

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.032

· 指南解读 ·

2023 年第 1 版《NCCN 头颈部癌临床实践指南》更新解读

钟江涛, 周水洪

浙江大学医学院附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 浙江 杭州 310003

通信作者: 周水洪, E-mail: 1190051@zju.edu.cn

摘要: 美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 是由 32 家权威癌症中心组成的非盈利联盟组织, 致力于提供更优质、高效和合理的癌症医疗服务。NCCN 每年定期更新发布临床实践指南, 旨在提供基于实证和共识的癌症管理方案。NCCN 指南是癌症管理中临床指导和政策的公认标准, 也是全球肿瘤临床实践最广泛的指南。目前 2023 年《NCCN 头颈部癌临床实践指南》第 1 版已出版, 其较 2022 年第 2 版主要在口腔癌、口咽癌、下咽癌、鼻咽癌、声门型喉癌、声门上型喉癌、鼻窦肿瘤、上颌窦肿瘤、晚期头颈部癌、隐匿性原发性肿瘤、涎腺肿瘤和黏膜黑色素瘤患者的手术治疗、放疗原则、系统性治疗原则及营养支持治疗原则等方面进行了更新, 本文就新版指南的更新内容进行逐一解读。

关键词: 头颈部癌; 手术疗法; 放疗; NCCN 指南; 指南更新

Interpretation of updated NCCN guidelines for head and neck cancer, version 1. 2023

Zhong Jiangtao, Zhou Shuihong

Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

Corresponding to: Zhou Shuihong, E-mail: 1190051@zju.edu.cn

Abstract: The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) is a nonprofit consortium of 32 leading cancer centers dedicated to providing better, more efficient and rational cancer care. NCCN regularly updates and releases clinical practice guidelines every year, aiming to provide evidence-based and consensus-based cancer management solutions. The NCCN guidelines are the accepted standard for clinical guidance and policy in cancer management and are the most widely used guidelines for clinical practice in oncology worldwide. The NCCN guidelines for head and neck cancer, version 1. 2023, has been published. Compared with version 2. 2022, the updated version mainly focused on the principles of surgical treatment, radiation therapy, systemic therapy, and nutritional support for patients with oral cancer, oropharyngeal cancer, hypopharyngeal cancer, nasopharyngeal cancer, glottic laryngeal cancer, supraglottic laryngeal cancer, ethmoid sinus tumor, maxillary sinus tumor, advanced head and neck cancer, occult primary tumor, salivary gland tumor, and mucosal melanoma. This article will interpret the updated content of the new version of the guidelines.

Key words: head and neck cancer; surgical treatment; radiotherapy; NCCN guidelines; guideline updates

头颈部癌是全世界第六种最常见的癌症^[1]。2022 年, 约有 66 470 例口腔、咽和喉癌的新病例, 约占美国新发癌症病例的 3.5%^[2]。由于使用烟草和酒精的人群增加以及人类乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 感染率的上升, 头颈部癌患病例数在全球范围内不断增加。头颈部癌主要

包括口腔癌、口咽癌、下咽癌、鼻咽癌、声门型喉癌、声门上型喉癌、鼻窦肿瘤、上颌窦肿瘤、晚期头颈部癌、隐匿性原发性肿瘤、涎腺肿瘤和黏膜黑色素瘤等。2022 年 12 月美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 发布了 2023 年第 1 版《NCCN 头颈部癌临床实践指

基金项目: 浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划 (2023C03066)

<https://www.academax.com/doi/10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.032>

南》(简称新版指南)^[3],与2022年第2版指南(简称旧版指南)比较,主要在各类头颈部癌患者的手术治疗、放疗原则、系统性治疗原则及营养支持治疗原则等方面进行了更新。此外,新版指南将“不良特征(adverse features)”改为“不良病理特征(adverse pathologic features)”,增加了子项目:疼痛管理和物理治疗(淋巴水肿管理)。因头颈部癌的治疗较为复杂,指南强调所有头颈部癌患者都应得到具有资质的专家多学科团队(multidisciplinary team, MDT)治疗,以获得最佳治疗和随访结果,因此建议头颈部癌患者应该在有丰富治疗经验的高质量综合医院接受治疗,其疗效会得到较好改善。本文就新版指南的更新内容进行逐一解读。

1 口腔癌

口腔癌的范围在旧版指南中为颊黏膜、口底、舌前部、牙槽嵴、后三叉神经和硬腭。新版指南中将“舌前部”修改为“口腔内舌体”。口腔癌的辅助性治疗中,对于T1~2N0期的患者,若术后切缘阳性,进行再次手术切除(如可切除)或者放疗,但对2种治疗方式的选择并未给出指导意见。在新版指南中此处修改为:再次手术切除(如可切除),若切缘阴性,考虑放疗。旧版指南中,对于拒绝手术的T4a期患者同时进行系统性治疗/放疗。新版指南中,将可以采用同步全身性治疗/放疗的范围扩大到拒绝手术或不适合手术的任何T分期患者,如果这些患者不适合进行同步全身性治疗/放疗,也可采取根治性放疗。

2 口咽癌

多数口咽癌与HPV感染有关,62%是高危型HPV-16和18感染^[4-5]。根据p16(HPV)感染情况,可将口咽癌分为p16(HPV)阴性口咽癌和p16(HPV)阳性口咽癌,两者有不同的治疗策略。新版指南的口咽癌临床分期基于AJCC(第8版)TNM分期制定,同时纳入了之前用于口咽癌治疗的临床试验(AJCC第7版)中的淋巴结分期标准的定义。无原发肿瘤证据的T分期为T0,旧版指南中,并未纳入p16(HPV)阳性T0N0期患者的治疗策略指导。新版指南中,将p16(HPV)阳性T0N0期并入p16(HPV)阳性T1~2N0期,修改为p16(HPV)阳性T0~2N0期,和p16(HPV)阳性T1~2N0期一样,采用治疗方式为:原发灶切除及同侧或双侧淋巴结清扫,或根治性放疗,或参加临

床试验。对于p16(HPV)阴性的T1~2N0~1期口咽癌在进行原发肿瘤切除及同侧或双侧颈部淋巴结清扫后,根据旧版指南,若无不良病理特征,将进行随访,而在新版指南中根据病理上淋巴结转移情况将pN0和pN1的后续治疗方式更加细化,对于pN0期且无不良病理特征的患者进行随访,而pN1期不伴其他不良病理特征的患者,将考虑放疗,之后随访。不良病理特征包括:淋巴结外扩展、切缘阳性、切缘过窄、原发灶pT3或pT4期、淋巴结转移pN2或pN3期、临床分期Ⅳ期或Ⅴ期中的淋巴结转移、神经周围浸润、血管浸润和淋巴浸润。此外,新版指南还建议,对于pN0~N1且无不良病理特征的患者,应尽可能考虑采用单一模式治疗。对于靠近中线的T1~T2期原发肿瘤,切除后有安全切缘且无不良病理特征,可分期进行对侧颈部淋巴结清扫,以避免放疗。对于远离中线的pN0~N1偏侧肿瘤,切除后有好的病理特征的患者,可观察随访。

对于p16(HPV)阴性T3~4aN0~1期口咽癌治疗,新版指南在原有的“原发灶切除及同侧淋巴结清扫”手术方案中增加了双侧淋巴结清扫,修改为“原发灶切除及同侧或双侧淋巴结清扫”。这是因为舌根、咽后壁和软腭的肿瘤需要考虑双侧颈部淋巴结清扫治疗,正如扁桃体肿瘤侵犯舌根一样,位于或接近中线的肿瘤有对侧转移的风险,需要进行双侧治疗。也正因为如此,在p16(HPV)阴性T1~4aN2~3期口咽癌的手术治疗中,不再根据N分期来推荐颈部淋巴结切除方案,如旧版指南中对于N2c期采用原发灶切除和双侧颈清,新版指南也将其归入N2~3的其他分期,可根据情况行同侧淋巴结清扫。

另外,对于p16(HPV)阳性的T0~2N1期患者,根据转移淋巴结大小和数量,细分了治疗策略。旧版指南中该患者手术方式采用“原发灶切除,根据情况选择是否行同侧或双侧淋巴结清扫”。新版指南中对于单个淋巴结≤3cm的患者行“原发灶切除和同侧或双侧淋巴结清扫”,另外可选的治疗方案为根治性放疗、同期系统性治疗/放疗(2B级证据)以及临床试验。将单个淋巴结>3cm或者≥2个同侧淋巴结≤6cm的患者,归入到T0~2N2期和T3N0~2期患者的治疗策略中,手术方式不变,将同期系统性治疗/放疗升级为2A级证据,根治性放疗替换为诱导化疗(3级证据)后放疗或系统性治疗/放疗。诱导化疗(后续行放疗或全身治疗/放疗)被列为局部晚期可切除口咽癌患者的治疗方

案,无论 p16 状态如何^[6],但因随机临床试验中没有一致的诱导化疗获益,以及使用耐受性较好但可能效果较差的复发方案或患者对放疗的依从性较差可能会影响疗效,因此被列为第 3 类方案。

对于其他更高分期的口咽癌治疗,将“单侧 cN0~3,则原发灶切除及颈部淋巴结清扫”和“双侧 cN2~3,则原发灶切除及双侧颈部淋巴结清扫”的治疗策略相应的归入到 T0~2N2 期、T3N0~2 期、T0~3N3 期以及 T4N0~3 期患者的治疗策略中,不作单独描述。

3 下咽癌

对于多数 T1N0 和某些 T2N0 (可接受保喉手术)的下咽癌的治疗,在部分喉切除术(开放或内镜)+同侧或双侧颈部淋巴结清扫+单侧甲状腺切除术,和气管前和同侧气管旁淋巴结清扫术后,新版指南将 pN0 和 pN1 的后续治疗方式更加细化,旧版指南中若术后“无不良病理特征”,则行随访,新版指南中对于“无其他不良病理特征的 pN1”患者考虑放疗,之后进行随访。上述改变也应用到 T2~3N0~3 期下咽癌术后的治疗上。

对于 T4aN0~3 期下咽癌对诱导化疗的治疗反应,在肿瘤原发灶部分缓解和稳定或改善时,治疗方法在旧版指南中系统性治疗/放疗的基础上增加手术治疗策略,随后根据病理特征进行相应的治疗。

4 鼻咽癌

新版指南中,将 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)阳性的鼻咽癌 T0N1M0 期并入 T1~2N1M0 期,修改为 T0 (EBV+)~2N1M0 期。对于 T3~4N1~3M0 期或 T1~4N2~3M0 期的鼻咽癌的治疗,同期系统治疗/放疗由旧版指南的 3 类升级为 2B 类。关于治疗的改变是基于 EBV 相关鼻咽癌的临床试验数据。

对于有远处转移的鼻咽癌的治疗,新版指南对寡转移且体力状态(performance status, PS) 0~1 分的患者,将“系统性治疗”改为“诱导化疗”,随后进行“放疗或顺铂/放疗”。对于广泛转移的鼻咽癌患者的系统性治疗,旧版指南中建议达到完全缓解(complete response, CR)或接近 CR 的患者考虑行放疗,新版指南中对于达到 CR 或接近 CR 的患者,建议考虑对原发灶和区域性淋巴结进行根治性放疗(首选),并根据需要对寡转移灶进行根治性放疗,或继续进行系统治疗^[7]。该治疗方式同样也适用于寡转移灶的系统性治疗。

新版指南对根治性放疗作了修改,对于具有高风险的原发灶和受累淋巴结(包括原发灶和高危淋巴结可能存在的局部亚临床浸润),旧版指南建议 6~8 周内,周一至周五每天行 70~70.2 Gy 的放疗,新版指南中将时间改为“7~8 周”。对于 T3~4N1~3M0 期或 T1~4N2~3M0 期的患者,将使用顺铂+放疗而不进行辅助化疗从 3 类升级为 2B 级证据,这可能是由于在一项大型鼻咽癌 III 期随机临床试验中,比较了同时使用顺铂/放疗和(或不使用)辅助化疗的情况,结果显示辅助化疗并没有明显改善化疗后的生存率^[8];对于所有其他分期的患者,若需要时为 2A 级证据。

5 声门型喉癌

对于 T1~2N0 期或某些 T3N0 期(适用于保喉手术)的声门型喉癌的治疗,在部分喉切除术(内镜下,需要时行开放手术),按需行颈清术后,新版指南对于“无其他不良病理特征的 pN1”患者增加了考虑放疗的建议,之后随访。不良病理特征包括:淋巴结外侵犯、切缘阳性、边缘过窄、原发灶为 pT4、淋巴结转移为 pN2 或 pN3、神经周围浸润、血管浸润、淋巴浸润和声门下侵犯,其中“声门下侵犯”为新版指南新增内容。上述改变也体现在 T3N0~3 期和 T4aN0~3 期声门型喉癌的治疗上。

对于 T3N0~1 期需要(适合于)全喉切除的患者,新版指南对手术方式不再根据 N0 和 N1 作区分,旧版指南中,对 N0 期采用全喉切除术,根据需要行同侧甲状腺切除术,气管前和同侧气管旁淋巴结切除术;对于 N1 期采用全喉切除术,根据需要进行同侧甲状腺切除术、同侧或双侧颈部淋巴结清扫以及气管前和同侧气管旁淋巴结切除术。新版指南中将两者合并,手术方式为:同侧或双侧颈部淋巴结清扫;考虑行甲状腺切除术以及清除中央区淋巴结。

对于 T3N2~3 期需要(适合于)全喉切除的患者,新版指南在手术方式对甲状腺切除不作强制要求,应根据实际需要。淋巴结清扫方式为同侧或双侧颈部淋巴结清扫以及气管前和同侧气管旁淋巴结清扫术。

对于 T4aN0~3 期的患者,新版指南对手术方式不再根据 N0 和 N1~3 作区分,旧版指南中,对 N0 期采用全喉切除术与甲状腺切除术 ± 单侧或双侧颈部淋巴结清扫术,以及气管前和同侧气管旁淋巴结清扫术;对于 N1~3 期采用全喉切除术及甲

状腺切除术、同侧或双侧颈部淋巴结清扫术以及气管前和同侧气管旁淋巴结切除术。新版指南中,将两者合并,手术方式修改为:全喉切除术和同侧或双侧颈部淋巴结清扫;考虑行甲状腺切除术以及清除中央区淋巴结,尤其当甲状腺软骨有严重侵犯和明显的声门下侵犯时。对于部分拒绝手术的T4a期患者,旧版指南建议考虑同期系统性治疗/放疗,或保留功能手术或非手术治疗的临床试验,或诱导化疗。新版指南将“非手术治疗”明确为“放疗治疗”。

6 声门上型喉癌

对于T3N0期需要(适合于)全喉切除患者的治疗,在行喉切除术、甲状腺切除术和同侧、中央或双侧颈部淋巴结清扫术后,旧版指南中将N0期或1枚淋巴结转移且无不良病理特征的患者推荐为考虑行放疗,之后随访。新版指南中根据淋巴结转移的病理结果,细化了治疗方案。对pN0及无不良病理特征的患者进行随访,对无其他不良病理特征的pN1期患者推荐考虑行放疗,之后随访。

7 鼻窦肿瘤

对于鼻窦肿瘤,新版指南对根治性放疗原则作了调整。对于据有高风险的原发灶和受累淋巴结(包括原发灶和高危淋巴结可能的局部亚临床浸润),旧版指南建议6周内,周一至周五每天行66 Gy(2.2 Gy/次)到70~70.2 Gy(1.8~2.0 Gy/次)的放疗,新版指南中将时间改为“7~8周”。

8 上颌窦肿瘤

T1~2N0期上颌窦肿瘤手术切除后,除腺样囊性癌外的所有组织学类型,旧版指南建议切缘阳性的患者行二次手术治疗(如可行),之后切缘阴性的患者考虑行放疗,之后随访;切缘阳性的患者行放疗或考虑系统性治疗/放疗(2B级证据),新版指南将手术切除后“接近阳性切缘”的患者纳入“阳性切缘”的治疗路径内。

9 晚期头颈部癌

对于初发且有远处转移的头颈部肿瘤,旧版指南对于基于原发灶考虑局部治疗和远处转移的,PS 3分的患者推荐行最佳支持性护理、姑息性放疗或手术,新版指南中新增了“单药系统治疗”,包括顺铂、卡铂、紫杉醇、多西紫杉醇、5-氟尿嘧啶

(5-fluorouracil, 5-FU)、甲氨蝶呤、西妥昔单抗、卡培他滨和阿法替尼(仅限后期,如果在铂类治疗时或治疗后疾病出现进展)(2B级证据)^[9-11]。对于复发或伴远处转移的持续性肿瘤,旧版指南对于局部治疗失败、根据疾病程度和症状考虑局部治疗的以及单独远处转移的PS 3分的患者同样推荐行最佳支持性护理、姑息性放疗或手术,新版指南中同样新增了“单药系统治疗”。此外,新版指南对于该复发或伴远处转移的持续性肿瘤考虑用二代测序(next generation sequencing, NGS)基因组分析法进行生物标志物鉴定。NGS是一项新兴的基因测序技术,具有高通量和自动化等优点,在头颈部鳞癌的个体化治疗中日益发展成熟,扮演越来越重要的角色^[12]。

10 隐匿性原发性肿瘤

在未找到原发灶的肿瘤中,新版指南添加了2条治疗通路:即对于无法切除的淋巴结转移或不适合手术的患者,归入新诊断的T4bN0~3M0进展期头颈癌的治疗路径;对于最初表现为远处转移M1期,归入初发且有远处转移的进展期头颈部肿瘤的治疗路径。

11 涎腺肿瘤

在表现为远处转移的涎腺肿瘤复发中,旧版指南推荐对于涎腺导管癌和腺癌,在治疗前使用NGS分析和其他适当的生物标志物测试来检查雄激素受体(androgen receptor, AR)、人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)、神经生长因子受体酪氨酸激酶(neurotrophin receptor kinase, NTRK)、大鼠病毒性肉瘤肿瘤基因同源物多克隆抗体(harvey rat sarcoma viral oncogene homolog, HRAS)、磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚单位α基因(phosphatidylinositol 3-kinase catalytic alpha polypeptide gene, PIK3CA)和肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)的状态。新版指南将该检查推广到其他病理类型的涎腺肿瘤中。新版指南对根治性放疗原则作了调整。对于据有高风险的原发灶和受累淋巴结,旧版指南建议6~7周内,周一至周五每天66 Gy(2.0 Gy/次)到70~70.2 Gy(1.8~2.0 Gy/次)的放疗,新版指南中将时间延长为“6~8周”。对于复发、不可切除的或转移性的涎腺肿瘤(无法手术或放疗的),在某些适用情况下,新版指南增加说

明 HER2 阳性的肿瘤治疗为 HER2 的靶向治疗^[13]；在一些晚期唾液腺肿瘤中也发现了 HER2 阳性，建议这些患者接受 HER2 靶向治疗方案，如曲妥珠单抗 (trastuzumab)^[14-16]。小型系列试验表明，ado-trastuzumab emtansine 对既往接受过治疗的转移性 HER2 阳性唾液腺癌患者可能有一定的疗效^[17-18]。日本一项开放性单中心 II 期研究显示，曲妥珠单抗联合多西他赛的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 70.2%，14% 的患者达到完全反应，56.1% 达到部分反应，24.6% 的患者病情稳定。中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 8.9 个月，总生存期 (overall survival, OS) 为 39.7 个月^[19]。另外一项 II 期 MyPathway 篮子研究显示，帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗的 ORR 为 60%^[20]。这些患者的中位反应时间为 9.2 个月，方案耐受性良好。由于目前没有针对唾液腺肿瘤患者的 HER2 检测指南，专家组参考了美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 和美国病理学家学会 (College of American Pathologists, CAP) 关于乳腺癌 HER2 检测的指南^[13]；其次，增加了派姆单抗 (pembrolizumab) 的适应证，由旧版的“高度肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden-high, TMB-H) 肿瘤”扩充为“微卫星不稳定性高 (microsatellite instability-high, MSI-H)、错配修复缺陷 (deficiency of mismatch repair, dMMR) 或 TMB-H (≥10 mut/Mb) 的肿瘤”^[21]。最后，增加 2 条新的治疗方案，即“达拉非尼 / 曲美替尼用于 *BRAF*^{V600E} 阳性的肿瘤”^[22]；塞尔帕替尼治疗 *RET* 基因融合阳性的肿瘤”^[23]。

12 黏膜黑色素瘤

在活检诊断黏膜黑色素瘤中，旧版指南推荐进行人黑色素瘤单克隆抗体 45 (human melanoma black 45, HMB-45) 和 Melan-A 的检测，新版指南新增了 S100 的检测。该建议与我国的一项包含 56 例鼻腔黏膜黑色素瘤病例的回顾性分析研究结果一致。该研究中，所有病例黏膜黑色素瘤标本免疫组织化学检查结果均表现为 HMB-45 及 S100 阳性^[24]。

13 系统治疗 / 放疗或颈部评估后随访建议

在进行系统治疗 / 放疗或放疗后，酌情进行

4~8 周的临床评估，如果有治疗反应，并在 8~12 周进行颈部原发肿瘤的 CT 和 (或) 增强 MRI 检查时有阳性发现，旧版指南中推荐 12 周后行 FDG PET/CT 检查或行颈部淋巴结清扫术。新版指南建议在行颈部淋巴结清扫术前，需要确认有肿瘤残余或持续的疾病或进展^[25-27]。

14 手术原则

新版指南中对手术原则作了部分更新。在疑似 HPV 相关的颈部转移性鳞状细胞癌的手术治疗中，在开始治疗前，应对疑似口咽鳞状细胞癌 (oropharyngeal squamous cell carcinoma, OPSCC) 的患者进行麻醉下检查和活检确诊。旧版指南中麻醉下检查可能需要进行单侧或双侧腭部扁桃体切除术、舌部扁桃体的活检或切除，或根据需要对舌根部或舌咽沟的任何可疑区域进行活检。新版指南中修改为对口咽部的可疑区域进行单侧或双侧活检，腭部扁桃体切除术可能会发现一个小的原发肿瘤。如果活检后腭扁桃体肿瘤阴性，可考虑进行舌侧扁桃体切除术。但新版指南认为，双侧腭扁桃体和舌扁桃体切除术是不明智的，因为其可能会导致吞咽病症。在有口咽原发肿瘤的情况下，进一步评估 p16 的免疫染色可以支持 HPV 相关的 OPSCC 的诊断。对于有 p16 阳性淋巴结转移的隐匿性原发病例，新版指南建议用 HPV 原位杂交 (*in situ* hybridization, ISH) / PCR 检测确诊。

旧版指南对于原发性喉部肿瘤的切除，建议由外科医师和患者决定进行全喉切除术或保留喉功能手术 (例如，经口切除、半喉切除、环上部分喉切除或声门上喉切除)，但应坚持以治愈为目的的完全切除肿瘤和保留功能的原则。如果术后有可能进行辅助性放疗，则应避免部分喉部手术。新版指南延续了以上的建议，并增加了部分内容：对于手术治疗的 T4 或 N2~3 期喉癌，应考虑行甲状腺切除术来清除肿瘤，并清除气管前中央间隔或气管旁的淋巴结。

对于口咽癌 (无论 HPV 阳性还是阴性) 的治疗，新版指南建议治疗选择应倾向于使用最少的必要方式，以尽量减少治疗相关的毒性并保留功能。尽可能避免使用三联疗法。有淋巴结固定的患者不适合做前期的根治性手术。

15 非鼻咽部癌的系统治疗原则

非鼻咽部癌包括口腔 (包括唇黏膜)、口咽、

下咽、声门喉、声门上喉、筛窦、上颌窦和隐匿性原发肿瘤。在系统性治疗/放疗后,旧版指南建议在顺铂不适用的情况下,且有切缘阳性和(或)淋巴结外浸润,可使用多西他赛/西妥昔单抗(2B级证据)^[28]。新版指南中延续了上述的治疗方式,只是将条件表述为:在顺铂不适用的情况下,且有淋巴结外浸润和(或)切缘阳性。

对于复发、无法切除或转移性肿瘤(无法手术或放疗),首选4的一线治疗方案中,旧版指南中推荐使用派姆单抗用于表达细胞程序性死亡-配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)且联合阳性评分(combined positive score, CPS)≥1的肿瘤,且如果CPS≥20则为1类建议。新版指南中继续延用了派姆单抗用于表达PD-L1且CPS≥1的肿瘤,且为1类建议,删除了CPS≥20的限制条件。旧版指南中,鳞状细胞癌的一线和二线治疗采用西妥昔单抗/派姆单抗(2B级证据)^[29]。新版指南在此基础上新增了西妥昔单抗/纳武利尤单抗^[11]。在一项II期多中心临床试验中采用西妥昔单抗和纳武利尤单抗联合治疗以确定复发性和(或)转移性(recurrent and/or metastatic, R/M)头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)患者的OS发现,西妥昔单抗和纳武利尤单抗的联合治疗是一种很有前途的方案,在有或没有接受过治疗的不可治愈的R/M HNSCC患者中,具有明显的抗肿瘤活性和可接受的毒性特征^[30]。针对MSI-H的肿瘤延续旧版指南建议,采用派姆单抗治疗,同时增加了适应证,即:dMMR或TMB-H(≥10 mut/Mb)的肿瘤^[31]。根据II期KEYNOTE-158试验的结果,派姆单抗也是先前治疗过的肿瘤突变负担高(TMB-H; ≥10 mut/Mb)疾病患者的选择^[21, 31]。此外,新增2条治疗方案,即顺铂/培美曲塞(用于PS 0~1分;2B级证据)^[32]和吉西他滨/紫杉醇(2级证据)^[33]。

16 营养管理和支持原则

在关于疼痛的支持治疗中,评估口腔黏膜炎引起的疼痛后,根据临床需要使用药物治疗:加巴喷丁、多塞平或苯海拉明/利多卡因/安替比林漱口水。新版指南在延续了上述治疗的基础上,增加了普瑞巴林的使用(2B级证据)^[34]。在一项前瞻性随机试验研究中,接受放化疗的头颈癌患者随机接受加巴喷丁的护理与随机接受常规护理比较,接受加巴喷丁的疼痛减少得更多^[35],另有两项研

究表明用加巴喷丁治疗口腔黏膜炎引起的疼痛可减少麻醉剂的使用^[36-37]。

17 总结

目前头颈部癌的诊断与治疗仍有不少挑战,2023年第1版的《NCCN头颈部癌临床实践指南》根据最新的循证医学证据,在口腔癌、口咽癌、下咽癌、鼻咽癌、声门型喉癌、声门上型喉癌、筛窦肿瘤、上颌窦肿瘤、晚期头颈部癌、隐匿性原发性肿瘤、涎腺肿瘤和黏膜黑色素瘤患者的手术治疗、系统性治疗/放疗、化疗、随访建议、营养管理和支持原则等方面进行了更新,为临床上头颈部癌患者的诊断与治疗提供了更好的指导。值得一提的是,对于头颈部癌患者,目前临床上主要以手术和放化疗治疗为主,指南中新加入西妥昔单抗联合纳武利尤单抗这一免疫治疗,用于复发、无法切除或转移性鳞癌(无法手术或放疗)患者,为此类患者提供了更多选择。由于多数生物制剂和靶向治疗药物只在特定病例中发挥作用,因此若想全面推广使用,仍需进一步的临床研究和证据支持。此外,增加了PD-L1单抗派姆单抗的适应证,用于dMMR或TMB-H的肿瘤。期待有更多的临床试验进一步探索更为规范有效的头颈部癌的诊疗方案。随着研究的不断深入,相信一定会有更多高级别研究证据的出现,给头颈部癌患者带来新的希望。

参考文献:

- [1] Gupta B, Johnson NW, Kumar N. Global epidemiology of head and neck cancers: a continuing challenge[J]. *Oncology*, 2016, 91(1): 13-23.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA*, 2022, 72(1): 7-33.
- [3] David GP, Douglas A, Andrew CB, et al. NCCN guidelines for head and neck cancers, version 1.2023[EB/OL]. (2022-12-20)[2023-04-27]. <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients>
- [4] Agalliu I, Gapstur S, Chen Z, et al. Associations of oral α -, β -, and γ -human papillomavirus types with risk of incident head and neck cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(5): 599-606.
- [5] 黄辉, 张彬, 陈汶, 等. 口咽部鳞癌中人乳头瘤病毒感染的检测[J]. *中国医学科学院学报*, 2012, 34(6): 545-549.
- [6] Adelstein DJ, Ridge JA, Brizel DM, et al. Transoral re-

- section 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[J]. *Head Neck*, 2012, 34(12): 1681–1703.
- [7] You R, Liu YP, Huang PY, et al. Efficacy and safety of locoregional radiotherapy with chemotherapy vs chemotherapy alone in de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicenter phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(9): 1345–1352.
- [8] Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): 163–171.
- [9] Jacobs C, Lyman G, Velez-García 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]. *J Clin Oncol*, 1992, 10(2): 257–263.
- [10] 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[J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(14): 2071–2076.
- [11] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5): 583–594.
- [12] 凌志明, 曾泉. 二代测序在头颈鳞状细胞癌中的应用进展[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 46(1): 11–13, 27.
- [13] Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(20): 2105–2122.
- [14] Simpson RH. Salivary duct carcinoma: new developments—morphological variants including pure *in situ* high grade lesions; proposed molecular classification[J]. *Head Neck Pathol*, 2013, 7(1_suppl): S48–58.
- [15] Schmitt NC, Kang H, Sharma A. Salivary duct carcinoma: An aggressive salivary gland malignancy with opportunities for targeted therapy[J]. *Oral Oncol*, 2017, 74: 40–48.
- [16] Gilbert MR, Sharma A, Schmitt NC, et al. A 20-year review of 75 cases of salivary duct carcinoma[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 142(5): 489–495.
- [17] Corrêa TS, Matos GDR, Segura M, et al. Second-line treatment of HER2-positive salivary gland tumor: ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) after progression on trastuzumab[J]. *Case Rep Oncol*, 2018, 11(2): 252–257.
- [18] Jhaveri KL, Wang XV, Makker V, et al. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-amplified tumors excluding breast and gastric/gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinomas: results from the NCI-MATCH trial (EAY131) subprotocol Q[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(11): 1821–1830.
- [19] Takahashi H, Tada Y, Saotome T, et al. Phase II trial of trastuzumab and docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive salivary duct carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(2): 125–134.
- [20] Kurzrock R, Bowles DW, Kang H, et al. Targeted therapy for advanced salivary gland carcinoma based on molecular profiling: results from MyPathway, a phase IIa multiple basket study[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(3): 412–421.
- [21] Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1353–1365.
- [22] Lin VTG, Nabell LM, Spencer SA, et al. First-line treatment of widely metastatic BRAF-mutated salivary duct carcinoma with combined BRAF and MEK inhibition[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(10): 1166–1170.
- [23] Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10): 1261–1273.
- [24] 张艳琼, 李花梅. 鼻腔粘膜活检诊断恶性黑色素瘤 56 例临床病理分析[J]. *中国继续医学教育*, 2015, 7(5): 179.
- [25] 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]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(9): 1421–1427.
- [26] 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[J]. *Head Neck*, 2008, 30(6): 737–742.
- [27] Lau H, Phan T, Mackinnon J, et al. Absence of planned

- neck dissection for the N2-N3 neck after chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. Arch Otolaryng Head Neck Surg, 2008, 134(3): 257-261.
- [28] 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]. J Clin Oncol, 2014, 32(23): 2486-2495.
- [29] Sacco AG, Chen R, Worden FP, et al. Pembrolizumab plus cetuximab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an open-label, multi-arm, non-randomised, multicentre, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(6): 883-892.
- [30] Chung CH, Li JN, Steuer CE, et al. Phase II multi-institutional clinical trial result of concurrent cetuximab and nivolumab in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(11): 2329-2338.
- [31] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(1): 1-10.
- [32] Urba S, van Herpen CML, Sahoo TP, et al. Pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin monotherapy in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer[J]. Cancer, 2012, 118(19): 4694-4705.
- [33] Malhotra B, Moon J, Kucuk O, et al. Phase II trial of biweekly gemcitabine and paclitaxel with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: southwest Oncology Group study S0329[J]. Head Neck, 2014, 36(12): 1712-1717.
- [34] Lefebvre T, Tack L, Lycke M, et al. Effectiveness of adjunctive analgesics in head and neck cancer patients receiving curative (chemo-) radiotherapy: a systematic review[J]. Pain Med, 2021, 22(1): 152-164.
- [35] Smith DK, Cmelak A, Niermann K, et al. Preventive use of gabapentin to decrease pain and systemic symptoms in patients with head and neck cancer undergoing chemoradiation[J]. Head Neck, 2020, 42(12): 3497-3505.
- [36] Hermann GM, Iovoli AJ, Platek AJ, et al. A single-institution, randomized, pilot study evaluating the efficacy of gabapentin and methadone for patients undergoing chemoradiation for head and neck squamous cell cancer[J]. Cancer, 2020, 126(7): 1480-1491.
- [37] Bar AV, 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[J]. Cancer, 2010, 116(17): 4206-4213.

(收稿日期: 2023-04-18)

读者·作者·编者

《实用肿瘤杂志》列为浙江大学国内一级刊物

《实用肿瘤杂志》是由中华人民共和国教育部主管、浙江大学主办的肿瘤专业学术性期刊,已被众多国内外知名数据库收录。目前《实用肿瘤杂志》已被作为浙江大学国内一级刊物统计。感谢大家一直以来对期刊的支持与厚爱!欢迎广大作者与读者继续踊跃投稿及订阅!

本刊编辑部