頭蓋内進展した鼻副鼻腔未分化癌に対する シスプラチン・エトポシドを用いた導入化学療法と 根治的化学放射線療法の経験

戸 嶋 一 郎 村 尾 拓 哉
山 本 小 百 合 清 水 猛 史

要旨：鼻副鼻腔未分化癌はまれな高悪性度腫瘍で、急速に進行し、早期から眼窩や頭蓋底などの周辺臓器に進展しやすく、また遠隔転移を来しやすい。標準治療が定まっておらず、一般的には手術を含めた集学的治療が選択されることが多い。今回、頭蓋底浸潤を伴った局所進行鼻副鼻腔未分化癌（T4bN0M0）の2症例に対し、シスプラチン・エトポシド（PE療法）を導入化学療法として行ったのち、PE療法を併用した根治的化学放射線療法を行い、良好な局所制御が得られた。導入化学療法で十分な縮小効果が得られない症例に対しても同化学放射線療法により良好な局所制御が得られ、本療法は局所進行鼻副鼻腔未分化癌に対する有効な選択肢のひとつとなりうる。

キーワード：鼻副鼻腔未分化癌，導入化学療法，シスプラチン，エトポシド，化学放射線療法

Summary Sinonasal undifferentiated carcinoma with skull-base invasion treated with induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy consisting of cisplatin plus etoposide:

Ichiro Tojima, Takuya Murao, Sayuri Yamamoto and Takeshi Shimizu. Department of Otorhinolaryngology, Shiga University of Medical Science

Sinonasal undifferentiated carcinoma (SNUC) is a rare and aggressive malignancy with a propensity for extensive local invasion and poor overall prognosis. Since its rarity has made it difficult to conduct clinical trials, there is no consensus on the optimal management of SNUC. We describe two cases of SNUC (T4bN0M0, stage IVa) with skull-base invasions treated with induction chemotherapy (IC) using cisplatin plus etoposide, followed by definitive chemoradiotherapy (CRT) using cisplatin plus etoposide. In case 1, a 63-year-old male patient with a partial response to IC experienced complete response (CR) after CRT. In case 2, a 70-year-old male patient with a stable disease to IC experienced CR after CRT. Four months after initial CRT, a distant metastasis was found in his mandible, but the metastatic lesion had shown CR after CRT using cisplatin plus etoposide. In patients who achieve a favorable response to IC with cisplatin plus etoposide, definitive CRT with cisplatin plus etoposide should result in good local control. In patients who do not achieve a favorable response to IC but cannot choose surgery, definitive CRT might also be a useful option for local advanced SNUC.

Key words: sinonasal undifferentiated carcinoma, induction chemotherapy, cisplatin, etoposide, chemoradiotherapy

[Received Apr. 30, 2020, Accepted Jul. 20, 2020]

はじめに

鼻副鼻腔未分化癌はまれな高悪性度腫瘍で、急速に進行する疾患である。早期から眼窩や頭蓋底、脳などの周辺臓器に局所進行しやすく、また治療により局所制御が得られても、20-30%と高率に遠隔転移を来とし^{1,2)}、治療に難渋することが多い。

主な治療法として、手術および術後放射線治療を行う報告¹⁾や、導入化学療法後に根治的放射線治療を行う報告³⁾などが散見されるが、まれな疾患であるため最適な治療法について検討した臨床試験は報告されていない。近年、局所進行した鼻副鼻腔未分化癌に対し、シスプラチンとエトポシド (PE療法) を用いた導入化学療法を行い、responder に対する PE 療法を併用した化学放射線治療の有用性が報告された⁴⁾。今回頭蓋底浸潤を伴った局所進行鼻副鼻腔未分化癌 (T4bN0M0) の2症例に対し、PE 療法を導入化学療法として行ったのち、PE 療法を併用した根治的放射線治療を行い良好な局所制御が得られたため、文献的考察を加え報告する。

症 例

症例 1

患者：63 歳男性。

主訴：左鼻出血、鼻閉、頭痛。

既往歴：2 型糖尿病。

嗜好歴：喫煙 15 本 23 年間、飲酒なし。

現病歴：X 年 8 月頃から鼻出血、左鼻閉、頭痛が出現し、12 月に近医を受診した。CT で中頭蓋窩への浸潤を伴う蝶形骨洞腫瘍を指摘され、当科を紹介受診した。

入院時所見：体温 36.8℃、左中鼻道に易出血性の

巨大腫瘍を認め (図 1A)、生検を行った。耳内所見や咽喉頭、頸部には異常を認めなかった。

血液生化学所見：血算・肝腎機能に異常なし。

入院時画像所見：造影 CT (図 1B)、造影 MRI (図 1C) にて、左鼻腔から蝶形骨洞にかけて占拠性病変を認め、左蝶形骨洞外側で骨破壊を伴い、中頭蓋窩へ進展していた。PET-CT では鼻副鼻腔腫瘍への強い FDG 集積を認めたが、リンパ節転移や遠隔転移を認めなかった。

病理組織所見：類円形で腫大した核を持つ腫瘍細胞がシート状、乳頭状に増殖し (図 2A)、免疫染色で低分子ケラチン (CAM52, cytokeratin 7) がびまん性に陽性 (図 2B)、高分子ケラチン (34/βE12, 5/6) は陰性～部分陽性、扁平上皮癌マーカー (p40, p63) 陰性、神経内分泌マーカー (chromogranin A, synaptophysin) 陰性、Epstein-Barr (EB) ウイルス陰性、INI1 陽性 (図 2C)、nuclear protein in testis (NUT) 陰性で、鼻副鼻腔未分化癌 (T4bN0M0, ステージ IVB) と診断した。

経過：導入化学療法として TPF 療法 (ドセタキセル 75mg/m²・シスプラチン 75mg/m²・フルオロウラシル 750mg/m²) を 1 コース行い、続いて当院の「診療の質管理室」による承認が得られたため、PE 療法 (シスプラチン 80mg/m²・day 1, エトポシド 100mg/m²・day 1-3, 以下同投与量) を 1 コース施行した。導入化学療法後の造影 CT で腫瘍の縮小がみられ、partial response (PR) と判定した (図 3A)。続いて PE 療法を 3 週ごとに 2 回併用する根治的放射線療法を 70Gy 施行した。有害事象として、TPF 療法、PE 療法ともグレード 4 の好中球減少を認めたためフィルグラスチムの投与を行ったが、治療は中断することなく完遂した。治療

図 1 症例 1, 治療前の所見

A：左鼻腔ファイバースコープ。中鼻道に巨大な腫瘍を認めた。

B：造影 CT。腫瘍 (矢印) は左蝶形骨洞外側で骨破壊を伴い、頭蓋内へ進展していた。

C：造影 MRI。腫瘍 (矢印) は左蝶形骨洞外側で頭蓋内へ進展していた。

図 2 症例 1, 病理組織所見

A : HE 染色。200 倍。類円形で腫大した核を持つ腫瘍細胞がシート状、乳頭状に増殖していた。
B : CAM5.2 染色。200 倍。びまん性に陽性を示した。
C : INI1 染色。200 倍。INI1 は保持されていた。

図 3 症例 1, 治療後の所見

A : 導入化学療法後の造影 CT。腫瘍の縮小がみられ、PR と判定した。
B : 根治的化学放射線療法後 5 か月の造影 CT。腫瘍は消失し、CR と判定した。
C : 根治的化学放射線療法後 7 か月の PET-CT。原発巣には FDG 集積を認めない。

後 5 か月の造影 CT (図 3B), 治療後 7 か月の PET-CT (図 3C) でともに原発巣の complete response (CR) が得られ、治療後 13 か月の現在まで再発なく経過している。

症例 2

患者：70 歳男性。

主訴：左視力障害、左眼痛・頭痛。

既往歴：脂質異常症。

嗜好歴：喫煙 30 本 30 年間、飲酒 3.5 合 50 年間。

現病歴：Y 年 3 月左眼の腫脹と急激な左視力低下を来し、近医を受診した。MRI で広範囲に頭蓋底への浸潤を伴う左篩骨洞腫瘍を指摘され、当科を紹介受診した。

入院時所見：体温 36.6℃。左眼球は全方向への運動障害と軽度眼球突出を来し、左眼瞼下垂も認め

た。左鼻腔に充満する巨大腫瘍を認め（図 4A）、生検を行った。耳内所見、咽喉頭、頸部に異常を認めなかった。眼科での評価で左視力は指数弁から光覚弁と診断された。

血液生化学所見：CRP 1.82mg/dL，血算・肝腎機能に異常なし。

入院時画像所見：造影 CT（図 4B），造影 MRI（図 4C）にて，左鼻腔から蝶形骨洞にかけて占拠性病変を認め，左眼窩内側壁を破壊して内直筋・視神経に浸潤し，前頭蓋底を破壊して頭蓋内へ進展していた。PET-CT では鼻副鼻腔腫瘍への強い FDG 集積を認めたが，リンパ節転移や遠隔転移を認めなかった。

病理組織所見：大型の核を持つ細胞質の乏しい腫瘍細胞がシート状，充実性に増殖し（図 5A），低分子ケラチン（CAM5.2）がびまん性に陽性（図 5B），高分子ケラチン（34/βE12，AE1/AE3）は陰性～部分陽性，扁平上皮癌マーカー（p40，p63）陰性，神経内分泌マーカー（chromogranin A，synaptophysin）陰性～部分陽性，悪性黒色腫マーカー（Sex Determining Region Y-Box 10：SOX-10，human melanin black-45：HMB-45，Melan A）陰性，EB ウイルス陰性，INI1 陽性（図 5C），NUT 陰性で，鼻副鼻腔未分化癌（T4bN0M0，ステージ IVB）と診断した。

経過：当院の「診療の質管理室」による承認が得られたため，導入化学療法として PE 療法（シスプラチン 80mg/m²・エトポシド 100mg/m²，以下同投与量）を 1 コース施行した。導入化学療法後の造影 MRI では，腫瘍は一部縮小したが PR の基準は満た

さず，stable disease（SD）と判定した（図 6A）。根治手術は困難と判断し，PE 療法を 3 週ごとに 2 回併用する根治的化学放射線療法を 70Gy 施行した。有害事象として，1 回目の PE 療法後にグレード 4 の好中球減少を認めたためフィルグラスチムの投与を行った。その後の PE 療法後には予防的にペグフィルグラスチムを投与し，明らかな有害事象は見られなかった。治療は中断することなく完遂した。左眼は失明した。治療後 2 か月の造影 MRI で原発巣は CR と判定したが，左下顎骨内にわずかな軟部影を認め（図 6B），治療後 4 か月の造影 MRI で同部に急速に増大する腫瘤を認めた（図 6C）。生検の結果，鼻副鼻腔未分化癌の遠隔転移と診断した。同遠隔転移巣に対し，PE 療法を 3 週ごとに 2 回併用する根治的化学放射線療法 60Gy を，中断することなく完遂した。原発巣治療時と同様に，PE 療法後には予防的にペグフィルグラスチムの投与を行い，明らかな有害事象は見られなかった。遠隔転移巣に対する治療後 1 か月の造影 CT（図 7A），同 4 か月の PET-CT（図 7B）でともに原発巣，下顎骨転移巣とも CR と判定し，遠隔転移巣に対する治療後 6 か月の現在まで再発なく経過している。

考 察

鼻副鼻腔未分化癌は鼻副鼻腔の粘膜から急速に発育する予後不良な疾患で，局所進行しやすく，遠隔転移の発生率が高い特徴がある。鼻副鼻腔未分化癌は非常にまれで，当科においても，2005 年から 2019 年までの 15 年間における鼻副鼻腔未分化癌症例は今回の 2 症例のみであった。2004 年から 2013

図 4 症例 2，治療前の所見

- A：左鼻腔ファイバースコープ。中鼻道に巨大な腫瘍を認めた。
 B：造影 CT。左鼻腔から蝶形骨洞にかけての腫瘍（矢印）は，左眼窩内側壁を破壊して内直筋・視神経に浸潤し，前頭蓋底を破壊して頭蓋内へ進展していた。
 C：造影 MRI。腫瘍（矢印）は左眼窩内・頭蓋内へ進展していた。

図 5 症例 2, 病理組織所見

- A : HE 染色。100 倍。大型の核を持つ細胞質の乏しい腫瘍細胞がシート状、充実性に増殖していた。
 B : CAM5.2 染色。100 倍。びまん性に陽性を示した。
 C : INI1 染色。200 倍。INI1 は保持されていた。

図 6 症例 2, 原発巣に対する治療後の所見

- A : 導入化学療法後の造影 MRI。腫瘍は一部縮小したが PR の基準は満たさず, SD と判定した。
 B : 原発巣に対する治療後 2 か月の造影 MRI。原発巣は CR と判定した。左下顎骨内にわずかな軟部陰影 (矢印) を認めた。
 C : 原発巣に対する治療後 4 か月の造影 MRI。原発巣には再発を認めないが, 左下顎骨内の腫瘍 (矢印) は急速に増大し, 鼻副鼻腔未分化癌の遠隔転移と診断した。

年の 10 年間にわたる米国 National Cancer Database 登録者を用いた, 460 例の鼻副鼻腔未分化癌を検討した報告⁵⁾では, 病期の記載のない 156 例を除くと, T1/T2 が 27 例 9%, T3/T4 が 277 例 91%

とそのほとんどが局所進行癌で, 5 年生存率は 42.2% である。また手術および術後の化学放射線療法を行うほうが根治的化学放射線療法よりも予後が良いが, 切除断端陽性例の 5 年生存率は 18.6%と予後不

図 7 症例 2, 遠隔転移巣に対する治療後の所見
A: 遠隔転移巣に対する治療後 1 か月の造影 CT。原発巣, 下顎骨の遠隔転移巣とも CR と判定した。
B: 遠隔転移巣に対する治療後 4 か月の PET-CT。原発巣, 下顎骨の遠隔転移巣とも再発を認めない。

良で、手術は確実に断端陰性が得られる症例に限るべきである。さらに進行癌に絞って検討すると、手術および術後の化学放射線療法と根治的化学放射線療法で生存率に差はないことも示されている⁵⁾。鼻副鼻腔は解剖学的に狭く、周囲に眼窩や脳などの重要臓器が近接するため、進行癌では十分な安全域を確保することが難しい。今回の 2 症例はともに頭蓋底の骨破壊を伴う浸潤腫瘍で、十分な安全域を確保した外科的切除は困難であった。

今回 PE 療法を用いた導入化学療法後に、PE 療法を併用した根治的化学放射線療法を行ったが、この治療法についてはテキサス大学 MD Anderson Cancer Center で 2001 年から 2018 年の間に PE 療法の導入化学療法を受けた 95 名 (T4 症例が 66 名, 69%) の遠隔転移のない初回治療例の鼻副鼻腔未分化癌患者を対象とした報告⁴⁾を参考にした。涉猟しえた限り単施設の報告としては最大の症例数で検討されており、具体的な治療法としては、導入化学療法としてシスプラチン ($60\text{--}80\text{mg/m}^2$) と、エトポシド ($100\text{--}120\text{mg/m}^2$) もしくはドセタキセル (75mg/m^2) を 21 日毎に投与し、腎機能障害 (クレアチニンクリアランス 60mL/分 以下)、明らかな聴力障害、もしくは末梢神経障害を伴った症例にはシスプラチンの代わりにカルボプラチンが用いられた。導入化学療法後に画像評価を行い、手術と術後の (化学) 放射線療法、もしくは PE 療法を 2 コース併用する根治的化学放射線療法 $66\text{--}70\text{Gy}$ が施行された。導入化学療法後に手術と術後の (化学) 放射線療法を行った場合の 5 年全生存率 (OS) が 43%、導入化学療法

後に PE 療法を用いた根治的化学放射線療法を行った場合の 5 年 OS が 66% と、手術を含めた集学的治療と比べ、明確に PE 療法による根治的化学放射線療法の有意性 ($P=0.02$) が示されている。特に導入化学療法の responder に対する根治的化学放射線療法の 5 年 OS は 81% と非常に良い結果であった。一方、導入化学療法の nonresponder に対して根治的化学放射線療法を行った場合の 5 年 OS は 0% で、nonresponder に対してはむしろ手術と術後の (化学) 放射線療法を選択したほうが予後良好 (5 年 OS は 39%) であることも示されている ($P<0.001$)。また導入化学療法としての PE 療法の奏効率は 67% (CR 6%, PR 61%), SD 23%, progressive disease (PD) 10% であった。本検討での症例 1 は導入化学療法で PR、続いて根治的化学放射線療法を行い CR が得られた。症例 2 は導入化学療法で部分的な腫瘍の縮小を認めたが SD 判定であった。しかし広範囲に頭蓋底・眼窩内浸潤がみられ根治手術は困難と判断し、根治的化学放射線療法を行ったところ CR が得られた。さらに、原発巣治療後早期に急速に増大した単発の遠隔転移 (下顎骨) 巣に対しても同根治的化学放射線療法を行い、観察期間はまだ 6 か月と短いが CR が得られている。以上のように、導入化学療法で responder となった局所進行鼻副鼻腔未分化癌症例に、本治療法は極めて有用である。また導入化学療法で十分な反応が得られない PR 未満の症例でも、根治手術が困難な症例には本治療法は有効な選択肢となる。

鼻副鼻腔未分化癌に対する有効な化学療法のレジ

メンを比較検討した報告はないが、シスプラチンをベースにしたレジメンを用いた報告が多く^{1,3,6)}、なかでも近年はPE療法を用いた報告が多い^{4,7-9)}。PE療法で用いるエトポシドは、本邦では頭頸部癌に対して適応外使用になるため、本検討では当院の「診療の質管理室」の承認を得て使用した。本邦では本報告以外にも、鼻副鼻腔未分化癌に対し導入化学療法としてPE療法を施行し、その後炭素イオン線治療を施行した1例報告がある¹⁰⁾。鼻副鼻腔未分化癌に対する導入化学療法としてのPE療法の有害事象として、グレード3/4のものが血液毒性で34% (好中球減少20%, 血小板減少11%, 発熱性好中球減少症3%), 非血液毒性で26% (嘔気・嘔吐18%, 肺塞栓3%, 急性心筋梗塞2%)と報告されている⁴⁾。本検討での2症例はともPE療法投与時にグレード4の好中球減少を認めたが、granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) 製剤であるフィルグラスチムの投与により改善した。また症例2では初回治療時にグレード4の好中球減少を認めたため、2コース目以降のPE療法投与後にペグフィルグラスチムの投与を行い、2症例とも中断することなく治療を完遂した。G-CSF 適正使用ガイドラインでは¹¹⁾、発熱性好中球減少症の発症率が20%を超える高リスクのレジメンにおいてはG-CSFの一次予防的投与が推奨され (推奨グレードA)、発熱性好中球減少症の発症率が10-20%のレジメンでは、高リスク因子を持つ患者 (65歳以上など) にG-CSFの一次予防的投与が考慮される (推奨グレードB)。日本人においては、肺癌を対象にPE療法における発熱性好中球減少症の発生率が検討され¹²⁾、65歳以上で20.8%, 65歳未満で15.4%と高率である。発熱性好中球減少症はPE療法の重篤な有害事象のひとつで、G-CSFの予防投与が有用である場合がある。

一般的に鼻副鼻腔未分化癌は遠隔転移が多く予後不良であることが知られている。過去に報告された鼻副鼻腔未分化癌140例の文献を検討した2013年の報告¹³⁾では、再発率は42.3%, 再発するまでの期間は3-33か月であり、32.1%の症例は局所病変の進行により、14.3%の症例は遠隔転移により死亡していた。また転移の好発部位として骨 (10.2%), 頸部リンパ節 (9.5%), 肺 (5.8%), 脳 (5.8%), 肝臓 (4.4%) の順に挙げられている。さらに平均無病生存期間が12.7か月、1, 3, 5年生存率はそれぞれ51.2%, 19.4%, 4.4%と極めて予後不良であった。今回の症例2は、原発巣に対する治療後4か月の早期に急速に増大する下顎骨遠隔転移が生じたものの、迅速に同病変に対応したことで制御が可能であった。鼻副鼻腔未分化癌はその特性から、局所再

発や遠隔転移の早期発見・早期治療が予後を改善するうえで極めて重要と考えるが、未分化癌に特化した明確なfollow up戦略は示されていない。前述のMD Anderson Cancer Centerでのfollow up方法は、根治的化学放射線療法後8週間で細胞診と、横断的なCTもしくはMRIが施行されている⁴⁾。NCCNのガイドライン¹⁴⁾によれば、未分化癌を含む鼻副鼻腔癌に対する化学放射線療法後の推奨follow up法として、治療後4-8週間での臨床評価で癌が制御できていると判断すれば、PET-CTを最短12週間で施行する、もしくは造影CT/MRIを8-12週間で施行することが勧められている。また治療後の定期診察・検査の間隔は、1年目が1-3か月、2年目は2-6か月、3-5年目は4-8か月、5年日以降は12か月、と提示されている。鼻副鼻腔未分化癌は骨などへの遠隔転移も多いことから、積極的にPET-CTを活用する、そして定期診察・検査の間隔を短くするといった対応が有用かもしれない。

ま と め

頭蓋底浸潤を伴う鼻副鼻腔未分化癌 (T4bN0M0) の2症例に、導入化学療法としてPE療法を行い、その後PE療法を併用した根治的化学放射線療法でCRが得られた。また治療後早期に生じた遠隔転移巣に対しても、同根治的化学放射線療法でCRが得られた。導入化学療法でresponderとなった鼻副鼻腔未分化癌症例には同根治的化学放射線療法が有用である。また導入化学療法でSDの症例でも、十分な安全域を確保した手術摘出が困難な場合は、同根治的化学放射線療法が有効な選択肢となりうるということが示唆された。

本論文の要旨は、第30回日本頭頸部外科学会学術講演会 (2020年1月30・31日、沖縄) において口演した。

著者らは申告すべき利益相反を有しない。

文 献

- 1) Tanzler ED, Morris CG, Orlando CA, et al: Management of sinonasal undifferentiated carcinoma. *Head Neck* 30 : 595-599, 2008.
- 2) 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 Radiation Oncology Biol Phys* 70 : 338-343, 2008.
- 3) Rischin D, Porceddu S, Peters L, et al: Promising results with chemoradiation in patients with sinonasal undifferentiated carcinoma. *Head Neck* 26 : 435-441, 2004.
- 4) Amit M, Abdelmeguid AS, Watcherporn T, et al:

- Induction chemotherapy response as a guide for treatment optimization in sinonasal undifferentiated carcinoma. *J Clin Oncol* 37 : 504-512, 2019.
- 5) Khan MN, Konuthula N, Parasher A, et al: Treatment modalities in sinonasal undifferentiated carcinoma: An analysis from the National Cancer Database. *Int Forum Allergy Rhinol* 7 : 205-210, 2017.
- 6) Christopherson K, Werning JW, Malyapa RS, et al: Radiotherapy for sinonasal undifferentiated carcinoma. *Am J Otolaryngol* 35 : 141-146, 2014.
- 7) Lin EM, Sparano A, Spalding A, et al: Sinonasal undifferentiated carcinoma: A 13-year experience at a single institution. *Skull Base* 20 : 61-67, 2010.
- 8) Yoshida E, Aouad R, Fragoso R, et al: Improved clinical outcomes with multi-modality therapy for sinonasal undifferentiated carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 34 : 658-663, 2013.
- 9) Gamez M, Lal D, Halyard MY, et al: Outcomes and patterns of failure for sinonasal undifferentiated carcinoma (SNUC): The Mayo Clinic experience. *Head Neck* 39 : 1819-1824, 2017.
- 10) 大庭 晋, 大野恒久, 佐藤真一: Etoposide, Cisplatin 療法が著効した鼻副鼻腔未分化癌の1例. *頭頸部癌*, 41 : 26-29, 2015.
- 11) 日本癌治療学会 がん診療ガイドライン G-CSF 適正使用 <http://jsco-cpg.jp/guideline/30.html>
- 12) Fujiwara T, Kenmotsu H, Naito T, et al: The incidence and risk factors of febrile neutropenia in chemotherapy-naïve lung cancer patients receiving etoposide plus platinum. *Cancer Chemother Pharmacol* 79 : 1229-1237, 2017.
- 13) Xu CC, Dziegielewska PT, McGaw WT, et al: Sinonasal undifferentiated carcinoma (SNUC): the Alberta experience and literature review. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 42 : 2, 2013.
- 14) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancers Version 1. 2018 https://oncolife.com.ua/doc/nccn/Head_and_Neck_Cancers.pdf#search='nccn+guideline+head+and+neck'