中国临床肿瘤学会（CSCO）
鼻咽癌诊疗指南 2020

GUIDELINES OF CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)

NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

中国临床肿瘤学会指南工作委员会 组织编写

人民卫生出版社

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

组　长　赫　捷　　李　进

副组长（以姓氏汉语拼音为序）

程　颖　　樊　嘉　　郭　军　　江泽飞

梁　军　　马　军　　秦叔逵　　王　洁

吴一龙　　徐瑞华　　于金明

中国临床肿瘤学会（CSCO）
鼻咽癌诊疗指南

2020

组　长

马　骏

副组长（以姓氏汉语拼音为序）

陈传本　陈晓钟　胡超苏　郎锦义　申良方　孙　颖　杨坤禹
易俊林　朱小东

秘书组（以姓氏汉语拼音为序）

陈雨沛　杜晓京　蒋　伟　刘　需　唐玲珑

专家组成员（以姓氏汉语拼音为序）（* 为执笔人）

陈传本　福建省肿瘤医院
陈明远 *　中山大学肿瘤防治中心
陈念永　四川大学华西医院
陈晓钟　中国科学院大学附属肿瘤医院 / 浙江省肿瘤医院

陈雨沛 * 中山大学肿瘤防治中心
杜晓京 中山大学肿瘤防治中心
方文峰 * 中山大学肿瘤防治中心
冯 梅 四川省肿瘤医院
高 劲 中国科学技术大学附属第一医院 / 安徽省肿瘤医院
何 侠 江苏省肿瘤医院
胡超苏 复旦大学附属肿瘤医院
胡德胜 湖北省肿瘤医院
胡广原 华中科技大学同济医学院附属同济医院
江 浩 蚌埠医学院第一附属医院
蒋 伟 * 桂林医学院附属医院
金 风 贵州省肿瘤医院
郎锦义 四川省肿瘤医院
李金高 江西省肿瘤医院

林少俊	福建省肿瘤医院
刘　需 *	中山大学肿瘤防治中心
刘秋芳	陕西省肿瘤医院
马　骏 *	中山大学肿瘤防治中心
马　林	中国人民解放军总医院第一医学中心
麦海强	中山大学肿瘤防治中心
秦继勇	云南省肿瘤医院
申良方	中南大学湘雅医院
孙　颖 *	中山大学肿瘤防治中心
唐玲珑	中山大学肿瘤防治中心
王佩国	天津市肿瘤医院
王仁生	广西医科大学第一附属医院
王若峥	新疆医科大学附属肿瘤医院
王孝深	复旦大学附属肿瘤医院

王　颖　　重庆大学附属肿瘤医院
吴　慧　　郑州大学附属肿瘤医院 / 河南省肿瘤医院
夏云飞　　中山大学肿瘤防治中心
肖绍文　　北京大学肿瘤医院
杨坤禹　　华中科技大学同济医学院附属协和医院
易俊林 *　中国医学科学院肿瘤医院
朱小东　　广西医科大学附属武鸣医院 / 广西医科大学附属肿瘤医院

基于循证医学证据、兼顾诊疗产品的可及性、吸收精准医学新进展，制定中国常见癌症的诊断和治疗指南，是中国临床肿瘤学会（CSCO）的基本任务之一。近年来，临床诊疗指南的制定出现新的趋向，即基于诊疗资源的可及性，这尤其适合发展中国家或地区差异性显著的国家和地区。中国是幅员辽阔，地区经济和学术发展不平衡的发展中国家，CSCO 指南需要兼顾地区发展差异、药物和诊疗手段的可及性以及肿瘤治疗的社会价值三个方面。因此，CSCO 指南的制定，要求每一个临床问题的诊疗意见，需根据循证医学证据和专家共识度形成证据级别，同时结合产品的可及性和效价比形成推荐等级。证据级别高、可及性好的方案，作为Ⅰ级推荐；证据级别较高、专家共识度稍低，或可及性较差的方案，作为Ⅱ级推荐；临床实用，但证据等级不高的，作为Ⅲ级推荐。CSCO 指南主要基于国内外临床研究成果和 CSCO 专家意见，确定推荐等级，便于大家在临床实践中参考使用。CSCO 指南工作委员会相信，基于证据、兼顾可及、结合意见的指南，更适合我国的临床实际。我们期待得到大家宝贵的反馈意见，并将在更新时认真考虑、积极采纳合理建议，保持 CSCO 指南的科学性、公正性和时效性。

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

CSCO 诊疗指南证据类别 / 1
CSCO 诊疗指南推荐等级 / 2
1 鼻咽癌诊疗总则 / 3
鼻咽癌的 MDT 诊疗模式 / 4
2 鼻咽癌的诊断原则 / 7
2.1 影像诊断 / 8
2.2 病理学与分子诊断 / 12
2.3 分期 / 15
3 早期和局部晚期鼻咽癌的治疗原则 / 19
3.1 治疗模式 / 20
3.2 化疗方案 / 21
4 复发转移性鼻咽癌的治疗 / 45
5 随访 / 59

CSCO 诊疗指南证据类别

证据特征			CSCO 专家共识度
类别	水平	来源	
1A	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照临床研究	一致共识（支持意见≥ 80%）
1B	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照临床研究	基本一致共识，但争议小（支持意见 60%~80%）
2A	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 – 对照研究	一致共识（支持意见≥ 80%）
2B	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 – 对照研究	基本一致共识，但争议小（支持意见 60%~80%）
3	低	非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点	无共识，且争议大（支持意见 <60%）

CSCO 诊疗指南推荐等级

推荐等级	标准
Ⅰ级推荐	**1A 类证据和部分 2A 类证据** 一般情况下，CSCO 指南将 1A 类证据和部分专家共识度高且在中国可及性好的 2A 类证据作为Ⅰ级推荐。具体来说，CSCO 指南Ⅰ级推荐具有如下特征：可及性好的普适性诊治措施（包括适应证明确），肿瘤治疗价值相对稳定，基本为国家医保所收录；Ⅰ级推荐的确定，不因商业医疗保险而改变，主要考虑的因素是患者的明确获益性
Ⅱ级推荐	**1B 类证据和部分 2A 类证据** 一般情况下，CSCO 指南将 1B 类证据和部分专家共识度稍低或在中国可及性不太好的 2A 类证据作为Ⅱ级推荐。具体来说，CSCO 指南Ⅱ级推荐具有如下特征：在国际或国内已有随机对照的多中心研究提供的高级别证据，但是可及性差或者效价比低，已超出平民经济承受能力的药物或治疗措施；对于获益明显但价格昂贵的措施，以肿瘤治疗价值为主要考虑因素，也可以作为Ⅱ级推荐
Ⅲ级推荐	**2B 类证据和 3 类证据** 对于正在探索的诊治手段，虽然缺乏强有力的循证医学证据，但是专家组具有一致共识的，可以作为Ⅲ级推荐供医疗人员参考
不推荐 / 反对	对于已有充分证据证明不能使患者获益的，甚至导致患者伤害的药物或者医疗技术，专家组具有一致共识的，应写明“专家不推荐”或者必要时“反对”。可以是任何类别等级的证据

1　鼻咽癌诊疗总则

鼻咽癌的 MDT 诊疗模式

内容	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
MDT 学科构成	放疗科； 肿瘤内科； 放射诊断科； 外科：头颈外科、耳鼻喉科	病理科； 核医学科； 营养科； 生物治疗 / 免疫治疗科； 心理科	
MDT 讨论对象	局部晚期及复发 / 转移鼻咽癌患者，出现严重放疗并发症（鼻咽坏死，放射性脑病等）鼻咽癌患者	需要评判局部根治性治疗手段利弊的鼻咽癌患者	
MDT 日常活动	固定学科 / 固定专家； 固定时间； 固定场所； 固定设备（投影仪、信息系统）	根据具体情况设置	

【注释】

鼻咽癌的诊治应特别重视多学科团队（multidisciplinary team，MDT）的作用，特别是对于局部晚期及晚期鼻咽癌患者，MDT 原则应该贯穿治疗全程。

MDT 是由多学科资深专家以共同讨论的方式为患者制订个体化诊疗方案的过程。在鼻咽癌 MDT 模式中，患者在治疗前由以上多个学科专家组成的专家团队共同分析患者的临床表现、影像、病理和分子生物学资料，对患者的一般状况、基础疾病、病理诊断、分期 / 侵犯范围、发展趋向和预后做出全面的评估，并根据当前的国内外诊疗规范 / 指南或循证医学证据，结合现有的治疗手段，共同制订科学、合理、规范的整体治疗策略。在治疗过程中根据患者机体状况的变化、肿瘤的反应而适时调整治疗方案。

MDT 团队应最大限度减少患者的误诊及误治，缩短患者诊断和治疗的等待时间，增加治疗方案的可选择性，制订最佳治疗策略，改善患者预后和生活质量。

2　鼻咽癌的诊断原则

2.1 影像诊断

内容	Ⅰ级专家推荐	Ⅱ级专家推荐	Ⅲ级推荐
影像诊断	鼻咽 + 颈部增强 MRI	鼻咽 + 颈部增强 CT（针对有 MRI 检查禁忌证患者）；PET-CT	
影像分期	鼻咽 + 颈部增强 MRI； 胸部增强 / 平扫 CT； 腹部 B 超或上腹部增强 / 平扫 CT； 全身骨扫描； PET-CT（高远处转移风险与复发鼻咽癌）	鼻咽 + 颈部增强 CT（针对有 MRI 检查禁忌证患者）； 胸部 X 线片	

【注释】

鼻咽癌是常见的头颈部恶性肿瘤之一，在我国南方尤为高发，年发生率为（30~80）/10 万人[1]。最常见的病理类型为非角化性癌，与 EB 病毒高度相关，腌制食品和遗传等也可能导致鼻咽癌[2, 3]。

原发灶的增强 MRI 是诊断鼻咽癌的首要手段，其软组织分辨率较 CT 显著提高，同时具有多种显像参数，尤其适合原发于鼻咽的肿瘤，并且对于颅底和神经的显示能力出色。MRI 能更好地识别早期原发肿瘤以及深层肿瘤浸润[4]。MRI 的缺点在于费时和价格相对昂贵，不适合具有金属植入以及患有幽闭综合征的患者。CT 较 MRI 具有简便、快速和普及性好的优点，其缺点是具有一定的放射性辐射，并且不适合碘过敏或肾功能严重不全的患者。颈部是鼻咽癌最常见的淋巴结转移区域，颈部增强 MRI 是标准的分期手段。颈部增强 CT 作为次选手段，对于特征性的淋巴结坏死具有良好的分辨能力。骨、肺部、肝脏是鼻咽癌常见的远处转移部位，全身骨扫描、胸部 CT、上腹部 CT 或腹部超声是标准的分期手段。

PET-CT 主要采用 ^{18}F-FDG 作为示踪剂，在鼻咽癌的诊断中进行了广泛的研究[5-7]。对于原发病灶，由于 PET-CT 通常结合低剂量平扫 CT，因此其分辨率不如增强 CT，并且具有一定的假阳性和假阴性。而对于颈部淋巴结和远处转移，许多研究提示 PET-CT 优于常规的诊断手段（如全身骨扫描、胸部 CT、腹部超声等），且在颈部小淋巴结转移与否的诊断上尤为有优势[5-7]。对于高远处转移风险（如Ⅲ/Ⅳ期，N3 等）及复发鼻咽癌患者，可考虑在治疗前进行 PET-CT 检查。

鼻咽癌的原发灶诊断主要依赖于鼻咽镜下肿块活检，而淋巴结穿刺或活检仅作为鼻咽镜下肿块活检阴性的诊断手段，有助于增加诊断成功率并且有可能发现第二原发肿瘤。

参考文献

[1] CHEN YP, CHAN ATC, LE QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet, 2019, 394 (10192) : 64-80.

[2] GUO X, JOHNSON, RCC DENG H, et al. Evaluation of nonviral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in a high-risk population of Southern China. Int J Cancer, 2009, 124 (12) : 2942-2947.

[3] CHANG ET, LIU Z, HILDESHEIM A, et al. Active and passive smoking and risk of nasopharyngeal carcinoma: A population-based case-control study in southern China. Am J Epidemiol, 2017, 185 (12) : 1272-1280.

[4] LIAO XB, MAO YP, LIU LZ, et al. How does magnetic resonance imaging influence staging according to AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma compared with computed tomography ? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 72 (5) : 1368-1377.

[5] CHEN WS, LI JJ, HONG L, et al. Comparison of MRI, CT and 18F-FDG PET-CT in the diagnosis of local and metastatic of nasopharyngeal carcinomas: an updated meta analysis of clinical studies. Am J Transl Res, 2016, 8 (11) : 4532-4547.

[6] CHUA ML, ONG SC, WEE JT, et al. Comparison of 4 modalities for distant metastasis staging in endemic nasopharyngeal carcinoma. Head Neck, 2009, 31 (3) : 346-354.

[7] PENG H, CHEN L, TANG LL, et al. Significant value of (18) F-FDG-PET-CT in diagnosing small cervical lymph node metastases in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. Chin J Cancer, 2017, 36 (1) : 95.

2.2 病理学与分子诊断

内容	Ⅰ级专家推荐	Ⅱ级专家推荐	Ⅲ级推荐
获取组织或细胞学技术	鼻咽镜下肿块活检	颈部淋巴结穿刺或活检（无法从鼻咽取得活检的患者）； 难以鉴别的远处转移灶（如软组织肿块）穿刺或活检	
形态学	根据组织形态学明确鼻咽角化性鳞癌、非角化性癌和基底样鳞状细胞癌		
分子诊断	免疫组化 / 原位杂交：对于形态学不典型的病例，根据免疫组化或原位杂交（如 EBER）结果鉴别诊断是否鼻咽癌； 外周血 EBV 抗体与 EBV DNA：血清 EBV 抗体与血浆 EBV DNA 拷贝数可协助鼻咽癌的诊断		

【注释】

1962年，梁伯强[1]首先在国际上提出鼻咽癌病理组织学分类，将鼻咽癌病理组织学分为未分化、低分化及高分化3大类，其中未分化癌即多形细胞癌；低分化癌包括大圆形细胞癌、梭形细胞癌和鳞状细胞癌Ⅲ级（相当于低分化鳞癌）；高分化癌包括鳞状细胞癌Ⅱ级、基底细胞型和柱状细胞癌（腺癌）。此后，国内及世界卫生组织（WHO）多次提出及修改鼻咽癌病理分类，目前国际沿用的是WHO第三版分期（2003年）：角化性鳞状细胞癌、非角化性癌、基底样鳞状细胞癌3大类。其中非角化性癌在中国占绝大多数，可以进一步细分为分化型及未分化型非角化性癌[2]。明确的病理分类对于分期诊断和治疗选择至关重要[3]。然而，目前的病理分类并不能有效地区分患者的预后[2]。目前各指南也尚不建议根据病理检测结果决定后续个体化的治疗策略[4]。对于鼻咽癌患者，外周血EBV抗体与EBV DNA拷贝数若为阳性[5, 6]，可协助鼻咽癌的诊断。最新的一项前瞻性整群随机对照的筛查研究发现，基于VCA/IgA和EBNA1/IgA两个EB病毒抗体的组合可将鼻咽癌的早期诊断率提高3倍（21%~79%），并降低死亡风险88%[5]；另一项前瞻性筛查研究发现，血浆EBV DNA拷贝数对于鼻咽癌诊断的敏感性和特异性分别高达97.1%及98.6%，与历史对照相比（20%），71%的患者诊断时仅为Ⅰ~Ⅱ期，降低了死亡风险[6]。需注意：若这些分子指标检测均为阴性，也不能排除鼻咽癌的可能[7]。

参考文献

[1] LIANG PC, CHEN CS, CHU CC, et al. The histopathological classification, biologic characteristics and histogenesis of nasopharyngeal carcinomas. Chin Med J, 1962, 81: 629-658.

[2] WANG HY, CHANG YL, TO KF, et al. A new prognostic histopathologic classification of nasopharyngeal carcinoma. Cancer Communications, 2016, 35 (6) : 294-309.

[3] HELLIWELL TR, GILES TE. Pathological aspects of the assessment of head and neck cancers: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol, 2016, 130 (S2) : S59-S65.

[4] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines: head and neck cancers version 3, 2019. Ft. Washington, PA: NCCN, 2019.

[5] JI MF, SHENG W, CHENG WM, et al. Incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma: interim analysis of a cluster randomized controlled screening trial (PRO-NPC-001) in southern China. Ann Oncol, 2019, 30 (10) : 1630-1637.

[6] CHAN KCA, WOO JKS, KING A, et al. Analysis of plasma epstein-barr virus DNA to screen for nasopharyngeal cancer. N Engl J Med, 2017, 377 (6) : 513-522.

[7] CHEN YP, CHAN ATC, LE QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet, 2019, 394 (10192) : 64-80.

2.3 分期

本指南采用 UICC/AJCC TNM 分期系统（第 8 版）[1]。

原发肿瘤（T）

Tx 原发肿瘤无法评价

T0 无原发肿瘤证据，但具有 EBV 阳性的颈部淋巴结累及

Tis 原位癌

T1 肿瘤局限于鼻咽、或侵犯口咽和 / 或鼻腔，无咽旁间隙累及

T2 肿瘤侵犯咽旁间隙和 / 或邻近软组织累及（翼内肌、翼外肌、椎前肌）

T3 肿瘤侵犯颅底骨质、颈椎、翼状结构和 / 或鼻旁窦

T4 肿瘤侵犯颅内，累及颅神经、下咽、眼眶、腮腺和 / 或广泛的软组织区域浸润并超过翼外肌外侧缘

区域淋巴结（N）

Nx 区域淋巴结无法评价

N0 无区域淋巴结转移

N1 单侧颈部淋巴结转移，和 / 或单侧或双侧咽后淋巴结转移，最大径≤ 6cm，环状软骨尾侧缘以上水平

N2　双侧颈部淋巴结转移，最大径≤ 6cm，环状软骨尾侧缘以上水平

N3　单侧或双侧颈部淋巴结转移，最大径 >6cm，和 / 或侵犯环状软骨尾侧缘以下水平

远处转移（M）

M0　无远处转移

M1　有远处转移

总体分期

	T	N	M
0 期	Tis	N0	M0
Ⅰ期	T1	N0	M0
Ⅱ期	T0-1	N1	M0
	T2	N0-1	M0
Ⅲ期	T0-2	N2	M0
	T3	N0-2	M0
ⅣA 期	T4	N0-2	M0
	任何 T	N3	M0
ⅣB 期	任何 T	任何 N	M1

【注释】

目前鼻咽癌临床分期主要采用 UICC/AJCC TNM 分期系统。有研究表明，血浆 EBV DNA 结合 TNM 分期可进一步提高对鼻咽癌患者预后的预测效能[2]，有条件检测的中心可结合 UICC/AJCC TNM 分期与血浆 EBV DNA 拷贝数共同判断患者疾病严重程度。

参考文献

[1] AMIN MB, EDGE SB, GREENE FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer, 2017.

[2] GUO R, TANG LL, MAO YP, et al, eds. Proposed modifications and incorporation of plasma Epstein-Barr virus DNA improve the TNM staging system for Epstein-Barr virus-related nasopharyngeal carcinoma. Cancer, 2019, 125 (1) : 79-89.

3　早期和局部晚期鼻咽癌的治疗原则

3.1 治疗模式

分期	Ⅰ级专家推荐	Ⅱ级专家推荐	Ⅲ级专家推荐
T1N0	单纯放疗[1]（2A 类证据）		
T1N1/T2N0-1	同期放化疗[2，3]（2A 类证据）	单纯放疗[1]（2A 类证据）	
T1-2N2-3/ T3-4 任何 N	诱导化疗 + 同期放化疗[4-8] （1A 类证据）	同期放化疗 + 辅助化疗[9-11] （1B 类证据） 同期放化疗[9-13]（2A 类证据）	

3.2 化疗方案

化疗模式	Ⅰ级专家推荐	Ⅱ级专家推荐	Ⅲ级专家推荐
诱导化疗	多西他赛 + 顺铂 +5-FU[4, 5] （1A 类证据） 吉西他滨 + 顺铂[6] （1A 类证据） 多西他赛 + 顺铂[8] （2A 类证据）	顺铂 +5-FU[7] （1B 类证据） 顺铂 + 卡培他滨[14] （1B 类证据）	Ⅰ / Ⅱ级推荐诱导化疗方案 + 西妥昔单抗 / 尼妥珠单抗[15] （2B 类证据）
同期化疗	顺铂[9-13]（1A 类证据）	奈达铂[16]（1B 类证据） 奥沙利铂[17, 18] （1B 类证据） 卡铂[19]（2A 类证据）	Ⅰ / Ⅱ级推荐同期化疗方案 + 西妥昔单抗 / 尼妥珠单抗[20] （2B 类证据） 西妥昔单抗 / 尼妥珠单抗[21] （2B 类证据）
辅助化疗	顺铂 +5-FU[9-11] （1A 类证据）	顺铂 + 卡培他滨[14] （1B 类证据） 吉西他滨 + 顺铂[22] （2A 类证据）	卡培他滨[23]（2B 类证据） 替加氟[23]（2B 类证据） 优福定[24]（2B 类证据） 替吉奥[25]（2B 类证据）

【注释】

放疗是鼻咽癌的主要治疗手段，Ⅰ期鼻咽癌（T1N0）患者应采用单纯放疗[1]。患者于放疗前应进行饮食、言语和口腔的评估。鼻咽癌患者放疗总剂量通常为66~70Gy(鼻咽原发灶和转移淋巴结)和54~60Gy（CTV，临床靶区），单次剂量为1.8~2.2Gy。放疗计划应至少采取三维适形，强烈推荐调强放疗（IMRT）。鼻咽癌的IMRT其体位固定主要有以下几种：头颈肩热塑膜＋传统标准头枕固定、头颈肩热塑膜＋水活化枕固定、头颈肩热塑膜＋传统靶型真空垫固定、头颈肩热塑膜＋发泡胶个体化适形固定，其中发泡胶固定适形度和精确度更为理想，可做到高度个体化适形[26]。另外，也可以在以上固定方式基础上再加上口腔支架咬合器，口腔支架的使用可以减轻口腔反应、保护味觉，且能减少头颈部的摆位误差，更好地控制下颌的仰度。

鼻咽癌IMRT靶区中原发灶的CTV的范围主要基于鼻咽癌的局部进展规律[27，28]，可分为高、中、低风险区，而目前对于CTV及重要危及器官（OAR）的范围尚无完全统一的标准，因此以两篇发表于*Radiother Oncol*的国际专家共识为例供参考[29，30]（表1，表2），国内各中心可根据实际情况进行调整，整体上该推荐在临床实践中具有较好的效果[31]。颈部淋巴结的CTV范围主要基于淋巴结的转移规律：鼻咽癌颈部淋巴结常见遵循从上到下同侧循序转移，跳跃转移少[31]。对于颈部淋巴结阴性的患者（包括N0及仅咽后淋巴结转移的患者），预防照射范围为咽后、Ⅱ～Ⅲ、Ⅴa区[32-35]；对于N1患者，颈部淋巴结阴性侧预防照射范围为咽后、Ⅱ～Ⅲ、Ⅴa区，阳性侧为全颈预防照射[36-37]。Ⅰa区一般不需要预防照射，Ⅰb区主要在如下高危人群患者预防照射：

颌下腺受累，或疾病累及以Ⅰb区为首站淋巴结引流区的解剖结构（口腔、鼻腔前半部分），或Ⅱ区淋巴结受侵伴有包膜外侵犯，或Ⅱ区淋巴结最大径超过2cm[31，38]。总体而言，鼻咽癌靶区结构较为复杂，基于深度学习算法的自动靶区勾画系统的建立可有助于提高靶区勾画的准确性、一致性和医师的效率[39]。

表 1　鼻咽癌 CTV 勾画范围

	范围 / 剂量
原发灶 CTV	
高危 CTVp1（70Gy）	GTVp+5mm（包括整个鼻咽腔） 邻近重要 OAR 时，距离可缩小至 1mm
中危 CTVp2（60Gy）	GTVp+10mm 邻近重要 OAR 时，距离可缩小至 2mm
鼻腔：后部	离后鼻孔至少 5mm
上颌窦：后部	距离后壁至少 5mm
后筛窦	包括犁骨
颅底	包括卵圆孔、圆孔、破裂孔和岩尖
海绵窦	如 T 分期为 T3-4（仅包括患侧）
翼状窝	全部包括

鼻咽癌 CTV 勾画范围（续表）

	范围 / 剂量
咽旁间隙	全部
蝶窦	T1-2：下 1/2；T3-4：全部
斜坡	若无受侵：前 1/3；若受侵：全部
颈部淋巴引流区 CTV	
高危 CTVn1（70Gy）	CTVn1+5mm（若有包膜外侵，则考虑为 10mm）
中危 CTVn2（60Gy）	CTVn1+10mm
咽后、Ⅱ～Ⅲ、Ⅴa 区	双侧全部包括，在同侧应比所侵犯区域低至少一区
Ⅶb 区	专家建议将Ⅱ区淋巴结的上界向上延伸，到达颅底层面，覆盖茎突后间隙，以包括茎突后淋巴结

鼻咽癌 CTV 勾画范围（续表）

	范围 / 剂量
Ⅰb	颌下腺受累，或 疾病累及以Ⅰb 区为首站淋巴结引流区的解剖结构（口腔、鼻腔前半部分），或 Ⅱ区淋巴结受侵伴有包膜外侵犯，或 Ⅱ区淋巴结受累，最大径超过 2cm，不伴包膜外受侵
低危 CTVn3（50Gy）	
Ⅳ区和Ⅴb 区至锁骨	若同侧颈部淋巴结没有受累，可以不照射Ⅳ和Ⅴb 区； 相应的，若有颈部淋巴结受累，同侧Ⅳ和Ⅴb 区需要进行预防照射

表 2　鼻咽癌重要 OARs 的解剖边界

器官	上界	下界	前界	后界	外界	内界
颞下颌关节	关节腔消失	下颌头出现下颌颈成 C 形弯曲的上一层面	颞骨关节结节前缘、咀嚼肌后缘（包括下颌骨的髁突）	包括颞骨的关节窝表面	下颌骨髁突外侧、关节窝的表面	
脑干	视束、大脑后动脉	枕骨大孔	桥前池或基底动脉后缘	中脑水管或第四脑室前缘	大脑后动脉、小脑下前动脉、小脑脚	
视交叉	向上 1~2 层	垂体或鞍上池	视神经孔	漏斗	颈内动脉或大脑中动脉	
舌	硬腭下缘或软腭	二腹肌前腹	下颌骨后缘或游离	软腭、口咽、扁桃体、舌骨	下颌骨或下牙槽内侧	

鼻咽癌重要 OARs 的解剖边界（续表）

器官	上界	下界	前界	后界	外界	内界
颌下腺	翼内肌下缘或 C3 水平	下颌下三角（下颌下三角由下颌体下缘、二腹肌前后缘所围成）脂肪间隙出现的层面	下颌舌骨肌和舌骨舌肌的外侧	咽旁间隙、颈部血管和二腹肌前腹、胸锁乳突肌	下颌支、皮下脂肪或颈阔肌	颈部血管、上中咽缩肌、舌骨、二腹肌前腹、下颌舌骨肌、舌骨舌肌
甲状腺	梨状窝下缘或甲状软骨的中点	第 5~7 椎体	胸骨舌骨肌或胸锁乳突肌	颈部血管或颈长肌	颈部血管或胸锁乳突肌	甲状软骨或环状软骨或食管或咽缩肌

鼻咽癌重要 OARs 的解剖边界（续表）

器官	上界	下界	前界	后界	外界	内界
视神经	上直肌以下	下直肌以上	眼球中心的后缘	视神经管		
颞叶	大脑外侧裂的上缘	中颅窝底	颞骨和大脑外侧裂、蝶骨大翼	颞骨岩部和小脑幕、枕前切迹：自枕叶后端向前约 4cm 处	颞骨	海绵窦、蝶窦、蝶鞍、大脑外侧裂（包括海马旁回、海马和钩）
腮腺	外耳道，乳突	下颌下间隙的后缘出现	咬肌、下颌骨后缘、翼内肌	胸锁乳突肌前腹、二腹肌后腹外侧、乳突	下颌间隙、颈阔肌	二腹肌后腹、茎突、咽旁间隙、胸锁乳突肌

鼻咽癌重要 OARs 的解剖边界（续表）

器官	上界	下界	前界	后界	外界	内界
脊髓	枕骨大孔或小脑消失的一层		锁骨头下 2cm		不包括蛛网膜下隙	
内耳	分别勾画耳蜗和 IAC（internal auditory canal）					
中耳	分别勾画鼓室和 ET（eustachian tube）骨部					
眼	确保视网膜被完全勾画					
晶体	晶体和周围玻璃体的边界清晰					
下颌骨	下颌骨应该作为一个 OAR，不应分为左右					
垂体	位于垂体蝶鞍内确保勾画完全，在以 3mm 为层厚的 CT 扫描上可见于 1~2 层					

对于Ⅱ期鼻咽癌（T1N1/T2N0-1）患者，在根治性放疗的基础上是否加用同期化疗存在较大争议。虽然一项前瞻性随机研究同期化疗可改善Ⅱ期鼻咽癌患者的无局部复发生存率和总生存率，然而此临床研究放疗采用二维照射技术，并且疾病分期并未采用国际标准的 UICC/AJCC 分期[2, 3]。多项回顾性研究显示，采用 IMRT 技术的单纯放疗对于中期鼻咽癌具有很好的治疗效果，但其中 T2N1 的患者具有较高的远处转移发生率，提示似乎更应该联合同期化疗[40-41]。因此，目前认为对于具有预后不良因素的Ⅱ期鼻咽癌患者（如淋巴结包膜外侵、液化坏死、治疗前血浆 EBV DNA 较高等），同期放化疗仍然是首选。

对于适宜使用顺铂的患者，同期化疗可选方案包括单次方案（100mg/m^2，每 3 周一次，连续 3 次）或者每周方案（40mg/m^2，每周一次）[9-13]。推荐同期化疗期间顺铂的累积剂量达到 200mg/m^2[42]。对于不适宜使用顺铂的患者，如患者年龄 >70 岁、PS>2、肾功能不全（肌酐清除率 <50ml/min）或具有 >1 级的神经病变等[43]，可选方案包括卡铂（100mg/m^2，每周一次，连续 6 次）、奈达铂（100mg/m^2，每 3 周一次，连续 3 次）和奥沙利铂（70mg/m^2，每周一次，连续 6 次）[16-19]。在同期化疗的基础上联合西妥昔单抗或尼妥珠单抗或可提高患者疗效[20]，而对于不适宜接受化疗的患者，放疗联合西妥昔单抗或尼妥珠单抗是可选方案[21]，但均缺乏随机对照研究的证据。

对于局部晚期鼻咽癌（T1-2N2-3/T3-4 任何 N）患者，目前认为诱导化疗后序贯同期放化疗较能给患者带来生存获益[4-8]。诱导化疗具有耐受性较好、缩小肿瘤照射体积、更好地保护脑干等重要器官及早期根除微转移等优点。一项个体数据合并分析提示诱导化疗可通过降低局部晚期

鼻咽癌患者的远处转移风险而带来总生存获益[44]。2009 年，一项 2 期随机对照研究比较了诱导化疗（TP 方案：多西他赛 75mg/m^2；顺铂 75mg/m^2；每 3 周一次，连续 2 次）联合同期放化疗（同期化疗采用顺铂 40mg/m^2 每周方案，连续 7 次）与单纯同期放化疗之间的疗效差异，首次证实同期放化疗前使用诱导化疗可以提高患者的总生存[8]。之后，一项纳入Ⅲ～Ⅳ期鼻咽癌（排除 T3-N0）的大型随机对照研究显示，同期放化疗（放疗采用 IMRT，同期化疗采用顺铂 100mg/m^2 每 3 周方案，连续 3 次）前使用 3 个周期改良的 TPF 方案（多西他赛 60mg/m^2；顺铂 60mg/m^2；5-FU 600mg/m^2，第 1~5 天；每 3 周一次，连续 3 次），能够显著提高患者的总生存、无远处转移生存及无瘤生存[4，5]。另外一项入排标准相同、同期化疗方案相同、放疗技术亦采用 IMRT 的随机对照临床研究显示，在同期放化疗前联合 3 个周期 GP 方案（吉西他滨 1g/m^2，第 1、8 天；顺铂 80mg/m^2；每 3 周一次，连续 3 次）诱导化疗，亦可提高总生存、无远处转移生存及无瘤生存[6]。在一项放疗采用二维技术或 IMRT 的随机对照临床研究中，2 个周期 PF 方案（顺铂 80mg/m^2；5-FU 800mg/m^2，第 1~5 天；每 3 周一次，连续 3 次）可显著提高生存率[7]。有研究表明，在诱导化疗期间动态检测血浆 EBV DNA 可及时预测患者对化疗的敏感性，适时调整诱导化疗方案或疗程数[36]。

同期放化疗后序贯辅助化疗是局晚期鼻咽癌的另一种可选治疗模式，常用的方案为 PF 方案：顺铂（80~100mg/m^2）联合 5-FU（800~1 000mg/m^2，第 1~4/5 天；每 4 周一次，连续 3 次）[45，46]，但以往研究提示由于放疗的毒性，导致顺应性（依从性）并不理想。虽然早期的随机研究提示这一模式相较单纯放疗能够改善总生存，但并不能排除获益主要来自于同期放化疗[9-11]。随后的设

计良好的随机研究和荟萃分析显示，对于局部区域晚期患者，在同期放化疗的基础上联合辅助化疗并没有改善疗效，反而增加了近期毒性[47-49]。另外，亦有前瞻性随机对照临床研究显示，根治性放化疗后外周血 EBV DNA 残留患者并不能够从 GP 方案的辅助化疗中获益[22]。因此，采用传统化疗方案的辅助化疗在鼻咽癌中的应用存在较大争议，适宜人群需进一步探索。目前有回顾性研究表明氟尿嘧啶类口服化疗药辅助化疗耐受性好，且可给患者带来生存获益，可能更为适合接受根治性放疗后的患者[23-25]，而节拍化疗或免疫检查点抑制剂等辅助化疗模式的疗效也有待进一步的试验证实。

对于鼻咽癌患者放疗过程中的急性不良反应，最常见的包括有皮肤反应和口腔黏膜反应。皮肤反应主要表现为照射部位皮肤出现红斑、色素沉着、脱发，或表皮浮起、水泡、破溃，常用的预防和处理措施有[50，51]：①患者放疗期间保持局部皮肤清洁、干燥，照射野皮肤不宜用粗毛巾、肥皂擦洗，清洁面部时水温不宜过高，外出时戴帽子避免阳光直晒。②照射野有脱皮时，切勿用手撕剥，让其自行脱落。③若出现湿性反应，照射野皮肤可外用放肤膏等促进损伤修复。④照射野局部皮肤暴露，保持清洁，忌用乙醇、碘酒、胶布等；若合并感染，需及时使用抗生素。放射性口腔黏膜反应常见口腔黏膜出现红、肿、疼痛、破溃，随着照射累积剂量不断增加。由于腮腺、唾液腺均在照射范围内，故放疗后腮腺及唾液腺功能受抑制，口腔内的唾液分泌减少，常有口干等症状。常用的预防和处理措施有[50，52]：①随身携带饮水瓶，保持口腔湿润，可饮用金银花、麦冬茶。②自配淡盐水漱口，可使用沐舒坦、地塞米松等配成漱口水，也可使用重组人表皮生长因子外用溶液、复方维生素 B_{12} 溶液等。为预防真菌感染，可使用碳酸氢钠溶液。③早晚使用软毛

牙刷及含氟牙膏刷牙，饭后及睡前多含漱，且需常做张口叩齿运动，使口腔黏膜皱壁处充分进行气体交换，破坏厌氧菌的生长环境，防止口腔继发感染。④进食清淡、易消化的流食及半流食等，同时予以高蛋白质、富含维生素的食物，避免食用辛辣食物。⑤若疼痛较为严重，可根据疼痛等级相应采用非甾体抗炎药、弱阿片类药物、强阿片类药物等对症处理。溃疡严重或感染时，可使用抗生素，若真菌感染严重，可使用大扶康等抗真菌药物。建议采用咽拭子培养及细菌药敏试验明确感染菌。

参考文献

[1] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines: head and neck cancers version 3, 2019. Ft. Washington, PA: NCCN, 2019.

[2] CHEN QY, WEN YF, GUO L, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage Ⅱ nasopharyngeal carcinoma: phase Ⅲ randomized trial. J Natl Cancer Inst, 2011, 103 (23) : 1761-1770.

[3] LI XY, CHEN QY, SUN XS, et al. Ten-year outcomes of survival and toxicity for a phase Ⅲ randomised trial of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in stage Ⅱ nasopharyngeal carcinoma. Eur J Cancer, 2019, 110: 24-31.

[4] SUN Y, LI WF, CHEN NY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre, randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2016, 17 (11) : 1509-1520.

[5] LI WF, CHEN NY, ZHANG N, et al. Concurrent chemoradiotherapy with/without induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of phase 3 randomized controlled trial. Int J Cancer, 2019, 145 (1) : 295-305.

[6] ZHANG Y, CHEN L, HU GQ, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. N Engl J Med, 2019, 381 (12) : 1124-1135.

[7] YANG Q, CAO SM, GUO L, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase Ⅲ multicentre randomised controlled trial. Eur J Cancer, 2019, 119: 87-96.

[8] 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 (2) : 242-249.

[9] AL-SARRAF M, LEBLANC M, GIRI PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in

patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase Ⅲ randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol, 1998, 16 (4) : 1310-1317.

[10] LEE AW, TUNG SY, CHUA DT, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. J Natl Cancer Inst, 2010, 102 (15) : 1188-1198.

[11] 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 (27) : 6730-6738.

[12] CHAN AT, TEO PM, NGAN RK, et al. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase Ⅲ randomized trial. J Clin Oncol, 2002, 20 (8) : 2038-2044.

[13] 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 (7) : 536-539.

[14] LEE AW, NGAN RK, TUNG SY, et al. Preliminary results of trial NPC-0501 evaluating the

therapeutic gain by changing from concurrent-adjuvant to induction-concurrent chemoradiotherapy, changing from fluorouracil to capecitabine, and changing from conventional to accelerated radiotherapy fractionation in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Cancer, 2015, 121 (8) : 1328-1338.

[15] PENG H, TANG LL, LIU X, et al. Anti-epidermal growth factor receptor therapy concurrently with induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Cancer Sci, 2018, 109 (5) : 1609-1616.

[16] TANG LQ, CHEN DP, GUO L, et al. Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin versus cisplatin in stage Ⅱ - ⅣB nasopharyngeal carcinoma: an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2018, 19 (4) : 461-473.

[17] ZHANG L, ZHAO C, PENG PJ, et al. Phase Ⅲ study comparing standard radiotherapy with or without weekly oxaliplatin in treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: preliminary results. J Clin Oncol, 2005, 23 (33) : 8461-8468.

[18] WU X, HUANG PY, PENG PJ, et al. Long-term follow-up of a phase Ⅱ study comparing radiotherapy with or without weekly oxaliplatin for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol, 2013, 24 (8) : 2131-2136.

[19] 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 (9) : 1399-1406.

[20] YOU R, HUA YJ, LIU YP, et al. Concurrent chemoradiotherapy with or without anti-EGFR-targeted treatment for stage Ⅱ - Ⅳb nasopharyngeal carcinoma: retrospective analysis with a large cohort and long follow-up. Theranostics, 2017, 7 (8) : 2314-2324.

[21] YOU R, SUN R, HUA YJ, et al. Cetuximab or nimotuzumab plus intensity-modulated radiotherapy versus cisplatin plus intensity-modulated radiotherapy for stage Ⅱ - Ⅳb nasopharyngeal carcinoma. Int J Cancer, 2017, 141 (6) : 1265-1276.

[22] 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, 36 (31) : 3091-3100.

[23] CHEN YP, CHAN ATC, LE QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet, 2019, 394 (10192) : 64-80.

[24] LIU YC, WANG WY, TWU CW, et al. Prognostic impact of adjuvant chemotherapy in high-risk nasopharyngeal carcinoma patients. Oral Oncol, 2017, 64: 15-21.

[25] ZONG J, XU H, CHEN B, et al. Maintenance chemotherapy using S-1 following definitive chemora-

diotherapy in patients with N3 nasopharyngeal carcinoma. Radiat Oncol, 2019, 14 (1) : 182.

[26] 许森奎 , 姚文燕 , 胡江 , 等 . 鼻咽癌发泡胶个体化塑形与标准化头枕放疗体位固定精确度比较 . 中华放射肿瘤学杂志 , 2015, 24 (2) : 196-199.

[27] LIANG SB, SUN Y, LIU LZ, et al. Extension of local disease in nasopharyngeal carcinoma detected by magnetic resonance imaging: improvement of clinical target volume delineation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 75 (3) : 742-750.

[28] LIN L, LU Y, WANG XJ, et al. Delineation of neck clinical target volume specific to nasopharyngeal carcinoma based on lymph node distribution and the international consensus guidelines. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018, 100 (4) : 891-902.

[29] 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.

[30] SUN Y, YU XL, LUO W, et al. Recommendation for a contouring method and atlas of organs at risk in nasopharyngeal carcinoma patients receiving intensity-modulated radiotherapy. Radiother Oncol, 2014, 110 (3) : 390-397.

[31] ZHANG F, CHENG YK, LI WF, et al. Investigation of the feasibility of elective irradiation to neck level Ib using intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma: a retro-

spective analysis. BMC Cancer, 2015, 15: 709.

[32] TANG LL, MAO YP, LIU LZ, et al. The volume to be irradiated during selective neck irradiation in nasopharyngeal carcinoma: analysis of the spread patterns in lymph nodes by magnetic resonance imaging. Cancer, 2009, 115 (3) : 680-688.

[33] CHEN M, TANG LL, SUN Y, et al. Treatment outcomes and feasibility of partial neck irradiation for patients with nasopharyngeal carcinoma with only retropharyngeal lymph node metastasis after intensity-modulated radiotherapy. Head Neck, 2014, 36 (4) : 468-473.

[34] GAO Y, ZHU G, LU J, et al. Is elective irradiation to the lower neck necessary for N0 nasopharyngeal carcinoma？ Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77 (5) : 1397-1402.

[35] LI JG, YUAN X, ZHANG LL, et al. A randomized clinical trial comparing prophylactic upper versus whole-neck irradiation in the treatment of patients with node-negative nasopharyngeal carcinoma. Cancer, 2013, 119 (17) : 3170-3176.

[36] TANG LL, TANG XR, LI WF, et al. The feasibility of contralateral lower neck sparing intensity modulation radiated therapy for nasopharyngeal carcinoma patients with unilateral cervical lymph node involvement. Oral Oncol, 2017, 69: 68-73.

[37] HUANG CL, XU C, ZHANG Y, et al. Feasibility of ipsilateral lower neck sparing irradiation for uni-

lateral or bilateral neck node-negative nasopharyngeal carcinoma: systemic review and meta-analysis of 2, 521 patients. Radiat Oncol, 2018, 13 (1) : 141.

[38] CHEN J, OU D, HE X, et al. Sparing level Ⅰb lymph nodes by intensitymodulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma. Int J Clin Oncol, 2014, 19 (6) : 998-1004.

[39] LIN L, DOU Q, JIN YM, et al. Deep learning for automated contouring of primary tumor volumes by mri for nasopharyngeal carcinoma. Radiology, 2019, 291 (3) : 677-686.

[40] GUO Q, LU T, LIN S, et al. Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma patients with stage Ⅱ in intensity-modulated radiation therapy era. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46 (3) : 241-247.

[41] PENG H, CHEN L, ZHANG Y, et al. Prognostic value of the cumulative cisplatin dose during concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A secondary analysis of a prospective phase Ⅲclinical trial. Oncologist, 2016, 21 (11) : 1369-1376.

[42] AHN MJ, D′CRUZ A, VERMORKEN JB, et al. Clinical recommendations for defining platinum unsuitable head and neck cancer patient populations on chemoradiotherapy: A literature review. Oral Oncol, 2016, 53: 10-16.

[43] 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 (8) : 1824-1833.

[44] 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 (6) : 645-655.

[45] LV J, CHEN Y, ZHOU G, et al. Liquid biopsy tracking during sequential chemo-radiotherapy identifies distinct prognostic phenotypes in nasopharyngeal carcinoma. Nat Commun, 2019, 10 (1) : 3941.

[46] 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 (5) : 498-505.

[47] 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 (2) : 163-171.

[48] CHEN L, HU CS, CHEN XZ, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of a phase 3 multicentre randomised controlled trial. Eur J Cancer, 2017, 75: 150-158.

[49] CHEN YP, WANG ZX, CHEN L, et al. A Bayesian network meta-analysis comparing concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy, concurrent chemoradiotherapy alone

and radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol, 2015, 26 (1) : 205-211.

[50] 史可夫 , 祁丽萍 , 周丹 , 等 . 放肤膏对比比亚芬防治鼻咽癌放射性皮肤损伤的初步疗效观察及护理 . 中华放射肿瘤学杂志 , 2019, 28 (10) : 728-730.

[51] 刘文华 , 吴莉华 , 韩文玲 , 等 . 鼻咽癌放疗不良反应的护理 . 世界最新医学信息文摘 (电子版) , 2016 (97) : 224-225.

[52] 张冬英 . 全方位护理对鼻咽癌患者放疗致口腔黏膜反应的效果分析 . 护士进修杂志 , 2011 (09) : 77-78.

4　复发转移性鼻咽癌的治疗

分期	分层	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
转移性鼻咽癌	一线治疗	顺铂＋吉西他滨[1]（1A 类证据） 顺铂 / 卡铂 +5-FU[2，3]（2A 类证据） 顺铂＋多西他赛[4，5]（2A 类证据） 卡铂＋紫杉醇[6]（2A 类证据）	顺铂＋卡培他滨[7，8]（2A 类证据） 顺铂＋白蛋白紫杉醇[9]（2A 类证据）	顺铂＋吉西他滨＋卡瑞利珠单抗[10]（2B 类证据）
	二线或挽救治疗	卡培他滨[11，12]（2A 类证据） 多西他赛[13]（2A 类证据） 吉西他滨[14]（2A 类证据）	吉西他滨＋诺维本[15，16]（2A 类证据） 伊立替康[17]（2A 类证据）	纳武利尤单抗[18]（2B 类证据） 帕博利珠单抗[19]（2B 类证据） 卡瑞利珠单抗[10]（2B 类证据）
复发鼻咽癌	可切除[20-21]	手术[20-27]（2A 类证据）	放疗[20-22]（2A 类证据）	
	不可切除[20-21]	放疗联合或不联合化疗*[21，22，28，29]（2A 类证据）	化疗 / 免疫治疗*（2A 类证据）	

注：该推荐仅基于正式发表的论文。

* 参考转移性鼻咽癌化疗 / 免疫治疗方案。

【注释】

对于复发转移性鼻咽癌，在治疗之前，强调全面的再次分期评估，包括鼻咽、颈部的 MRI 及全身的 PET-CT 评估复发或远处转移情况。

对于只有局部或区域复发的鼻咽癌患者，可以选择手术或再程放疗[20-22]。病灶复发的时间间隔、复发病灶的位置、与邻近器官的关系、先前原发灶放疗剂量以及先前放疗及化疗的敏感性均对治疗选择产生影响。对于局部复发或颈部孤立性复发的患者，可以选择挽救性手术治疗[20-27]，其中对于高度选择性，如 T1、T2 复发性鼻咽癌，挽救性外科治疗，3 年生存率可以达到 60%。而高 T 分期，手术切缘阳性，伴有淋巴结转移的患者预后不良[30，31]。对于高度选择的患者，接受再次放疗后，仍有机会获得长时间的生存，而是否应在放疗基础上联合化疗尚无定论[20-22，28，29]。给患者再放疗需要充分评估先前的放射治疗强度、病灶复发的时间间隔、正常组织的耐受情况、再次放疗剂量对治疗疗效的影响以及给患者带来可能的近期毒性与远期毒性问题。与调强放疗相比，质子和重离子放疗中可进一步减少对健康组织的伤害，虽然目前尚缺乏随机对照研究，但小样本的回顾性研究提示质子和重离子放疗技术在复发与转移鼻咽癌中具有重要应用前景[29]。

对于大部分复发转移性鼻咽癌患者而言，化疗是首选（表 3）。由于缺乏高质量的临床研究，以往化疗方案通常参照非鼻咽癌的头颈部鳞癌的含铂双药或三药方案[32，33]，最常用的是铂类联合 5-FU（PF 方案）[2，3]。对于无法耐受 5-FU 的患者，可以考虑使用卡培他滨予以替代[6]。2016 年，一项前瞻性随机对照临床研究（GEM20110714）证实了在复发转移性鼻咽癌的一线治疗中，吉西

他滨联合顺铂（GP 方案，吉西他滨 1g/m^2，第 1、8 天；顺铂 80mg/m^2；每 3 周一次，连续 6 次）的疗效显著优于顺铂联合 5-FU（PF 方案，顺铂 80mg/m^2；5-FU 1g/m^2，第 1~4 天；每 3 周一次，连续 6 次），且 GP 方案毒性可控[1]。该试验具有里程碑式的意义，从此确立了晚期鼻咽癌一线优选方案[1]。

此外，铂类联合紫杉醇或多西紫杉醇也是一线化疗的常用选择，而含铂三药方案尽管客观有效率及短期疗效较好，但并未显示延长总生存[32, 33]。有一项Ⅰ/Ⅱ期研究表明白蛋白紫杉醇联合顺铂方案对复发、转移的鼻咽癌有较高的有效率，安全性尚可[7]。研究对比了白蛋白紫杉醇单周（白蛋白紫杉醇，100mg/m^2，第 1、8、15 天，3 周为一个疗程）、双周（140mg/m^2，第 1、8 天，3 周为一个疗程）和三周（260mg/m^2，第 1 天，3 周为一个疗程）方案的安全性与疗效差异，发现这三种给药方式在疗效、安全性上并无统计学差异。白蛋白紫杉醇联合顺铂方案值得将来进一步开展大样本Ⅲ期研究。

此外，一项Ⅰ期研究报道了顺铂联合吉西他滨方案的基础上再联合新型的抗 PD-1 单抗（卡瑞利珠单抗）一线治疗复发转移性鼻咽癌患者，总体有效率达到 91%，疾病控制率高达 100%，中位起效时间为 1.6 个月。经过 10.2 个月的中位随访时间，目前联合治疗组的中位无疾病进展时间尚未达到，6 个月及 12 个月无进展生存率分别为 86% 和 61%。顺铂 + 吉西他滨方案联合卡瑞利珠单抗的毒性以化疗毒性为主，基本可管控[10]。目前已有多项Ⅲ期随机对照临床研究正在进一步明确顺铂联合吉西他滨方案再联合抗 PD-1 抗体的临床获益。

对于初诊远处转移性鼻咽癌患者，化疗后序贯局部放疗是否具有临床意义一直缺乏高级别

循证医学证据。2019 年 ESMO 年会上报道了一项Ⅲ期研究，研究发现对于 6 个疗程 PF 方案（顺铂 100mg/m^2；5-FU 1g/m^2，第 1~5 天；每 3 周一次）化疗后达到 CR/PR 的初诊远处转移性鼻咽癌患者，在此基础上增加局部区域放疗，可显著提高患者总生存，同时 PF 方案化疗后联合局部区域放疗较为安全[34]。该研究的最终结果将有利于进一步指导局部放疗在远处转移鼻咽癌中的应用。

对于一线含铂类方案治疗失败的患者，目前缺乏标准的挽救治疗方案，通常选择一线未使用的药物进行单药治疗。目前多项研究表明，卡培他滨[11，12]、多西他赛[13]、吉西他滨[14]、诺为本联合吉西他滨[15，16]、伊立替康[17]等对一线含铂方案失败之后的挽救治疗具有一定的疗效。近年来，多个抗 PD-1 单抗在晚期鼻咽癌一线标准治疗后二线或多线显示了一定的挽救治疗价值，单药有效率在 20%~30%[10，18，19]。目前，尚无抗 PD-1/PD-L1 的抗体获批鼻咽癌的适应证，因此，对于含铂方案一线治疗失败的患者参加抗 PD-1/PD-L1 的抗体的临床研究也是一种合理的选择。

表 3　常用复发转移性鼻咽癌一线化疗方案

化疗方案	剂量	时间及周期
顺铂 + 吉西他滨	顺铂 80mg/m^2	21 天为一个周期，4~6 个周期
	吉西他滨 1 000mg/m^2（第 1、8 天）	
顺铂 +5-FU	顺铂 100mg/m^2	21 天为一个周期，4~6 个周期
	5-FU 1 000mg/m^2（第 1~4 天）	
顺铂 + 多西他赛	顺铂 75mg/m^2	21 天为一个周期，4~6 个周期
	多西他赛 75mg/m^2	
顺铂 + 紫杉醇 +5-FU	顺铂 75mg/m^2	21 天为一个周期，4~6 个周期
	紫杉醇 135mg/m^2	
	5-FU 600~1 000mg/m^2（第 1~5 天）	
顺铂 + 多西他赛	顺铂 70mg/m^2	21 天为一个周期，4~6 个周期
	多西他赛 35mg/m^2（第 1、8 天）	

常用复发转移性鼻咽癌一线化疗方案（续表）

化疗方案	剂量	时间及周期
卡铂 + 紫杉醇	卡铂 AUC 5	21 天为一个周期，4~6 个周期
	紫杉醇 175mg/m^2	
顺铂 + 白蛋白紫杉醇	顺铂 75mg/m^2	21 天为一个周期，4~6 个周期
	白蛋白紫杉醇 100mg/m^2（第 1、8、15 天）	
顺铂 + 白蛋白紫杉醇	顺铂 75mg/m^2	21 天为一个周期，4~6 个周期
	白蛋白紫杉醇 140mg/m^2（第 1、8 天）	
顺铂 + 白蛋白紫杉醇	顺铂 75mg/m^2	21 天为一个周期，4~6 个周期
	白蛋白紫杉醇 260mg/m^2	
顺铂 + 卡培他滨	顺铂 80~100mg/m^2	21 天为一个周期，4~6 个周期
	卡培他滨 1 000mg/m^2（第 1~14 天）	

参考文献

[1] 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 (10054) : 1883-1892.

[2] AU E, ANG PT. A phase Ⅱ trial of 5-fluorouracil and cisplatinum in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol, 1994, 5 (1) : 87-89.

[3] YEO W, LEUNG TW, LEUNG SF, et al. Phase Ⅱ study of the combination of carboplatin and 5-fluorouracil in metastatic nasopharyngeal carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol, 1996, 38 (5) : 466-470.

[4] JI JH, YUN T, KIM SB, et al. A prospective multicentre phase Ⅱ study of cisplatin and weekly docetaxel as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer (KCSG HN07-01) . Eur J Cancer, 2012, 48 (17) : 3198-3204.

[5] TAN EH, KHOO KS, WEE J, et al. Phase Ⅱ trial of a paclitaxel and carboplatin combination in Asian patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol, 1999, 10 (2) : 235-237.

[6] LI YH, WANG FH, JIANG WQ, et al. Phase Ⅱ study of capecitabine and cisplatin combination as

first-line chemotherapy in Chinese patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 62 (3) : 539-544.

[7] HUANG Y, LIANG W, YANG Y, et al. Phase Ⅰ/ Ⅱ dose-finding study of nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab®-Paclitaxel) plus Cisplatin as Treatment for Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. BMC Cancer, 2016, 16: 464.

[8] CHEN C, WANG FH, AN X, et al. Triplet combination with paclitaxel, cisplatin and 5-FU is effective in metastatic and/or recurrent nasopharyngeal carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 71 (2) : 371-378.

[9] WANG Y, WANG ZQ, JIANG YX, et al. A triplet chemotherapy regimen of cisplatin, fluorouracil and paclitaxel for locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma cases contraindicated for re-irradiation/surgery. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17 (12) : 1585-1590.

[10] FANG W, YANG Y, MA Y, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials. Lancet Oncol, 2018, 19 (10) : 1338-1350.

[11] CHUA DT, SHAM JS, AU GK. A phase Ⅱ study of capecitabine in patients with recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma pretreated with platinum-based chemotherapy. Oral Oncol, 2003, 39 (4) : 361-366.

[12] CIUlEANU E, IRIMIE A, CIULEANU TE, et al. Capecitabine as salvage treatment in relapsed nasopharyngeal carcinoma: a phase Ⅱ study. J BUON, 2008, 13 (1) : 37-42.

[13] NGEOW J, LIM WT, LEONG SS, et al. Docetaxel is effective in heavily pretreated patients with disseminated nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol, 2011, 22 (3) : 718-722.

[14] ZHANG L, ZHANG Y, HUANG PY, 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 (1) : 33-38.

[15] WANG CC, CHANG JY, LIU TW, et al. Phase Ⅱ study of gemcitabine plus vinorelbine in the treatment of cisplatin-resistant nasopharyngeal carcinoma. Head Neck, 2006, 28 (1) : 74-80.

[16] CHEN C, WANG FH, WANG ZQ, et al. Salvage gemcitabine-vinorelbine chemotherapy in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma pretreated with platinum-based chemotherapy. Oral Oncol, 2012, 48 (11) : 1146-1151.

[17] POON D, CHOWBAY B, CHEUNG YB, et al. Phase Ⅱ study of irinotecan (CPT-11) as salvage therapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. Cancer, 2005, 103 (3) : 576-581.

[18] BBY M, 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 (14) : 1412-1418.

[19] 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 (36) : 4050-4056.

[20] YOU R, ZOU X, JIANG R, et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy is superior to intensity-modulated radiation therapy for local recurrence of selected T1-T3 nasopharyngeal carcinoma-A case-matched comparison. Radiother Oncol, 2015, 115 (3) : 399-406.

[21] YOU R, ZOU X, WANG SL, et al. New surgical staging system for patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma based on the AJCC/UICC rTNM classification system. Eur J Cancer, 2015, 51 (13) : 1771-1779.

[22] TIAN YM, TIAN YH, ZENG L, et al. Prognostic model for survival of local recurrent nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy. Br J Cancer, 2014, 110 (2) : 297-303.

[23] TSANG RK, WEI WI. Salvage surgery for nasopharyngeal cancer. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2015, 1 (1) : 34-43.

[24] CHAN JY, TSANG RK, WEI WI. Morbidities after maxillary swing nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. Head Neck, 2015, 37 (4) : 487-492.

[25] CHEN MY, WANG SL, ZHU YL, et al. Use of a posterior pedicle nasal septum and floor mucoperiosteum flap to resurface the nasopharynx after endoscopic nasopharyngectomy for recurrent nasopha-

ryngeal carcinoma. Head Neck, 2012, 34 (10) : 1383-1388.

[26] ZOU X, HAN F, MA WJ, et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy and intensity-modulated radiotherapy versus conventional radiotherapy in treating locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. Head Neck, 2015, 37 (8) : 1108-1115.

[27] YU KH, LEUNG SF, TUNG SY, et al. Survival outcome of patients with nasopharyngeal carcinoma with first local failure: a study by the Hong Kong Nasopharyngeal Carcinoma Study Group. Head Neck, 2005, 27 (5) : 397-405.

[28] LI YQ, TIAN YM, TAN SH, et al. Prognostic model for stratification of radioresistant nasopharynx carcinoma to curative salvage radiotherapy. J Clin Oncol, 2018, 36 (9) : 891-899.

[29] CHEN YP, CHAN ATC, LE QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet, 2019, 394 (10192) : 64-80.

[30] TO EW, LAI EC, CHENG JH, et al. Nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma: a review of 31 patients and prognostic factors. Laryngoscope, 2002, 112 (10) : 1877-1882.

[31] HAO SP, TSANG NM, CHANG KP, et al. Nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma: a review of 53 patients and prognostic factors. Acta Otolaryngol, 2008, 128 (4) : 473-481.

[32] JIN Y, SHI YX, CAI XY, 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 (10) : 1717-1725.

[33] MA SX, ZHOU T, HUANG Y, et al. The efficacy of first-line chemotherapy in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Ann Transl Med, 2018, 6 (11) : 201.

[34] CHEN M, YOU R, PING LY, et, al. Chemotherapy plus local-regional radiotherapy versus chemotherapy alone in primary metastatic nasopharyngeal carcinoma: a randomized, open-label, phase 3 trial trail. Ann Oncol, 2019, 30 (suppl_5) : v449-v474.

5　随访

时间	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
第 1~3 年 （每 3~6 个月）	问诊与体格检查 鼻咽镜检查 鼻咽 + 颈部 MRI 胸部 CT 腹部 B 超或上腹部 CT 全身骨扫描（每 6~12 个月） 外周血 EBV DNA 拷贝数检测	鼻咽部和颈部 CT（针对有 MRI 检查禁忌证患者） 胸部 X 线片 PET-CT（针对临床怀疑远处转移患者） 甲状腺功能检查（每 6~12 个月） 口腔科检查 听力、视力、吞咽、营养和功能康复评估	

随访（续表）

时间	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
第 4~5 年（每 6~12 个月）	问诊与体格检查 鼻咽镜检查 鼻咽 + 颈部 MRI 胸部 CT 腹部 B 超或上腹部 CT 全身骨扫描 外周血 EBV DNA 拷贝数检测	鼻咽部和颈部 CT（针对有 MRI 检查禁忌证患者） 胸部 X 线片 PET-CT（针对临床怀疑远处转移患者） 甲状腺功能检查 口腔科检查 听力、视力、吞咽、营养和功能康复评估	

随访（续表）

时间	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
5 年以上 （每 12 个月）	问诊与体格检查 鼻咽镜检查 鼻咽 + 颈部 MRI 胸部 CT 腹部 B 超或上腹部 CT 全身骨扫描 外周血 EBV DNA 拷贝数检测	鼻咽部和颈部 CT（针对有 MRI 检查禁忌证患者） 胸部 X 线片 PET-CT（针对临床怀疑远处转移患者） 甲状腺功能检查 口腔科检查 听力、视力、吞咽、营养和功能康复评估	

【注释】

鼻咽癌的治疗后随访非常重要，其目的在于评估治疗效果、早期发现复发和转移病灶、监测和处理治疗相关并发症、促进功能康复等。鼻咽癌的随访应在完成放化疗后的 12~16 周开始[1]。对于肿瘤分期较晚或具有其他预后不良因素的患者，可加强随访频率，如治疗后第 1~3 年每 3 个月进行

一次随访；患者每次随访需要进行体格检查、鼻咽镜检查和相关的影像学检查，推荐每次随访均进行外周血 EBV DNA 拷贝数检测[2]。如果临床怀疑肿瘤发生局部区域淋巴结或远处器官转移，可以考虑行 PET-CT 检查[3]。对于治疗后仍有病灶残留的患者，建议 3 个月后进行鼻咽和颈部 MRI 或 PET-CT 检查以决定是否需要处理肿瘤原发灶或对颈部淋巴结进行清扫[4]。鼻咽癌患者调强放疗治疗后，大约有 3% 的概率发生第二原发肿瘤，肺癌、上消化道肿瘤、肝癌、结直肠癌、甲状腺癌等较为常见[5]，因此治疗后随访需要注意筛查常见的早期第二原发肿瘤。对于放疗后的鼻咽癌患者，推荐定期检查甲状腺功能以防止甲状腺功能减退，同时定期进行牙齿功能的检查。根治性放疗有可能损害头颈部器官的重要生理功能，推荐有条件的患者定期接受听力、视力、吞咽、营养等功能评估，并积极接受康复治疗。

参考文献

[1] ZHANG Y, CHEN L, HU GQ, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. N Engl J Med, 2019, 381 (12) : 1124-1135.

[2] CHEN YP, CHAN ATC, LE QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet, 2019, 394 (10192) : 64-80.

[3] 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 (10054) : 1883-1892.

[4] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines: head and neck cancers version 3, 2019. Ft. Washington, PA: NCCN, 2019.

[5] ZHANG LL, LI GH, LI YY, et al. Risk assessment of secondary primary malignancies in nasopharyngeal carcinoma: A big-data intelligence platform-based analysis of 6, 377 long-term survivors from an endemic area treated with intensity-modulated radiation therapy during 2003-2013. Cancer Res Treat, 2019, 51 (3) : 982-991.