

《2023NCCN 头颈癌临床实践指南(第 1 版)》更新解读^{*}

董怡君 宋柳 景星滔 杨慧

(四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科,四川 成都 610041)

【摘要】 美国国立综合癌症网络(NCCN)是由美国三十余家知名癌症中心组成的非营利性联盟,旨在为临床医生和患者提供最新、最全面的癌症诊断、治疗和护理信息。作为全球癌症研究的领先者,NCCN 定期发布不同肿瘤的最新临床实践指南,并成为临床癌症管理的全标准。目前,《2023NCCN 头颈癌临床实践指南(第 1 版)》已发布,相较 2022 年第 2 版着重在手术方式及术后辅助治疗方式选择、靶向治疗、放疗策略等方面进行了更新,本文就新版指南的更新内容进行逐一解读。

【关键词】 头颈癌;美国国立综合癌症网络;指南解读

【中图分类号】 R739.91 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.10.002

Interpretation of updated 2023 NCCN clinical practice guidelines for head and neck cancers (1st edition)

DONG Yijun, SONG Liu, JING Xingtao, YANG Hui

(Department of Otolaryngology-Head and Neck surgery, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) is a non-profit alliance consisting of over thirty renowned cancer centers in the United States. Its primary aim is to provide clinicians and patients with the latest and most comprehensive information on cancer diagnosis, treatment, and care. As a global leader in cancer research, the NCCN regularly releases updated clinical practice guidelines for various types of cancers, setting the gold standard for clinical cancer management. The latest edition, the "2023 NCCN clinical practice guidelines for head and neck cancers (1st edition)" has been published, focusing on updates in surgical approaches, postoperative adjuvant therapy selection, targeted therapies, radiation strategies, and more compared to the 2022 2nd edition. This article will provide a detailed interpretation of the updates in the new edition's guidelines.

【Key words】 Head and Neck Cancer; National Comprehensive Cancer Network; Clinical Practice Guideline

基金项目:四川省科技厅应用基础项目(2022NSFSC0847);成都市科技局项目(2021-YF05-00920-SN);四川大学华西医院临床研究孵化项目(2020HXFH026)

执行编委简介:杨慧,四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科副主任,主任医师,博士生导师,四川大学华西医院咽喉嗓音中心负责人,四川省卫计委学术技术带头人,四川省学术及技术带头人。现任中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会咽喉/嗓音专业组委员,中国医促会咽喉嗓音言语分会常务委员,中国医师协会咽喉学组委员,四川省耳鼻咽喉头颈外科学会咽喉专委会主任委员,四川省抗癌协会头颈肿瘤专委会常务委员,四川省保健专家委员会会诊专家等,担任《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》等多种杂志编委。负责及参研国家及省市级课题 10 余项,参编著作 6 部,在国内外期刊发表论文百余篇,其中 SCI 论文 40 余篇。获四川省医学科技奖二等奖。E-mail: yh8806@163.com

引用本文:董怡君,宋柳,景星滔,等.《2023NCCN 头颈癌临床实践指南(第 1 版)》更新解读[J].西部医学,2023,35(10):1412-1417. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.10.002

头颈癌是全球第七位常见癌症,按原发肿瘤部位可分为鼻咽癌、鼻窦癌、口腔癌、口咽癌、下咽癌、喉癌、唾液腺癌、黏膜黑色素瘤等。据统计^[1],2020 全球新发口腔癌、喉癌、鼻咽癌、口咽癌、下咽癌、唾液腺癌共计占全身恶性肿瘤的 4.9%(931 931 例),新增死亡病例为 467 125,占全身恶性肿瘤的 4.7%,高发病率及死亡率给医疗系统带来极大负担。此外,由于头颈癌种类繁多、位置隐匿、功能及生活质量影响、总体生存率较低等因素,该类疾病已严重威胁人类健康和社会发展。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)是一个由美国多家知名医疗机构组成的非营利性组织,旨在为临床医生和患者提供最新、最全面的癌症诊断、治疗和护理信息。近期,NCCN 公布了《2023 头颈癌临床实践指南

(第 1 版)》^[2],新版指南根据现有临床试验数据对头颈癌的治疗再次进行了更新。为深入了解现有指南对头颈癌治疗的最新建议,本文将对新版 NCCN 头颈癌临床实践指南进行简要解读。

1 治疗原则

总的来说,头颈癌最终治疗方案的制定应根据其原发部位、组织学、分期、合并症和患者个人意愿等因素综合考量、个性化评估,并通过多学科团队联合患者共同决策^[3]。对于 30%~40% 的早期病例,通常建议单一治疗模式,采用单纯手术或放疗即可。其中口腔和鼻窦癌通常首选手术,鼻咽癌首选放疗/放化疗。手术或放疗的选择通常是基于当地医疗机构的专业技术水平和对治疗方案并发症的联合评估。对于约 60% 的局部或区域晚期头颈癌患者,则通常推荐联合治疗^[4-6]。另一方面,管理和预防治疗后遗症(如张口困难、疼痛、颈部淋巴水肿和肌肉痉挛、口干、言语和吞咽障碍、龋齿、抑郁、周围神经病变、听力下降和肾衰竭等)、给予必要的营养支持、关注患者心理健康等在疾病的治疗过程中亦同等重要^[7]。

2 手术及术后辅助治疗原则

新版指南一方面更强调了手术治疗在头颈癌中的地位,扩大了多种头颈癌的手术范围(主要是淋巴结清扫的范围)。另一方面,新版指南同时进一步规范了头颈癌术后辅助治疗方式的选择,通过综合考虑淋巴结病理分期及其不良病理特征来推荐补充治疗方案。下面我们将根据原发肿瘤部位进行新版指南手术及术后辅助治疗的解读。

2.1 口腔癌 新版 NCCN 指南对口腔癌的生长部位进行了规范,将之前的口腔癌“舌前部”,更新为“口舌”,即为“颊黏膜、口底、口舌(Oral tongue)、牙槽嵴、磨牙后三角、硬腭”。治疗方式仍推荐首选手术治疗,并根据新的循证医学证据对不同分期的口腔癌术后辅助治疗方式进行了部分更新。指南明确提出,总的来说,口腔癌术后辅助治疗的选择取决于是否存在不良预后因素,具体如下:①对于已进行手术切除的口腔癌患者,如有淋巴结结外扩散±切缘阳性或近切缘的不良预后因素,术后首选补充全身治疗/放疗。②对于切缘阳性或近切缘的患者,如果可行应首选再次切除。否则可选择单纯放疗或全身治疗/放疗。③对于有其他风险因素(原发灶分期为 pT3 或 pT4,淋巴结分期为 pN2 或 pN3,淋巴结位于 IV 区或 V 区,神经侵犯,血管侵犯,或淋巴管侵犯等)的患者,可选择包括单纯放疗或全身治疗/放疗。相比上一版指南,新版指南明确指出对于术中或术后活检示切缘阳性的 T1-2N0 期口腔癌患者,推荐应尽可能再次手术

以切尽肿瘤,之后再考虑是否行进一步放疗^[8-9]。

2.2 HPV(-)口咽癌

新版指南主要对 HPV(-)口咽癌手术方式和术后辅助治疗方式进行了更新,总体上结合淋巴结病理分期及有无不良病理特征两方面区分术后情况,并推荐补充治疗方案。此外,新版指南着重强调,口咽癌患者无论是 HPV 阴性或阳性,治疗选择应使用最少的必要治疗方式,如三联疗法,以减少治疗相关的毒性并保护其原有生理功能。

2.2.1 T1-2N0-1 HPV(-)口咽癌 推荐选择原发部位切除+同侧或双侧颈淋巴结清扫术或根治性放疗或同步全身治疗/放疗(仅针对 T1-2N1 病例)。值得一提的是,新版指南指出对于靠近中线且能够切除至安全边缘且无不良病理特征的 T1-2 期病例,可分期行对侧颈淋巴结清扫术以避免进一步补充放疗。此外,对该类型的初诊患者,新版指南针对行原发部位切除和同侧或双侧颈淋巴结清扫术后的辅助治疗进行了更新,结合淋巴结病理分期及有无不良病理特征(包括: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、淋巴浸润等)划分为三类:①pN0 期且无不良病理特征,强调此类患者术后无需行进一步辅助治疗,只需定期随访即可。②pN1 期且无上述不良特征,此类患者术后可根据具体情况补充放疗。③有不良病理特征,则根据其具体类型选择进一步特定治疗方案。具体来说,主要分为以下 3 种情况:病理结果显示具有结外扩散±阳性切缘,则术后需行全身治疗/放疗;病理结果显示切缘阳性,则术后需选择再次切除或放疗或全身治疗/放疗;病理结果显示其它风险特征,则术后需补充放疗或全身治疗/放疗。

2.2.2 T3-4aN0-1 HPV(-)口咽癌 新版指南建议此类分期患者扩大淋巴结清扫范围,将原指南推荐的原发部位肿瘤切除+同侧颈淋巴结清扫术扩大为原发部位切除+同侧或双侧颈淋巴结清扫术。其中,原发于舌底、咽后壁和软腭的肿瘤及侵犯舌底的扁桃体肿瘤需考虑双侧颈清扫术^[10-12]。

2.2.3 T1-4aN2-3 HPV(-)口咽癌 新版指南仍建议行原发部位切除+同侧或双侧颈淋巴结清扫术。但针对术后辅助治疗,新版指南取消了旧版仅根据淋巴结病理分期(N2a-b/N3 或 N2c)推荐后续辅助治疗方式这一点,而推荐根据病理结果提示的不良特征选择后续治疗方案。具体分为 3 类:①若无不良特征,则术后可补充单纯放疗后定期随访。②若有不良特征且为结外扩散±阳性切缘,则需行全身治疗/放疗。③若为其它不良特征,则可选择补充放疗或行全身治

疗/放疗。

2.3 HPV(+)口咽癌

2.3.1 T0-2N0 HPV(+)口咽癌 此前指南推荐的手术治疗方式为原发部位切除±同侧或双侧选择性颈淋巴结清扫术,新版指南强调此类患者无论原发肿瘤具体情况如何,均应该常规行颈淋巴结清扫术。

2.3.2 T0-2N1-2、T3N0-2、T0-3N3、T4N0-3 HPV(+)口咽癌 指南推荐的手术治疗方式仍为原发部位切除和同侧或双侧颈淋巴结清扫术。旧版指南仅根据淋巴结病理分期(单侧 cN0-3 或双侧 cN2-3)推荐后续辅助治疗方式,新版指南对此调整为推荐根据病理结果提示的不良特征选择后续治疗方案,即:①若无不良特征,则无需补充其它治疗。②若有不良特征且为结外扩散±阳性切缘,则补充行全身治疗/放疗。③若为其它不良特征,则可选择补充放疗或考虑行全身治疗/放疗。

2.4 下咽癌

由于下咽癌预后较差,故应积极采取联合治疗方案。总体上可将手术患者分为两类:①适合保喉(保守性)手术的早期患者(大多数 T1N0;特定的 T2N0)。②可手术切除的晚期患者,但需行全喉切除或部分喉切除术(T1-4a,任何 N)。以下是新版指南对下咽癌治疗上的更新。

2.4.1 T1N0、T1N+、T2-3N0-3 下咽癌 新版指南仍推荐首选手术治疗,但将旧版指南对于术后是否行辅助治疗的依据(有无不良下咽癌病理特征: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)具体细化为:①pN0 且无不良特征,术后不必行进一步补充治疗。②pN1 且无不良特征,术后可考虑补充放疗。③有不良病理特征:患者术后病理结果显示具有结外扩散±阳性切缘,则术后需行全身治疗/放疗;淋巴结病理结果显示切缘阳性,则术后可选择再次切除或放疗或考虑全身治疗/放疗;淋巴结病理结果显示其它风险特征,术后选择放疗或考虑全身治疗/放疗。

2.4.2 T4aN0-3 下咽癌 指南建议可选择手术治疗(同侧或双侧气管旁淋巴结清扫术+全喉咽切除术+颈淋巴结清扫术+偏侧或全部甲状腺切除术)、诱导化疗、全身治疗/放疗、或参与药物临床试验。其中,若选择诱导化疗,则根据化疗后疗效评估选择进一步治疗方式。值得一提的是,原指南针对原发肿瘤疗效评估为部分缓解(PR)的患者仅推荐全身治疗/放疗,而新版指南则推荐可进一步手术治疗,之后再根据术后有无不良病理特征选择补充治疗方案。

2.5 声门型喉癌

总的来说,应由外科医生和患者共同决定是否行全喉切除术或喉保留手术(如,经口切除术、半喉切除术、环状软骨上喉部分切除术、声门上部分喉切除术),但应遵循以治愈为目的、保留器官功能的完整肿瘤切除原则。此外,指南强调,如术后患者需行辅助放疗,则应尽可能避免部分喉切除术。

2.5.1 T1-2N0、特定 T3N0(可行保喉手术)声门型喉癌 指南建议此类患者行单纯放疗或根据具体情况行内镜下或开放性部分喉切除术及颈淋巴结清扫术,其中选择手术治疗的预后可能更好^[13-14]。但治疗方式的最终选择仍应结合预期生存率、功能保留、患者意愿、随访以及医疗条件等因素综合考虑^[15]。此前,指南建议若选择手术治疗,可根据是否有不良病理特征(结外扩散、阳性切缘、近切缘、pT4 原发、pN2 或 pN3 淋巴结疾病、神经周围浸润、血管浸润、淋巴管浸润)进行分类,以选择后期辅助治疗方式。2023 年新版指南则将术后患者分为三类,并推荐根据不同类别选择术后辅助治疗方式。具体如下:①pN0 且无不良病理特征,则无需补充其它治疗,密切观察即可。②有不良病理特征:术后病理结果显示具有结外扩散,需行全身治疗/放疗;术后病理结果显示切缘阳性,可选择再次切除或放疗;术后病理结果显示有其它风险特征,术后需选择补充放疗。③pN1 但无其它不良病理特征,可考虑补充放疗。

2.5.2 T3N0-1、T3N2-3、T4aN0-3 声门型喉癌 新版指南更改了此前根据术前淋巴结评估结果选择手术方式的建议,推荐此类患者选择全喉切除术+同侧或双侧颈淋巴结清扫术的手术治疗方案,同时考虑行甲状腺切除术以及中央区淋巴结清扫术(尤其是当甲状软骨破坏严重、肿瘤侵犯甲状腺并显著扩展到声门下时)。此外,着重强调对于 T4 或 N2-3 期病例,强烈推荐行甲状腺切除术以彻底清除肿瘤并清扫气管前或气管旁中央区淋巴结。同样,新版指南对其术后辅助治疗方式进行了调整和详解,明确指出应根据术后病理结果及分期选择进一步辅助治疗方式:①pN0 且无不良病理特征,无需补充其它治疗,密切观察即可。②pN1 但无其它风险特征,可考虑补充放疗。③有不良病理特征:患者术后病理结果显示具有结外扩散±阳性切缘,则术后需行全身治疗/放疗;患者术后病理结果显示其它风险特征,则术后需选择放疗或考虑全身治疗/放疗。

2.6 声门上型喉癌 新版指南对需要行全喉切除术的 T3N0 声门上型喉癌的治疗方案进行了更新,指出此类患者若选择手术治疗方案,需行全喉切除术+甲状腺切除术+同侧、中央区或双侧颈淋巴结清扫术,

根据术后病理结果增加辅助治疗:①pN0 且无不良病理特征(声门上型喉癌不良病理特征:淋巴结包膜外侵犯、阳性切缘、近切缘、原发灶分期 pT3 pT4、淋巴结分期 pN2 pN3、神经浸润、血管浸润、淋巴脉管浸润),无需补充其它治疗,密切观察即可(原指南建议可考虑补充放疗)。②pN1 但无其它风险特征,可考虑补充放疗。③有不良病理特征:患者术后病理结果显示具有结外扩散、阳性切缘,则术后需行全身治疗/放疗;患者术后病理结果显示其它风险特征,则术后需选择放疗或考虑全身治疗/放疗。

2.7 疑似 HPV 相关颈部转移性鳞状细胞癌 对于疑似原发于口咽部的颈部转移性鳞状细胞癌患者,原指南认为应在治疗前行麻醉下检查(Examination Under Anesthetic, EUA)和诊断性活检,可根据 EUA 结果行单侧或双侧腭扁桃体切除术、舌扁桃体活检或切除术,或口咽部其它可疑原发部位的活检术。如腭扁桃体或其他活检均呈阴性,则可考虑行舌扁桃体切除术。新版指南在原版的基础上明确指出,同时行双侧腭扁桃体+舌扁桃体切除术是不明智的,因为极大可能会导致患者术后发生吞咽障碍。

另一方面,由于检测方案敏感性和特异性的差异,多种方法可联合用于 HPV 检测^[16-19]。故新版指南建议对 HPV(+)淋巴结转移的隐匿性原发肿瘤病例应常规在 p16 免疫组化检测的基础上,补充行 HPV 原位杂交(ISH)或聚合酶链反应(PCR)检测,以提高检测的特异性^[20]。

3 放疗原则

放疗在头颈癌的治疗中同样占有重要地位,鼻咽癌及部分早期头颈癌行单纯放疗后具有较好的预后。临床上应根据患者病史、肿瘤解剖位置、并发症等综合考虑以抉择是否应将放疗作为根治或辅助治疗。新版指南延长了高危(原发肿瘤及受累淋巴结,包括可能的局部原发部位和高危淋巴结亚临床浸润区域)鼻咽癌、鼻窦癌、唾液腺癌根治性放疗的总时长。具体而言,鼻咽癌根治性放疗的推荐方案为:①70~70.2 Gy(1.8~2.0 Gy/分次),周一到周五每天,共7~8周(原指南为6~7周)。②69.96 Gy(2.12 Gy/分次),周一到周五每天,共6~7周。高危鼻窦癌和唾液腺癌的根治性放疗方案为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。总时长由原来的6~7周拓宽至6~8周内完成。

4 靶向治疗

4.1 唾液腺癌 唾液腺肿瘤的主要治疗方案仍是充分和适当的切除手术^[21-22]。随着药物研究的热潮,靶

向药物治疗也逐渐成为远处转移性唾液腺癌患者的一种治疗选择。新版指南在唾液腺癌的全身治疗方式中也增加了一些靶向药物选择:①派姆单抗(新版指南中拓宽了其适用范围),可用于 MSI-H、dMMR 和 TMB-H(≥ 10 mut/Mb)的唾液腺癌^[23]。②达拉非尼/曲美替尼,可用于 BRAF V600E(+)的唾液腺癌^[24]。③塞尔帕替尼,可用于 RET 基因融合阳性的唾液腺癌^[25]。

4.2 非鼻咽癌 新版指南再次肯定了帕博利珠单抗在复发、无法切除或转移性(无手术或放疗指征)的非鼻咽癌病例中的一线治疗地位。此外,由于此类疾病的靶向治疗药物有效性和安全性在近期得到了更多更有力的证据支持,故新版指南也对此类疾病的靶向药物提出了更新和补充。具体而言:①对于鳞癌,新版指南推荐可选择西妥昔单抗/尼沃单抗^[26]或西妥昔单抗/帕博利珠单抗。②帕博利珠单抗,可用于 MSI-H、dMMR 或 TMB-H(≥ 10 mut/Mb)的头颈癌^[27]。

5 营养原则:管理和支持性护理

由于治疗相关毒性、疾病本身、不良营养习惯和护理等因素,头颈癌患者在治疗中往往面临着诸多困扰,如体重严重下降、言语/吞咽功能恶化、口腔问题等。其中,口腔粘膜炎症或组织损伤在接受放疗的头颈癌患者中十分常见^[28-29],给患者带来难以忍受的疼痛,并影响患者进食、饮水。当评估患者有口腔粘膜炎症引起的疼痛,指南推荐可开具以下药物^[30-33]缓解:①开普瑞巴林。②加巴喷丁。③多塞平。④苯海拉明/利多卡因/抗酸漱口水。其中,开普瑞巴林^[30]是首次在 NCCN 头颈癌指南中被推荐作为缓解口腔粘膜炎症疼痛的用法,且直接被放在首位推荐。

6 极晚期头颈癌

极晚期头颈癌包括新诊断的局部晚期 T4b M0、新诊断的不可切除的区域性淋巴结病,通常为 N3、初诊为转移性疾病 M1、复发性或持续性疾病。其中,对于新诊断出局部区域性疾病但不可切除的患者,治疗目标通常是治愈。对于复发性疾病,目标通常是治愈(如果手术或放疗仍然可行)或缓解(如果患者先前接受过放疗且该病无法切除)。而对于广泛转移性疾病患者,目标则是缓解病情或延长生命。

新版指南提出对于初诊远处转移(M1)疾病和复发性或持续性疾病并有远处转移的患者,均推荐首选参与临床试验。具体情况及治疗方案应根据局部原发灶及远处转移瘤情况,结合患者体能状态(Performance Status, PS)进行选择。其中,新版指南建议 PS3 的患者可首选单药全身治疗(原建议支持治疗±姑息放疗或姑息性手术)。

此外,对于复发性或持续性疾病并有远处转移的患者,新版指南建议可考虑进行 NGS 基因组图谱检测以鉴定相关生物标志物,以便选择合适的药物临床试验。

7 鼻咽癌

对于 T1-4, N0-3, M1 期病例中寡转移性疾病,新版指南推荐:①诱导化疗(若 PS0-1)后放疗或顺铂/放疗。②同步顺铂+放疗(若 PS0-1)。③全身治疗(若 PS0-2)。治疗后疗效评估提示完全缓解(CR)或接近 CR 则推荐针对原发肿瘤部位和区域淋巴结行根治性放疗或选择继续全身治疗。对于 T1-4, N0-3, M1 期中广泛转移但具有较好的 PS(0-2)的病例,建议行全身治疗,再根据治疗后疗效评估决定下一步治疗方案。其中,此前指南建议疗效评估为 CR 或接近 CR 考虑补充放疗,而新指南则推荐对原发肿瘤部位和区域淋巴结行根治性放疗^[34],并根据寡转移性疾病的分类行进一步治疗或选择继续全身治疗。

8 小结

新版 NCCN 头颈癌指南根据最新的循证医学证据对头颈癌的 diagnosis 和治疗提出了更加详细和精准的建议,将有助于头颈肿瘤医生和患者更好地应对此类疾病。基于新版 NCCN 头颈癌指南的指导,头颈癌的治疗将会更加个性化和精准,疗效也将会得到进一步提高。同时,也可促进头颈癌的基础和临床相关研究更加深入,为治疗头颈癌的新技术和新方法的研发提供更多的机会和可能,以推动头颈癌的治疗和研究领域向前发展,并为头颈癌患者带来更好的生存率和生活质量。值得一提的是,新版指南增加了多项靶向治疗方案,有望为头颈癌患者带来更多的选择和生机。最后,我们期待更多的新药临床试验有助于探索更为规范、有效的头颈癌诊疗方案,以此为头颈癌尤其是晚期患者带来新的希望。

【参考文献】

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021,71(3):209-249.
- [2] <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437>.
- [3] COHEN E E, LAMONTE S J, ERB N L, *et al.* American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016,66(3):203-239.
- [4] WUTHRICK E J, ZHANG Q, MACHTAY M, *et al.* Institutional clinical trial accrual volume and survival of patients with head and neck cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015,33(2):156-164.
- [5] NOCON C C, AJMANI G S, BHAYANI M K. Association of Facility Volume With Positive Margin Rate in the Surgical Treatment of Head and Neck Cancer[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018,144(12):1090-1097.
- [6] LEE N C J, KELLY J R, AN Y, *et al.* Radiation therapy treatment facility and overall survival in the adjuvant setting for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancer*, 2019,125(12):2018-2026.
- [7] ANDERSEN B L, DERUBEIS R J, BERMAN B S, *et al.* Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation[J]. *J Clin Oncol*, 2014,32(15):1605-1619.
- [8] COOPER J S, PAJAK T F, FORASTIERE AA, *et al.* Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. *N Engl J Med*, 2004,350(19):1937-1944.
- [9] COOPER J S, ZHANG Q, PAJAK T F, *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[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012,84(5):1198-1205.
- [10] ADELSTEIN D J, RIDGE J A, BRIZEL D M, *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[J]. *Head Neck*, 2012,34(12):1681-1703.
- [11] HINNI M L, ZARKA M A, HOXWORTH J M. Margin mapping in transoral surgery for head and neck cancer[J]. *Laryngoscope*, 2013,123(5):1190-1198.
- [12] CRACCHIOLO J R, BAXI S S, MORRIS L G, *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[J]. *Cancer*, 2016,122(10):1523-1532.
- [13] WARNER L, CHUDASAMA J, KELLY C G, *et al.* Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014,2014(12):Cd002027.
- [14] WARNER L, LEE K, HOMER J J. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T2 glottic squamous cell carcinoma: a systematic review of local control outcomes[J]. *Clin Otolaryngol*, 2017,42(3):629-636.
- [15] YOO J, LACCHETTI C, HAMMOND J A, *et al.* Role of endolaryngeal surgery (with or without laser) versus radiotherapy in the management of early (T1) glottic cancer: a systematic review[J]. *Head Neck*, 2014,36(12):1807-1819.
- [16] SINGHI A D, WESTRA W H. 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[J]. *Cancer*, 2010,116(9):2166-2173.
- [17] SNOW A N, LAUDADIO J. Human papillomavirus detection in head and neck squamous cell carcinomas [J]. *Adv Anat Pathol*, 2010,17(6):394-403.

- [18] THAVARAJ S, STOKES A, GUERRA E, *et al.* Evaluation of human papillomavirus testing for squamous cell carcinoma of the tonsil in clinical practice[J]. *J Clin Pathol*, 2011,64(4):308-312.
- [19] PRIGGE E S, ARBYN M, VON KNEBEL DOEBERITZ M, *et al.* Diagnostic accuracy of p16(INK4a) immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cancer*, 2017,140(5):1186-1198.
- [20] JORDAN R C, LINGEN M W, PEREZ-ORDONEZ B, *et al.* Validation of methods for oropharyngeal cancer HPV status determination in US cooperative group trials [J]. *Am J Surg Pathol*, 2012,36(7):945-954.
- [21] COPELLI C, BIANCHI B, FERRARI S, *et al.* Malignant tumors of intraoral minor salivary glands[J]. *Oral Oncol*, 2008,44(7):658-663.
- [22] NAGLIATI M, BOLNER A, VANONI V, *et al.* Surgery and radiotherapy in the treatment of malignant parotid tumors: a retrospective multicenter study[J]. *Tumori*, 2009,95(4):442-448.
- [23] 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.
- [24] LIN V T G, NABELL L M, SPENCER S A, *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.
- [25] SUBBIAH V, WOLF J, KONDA B, *et al.* Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercetinib 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.
- [26] CHUNG C H, LI J, STEUER C E, *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.
- [27] MARABELLE A, LE D T, ASCIERTO P A, *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.
- [28] EPSTEIN J B, THARIAT J, BENSADOUN R J, *et al.* Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship[J]. *CA Cancer J Clin*, 2012,62(6):400-422.
- [29] SROUSSI H Y, EPSTEIN J B, BENSADOUN R J, *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[J]. *Cancer Med*, 2017,6(12):2918-2931.
- [30] 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.
- [31] SMITH D K, 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.
- [32] SIO T T, LE-RADEMACHER J G, LEENSTRA J L, *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[J]. *Jama*, 2019,321(15):1481-1490.
- [33] BAR AD V, WEINSTEIN G, DUTTA P R, *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.
- [34] YOU R, LIU Y P, HUANG P Y, *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.

(收稿日期:2023-05-16;修回日期:2023-08-20;编辑:王小菊)

(上接第 1411 页)

- [46] TANG Y, YIN H, ZHAO X, *et al.* High efficacy and safety of CD38 and BCMA bispecific CAR-T in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2022,41(1):2.
- [47] GOLUBOVSKAYA V, ZHOU H, LI F, *et al.* Novel CS1 CAR-T Cells and Bispecific CS1-BCMA CAR-T Cells Effectively Target Multiple Myeloma[J]. *Biomedicines*, 2021,9(10):1422.
- [48] ZAH E, NAM E, BHUVAN V, *et al.* Systematically optimized BCMA/CS1 bispecific CAR-T cells robustly control heterogeneous multiple myeloma [J]. *Nature Communications*, 2020,11(1):2283.
- [49] LI C, WANG X, WU Z, *et al.* Bispecific CS1-BCMA CAR-T cells are clinically active in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *HemaSphere*, 2022,6(S3):1667-1668.
- [50] FERNÁNDEZ DE LARREA C, STAEHR M, LOPEZ A V, *et al.* Defining an Optimal Dual-Targeted CAR T-cell Therapy Approach Simultaneously Targeting BCMA and GPRC5D to Prevent BCMA Escape-Driven Relapse in Multiple Myeloma[J]. *Blood Cancer Discovery*, 2020,1(2):146-154.

(收稿日期:2023-07-24;修回日期:2023-08-09;编辑:王小菊)