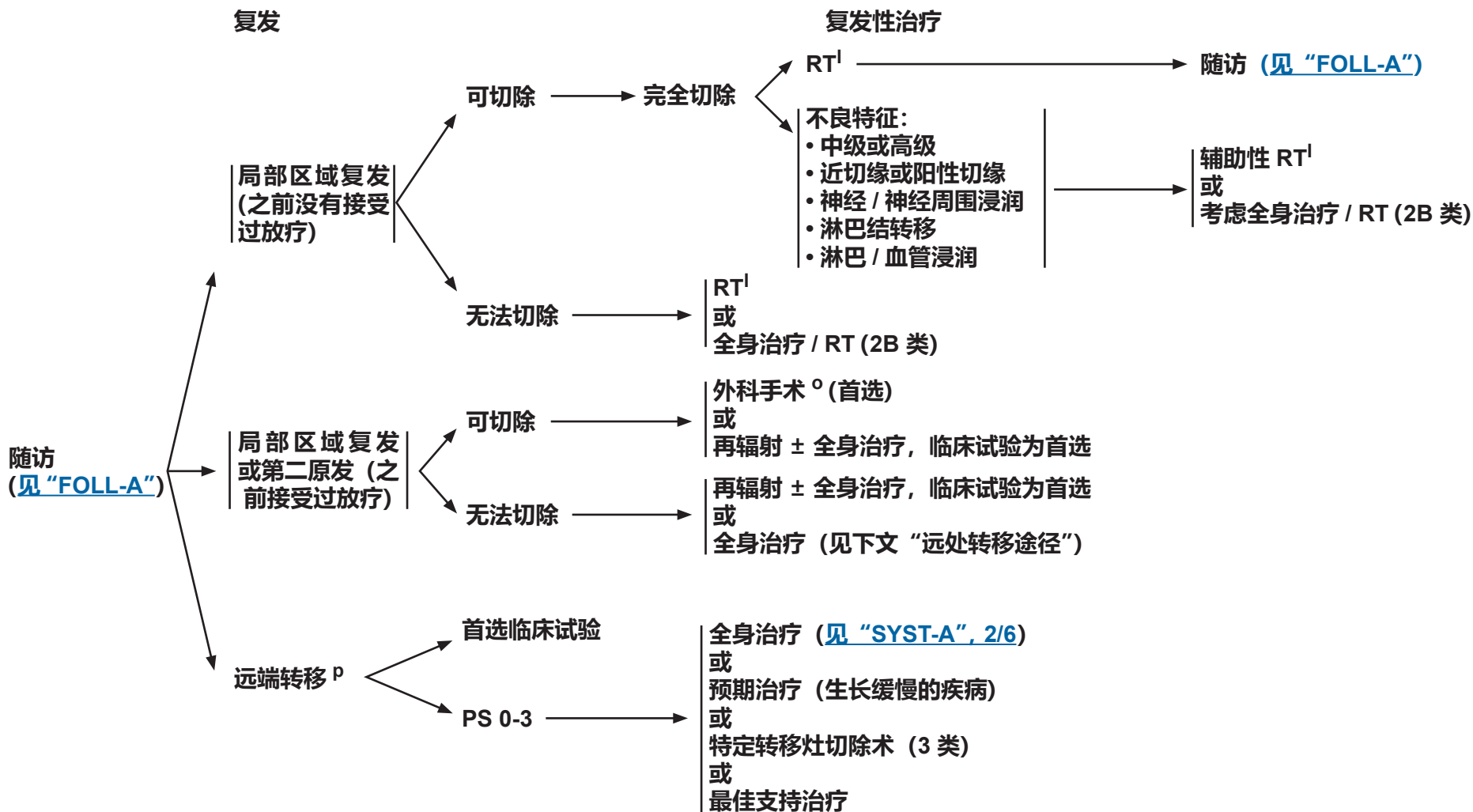
<sup>l</sup> 见“全身治疗原则 (SALI-A)”。

<sup>m</sup> 对于颌下腺和舌下腺肿瘤，建议完全切除腺体和肿瘤。

<sup>n</sup> 如果可能的话，应该保留面神经；着重考虑转诊到具有重建专业知识的专业中心。

<sup>o</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。



<sup>1</sup> 见“全身治疗原则 (SALI-A)”。

<sup>o</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>p</sup> 对于唾液腺导管癌和腺癌，在治疗远处转移前，检查雄激素受体 (AR) 和 HER2 的状态。检查乳腺样分泌癌 (MASC) 的 NTRK 状态。

PS = 体能状态 (ECOG)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

**放射治疗原则<sup>1,2,3</sup>****根治性:**

仅 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水平的淋巴结)
  - ◊ 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<sup>4</sup>
- ▶ 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)<sup>5</sup>

**术后 RT:**

仅 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

- ▶ 高危: 阳性切缘等不良特征 (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)<sup>5</sup>

**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。**<sup>1</sup> 见 [“放射技术 \(RAD-A\)”](#) 和 [“讨论”](#)。<sup>2</sup> 过去, 中子治疗被认为是一种治疗不可切除的唾液腺癌的前景光明的方法, 但目前在美国只有一个中心能够提供这种治疗。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.<sup>3</sup> 一般来说, 现有文献中描述的头颈癌症患者群体中的再辐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, 可考虑再辐射策略。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, 见 [“放射剂量 \(RAD-A\)”](#)。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.)<sup>4</sup> 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。<sup>5</sup> 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)。**注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。****临床试验: 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。**



## 表现

## 检查

## 治疗

活检确认粘膜  
恶性黑色素瘤  
的诊断<sup>a</sup>

- 病史和体检 (H&P)<sup>b,c</sup> 包括完整的头颈检查；临床需要的镜检和纤维检查
- 用适当的染色法检验病理学 (HMB-45, S-100, Melan-A)
- 用造影增强 CT 和 / 或造影增强 MRI 确定疾病的解剖范围，尤其是窦病变<sup>d</sup>
- 根据临床指征进行：
  - ▶ 胸部 CT (有或无造影增强)<sup>d</sup>
  - ▶ 考虑通过 FDG-PET/CT 或造影增强的胸部 / 腹部 / 骨盆 CT，以及脑部 MRI (有或无造影增强) 排除转移性疾病<sup>d</sup>
  - ▶ 牙科 / 口腔修复评估<sup>e</sup>
  - ▶ 营养、言语和吞咽评估 / 治疗<sup>f</sup>
  - ▶ 戒烟咨询<sup>a</sup>
  - ▶ 生育 / 生殖咨询<sup>g</sup>

根据临床指征进行多学科咨询

鼻窦或鼻腔粘膜黑色素瘤

见“主要治疗 (MM-2)”

口腔、口咽、喉部或下咽  
粘膜黑色素瘤

见“主要治疗 (MM-3)”

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> 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，请参考 [NCCN Guidelines for Smoking Cessation](#) 中的“患者 / 医疗服务提供者戒烟资源”。

<sup>c</sup> 抑郁症筛查 (见 [NCCN Guidelines for Distress Management](#))。

<sup>d</sup> 见“影像学原则 (IMG-A)”。

<sup>e</sup> 见“牙科评估与管理原则 (DENT-A)”。

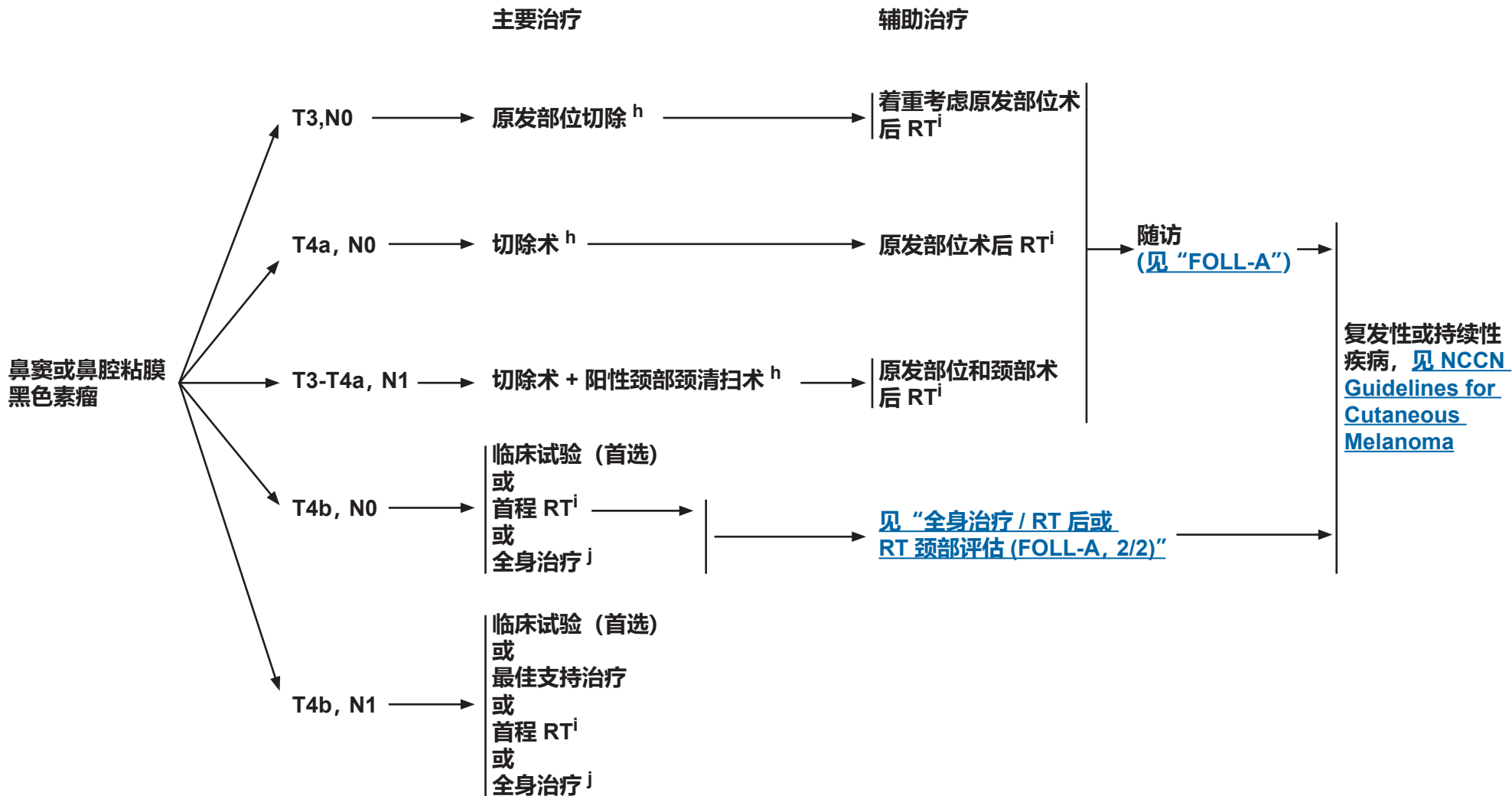
<sup>f</sup> 见“营养原则：管理和支持性护理 (NUTR-A)”。

<sup>g</sup> 见 [NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult \(AYA\) Oncology](#) 中的生育和生殖内分泌考虑。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。



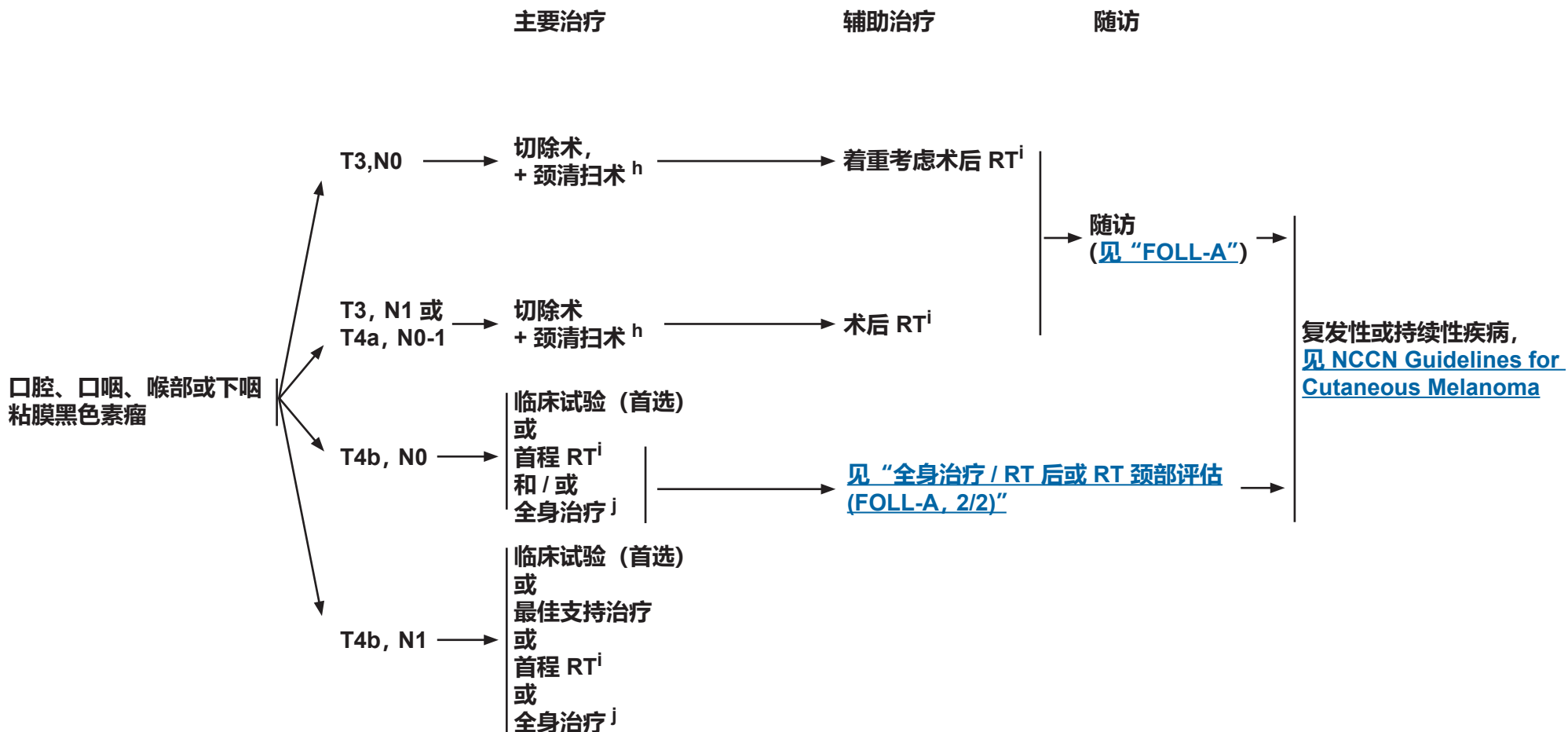


<sup>h</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>i</sup> 见“放射治疗原则 (MM-A)”。

<sup>j</sup> 见 [NCCN Guidelines for Cutaneous Melanoma](#) 中的“转移性或不可切除性疾病的全身治疗 (第 ME-H 页)”。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: 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。



<sup>h</sup> 见“手术原则 (SURG-A)”。

<sup>i</sup> 见“放射治疗原则 (MM-A)”。

<sup>j</sup> 见 NCCN Guidelines for Cutaneous Melanoma 中的“转移性或不可切除性疾病的全身治疗 (第 ME-I 页)”。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。



隐性原发性黑色素瘤的初步治疗 ([另见 NCCN Guidelines for Occult Primary](#))



<sup>h</sup> 见 [“手术原则 \(SURG-A\)”](#)。

<sup>i</sup> 见 [“放射治疗原则 \(MM-A\)”](#)。

<sup>k</sup> 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: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: 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。



## 放射治疗原则<sup>1,2</sup>

### 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水平的淋巴结)
    - ◇ 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。
- 可考虑可选给药计划。<sup>3</sup>

### 术后:

#### RT:

- 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<sup>2</sup>
    - ◇ 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)
- 可考虑可选给药计划。<sup>3</sup>

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。

<sup>1</sup> 见“放射技术 (RAD-A)”和“讨论”。

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> 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: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: 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。



### 随访建议<sup>a</sup>

(以复发风险、第二原发、治疗后遗症和毒性为基础)

- 病史和体检 (包括完整的头颈检查; 镜检和纤维检查):<sup>b</sup>
  - ▶ 第 1 年, 每 1-3 个月
  - ▶ 第 2 年, 每 2-6 个月
  - ▶ 第 3-5 年, 每 4-8 个月
  - ▶ > 5 年, 每 12 个月
- 成像 (见 [“影像学原则, IMG-A”](#))。
- 如果接受颈部辐射, 则每 6-12 个月服用一次促甲状腺激素 (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<sup>c</sup>。
- 考虑对鼻咽癌进行 EBV-DNA 监测 (2B 类)。
- 支持性护理和康复:
  - ▶ 言语 / 听力和吞咽评估<sup>d</sup> 及康复, 如临床需要。
  - ▶ 进行营养评估和康复 (如临床需要), 直到营养状况稳定<sup>d</sup>
  - ▶ 持续抑郁症筛查 (见 [NCCN Guidelines for Distress Management](#))。
  - ▶ 根据临床需要进行戒烟和戒酒精咨询<sup>e</sup>。
- 整合一年内的生存护理和护理计划, 作为头颈肿瘤学家持续参与的补充 (见 [NCCN Guidelines for Survivorship](#))。<sup>f</sup>

<sup>a</sup> 多数复发是由患者报告的。

<sup>b</sup> 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。

<sup>c</sup> 见 [“牙科评估与管理原则 \(DENT-A\)”](#)。

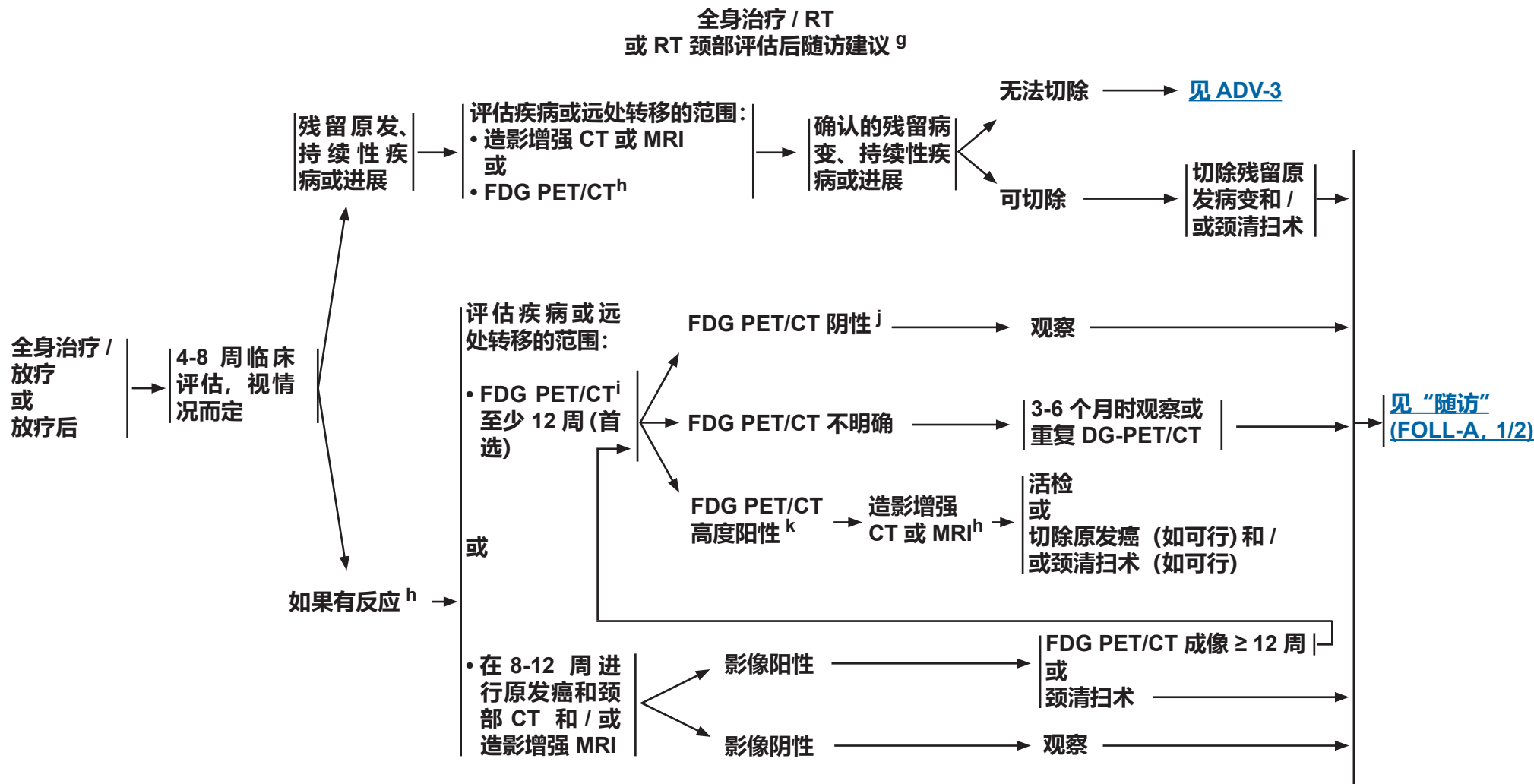
<sup>d</sup> 见 [“营养原则: 管理和支持性护理 \(NUTR-A\)”](#)。

<sup>e</sup> 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, 请参考 [NCCN Guidelines for Smoking Cessation](#) 中的“患者 / 医疗服务提供者戒烟资源”。

<sup>f</sup> 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: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: 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。



<sup>g</sup> 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.

<sup>h</sup> 见“影像学原则 (IMG-A)”。

<sup>i</sup> 如果进行了 FDG PET/CT 检查，但因疑似持续性癌症而呈阴性，那么可选择继续进行横断层面成像。

<sup>j</sup> PET 阴性 = 无或低级别摄取，非疑似疾病。

<sup>k</sup> PET 阳性 = PET 疑似疾病

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。





## 影像学原则

- 在头颈癌患者的临床管理中，影像学发挥着重要作用。在头颈癌患者的管理中，正确选择和利用影像学研究是重中之重。
- 除非有禁忌症，否则进行造影增强成像。

## 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，或是患者有大量的牙汞合金，并且可能会使 CT 上的解剖结构模糊不清。
    - ◇ 鼻咽癌，评估颅底浸润和颅神经受累
    - ◇ 鼻窦癌，评估颅底、颅内或眼眶浸润，并区分肿瘤和阻塞鼻窦
    - ◇ 任何出现颅神经症状的头颈癌症，或者如果放射学检查发现神经周围肿瘤有扩散的可能
  - ▶ 在下列情况中，CT 是 MRI 的补充：
    - ◇ 口腔癌，评估皮质骨侵蚀或骨膜浸润
    - ◇ 喉癌，评估软骨浸润
    - ◇ 鼻腔和颅底病变，评估骨侵蚀 / 破坏
  - ▶ 为了完成原发癌和任何淋巴结疾病的完整评估，颈部 CT 或 MRI 应能对颅底到胸腔入口的解剖结构进行成像。在某些情况下，如累及下颈部淋巴结或常累及上纵隔的癌症（如甲状腺癌），影像应延伸至隆凸。
  - ▶ 如果影像未能显示明显的原发病变，在进行 EUA、活检和扁桃体切除术前应进行 PET/CT，以在进行任何干预之前确定潜在的原发病变位置。此外，转移性淋巴结的 FNA 活检可能具有病理学意义。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。
  - ▶ 对于需要下颌骨切开术和 / 或下颌骨切除术的口腔癌，建议采用全景牙科 X 射线。当预测术后放射治疗时（包括嘴唇、其他口腔子部位或口咽等部位），全景 X 射线是综合性放射前牙科评估的一部分，目的是评估受影响的牙齿的健康状况，并确定是否需要放射前牙科手术或拔牙。

待续

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
 临床试验：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。



## 影像学原则

## 初步检查 (继续)

## • 淋巴结转移

- ▶ 应伴随颈部 CT 或 MRI 进行淋巴结转移评估，使用任何适合于主要部位评估的影像研究 (见“IMG-A”，1/4)。
- ▶ 对于面临多站式、下颈部淋巴结受累或高级别肿瘤组织学形态的患者，考虑胸部 CT 以评估纵隔淋巴结转移，或考虑 FDG PET/CT，这与淋巴结转移和远处转移的较高敏感性相关。
- ▶ 对于正在考虑对原发部位进行手术的患者，FDG-PET/CT 对接近中线的肿瘤有较高的敏感性，从而确定对侧颈的手术方法。同样，计划采用主程放射治疗方法的患者也可能受益于 FDG-PET/CT，因为 FDG-PET/CT 对确定受累淋巴结具有更高的敏感性。

## • 远处转移

- ▶ 对于局部区域晚期癌症患者 (如 T3-T4 原发或 ≥ N1 淋巴结阶段)，FDG PET/CT<sup>a</sup> 更适合评估远端疾病和胸腔转移。然而，FDG PET/CT 无法排除脑转移的可能，对于有问题的癌症，比如粘膜黑素瘤、高级神经内分泌癌活腺癌，还应进行造影增强 MRI 检查。
- ▶ 如果未进行 FDG PET/CT 检查，则应进行胸部 CT 检查，以评估是否出现肺转移和纵隔淋巴结受累。
- ▶ 非造影增强胸部 CT 足以筛查肺实质转移瘤，但不足以评估纵隔腺病。对于有吸烟史的患者，这是一种恰当的肺癌筛查干预措施。见 [NCCN Guidelines for Lung Cancer Screening](#)。
- ▶ 在主要根治性治疗 (手术、RT 或全身治疗 / RT) 后，关于每年一次的 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，但还需要进一步的研究才能确定这种方法对特定亚群和治疗后时间点的积极作用和 / 或成本效益。对于有大量吸烟史或肺转移高危患者，可以考虑每年对其进行一次胸部 CT 检查。根据历史经验，已经采用了每年一次的胸部 X 光检查，但其敏感性较 CT 相去甚远。
- ▶ 如果对转移性疾病的临床关注仅仅局限于特定的解剖区域，可以通过直接 CT 或 MRI 检查评估远端疾病。例如，可以通过非增强胸部 CT 追踪和评估肺转移，或者可以通过增强脊柱 MRI 追踪和评估脊柱转移。此类影像检查的频率取决于计划的治疗方案和癌症类型。
- ▶ FDG PET/CT 可在治疗复发性 / 难治性的疾病之前对复发性疾病进行分期，以补充或替代其他影像学方法，从而探索可能对治疗选择产生重大影响的远端疾病或第二原发疾病。<sup>1</sup>

<sup>a</sup> PET/CT 比仅 PET 扫描 (即无叠加的 CT 扫描) 更适宜。PET/CT 能提供更精确的异常解剖定位。

<sup>1</sup> 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.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

待续

IMG-A  
2/4



## 影像学原则

**局部区域晚期疾病: < 6 月 治疗后 (短期)**

- 对局部区域晚期癌症患者进行手术后, 在开始进行术后辅助治疗之前, 建议对有早期复发迹象或早期复发风险高的患者进行短期治疗后成像。
- 对于患有局部进展性疾病的患者或因解剖结构改变而导致体检困难的患者, 在根治性治疗后 3-4 个月内进行 CT 和 / 或 MRI, 以建立新的基线供未来比较使用。
- 如果担心不完全反应, 则可提早进行 CT 或 MRI 扫描, 如治疗后 4-8 周, 甚至根据具体临床情况立即进行。对任何可疑组织的靶向取样进行颈部超声 (US) 也可能有帮助, 但可能会根据具体的临床情况对结果做出不同的解释。
- 应在主程放射或全身治疗 / RT 后 3-6 个月内进行 FDG PET/CT, 以评估治疗效果并识别任何残留的肿瘤。<sup>2-5</sup>
  - ▶ 12 周前的早期 FDG PET/CT 扫描与显著的假阳性率有关联, 如果没有复发或进展迹象, 应避免这类扫描。
  - ▶ 放射治疗后 PET 扫描的最佳时机是在 3-6 个月的时间内。<sup>2,3</sup> 若这时 PET 呈阴性, 则预示着 2 年内的总体存活率会提高。
  - ▶ 有些患者接受了 AJCC 第 7 版 N2-N3 淋巴结疾病的粘膜鳞状细胞癌根治性放疗治疗, 对于这些患者来说, 与常规的治疗后清扫术相比, FDG-PET/CT 监测方法减少了颈清扫并节省了大量成本。研究的大多数病例是 p16- 阳性的口咽癌患者。<sup>4</sup>
- 有些特殊患者在开始根治性治疗之前, 首先接受了诱导化疗, 通常在诱导 2-3 个周期后接受 CT 或 MRI。如果担心局部区域或远处转移进展, 可接受胸部 CT 和 / 或 FDG PET/CT (对有风险的身体区域进行高质量的诊断成像)。

待续

<sup>2</sup> 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(3):421-432.

<sup>3</sup> Heineman TE, Kuan EC, St John MA. When should surveillance imaging be performed after treatment for head and neck cancer? Laryngoscope 2017;127(3):533-534.

<sup>4</sup> 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(15):1444-1454.

<sup>5</sup> 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. 癌. 2019;125(11):1823-9.

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: 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。



## 影像学原则

**局部区域晚期疾病：≥ 6 个月到 5 年治疗后（长期）**

- 对于头颈肿瘤来说，大多数治疗后复发发生在前两年。由于手术、放疗和 / 或化疗引起的解剖结构改变和 / 或纤维化，可能难以监测。关于对无症状患者进行常规治疗后成像的频率和方式，目前尚无统一指南。不同机构的做法相差甚远。
- 作为监测成像时，US、CT、MRI 和 PET/CT 都有各自独特的优缺点。有证据表明 FDG PET/CT 可能是其中最敏感的检查方式。一份 12 个月的 PET 显示，大约 10% 接受了治疗的患者会有复发或第二原发癌症；一份 24 个月的 FDG-PET/CT 显像显示，约 5% 的治疗病例有上述症状。<sup>3</sup> 大多数无症状的 FDG-PET/CT 病变位置在远端。<sup>6</sup> 尚不确定早期检测是否能提高疾病特异性生存率。
- 为了阐明常规影像学在临床无症状患者中的价值，需要进行标准化的多机构影像学试验。如果最初 3 个月的 FDG PET/CT 扫描呈阴性，那么进一步的影像检查可能几乎没有明确的益处。Ho 等人报告称在这种情况下，接受影像学监测的患者与仅接受临床监测的患者（41% 比 46%， $P=0.91$ ）的 3 年无病生存率无显著差异。<sup>7</sup>
- 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成像检查的会有实质性益处。在缺乏多机构前瞻性数据的情况下，应采取定制化的监测方法，要注意肿瘤类型、分期、预后因素、症状学和体检变化或限制因素。
- 颈部 US 可用于监测淋巴结。US 是一种广泛可用、安全快速且价格合理的检查方式，能够准确地检查到任何可疑的颈部淋巴结疾病。<sup>8</sup>
- 其他治疗后影像学检查可显示令人担心或可疑的迹象 / 症状。
- 常规年度影像检查（重复使用预处理成像方式）可显现常规临床检查无法到达的区域（深部解剖位置，或因广泛的治疗改变而模糊不清的区域）。

<sup>3</sup> Heineman TE, Kuan EC, St John MA. When should surveillance imaging be performed after treatment for head and neck cancer? Laryngoscope 2017;127(3):533-534.

<sup>6</sup> 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(9):2161-2164.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> 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(S2):S161-S169.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。





## 手术原则

### 评价

所有患者都应在接受治疗前接受头颈部肿瘤外科医师的评估，以确保：

- 检查活检材料的充分性，检查分期和影像以确定疾病程度，排除同步原发肿瘤的存在，评定当前的功能状态，并评估可能的手术选择，包括初次手术不成功的情况下的适用选择。
- 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、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。
- 对于正在接受手术的患者，应制定并设计手术程序、切缘和重建计划，以切除所有具有足够的无瘤手术切缘的恶性肿瘤。不应根据任何观察到的先前疗法的疗效修改手术程序，除非肿瘤的进展需要进行更大规模的手术，以在进行主程手术时包括肿瘤。

### 整合治疗

- 务必在任何治疗开始之前，由参与患者护理的所有学科协调并整合前瞻性跨学科评估和治疗。

### 颈部转移性鳞状细胞癌：疑似 HPV 相关口咽鳞状细胞癌 (OPSCC)

- 通常，患者患上 OPSCC 的首个症状是颈部肿块。通常，原发疾病是微小且无症状的，在检查、触诊、纤维检查或口咽成像时可能无法检测到。治疗医师或外科医生有责任努力寻找并确定可能的原发部位，通常位于舌底或扁桃体。
- 对于多学科团队制定全面、目标明确且有针对性的患者治疗计划来说，从彻底的检查评估中获取到的信息至关重要。对原发部位的识别会允许主程经口手术以切除原发疾病，或允许聚焦辐射以保留口咽部的邻近部位。随着治疗越来越个性化，原发肿瘤的生物标记物评估可能有助于确定患者是否有资格接受临床试验或辅助治疗。
- 应进行横断面成像，以帮助确定原发部位，然后进行直接检查和确认性活检。开始治疗前，应为 EUA 和疑似 OPSCC 患者进行确认性活检。EUA 可包括单侧或双侧扁桃体切除术、舌扁桃体活检或切除术，或任何可疑舌底或舌咽部位的活检。可以考虑舌扁桃体切除术。
- 通常在 US 引导下对颈部肿块进行 FNA 活检，从而确定转移癌的诊断。鳞状细胞癌的细胞学诊断准确性极高，进一步评估 p16 的免疫染色可支持 HPV 相关的 OPSCC 的诊断。见“[HPV 介导的口咽癌 p16 检测原则 \(ORPH-B\)](#)”。如果有任何不确定性，可以在影像引导下进行核心活检。很少需要对疑似转移性淋巴结进行开放性切除活检以做出明确诊断。如果冰冻切片证实是鳞状细胞癌，准备好在开放活检时进行颈部清扫。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。

待续

SURG-A

1/9



## 手术原则

### 可切除性评估

下述部位累及的肿瘤与预后、功能不良 \* 或 T4b 癌相关（即，根据获得清晰切缘的技术能力，无法切除）。对于可以切除全部癌症病灶的特定患者来说，这些累及部位都不是被严禁切除的。

- 翼状肌受累，特别是伴有严重牙关紧闭症或翼腭窝受累的颅神经病变；\*
- 肿瘤向颅底的严重扩散（如翼板或蝶骨侵蚀，卵圆孔扩大）；
- 直接伸入上鼻咽，或深度伸入咽鼓管及鼻咽侧壁；
- 颈总动脉或颈内动脉浸润（包围）；
- 颈部疾病扩散直接累及外皮；\*
- 直接扩散至纵隔结构、椎前筋膜或颈椎；和 \*
- 出现皮下转移。

\* 在某些病例中，仍可以考虑手术。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

待续





## 手术原则

### 原发肿瘤切除

晚期口腔、口咽、下咽、喉部或副鼻窦肿瘤的切除范围不同，取决于所涉及的结构。应采用被认可的适当切除标准，通过适当的手术治疗原发肿瘤，具体取决于所涉及的区域。

- 如可行，应尝试原发肿瘤的整块切除。
- 当原发肿瘤直接扩散至颈部时，有必要进行连续性颈清扫。
- 切除计划的依据应为经临床检查确定的原发肿瘤的范围和适当的影像学谨慎解释。
- 对于口腔癌来说，随着病变厚度增加，局部转移的风险和辅助选择性颈清扫的需要也会增加。
- 当肿瘤靠近运动神经或感觉神经时，应怀疑神经周围浸润。目标是彻底切除癌症。当出现严重浸润，并且神经可切除且无明显并发症时，应切除神经的近端和远端，以清扫疾病（见“SURG-A”中的“[颅神经手术管理](#)”，5/9）。近端和远端神经切缘的冰冻切片测定可能有助于清除肿瘤。
- 可能有必要切除下颌骨的某部分或某节段，以充分包围癌和足够的无瘤切缘。对于累及的肿瘤或附着于下颌骨骨膜的肿瘤，可能需要适当部分、水平或矢状切除下颌骨。对于严重累及下颌骨骨膜的肿瘤（由下颌骨的肿瘤固定决定），应考虑进行节段或切缘切除，或在手术时或通过术前成像（CT/MRI/Panorex）显示肿瘤直接累及骨骼的证据。下颌骨切除的范围将取决于临床和手术室中的受累程度。
- 髓腔浸润标示着节段切除。可考虑用可用骨髓的冰冻切片检查指导切除。
- 对于喉部肿瘤，将由外科医生和患者决定进行全喉切除术还是喉咽保守性手术（如经口切除术、半喉切除术、声门上喉切除术），但应遵循以治愈为目的的完整肿瘤摘除和功能保留原则。
- “经口机器人手术（TORS）”或“激光辅助切除口腔、喉部和咽部的原发癌症”越来越多地被用于为某些疾病程度有限且肿瘤易接近的患者切除癌症。肿瘤学原理类似于开放式手术。需要具备专门的技能和经验才能成功应用这些技术。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。

待续

SURG-A  
3/9



## 手术原则

## 切缘

肿瘤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检查。可通过冰冻切片或福尔马林固定组织实时评估切缘。无瘤切缘是降低局部肿瘤复发风险的重要手术策略。相反，阳性切缘会增加局部复发的风险，标志着术后辅助治疗。临床病理研究已经证实了近切缘或阳性切缘的意义以及它们与局部肿瘤复发的关系。<sup>1</sup> 当在手术切缘处有侵袭性肿瘤的初始切口时，获取患者的额外切缘也可能会增加局部复发的风险。考虑到从手术床上取下的组织是否符合阳性切缘的实际位置，从患者身上获得的额外切缘容易不明确。<sup>2</sup> 如果报告阳性手术切缘，那么应考虑为特定患者进行再次切除和 / 或辅助治疗。

始终应由外科医生来决定冰冻切片切缘的评估，并且在其有助于肿瘤完全切除时应予以考虑。要获得足够宽的切缘，可能需要切除口腔或咽喉的邻近结构，如舌底和 / 或前舌、下颌骨、喉部或部分颈部食道。

- 充分切除是指切除切缘清晰，与严重肿瘤间至少有足够的间隙，以获得清晰的冰冻切片和永久性切缘（通常为 1.0--1.5 cm 可见且可触及的正常粘膜）。但是对于声门癌来说，1-2 mm 的切缘被认为是足够的切缘。一般情况下，通常会在外科术中进行切缘冰冻切片检查，尤其是当因肿瘤边缘模糊而导致切除线空隙不明，或有疑似残留疾病时（如软组织、软骨、颈动脉、粘膜不规则）。在经口激光显微手术中，为完全切除肿瘤以及最大限度地保存正常组织，切缘可达 1.5-2.0 mm。在这种方法中，切除的充分性可能是不确定的，而且是在高倍镜下进行评估，并在术中通过冰冻切片进行确认。<sup>3</sup> 这种切缘被认为是“近切缘”，对于口腔等部位来说可能不够充足。
- 应将切除切缘的细节记录在手术内容中。可以在切除的标本上评估切缘，也可以在正确的方向上在手术床上进行评估。
- 清晰切缘是指从浸润肿瘤前沿到切除切缘的距离大于或等于 5 mm。
- 近切缘是指从浸润肿瘤前端到切除切缘的距离小于 5 mm。
- 阳性切缘是指切除切缘处的原位癌或浸润性癌。如果出现原位癌，并且可以获得其他切缘，那么这是最有利的办法。原位癌不应被认为是同步术后全身治疗 / RT 的指征。
- 应由外科病理学家以适合定位的方式对原发肿瘤进行标记。对于原发肿瘤，应在组织学上评估其浸润深度和从肿瘤浸润部分到切除切缘的距离，包括周围和深切缘。病理报告应为模板驱动型，并描述如何评估切缘。报告应提供有关主要标本的信息，包括从肿瘤浸润部分到周围和深切缘的距离。如果外科医生获得了患者的其他切缘，那么新的切缘应参考切除肿瘤标本的几何方向，并由病理学家声明这是切除的最后切缘及其组织学状态。
- 应为颈清扫术定向或制作切片，以确定清扫术中的淋巴结区。
- 应根据外科医生的决定并采用常规技术重建术缺损。建议在适当时进行一期缝合，但不应以获得广泛的无瘤切缘为代价。由外科医生决定是否使用局部 / 局部区域皮瓣、游离组织移植、中厚皮片或其他有或无下颌重建的移植皮肤进行重建性闭合。为了提高效率并实现肿瘤学和重建目标，建议采用“两个团队”方法。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。

待续

SURG-A

4/9



## 手术原则

### 颅神经 (含喉返神经) 的手术管理 VII、X、XI、XII

神经的术前临床功能会影响主要或区域性淋巴结切除过程中的面神经和其他主要脑神经的手术管理。

- 当神经功能正常时，应尽可能保留神经（主干和 / 或分支）的结构和功能，即使没有获得足够的肿瘤切缘，也应认识到外科医生不应给患者留下严重的残留疾病。
- 有疑似微残留或严重残留肿瘤时，通常会进行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切缘，可能需要由外科医生决定对肿瘤直接浸润的神经和 / 或术前麻痹定进行节段切除（有时需进行神经移植）。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

待续

SURG-A  
5/9



## 手术原则

### 颈部管理

局部淋巴管的外科管理取决于初始肿瘤分期时的肿瘤范围。这些指南适用于作为原发肿瘤治疗的一部分的颈部清扫。一般来说，接受原发肿瘤切除手术的患者将接受同侧颈部清扫，同侧颈部发生转移的风险最大。

• 对于经常有双侧淋巴引流的肿瘤部位（如舌底、腭部、声门上喉部、下咽部、鼻咽部、深部会厌前间隙受累），通常应在颈部两侧进行清扫，清扫范围如下所示。有些患者的肿瘤位于中线或接近中线，对于这些患者来说，其颈部两侧都有转移的危险，因此应该进行双侧颈部清扫。

有些患者的晚期病变累及舌前部、口底或肺泡且接近或穿过中线，对于这些患者来说，应根据需要进行对侧选择性 / 改良颈清扫，以实现充分的肿瘤切除。

• 选择性颈淋巴结清扫应以适当淋巴结引流区的隐匿性转移风险为基础。目前，对于口腔鳞状细胞癌，SLN 活检或原发肿瘤浸润深度是隐匿性转移疾病的最佳预测指标，应当用这两个指标指导决策。对于深度大于 4 mm 的肿瘤，如果还没有计划进行 RT，则应着重考虑选择性清扫。对于深度小于 2 mm 的肿瘤，选择性清扫仅适用于高度选择性的情况。对于深度为 2-4 mm 的肿瘤，必须利用临床判断（关于随访的可靠性、临床怀疑和其他因素）来确定选择性清扫的适宜性。近期的随机试验证据支持了选择性颈清扫在口腔癌浸润深度大于 3 mm 的患者群体中是有效的。<sup>4</sup> 选择性清扫通常是选择性的，可保留所有主要结构，除非手术结果另有指示。

• 颈清扫术的类型（综合性或选择性）是根据术前临床分期确定的，并由外科医生决定，且以下述初步术前分期为基础：

- N0 选定颈部清扫
- 口腔至少 I-III 区
  - 口咽至少 II-IV 区
  - 下咽至少 II-IV 区和 VI 区（如适用）
  - 喉至少 II-IV 区和 VI 区（如适用）

N1–N2a–c 选择性或综合性颈清扫（见“讨论”）

N3 综合颈部清扫

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

待续



## 手术原则

## 颈部管理 (续)

- 根据需要，对某些原发部位（如喉部和下咽）进行 VI 区颈部清扫，以切除原发肿瘤和任何临床上明显的颈部淋巴结。选择性清扫取决于原发肿瘤的范围和部位。对于接受了一期手术治疗的晚期声门癌和下咽癌患者，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）和半甲状腺切除术至全甲状腺切除术是适宜的。对于声门下延伸明显的原发声门下肿瘤或声门下癌症患者，根据原发肿瘤的范围考虑 VI 区清扫术和单侧或全甲状腺切除术是适宜的。例如，经环甲膜和声门下延伸的 T4a 声门肿瘤应包括全甲状腺切除术、气管前和双侧气管旁淋巴结清扫术。应在原位保留甲状旁腺，或根据所示进行自体移植。

## 前哨淋巴结活检

- SLN 活检是选择性颈清扫的一种替代方法，适用于鉴别早期（T1 或 T2）口腔癌患者的隐匿性颈转移，且这些患者所在的治疗中心具备关于这种手术的专业知识。其优点包括降低发病率和改善美容效果。前哨淋巴结的检出率超过 95% 已被广泛报道。<sup>4-6</sup> 前哨淋巴结转移性疾病患者必须接受彻底的颈部清扫，可能可以观察到没有前哨淋巴结转移性疾病的患者。前哨淋巴结活检对早期口腔癌淋巴结分期的准确性已在多个单中心研究和两个多机构试验中得到广泛验证，参考标准是即刻进行的颈部清扫或随后进行的延长随访，其敏感度的合并估计值为 0.93，阴性预测值为 0.88-1。<sup>5-10</sup> 尽管缺乏与选择性颈淋巴结清扫术的直接比较，但现有证据表现出了类似的生存率。<sup>10</sup>
- 前哨淋巴结活检是一项技术要求严苛的程序。前哨淋巴结识别程序的成功率以及隐匿淋巴转移的检测准确性取决于技术专长和经验的丰富程度。因此，当将其作为选择性颈清扫的替代选项时，必须万分谨慎。尤其是在口底癌病例中，已发现前哨淋巴结活检的准确性低于其他部位，如舌头。<sup>4,5</sup> 同时，这种手术上在技术上可能不适合牙龈和硬腭等部位的癌症。同样，在早期唇癌中隐匿性颈部转移也不常见，但在被认为有高转移风险（通常根据肿瘤的大小或深度）的唇癌患者中，SLN 活检是可行且有效的。<sup>11</sup>

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。

待续

SURG-A  
7/9





## 手术原则

### 复发管理

如果可行，应该以治愈为目的再次切除可切除的原发癌症，并且之前接受过治疗的颈部复发患者也应该接受手术。对于未经治疗的颈部疾病，应进行正式的颈部清扫或改良，具体取决于临床情况。如果临床上适合，也可进行非手术治疗。

### 监测

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

- 必须由技能娴熟的头颈部临床检查专家进行肿瘤评估。
- 可在 NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers 中的其他位置查看评估频率总结。
  - ▶ [见“随访建议 \(FOLL-A, 1/2\)”](#)
  - ▶ [见“影像学原则 \(IMG-A\)”](#)
- 对于全身治疗 / RT 或 RT 后颈部评估，见 [“随访建议”：“全身治疗 / RT 后或 RT 颈部评估 \(FOLL-A, 2/2\)”](#)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

待续

SURG-A  
8/9





### 手术原则 (参考文献)

- <sup>1</sup>Looser KG, Shah JP, Strong EW. The significance of “positive” margins in surgically resected epidermoid carcinomas. *Head Neck Surg* 1978;1:107-111.
- <sup>2</sup>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.
- <sup>3</sup>Hinni ML, Zarka MA, Hoxworth JM. Margin mapping in transoral surgery for head and neck cancer. *Laryngoscope* 2013;123:1190-1198.
- <sup>4</sup>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.
- <sup>5</sup>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.
- <sup>6</sup>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.
- <sup>7</sup>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.
- <sup>8</sup>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.
- <sup>9</sup>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.
- <sup>10</sup>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.
- <sup>11</sup>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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

放射技术<sup>1-8</sup>

## 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考已出版的轮廓指南。<sup>9,10</sup>
  - 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]）。\*
  - 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、喉部和食道。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。

\* 有关辐射技术细节的其他资源，请参阅《American College of Radiology Guidelines》：

<http://www.acr.org/Quality-Safety/Standards-Guidelines/Practice-Guidelines-by-Modality/Radiation-Oncology>.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。

待续

RAD-A  
1/6



## 放射技术\*

## 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、臂丛神经和食道。
- ▶ 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。

• PBT<sup>11-31</sup>

- ▶ 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<sup>32-34</sup>

- ▶ 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）。<sup>4</sup>SIB 通常用于常规（5 分次 / 周）和“6 分次 / 周加速”计划中。<sup>5</sup>
  - ◇ 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。<sup>6</sup>
  - ◇ 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。<sup>5</sup>
- ▶ 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。<sup>35</sup>

\* 有关辐射技术细节的其他资源，请参阅《American College of Radiology Guidelines》：

<http://www.acr.org/Quality-Safety/Standards-Guidelines/Practice-Guidelines-by-Modality/Radiation-Oncology>.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。

待续

RAD-A  
2/6



### 放射技术 \*

#### • 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；<sup>36</sup>
  - ◇ 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: \*\*2 分次 / 周，两次治疗间间隔 ≥ 3 天；且<sup>37</sup>
  - ◇ 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)。<sup>38,39</sup> 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) (见 [NCCN Guidelines for Supportive Care](#))。

\* 有关辐射技术细节的其他资源，请参阅《American College of Radiology Guidelines》:

<http://www.acr.org/Quality-Safety/Standards-Guidelines/Practice-Guidelines-by-Modality/Radiation-Oncology>.

\*\* 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。

待续

RAD-A  
3/6



## 放射技术\*

- 用 3D 适形 RT、SBRT、PBT 或 IMRT 再辐射<sup>40-51</sup>
  - ▶ 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的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。<sup>52</sup>
  - ▶ 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，<sup>53</sup> 但如果使用大分次剂量 ( $\geq 2.5$  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。

\* 有关放射技术细节的其他资源，请参阅《American College of Radiology Guidelines》：

<http://www.acr.org/Quality-Safety/Standards-Guidelines/Practice-Guidelines-by-Modality/Radiation-Oncology>.

\*\* 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。

待续

RAD-A  
4/6



放射技术  
参考文献

- <sup>1</sup>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(5):1480-1491.
- <sup>2</sup>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(4):966-974.
- <sup>3</sup>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(2):459-468.
- <sup>4</sup>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.
- <sup>5</sup>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(9388):933-940.
- <sup>6</sup>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(2):377-385. Epub 2007 Dec 31.
- <sup>7</sup>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(1):57-62.
- <sup>8</sup>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(1):195-205.
- <sup>9</sup>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(1):3-24.
- <sup>10</sup>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(1):25-36.
- <sup>11</sup>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):1-10.
- <sup>12</sup>Holliday EB and Frank SJ. Proton therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Chin Clin Oncol* 2016;5(2):25.
- <sup>13</sup>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.
- <sup>14</sup>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.
- <sup>15</sup>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(1):368-376.
- <sup>16</sup>Dagan R, Bryant C, Li Z, et al. Outcomes of sinonasal cancer treated with proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(1):377-385.
- <sup>17</sup>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.
- <sup>18</sup>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.
- <sup>19</sup>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.
- <sup>20</sup>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.
- <sup>21</sup>Holliday EB, Esmali 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(1):344-352.
- <sup>22</sup>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(2):286-292.
- <sup>23</sup>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(1):386-395.
- <sup>24</sup>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(1):30-41.
- <sup>25</sup>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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

待续

RAD-A  
5/6



放射技术  
参考文献

- <sup>26</sup>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.
- <sup>27</sup>van der Laan HP, van de Water TA, van Herpt HE, et al. The potential of intensity-modulated proton radiotherapy to reduce swallowing dysfunction in the treatment of head and neck cancer: A planning comparative study. *Acta Oncol* 2013;52:561-569.
- <sup>28</sup>Widesott L, Pierelli A, Fiolino C, et al. Intensity-modulated proton therapy versus helical tomotherapy in nasopharynx cancer: planning comparison and NTCP evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:589-596.
- <sup>29</sup>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.
- <sup>30</sup>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.
- <sup>31</sup>van de Water TA, Lomax AJ, Bijl HP, et al. Potential benefits of scanned intensity-modulated 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.
- <sup>32</sup>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(1):9-14.
- <sup>33</sup>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.
- <sup>34</sup>International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT). ICRU Report 83: 2010.
- <sup>35</sup>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(9):1221-1237.
- <sup>36</sup>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.
- <sup>37</sup>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.
- <sup>38</sup>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.
- <sup>39</sup>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.
- <sup>40</sup>Strojan 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.
- <sup>41</sup>Mendenhall WM, Mendenhall CM, Malyapa RS, et al. Re-irradiation of head and neck carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2008;31:393-398.
- <sup>42</sup>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.
- <sup>43</sup>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.
- <sup>44</sup>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.
- <sup>45</sup>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.
- <sup>46</sup>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.
- <sup>47</sup>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.
- <sup>48</sup>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.
- <sup>49</sup>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.
- <sup>50</sup>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.
- <sup>51</sup>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.
- <sup>52</sup>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(3):586-594.
- <sup>53</sup>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(5): 1446-1449.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。



## 全身治疗原则

## 非鼻咽癌：主要根治性治疗（唇、口腔、口咽、下咽、声门喉、声门上喉、鼻窦、上颌窦、隐匿原发）

- 应根据患者特点定制全身治疗选择（如，PS、治疗目标）。
- 对于局部晚期疾病患者来说，首选放化疗方法仍然是同时采取顺铂和放疗治疗。
- 可以使用顺铂诱导化疗，然后进行放射局部治疗（即序贯化疗）。然而，随机研究尚未证实与直接进行最新的同步化疗（顺铂首选，1类）相比，诱导化疗的总生存率更高。
- 在顺铂诱导化疗后进行高剂量、每三周一次的顺铂放化疗会导致毒性问题。<sup>1,2</sup>
- 在诱导化疗后，有多个方案可用于治疗的放射治疗部分，包括仅放疗，尤其是对于诱导化疗完全有效的患者来说。

## 原发癌全身治疗 + 同步 RT

## 首选方案

- 高剂量顺铂<sup>3,4</sup>（1类）
- 卡铂 / 5-FU 注射液（1类）<sup>5,6</sup>

## 其他推荐方案

- 5-FU / 羟基脲<sup>7</sup>（2B类）
- 卡铂 / 紫杉醇<sup>8</sup>（2B类）
- 西妥昔单抗<sup>9</sup>（2B类）
- 顺铂 / 5-FU<sup>10</sup> 注射液（2B类）
- 顺铂 / 紫杉醇<sup>7</sup>（2B类）
- 每周顺铂 40 mg/m<sup>2</sup>（2B类）<sup>11,12</sup>

## 某些情况下有助于诊断的检查

- 特定鼻窦 / 上颌窦癌（小细胞，SNEC，高级嗅神经母细胞瘤，具有神经内分泌特征的 SNUC）：
  - ▶ 卡铂 / 依托泊苷 ± 同步 RT<sup>13</sup>
  - ▶ 顺铂 / 依托泊苷 ± 同步 RT<sup>13,14</sup>
  - ▶ 环磷酰胺 / 阿霉素 / 长春新碱（随后进行基于 RT 的治疗）（2B类）

## 术后全身治疗 / RT

## 首选方案

- 顺铂<sup>15-20</sup>（高风险和非口咽癌症 1类）<sup>a</sup>

## 其他推荐方案

- 无

## 某些情况下有助于诊断的检查

- 无水多西他赛 / 西妥昔单抗<sup>21</sup>（2B类）  
（如果顺铂不符合资格，且有阳性切缘和 / 或结外扩散）

诱导<sup>b</sup> / 序贯全身治疗

## 首选方案

- 无水多西他赛 / 顺铂 / 5-FU<sup>22-25</sup>  
（如果选择了诱导，那么 1类适用）

## 其他推荐方案

- 紫杉醇 / 顺铂 / 5-FU<sup>26</sup> 注射液

诱导治疗后进行全身治疗 / RT，或针对复发 / 持续性疾病采用联合化疗<sup>2,27,28</sup>

## 首选方案

- 每周卡铂 + 同步 RT
- 每周顺铂（2B类） + 同步 RT

## 其他推荐方案

- 每周西妥昔单抗 + 同步 RT

<sup>a</sup> 不良特征：结外扩散和 / 或阳性切缘或近切缘。

<sup>b</sup> 诱导治疗的证据种类和一致意见因部位而异。（见“头颈目录”中的疾病特异性部位）

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

待续

见参考文献

SYST-A  
1/6



## 全身治疗原则

## 非鼻咽癌：复发、不可切除或转移（且无手术或 RT 选择）

- 应根据患者特点定制全身治疗选择（如，PS、治疗目标）。

## 唇、口腔、口咽、下咽、声门喉、声门上喉、筛窦、上颌窦、隐匿原发

## 首选方案（一线）

- 西妥昔单抗 / 铂（顺铂或卡铂） / 5-FU<sup>c,29</sup>（1 类）
- 免疫疗法
  - ▶ 帕博利珠单抗 / 铂（顺铂或卡铂） / 5-FU<sup>c,30</sup>（1 类）
  - ▶ 帕博利珠单抗（用于表达 PD-L1 且 CPS ≥ 1 的肿瘤）<sup>30,31</sup>（如果 CPS ≥ 20，则选择 1 类）

## 首选方案（后续治疗线）

- 免疫疗法（如果以前没有使用过）
  - ▶ 纳武单抗<sup>32</sup> 如果铂治疗时或之后，疾病有进展（1 类）
  - ▶ 帕博利珠单抗<sup>33-35</sup> 如果铂治疗时或之后，疾病有进展（1 类）

## 其他推荐方案（一线）

- 联合治疗
  - 顺铂 / 西妥昔单抗<sup>36</sup>
  - 顺铂或卡铂 / 无水多西他赛<sup>37</sup> 或紫杉醇<sup>38</sup>
  - 顺铂 / 5-FU<sup>38,39</sup>
  - 顺铂或卡铂 / 无水多西他赛 / 西妥昔单抗<sup>40</sup>
  - 顺铂或卡铂 / 紫杉醇 / 西妥昔单抗<sup>41</sup>

## 其他推荐方案（后续治疗线）

- 联合治疗或单药治疗
  - ▶ 见上述首选和其他推荐的一线治疗选择
- 靶向疗法
  - ▶ 阿法替尼<sup>50</sup> 如果铂治疗时或之后，疾病有进展（2B 类）

## 单一药物

- 顺铂<sup>36,42</sup>
- 卡铂<sup>43</sup>
- 紫杉醇<sup>44</sup>
- 多西他赛<sup>45,46</sup>
- 5-FU<sup>42</sup>
- 甲氨蝶呤<sup>39,47</sup>
- 西妥昔单抗<sup>48</sup>
- 卡培他滨<sup>49</sup>

## 在某些情况下有用（一线和后续治疗线）

- 对于某些筛窦 / 上颌窦癌（小细胞，SNEC，高级嗅神经母细胞瘤，具有神经内分泌特征的 SNUC）：
  - ▶ 顺铂 / 依托泊苷或卡铂 / 依托泊苷<sup>14</sup>
  - ▶ 环磷酰胺 / 多柔比星 / 长春新碱（2B 类）

## 唾液腺肿瘤

## 首选方案

- 无

## 其他推荐方案

- 化疗（如顺铂 / 长春瑞滨，或顺铂 / 阿霉素 / 环磷酰胺 [2B 类]）

## 某些情况下有助于诊断的检查

- 雄性激素受体治疗 AR+ 肿瘤
  - ▶ 亮丙脯氨酸<sup>51</sup>
  - ▶ 比卡鲁胺<sup>51,52</sup>
- NTRK 治疗 NTRK 基因融合阳性肿瘤
  - ▶ 拉洛曲菌肽<sup>53,54</sup>
  - ▶ Entrectinib<sup>55,56</sup>
- HER2+ 肿瘤的 HER2 靶向治疗（2B 类）
  - ▶ 曲妥珠单抗<sup>57</sup>
- 乐伐替尼（2B 类）治疗腺样囊性癌<sup>58</sup>

<sup>c</sup> 数据表明，与使用西妥昔单抗 / 铂 / 5-FU 一线治疗复发 / 转移性头颈鳞状细胞癌相比，用帕博利珠单抗 / 铂 / 5-FU 治疗的患者的总生存率更高。（Rischi D, Harrington KJ, Greil R, et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). J Clin Oncol 2019;37(15\_suppl): Abstract 6000.)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

待续

见参考文献

SYST-A  
2/6



## 全身治疗原则

- 应根据患者特点定制全身治疗选择 (如, PS、治疗目标)。

## 鼻咽癌：主要根治性治疗

## 全身治疗 / RT, 随后进行辅助化疗

## 首选方案

- 顺铂 + RT, 随后是顺铂 /5-FU<sup>59,60</sup>

## 其他推荐方案

- 顺铂 + RT, 随后是顺铂 /5-FU<sup>61</sup> (2B 类)
- 顺铂 + RT, 无辅助化疗 (2B 类)<sup>62</sup>

诱导<sup>b/</sup>序贯全身治疗

## 首选方案

- 吉西他滨 / 顺铂<sup>63</sup> (1 类)
- 无水多西他赛 / 顺铂 /5-FU<sup>64-66</sup> (剂量调整)  
(1 类适合 EBV 相关疾病, 2A 类适合非 EBV 相关疾病)

## 其他推荐方案

- 顺铂 /5-FU<sup>24</sup>
- 顺铂 / 表柔比星 / 紫杉醇
- 多西他赛 / 顺铂 (2B 类)<sup>67</sup>
- 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<sup>60</sup> 或卡铂<sup>27</sup>

## 鼻咽癌：复发、不可切除或转移 (且无手术或 RT 选择)

## 首选方案 (一线)

- 顺铂 / 吉西他滨<sup>68,69</sup> (1 类)

## 其他推荐方案 (一线)

## 联合治疗

- 顺铂 /5-FU<sup>38,39</sup>
- 顺铂或卡铂 / 无水多西他赛<sup>37</sup> 或紫杉醇<sup>38</sup>
- 卡铂 / 西妥昔单抗<sup>70</sup>
- 吉西他滨 / 卡铂<sup>71</sup>

## 单一药物

- 顺铂<sup>36,42</sup>
- 卡铂<sup>43</sup>
- 紫杉醇<sup>44</sup>
- 多西他赛<sup>45,46</sup>

- 5-FU<sup>42</sup>
- 甲氨蝶呤<sup>39,47</sup>
- 吉西他滨<sup>72</sup>
- 卡培他滨<sup>49</sup>

## 首选方案 (后续治疗线)

- 无

## 其他推荐方案 (后续治疗线)

## 联合治疗或单药治疗

- 参见首选和其他推荐的一线治疗方案

## 免疫疗法

- 纳武单抗, 如果以前治疗过, 复发或转移性非角化性疾病 (2B 类)<sup>73,74</sup>
- 帕博利珠单抗, 如果以前治疗过, PD-L1- 阳性复发或转移性疾病 (2B 类)<sup>75</sup>

<sup>b</sup> 诱导治疗的证据种类和一致意见因部位而异。(见“头颈目录”中的疾病特异性部位)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。

## 见参考文献



全身治疗原则  
(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 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.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 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.
- 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 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 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* 2015;108.
- 23 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.
- 24 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.
- 25 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.
- 26 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.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。

待续

SYST-A  
4/6

全身治疗原则  
(参考文献)

- 27 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.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 Rischin D, Harrington KJ, Greil R, et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 2019;37(15\_suppl): Abstract 6000.
- 31 Burtness B, Harrington KJ, Greil R, et al. KEYNOTE-048: Phase 3 study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). ESMO 2018 Congress.
- 32 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.
- 33 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.
- 34 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.
- 35 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.
- 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.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

待续

SYST-A  
5/6



全身治疗原则  
(参考文献)

- 51 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.
- 52 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.
- 53 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.
- 54 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.
- 55 Demetri GD, Paz-Ares LG, Farago AF, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive (NTRK-fp) tumors: pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *ESMO Congress* 2018.
- 56 Siena S, Doebele RC, Shaw AT, et al. Efficacy of entrectinib in patients (pts) with solid tumors and central nervous system (CNS) metastases: integrated analysis from three clinical trials. *J Clin Oncol* 2019;37(suppl 15):Abstract 3017.
- 57 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.
- 58 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.
- 59 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.
- 60 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.
- 61 Dechaphankul 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.
- 62 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.
- 63 Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381:1124-1135.
- 64 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.
- 65 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.
- 66 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.
- 67 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.
- 68 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.
- 69 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.
- 70 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.
- 71 Leong SS, Wee J, Tay MH, et al. Paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in metastatic nasopharyngeal carcinoma: a phase II trial using a triplet combination. *Cancer* 2005;103:569-575.
- 72 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.
- 73 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). *J Clin Oncol* 2017;35(suppl 15): Abstract 6025.
- 74 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.
- 75 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.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。

营养原则：管理和支持性护理<sup>1-3</sup>

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（但是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。至少应在患者在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；对味觉的变化的评估；以及对口腔干燥症、疼痛和牙关紧闭症的评估。至少应在患者在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，开局加巴喷丁、<sup>4</sup> 多塞平，<sup>5,6</sup> 或苯海拉明 / 利多卡因 / 抗酸漱口水<sup>6</sup>。

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。

待续

NUTR-A

1/2



### 营养原则：管理和支持性护理<sup>1-3</sup>

#### 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。然而，需要鼓励这些患者监测其热量摄入，并评估治疗期间的体重变化。在治疗期间和 / 或治疗后，他们也可能需要临时胃管喂食干预。
- 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。
- 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。

<sup>1</sup>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.

<sup>2</sup>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.

<sup>3</sup>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.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。



## 牙科评估与管理原则

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<sup>1</sup>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。IMRT 和唾液腺保留技术与“唾液功能随时间剂量依赖性恢复”<sup>2</sup>和一些患者长期龋齿风险的降低有关。<sup>3</sup>在 RT 后的前 3 个月内，放射相关龋齿和其他牙硬组织可能会发生改变。<sup>4,5</sup>

## 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
- ◇ 唾液替代品（如含钙磷酸盐溶液；含有溶菌酶、乳铁蛋白和过氧化物酶的凝胶）
- ◇ 无酒精漱口水
- ◇ 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、头孢米林）<sup>6,7</sup>

## ▶ 预防龋齿

- ◇ 饮食咨询
- ◇ 高效局部氟化物 - 治疗后长期使用
  - 每日 1.1 % NaF 凝胶或 SNF<sub>2</sub> 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

## • 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<sup>3,8,9</sup>

- ◇ 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，需要联系肿瘤科团队

• 对咀嚼肌的影响 — 有患牙关紧闭症的可能<sup>4,5</sup>

## ▶ 保持运动范围

- ◇ 压舌板和轻轻伸展
- ◇ 定制张口装置，用于牙关紧闭和下颌运动康复

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

待续

DENT-A  
1/3



## 牙科评估与管理原则

### RT 前牙科 / 口腔评估的目标 - (续):

#### 2. 患者治疗方案的检查与评估<sup>4</sup>

- 完整的口腔和头颈检查，包括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
  - ▶ 开局有效的局部氟化物，供日常使用。使用期限由定期龋病风险评估确定
  - ▶ 在 RT 的最后一周，回诊以对预防方案进行重新评估和强化
  - ▶ 评估口腔念珠菌病，用抗真菌药物恰当治疗

### 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，如临床需要进行治疗

### 牙科治疗后管理的目标:

1. 管理口腔干燥症
2. 预防和尽量减少牙关紧闭症
3. 预防和治疗龋病
4. 预防放射性骨坏死
5. 预防和管理口腔念珠菌病
6. 建议在考虑植入或拔除前，咨询放射肿瘤学家。

牙科回顾访视间隔以风险为基础，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。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：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。

待续

DENT-A  
2/3





### 牙科评估与管理原则 (参考文献)

- <sup>1</sup>Walker MP, Wichman B, Cheng AL, Coster J, Williams KB. Impact of radiotherapy dose on dentition breakdown in head and neck cancer patients. *Pract Radiat Oncol* 2011;1:142-148.
- <sup>2</sup>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.
- <sup>3</sup>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.
- <sup>4</sup>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.
- <sup>5</sup>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.
- <sup>6</sup>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.
- <sup>7</sup>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.
- <sup>8</sup>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.
- <sup>9</sup>Lee JJ, 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.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：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。





**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)**

<b>TX</b>	原发肿瘤无法评估
<b>Tis</b>	原位癌
<b>T1</b>	肿瘤 ≤ 2 cm, 浸润深度 (DOI)* ≤ 5 mm
<b>T2</b>	肿瘤 ≤ 2 cm, DOI* >5 mm 且 ≤ 10 mm 或 肿瘤 >2 cm 且 ≤ 4 cm, 且 DOI* ≤ 10 mm
<b>T3</b>	肿瘤 >2 cm 且 ≤ 4 cm, 且 DOI* >10 mm 或 肿瘤 >4 cm, 且 DOI* ≤ 10 mm
<b>T4</b>	中晚期或极晚期局部疾病
<b>T4a</b>	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。
<b>T4b</b>	极晚期局部疾病 肿瘤浸润咀嚼间隙、翼突内侧板或颌底和 / 或包绕 颈内动脉

\*DOI 是指浸润深度而不是肿瘤厚度。

**区域淋巴结 (N)****临床 N (cN)**

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

待续

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](http://www.springer.com) 网站)



## 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)

<b>NX</b>	区域淋巴结无法评估
<b>N0</b>	无区域淋巴结转移
<b>N1</b>	单个同侧淋巴结转移, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE (-)
<b>N2</b>	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 (-)
<b>N2a</b>	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 (-)
<b>N2b</b>	同侧多个淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE (-)
<b>N2c</b>	双侧或对侧淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE (-)
<b>N3</b>	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 (+)
<b>N3a</b>	淋巴结中的转移灶, 最大直径大于 6 cm, ENE (-)
<b>N3b</b>	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

## 组织学等级 (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

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

待续

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](http://www.springer.com) 网站)



**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

**组织学等级 (G)**  
NPC 不使用分级系统。**解剖阶段 / 预后组**

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

待续

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](http://www.springer.com) 网站)

**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-)**

<b>TX</b>	原发肿瘤无法评估
<b>Tis</b>	原位癌
<b>T1</b>	肿瘤最大直径不超过 2 cm
<b>T2</b>	肿瘤最大直径大于 2 cm 但不大于 4 cm
<b>T3</b>	肿瘤最大直径大于 4 cm, 或向会厌表面扩散
<b>T4</b>	中晚期或极晚期局部疾病
<b>T4a</b>	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 *
<b>T4b</b>	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

\* 注: 粘膜从舌底的原发肿瘤和凹谷向会厌表面延伸不构成对喉的浸润。

**下咽**

<b>TX</b>	原发肿瘤无法评估
<b>Tis</b>	原位癌
<b>T1</b>	肿瘤局限于下咽的一个子部位和 / 或最大直径不超过 2 cm
<b>T2</b>	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
<b>T3</b>	肿瘤最大直径大于 4 cm, 或有半喉固定或延伸至食管粘膜
<b>T4</b>	中晚期或极晚期局部疾病
<b>T4a</b>	中晚期局部疾病 肿瘤浸润甲状腺 / 环状软骨、舌骨、甲状腺、食道肌或中央室软组织 *
<b>T4b</b>	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: 中央室软组织包括脊前肌和皮下脂肪。

**待续**

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](http://www.springer.com) 网站)

**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 (+)。

**待续**

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](http://www.springer.com) 网站)



**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**

<b>NX</b>	区域淋巴结无法评估
<b>N0</b>	无区域淋巴结转移
<b>N1</b>	单个同侧淋巴结转移, 最大直径小于或等于 3 cm, ENE (-)
<b>N2</b>	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 (-)
<b>N2a</b>	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 (-)
<b>N2b</b>	同侧多个淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE (-)
<b>N2c</b>	双侧或对侧淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE (-)
<b>N3</b>	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 (+)
<b>N3a</b>	淋巴结中的转移灶, 最大直径大于 6 cm, ENE (-)
<b>N3b</b>	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

**组织学等级 (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**

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

待续

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](http://www.springer.com) 网站)



**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)

**原发性肿瘤 (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 \*

粘膜从舌底的原发肿瘤和凹谷向会厌表面延伸不构成对喉的浸润。

**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** 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**组织学等级 (G)**

无 HPV- 介导的口咽肿瘤分级系统

**预后分期分组****临床**

<b>I 期</b>	T0,T1,T2	N0,N1	M0
<b>II 期</b>	T0,T1,T2	N2	M0
	T3	N0,N1,N2	M0
<b>III 期</b>	T0,T1,T2,T3	N3	M0
	T4	N0,N1,N2,N3	M0
<b>IV 期</b>	任何 T	任何 N	M1

**病理**

<b>I 期</b>	T0,T1,T2	N0,N1	M0
<b>II 期</b>	T0,T1,T2	N2	M0
	T3,T4	N0,N1	M0
<b>III 期</b>	T3,T4	N2	M0
<b>IV 期</b>	任何 T	任何 N	M1

**待续**

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](http://www.springer.com) 网站)



**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 (如舌底粘膜、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、甲状腺或食道)
- 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** 局限于一条声带的肿瘤
- T1b** 累及两条声带的肿瘤
- 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、甲状腺或食道)
- 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、甲状腺或食道)
- 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

待续

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](http://www.springer.com) 网站)

**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 (+)

待续

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](http://www.springer.com) 网站)



## 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

## 组织学等级 (G)

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

## 预后分期分组

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

待续

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](http://www.springer.com) 网站)

**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)

**原发肿瘤 (T)****TX** 原发肿瘤无法评估**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  
肿瘤侵犯下述任一位置: 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**待续**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](http://www.springer.com) 网站)

**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<sub>c</sub>)

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 (+)。

**待续**

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](http://www.springer.com) 网站)



**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](http://www.springer.com) 网站)

**待续**

**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**

<b>分期 0</b>	Tis	N0	M0
<b>I 期</b>	T1	N0	M0
<b>II 期</b>	T2	N0	M0
<b>III 期</b>	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
<b>IVA 期</b>	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N0,N1,N2	M0
<b>IVB 期</b>	任何 T	N3	M0
	T4b	任何 N	M0
<b>IVC 期</b>	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**组织学等级 (G)****GX** 等级无法评估**G1** 分化好**G2** 分化中等**G3** 低分化**待续**

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](http://www.springer.com) 网站)



## 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<sub>c</sub>)<sup>2</sup>
- 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<sub>c</sub>)<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 中线淋巴结被认为是同侧淋巴结。

<sup>2</sup> ENE<sub>c</sub> 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 (+)。

待续

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](http://www.springer.com) 网站)

**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。

<b>NX</b>	区域淋巴结无法评估
<b>N0</b>	无区域淋巴结转移
<b>N1</b>	单个同侧淋巴结转移, 最大直径小于或等于 3 cm, 以及 ENE (-)
<b>N2</b>	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 (-)
<b>N2a</b>	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 (-)
<b>N2b</b>	同侧多个淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE (-)
<b>N2c</b>	双侧或对侧淋巴结转移灶, 最大直径不超过 6 cm, ENE (-)
<b>N3</b>	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 (+)
<b>N3a</b>	淋巴结中的转移灶, 最大直径大于 6 cm, ENE (-)
<b>N3b</b>	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 (+)

**解剖阶段 / 预后组**

<b>III 期</b>	T0	N1	M0
<b>IVA 期</b>	T0	N2	M0
<b>IVB 期</b>	T0	N3	M0
<b>IVC 期</b>	T0	任何 N	M1

<sup>1</sup> 中线淋巴结被认为是同侧淋巴结。

<sup>2</sup> 病理组织学检查发现的 ENE 分为 ENE<sub>mi</sub> (显微镜下 ENE ≤ 2 mm) 或 ENE<sub>ma</sub> (主要 ENE > 2 mm)。ENE<sub>mi</sub> 和 ENE<sub>ma</sub> 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](http://www.springer.com) 网站)

**待续**



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

**原发肿瘤 (T)**

<b>TX</b>	原发肿瘤无法评估
<b>T0</b>	无原发肿瘤证据
<b>Tis</b>	原位癌
<b>T1</b>	肿瘤最大直径不超过 2 cm, 无实质外扩散 *
<b>T2</b>	肿瘤最大直径大于 2 cm 但不大于 4 cm, 无实质外扩散 *
<b>T3</b>	肿瘤大于 4 cm, 和 / 或肿瘤有实质外扩散 *
<b>T4</b>	中晚期或极晚期疾病
<b>T4a</b>	中晚期疾病 肿瘤浸润皮肤、下颌骨、耳道和 / 或面神经
<b>T4b</b>	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)**

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

待续

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](http://www.springer.com) 网站)

**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)****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**解剖阶段 / 预后组**

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

**待续**

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](http://www.springer.com) 网站)



**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**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**远处转移 (M)****M0** 无远处转移**M1** 远处转移**组织学等级 (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。

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](http://www.springer.com) 网站)



NCCN 对证据和共识的分类	
<b>1 类</b>	基于高水平证据, NCCN 一致认为此项治疗合理。
<b>2A 类</b>	基于低水平证据, NCCN 一致认为此项治疗合理。
<b>2B 类</b>	基于低水平证据, NCCN 基本认为此项治疗合理。
<b>3 类</b>	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	
<b>首选干预方法</b>	若合适、可负担, 则基于疗效、安全性和证据更优的干预方法。
<b>推荐的其他干预方法</b>	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。
<b>某些情况下有助于诊断的检查</b>	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。



本讨论与《NCCN 头颈癌指南》相对应。最近一次更新日期为 2019 年 6 月 28 日。

## 讨论

### 目录

概述 .....	MS-2
文献检索标准和指南更新方法 .....	MS-2
发生率与病因 .....	MS-2
分期 .....	MS-3
治疗方法 .....	MS-3
合并症与生活质量 .....	MS-4
头颈外科手术 .....	MS-5
头颈部放射治疗 .....	MS-7
营养与支持治疗原则 .....	MS-11
牙科评估与管理原则 .....	MS-11
唇癌 .....	MS-12
口腔癌 .....	MS-13
口咽癌 .....	MS-14
下咽癌 .....	MS-19
鼻咽癌 .....	MS-21

喉癌 .....	MS-23
鼻旁肿瘤（上颌窦和筛骨窦肿瘤） .....	MS-24
极晚期头颈癌 .....	MS-26
隐匿性原发癌 .....	MS-31
唾液腺肿瘤 .....	MS-32
头颈部粘膜黑色素瘤 .....	MS-33
推荐阅读清单 .....	MS-35
图 1: 头颈部的解剖部位和子部位 .....	MS-36
图 2: 右颈部淋巴管水平示意图 .....	MS-36
参考文献 .....	MS-37



## 概述

《NCCN 头颈癌指南》探讨了在唇部、口腔、咽部、喉部和鼻旁窦中出现的肿瘤（见图 1）；还探讨了隐匿性原发性癌、唾液腺癌和粘膜黑色素瘤（MM）。<sup>1,2</sup> 我们在了解头颈癌的流行病学、发病机制和管理方面已取得很大进展。<sup>3</sup>

《NCCN Guidelines》无法透过定义涵盖所有可能的临床变异性，也无意替代良好的临床判断或个体化治疗。在制定上述《NCCN Guidelines》时，专家组成员之间讨论了该规则的例外情况。使用 5% 的规则（省略了所有病例中比例少于 5% 的临床情况）来消除这些 NCCN Guidelines 中不常见的临床情况或状况。

## 文献检索标准和指南更新方法

在更新本版《NCCN 头颈癌指南》之前，对 PubMed 数据库进行过电子搜索，用于获取头颈癌领域的关键文献，搜索时使用以下术语：（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（鼻旁肿瘤）或（筛骨窦肿瘤）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，是因为它一直都是应用最广泛的医学文献资源，也是索引同行评审的生物医学文献。<sup>4</sup>

通过选择以英文发表的人体研究缩小检索结果范围。结果被限制为以下文章类型：临床试验，II 期；临床试验，III 期；临床试验，IV 期；实践指南；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统性回顾；以及验证研究。

来自关键 PubMed 文献以及视作与本指南相关并经过专家组讨论的其他来源文献数据，均已纳入本版的“讨论”章节（如印刷前的电子出版、会议摘要）。对于缺乏高水平证据的内容，其推荐基于专家组对低水平证据和专家意见的审核。

NCCN Guidelines 的所有编写和更新详情请参阅 NCCN 网站（网址：[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)）。

## 发生率与病因

2019 年，据估计将发生约 65,410 例口腔癌、咽喉癌和喉癌新病例，约占美国新癌症病例的 3.7%。<sup>5</sup> 在同一时期，估计有 14,620 例头颈癌患者死亡。<sup>5</sup> 鳞状细胞癌或变体是这些肿瘤中 90% 以上的组织学类型。酗酒和吸烟是口腔癌、口咽癌、下咽癌和喉癌的常见病因。由于整个上呼吸道上皮细胞可能暴露于这些致癌物，头颈癌患者有在头颈部、肺部、食管以及具有这些风险因素的其他部位发展成第二原发性肿瘤的风险。

## 人乳头瘤病毒感染

人乳头瘤病毒（HPV）感染是口咽鳞癌（尤其是扁桃体和舌根癌）的病因，这一观点已被人们普遍接受；<sup>6-13</sup> 新证据表明，HPV 感染也可能与食管鳞状细胞癌的风险增加有关。<sup>14</sup> 在美国，HPV 阳性头颈癌的总发病率正在增加，而 HPV 阴性（主要是与吸烟和酗酒相关）癌症的发病率正在下降。<sup>15</sup> 与 HPV 相关的头颈癌患者往往更年轻，<sup>13,16</sup> 虽然老年人中 HPV 阳性口咽癌发病率正在增加。<sup>17</sup> 口腔 HPV 16 型感染会增加口咽癌的风险，<sup>6,12,18,19</sup> 并且已经建立起稳固的因果关系。<sup>6,18</sup> HPV 18、31 和 33 型占剩余部分的绝大部分。<sup>13</sup> HPV E6 和 E7 癌基因的表达分别对肿瘤抑制蛋白 p53 和 pRb 进行灭活，从而导致癌症的发展。<sup>20</sup> 尽管一些非口咽癌与 HPV 相关，<sup>14,21-23</sup> 但目前尚无充分证据推荐对非口咽头颈癌进行 HPV 检测。全国健康和营养调查（National Health and Nutrition Examination Survey）（2011-2014 年）的分析（包括 2627 名 18 至 33 岁的成年人）表明，HPV 疫苗接种与口腔 HPV 发生率降低相关（接种疫苗的个体为 0.1%，未接种疫苗的个体为 1.6%； $P = 0.008$ ）。<sup>24</sup> 有必要进行进一步研究，以调查 HPV 疫苗在预防口腔 HPV 感染中的功效。



临床试验的分析表明，与 HPV 阴性肿瘤<sup>25-30</sup>相比，局部晚期 HPV 阳性头颈癌患者对治疗和生存率（总生存率 [OS] 和无进展生存率 [PFS]）的反应有所改善。同时接受放化疗<sup>25,26</sup>和常规放射治疗（放疗）的患者的治疗反应有所改善。<sup>31</sup> 一项包含 18 项研究的荟萃分析对 4424 例头颈部鳞状细胞癌患者进行了研究，结果表明，与患有 HPV 阴性/p16 阴性、HPV 阳性/p16 阴性和 HPV 阴性/p16 阳性的肿瘤患者相比，HPV 阳性和 p16 阳性肿瘤患者的 5 年总生存率 [OS] 和 5 年无病生存率 (DFS) 更高。<sup>32</sup> 但是，与 p16 阴性肿瘤患者（无论 HPV 状况如何）相比，HPV 阴性/p16 阳性肿瘤患者的 5 年 OS 更高。非口咽鳞状头颈癌的分析表明，p16 阳性疾病是否与更好的预后相关，这方面的研究结果并不统一。<sup>33-36</sup>

已经研究了 HPV 与其他预后或预测因素（例如吸烟史和阶段）之间的关系。<sup>37-39</sup> 例如，对参与 RTOG 9003 或 0129 ( $n = 165$ ) 的口咽癌患者的分析表明，无论 p16 状况如何，吸烟都与 OS 和 PFS 降低有关。<sup>37</sup> 来自一项临床试验的回顾性分析表明，相对于 p16 阴性疾病患者，p16 阳性疾病患者远处转移的存在没有差异。<sup>25</sup> 进一步分析表明，淋巴结肿大或 N2c 病患者的预后可能较差，因此应将其排除在降压试验之外。<sup>40-42</sup>

## 分期

诊断阶段可预测头颈癌患者的生存率并指导治疗。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。<sup>43</sup> AJCC 开发的针对唇、鼻咽、下咽、p16 阴性口咽、P16 阳性口咽、喉部（声门和上喉部）、鼻窦（筛窦和上颌）大唾液腺（腮腺、颌下和舌下）和粘膜黑色素瘤 (MM) 的口腔粘膜的 TNM 分期系统，分别显示在表 1 至表 8 中。<sup>43</sup> 通常，I 或 II 期病变定义为相对较小的原发性肿瘤，无淋巴结受累。III 或 IV 期癌症通常包括较大的原发性肿瘤，可能会侵入下面的结构和/或扩散到区域淋巴结。就诊时远处转移并不常见。较高的 TNM 分期与生存率较差相关。美国病理学家协会针对特定部位的方案也可能有用。

## 治疗方法

头颈癌患者的治疗比较复杂。疾病的特定部位、分期以及病理结果指导治疗（例如适当的外科手术、放射线靶标、剂量和分割、全身治疗指征）。通常建议对约 30% 至 40% 患有早期病变（I 或 II 期）的患者采用手术或放疗的单一方法治疗。两种最常用的方式——手术和放疗，可以使这些患者的生存率相似。手术或放疗的选择通常基于当地机构的专业知识和/或这些治疗方案的相对发病率。随着系统治疗/放疗技术和微创手术的不断发展，发病率也成为活动目标。通常建议在诊断时对大约 60% 患有局部晚期病变的患者进行综合治疗。

算法中针对在以下部位（即嘴唇、口腔、咽部、喉部、鼻窦）和隐匿性原发癌的局部晚期 T4b 或无法切除的淋巴结病变、转移性疾病或复发性疾病患者进行治疗（请参阅 NCCN Guidelines for *Very Advanced Head and Neck Cancers* (NCCN 极晚期头颈癌指南)）。在很多情况下，参加临床试验是首选或建议的治疗方案。制定上述《NCCN Guidelines》时，专家组成员试图以证据为依据，同时对治疗方案的可接受范围提供共识。相对于在小型医疗中心治疗的患者，在大型医疗中心治疗的患者往往有更好的预后。<sup>44-48</sup>

## 多学科团队参与

初步评估和制定头颈癌患者治疗计划需要一支擅长对这些患者进行治疗的多学科医疗保健人员团队。<sup>49,50</sup> 同样，在根治性手术、放疗和全身治疗（例如疼痛，颈部淋巴水肿、口腔干燥症、言语和吞咽问题、抑郁症）后治疗和预防后遗症，也需要熟悉该疾病的专业人员。<sup>51-53</sup> 这些后遗症的随访应包括全面的头颈部检查以及支持治疗和康复。<sup>49</sup> 充足的营养支持有助于防止接受头颈癌治疗患者的体重严重下降；因此，应鼓励患者去咨询注册营养师（参见《NCCN 头颈癌指南》的“营养学原理：管理和支持治疗”和本讨论中的“营养与支持治疗原则”）。<sup>54</sup> 应提供牙科护理以处理相关放疗影响（参见《NCCN 头颈癌指南》中的“牙科评估与治疗原则”以及本讨论）。患者有患头颈癌及其后遗症的抑郁风险，因此建议筛查抑郁症（参见





[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org) 上的 NCCN Guidelines for Distress Management (NCCN 痛苦管理指南))。<sup>55-58</sup> 算法中列出了患者支持和随访的特定组成部分(参见《NCCN 头颈癌指南》中的“团队方法”)。专家组成员还建议根据需要参考 NCCN Guidelines for Palliative Care, Adult Cancer Pain, and Smoking Cessation (NCCN 有关姑息治疗、成人癌症疼痛和戒烟的指南)(可在 [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org) 上获取)。

吸烟与至少 30% 的癌症死亡有关。<sup>59</sup> 因此,应评估患者的吸烟史。应鼓励患者戒烟(并保持戒断状态),并在过量时调整饮酒量,因为这些习惯可能会降低治疗效果,并对其他健康结果产生不利影响。<sup>60,61</sup> 使用行为辅导结合促进戒烟的药物(经 FDA 批准)的计划可能非常有用([www.smokefree.gov/](http://www.smokefree.gov/))。随访治疗可能包括针对有吸烟史的患者进行胸部 CT 检查(使用或不使用造影剂)(参见 NCCN Guidelines for Lung Cancer Screening (NCCN 肺癌筛查指南),可在 [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org) 上获取)。

### 可切除与不可切除疾病

头颈癌专家反对“不可切除”一词的正式定义。外科医生的经验以及重建外科医生、理疗医师和牙齿修复医生的支持通常会对建议有重大影响,尤其是在仅对少数局部晚期头颈癌患者进行治疗的机构中。NCCN 成员机构的团队在头颈癌治疗方面拥有丰富经验,并维护重建和康复所需的多学科基础设施。如果 NCCN 成员机构的头颈癌外科医基于解剖学理由认为他们无法移除所有大体肿瘤,或在手术后无法实现某些局部控制(即使在治疗方法中增加了放疗),则认为患者的癌症无法切除。这些无法切除的肿瘤通常密集地累及颈椎,臂丛、颈部深层肌肉或颈动脉(参见《NCCN 头颈癌指南》中的手术原则)。某些部位的肿瘤受累与预后不良有关(即直接将颈部疾病延伸至外部皮肤受累;直接延伸至纵隔结构、椎前筋膜或颈椎)。

无法切除的肿瘤(即那些无法切除而不会引起不可接受的发病率的肿瘤)应与那些体质状态不宜进行手术的患者中无法手术的肿瘤(即使可以轻易切除

肿瘤而后遗症较少)区分开来。另外,患者亚组将拒绝手术治疗,但不应认为其肿瘤无法切除。尽管局部疾病可以通过外科手术治疗,但通常认为远处转移患者的原发性肿瘤似乎无法切除。因此,患者的选择或医生对治愈率和发病率的期望会影响或决定治疗方法。可切除肿瘤的患者也是很重要的组别,他们无需手术即可充分治疗。单独使用放疗或将放疗与全身治疗相结合根治性治疗可能代表这些患者进行手术的等效或首选方法。尽管此类患者可能未接受手术,但不应认为其肿瘤无法切除。他们的疾病通常不如那些真正无法切除的疾病广泛。

### 合并症与生活质量

#### 合并症

合并症是指存在可能影响诊断、治疗和预后的伴随疾病(头颈癌除外)。<sup>62,63</sup> 合并症的文件编制对于促进最佳治疗方案非常重要。已知合并症是头颈癌患者死亡率的强大独立预测因子,<sup>63-69</sup>而且合并症也影响治疗、利用和生活质量的费用。<sup>70-72</sup> 传统的合并症指数包括 Charlson 合并症指数<sup>73</sup>和 Kaplan-Feinstein 指数及其改良。<sup>63,74</sup> 成人合并症评估-27 (ACE-27) 专门针对头颈癌,并且具有出色的新信度和效度。<sup>75,76</sup>

#### 生活质量

与健康-相关的生活--质量问题在头颈癌中至关重要。这些肿瘤影响基本的生理功能(即咀嚼、吞咽和呼吸的能力)、感觉(即味觉、嗅觉、听觉)和独特的人类特征(即外观、声音)。健康状况描述了个人的身体、情绪和社交能力以及限制。功能和体能是指个人执行重要角色、任务或活动的的能力。由于个人对其健康状况和功能的重视程度(仅由患者决定)<sup>77</sup>不同,生活质量会有不同。

应使用患者-完成的量表来衡量生活质量。<sup>78</sup> 针对头颈癌-特定问题的三种经过验证和接受的措施如下: 1) 华盛顿大学生活质量问卷调查 (UW-QOL);<sup>79</sup> 2) 欧洲癌症研究与治疗组织研制的生活质量问卷调查的头颈部模块





(EORTC-QLQ-H&N35)<sup>80</sup>；和 3) 癌症治疗头颈部功能评估 (FACT-H&N) 量表。<sup>81</sup> 体能状态量表是临床上-适用于头颈癌患者的体能量表。<sup>82</sup>

## 头颈外科手术

所有患者均应在治疗前由头颈肿瘤外科医生进行评估。此外，对多学科评估与治疗进行良好的协调至关重要。微创手术可能有助于降低发病率。<sup>83,84</sup> 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、内窥镜或直接通路手术的经口切除可能比传统方法更具优势。<sup>85,86</sup> 算法中讨论了评估、综合治疗、可切除性评估、原发性肿瘤切除原则、切缘，颈部和颅神经的手术治疗 (VII, X - XII)、复发治疗和监测原则（包括治疗后颈部评估）（参见《NCCN 头颈癌指南》中的“手术原则”）。<sup>87,88</sup>

## 颈清扫术

过去，颈淋巴清扫术（即颈清扫术）被分类为根治性或改良根治性手术。根治性不强手术保留了胸锁乳突肌、颈静脉、脊柱副神经或选择性淋巴结区。NCCN 专家组更倾向于使用当代术语对颈淋巴清扫术进行分类。因此，颈淋巴清扫术可分为全面性或选择性。<sup>89</sup> 全面性颈清扫术可去除所有典型根治性颈清扫术所包括的所有淋巴结组。胸锁乳突肌、颈静脉或脊柱副神经是否保留不会影响解剖是否被分类为全面性。视部位而定，通常建议对 N3 疾病施行全面性颈清扫术（参见《NCCN 头颈癌指南》中针对特定部位的算法和“手术原则”中的“颈部管理”）。

已经基于头颈癌扩散到区域淋巴结的常见途径开发出选择性颈清扫术（见图 2）。<sup>90,91</sup> 视部位而定，通常建议对 N0 疾病施行选择性颈清扫术（参见《NCCN 头颈癌指南》中针对特定部位的算法和“手术原则”中的“颈部管理”）。要从口腔中清除与转移最常受累的淋巴结，建议施行选择性颈清扫术，包括在肩胛舌骨肌上方发现的淋巴结（I - III 区，有时是 V 区的上部）。<sup>89,92</sup> 同样，为了从咽喉部去除最常与转移有关的淋巴结，建议施行选择性颈清扫术，适当时包括 II 至 IV 区和 VI 区的淋巴结。<sup>89</sup> 没有临床淋巴结

受累的头颈部鳞状细胞癌患很少出现淋巴结转移，超过了适当的选择性颈清扫术的范围（<10% 的时间）<sup>93-95</sup>。

在这些《NCCN Guidelines》中，选择性颈清扫术的主要作用是确定哪些患者可能适合进行辅助治疗（即全身治疗/放疗或仅放疗），尽管在颈部肿瘤负荷低时也可使用选择性颈清扫术进行治疗。<sup>96</sup> 通常，接受选择性颈清扫术的患者不应患有临床淋巴结病；然而，选择性颈清扫术可以预防淋巴结病患者的发病，可能适合某些患有 N1 至 N2 疾病的患者。<sup>97-99</sup> 在《NCCN Guidelines》中，出于治疗目的而接受手术治疗的颈部淋巴结转移患者通常会接受全面性颈清扫术治疗，因为他们经常患有选择性颈清扫术以外的疾病。确定是否需要施行同侧或双侧颈清扫术，取决于肿瘤的厚度、肿瘤的程度以及肿瘤的部位。<sup>87</sup> 例如，通常建议对中线处或附近的肿瘤和/或双侧引流的肿瘤部位施行双侧颈清扫术。

对于未经手术治疗的患者，建议由经培训的头颈肿瘤外科医生进行仔细定期随访检查，以便尽快发现任何局部复发，并对复发/难治性疾病进行手术（以及根据指征需要进行颈清扫术）。在放疗或放化疗后，使用影像技术进行治疗后评估（即造影增强 CT 和/或 MRI、FDG PET/CT）可指导颈清扫术的使用（参见《NCCN 头颈癌指南》中的随访推荐：放化疗或放疗后颈部评估）。<sup>100-104</sup> 如果使用 PET/CT 进行随访，则应在治疗后至少 12 周进行首次扫描，以降低假阳性率。<sup>101,105</sup> 一项包含 23 项 FDG PET/CT 研究的荟萃分析显示出良好的诊断性能，用于检测头颈癌复发的敏感性和特异性值分别为 0.92 (95% CI, 0.90 - 0.94) 和 0.87 (95% CI, 0.82 - 0.90)。<sup>106</sup> 接受全身治疗/放疗的晚期淋巴结病患者的 PET/CT 监测相对于计划的颈清扫术具有相当的生存率和生活质量，并且可能更具成本效益。<sup>107,108</sup> 然而，一项针对前瞻性研究的包括 125 例局部晚期头颈癌患者接受了同步全身治疗/放疗，显示 FDG PET/CT 检测残留疾病的敏感性在基本治疗后 9 个月 (83.3%) 至 12 个月 (59.7%) 下降。<sup>109</sup> 一项回顾性研究表明，在筛查局部复发或远处转移方面，无造影剂的 PET/CT 的准确度低于有造影剂的 PET/CT。<sup>110</sup> 因此，作



为治疗后 PET/CT 的一部分，可能不需要增强造影剂。如果 PET/CT 结果为阳性，则建议使用造影剂增强的横截面成像。

注意，完整的临床反应（即临床阴性）可定义为无可见或可触知的颈部疾病，无影像学结果（即无局灶性异常淋巴结或大淋巴结）；<sup>100,111</sup> 完整的病理反应需要病理证实。如果初始分期为 NO 的患者已获得完整的临床反应，则所有专家组成员均建议观察患者。<sup>100,111,112</sup> 在临床上颈部阴性的患者中，PET/CT 阴性为 90% 可靠，可以选择进一步成像。<sup>113-115</sup> 专家组成员还一致同意，任何在放疗或放化疗后残留疾病或疑似颈部进展的患者均应施行颈清扫术。<sup>100</sup> 对于颈部 PET/CT 扫描结果更加不确定的患者，一项前瞻性研究表明，在 4 至 6 周后再次进行 PET/CT 扫描可能有助于确定无需进行颈部手术即可安全观察的患者。<sup>116</sup>

### 高危疾病的手术治疗

许多因素影响头颈癌患者的生存率和局部区域肿瘤控制。通过两项针对口腔、口咽、喉部或下咽高危癌症患者的单独多中心随机试验，已明确了全身治疗/放疗在具有不良预后风险因素之患者的术后治疗中的作用。<sup>117,118</sup> 已对来自 2 个试验的数据进行了综合分析。<sup>119</sup>

美国组间试验 (RTOG 9501) 随机分配有 2 个或更多受累淋巴、切缘阳性或肿瘤囊外淋巴结扩散的患者接受标准术后放疗或相同放疗加顺铂 (3 剂，每 3 周 100 mg/m<sup>2</sup>)。<sup>118</sup> 请注意，RTOG 9501 的长期疗效已经发布。<sup>120</sup> 欧洲试验 (EORTC 22931) 设计为使用相同的化疗和相似的放疗剂量，但还包括高风险因素，即存在来自口腔或口咽癌的 IV 和 V 区神经周或血管周围疾病和淋巴结受累。<sup>117</sup> RTOG 试验显示局部控制和 DFS 有统计学显著改善，而 EORTC 试验发现生存率和其他结果参数有显著改善。

在来自印度一家机构的随机 III 期试验中，在 300 例局部晚期鳞状细胞癌头颈癌患者中，将每周 30 mg/m<sup>2</sup> 的顺铂与每三周一次的顺铂 100 mg/m<sup>2</sup> 并用

放疗进行比较 (93% 在辅助治疗背景下)。<sup>121</sup> 与随机接受每周顺铂治疗的患者 (58.5%) 相比，两年局部区域控制对于随机接受每三周一次顺铂的患者具有优势 (73.1%) (HR, 1.76; 95% CI, 1.11 - 2.79; *P* = 0.014)。但是，与随机接受每周顺铂治疗的患者相比，随机接受每三周一次顺铂的患者出现了更严重的急性毒性 (分别为 84.6% 和 71.6%，*P* = 0.006)。据报告，接受每三周一次顺铂的患者发生急性不良事件的可能性明显更高，这些不良事件有低钠血症、白细胞减少症、中性粒细胞减少症和淋巴细胞减少症 (所有患者的 *P* < 0.001)。在一项随机试验中，还显示每周静脉注射 50 mg 顺铂的方案可改善辅助治疗背景下的生存率。<sup>122</sup>

为了更好地定义风险，对 RTOG 9501 和 EORTC 22931 试验的预后因素和结果进行了综合分析。这项分析表明，在两项试验中，囊外淋巴结扩散和/或切缘阳性的患者均受益于术后放疗加顺铂。对于那些有多个区域淋巴结受累而无囊外扩散的患者，则没有生存率优势。<sup>119,120</sup> 但是，重要的是要注意，作者认为综合分析具有探索性。<sup>119</sup> 这些出版物构成 NCCN 关于辅助治疗建议的依据。

在 NCCN 成员机构中，大多数具有结外扩散或无手术切缘阳性的患者均在术后接受辅助放疗。<sup>122-128</sup> 术后放疗的已确定指征通常表现为存在以下多个不良风险因素——多个阳性淋巴结 (无结外扩散)、神经周浸润、血管浸润、淋巴管浸润、原发性 pT3 或 pT4 以及 IV 或 V 区淋巴结阳性的口腔或口咽原发癌。由于 EORTC 22931 试验还纳入了具有这些其他不良特征的患者，与单独进行放疗相比，同时接受顺铂和术后放疗的患者具有生存率优势，因此 NCCN 专家组增加了一个建议，即考虑对这些特征进行放疗。<sup>117</sup>

在随机 II 期 RTOG-0234 试验中，对 III 和 IV 期头颈部鳞状细胞癌患者的两种方案进行了比较：1) 西妥昔单抗和多西他赛辅助放疗；2) 西妥昔单抗和每周顺铂辅助放疗 (*N* = 238)。<sup>129</sup> 随访中位时间达到 4.4 年后，随机接受多西他赛的患者 DFS 失败率降低了 31% (HR, 0.69; 95% CI, 0.50 - 0.96;





$P = 0.01$ ), 死亡率降低了 44% (HR, 0.56; 95% CI, 0.39 - 0.82;  $P = 0.001$ )。在一项随机对照试验 (RCT) 中, 继续研究使用西妥昔单抗和多西他赛的放疗, NCCN 专家组目前不建议将其用作辅助全身治疗/放疗方案。<sup>130</sup>

### 复发/难治性疾病的治疗

接受非手术治疗 (例如同步化疗和放疗) 的晚期癌症患者 (任何 T、N2 - 3) 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《NCCN 头颈癌指南》中的“随访建议”)。对于对全身治疗/放疗尚无完全临床反应的患者, 建议根据指征施行手术加颈清扫术。但是, 所有专家组成员都强调, 由于与放射有关的组织变化, 可能难以检测局部复发, 并且这可能导致持续性或复发性疾病的诊断延迟。

专家组成员还强调, 尝试对患有复发/难治性疾病的患者施行手术会增加并发症的风险。这些患者中某些人可能需要重建无心血管的皮瓣, 以修复原发部位的缺损。接受颈清扫术的患者可能会出现与伤口愈合延迟、皮肤坏死或颈动脉暴露有关的并发症。喉切除术可用来获得明确的手术切缘或防止误吸 (例如, 患有晚期口咽癌的患者)。因复发/难治性疾病而进行喉切除后, 患者的咽部皮肤瘻、咽部和造口狭窄以及其他伤口并发症的发生率可能更高。<sup>131</sup> 皮瓣可能有优势 (如果咽部可以首先闭合, 则可以游离重建喉咽缺损的皮瓣, 或者使用肌皮瓣来支持缝合线)。

### 头颈部放射治疗

头颈癌的放射治疗 (放疗) 日益复杂。调强放疗 (IMRT) 等技术的可用性和技术精度已显著提高, 也许超出了我们对于少量微小疾病位置的估算能力。全面了解自然病程、解剖结构、临床情况和影像学, 有助于继续指导将放射作为主要或辅助治疗。《NCCN 头颈癌指南》中所述的放射技术相关原则并不全面。尽管技术准则正在迅速发展并日益具体, 但是先进技术为靶向和剂量输送方面的变异性和个体化提供了很多机会, 对标准领域和靶向的传统观念提出了挑战。美国放射学会的治疗指南可能有助于了解技术细节

(<http://www.acr.org/Quality-Safety>)。经常使用和引用的头颈癌治疗轮廓指南基于未接受手术切除的患者。<sup>132,133</sup> 下列部位的最大限制剂量为 70 Gy (每部分 2 Gy): 唇部、口腔、口咽、下咽、声门喉, 声门上喉、隐匿性原发癌、唾液腺肿瘤和粘膜黑色素瘤 (MM)。对于患有咽喉癌和高危亚临床病变的患者, 建议分割方案为 69.96 Gy, 每天 (周一至周五) 2.12 Gy /次 (周一至周五), 持续 6 到 7 周。<sup>134</sup>

尽管提供了几种姑息放疗方案, 但没有一个首选方案;<sup>135,136</sup> NCCN 成员机构之间的特定方案差异很大。应避免任何可能导致严重毒性的姑息放疗方案。对于晚期病变患者, 更多大分割方案可能有用。例如, QUAD SHOT 方案由 44.4 Gy 的剂量组成, 在 3 个周期内以 12 个分次给予。<sup>137</sup>

### 放射剂量

放射总剂量的选择取决于原发性肿瘤和颈部淋巴结的大小、分割程度和临床情况, 包括是否使用同步全身治疗 (请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的“放射技术”以及各原发部位的个别“放射治疗原则”)。显著降低这些危及器官 (例如, 颅脑、耳蜗、视交叉和神经、脊髓) 的剂量反映了最佳临床实践。靶区和描述至关重要, 应该使用影像技术来确保放射传输的准确性。由于解剖学变化 (例如, 肿瘤迅速缩小、气腔变化、体重严重下降), 可能需要重复成像和重新规划治疗方案。

当使用根治性常规分割时, 原发性肿瘤和受累淋巴结 (即高危部位) 通常一共需要 66 Gy (2.2 Gy/分次) 至 70 Gy (2.0 Gy/分次)。<sup>138-141</sup> 对于大于 70 Gy 的剂量, 一些临床医生认为应对分割程度进行轻微修改 (例如, 至少对于某些治疗, 应小于 2.0 Gy/分次), 以最大限度降低毒性; 根据临床情况, 可以增加 2 至 3 剂的剂量。使用常规分割 (2.0 Gy/分次) 超过 72 Gy 的外照射放疗剂量可能导致正常组织损伤的发生率不可接受。<sup>138,142</sup> 使用超分割时, 高风险部位通常需要高达 81.6 Gy (1.2 Gy/分次)。<sup>138,139</sup> 相比之下, 对低危和中危部位的选择性照射需要 44 Gy (2.0 Gy/分次) 至 63 Gy

(1.6-1.8 Gy/分次)，具体取决于估计的肿瘤负荷水平以及是否使用三维适形放疗 (3D-CRT) 或 IMRT。对于 3D-CRT 和顺序计划的 IMRT，建议使用 44 至 50 Gy (2.0 Gy/分次)。<sup>143,144</sup> 对于 IMRT，建议使用 54 至 63 Gy (1.6-1.8 Gy/分次)。<sup>144-146</sup> 每周使用 6 分次是可以接受的加速方案。<sup>140</sup>

建议根据分期、组织学和手术病理结果进行术后放疗。通常，对于选定的风险因素，建议进行术后放疗，包括晚期 T 阶段、浸润深度、多个阳性淋巴结（无结外扩散）或神经周/淋巴管/血管浸润。对于结外扩散和/或切缘阳性的高险特征，建议单独使用更高剂量的术后放疗 (60-66 Gy) 或全身治疗。<sup>119,120,141</sup> 在切除和术后放疗开始之间的首选间隔为 6 周或更短。无论是否在术后放疗期间同时施行全身治疗，给药方案都相同。

### 单独放疗中的分割

没有单个分割方案被证明对所有肿瘤都效果最佳。数据明确表明，头颈部鳞状细胞癌可以快速生长，并可以通过加速再填充机制来补偿放疗诱导的细胞凋亡。<sup>147,148</sup> 尤其是在仅放疗的环境下，建议每周至少给予 1000 cGy 的方案，<sup>149-151</sup> 唾液腺肿瘤除外，因为其细胞动力学可能较慢。早期-声门型喉癌的试验显示复发率更高，每日剂量 <200 cGy，每周累积剂量 <1000 cGy。<sup>152,153</sup>

来自欧洲的两项大型随机试验报告称，通过改变分割可以改善局部区域控制。EORTC 方案 22791 在治疗 T2、T3、N0-1 口咽癌（不包括舌根癌）的过程中，将超分割（每天两次 1.15 Gy，或 7 周内 80.5 Gy）与常规分割（每天一次 2 Gy，或 7 周内 70 Gy）进行了比较。5 年时，在超分割组中观察到局部控制有统计学显著增加（38% 与 56%； $P = 0.01$ ），并且未观察到晚期并发症的增加。<sup>154</sup> 长期随访分析还显示，超分割患者的生存率优势较小（ $P = 0.05$ ）。<sup>155</sup> 另一个 EORTC 方案 (22851) 在各种中期至晚期头颈癌（不包括下咽癌）中将加速分割（每天三次 1.6 Gy，或 5 周内 72 Gy）与常规分割（每天一次 1.8-2.0 Gy，或 7-8 周内 70 Gy）进行了比较。5 年时，加

速分次组的患者具有明显更好的局部区域控制 ( $P = 0.02$ )。疾病特异性生存率显示出有利于加速分割组的趋势 ( $P = 0.06$ )。急性与后期毒性随着加速而增加，但人们对加速分割的净优势提出了质疑。<sup>156</sup>

RTOG 报告了一项四组 III 期随机临床试验 (RTOG 90-03) 的结果，该试验比较了超分割和加速分割与标准分割的两种变体。<sup>138,139,157</sup> 经过 2 年随访，与标准分割相比，伴随同时增强 (AFX-C) 的加速分割和超分割与局部区域控制和 DFS 的改善有关。但是，急性毒性随着加速分割而增加。在各治疗组中，在开始治疗后 6 至 24 个月报告的 3 级或较晚发生不良反应的频率无显著差异。长期随访证实，与标准分割相比，超分割对局部区域控制和 OS 有统计学意义的改善。<sup>139</sup>

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放疗对头颈癌患者生存率的影响。<sup>158</sup> 在该荟萃分析的所有试验中，标准分割均构成了对照组。<sup>140</sup> 据报告，在 5 年内改变分割的绝对生存获益为 3.4% (HR, 0.92; 95% CI, 0.86 - 0.97;  $P = 0.003$ )。但是，此益处仅限于 60 岁以下的患者。<sup>158</sup> 超分割后 5 年的相关益处为 8%。<sup>159</sup> 但是，GORTEC 99-02 试验报告，与常规分割相比，修改分割并不能改善预后。<sup>160,161</sup> MARCH 荟萃分析的更新（包括来自 33 项试验的数据）继续表明，与标准分割 (HR, 0.83; 95% CI, 0.74 - 0.92;  $P < 0.001$ ) 相比，超分割会在局部晚期鳞状细胞癌头颈癌患者中实现生存获益。<sup>162</sup>

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分割方案改变而伴随的增强或超分割达成共识。<sup>158,163,164</sup>

### 同步放化疗中的分割

专家组成员不同意在根治性治疗环境中同时使用最佳放射剂量分割方案和同步全身治疗。大多数已发表的研究都使用常规分割（以 2.0 Gy/分次的剂量在 7 周内达到 70 Gy 的典型剂量）与单一药物高剂量顺铂（每 3 周以





100 mg/m<sup>2</sup> 的剂量给予)。<sup>25</sup> 已单独或共同评估了其他分次剂量（例如 1.8 Gy，常规值）、顺铂的其他给药方案，其他单一药物，多药物全身治疗以及修改的全身治疗分割。大量试验表明，修改的分割和同步化疗比单独的修改分割更有效。<sup>164-166</sup> RTOG 0129 评估了 2 个周期同时进行的顺铂加速分割与 3 个周期同时进行的顺铂标准分割。两组之间的 OS 没有显著差异，<sup>25,167,168</sup> 表明当同步化疗时，加速分割不比常规分割更有效。

与单独放疗相比，同步放化疗会增加急性毒性，尽管尚不清楚单独放疗引起的后期毒性是否有增加。<sup>169-171</sup> 分割和/或多药全身治疗的改变可能会进一步加重毒性负担。<sup>172</sup> 对于任何化疗方法，都应密切注意特定化疗剂、剂量和给药方案的已公布报告。放化疗应由经验丰富的团队进行，并应包括大量支持治疗。

## 放射技术

### IMRT

可以调节放射束的强度以减少对正常结构的剂量，而不会损害对癌症靶标的剂量。<sup>173,174</sup> 过去 15 年来，IMRT 已在大多数头颈部恶性肿瘤的治疗方面取代了其他技术。<sup>175-182</sup> IMRT 是一种高级形式的 CRT，可以在降低正常组织剂量的同时实现更精确的癌症靶向。<sup>144,183-186</sup>

**IMRT 剂量描绘**是指对同一治疗部分内的不同结构分配不同剂量水平的方法（例如，将 2.0 分配给大体肿瘤，将 1.7 分配给超微肿瘤，将 <1.0 Gy 分配给腮腺），从而将不同的总剂量分配给不同靶标（例如 70 Gy、56 Gy、<26 Gy）。<sup>187,188</sup> 尽管已使用剂量描绘来简化放射计划，但可能会发生与较高毒性相关的热点。<sup>188,189</sup> 另外，针对低剂量与高剂量靶标的单独剂量计划可以按每日两次方案依次给予（降低靶标大小和加强剂量）或在一日作为单独分次给予（参见《NCCN 头颈癌指南》中的“放射技术”）。<sup>140,185,190,191</sup>

IMRT 目前广泛用于头颈癌，并且是 NCCN 成员机构中使用的主要技术。<sup>192,193</sup> 通过减少对一种或多种主要唾液腺、颞叶、下颌骨、听觉结构

（包括耳蜗）和视神经结构的剂量，有助于降低口咽癌、鼻旁窦癌和鼻咽癌的长期毒性。<sup>145,180,194-202</sup> 接受 IMRT 治疗的患者和接受常规放疗的患者的 OS 较为相似。<sup>175,195,203,204</sup> 韩国一项前瞻性研究表明，对于鼻咽癌患者，PFS 和 OS 的三维和 IMRT 技术均优于二维放射，并且 IMRT 与多变量分析（尤其是在 T3-T4 肿瘤中）的生存率提高相关。<sup>205</sup> 使用 IMRT，可能会发生野内复发，远离癌症靶标的部位则会发生低级别黏膜炎，并且后颈部出现脱毛。<sup>206-209</sup> IMRT 在其他部位（例如口腔、喉部、下咽）的应用正在发展。<sup>210-216</sup>

IMRT 可能有助于保留鼻窦恶性肿瘤患者的视神经通路。<sup>194</sup> 回顾性分析包括 2,993 例接受头颈癌放疗治疗的患者，显示接受 IMRT 的患者与接受 3D-放疗的患者相比，饲管放置时间更短 ( $P = 0.03$ )。<sup>217</sup> 但是，IMRT 可能会对光束路径中辐射的器官产生新的意想不到的急性毒性。<sup>218,219</sup> 此外，即使是使用 IMRT，长期影响仍可能导致生活质量大幅下降。<sup>220-225</sup>

口腔干燥症是放疗的常见长期副作用，可通过使用 IMRT、药物治疗（例如毛果芸香碱，西维美林），唾液代用品和其他新方法（例如针灸）来减轻。<sup>180,200,226-229</sup> 报告表明，由于从较旧的 2D 和 3D 放射治疗技术（例如 IMRT）进展，减少了口腔干燥症的副作用。<sup>175,177</sup> 众多 II 期研究表明，在不损害鼻咽、鼻窦和其他部位的肿瘤控制的情况下，后期毒性反应（口腔干燥症）有所降低。

在减少口腔干燥症方面，三项随机试验已经支持 IMRT 在头颈癌中的临床获益。Pow 等人评估了常规放疗技术与 IMRT 对早期鼻咽癌的治疗情况。<sup>200</sup> 结果显示唾液流量和患者报告的生活质量参数均具有统计学意义的改善。<sup>200</sup> 在 Kam 等人的研究中，鼻咽癌患者被随机分配到 IMRT 或常规 2D 放疗。<sup>180</sup> 在治疗后的一年，IMRT 组的患者出现临床上严重口腔干燥症的比率显著低于 2D 放疗组的患者（39.3% 对比 82.1%； $P = 0.001$ ）。使用 IMRT 后，唾液流率也更高。IMRT 组的腮腺平均剂量为 32 Gy，常规组为 62 Gy。尽管 IMRT 后观察到患者报告的口干有改善的趋势，但恢复不完全，并且两组患者报告

的预后之间无显著差异。作者得出结论，其他唾液腺也可能很重要且值得保护。最后，来自 III 期随机试验 (PARSPORT) 的数据表明，与非鼻咽癌患者接受的常规放疗相比，IMRT 减少了口腔干燥症。<sup>175</sup> 在该试验中，采用常规放疗（即平行对穿技术）或 IMRT，使用 60 或 65 Gy 的总剂量将 T1-T4、N0-N3、M0 疾病患者分成 30 个部分进行治疗，包括 80 例口咽肿瘤和 14 例咽下肿瘤患者。治疗两年后，接受常规放疗的患者中发生二级或更严重的（LENT-SOMA 评分）口腔干燥症，接受常规放疗的患者为 83%，而 IMRT 组为 29% ( $P < 0.0001$ )。在局部控制率或生存率上未见差异。

### 质子束治疗

目前，在美国的主动式临床研究中，质子治疗是主要的粒子治疗。<sup>230-233</sup> 质子治疗已用于治疗口咽癌、鼻窦恶性肿瘤、腺样囊性癌和粘膜黑色素瘤。<sup>234-242</sup> 质子治疗已通常用于治疗最复杂的疾病，对于其他放疗选择而言，人们尚未感到质子治疗安全或有益。<sup>235,238,243</sup>

支持使用 PBT 的数据主要来自非随机机构报告和少量系统回顾。对非比较性观察研究的系统回顾和荟萃分析得出结论，接受质子治疗的鼻腔和鼻窦恶性肿瘤患者似乎比接受光子治疗的患者疗效更好。<sup>244</sup> 头颈癌患者质子治疗的综述包括 14 项回顾性研究和 4 项前瞻性非随机研究。<sup>231</sup> T4 或复发性鼻窦癌的 2 至 5 年局部控制率低至 17.5%，而其他类型的肿瘤则高达 95%。

在机构报告中，已经报告了质子治疗的预后，包括良好的局部区域控制，无远处转移和可接受的毒性。<sup>231,240,245-248</sup> 与 IMRT 相比，PBT 可能会在更大程度上保留正常组织，同时又不以靶区覆盖为代价，而这可能与毒性降低有关。<sup>245</sup>

据报告，质子治疗偶有致命预后，其中三例因脑干损伤而死亡。<sup>249-251</sup> 但是，临床医生报告称，对质子治疗使用严格的剂量限制时，严重毒性的发生率较低。<sup>235,252</sup> 在眼周定位和/或浸润眼眶、颅底和/或海绵窦的肿瘤、以及在颅内

扩展或表现出广泛的神经周浸润的肿瘤患者中，以及接受根治性治疗和/或预期寿命较长的患者中，达到高度适形的剂量分布至关重要。

如上所述，非随机机构报告和少量系统回顾表明，PBT 在某些情况下可以安全使用。没有高质量的前瞻性比较数据，尚无法得出结论，质子治疗已被确立为优于其他现代放射技术（如 IMRT），特别是在肿瘤控制方面。理想情况下，应在随机临床试验的受控环境中准确比较其他放疗方案的获益。一种替代方法可能是开发前瞻性维护的数据库，以提高临床经验机构报告的质量。<sup>251</sup> 在口咽癌、声门上喉癌、鼻窦癌和唾液腺癌，以及头颈部粘膜黑色素瘤和未知原发性肿瘤中，当光子治疗无法满足正常组织限制时，可以考虑质子治疗。

### 近距离放疗

目前近距离放疗使用越来越少，因为同步放化疗可以获得局部控制的改善。但是，近距离放疗仍对唇癌和口腔癌起作用（请参阅 NCCN Guidelines for Cancer of the Lip and Cancer of the Oral Cavity (NCCN 唇癌和口腔癌指南) 中的“放射治疗原则”）。<sup>253</sup>

### 立体定向放疗

立体定向放疗 (SBRT) 是外照射放疗 (EBRT) 的先进技术，可实现大量消融辐射。SBRT 的优点包括治疗时间短、良好的局部控制率和可接受的毒性。<sup>254</sup> 目前尚无充分证据推荐 SBRT 用于治疗头颈癌，但 NCCN 专家组承认，它可能有助缓解痛苦或对老年人有效。<sup>255,256</sup>

### 放疗后的随访

对于已接受放疗的癌症患者，推荐的随访（请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的“随访建议”）包括对甲状腺功能的评估（即，应每 6-12 个月确定一次促甲状腺激素 [TSH] 水平）。在接受颈部照射的患者中，有 20% 至 25% 的患者检测到 TSH 水平升高。患者甲状腺功能减退的风险增加。<sup>257-259</sup>





## 营养与支持治疗原则

《NCCN 头颈癌指南》中的“营养原则”部分概述了针对头颈癌患者的营养管理和支持治疗，这些患者由于与治疗有关的毒性、疾病和健康行为（例如不良营养习惯）而往往很容易发生体重下降。<sup>51,260,261</sup> 头颈癌患者也有脱水风险。在整个治疗过程中，应始终利用注册营养师和言语/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%）的患者需要营养评估并密切监测体重，以防止体重进一步下降。<sup>262,263</sup> 此外，所有患者在治疗前后均应接受营养评估，以便评估是否需要干预（例如，通过饲管进行肠内营养支持）。<sup>264-266</sup> 患者也有言语问题的风险。患者疾病的治疗和/或进展可能导致其言语和/或吞咽能力下降。<sup>267-270</sup> 在治疗前后，需要由言语/吞咽治疗师进行评估，以帮助缓解潜在问题。<sup>271-273</sup> 患者也有发生牙齿疾病的风险（请参阅本讨论和《NCCN 头颈癌指南》中的“牙科评估与治疗原则”）。<sup>51</sup>

口腔黏膜炎或组织损伤常见于接受放疗的头颈癌患者。<sup>274-279</sup> 它会导致口腔内和吞咽时疼痛，这可能会影响饮食能力。<sup>274,276,278,279</sup> 口腔黏膜炎还与治疗的中断和/或延误以及住院有关。<sup>275,277,279</sup> 对于同时接受全身治疗/放疗的患者，其口腔黏膜炎可能更严重。<sup>279</sup> 癌症支持治疗跨国协会 (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) 和国际口腔肿瘤学会 (International Society of Oral Oncology) 已经发布治疗口腔黏膜炎的临床实践指南，尽管该领域的高质量研究还很少。<sup>280</sup> 一项包括 155 名头颈癌患者的随机对照试验 (RCT) 正在接受与口腔黏膜炎有关的疼痛治疗，结果显示，与随机接受安慰剂的患者相比，随机接受多塞平漱口水治疗的患者的咽喉和口腔疼痛有所减轻 ( $P < 0.001$ )。<sup>281</sup> 两项小型回顾性研究（包括接受放疗或全身治疗/放疗治疗的头颈癌患者）表明，加巴喷丁治疗口腔黏膜炎引起的疼痛与麻醉性止痛药物和高剂量阿片类药物的需求减少有关。<sup>278,282</sup> 临床上，专家组建议使用多塞平或加巴喷丁治疗与口腔黏膜炎有关的疼痛。

NCCN 专家组成员同意，对于选定的头颈癌患者，应适当放置反应性饲管。<sup>261,265</sup> 对于预防性放置导管是否适当尚无共识，尽管在以下情况下经常会这样做：高危患者将接受预期会引起严重问题（例如同步放化疗）的强度高模态疗法。<sup>261,263,283</sup> 《NCCN Guidelines》就预防性放置导管提出建议，高危患者（例如，严重的治疗前体重下降、持续脱水或吞咽困难、合并症、严重误吸、预期吞咽问题的患者）应着重考虑这一建议（请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的“营养学原理：管理和支持性护理”）。NCCN Guidelines 不建议在风险较低的患者（即没有严重的治疗前体重下降，严重误吸或严重吞咽困难的患者）中预防性放置导管，尽管这些患者需要仔细监测体重。

## 牙科评估与管理原则

头颈癌患者由于治疗引起的口腔干燥症和唾液腺功能紊乱（与龋齿增加相关），而在放疗后存在口腔和牙齿并发症的风险。<sup>270,274,284-286</sup> 此外，对牙体硬组织的放疗还与骨质脱钙和咀嚼肌牙关紧闭症相关。已经证明，使用 IMRT 并限制牙齿的放疗剂量可以减少口腔干燥症以及对牙齿的伤害。<sup>284,285,287-293</sup> 牙科/口腔评估和治疗有助于减少龋齿和相关问题，例如牙槽感染和骨坏死。<sup>274,287,293-303</sup>

放疗之前、期间和之后建议的牙科/口腔评估在算法中进行了详细描述，并在此处进行了总结。需要在放疗前实施牙科/口腔治疗计划，其应包括以下内容：1) 消除潜在的感染源；2) 在放疗前至少 2 周进行任何拔牙；3) 治疗活动性龋齿和牙周疾病；4) 治疗口腔念珠菌病；5) 向患者宣传预防策略。<sup>294</sup> 减少口腔和牙齿并发症的一些策略包括：1) 减少口干（例如，使用唾液代用品和刺激）；<sup>304-308</sup> 2) 减少龋齿（例如，通过使用局部氟化物）；<sup>295,309-312</sup> 3) 减少牙槽感染（例如经常进行评估以快速发现并治疗疾病）；4) 减少骨坏死（例如通过在放疗前拔牙）；<sup>313</sup> 5) 减少咀嚼肌的牙关紧闭（例如通过使用定制的张口装置保持运动范围）；<sup>314-316</sup> 和 6) 在治疗期间和之后对患者进行评估，以帮助最大限度减少并发症。<sup>304,305,317,318</sup>



在治疗期间和之后，牙科/口腔管理的目标包括：1) 处理口腔干燥症；2) 预防牙关紧闭症；3) 发现并治疗口腔念珠菌病。<sup>294</sup> 治疗后的其他目标包括：1) 预防和治疗龋齿；2) 预防放疗后骨坏死；3) 预防口腔念珠菌病。<sup>294</sup>

## 唇癌

NCCN 黏膜鳞状细胞癌指南通常遵循数十年来建立的公认临床实践模式。淋巴结转移（特别是在早期下唇癌中）的发生率很低，平均不到 10%。淋巴结转移的风险与原发肿瘤的位置、大小和分级有关。

### 检查与分期

唇部鳞状细胞癌患者的检查包括完整的头颈部检查、活检和其他适当的研究（请参阅 NCCN Guidelines for *Cancer of the Lip* (NCCN 唇癌指南) 中的“检查”）。根据临床指征或怀疑有骨侵犯时进行牙科全景 X-射线和造影增强 CT 和/或 MRI 检查，以更好地评估软组织或淋巴结扩散。

对于 AJCC 分期手册第 8 版，鉴于这些癌症与非黑色素瘤皮肤癌的相似性，现在将外部朱红色唇癌归为头颈部皮肤癌。<sup>43</sup> 唇部粘膜癌继续归为口腔癌（见表 1）。AJCC TNM 分期系统反映了肿瘤的大小、扩展和淋巴结病。<sup>43</sup> 该系统可以预测局部复发风险。原发性肿瘤的位置也可预测。诊断时，上唇和连合区域肿瘤淋巴结转移的发生率较高。全身性传播很少见，发生在大约 10% 至 15% 的患者中，最常见于局部疾病不受控制的患者。

## 治疗

### 初始治疗

治疗建议基于临床阶段、患者的医疗状况、预期的功能和美容效果以及患者意愿。没有进行过可用于直接治疗的随机临床试验。在早期癌症 (T1 - 2, N0) 中，首选手术治疗，而放射治疗是局部控制的一种选择（请参阅 NCCN Guidelines for *Cancer of the Lip* (NCCN 唇癌指南)）。<sup>319-321</sup> 通过手术切除可以更快地处理一些很小或浅表的癌症，而不会导致功能性畸形或外观效

果不佳。然而，对于下唇大部分受累的浅表癌，则采用放疗效果最佳。<sup>322</sup> 隐匿性颈部转移不常见于早期唇癌患者，但根据肿瘤的大小和深度，现已证实前哨淋巴结活检 (SLNB) 对转移风险较高的患者是可行和有效的。<sup>323-325</sup>

一些晚期唇癌可导致大量组织破坏和继发畸形，在这种临床环境下首选手术治疗。对于扩散到骨骼的晚期癌症，手术治疗也是首选。对于不适合手术的患者或初诊时患有 M1 期疾病的患者，应当按极晚期疾病接受治疗（请参阅 NCCN Guidelines for *Very Advanced Head and Neck Cancers* (NCCN 极晚期头颈癌指南)）。<sup>322</sup>

### 颈部治疗

颈部治疗也取决于分期和肿瘤位置。例如，上唇的淋巴管分布较广。因此，此位置的肿瘤更易扩散至颈深上淋巴结。沿唇部的肿瘤位置也有助于预测淋巴结扩散方式。中线位置可能增加患者患上对侧疾病的风险。对于患有早期疾病的颈部临床阴性患者，可以避免施行选择性颈清扫术或颈部照射。对于患有晚期疾病 (T3, T4a) 和 N0 颈的患者，可以选择同侧或双侧颈清扫术（请参阅 NCCN Guidelines for *Cancer of the Lip* (NCCN 唇癌指南)）。当患者有可触知病变时，应仔细清扫所有适当的淋巴结区。对于在放疗或化疗后看似完全反应的患者，可以使用影像技术来进行治疗评估，以便指导颈清扫术的使用（请参阅算法中的“手术原则”）。

### 放射治疗

当用作根治性治疗时，放疗可能包括 EBRT 联合（或不联合）近距离放疗，具体取决于肿瘤的大小。近距离放疗只能在具有专业知识的中心进行。NCCN 算法为低剂量率和高剂量率近距离放疗提供了建议（请参阅 NCCN Guidelines for *Cancer of the Lip* (NCCN 唇癌指南) 中的“放射治疗原则”）。<sup>326,327</sup> 所需的常规分割剂量也取决于肿瘤大小，但 66 至 70 Gy 的剂量足以控制高危疾病（请参阅《NCCN 唇癌指南》中的“放射治疗原则”）。





在辅助治疗背景下，简单的 T1-T2 病变通常采用与皮肤病变相同的治疗方案（请参阅 NCCN Guidelines for Non-Melanoma Skin Cancers（NCCN 非黑色素瘤皮肤癌指南）；可在 [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org) 上获取）。否则需要 60 至 66 Gy 的剂量，具体取决于病理特征。在根治性和辅助治疗背景下，均应使用针对不良特征（例如切缘阳性或神经周/血管/淋巴管浸润）的剂量治疗颈部。<sup>328</sup> 中级和低风险部位的分次剂量范围为 44 Gy（2.0 Gy/分次）至 63 Gy（1.6 Gy 分次）。对于这些疑似亚临床扩散的部位，如果使用 3D-CRT，建议剂量为 44 - 50 Gy；如果使用 IMRT，建议剂量为 54 - 63 Gy，具体取决于剂量/分次（1.6 - 2.0 Gy/分次）。

### 随访/监测

算法中提供了监测建议（请参阅 NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers（NCCN 头颈癌指南）中的“随访建议”）。

### 口腔癌

口腔包括以下子部位：颊粘膜、上下牙槽、磨牙三角骨、口底、硬腭和舌前三分之二。该部位淋巴供血丰富，最初的区域淋巴清扫术是针对 I 至 III 区的淋巴结组。约 30% 的患者会明显出现区域淋巴结受累，但风险因子部位而异。例如，牙槽的原发和硬腭很少累及颈部，而前舌癌患者的隐匿性颈部转移较为常见（50% - 60%）。

### 检查与分期

评估下颌受累的影像学研究和牙科仔细评估（包括临床指征所需要的 Panorex 或 CT 颌骨成像（使用或不使用造影剂）对于分期（见表 1）和规划口腔癌治疗尤其重要，此外还有完整的头颈部检查、活检和其他适当的研究（请参阅 NCCN Guidelines for Cancer of the Oral Cavity（NCCN 口腔癌指南）中的“检查”）。FDG PET/CT 可以通过对患者<sup>329</sup>进行分期来改变治疗，并且可以视为检查的一部分。建议对某些高危患者选择营养、言语和

吞咽评估（请参阅本讨论以及《NCCN 头颈癌指南》中的“营养和支持治疗原则”）。

### 治疗

对于口腔早期和局部晚期可切除的病变，建议手术和放疗。具体治疗由 TN 阶段决定，如果诊断为 N0，则取决于淋巴结受累的风险（请参阅《NCCN 口腔癌指南》）。多学科团队参与对该部位的治疗尤其重要，因为重要的生理功能可能会受影响，例如咀嚼、吞咽和言语表达。大多数专家组成员更倾向于使用外科手术治疗可切除的口腔肿瘤，甚至更晚期的肿瘤。鉴于使用微血管技术进行重建的进展，一次外科手术治疗后的功能预后通常会很好。因此，使用全身治疗进行器官保留，对于口腔癌患者的初始治疗引起的关注较少。对于某些无法耐受手术或拒绝手术的患者，可能会使用根治性放疗。

对于患有早期口腔癌的患者，建议的初始选择是切除（首选）原发性肿瘤或根治性放疗。通常，许多患者会根据肿瘤的厚度接受同侧或双侧颈清扫术。早期淋巴结阴性口腔癌患者是否应接受选择性颈清扫术尚有争议。观察等待方法可降低与手术相关的风险。<sup>330</sup> 一项包括对 283 例 N0 口腔癌患者进行的四项研究的荟萃分析显示，与仅接受观察的患者相比，选择性颈清扫术可降低疾病特异性死亡率的风险（固定效应模型：RR, 0.57; 95% CI, 0.36 - 0.89;  $P = 0.014$ ；随机效应模型：RR, 0.59; 95% CI, 0.37 - 0.96;  $P = 0.034$ ）。<sup>331</sup> 一项前瞻性 RCT ( $n = 496$ ) 显示，相对于淋巴结复发后接受颈清扫术的患者，接受选择性颈清扫术的患者的 OS 率（80% 对比 67.5%， $P = 0.01$ ）和 DFS（69.5% 对比 45.9%， $P < 0.001$ ）更高。<sup>332</sup> 与未接受颈清扫术的患者（45.1%）相比，接受颈清扫术的患者出现淋巴结复发的可能性降低（29.6%）。这项研究的亚组分析表明，对于肿瘤厚度  $> 3$  mm 的患者，选择性颈清扫术可能获益最大，尽管这种相互作用无统计显著性（ $P = 0.12$ ）。



SLNB 可用于识别隐匿性颈部转移（请参阅《NCCN 头颈癌指南》中“手术原则”中的“哨淋巴结活检 (SLNB)”）。<sup>333-339</sup> SLNB 对于口底肿瘤的准确性较差，应在具有该技术专长的中心进行。<sup>333,334</sup> 已经评估了一些用于口腔鳞状细胞癌患者 SLNB 的诊断性试剂（例如锝 Tc 99 m tilmanocept），<sup>340,341</sup> 但是目前数据过于有限，专家组无法推荐特定的试剂。

手术后辅助治疗的选择取决于是否具有不良特征。对于已切除口腔癌的患者，如果其淋巴结外扩散具有不良病理特征，不管有或没有粘膜切缘阳性，都建议进行术后全身治疗/放疗（1类）。对于切缘阳性患者，如果可行，首选再次切除。如果不可行，则放疗是这些患者的一种选择，且可以考虑全身治疗/放疗。对于具有其他风险特征的患者，选择包括放疗或考虑全身治疗/放疗。

对于晚期或已切除口腔癌的患者，如果其结外扩散具有不良病理特征，不管有或没有粘膜切缘阳性，术后辅助治疗都建议采用全身治疗/放疗（1类）。<sup>117-120,122</sup> 切缘阳性的辅助治疗选择相同，但若技术上可行，则在考虑到随后的放疗后，应进行再次切除。对于其他风险特征——如 pT3 或 pT4 原发性肿瘤、pN2 或 pN3 淋巴结病、IV 或 V 区淋巴结病、神经周浸润、血管浸润或淋巴管浸润，建议单独进行化疗，或者可考虑全身治疗/化疗（请参阅 NCCN Guidelines for Cancer of the Oral Cavity（NCCN 口腔癌指南））。

### 放射治疗

如果选择根治性放疗来治疗 T1-2、N0 疾病，则中危和低危部分的部分大小为 44 Gy（2.0 Gy/分次）至 63 Gy（1.6 Gy/分次）（请参阅《NCCN 口腔癌指南》中的“放射治疗原则”）。对于这些疑似亚临床扩散的部位，如果使用 3D-CRT，建议剂量为 44 - 50 Gy；如果使用 IMRT，建议剂量为 54 - 63 Gy，具体取决于剂量/分次（1.6 - 2.0 Gy/分次）。

### 随访/监测

算法中提供了监测建议（请参阅 NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers（NCCN 头颈癌指南）中的“随访建议”）。

### 口咽癌

口咽部包括舌根、扁桃体、软腭和咽后壁。口咽部含有丰富的淋巴管。有 15% 至 75% 的患者出现淋巴结受累，具体取决于受累的子部位。P16 阳性（即 HPV 介导的）口咽癌与 p16 阴性癌症是不同的疾病。例如，与 HPV 阴性肿瘤患者<sup>13,16</sup> 相比，与 HPV 相关的头颈癌患者往往更年轻，对治疗的反应也更好。<sup>25-29,342</sup> 考虑到这些差异，在 AJCC 癌症分期手册第 8 版中发布了针对 p16 阴性和 p16 阳性（即 HPV 介导的）口咽癌的单分期标准。<sup>43</sup> 在 2018 年，专家组为 p16 阳性（HPV 介导的）口咽癌创建了单独算法。请参阅下面有关“分期”的部分。

### 检查与分期

鼓励进行多学科咨询，纳入临床指示的营养学家和言语/吞咽治疗师（请参阅本讨论和《NCCN 头颈癌指南》中的“营养原则”）。正确的分期（对于 p16 阴性口咽癌，请参阅表 3；对于 p16 阳性口咽癌，请参阅表 4）取决于完整的头颈部检查和适当的影像学检查（请参阅 NCCN Guidelines for Cancer of the Oropharynx（NCCN 口咽癌指南）中的“检查”）。<sup>43,343</sup>

跳过麻醉下检查 (EUA) 并以活检证实为口咽癌的转移性淋巴结，可能会由于缺乏严谨性和准确性而导致错误。在某些情况下，EUA 不可取或可以绕过。这些包括全身麻醉风险较高的患者以及接受包括舌根触诊在内的全面检查的患者。需要全身治疗/放疗的患者，其治疗计划不受影响，无论是否进行手术评估。这些情况的病例仍然是少数。因此，专家组建议在做出治疗决定之前，对患有 p16 阳性颈淋巴结的患者进行 EUA 活检确认。



口咽癌需要通过 p16 免疫组化 (IHC) 进行肿瘤 HPV 检测，因为先前的 HPV 感染与相当大一部分口咽癌的发展有关（请参阅以下有关“HPV 检测”的部分）。

### HIV 检测

在美国和部分欧盟地区，新诊断的口咽癌中 HPV 的归因分值估计为 60% 至 70%。<sup>15,344-347</sup> 目前尚无经监管部门批准的诊断性检查。一些 HPV 检测选项可用于临床环境。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 表达确定的 HPV 状态的一致性较好。<sup>348-351</sup> 其他测试包括通过聚合酶链反应 (PCR) 和原位杂交 (ISH) 来检测 HPV。<sup>348,350</sup> 尽管对 ISH 的特异性最高，但 IHC 染色对 p16 和 PCR 测定的敏感性很高。<sup>350</sup> HPV 检测方法的分析表明，p16 IHC 的敏感性和特异性分别为 94% 至 97% 和 83% 至 84%，HPV16 ISH 的敏感性和特异性为 85% 至 88% 和 88% 至 95%。<sup>348,351</sup> 对 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。由于检测选项的敏感性和特异性值存在差异，可以结合使用多种方法来进行 HPV 检测。<sup>13,350-353</sup> 可通过细针穿刺 (FNA) 获得足够的病理材料进行 HPV 检测。<sup>13,354</sup> HPV 检测指南已由美国病理学家协会发布。<sup>355</sup> HPV 检测可能会提示有关临床医生应准备应对的预后（即有利或不利的预测）和性史的问题。

### 分期

NCCN Guidelines for Oropharyngeal Cancer（NCCN 口咽癌指南）中的算法反映了新分期标准，这些标准发布在 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。<sup>43</sup> 在针对 p16 阴性口咽癌的更新后的分期标准中，由于结外扩散很难通过常规的临床分期影像学检查准确捕获，现在提出了单独的病理学标准用于区域淋巴结的浸润。<sup>356</sup> p16 阴性疾病的治疗算法分为三个分期类别：1) T1-2, N0-1；2) T3-4a, N0-1；和 3) 任何 T, N2-3。值得注意的是，以下类别按晚期癌症接受治疗：T4b, 任何 N 类疾病；

不可切除的淋巴结病；不适合手术；或初诊时患有 M1 期疾病（请参阅 NCCN Guidelines for Very Advanced Head and Neck Cancers（NCCN 晚期头颈癌指南））。

使用 1907 例非转移性 HPV 阳性口咽癌患者的数据开发出 p16 阳性口咽癌临床分期系统，这些数据来自欧洲和美国的七个癌症中心。<sup>357</sup> T4a 与 T4b 疾病之间的 OS 无显著差异 ( $P = 0.41$ )。根据 AJCC 第 7 版 N 分类，N1、N2a 或 N2b 疾病患者的五年 OS 率无显著差异，<sup>358</sup> 因此研究者推断这些患者可分为一类（即至少一个同侧转移淋巴结  $\leq 6\text{cm}$ ）。

对来自五个癌症中心的 704 例经切除的 p16 阳性口咽鳞状细胞癌患者的分析表明，AJCC 癌症分期手册<sup>358</sup> 第 7 版中描述的口咽癌 N 分类系统与 OS 无显著相关性。<sup>359</sup> 但是，与 5 个或更多病理组织学证实的转移性淋巴结转移的患者相比，经病理组织学确认有转移的淋巴结转移少于 4 个的患者的 5 年 OS 率更高（分别为 89% 和 71%）。该分析的结果用于构建 p16 阳性疾病患者的病理分期系统：1) pT1-T2 和 5 个以下转移淋巴结；2) pT1-T2 和 4 个以上转移淋巴结；或 pT3-T4 和 5 个以下转移淋巴结；或 3) pT3-T4 和 4 个以上转移淋巴结。这些分期组的 5 年 OS 率分别为 90% (95% CI, 87% - 93%)、84% (95% CI, 77% - 90%) 和 48% (95% CI, 30% - 66%)。三个分期组的 5 年 DFS 率分别为 86% (95% CI, 82%-90%)、72% (95% CI, 64%-79%) 和 40% (95% CI, 24%-56%)。该分析的结果与一项早期研究一致，该研究表明，在 220 例经手术切除的 p16 阳性口咽癌患者中，存在 5 个或更多转移淋巴结（而非 N 分类）与疾病复发率和生存率相关。<sup>360</sup>

NCCN 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，因此修改幅度相对较小。基于与预后相关的特征差异，<sup>357,359</sup> p16 阳性口咽癌的分期标准与 p16 阴性口咽癌的分期标准在以下方面有所不同：<sup>43</sup>





- **T4b** 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，定义淋巴结受累的标准（包括临床和病理方面）已经简化。**P16** 阳性口咽癌的临床 **N** 分期是基于淋巴结的大小和侧斜度，而病理 **N** 分期是基于淋巴结数量。此外，**pN3** 疾病已被病理 **N** 切除。

专家组将 **p16** 阳性疾病的治疗算法分为四个分期类别：

- 1) **cT1-2, cN0**
- 2) **cT1-2, cN1** (单个淋巴结  $\leq 3$  cm)
- 3) **cT1-2, cN1** (单个淋巴结  $> 3$  cm, 或两个或更多同侧淋巴结  $\leq 6$  cm) ; 或 **cT1-2, cN2** ; 或 **cT3, cN0-2**
- 4) **cT4** 或 **cN3**

NCCN **p16** (HPV) 阳性口咽癌指南中的算法结合了根据临床分期标准在修订的 AJCC 癌症分期手册<sup>43</sup>中提出的分期标准。这是为了确认，决策目前经常基于来自试验的数据，这包括口咽部位以及使用 AJCC 第 7 版淋巴结分期标准分期的其他解剖部位。<sup>358</sup>

## 治疗

越来越多的人一致认为，应将 HPV 状态用作分层因素，或应在口咽癌患者符合条件的单独试验（HPV 相关性疾病对比非相关性疾病）中进行研究。<sup>361-363</sup> 一些临床医生建议，低强度治疗已能满足 HPV 阳性的口咽癌（例如去强化）<sup>41</sup> 的需要。但是，支持该主张的可用数据受到回顾性分析、所用 HPV 检测方法的可变性以及较短随访时间的限制。<sup>41,364-366</sup> 正在进行的临床试验（例如 NCT01154920、NCT01706939、NCT01302834、NCT01855451）在研究针对 HPV 相关局部晚期口咽癌的去强化治疗方案。主动式研究中的策略包括减少或使用反应分层的放疗剂量，仅使用放疗与放

化疗，使用微创外科手术（例如经口机器人手术），使用后续全身治疗/放疗以及使用免疫疗法和靶向治疗药物（例如西妥昔单抗）。<sup>366-368</sup>

三项 II 期试验的结果表明，放疗去强化与 **p16** 阳性口咽癌患者的良好 PFS 率相关。<sup>369-371</sup> 对其中一项试验的生活质量预后进行的分析表明，化疗去强化与更快、更有力地恢复基线水平功能有关。<sup>372</sup> 在 EORTC 24971 研究的子集分析中，<sup>373</sup> 该分析中的 **p16** 状态与生存率预后无显著相关性，但研究者指出，计划分析能够通过标记物相互作用检测大型治疗方案。<sup>374</sup>

除下文所述的某些例外意外，**p16** 阴性和 **p16** 阳性口咽癌的治疗算法相同。目前尚无证据表明，在 AJCC 癌症分期手册第 8 版中发布的新分期标准<sup>43</sup> 可以推动临床决策。**p16** 阳性和 **p16** 阴性口咽癌之间的差异主要是预后。专家组成员强烈要求将 HPV 相关癌症患者纳入评估生物学和治疗相关问题的临床试验。<sup>366,368,375</sup>

早期（对于 **p16** 阴性疾病为 T1-2, N0-1；对于 **p16** 阳性疾病为 T1-2, N0 或单个淋巴结  $\leq 3$  cm）口咽癌可使用以下治疗方法：1) 使用颈清扫术切除原发性肿瘤；或 2) 根治性放疗。<sup>83,86,376,377</sup> 中线处或接近中线的肿瘤（即舌根、咽后壁、软腭和侵入舌根的扁桃体）有对侧转移的风险，需要进行双侧治疗。

根据 III 期 GORTEC<sup>169</sup> 随机试验的结果以及国家癌症数据库 (NCDB) 的回顾性分析，<sup>378</sup> 全身治疗/放疗是 **p16** 阴性 N1 疾病患者的治疗方案。但是，这是 2B 类方案，因为 GORTEC 试验中患有 T1-T2、N1 疾病的患者人数很少，因此需要来自前瞻性试验的更多数据。对于患有 **p16** 阳性疾病的患者，全身治疗/放疗是 T2 疾病的 2B 类方案，且单个受累淋巴结  $\leq 3$  cm。对于 **p16** 阳性疾病患者，专家组目前不建议对患有 T1 疾病和单个淋巴结  $\leq 3$  cm 的患者进行全身治疗/放疗，因为相对于 **p16** 阴性疾病，这些患者支持这种治疗选择的数据不够充分，并且基于患者较少的分析（请参阅 NCCN Guidelines for Cancer of the Oropharynx (NCCN 口咽癌指南)）。



有关结外扩散和受累淋巴结数量等不良特征对接受切除的 p16 阳性疾病患者预后的影响的研究正在快速发展。目前只有回顾性试验的数据可用，<sup>38,360,361,379-382</sup> 并且正在进行临床试验，以便验证用于临床决策的经修订的 AJCC 分期<sup>43</sup>。RTOG 9501<sup>118</sup> 和 EORTC 22931 试验的分析表明，在接受手术切除的局部晚期头颈癌患者中，结外扩散与不良预后相关。<sup>119</sup> 但是，在审查来自这些 RCT 的已发布数据时，注意到这些研究并未探讨 HPV 或 p16 状态的影响。<sup>383</sup> 针对此审查，来自 RTOG 9501 和 EORTC 22931 的研究者指出，这些试验中 HPV 阳性/p16 阳性肿瘤的患病率可能较低。<sup>384</sup> 此审查中提到的其他局限性包括未定亚组分析，多个头颈部子部位的分组，不一致的定量报告以及缺乏关于肿瘤和淋巴结分类、治疗效果大小、多变量分析和生活质量预后的报告。因此，进行此审查的研究者认为，这些试验缺少在 p16 阳性疾病患者中合理使用辅助全身治疗/放疗所必需的普遍性。基于此争议以及缺乏高质量的前瞻性临床证据，该建议成为 p16 阳性和 p16 阴性患者的 2A 类方案。对于有淋巴结外扩散的其他类型头颈癌患者，辅助全身治疗/放疗仍然是 1 类建议。由于 p16 阳性口咽癌患者的预后普遍良好，且生存时间可能更长，因此这些患者需要考虑毒性和生活质量。<sup>366,368</sup> 另一方面，最近的回顾性分析包括来自 NCDB 的 4,443 例 HPV 阳性口咽癌患者，表明使用单一主要治疗方式（如根治性放疗）的强化治疗可能与长期治疗效果较差有关。<sup>385</sup> 对于患有 p16 阳性 cT1-2、cN0-1 疾病（单个淋巴结 ≤ 3 cm）、术后淋巴结外扩散的患者，不做全身治疗而仅施行放疗是 2B 类方案。

对于切缘阳性患者，可以选择再次切除（如果可行）、放疗（p16 阳性疾病患者为 2B 类）和全身治疗/放疗。<sup>141</sup> 对于具有其他风险特征的患者，选项包括放疗或全身治疗/放疗。对于患有 p16 阳性疾病和具有其他风险特征（如 pT3 或 pT4 原发性肿瘤、一个阳性淋巴结 > 3 cm 或多个阳性淋巴结、IV 或 V 区淋巴结病、神经周浸润、血管浸润或淋巴管浸润）的患者，全身治疗/放疗成为 2B 类方案。

对于局部晚期可切除疾病（p16 阴性疾病为 T3-4a、N0-1 或 N2-3；p16 阳性疾病为 T1-2、cN1 [单个淋巴结 > 3 cm 或 2 个或更多同侧淋巴结 ≤ 6cm] 或 T3、N0-3 或 T4，推荐使用 T3、N0-3 或 T4），除参与临床试验外，还建议三种治疗选择（请参阅 NCCN Guidelines for *Cancer of the Oropharynx*（NCCN 口咽癌指南））。这三个方案是：1) 同步全身治疗/放疗；<sup>141,169</sup> 2) 原发性肿瘤切除和颈清扫术（采用适当的辅助治疗[全身治疗/放疗或放疗]）；或 3) 诱导化疗（3 类）（随后进行放疗或全身治疗放疗）。<sup>83,86,386</sup> 与早期疾病一样，在中线处或接近中线的肿瘤应着重建议考虑颈部双侧治疗。一项包括 3063 例 cT1、N2 或 cT2、N1-2 HPV 阳性口咽癌患者的 NCDB 分析表明，接受前期手术的患者与接受根治性全身治疗/放疗的患者在 3 年 OS 中无显著统计学差异。<sup>387</sup> 有关局部晚期疾病辅助治疗的专家组建议在 p16 阳性和 p16 阴性口咽癌之间没有差异。

建议同步全身治疗/放疗（以高剂量顺铂为首选全身性药物）以治疗局部晚期 p16 阳性和 p16 阴性口咽癌（请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的“全身治疗原则”）。cN2-3 疾病患者由于切除后病理上存在的不良风险因素，更有可能需要三重联合治疗，这可能与毒性增加有关。以同步全身治疗/放疗的方式开始治疗，可能有助于减少三重联合治疗需求以及其他由治疗引起的发病率。因此，对于 p16 阳性 T4 或 N3 口咽癌，根治性同步全身治疗/放疗要优于前期手术。

许多专家组成员不同意对局部或区域晚期口咽癌推荐诱导化疗。口咽癌的 3 类建议反映了这种分歧（请参阅本讨论中的“诱导化疗争议”和 NCCN Guidelines for *Cancer of the Oropharynx*（NCCN 口咽癌指南））。<sup>169,373,388-395</sup>

#### 诱导化疗争议

近年来，关于如何定义诱导化疗在局部或区域晚期头颈癌治疗中的作用，在 NCCN 专家组中引起了广泛讨论。用于治疗晚期 p16 阳性和 p16 阴性口咽癌的算法（请参阅 NCCN Guidelines for *Cancer of the Oropharynx*（NCCN





口咽癌指南)) 说明, 尽管进行了广泛讨论, 但 NCCN 成员机构之间仍缺乏共识。因此, 诱导化疗对于局部晚期 p16 阴性和 p16 阳性口咽癌的治疗进行了 3 类建议 (即重大分歧)。但是, 在其他部位, 根据 RTOG 91-11 的更新, 通常推荐对 2A 和 2B 类使用诱导化疗 (请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的声门喉癌、声门上喉癌和下咽癌)。<sup>223</sup> 对于选定的范围小于 T4a 的咽下癌和喉癌患者 (如果进行手术治疗, 则施行全喉切除术), 诱导化疗 (作为喉保留策略的一部分) 属于 2A 类。

专家组成员认为, 由于在适当患者选择和毒性相关管理方面存在挑战, 诱导化疗仅应在具有这些方案专业知识的中心进行。<sup>388</sup> 诱导化疗的残留毒性也可能使根治性放疗或全身治疗/放疗的后续实施复杂化。

数据汇总有助于对 NCCN 专家组的建议提供一些看法。相较于二十世纪八九十年代公布的单独局部治疗, 大多数随机诱导化疗 (后续加上化疗和/或手术) 并未显示纳入化疗后可以改善 OS。<sup>393</sup> 然而, 一些研究注意到, 少量远处转移的失败模式有所变化。<sup>396</sup> 此外还注意到, 对诱导化疗的反应与随后对放射线的持久反应之间存在相关性。<sup>396,397</sup> 因此, 这一概念发展为, 即使 OS 未改善, 诱导化疗也可在选定的患者中促进器官保留, 避免对疾病施行手术, 并改善患者的整体生活质量。由于全喉切除术是患者最担心的手术之一,<sup>398</sup> 因此喉功能保留是最初研究的重点。

两项随机研究 (美国退伍军人事务部 (VA) 喉癌研究组在晚期喉癌中的试验以及 EORTC 试验主要在下咽癌中的试验) 确定了顺铂/5-FU 化疗之后加上根治性放疗作为原发性肿瘤全喉切除术和术后放疗的替代治疗方案在反应患者方面的作用, 同时可提供潜在的喉保留而不会影响生存率 (请参阅本讨论中的“喉癌”和“下咽癌”)。<sup>396,397</sup> 即使在这种情况下, 诱导化疗的作用也会随着时间而降低。随机试验和相关荟萃分析表明, 与单独放疗相比, 同步全身治疗/放疗 (以顺铂为最佳研究药物) 可提供较好的局部肿瘤控制和生存率,<sup>399-407</sup> 并且与诱导治疗后续加上放疗相比, 治疗时间更短。荟萃分

析称, 同步全身治疗/放疗比诱导化疗方案更为有效。<sup>393,395</sup> 在喉保留环境中, 组间 91-11 比较了单独放疗、同步顺铂/放疗和诱导顺铂/5-FU 后续放疗; 所有组均施行了复发/难治性疾病手术。同步顺铂/放疗组具有最高的喉功能保留率 (请参阅本讨论中的“喉癌”)。<sup>408</sup> 长期随访 91-11 证实, 同步全身治疗/放疗可提高喉功能保留率, 且诱导化疗并未优于单独放疗。<sup>223</sup> 但是, 治疗组之间的 OS 没有差异。

然而, 由于一些原因, 人们对诱导化疗作用仍然很感兴趣。外科手术、放疗和同步全身治疗/放疗的进展已经改善了局部区域控制。因此, 远处转移作为治疗失败源的作用有所增加, 且诱导化疗出于此目的允许增加给药。<sup>409,410</sup> 临床医生对同步全身治疗/放疗的长期发病率越来越关注, 因此越来越有兴趣探索副作用可能较低的替代疗法。<sup>411</sup> 最后, 与二十世纪八九十年代的诱导试验以及相关荟萃分析中使用的标准顺铂/5-Fu 相比, 已经确定一种更有效的三药联合化疗方案用于诱导化疗。三项 III 期试验比较了顺铂加 5-FU 灌注与加入 (或不加入) 紫杉烷类药物 (多西他赛或紫杉醇) 后续加上相同的局部治疗。结果显示, 与接受两种药物 (顺铂加 5-Fu) 的患者相比, 三药联合诱导组中患者的预后 (反应率、DFS 或 OS, 具体取决于试验) 有显著改善。<sup>373,391,392,394</sup> 一项在喉保留环境下进行的 III 期随机试验在比较诱导多西他赛/顺铂/5-FU (TPF) 和顺铂/5-Fu 时, 同样显示了较好的喉保留结果。<sup>412,413</sup> 一个包含五项 RCT (N = 1772) 的荟萃分析显示, 与顺铂加 5-FU 相比, TPF 诱导化疗方案与死亡风险降低 (HR, 0.72; 95% CI, 0.63 - 0.83; P < 0.001) 和进展明显降低 (HR, 0.78; 95% CI, 0.69 - 0.87; P < 0.001)、局部失败 (HR, 0.79; 95% CI, 0.66-0.94; P = 0.007) 和远处失败 (HR, 0.63; 95% CI, 0.45 - 0.89; P = 0.009) 相关。<sup>414</sup>

在同步放疗中增加诱导化疗是否会导致 OS 具有明显优势, 这点仍然不清楚。<sup>390,415,416</sup> 无论是 DeCIDE 试验还是 PARADIGM 试验, 都没有令人信服地表明采用诱导化疗可带来生存率优势。<sup>415,416</sup> 在 III 期或 IV 期鳞状细胞头颈癌患者中, 一项随机化的 II 期研究比较了诱导性 TPF 后续加上同步顺铂



/5-FU 与单独放疗的同步顺铂/5-FU。据报告，采用诱导化疗后，放射学完全反应率更高。<sup>417</sup> 一项大型随访研究的结果表明存在生存率优势。<sup>418</sup>

其他诱导化疗方案已在 II 期试验中进行了评估。ECOG-ACRIN 试验 (E2303) 在西妥昔单抗、紫杉醇和卡铂作为诱导化疗的主要部位反应和生存率方面均显示出良好效果，随后在 III 期或 IV 期鳞状细胞癌患者中采用相同的药物方案进行全身治疗/放疗 (N = 74)，<sup>419</sup> 但是诱导化疗的增量获益需要使用随机设计进一步验证。两项 II 期研究评估了使用 TPF 和西妥昔单抗后续加上全身治疗/放疗或仅放疗的可行性。<sup>420,421</sup> DeLOS-II 试验表明，在全程施用西妥昔单抗的情况下，TPF 后续加上放疗具有可行性，但并不优于 TPF 和无西妥昔单抗的后续放疗。<sup>420</sup> 由于许多严重的不良事件，评估该诱导方案后续加上全身治疗/放疗的 EORTC 试验被提前终止。<sup>421</sup>

目前尚未对诱导化疗后待施用的最合适治疗方案达成共识。<sup>422</sup> 值得注意的是，在这种情况下，DeCIDE 试验中的研究者在诱导化疗后将多西他赛/羟基脲/5-FU 与放疗联用。<sup>416</sup> 专家组成员同意，每周一次的西妥昔单抗或卡铂是同步放射治疗的合理药物。<sup>415,423-425</sup> III 期 GORTEC 2007-02 试验的结果表明，试验中有 370 例巨块型淋巴结病变 (N2b、N2c 或 N3) 患者随机同时接受卡铂/5-FU 和同步放化疗或 TPF 后续加上西妥昔单抗/放疗，表明生存率预后和局部控制率的研究组之间未见显著差异。<sup>426</sup> TPF 组的远处转移率有降低的趋势 (HR, 0.54; 95% CI, 0.30 - 0.99; P = 0.05)。基于外推法，诱导化疗后续加上每周顺铂放疗为 2B 类方案。<sup>415,424,425</sup> 但是，出于毒性考虑，不建议在顺铂诱导化疗后使用高剂量顺铂 (每 21 天 100 mg/m<sup>2</sup> × 3)。<sup>390,424</sup> 因此，这引起了人们关注，即使用耐受性更好但疗效欠佳的同时方案，或者患者对放射治疗的依从性较差，都可能抵消诱导的任何疗效增益。由于这些不确定性，尤其鼓励患者参与适当的临床试验。在临床试验之外，许多 NCCN 专家组成员在几种情况下都认为直接同步全身治疗/放疗 (首选高剂量顺铂) 是黄金标准 (请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的“全身治疗原则”)。<sup>117-120,399,427</sup> 使用诱导化疗时，数据显示，在顺铂/5-FU (其中 TPF 研究最为广泛) 中添加

紫杉醇比顺铂/5-FU 更为有效。<sup>414,422</sup> 因此，当用于口咽癌的诱导化疗时，该方案为 1 类建议。紫杉醇、顺铂和 5-FU 也是诱导化疗的一种选择。<sup>391</sup>

### 分割放射治疗

算法中显示了建议的时间表 (请参阅 NCCN Guidelines for Cancer of the Oropharynx (NCCN 口咽癌指南) 中的“放射治疗原则”)。首选 IMRT，因为它可能有助于降低毒性。<sup>428,429</sup> 对于高危亚临床病变的患者，建议分割方案为 69.96 Gy，每天 (周一至周五) 2.12 Gy/次 (周一至周五)，持续 6 到 7 周，与 RTOG 0615 中这些患者使用的分割方案一致。<sup>134</sup> 对于早期口咽癌患者，可以接受适度加快治疗。<sup>141,430</sup> 尽管有证据表明，放疗去强化可以改善 p16 阳性患者的 PFS，<sup>369-372</sup> 但这一领域仍需更多研究。

### 随访/监测

算法中提供了监测建议 (请参阅 NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers (NCCN 头颈癌指南) 中的“随访建议”)。

### 下咽癌

下咽部从舌骨的上边界延伸到环状软骨的下边界，本质上是一条肌肉发达的衬管，从口咽部延伸到颈部食管。出于分期目的，下部咽分为三个区域：1) 梨状窝区 (下咽癌最常见的部位)；2) 咽侧壁和后壁区；3) 环后区。

### 检查与分期

鼓励进行多学科咨询。准确分期 (请参阅表 3) 取决于完整的头颈部检查以及适当的研究 (请参阅 NCCN Guidelines for Cancer of the Hypopharynx (NCCN 下咽癌指南) 中的“检查”)。<sup>43</sup> 对于下咽癌患者，尽管采取积极的联合治疗方案，但预后仍然很差。

### 治疗

根据指定的手术方案，可切除疾病患者分为两组：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，他们需要接受全喉或部分咽喉切除术（T1-4a，任何 N）。前一组的手术和放疗选择（请参阅 NCCN Guidelines for *Cancer of the Hypopharynx*（NCCN 下咽癌指南））代表了专家组成员的共识。

对于较晚期疾病（定义为 T1-3，任何 N 类）患者（指定手术方法为部分或全部喉咽切除术），除可参加临床试验以外，还可以通过三种方法进行治疗（请参阅 NCCN Guidelines for *Cancer of the Hypopharynx*（NCCN 下咽癌指南））：1) 根据反应情况，诱导化疗后续加上其他治疗；2) 根据病理风险特征，施行颈清扫术、淋巴结清扫术以及术后放疗或放化疗的手术；或 3) 同步全身治疗/放疗（请参阅《NCCN Guidelines》中的 *下咽癌*）。当使用同步全身治疗/放疗时，首选全身性药物是高剂量顺铂（1 类）（请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的“全身治疗原则”）。鉴于该手术导致的功能缺失和预后不良，应强调参与临床试验。

诱导化疗/根治性放疗选择的建议基于 EORTC 随机试验。<sup>396</sup> 该试验纳入 194 例符合条件的 II 型至 IV 期梨状窝区（152 例）和杓状会厌襞（42 例）可切除鳞状细胞癌患者，但排除 T1 或 N2c 疾病患者。患者被随机分配至喉咽切除术和术后放疗，或接受顺铂和 5-FU 的全身治疗最多 3 个周期，之后进行根治性放疗。与用于喉癌类似方法相反，在进行根治性放疗之前，需要对诱导化疗有完全反应。公布的结果显示，手术组的生存期相当，中位生存持续时间和 3 年生存率分别为 25 个月和 43%，而诱导化疗组分别为 44 个月和 57%。<sup>396</sup> 未接受手术的患者中有 42% 保留了喉功能。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 TN 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。<sup>431,432</sup> 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%）。<sup>432</sup> 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。<sup>412,413</sup>

如算法所述，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（请参阅 NCCN Guidelines for *Cancer of the Hypopharynx*（NCCN 下咽癌指南））。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。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（请参阅 NCCN Guidelines for *Cancer of the Hypopharynx*（NCCN 下咽癌指南））。严重的后期毒性似乎与放疗剂量有关。<sup>411</sup>

T4a、任何 N 疾病患者的选择包括：1) 全部喉咽切除术加颈清扫术加淋巴结清扫术，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（类别 3）；或 4) 全身治疗/放疗（3 类）（请参阅 NCCN Guidelines for *Cancer of the Hypopharynx*（NCCN 下咽癌指南））。

### 分割放射治疗

算法中讨论了分割放疗（请参阅 NCCN Guidelines for *Cancer of the Hypopharynx*（NCCN 下咽癌指南）中的“放射治疗原则”）。对于高危亚临床病变的患者，可使用 69.96 Gy 分割方案，每天（周一至周五）2.12 Gy/分次（周一至周五），持续 6 到 7 周，与 RTOG 0615 中这些患者使用的分割方案一致。<sup>134</sup>





## 随访/监测

算法中提供了监测建议（请参阅 NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers（NCCN 头颈癌指南）中的“随访建议”）。

## 鼻咽癌

NPC 是一种罕见的癌症，占 2012 年全球诊断出的所有癌症的 0.6%。<sup>433</sup> 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。<sup>433,434</sup> 男性发病率是女性的 2 至 3 倍。<sup>433,434</sup> 在头颈癌中，NPC 转移至远处部位的可能性最高。局部复发并不常见，仅发生在 10% 至 19% 的患者中。<sup>435,436</sup> 用于评估和治疗 NPC 的 NCCN Guidelines 提供了旨在解决局部、区域和远距离疾病风险的建议。

## 检查与分期

鼻咽癌的检查包括完整的头颈部检查和其他研究（请参阅 NCCN Guidelines for Cancer of the Nasopharynx（NCCN 鼻咽癌指南））。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端口。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）。<sup>43</sup>

也可考虑使用 E-B 病毒 (EBV) DNA 检测（请参阅下文的“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。<sup>437-439</sup> 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。<sup>440,441</sup> 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。<sup>442-444</sup> 用于检测肿瘤中 EBV 的检测方法包括用于 EBV 编码 RNA (EBER)<sup>445</sup> 的 ISH 以及

用于 LMP1 的 IHC 染色。<sup>446</sup> 相对于 LMP1 IHC 染色，用于 EBER 的 ISH 往往是一种更敏感的癌症检测方法。<sup>447</sup> PCR 可用于评估血浆中的 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%。<sup>448</sup> 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。对于局部疾病患者，研究表明，血浆 EBV DNA 的较高初始水平或在放疗附近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。<sup>449-454</sup> 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 水平与死亡率 (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 ( $P = 0.03$ )。<sup>455</sup> 此外也研究了血浆 EBV DNA，将其作为在附加治疗<sup>456,457</sup> 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。<sup>458</sup>

## 治疗

T1、N0、M0 鼻咽肿瘤患者应单独接受根治性放疗，包括颈部选择性放疗。

### 局部晚期疾病

组间试验 0099 随机分配了患者 EBRT 加化疗与单独使用 EBRT 的比较，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明显的生存率优势时，该研究提前结束。<sup>427</sup> 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，同步放化疗可提高生存率。<sup>459-462</sup> 在其中一项试验中，化疗组的 5 年 OS 为 70%，而放疗组为 59%。<sup>459</sup> 在新加坡进行的随机研究模仿了组间 0099 治疗方案，继续显示出在放疗中增加化疗的益处。在联合使用顺铂和放疗后，该试验还给予了顺铂/5-FU 辅助治疗。<sup>461</sup> 该方案似乎降低了毒性，同时仍提供有益的抗肿瘤作用。但是，来自中国的一项 III 期随机试验比较了有（或没有）辅助顺铂/5-FU 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;  $P = 0.13$ )。<sup>463</sup>



Blanchard<sup>464</sup> 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，放疗后续加上辅助化疗以及没有辅助化疗的放疗均与更好的 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<sup>464</sup>（其纳入 20 项试验和 5144 例患者）显示，与仅进行放疗相比，在放疗中增加辅助化疗与更好的 PFS (HR, 0.81; 95% CI, 0.66 - 0.98) 相关。<sup>465</sup> 作者认为，除了同步放疗外，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 患者放疗后的作用；根据 EBV DNA 血浆水平，部分辅助化疗的实施较为个体化。

对于局部晚期 NPC 患者，（在同步全身治疗/放疗之前）诱导化疗也是一种治疗选择。一项来自中国的 III 期、随机、多机构试验纳入 480 例 III 期 IVb N+ 疾病患者，与仅接受放疗的患者 (72%; 95% CI, 66 - 78) (HR, 0.68; 95% CI, 0.48 - 0.97;  $P = 0.034$ ) 相比，这些随机接受 TPF 和同步放疗患者的 3 年无治疗失败生存率更高 (80%; 95% CI, 75 - 85)。<sup>466</sup> 在接受同步化疗时接受诱导 TPF 的患者中，有 18% 发生了 4 级不良事件，而在仅接受放疗的患者中有 1% 的患者发生了 4 级不良事件 ( $P < 0.001$ )，中性粒细胞减少症 (15%) 和白细胞减少症 (5%) 是最易诱导化疗组常见的 4 级不良反应。

来自三项系统回顾的结果表明，与未进行其他化疗的全身治疗/放疗相比，局部晚期 NPC 患者在全身治疗/放疗之前进行诱导化疗可能会影响肿瘤控制。<sup>465,467,468</sup> 但是，这些回顾在评估对生存率预后的影响时结果不一致，其中两项回顾表明，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，<sup>467,468</sup> 而另一项回顾表明，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。<sup>465</sup> 专家组（例如 ESMO、NCI）在针对这些患者使用诱导化疗的临床实践指南方面存在差异，<sup>469</sup> 且 NCCN 专家组在这方面未能达成一致共识。目前正在临床进行试验，以明确全身治疗/放疗之前的诱导化疗对于局部晚期 NPC（例如 NCT01872962、NCT02512315）患者有哪些作用。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；<sup>465,467,468</sup> 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。

对于局部晚期 NPC (T1、N1-3; T2-T4, 任何 N) 患者，首选参加临床试验。专家组建议局部晚期 NPC 患者进行同步全身治疗/放疗（顺铂）和辅助化疗（顺铂/5-FU）。未进行辅助系统治疗的同步全身治疗/放疗（顺铂）是一项 2B 类建议，基于来自中国的单项随机试验，该试验未显示出相对于辅助化疗实施的明显优势。<sup>463</sup> 对于没有禁忌症的患者，建议将顺铂用于全身治疗/放疗，因为绝大多数随机试验均支持在此情况下使用顺铂。<sup>427,459</sup> 如果使用辅助化疗，辅助卡铂/5-FU 是广泛接受的选择。但是，由于尚不确定对所有 NPC 患者辅助化疗的益处，因此该建议为 2B 类选择。<sup>470</sup>

对于患有 T1、N1-3 或 T2-T4、任何 N 病变的 NPC 患者，也建议选择诱导化疗（后续加上全身治疗/放疗）。根据 Sun 等人的研究结果，<sup>466</sup> TPF 是 1 类选择，但仅适用于 EBV 相关疾病，因为专家组成员观察到本研究中使用的给药方案（每三周一次多西他赛 60 mg/m<sup>2</sup>、每三周一次顺铂 60 mg/m<sup>2</sup>，并在第 1-5 天、22-26 天和 43-47 天连续 120 小时输注 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>）对于美国患者所患的非 EBV 相关疾病可能无效。除 TPF 外，NPC 的算法中还建议了其他几种诱导/序贯放疗方案。<sup>392,425,459,471</sup>

### 分割放射治疗

对于早期的高危 NPC，必须控制标准分割的 66 至 70.2 Gy 放射剂量，才能控制原发性肿瘤和淋巴结转移（请参阅 NCCN Guidelines for *Cancer of the*



*Nasopharynx* (NCCN 鼻咽癌指南) 中的“放射治疗原则”)。放射剂量分割时间表可能略有不同, 具体取决于机构的偏好。通常这些药物每天(周一至周五)以 2.0 至 2.12 Gy/分次的剂量递送 33 到 35 个分次至所有严重疾病部位, 总剂量约为 70 Gy。<sup>134</sup> 下颈部低风险的亚临床疾病通常以 1.64 至 2.0 Gy/分次的剂量接受 44 至 54.1 Gy 的治疗, 而中度风险疾病则以 1.8 至 2.0 Gy/分次的剂量接受 59.4 至 63 Gy 的治疗, 且通常通过剂量描绘递送到颅底和颈部的不同区域。

### 随访/监测

算法中提供了监测建议(请参阅 NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers (NCCN 头颈癌指南) 中的“随访建议”)。由于颅底的深层区域可能无法进行临床检查, 因此可能需要定期进行横断层成像。血液 EBV DNA 监测的临床获益目前尚不确定(请参阅上文的“EB 病毒”), 但可以考虑使用(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。早期声门上原发性双侧腺病并不罕见。因此, 声门上癌通常发生在诊断时的局部晚期。

### 检查与分期

声门和声门上原发癌患者对肿瘤分期的评估较为相似(请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的“声门喉癌”和“声门上喉癌”)。由于可能会失去言语功能,

在某些情况下还可能会导致吞咽功能障碍, 因此, 对于这两个部位, 可能需要进行多学科咨询(请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的“营养学原理: 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、结外扩散和是否存在转移决定(见表 5)。<sup>43</sup>

### 治疗

在《NCCN Guidelines》中, 喉癌患者的治疗分为两类: 1) 声门喉癌肿瘤; 或 2) 声门上喉癌肿瘤。声门下癌非常罕见, 故不在讨论范围。

对于原位癌患者, 建议的治疗选择包括: 1) 首选的内窥镜去除术(即剥离、激光); 或 2) 放疗。<sup>472,473</sup> 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<sup>474</sup>(参见《NCCN 头颈癌指南》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。<sup>475</sup> 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(1156 例患者; 77.3%)与 EBRT(3191 例患者; 75.8%) 在 5 年局部控制方面没有差别。<sup>476</sup> 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。<sup>477</sup> 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。<sup>478</sup> 如果使用原发部位手术治疗, 通常指征会表明需要行全喉切除术, 尽管选定的病例可以用保守性手术技术进行治疗, 从而保留发声功能。肺功能应在手术前进行评估。辅助治疗取决于是否具有不良特征。对严格选择的 T1-2、N0 声门上癌患者进行辅助治疗, 如果切缘阳性, 则可能需要再次切除。

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(请参阅《NCCN 头颈癌指南》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。<sup>223,408</sup> 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/m<sup>2</sup> (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 原发瘤和高体积 T4 原发瘤 (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%; 2) 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、N0 和淋巴结阳性声门上癌以及大多数 T3、任何声门癌的喉部保留。<sup>408</sup> 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)。<sup>223</sup> 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。

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 (请参阅本讨论中的“诱导化疗争议”)。<sup>223</sup> 对于喉癌患者, 通过诱导化疗完全或部分反应后, 建议进行单独放疗 (1 类);<sup>223</sup> 全身治疗/放疗是部分反应后的 2B 类建议<sup>412,413,479</sup> (请参阅 NCCN Guidelines for Cancer of the Glottic Larynx, Cancer of the Supraglottic Larynx (NCCN 声门喉癌和声门上喉癌指南))。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) (请参阅《NCCN 头颈癌指南》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, 或者随后局部复发的患者 (请参阅《NCCN 头颈癌指南》中“随访建议”的“放化疗或放疗后颈部评估”)。

对于声门和声门上 T4a 肿瘤患者, 建议的治疗方法是根据指征施行全喉切除术并行甲状腺切除术和颈清扫术 (取决于淋巴结的受累程度), 后续加上辅助治疗 (放疗或全身治疗/放疗)<sup>480</sup> (请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的“声门喉癌、声门上喉癌和手术原则”)。对于声门 T4a 喉癌患者, 如果指征表明有需要, 也可施行淋巴结清扫术, 对于严格选择的具有良好风险特征 (例如惰性组织病理学特征) 的患者, 可选择术后观察。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。<sup>223,408</sup>

### 分割放射治疗

在算法中讨论了放疗分割 (请参阅 NCCN Guidelines for Cancer of the Glottic Larynx and Cancer of the Supraglottic Larynx (NCCN 声门喉癌和声门上喉癌指南) 中的“放射治疗原则”)。对于 T1、N0 声门喉癌患者, 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。<sup>152</sup>

### 随访/监测

算法中提供了监测建议 (请参阅 NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers (NCCN 头颈癌指南) 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, 因此很多此类患者的随访检查可能需要补充系列内窥镜检查或高分辨率、先进的放射成像技术。

### 鼻旁肿瘤 (上颌窦和筛骨窦肿瘤)

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。<sup>358</sup> 请注意, 对疑似鼻旁窦肿瘤患者进行的检查包括完整的头颈部造影增强 CT 或造影增强 MRI; 如临床指征表明有需要, 建议进行牙科/假体和多学科咨询。也可以考虑使用 FDG PET/CT。



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]）。<sup>481-484</sup> 神经母细胞瘤、SNUC 和 SNEC 的确定特征仍有争论，<sup>485</sup> 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。<sup>486</sup> 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）。<sup>43</sup> 粘膜黑色素瘤 (MM) 也会出现在鼻旁窦区域、鼻腔和口腔中（请参阅本讨论和 NCCN Guidelines for Mucosal Melanoma（NCCN 粘膜黑色素瘤指南）中的“头颈部粘膜黑色素瘤”）。活检结果还可能表明患者患有肉瘤或淋巴瘤（请参阅《NCCN 软组织肉瘤和非霍奇金淋巴瘤指南》，可在 [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org) 上获取）。<sup>487,488</sup>

### 筛窦肿瘤

早期筛骨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。对于已施行鼻内窥镜手术的严重残留疾病患者，首选治疗方法是对残留肿瘤进行完全手术切除。该手术通常需要进行前颅面部切除，以去除筛状板并确保清晰的手术切缘。筛骨窦肿瘤很少累及淋巴结，且淋巴结转移与预后不良相关。<sup>489</sup> 患有 N+ 型颈部疾病的筛骨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，高级别肿瘤患者术后的生存结局更差。<sup>490</sup>

大多数筛骨窦肿瘤患者均在不完整切除后出现。对于在不完整切除（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（请参阅 NCCN Guidelines for Ethmoid Sinus Tumors（NCCN 筛骨窦肿瘤指南））。如未发现不良病理因素，则该治疗仅可消除 T1 患者术后放疗的需要（2B 类）。具有高风险病理特征（例如切缘阳性、高度病变和颅内扩张）的患者也可以考虑术后全身治疗/放疗（2B 类）。如果活检前的影像学研究和鼻内窥镜检查显示疾病上

部不会涉及颅底受累，则可将放疗用作患者的根治性治疗。对于高风险亚临床疾病患者，可以使用大于 70 Gy 的剂量，并至少在部分治疗中采用修改的分割（例如，<2.0 Gy/分次）以最大限度降低毒性。筛骨窦肿瘤患者的分割放射治疗在 NCCN Guidelines for *Ethmoid Sinus Tumors*（NCCN 筛骨窦肿瘤指南）中的“放射治疗原则”中有所描述（另请参阅本讨论中的“头颈放射治疗”）。

可以对 T4 疾病患者使用全身疗法/放疗来保留其眼部器官并避免手术。<sup>491,492</sup> 对于具有神经内分泌功能、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，全身治疗应成为总体治疗的一部分。<sup>493-502</sup> 选择包括顺铂联合依托泊苷（使用或不使用同步放疗）<sup>493,503,504</sup> 和环磷酰胺/阿霉素/长春新碱（2B 类）。对于肉芽肿性神经母细胞瘤，有必要进行长期随访，因为在 15 年后仍可能出现复发。<sup>501,505,506</sup>

### 上颌窦肿瘤

所有 T 分期（T4b 除外、任何 N）的外科手术切除后续加上手术后治疗，仍然是上颌窦肿瘤治疗的核心措施（请参阅 NCCN Guidelines for *Maxillary Sinus Tumors*（NCCN 上颌窦肿瘤指南））。<sup>507-510</sup> 但是，建议对 T4b、任何 N 患者进行根治性放疗或全身治疗/放疗，尽管对于 TT3-4a、N0 疾病患者，这是 2B 类建议。<sup>511</sup> 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。<sup>201,509,512-515</sup> 上颌窦肿瘤患者的分割放疗在 NCCN Guidelines for *Maxillary Sinus Tumors*（NCCN 上颌窦肿瘤指南）中的“放射治疗原则”中有所描述（另请参阅本讨论中的“头颈放射治疗”）。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，应将全身治疗作为治疗计划的一部分纳入（请参阅本讨论中的“筛骨窦肿瘤”）。建议鼻旁窦恶性肿瘤患者参加临床试验。





## 随访

算法中提供了监测建议（请参阅 NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers（NCCN 头颈癌指南）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淋巴结病；3) 初诊为转移性疾病 (M1)；4) 复发性或持续性疾病；或 5) 不适合手术的患者。治疗目标是治愈患有新诊断但无法切除的疾病的患者（请参阅本讨论中“头颈外科”部分有关不可切除疾病的意见）。对于复发性疾病组，目标是治愈（如果手术或放疗仍然可行）或缓解（如果患者先接受过放疗且该病无法切除）。对于转移性疾病患者，目标是缓解病情或延长生命。

## 治疗

所有极晚期头颈癌患者首选参加临床试验。对于不可切除的顽固性、复发性或转移性头颈癌患者的治疗，应在很大程度上取决于患者的体能状态 (PS)（请参阅 NCCN Guidelines for *Very Advanced Head and Neck Cancers*（NCCN 极晚期头颈癌指南））。应充分告知患者治疗目标、联合全身治疗的费用以及毒性增加的可能性。

### 新诊断的晚期疾病

许多随机试验<sup>122,399-403,516-519</sup>和临床试验的荟萃分析<sup>393,404-407</sup>显示，与伴随性或替代性全身治疗和放疗方案相比，放疗与单独放疗相比可显著改善 OS、DFS 和局部控制。所有联合放化疗方案均与粘膜毒性相关，需要密切监测患者，理想情况下，实施方应为具有头颈癌治疗经验的团队。不同放化疗方案疗效比较方面的可用数据很有限。高剂量顺铂加放疗较为高效，且相对容易施行，通常在 7 周内使用常规分割，每次 2.0 Gy 至 70 Gy 或更高，每 3 周以 100 mg/m<sup>2</sup> 的剂量给予单药顺铂（请参阅 NCCN Guidelines for *Very Advanced Head and Neck Cancers*（NCCN 极晚期头颈癌指南）中的“放

射治疗原则”）。<sup>141,399</sup> 一项荟萃分析比较了高剂量顺铂和低剂量每周方案（包括 41 项研究），显示低剂量方案的依从性更高 ( $P = 0.002$ )，而 3-4 级白细胞减少症 ( $P = 0.008$ )、中性粒细胞减少症 ( $P = 0.002$ )、恶心和/或呕吐 ( $P < 0.001$ ) 和肾毒性 ( $P = 0.010$ ) 显著更少。<sup>520</sup> 荟萃分析未发现高剂量和低剂量每周顺铂在反应率和 OS 方面有显著差异。

Bonner 等人将 424 例下咽、口咽和喉部的局部晚期和可测量的 III 至 IV 期鳞状细胞癌患者随机分配为接受联合或不联合西妥昔单抗的根治性放疗。<sup>521</sup> 与单独放疗相比，接受放疗和西妥昔单抗治疗的患者局部控制和中位 OS（49 个月对 29.3 个月， $P = 0.03$ ）有显著改善。在接受放疗和西妥昔单抗治疗的患者中，其五年 OS 为 45.6%，而仅接受放疗的患者为 36.4% (HR, 0.73; 95% CI, 0.56 - 0.95;  $P = 0.018$ )。<sup>522</sup> 然而，在该试验的仅纳入癌症、喉癌或下咽癌患者 ( $n = 168$ ) 的二次分析报告中，研究者未发现两组患者在喉部保留、未施行喉切除术时的生存率以及中位 OS 方面有统计学上的显著差异。<sup>523</sup> 在 II 期随机试验 (N = 70) 中，比较了顺铂和西妥昔单抗联合放疗；与随机接受顺铂和放疗的患者相比，随机接受西妥昔单抗和放疗的患者的毒性显著增加。<sup>524</sup>

如上文在口咽癌治疗部分中所述，目前有临床试验正在评估与 HPV 相关的局部晚期疾病的去强化治疗方案。在 RTOG 1016 非劣效性试验中，有 849 例局部晚期 HPV 阳性口咽癌患者随机接受了西妥昔单抗或顺铂加速 IMRT 治疗。<sup>525</sup> 随访中位时间达到 4.5 年后，发现西妥昔单抗治疗组不符合非劣化标准（基于 5 年 OS）。西妥昔单抗组和顺铂组的五年 OS 分别为 77.9% 和 84.6%。西妥昔单抗组的 PFS 和局部失败的风险显著低于顺铂组 (HR, 1.72; 95% CI, 1.29 - 2.29; PFS 的  $P < 0.001$ ; HR, 2.05; 95% CI, 1.35 - 3.10; 局部失败率  $P < 0.001$ )，西妥昔单抗组的 5 年 PFS 和局部失败率分别为 67.3% 和 17.3%，顺铂组分别为 78.4% 和 9.9%。在开放标签的 III 期 De-ESCALaTE HPV 随机试验中，在英国、爱尔兰或荷兰的 334 例局部晚期 p16 阳性口咽鳞状细胞癌患者中，也将西妥昔单抗联合同步放疗



与顺铂进行了比较。<sup>526</sup> 与接受西妥昔单抗的患者相比，接受顺铂同步放疗的患者 2 年 OS（分别为 97.5% 与 89.4%；HR, 5.0；95% CI, 1.7-14.7； $P = 0.001$ ）和复发率（分别为 6.0% 与 16.1%；HR, 3.4；95% CI, 1.6 - 7.2； $P < 0.001$ ）显著更好。这些 III 期试验的结果<sup>525,526</sup> 不支持将西妥昔单抗作为 p16 阳性口咽癌患者的最佳降级策略。

一些数据可用于比较联合放化疗与同时使用单一药物和放疗。III 期 RTOG 0522 随机试验的结果表明，顺铂和放疗药物加入西妥昔单抗，并不能显著改善 III 期或 IV 期头颈癌患者的预后 ( $N = 891$ )。<sup>527</sup> 与单独使用西妥昔单抗进行放疗相比，西妥昔单抗联合卡铂/5-FU 进行放疗在第三期 GORTEC 2007-01 试验中进行了评估。<sup>528</sup> 三年 PFS（分别为 52.3% 与 40.5%；HR, 0.73；95% CI, 0.57-0.94； $P = 0.015$ ）和局部失败（分别为 21.6% 与 38.8%；HR, 0.54；95% CI, 0.38 - 0.76； $P < 0.001$ ）率均明显优于联合方案，但 OS 和远处转移率无统计学意义。尽管研究组之间 3 级或 4 级不良事件的发生率没有显著差异，但 3 级或 4 级黏膜炎（分别为 73% 和 61%； $P = 0.014$ ）和中毒住院治疗率（分别为 42% 与 22%； $P < 0.001$ ）在接受西妥昔单抗联合卡铂/5-FU 进行放疗治疗的患者中的患病率明显更高。

对于 PS 为 0 或 1 的患者，建议对新诊断的极晚期疾病进行同步全身治疗/放疗（高剂量顺铂 [首选]<sup>399</sup> 和卡铂/5-FU<sup>160</sup>（作为 1 类选项））或诱导化疗（例如 TPF）后续加上放疗或放化疗（如果先前未进行诱导化疗）。<sup>373,392</sup> 西妥昔单抗联合同步放疗是基于 II 期和 III 期数据的 2B 类选择。<sup>522,524-526</sup> 根据较少的专家组共识，其他也属于 2B 类的放化疗选择包括 5-Fu/羟基脲、顺铂联合 5-FU 输注治疗、铂类与紫杉醇联合治疗以及每周 40 mg/m<sup>2</sup> 的顺铂<sup>529-533</sup>。算法中描述了 PS 为 2-3 的患者的其他选择（请参阅 NCCN Guidelines for *Very Advanced Head and Neck Cancers*（NCCN 极晚期头颈癌指南））。NCCN Guidelines for *Very Advanced Head and Neck Cancers*（NCCN 极晚期头颈癌指南）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治疗的方法；另请参阅本讨论中的“头颈放射治疗”）。

### 转移性疾病

对于初诊时患有转移性 (M1) 疾病的患者，缓解辅助措施包括对症状性疾病进行放疗、镇痛药以及控制疾病扩散其他表现形式（例如高钙血症）的措施。可以考虑在开始全身治疗之前进行局部治疗。同时使用单一药物和联合全身治疗方案（请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的“全身治疗原则”）。<sup>534</sup>

表皮生长因子受体 (EGFR) 的激活触发了一系列下游细胞内信号传导事件，这些事件对于调节上皮细胞的生长很重要。在超过 90% 的头颈部鳞状细胞癌中，观察到 EGFR 和/或常见配体的过表达。该发现引导开发出 EGFR 抑制剂，例如单克隆抗体西妥昔单抗和小分子酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)（即厄洛替尼、吉非替尼）。II 期研究的数据表明，在顺铂耐药情况下，西妥昔单抗的单独反应率约为 12% 至 14%。Burtness 等人<sup>535</sup> 比较了顺铂加西妥昔单抗与顺铂加安慰剂作为复发性疾病的一线治疗方法。他们称西妥昔单抗的反应率有显著改善（分别为 26% 和 10%）。

对单独治疗的反应率为 15% 至 35%。<sup>536-538</sup> 专家组推荐的活性药物和更常用的单一药物包括顺铂、卡铂、紫杉醇、多西他赛、5-FU、甲氨蝶呤、卡培他滨、西妥昔单抗（用于非鼻咽癌）和吉西他滨（用于鼻咽癌）。<sup>534,535,538-550</sup>

平均而言，与单一药物相比，联合用药方案可使反应率翻倍。评估基于顺铂的联合治疗方案（如顺铂加 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。<sup>539,544,551-553</sup> 过去，全身治疗的中位生存期约为 6 个月，而 1 年生存率约为 20%。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。<sup>544</sup> 一项纳入 442 例复发性或转移性鳞状细胞癌患者的 III 期随机试验 (EXTREME) 发现，西妥昔单抗加顺铂/5-FU 或卡铂/5-FU 与标准全身疗法





双重治疗相比，具有更高的中位生存期（10.1 与 7.4 个月， $P = 0.04$ ）。<sup>554</sup> 西妥昔单抗的反应率也有所提高（36% 对比 20% [ $P < 0.001$ ]）。

专家组建议的积极联合用药方案包括：1) 顺铂或卡铂，加上 5-FU 与西妥昔单抗（仅用于非鼻咽癌）（1 类；首选）；<sup>554</sup> 2) 顺铂或卡铂，加上紫杉烷；<sup>551,555</sup> 3) 顺铂与西妥昔单抗（仅用于非鼻咽癌）；<sup>535,556</sup> 4) 顺铂与 5FU；或-FU；<sup>544,551</sup> 或 5) 含顺铂和紫杉烷的西妥昔单抗（仅适用于非鼻咽癌）。<sup>556-559</sup> 一项针对转移性或复发性头颈癌患者的随机 III 期试验发现，与顺铂加 5-FU 与顺铂加紫杉醇相比，生存率没有显著差异。<sup>551</sup>

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头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC) 的一线全身治疗选择 ( $N = 882$ )。<sup>560,561</sup> 患者随机接受帕博利珠单抗、帕博利珠单抗联合顺铂和 5-FU 或 EXTREME 方案（西妥昔单抗 + 顺铂 + 5-FU）。与 EXTREME 组相比，帕博利珠单抗 + 顺铂 + 5-FU 组有 OS 获益（中位 13 个月对比中位 10.7 个月；HR, 0.77; 95% CI, 0.63-0.93;  $P = 0.007$ ）。<sup>562</sup> 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)  $\geq 20$  和  $\geq 1$  的患者中，接受帕博利珠单抗单一药物治疗的患者的 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  $\geq 20$ ,  $P < 0.001$ , 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  $\geq 1$ ,  $P = 0.009$ ）。帕博利珠单抗单一药物治疗组的反应较为持久，两组 CPS 的中位反应持续时间均为 20.9 个月（相较于 EXTREME 组中 CPS  $\geq 20$  和 CPS  $\geq 1$  的 4.2 个月和 4.5 个月）。帕博利珠单抗加顺铂 + 5-FU 组的中位反应持续时间为 6.7 个月。基于研究结果，FDA 批准帕博利珠单抗在联合顺铂和 5-FU 时用作复发性、无法切除的或转移性 HNSCC 的一线治疗药物，或在 PD-L1 表达性肿瘤患者中用作单药治疗选择。根据已报告的结果，专家组建议对 PD-L1 阳性肿瘤采用帕博利珠单抗单药治疗，并与顺铂和 5-FU 联合使用，以此作为复发性、无法切除的或转移性疾病患者的一线选择。联合方案是首选方案。

### 转移性鼻咽癌

对于患有转移性疾病的鼻咽癌患者，首选参加临床试验。基于人群的数据似乎支持早期放疗在转移性疾病管理中的作用，<sup>563</sup> 但是治疗最终取决于疾病是局部性还是广泛性，患者是否有症状或临床风险。<sup>427,459,470</sup> 对于低转移性疾病患者，可能需要进行治愈治疗（即单独放疗或手术治疗）。<sup>564,565</sup> 其他建议的初始治疗选择包括铂类联合全身治疗方案或同步全身治疗/放疗。接受单独铂类化疗后，患者可能需要接受随后的原发部位和颈部放疗、同步放化疗或观察（如果未批准进行是否有必要辐射）。

这些患者的有效联合治疗方案包括吉西他滨/顺铂（1 类）；<sup>566,567</sup> 顺铂或卡铂加紫杉烷；<sup>551,555</sup> 顺铂/5-FU；<sup>544,551</sup> 或卡铂/西妥昔单抗。<sup>568</sup> 一项比较五种不同铂类 NPC 方案的试验结果表明，吉西他滨/顺铂方案有效，虽然不及顺铂/5-FU 或顺铂/紫杉醇。<sup>569</sup> 但是，一项随机 III 期试验的结果表明，与接受顺铂/5-FU 的患者相比，接受吉西他滨/顺铂的复发性或转移性鼻咽癌 ( $N = 362$ ) 患者的 PFS 中位数更高。（分别为 7.0 个月和 5.6 个月；HR, 0.55; 95% CI, 0.44-0.68;  $P < 0.001$ ）。<sup>567</sup> 吉西他滨/长春瑞滨已从 2018 年更新版本的建议清单中删除，因为有更多数据支持使用其他方案。算法中列出了有效且更常用的单一药物（请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的“全身治疗原则”）。<sup>534,535,538-544,546,547,549,550</sup>

抗 Pd-1 抗体帕博利珠单抗和纳武单抗已在非随机试验中被评估为先前治疗的复发性或转移性 NPC。在非随机多机构 IB 期 KEYNOTE-028 试验中，在 PD-L1 阳性复发性或转移性 NPC 患者中对帕博利珠单抗进行了评估 ( $N = 27$ )。<sup>570</sup> 除两名患者外，所有其他患者先前都曾因复发性或转移性疾病接受过全身治疗。客观反应率（仅部分反应，因为没有患者完全反应）为 26%，中位反应持续时间 17.1 个月。6 个月和 12 个月的 OS 率分别为 85% 和 63%，PFS 率分别为 39% 和 34%。大约 30% 的患者出现了 3-5 级药物相关不良事件。专家组同意为之前进行过治疗的 PD-L1 阳性复发性



或转移性 NPC 患者纳入帕博利珠单抗，以反映 2018 年的更新，但这是基于专家组共识的 2B 类选择。

两项 I/II 期试验中已评估了将纳武单抗用于治疗复发性或转移性 NPC。在 CheckMate 358 试验中，纳武单抗在 24 例复发性或转移性 NPC 患者中的 ORR 为 20.8%，疾病控制率为 45.8%。<sup>571</sup> 这些数据目前仅作为摘要进行报告。在第二项试验中，对 44 例先前接受过治疗的复发性或转移性 NPC（80% 以上有非角化疾病）患者进行了纳武单抗治疗。<sup>572</sup> ORR 为 20.5%，1 年 OS 为 59%，1 年 PFS 为 19.3%。根据这些试验结果，对于接受过先前治疗、复发性或转移性非角化 NPC 的患者，纳武单抗是 2B 类治疗选择。

#### 复发性或持续性疾病

建议使用手术来治疗可切除的复发性或持续性局部疾病；辅助治疗取决于风险因素（请参阅 NCCN Guidelines for *Very Advanced Head and Neck Cancers*（NCCN 极晚期头颈癌指南））。与新诊断为局部晚期 T4b (M0) 或不可切除淋巴结性疾病以及 PS 为 0 或 1 的患者的治疗建议相一致，之前未接受过放疗治疗的可切除复发性或持续性局部疾病患者也可接受同步全身治疗/放疗 [高剂量顺铂是首选（1 类）全身性药物<sup>399</sup>]。对于这些患者，诱导化疗后加上放疗或全身治疗/放疗是第 3 类建议（请参阅本讨论中的“诱导化疗争议”）。如果复发肿瘤无法切除且患者先前未接受过放疗，则建议使用同步全身治疗进行放疗，具体取决于 PS（请参阅 NCCN Guidelines for *Very Advanced Head and Neck Cancers*（NCCN 晚期头颈癌指南））。对于复发性疾病患者，不宜接受根治性放射或手术治疗，其治疗方法与转移性疾病患者相同；首选参加临床试验。在有远处转移并伴有局部失败的情况下，可以考虑局部治疗。复发性或持续性疾病患者的分割放射治疗在 NCCN Guidelines for *Very Advanced Head and Neck Cancers*（NCCN 极晚期头颈癌指南）的“放射治疗原则”中有所描述；另请参阅本讨论中的“头颈放射治疗”。

该算法中描述了复发性或持续性鼻咽癌患者的治疗方法（请参阅 NCCN Guidelines for *Very Advanced Head and Neck Cancers*（NCCN 极晚期头颈癌指南））。除非另有说明，否则联合疗法或单一药物可用于鼻咽癌或非鼻咽癌（请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的“全身治疗原则”）。对于顺铂疗法失败的患者，算法中列出了选择（请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的“全身治疗原则”）。

#### 再辐射

复发性头颈癌患者可以使用 3D-CRT、IMRT、PBT 或 SBRT 进行再辐射。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辐射联合全身治疗可改善 DFS (HR: 1.68; 95% CI: 1.13 - 2.50;  $P = 0.01$ )。<sup>573</sup> 但是，该方案的毒性相当大，在 28% 的患者中，急性毒性（粘膜炎/咽炎）为 4 级中的 3 级。

先进的放疗技术可用于进行再辐射。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 的头颈部再辐射可能与局部控制和改善的生存率相关，但毒性比相当高，其中在 2 年时 32% 的患者出现 3 级或更高的不良事件，在 5 年时则有 48% 的患者出现此类不良事件。<sup>574</sup> 同步全身治疗的使用与更高的毒性风险相关。粒子治疗（例如光子或质子治疗）的使用可能会降低危及器官的平均剂量。<sup>575</sup> 回顾性研究表明，用于再辐射的 PBT 可能与良好的预后（例如 65% - 84% OS、改善的局部控制、无远处转移）和可接受的毒性相关。<sup>576,577</sup> 但是，在一项回顾性研究中有 3 例患者死亡（共 60 例），这可能是由于再辐射的相关影响。<sup>577</sup> 一份机构报告 ( $N = 28$ ) 中研究了联合或未联合西妥昔单抗进行 SBRT 以治疗复发性或难治性疾病。<sup>578</sup> 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%，并且 3 级或更高级别的不良事件很少见。SBRT 再辐射的最佳预后出现在肿瘤较小且无皮肤受累的患者中。SBRT 不得用于颈动脉周围受累的患者。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。<sup>579-581</sup>





再次照射的治疗决定应考虑合并症、先前治疗方法的毒性、器官功能障碍以及自先前治疗后经过的时间。<sup>582-585</sup> 治疗计划应考虑脊髓限制，以便给予最安全的最大剂量。<sup>582,586,587</sup> 当光子治疗无法满足正常组织的限制时，PBT 可用于再照射。<sup>574,576,577,588</sup>

《NCCN 头颈癌指南》中的“放射技术”描述了可用于再照射的剂量方案。放射体积应仅考虑已知疾病，以最大限度减少重叠区域中接受极高剂量的组织体积。因此，通常不使用预防性治疗（例如选择性淋巴结照射）。目前在适当使用辐射方面存在知识差距，应鼓励患者参加临床试验。<sup>574,582</sup>

#### 在铂类治疗中或治疗后进展的疾病

在一项 III 期随机对照试验中评估了纳武单抗，该研究纳入了 361 例病情在顺铂化疗后 6 个月内进展的复发性头颈部鳞状细胞癌患者。<sup>589</sup> 随访中位时间为 5.1 (0-16.8 范围) 个月，与随机接受使用甲氨蝶呤、多西他赛或西妥昔单抗的标准二线单药全身治疗的患者相比，随机接受纳武单抗的患者的 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，接受纳武单抗的患者的一年生存率也更高 (分别为 36.0% 和 16.6%)，并且反应率更高 (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;  $P = 0.32$ )。在预先设定的探索性分析中，接受纳武单抗治疗的患者的 OS 获益似乎仅限于那些肿瘤 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%。其他预先设定的探索性分析表明，与甲氨蝶呤、多西他赛或西妥昔单抗相比，接受纳武单抗的患者报告的生活质量结果更佳。<sup>590</sup> 综上所述，这些结果表明，在顺铂化疗后有进展的复发性或转移性鳞状细胞头颈癌患者中，相对于接受标准单药全身治疗，接受纳武单抗可以延长生存期。

在 KEYNOTE-012 试验的鳞状细胞头颈癌队列中，最初以每两周 10 mg/kg 的剂量研究帕博利珠单抗。<sup>591</sup> 确定了临床活动，并提出了反应可以持久的可能性。随后在 132 例复发性或转移性鳞状细胞头颈癌患者的 1b 期扩大队列中评估了每 3 周使用 200 mg 帕博利珠单抗的较低固定剂量方案。<sup>592</sup> 这些患者中有 82% 之前曾因其复发性或转移性疾病接受过全身治疗。在 6 个月时，OS 率为 59%，PFS 为 23%，ORR 为 18%。尽管随访时间有限 (中位数为 9 个月)，但观察到的反应似乎较持久。通过对肿瘤和免疫细胞进行评分，PD-L1 阳性 ( $\geq 1\%$  表达) 患者的反应率显著高于 PD-L1 阴性患者 (分别为 22% 和 4%， $P = 0.021$ )。帕博利珠单抗一般耐受性良好，仅 9% 的患者报告了 3-4 级毒性，并且没有治疗相关死亡。<sup>591</sup> 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%。<sup>593</sup> 在这 34 名反应者中，有 85% 的反应持续了 6 个月或更长时间，而 71% 的反应则持续了 12 个月或更长时间。

根据 1b KEYNOTE-012 期试验的结果，在 III 期 KEYNOTE-040 试验中评估了帕博利珠单抗。<sup>594</sup> 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选择 (甲氨蝶呤、多西他赛或西妥昔单抗)。派姆单抗组的中位 OS 高于护理组的标准 (8.4 个月对比 6.9 个月; HR: 0.80; 95% CI: 0.65-0.98;  $P = 0.016$ )。帕博利珠单抗组患者的反应率高于治疗组标准，但这种差异在统计学上不显著 (分别为 14.6% 和 10.1%;  $P = 0.061$ )。如果按 PD-L1 状态对分析进行分层，则 OS 结果仅对于具有 PD-L1 表达的肿瘤患者在统计学上显著。

II 期 KEYNOTE-055 非随机临床试验研究了帕博利珠单抗在 171 例鳞状细胞头颈癌患者中的进展，这些患者接受顺铂和西妥昔单抗治疗后均有进展。<sup>595</sup> ORR 为 16% (95% CI: 11% - 23%)，平均反应持续时间为 8 个月。据报道，有 15% 的患者出现 3-4 级毒性反应，其中有 1 例治疗相关死亡。<sup>595</sup>





在一项 III 期 LUX 头颈部 1 随机对照试验中对阿法替尼进行了评估。在铂类疗法治疗期间或之后有进展的复发性或转移性头颈癌患者中，将该 TKI 与甲氨蝶呤进行比较。(N = 483)。<sup>596</sup> 相对于随机接受甲氨蝶呤的患者，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)。接受阿法替尼治疗的患者报告的 3 级或 4 级不良事件为皮疹或痤疮 (10%)、腹泻 (9%)、口腔炎 (6%) 和疲劳 (6%)。一名患者报告出现中性粒细胞减少症。<sup>596</sup> 该试验的亚组分析表明，老年患者和年轻患者的预后无差异，这表明阿法替尼可安全用于老年人，尽管 HPV 阴性组中 PFS 的获益似乎最为明显。<sup>597</sup> 预先确定的生物标志物与临床预后之间的关联分析 (n = 326) 显示了在以下患者中阿法替尼相对甲氨蝶呤的 PFS 获益中位数: p16 阴性 (HR: 0.70; 95% CI: 0.50 - 0.97)、EGFR 扩增 (HR: 0.53; 95% CI: 0.33 - 0.85)，HER3 较低 (HR: 0.57; 95% CI: 0.37 - 0.88) 和 PTEN 较高 (HR: 0.55; 95% CI: 0.29 - 1.05)。<sup>598</sup> 对于 p16 阴性和 EGFR 扩增肿瘤患者 (HR: 0.47; 95% CI: 0.28 - 0.80)，以及先前未接受 EGFR 治疗且患有 p16 阴性疾病的患者 (HR: 0.55; 95% CI: 0.31 - 0.98)，也显示了获益。一项 II 期随机试验比较了在铂类疗法治疗期间或之后有进展的复发性或转移性头颈癌患者中的阿法替尼与西妥昔单抗 (N = 121)，结果显示两种药物之间的反应率相当，尽管相对于随机接受西妥昔单抗的患者，随机接受阿法替尼的患者中有更多由于药物相关不良事件而停止治疗 (分别为 23% 与 5%)。<sup>599</sup>

专家组根据高质量证据，建议对在铂类化疗期间或之后有进展的复发性或转移性鳞状细胞头颈癌患者使用纳武单抗，将其作为 1 类建议。<sup>589</sup> 根据 III 期 KEYNOTE-040 试验的结果，<sup>594</sup> 专家组于 2019 年将帕博利珠单抗的推荐从 2A 类更改为 1 类。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鳞状细胞头颈癌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，且使用纳武单抗的生存获益更大)。阿法替尼是非鼻咽持续性头颈癌或在铂类化疗期间或之后有进展的癌症的 2B 类全身治疗选择。

## 隐匿性原发癌

当患者颈部淋巴结出现转移性肿瘤，且经过适当检查后未发现原发部位时，该肿瘤被定义为“隐匿性”或未知原发部位癌；这是一种罕见疾病，约占转诊中心患者的 5%。尽管扁桃体极小和舌基癌的患者经常出现颈部淋巴结肿大，最初被归为“未知原发部位癌”，但大多数患者最终将通过定向活检和扁桃体切除术进行诊断。未知原发部位的头颈癌治愈的可能性很大。经过适当的评估和治疗，大多数患者的发病率较低，很多都会治愈。仅在少数情况下，原发性肿瘤才会在随访中变得明显。当无法发现原发癌时，患者和肿瘤医生通常都会担心。这种担心可能导致密集的、徒劳和成本高昂的诊断操作。

大多数 40 岁以上且有颈部肿块的患者被证明患有转移性癌症。淋巴结病的病因几乎总是在完整的头颈部检查过程中发现的，应在所有其他颈部肿块患者中进行此检查，然后再发起其他研究。办公室评估期间应评估以下内容：1) 风险因素 (例如吸烟或饮酒)；2) 恶性肿瘤病史；3) 皮肤病变的早期切除、破坏或消退。

## 检查

具有颈部肿块的患者应进行完整的头颈部检查。FNA (相较于开放性活检) 是首选，通常可指导管理和治疗计划。除非 FNA 无定论，否则应避免开放性活检或开腹活检，因为它可能会改变或干扰后续治疗。除非患者根据指征已记录准备在手术室进行根治性恶性肿瘤手术治疗，否则不应进行开放性活检。这种治疗可能需要正式的颈清扫术。因此，不应轻易对未诊断的颈部肿块进行开放性活检，并且应告知患者治疗决定和相关后遗症。

当穿刺活检显示鳞状细胞癌、腺癌或间变性/未分化的上皮癌且未发现原发部位时，则需要进行其他研究 (请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的“隐匿性原发癌”)。仅当其他检查未发现原发灶时，才应进行 FDG PET/CT 扫描 (活检前)。对于鳞状细胞或未分化组织学特征，建议进行 HPV16 和 EBV 检测。<sup>547,600-603</sup> HPV 检测可用于检查和治疗未知原发性颈部癌。<sup>604</sup>



HPV 阳性试验可强烈指示隐匿性原发癌位于扁桃体或舌根区域，从而针对这些粘膜区域定制放疗靶区。<sup>354</sup>

如果影像学研究和完整的头颈部检查未发现原发性肿瘤，则应进行 EUA。粘膜部位应进行检验和检查。建议使用适当的内窥镜检查对可能的原发部位进行直接活检，但这种办法很少能够发现原发癌。许多原发癌可通过扁桃体切除术后发现。但是，该手术的治疗效果不确定，因为在未经扁桃体切除术治疗的患者中，只有少数患者发展成具有临床意义的原发性肿瘤。

## 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（请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的“*隐匿性原发癌*”）。如果转移性腺癌高发于颈部，则可在颈清扫术中包括腮腺切除术。颈清扫术后，治疗取决于发现结果（即没有结外扩散的 N1，没有结外扩散或有结外扩散的 N2 或 N3）（请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的“*隐匿性原发癌*”）。

在 NCCN 成员机构中，对于未知原发部位的鳞状细胞癌、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管理方面存在重大差异。大多数专家组成员认为应使用颈清扫术来管理这类患者（N1 疾病患者首选）。还建议使用以下选项，尽管这些建议基于较少的专家组共识：1) N2-3 疾病患者的全身治疗/放疗（2B 类）；2) N1 疾病患者的原发性放疗（2B 类）；或 3) N2-3 疾病（3 类）患者的诱导化疗，后续加上放化疗或放疗（请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的“*隐匿性原发癌*”）。根据临床反应，建议在接受放疗和/或全身治疗后施行颈清扫术。

颈清扫术后，根据淋巴结转移疾病的数量以及结外扩散的存在与否，建议会有所不同。对于没有结外扩散的 N1 疾病，NCCN 成员机构建议：1) 涵盖目标体积的辐射；或 2) 定期进行头颈部检查，仔细观察。对于没有结外扩散的 N2 或 N3 疾病，建议术后放疗或考虑同步放化疗（放化疗为 2B 类建议）

（请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的“*隐匿性原发癌*”）。对于结外扩散，同步放化疗是 1 类建议；单独放疗则是一种选择（请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的“*隐匿性原发癌*”。<sup>117,118</sup> 请注意，本网站已对放射治疗原则进行了广泛修订（请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的“*隐匿性原发癌*”；也请参阅本讨论中的“*头颈放射治疗*”）。

## 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。<sup>605</sup> 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%。这些恶性肿瘤构成了广泛的组织学类型，包括粘液表皮样、腺泡、腺癌、腺样囊性癌、恶性肌上皮瘤和鳞状细胞癌。腮腺鳞状细胞癌的初步诊断很少。然而，腮腺是皮肤癌转移的常见部位。<sup>606</sup> 在这些组织学类型之间，转移的预后和趋势不同。主要的预后因素是组织学分级，肿瘤大小和局部浸润。使用《AJCC 癌症分期手册》（第 8 版）进行（请参见表 8）分期。<sup>43</sup>

## 治疗

唾液腺肿瘤的主要治疗方法是适当的手术切除。<sup>607-610</sup> 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。<sup>611</sup> 如果术前累及面神经且伴有面神经麻痹，或如果肿瘤直接侵入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，但通常对外科医生构成挑战，因为患者可能需要施行腮腺浅叶切除术以及识别和牵拉面部神经，以切除腮腺深叶肿瘤。

专家组建议使用光子、光子/电子或高度适形的放疗进行根治性放射治疗。几项研究的汇总分析显示，相对于光疗，中子疗法可以更好地对晚期疾病进行局部控制。<sup>612,613</sup> 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，估计在 9 年时高达 20%。<sup>613,614</sup> 由于需求减少，对可获得





随机试验数据的方法稳健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一般解决方案。专家组认识到中子疗法对部分患者的潜在临床价值，特别是那些符合 RTOG-MRC 临床试验标准的不可切除疾病患者。<sup>613</sup>

由于不良特征，例如切除这些肿瘤的手术切缘局限性，大多数恶性腮腺深叶肿瘤都需要术后放疗（请参阅 NCCN Guidelines for *Salivary Gland Tumors*（NCCN 唾液腺肿瘤指南））。<sup>607,609,615</sup> 放疗还用于具有其他不良特征肿瘤（例如中度、高级别、T3-4 肿瘤）的辅助治疗背景；<sup>608,616</sup> 也可以考虑全身治疗/放疗（2B 类）（请参阅 NCCN Guidelines for *Salivary Gland Tumors*（NCCN 唾液腺肿瘤指南））。<sup>617</sup> 对于已切除晚期唾液腺肿瘤的患者，全身治疗/放疗的疗效数据很有限。有大量安全性数据可用，并且可从鳞状细胞头颈癌的治疗中推断出来，一些 NCCN 会员机构对这些患者使用顺铂治疗方案。对于无法切除的唾液腺肿瘤，NCCN 专家组对放化疗的共识较少（这反映在 2B 类建议中），因为已发表的试验很少。该领域正在进行临床试验（例如 NCT01220583、NCT02776163）。

全身治疗可用于缓解晚期疾病。已证明各种单独或联合使用的药物（例如顺铂、环磷酰胺、多柔比星、表柔比星、米托蒽醌、卡铂和长春瑞滨）对某些唾液腺恶性组织有疗效。<sup>618-625</sup> 尽管靶向疗法与疾病稳定相关，但它的疗效很低，通常不建议在临床试验之外使用。<sup>622,626</sup> 但是，大量远处转移的晚期唾液腺肿瘤为雄激素受体阳性 (AR+)。<sup>627-631</sup> 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）。<sup>631-634</sup> 两项 I/II 期研究（包括晚期 *NTRK* 基因融合阳性癌症患者（22% - 38% 为唾液腺肿瘤））显示，TRK 抑制剂 larotrectinib 的客观反应率有望达到 75% 至 100%。<sup>635,636</sup> 2018 年，FDA 批准将 larotrectinib 用于治疗 *NTRK* 基因融合阳性的肿瘤患者，并且专家组还推荐 *NTRK* 治疗方案（如 larotrectinib）用于复发性 *NTRK* 基因融合阳性疾病和远处转移的患者。最后，在某些晚期唾液腺肿瘤中也发现了 HER2 阳性。<sup>629,631,637</sup> 建议这些患者接受靶向 HER2 的治疗选择（如曲

妥珠单抗），<sup>631,638</sup> 但这是 2B 类建议，所基于的专家组共识较少。远处转移患者应检查 AR 和 HER2 状态。应在唾液腺的类似乳腺分泌性癌中评估 *NTRK* 的状态。<sup>639</sup>

### 随访

算法中提供了监测建议（请参阅《NCCN 头颈癌指南》中的“随访建议”）。

### 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。<sup>640,641</sup> 它主要发生在整个上呼吸道消化道。<sup>642</sup> 大部分粘膜黑色素瘤 (70% - 80%) 发生在鼻腔或鼻旁窦区域，其余大部分在口腔中发展。<sup>643</sup> 鼻腔粘膜黑色素瘤的发病率看来有所增加。<sup>640</sup> 鼻腔粘膜黑色素瘤通常在就诊时局限于原发部位。<sup>644</sup> 口腔粘膜黑色素瘤多见于临床上明显的淋巴结转移。<sup>645</sup> 病因风险因素尚不明显。

### 检查与分期

粘膜黑色素瘤的检查应包括临床检查，对鼻旁窦疾病进行造影增强 CT 及/或 MRI，以及对其他粘膜部位进行适当的成像。可考虑采用 FDG PET/CT 或胸部/腹部/骨盆 CT 和颅脑 MRI，以便在较晚期的情况下确定远距离疾病。

《AJCC 癌症分期手册》（第 8 版）内含针对粘膜黑色素瘤的分期系统（请参见表 9）。<sup>43</sup> AJCC 分期识别粘膜黑色素瘤特有的两个关键因素：1) 粘膜黑色素瘤的预后较差，主要疾病负担有限；2) 根据疾病负担，在局部、区域和距离程度上仍存在一定的生存等级。因此，粘膜黑色素瘤的 AJCC 分期系统最初以 T3、N0 疾病作为最有限的疾病形式（类似于未分化甲状腺癌），该分期反映了疾病的局部负担以及区域和距离扩展。此外，AJCC 分期系统还反映了一个事实，即粘膜黑色素瘤发生在头颈部的所有粘膜部位。因此，分类、分期和手术原则的规则应基于适当的解剖起源部位。



## 治疗

尽管有关治疗选择的数据有限，但对于 T3、N0-1 和 T4a、N0-1 疾病，主要治疗应为外科手术，但不建议对 T4b 疾病施行手术。<sup>646</sup> 对于临床淋巴结疾病，建议施行颈清扫术及术后放疗。<sup>647,648</sup> 在大多数情况下，辅助放疗似乎对改善局部控制和生存率有效。<sup>649-651</sup> 在较晚期病例的指征明显表明需要术后放疗。<sup>652</sup> **NCCN 强烈建议对所有粘膜黑色素瘤患者施行临床试验，以更好地定义所有疾病阶段的治疗选择。**

### 放射治疗

放疗在粘膜黑色素瘤中的作用也在前瞻性研究中进行了评估。但是，在颈清扫术的术后情况下，皮肤黑色素瘤的随机试验结果被认为与粘膜黑色素瘤相关（请参阅本节第三段）。<sup>653</sup> 粘膜黑色素瘤的回顾性研究表明，单独手术后的局部复发很常见。<sup>654</sup> 在历史数据比较系列中发现，使用术后放疗后局部和颈部复发率较低。<sup>651,655-658</sup> 在较小的粘膜黑色素瘤队列研究中，已经报告了在无法切除或身体状况不适合手术的病例中单独使用放疗的较合理的局部控制结果。<sup>659-661</sup>

在考虑对原发部位进行放疗时，原发部位的大小或厚度不会用作风险因素；所有侵袭性原发肿瘤均被认为具有较高的局部复发风险。对于鼻窦原发部位，目标体积可能包括未经选择性颈部治疗的原发部位（请参阅 **NCCN Guidelines for Mucosal Melanoma**（NCCN 粘膜黑色素瘤指南））。由于感觉口腔原发部位发生颈部问题的风险较高，因此可以采用颈清扫术和放疗进行选择治疗（请参阅 **NCCN Guidelines for Mucosal Melanoma**（NCCN 粘膜黑色素瘤指南））。

在粘膜黑色素瘤的术后管理中，通常建议使用放疗。颈部术后放疗适应症通常从皮肤黑色素瘤中推断出来。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），将其与在皮肤原发性可触及淋巴结肿大的患者身上观察到的情况进行了比较。术后放疗与淋巴结转移复发明显减少

（19% 对比 31%）以及淋巴结现场控制显著改善有关<sup>653</sup>。接受放疗的患者中仅 20 例复发，而仅接受观察的患者中有 34 例复发（ $P = 0.04$ ）。但是，没有关于 OS 显著差异的报告。

考虑到这项试验和粘膜黑色素瘤的回顾性研究，**NCCN 专家组建议对以下高危特征患者进行术后放疗：结外扩散、2 个或更多颈部或腮腺内淋巴结累及、任何 3 cm 或更大的淋巴结、无需再施行淋巴引流区清扫术的（单独）颈清扫术，或是初始手术切除后颈部或软组织癌症复发。**<sup>662,663</sup> 建议采用常规分割（每分次 2 Gy，术后总剂量为 60-66 Gy）。澳大利亚-新西兰随机试验在颈部、腋窝或腹股沟中使用 20 分次（240 cGy/分次）中的 48 Gy。<sup>653</sup> 但是，**NCCN 专家组更倾向于使用常规分割方法而非稍高的颈部总剂量（60-66 Gy），因为担心每分次较大剂量会带来迟发反应，该反应可能会在治疗后很多年无法完全表达出来。也可以使用以下方案：1) 48 至 50 Gy（2.4-3 Gy/分次）；或 2) 30 至 36 Gy（6 Gy/分次）。**<sup>653,655,663</sup>

**IMRT 可能非常有助于实现剂量均匀分布以及保护关键器官（特别是在鼻旁窦部位）。**<sup>201,513,664</sup> 也可使用 3D-CRT。报告表明，在皮肤黑色素瘤中使用超分割（方便）与良好的预后相关，但在癌症控制方面没有明显优势。几乎没有在粘膜部位每次使用大剂量的经验。由于神经结构非常接近且有迟发反应风险，因此必须仔细规划和实施超分割（如有使用）。<sup>664</sup> 将放疗与 **BRAF** 抑制剂联合使用时应小心，因为已发现同时使用与  $\geq 3$  级皮肤病学反应有关，并且报告称肝脏、肺部和颅脑都可能致命性出血。<sup>665</sup>

### 全身治疗

对于粘膜黑色素瘤，建议对皮肤黑色素瘤（如白介素-2）进行全身治疗（请参阅 **NCCN Guidelines for Cutaneous Melanoma**（NCCN 皮肤黑色素瘤指南）中的“转移性或无法切除性疾病的全身治疗”，可在 [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org) 上获取）。<sup>644,666</sup> 干扰素和白介素已用于治疗粘膜黑色素瘤。<sup>666,667</sup> 数据表明，**c-KIT 抑制剂（例如伊马替尼）可能对某些存在转移性粘膜黑色素瘤和特定**



突变的患者有用。<sup>668-671</sup>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。<sup>666,672,673</sup>尽管建议将威罗菲尼用于存在 BRAF 基因 V600E 突变的皮肤黑色素瘤患者，但粘膜黑色素瘤患者很少存在此突变。<sup>666,673,674</sup>

## 随访

算法中提供了监测建议（请参阅 NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers（NCCN 头颈癌指南）中的“随访建议”）。请注意，针对粘膜黑色素瘤的体检应包括鼻旁窦疾病的内窥镜检查。

## 推荐阅读清单

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

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.

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.

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.

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.

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.

Laurie SA, Ho AL, Fury MG, et al. Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review. *Lancet Oncol* 2011;12:815-824.

Laurie SA, Licitra L. Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers. *J Clin Oncol* 2006;24:2673-2678.

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.

Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000;110:593-602.

Pignon JP, Bourhis J, D'Amico G, Designe L on behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000;355:949-955.

Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. 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.

Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19:29-34.

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.



图 1：头颈部的解剖部位和子部位

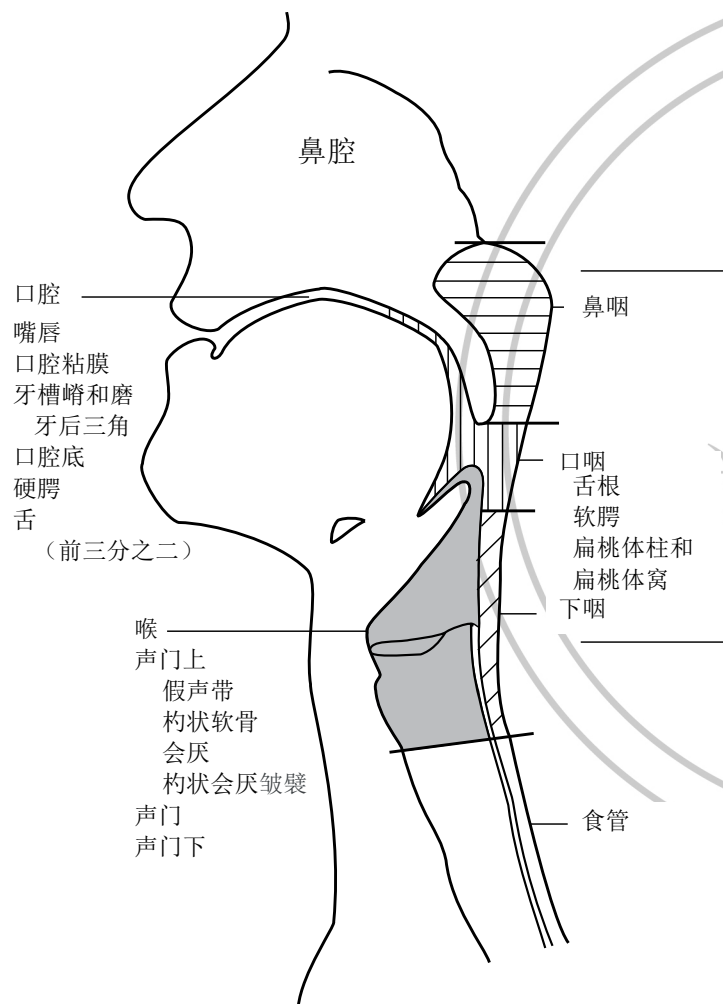
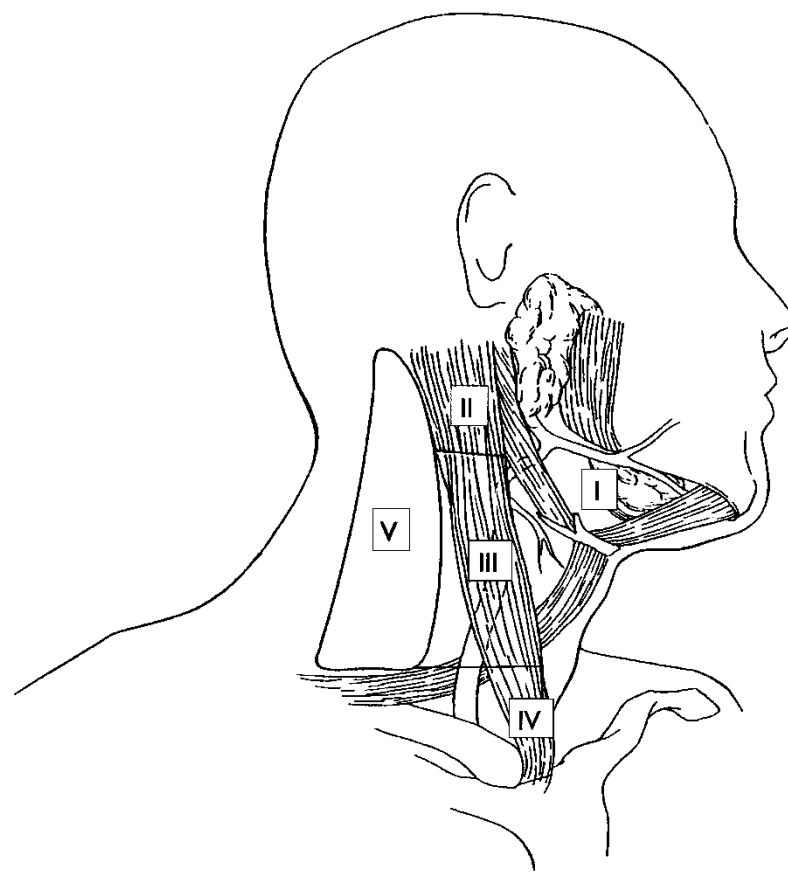


图 2：右颈部淋巴管水平示意图



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. Mendenhall WM, Werning JW, Pfister DG. Treatment of head and neck cancer. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
2. DeVita Jr V, Lawrence T, Rosenberg S. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
3. Baxi S, Fury M, Ganly I, et al. Ten years of progress in head and neck cancers. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:806-810. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773796>.
4. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd\\_key.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html). Accessed July 24, 2014.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019;69:7-34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620402>.
6. 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>.
7. 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>.
8. 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>.
9. 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>.
10. 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>.
11. 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>.
12. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26794505>.
13. 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>.
14. 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>.
15. 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>.
16. 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>.



17. 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>.
18. 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>.
19. 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>.
20. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16086. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27905473>.
21. Thavaraj S. Human papillomavirus-associated neoplasms of the sinonasal tract and nasopharynx. *Semin Diagn Pathol* 2016;33:104-111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482046>.
22. Sritippho T, Chotjumlong P, Iamaroon A. Roles of human papillomaviruses and p16 in oral cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:6193-6200. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26434816>.
23. Castellsague X, Alemany L, Quer M, et al. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:djv403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26823521>.
24. 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>.
25. 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>.
26. 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>.
27. 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>.
28. 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>.
29. Posner MR, Lorch JH, Golubeva 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>.
30. 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>.
31. 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>.
32. Coords 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>.



33. Chung CH, Zhang Q, Kong CS, et al. p16 protein expression and human papillomavirus status as prognostic biomarkers of nonoropharyngeal head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32:3930-3938. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25267748>.

34. Fakhry C, Westra WH, Wang SJ, et al. The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. *Cancer* 2017;123:1566-1575. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28241096>.

35. Bryant AK, Sojourner EJ, Vitzthum LK, et al. Prognostic role of p16 in nonoropharyngeal head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:1393-1399. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29878161>.

36. Fakhry C, Ferris RL. P16 as a prognostic biomarker for nonoropharyngeal squamous cell cancers: avatar or mirage? *J Natl Cancer Inst* 2018;110:1290-1291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29878233>.

37. 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>.

38. 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>.

39. 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>.

40. 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>.

41. 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>.

42. 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>.

43. Amin M, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer; 2017.

44. 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>.

45. Eskander A, Irish J, Groome PA, et al. Volume-outcome relationships for head and neck cancer surgery in a universal health care system. *Laryngoscope* 2014;124:2081-2088. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24706437>.

46. 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>.

47. 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>.





48. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30347018>.
49. 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>.
50. 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>.
51. Chaukar DA, Walvekar RR, Das AK, et al. Quality of life in head and neck cancer survivors: a cross-sectional survey. Am J Otolaryngol 2009;30:176-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410123>.
52. 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>.
53. 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>.
54. 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>.
55. Lin BM, Starmer 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>.
56. 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>.
57. 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>.
58. 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>.
59. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559415>.
60. Schnoll RA, Zhang B, Rue M, et al. Brief physician-initiated quit-smoking strategies for clinical oncology settings: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2003;21:355-365. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12525530>.
61. Gritz ER, Carr CR, Rapkin D, et al. Predictors of long-term smoking cessation in head and neck cancer patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993;2:261-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8318879>.
62. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. Journal of Chronic Diseases 1970;23:455-468. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B7GH4-4C11F3X-9S/2/93279d36e5705e1516636407be4c3a2f>.
63. Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. Laryngoscope 2000;110:593-602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10764003>.





64. 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>.

65. Piccirillo JF. Impact of comorbidity and symptoms on the prognosis of patients with oral carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:1086-1088. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10979121>.

66. 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>.

67. Hall SF, Rochon PA, Streiner DL, et al. Measuring comorbidity in patients with head and neck cancer. Laryngoscope 2002;112:1988-1996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12439168>.

68. Hall SF, Groome PA, Rothwell D. The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 2000;22:317-322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10862012>.

69. Ribeiro KC, Kowalski LP, Latorre MR. Impact of comorbidity, symptoms, and patients' characteristics on the prognosis of oral carcinomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:1079-1085. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10979120>.

70. 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>.

71. 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>.

72. 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>.

73. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40:373-383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>.

74. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. J Chronic Dis 1974;27:387-404. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4436428>.

75. Bang D, Piccirillo J, Littenberg B, et al. The Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27) test: a new comorbidity index for patients with cancer [abstract]. J Clin Oncol 2000. Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=2&abstractID=367](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=2&abstractID=367).

76. Piccirillo JF, Costas I, Claybour P, et al. The measurement of comorbidity by cancer registries. Journal of Registry Management 2003;30:8-14. Available at: [http://oto2.wustl.edu/clinepi/PDF/Measurement Comorbidity Cancer Registries.pdf](http://oto2.wustl.edu/clinepi/PDF/Measurement%20Comorbidity%20Cancer%20Registries.pdf).

77. Patrick D, Erickson P. Health status and health policy: quality of life in health care evaluation and resource allocation. New York: Oxford University Press; 1993.

78. Yueh B. Measuring and Reporting Quality of Life in Head and Neck Cancer. McLean, Virginia; 2002.

79. 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>.



80. 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>.

81. Cella D. Manual for the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Measurement System (version 4). Chicago: Rush Medical Center; 1997.

82. 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>.

83. 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>.

84. 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>.

85. 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>.

86. 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>.

87. Harrison L, Sessions R, Hong W. *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*, 3rd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

88. DeVita Jr. V, Lawrence T, Rosenberg S, eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

89. 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>.

90. 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>.

91. 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>.

92. 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>.

93. 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>.

94. 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>.

95. 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>.



96. 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>.
97. 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>.
98. 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>.
99. 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>.
100. 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>.
101. 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>.
102. 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>.
103. 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>.
104. 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>.
105. 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>.
106. Sheikhabahaei 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>.
107. 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>.
108. 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/>.





109. Van den Wyngaert T, Helsen N, Carp L, et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography after concurrent chemoradiotherapy in locally advanced head-and-neck squamous cell cancer: the ECLYPS Study. *J Clin Oncol* 2017;35:3458-3464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28854069>.
110. Suenaga Y, Kitajima K, Ishihara T, et al. FDG-PET/contrast-enhanced CT as a post-treatment tool in head and neck squamous cell carcinoma: comparison with FDG-PET/non-contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT. *Eur Radiol* 2016;26:1018-1030. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26188656>.
111. 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>.
112. 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>.
113. 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>.
114. 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>.
115. 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>.
116. 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>.
117. Bernier J, Domezge 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>.
118. 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>.
119. 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>.
120. 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>.
121. 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>.
122. 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>.



123. 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>.

124. 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>.

125. 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>.

126. 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>.

127. 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>.

128. 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>.

129. 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>.

130. Porceddu SV, Bressel M, Poulsen MG, et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy versus postoperative radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the randomized phase III TROG 05.01 trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1275-1283. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29537906/>.

131. 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>.

132. 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>.

133. 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>.

134. 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>.

135. 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>.





136. 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>.

137. 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>.

138. 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>.

139. 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>.

140. 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>.

141. 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>.

142. 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>.

143. 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:

144. ICRU Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity Modulated Photon Beam Therapy (IMRT). *Journal of the ICRU* 2010;10. Available at: <http://jicru.oxfordjournals.org/content/10/1.toc>.

145. 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>.

146. 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>.

147. 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>.

148. 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>.

149. 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>.



150. 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>.

151. 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.

152. 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>.

153. 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>.

154. 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>.

155. 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>.

156. 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>.

157. Kanski 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>.

158. 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>.

159. 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>.

160. 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>.

161. Haigentz M, Jr., Corry J, Stojan 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>.

162. 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>.



163. 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>.

164. 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>.

165. 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>.

166. 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>.

167. 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](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/5507).

168. 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>.

169. 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>.

170. 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>.

171. 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>.

172. 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>.

173. 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>.





174. 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>.

175. 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>.

176. 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>.

177. Ratko TA, Douglas GW, de Souza JA, et al. Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancer Update. Rockville (MD); 2014.

178. 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>.

179. 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>.

180. 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>.

181. 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>.

182. 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>.

183. 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>.

184. 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>.

185. 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>.

186. 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>.

187. 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>.

188. 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>.



189. 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>.

190. 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>.

191. 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>.

192. 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>.

193. 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>.

194. 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>.

195. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145527>.

196. de Arruda FF, Puri DR, Zhung J, et al. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:363-373. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925451>.

197. 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>.

198. 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>.

199. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15936155>.

200. 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>.

201. 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>.

202. 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>.





203. 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>.

204. 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>.

205. 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>.

206. Turaka A, Li T, Sharma NK, et al. Increased recurrences using intensity-modulated radiation therapy in the postoperative setting. *Am J Clin Oncol* 2010;33:599-603. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21063195>.

207. Chen AM, Farwell DG, Luu Q, et al. Marginal misses after postoperative intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1423-1429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20656416>.

208. Eisbruch A, Marsh LH, Dawson LA, et al. Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:28-42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15093896>.

209. Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19:29-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19028343>.

210. Yao M, Lu M, Savvides PS, et al. Distant metastases in head-and-neck squamous cell carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:684-689. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22169673>.

211. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20207504>.

212. Traynor AM, Richards GM, Hartig GK, et al. Comprehensive IMRT plus weekly cisplatin for advanced head and neck cancer: the University of Wisconsin experience. *Head Neck* 2010;32:599-606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19757422>.

213. Sher DJ, Thotakura V, Balboni TA, et al. Treatment of oral cavity squamous cell carcinoma with adjuvant or definitive intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e215-222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531515>.

214. Geretschlager A, Bojaxhiu B, Crowe S, et al. Outcome and patterns of failure after postoperative intensity modulated radiotherapy for locally advanced or high-risk oral cavity squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 2012;7:175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088283>.

215. Gomez DR, Zhung JE, Gomez J, et al. Intensity-modulated radiotherapy in postoperative treatment of oral cavity cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1096-1103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707827>.

216. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17493769>.



217. 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>.

218. 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>.

219. 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>.

220. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1425-1439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15590174>.

221. Brown PD, Foote RL, McLaughlin MP, et al. A historical prospective cohort study of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1361-1367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169673>.

222. Citrin D, Mansueti J, Likhacheva A, et al. Long-term outcomes and toxicity of concurrent paclitaxel and radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1040-1046. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117692>.

223. 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>.

224. Awan MJ, Mohamed AS, Lewin JS, et al. Late radiation-associated dysphagia (late-RAD) with lower cranial neuropathy after oropharyngeal radiotherapy: a preliminary dosimetric comparison. *Oral Oncol* 2014;50:746-752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24906528>.

225. Sharma J, Dougherty AH. Recurrent syncope in a cancer patient: a case report and review of the literature. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:678237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21559220>.

226. 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>.

227. 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>.

228. 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>.

229. 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>.

230. 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).



231. 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>.

232. Frank SJ. Intensity-modulated proton beam therapy (IMPT) versus intensity-modulated photon therapy (IMRT). Accessed April 27, 2015; 2015. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01893307>.

233. 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>.

234. 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>.

235. 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>.

236. 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>.

237. 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>.

238. 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>.

239. 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>.

240. 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>.

241. 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>.

242. 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>.

243. 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>.

244. 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>.

245. 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>.





246. 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>.

247. 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>.

248. 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>.

249. 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>.

250. 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>.

251. 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>.

252. 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>.

253. 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>.

254. 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>.

255. 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>.

256. 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>.

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. 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>.

261. 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>.

262. 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>.

263. 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>.

264. Garg S, Yoo J, Winkvist 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>.

265. Rabeneck L, McCullough LB, Wray NP. Ethically justified, clinically comprehensive guidelines for percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement. *Lancet* 1997;349:496-498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9040591>.

266. 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>.

267. 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>.

268. 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>.

269. 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>.

270. 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>.

271. 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>.

272. 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>.

273. 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>.





274. 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>.

275. 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>.

276. 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>.

277. 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>.

278. 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>.

279. 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>.

280. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014;120:1453-1461. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615748>.

281. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733799>.

282. Bar Ad V, Weinstein G, Dutta PR, et al. Gabapentin for the treatment of pain related to radiation-induced mucositis in patients with head and neck tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. *Head Neck* 2010;32:173-177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19572284>.

283. Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, et al. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:3770-3776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669465>.

284. 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>.

285. 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>.

286. 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>.

287. 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>.



288. 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>.

289. 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>.

290. 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>.

291. 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>.

292. 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>.

293. 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>.

294. 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>.

295. 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>.

296. Sulaiman F, Huryn JM, Zlotolow IM. Dental extractions in the irradiated head and neck patient: a retrospective analysis of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center protocols, criteria, and end results. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1123-1131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14586845>.

297. 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>.

298. 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>.

299. 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>.

300. 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>.

301. 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>.



302. 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>.

303. 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>.

304. 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>.

305. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19711609>.

306. Epstein JB, Schubert MM. Synergistic effect of sialagogues in management of xerostomia after radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64:179-182. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3306552>.

307. 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>.

308. Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, et al. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993;329:390-395. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8326972>.

309. 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>.

310. Epstein JB, van der Meij EH, Lunn R, Stevenson-Moore P. Effects of compliance with fluoride gel application on caries and caries risk in patients after radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:268-275. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8884824>.

311. Horiot JC, Schraub S, Bone MC, et al. Dental preservation in patients irradiated for head and neck tumours: A 10-year experience with topical fluoride and a randomized trial between two fluoridation methods. *Radiother Oncol* 1983;1:77-82. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6680214>.

312. Fleming TJ. Use of topical fluoride by patients receiving cancer therapy. *Curr Probl Cancer* 1983;7:37-41. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6851628>.

313. Beumer J, 3rd, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Postradiation dental extractions: a review of the literature and a report of 72 episodes. *Head Neck Surg* 1983;6:581-586. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6629794>.

314. 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>.

315. 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>.

316. Brunello DL, Mandikos MN. The use of a dynamic opening device in the treatment of radiation induced trismus. *Aust Prosthodont J* 1995;9:45-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9063134>.



317. Epstein JB, Emerton S, Le ND, Stevenson-Moore P. A double-blind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. *Oral Oncol* 1999;35:132-137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10435146>.

318. 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>.

319. McCombe D, MacGill K, Ainslie J, et al. Squamous cell carcinoma of the lip: a retrospective review of the Peter MacCallum Cancer Institute experience 1979-88. *Aust N Z J Surg* 2000;70:358-361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10830600>.

320. de Visscher JG, van den Elsaker K, Grond AJ, et al. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip: evaluation of long-term results and prognostic factors--a retrospective analysis of 184 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:814-820. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9663570>.

321. de Visscher JG, Botke G, Schakenraad JA, van der Waal I. A comparison of results after radiotherapy and surgery for stage I squamous cell carcinoma of the lower lip. *Head Neck* 1999;21:526-530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10449668>.

322. de Visscher JG, Grond AJ, Botke G, van der Waal I. Results of radiotherapy for squamous cell carcinoma of the vermilion border of the lower lip. A retrospective analysis of 108 patients. *Radiother Oncol* 1996;39:9-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8735488>.

323. 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>.

324. 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 Oncol* 2013;1:57-62. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23996868>.

325. 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>.

326. 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>.

327. 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>.

328. Babington S, Veness MJ, Cakir B, et al. Squamous cell carcinoma of the lip: is there a role for adjuvant radiotherapy in improving local control following incomplete or inadequate excision? *ANZ J Surg* 2003;73:621-625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12887533>.

329. Fleming AJ, Jr., Smith SP, Jr., Paul CM, et al. Impact of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. *Laryngoscope* 2007;117:1173-1179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17603315>.

330. van den Brekel MW, Castelijns JA, Reitsma LC, et al. Outcome of observing the N0 neck using ultrasonographic-guided cytology for follow-up. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:153-156. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037281>.





331. Fasnula 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>.

332. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015;373:521-529. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26027881>.

333. 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>.

334. 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>.

335. 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>.

336. 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>.

337. 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>.

338. 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>.

339. 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>.

340. 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>.

341. 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>.

342. Galloway TJ, Zhang QE, Nguyen-Tan PF, et al. Prognostic value of p16 status on the development of a complete response in involved oropharynx cancer neck nodes after cisplatin-based chemoradiation: a secondary analysis of NRG Oncology RTOG 0129. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:362-371. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27478170/>.

343. 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>.

344. 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>.

345. 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>.





346. 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>.

347. 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>.

348. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22743284>.

349. 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>.

350. 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>.

351. 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>.

352. 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>.

353. 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>.

354. 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>.

355. 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>.

356. 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>.

357. 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>.

358. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7th). New York: Springer; 2010.

359. 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>.



360. 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>.

361. 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>.

362. 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>.

363. 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>.

364. 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>.

365. 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>.

366. 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>.

367. 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>.

368. 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>.

369. 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>.

370. 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>.

371. 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>.

372. 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>.

373. 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>.

374. Psyrri A, Fortpied C, Koutsodontis G, et al. Evaluation of the impact of tumor HPV status on outcome in patients with locally advanced unresectable head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) receiving cisplatin, 5-fluorouracil with or without docetaxel: a subset analysis of EORTC 24971 study. *Ann Oncol* 2017;28:2213-2218. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28651338>.



375. 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>.

376. 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>.

377. 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>.

378. 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>.

379. 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>.

380. 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>.

381. Geiger JL, Lazim AF, Walsh FJ, et al. Adjuvant chemoradiation therapy with high-dose versus weekly cisplatin for resected, locally-advanced HPV/p16-positive and negative head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2014;50:311-318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24467937>.

382. 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>.

383. Sinha P, Piccirillo JF, Kallogjeri D, et al. The role of postoperative chemoradiation for oropharynx carcinoma: a critical appraisal of the published literature and National Comprehensive Cancer Network guidelines. *Cancer* 2015;121:1747-1754. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25588360>.

384. Cooper JS, Fortpied C, Gregoire V, et al. The role of postoperative chemoradiation for oropharynx carcinoma: A critical appraisal revisited. *Cancer* 2017;123:12-16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27727449>.

385. Cheraghlou S, Yu PK, Otremba MD, et al. Treatment deintensification in human papillomavirus-positive oropharynx cancer: outcomes from the National Cancer Data Base. *Cancer* 2018;124:717-726. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29243245>.

386. 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>.

387. Kelly JR, Park HS, An Y, et al. Upfront surgery versus definitive chemoradiotherapy in patients with human Papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell cancer. *Oral Oncol* 2018;79:64-70. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29598952>.

388. 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>.





389. Vokes EE, Stenson K, Rosen FR, et al. Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant paclitaxel, fluorouracil, and hydroxyurea chemoradiotherapy: curative and organ-preserving therapy for advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:320-326. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12525525>.

390. 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>.

391. 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>.

392. 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>.

393. 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>.

394. Lorch JH, Golubeva 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>.

395. 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>.

396. 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>.

397. 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>.

398. 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>.

399. 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>.

400. 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>.

401. 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>.





402. 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>.

403. 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>.

404. 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>.

405. 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>.

406. 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](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/5505).

407. 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>.

408. 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>.

409. 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>.

410. 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>.

411. 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>.

412. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26681800>.

413. 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>.

414. 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>.

415. 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>.



416. 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>.

417. Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian 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>.

418. 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>.

419. 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>.

420. 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>.

421. 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>.

422. 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>.

423. Buiet G, Combe C, Favrel V, et al. A retrospective, multicenter study of the tolerance of induction chemotherapy with docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil followed by radiotherapy with concomitant cetuximab in 46 cases of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:430-437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19775831>.

424. 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>.

425. 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>.

426. 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;JCO2017762591. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30016178>.

427. 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>.



428. 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>.

429. 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>.

430. 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>.

431. 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>.

432. 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/>.

433. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220842>.

434. 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>.

435. Sanguineti G, Geara FB, Garden AS, et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:985-996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9169804>.

436. Wang C. *Radiation Therapy for Head and Neck Neoplasms*, 3rd ed. New York: Wiley-Liss; 1997.

437. 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>.

438. 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>.

439. 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>.

440. 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>.

441. 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>.

442. 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>.





443. 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>.

444. 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>.

445. 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>.

446. 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>.

447. 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>.

448. 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>.

449. 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>.

450. 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>.

451. 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>.

452. 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>.

453. 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>.

454. 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>.

455. 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>.

456. 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>.





457. 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>.

458. 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>.

459. 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>.

460. 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>.

461. 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>.

462. 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>.

463. 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>.

464. 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>.

465. 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>.

466. 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>.

467. 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>.

468. 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>.

469. Chen YP, Wang YQ, Li WF, et al. Critical evaluation of the quality and recommendations of clinical practice guidelines for nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:336-344. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28275034>.



470. 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>.

471. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19830427>.

472. 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>.

473. 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>.

474. 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>.

475. 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;Cd002027. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25503538>.

476. 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>.

477. 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>.

478. 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>.

479. 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>.

480. 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>.

481. 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>.

482. 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>.

483. 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>.

484. 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>.



485. 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>.

486. 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>.

487. Munoz J, Kuriakose P. Antibiotic-refractory sinusitis. *JAMA* 2012;308:2399-2400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23232896>.

488. 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>.

489. 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>.

490. 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/>.

491. 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>.

492. 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>.

493. 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>.

494. 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>.

495. 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>.

496. 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>.

497. 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>.

498. 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>.

499. 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>.





500. 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>.

501. 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>.

502. 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>.

503. 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>.

504. 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>.

505. 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>.

506. 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>.

507. 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>.

508. 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>.

509. 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>.

510. 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>.

511. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10701732>.

512. 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>.

513. 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>.

514. 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>.





515. 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>.

516. 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>.

517. 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>.

518. 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>.

519. 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>.

520. Szturz P, Wouters K, Kiyota N, et al. Weekly low-dose versus three-weekly high-dose cisplatin for concurrent chemoradiation in locoregionally advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Oncologist* 2017;22:1056-1066. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28533474>.

521. 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>.

522. 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>.

523. Bonner J, Giralt J, Harari P, et al. Cetuximab and radiotherapy in laryngeal preservation for cancers of the larynx and hypopharynx: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;142:842-849. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27389475>.

524. 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>.

525. 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>.

526. 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>.

527. 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>.



528. 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>.

529. 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>.

530. 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>.

531. 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>.

532. 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>.

533. 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>.

534. 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>.

535. 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>.

536. 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>.

537. 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>.

538. 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>.

539. 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>.

540. 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>.

541. 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>.



542. 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>.

543. 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>.

544. 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>.

545. Haigentz 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>.

546. 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>.

547. 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>.

548. 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>.

549. 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>.

550. 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>.

551. 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>.

552. 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>.

553. 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>.





554. 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>.

555. 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>.

556. 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>.

557. 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](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/5505).

558. 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>.

559. 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>.

560. Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, et al. KEYNOTE-048: Phase 3 study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). ESMO 2018 Congress 2018. Available at:

561. Rischin D, Harrington KJ, Greil R, et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). ASCO 2019. Available at: [https://abstracts.asco.org/239/AbstView\\_239\\_263895.html](https://abstracts.asco.org/239/AbstView_239_263895.html).

562. Merck. FDA Approves Two New Indications for Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab). Merck Newsroom Home. Kenilworth, NJ; 2019. Available at: <https://www.mrknewsroom.com/news-release/prescription-medicine-news/fda-approves-two-new-indications-mercks-keytruda-pembrolizum>.

563. 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>.

564. 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>.

565. 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>.

566. Hsieh JC, Hsu CL, Ng SH, et al. Gemcitabine plus cisplatin for patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma in Taiwan: a multicenter prospective Phase II trial. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45:819-827. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26056323>.





567. 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>.

568. 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>.

569. 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>.

570. 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>.

571. 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.

572. 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>.

573. 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>.

574. 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>.

575. Eekers DB, 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27639891>.

576. 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>.

577. 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>.

578. 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>.

579. Kyrgias G, Hajjiioannou 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>.

580. 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>.

581. Münter MW, Köppen U, Ramuscak A, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) in the treatment of head and neck cancer. 2015. Available at: <http://tcr.amegroups.com/article/view/4242>.



582. 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>.

583. 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>.

584. 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>.

585. 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>.

586. 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>.

587. 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>.

588. 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>.

589. 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>.

590. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G, Jr., et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1104-1115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28651929>.

591. 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>.

592. 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>.

593. 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>.

594. 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>.



595. 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>.

596. 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>.

597. Clement PM, Gauler T, Machiels JP, et al. Afatinib versus methotrexate in older patients with second-line recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: subgroup analysis of the LUX-Head & Neck 1 trial. *Ann Oncol* 2016;27:1585-1593. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084954>.

598. Cohen EEW, Licitra LF, Burtness B, et al. Biomarkers predict enhanced clinical outcomes with afatinib versus methotrexate in patients with second-line recurrent and/or metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol* 2017;28:2526-2532. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28961833>.

599. 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>.

600. 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>.

601. 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>.

602. 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>.

603. 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>.

604. 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>.

605. 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>.

606. 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>.

607. 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>.

608. 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>.





609. 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>.

610. 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>.

611. 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>.

612. Griffin BR, Laramore GE, Russell KJ, et al. Fast neutron radiotherapy for advanced malignant salivary gland tumors. *Radiother Oncol* 1988;12:105-111. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3406455>.

613. 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>.

614. 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>.

615. 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>.

616. 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>.

617. 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>.

618. Ross PJ, Teoh EM, A'Hern R P, et al. Epirubicin, cisplatin and protracted venous infusion 5-Fluorouracil chemotherapy for advanced salivary adenoid cystic carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009;21:311-314. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19201585>.

619. Debaere D, Vander Poorten V, Nuyts S, et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced salivary gland cancer. *B-ENT* 2011;7:1-6. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563549>.

620. Vermorken JB, Verweij J, de Mulder PH, et al. Epirubicin in patients with advanced or recurrent adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a phase II study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol* 1993;4:785-788. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8280659>.

621. 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>.

622. Laurie SA, Ho AL, Fury MG, et al. Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review. *Lancet Oncol* 2011;12:815-824. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21147032>.

623. Laurie SA, Licitra L. Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers. *J Clin Oncol* 2006;24:2673-2678. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16763282>.

624. 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>.





625. 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>.

626. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22080184>.

627. 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>.

628. 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>.

629. 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>.

630. 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/>.

631. 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>.

632. 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>.

633. 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>.

634. 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>.

635. 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>.

636. 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>.

637. 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>.

638. 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>.



639. 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>.
640. 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>.
641. 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>.
642. 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>.
643. 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>.
644. 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>.
645. 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>.
646. 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>.
647. 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>.
648. 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>.
649. 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>.
650. 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>.
651. 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>.
652. Trotti A, Peters LJ. Role of radiotherapy in the primary management of mucosal melanoma of the head and neck. *Semin Surg Oncol* 1993;9:246-250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8516612>.
653. 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>.
654. 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>.



655. 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>.
656. 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>.
657. 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>.
658. 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>.
659. 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>.
660. 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>.
661. 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>.
662. 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>.
663. 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>.
664. 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>.
665. 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>.
666. 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>.
667. 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>.
668. 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>.
669. 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>.
670. 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>.



671. 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>.

672. 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>.

673. 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>.

674. 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>.

讨论结果  
尚在更新