

喉癌诊疗策略及进展*

乐慧君¹ 陈思宇¹ 李芸¹ 徐扬¹ 雷文斌¹

[关键词] 喉肿瘤;诊断;个体化治疗;综合治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.11.003

[中图分类号] R739.65 [文献标志码] A

The progress on diagnosis and treatment of larynx cancer

Summary Laryngeal cancer remains one of the most common tumors of head and neck. While significant advancements have been made over the last several decades, diagnosis and treatment of laryngeal cancer presents a unique challenge given its complexity. It is essential to perform a thorough preoperative assessment by the dedicated multidisciplinary team(MDT), including confirmed diagnosis, accurate staging, surgical selection, rehabilitation and reconstruction, supportive care and postoperative follow-up. Surgery has been the historical mainstay for localized disease and still is an integral part of treatment, while transoral CO₂ laser microsurgery is being increasingly popularised in early stage tumors and occasionally in more advanced forms of the disease. Nonsurgical methods like radiation and systemic therapy have emerged as viable options in patients considered unfit for surgery or those who refuse it. In addition, novel targeted agents are showing promise for the population with metastases. Currently, a multimodal approach is preferred in advanced cases, but the optimal strategy remains under debate. Close follow-up is crucial in achieving early detection and being able to treat the recurrence with curative intention. In summary, all patients should have a comprehensive evaluation and treatment plan in a multidisciplinary setting. This highlights the need for further research and innovation in the field.

Key words laryngeal neoplasms; diagnosis; individual therapy; complex treatment

喉癌是头颈部常见恶性肿瘤之一,占全身恶性肿瘤的1%~5%,96%~98%为鳞状细胞癌。2015年中国新发喉癌26400例,男女比例9:1,死亡14500例^[1],发病人群以40岁以上中老年男性为主、略有年轻化趋势,不同种族和地域差异显著^[2],我国华北和东北地区远高于南方各省。尽管流行病学资料显示全球喉癌发病率有所下降,但过去40年美国患者5年生存率由66%降至63%^[3],提示治疗创新更有必要。喉癌的发生发展与多种因素作用相关,包括吸烟、饮酒、HPV感染、放射线、蔬菜水果摄入少、微量元素不足和性激素代谢紊乱等。根据肿瘤发生部位与声门的位置关系将其分为声门上型、声门型和声门下型,其中声门下型少见且多为前两者局部浸润。手术仍是喉癌治疗的主要手段,放疗、化疗及新型靶向治疗的地位正逐步上升^[4],彻底清除癌肿又尽力保留功能、控制复发和改善生存质量,成为咽喉头颈外科医生追求的新目标。

1 诊断

详细的现病史、个人史和家族史利于喉癌诊断,尤其是长期烟酒史和既往史有助于评估全身状

况。专科检查重点关注颈部以初步判断是否存在局部扩散或转移。喉新生物或可疑病变的活组织检查可多次施行,如术前喉镜下、术中切除后或术后随访中。如今,先进的科学技术与仪器设备令诊断方法更加多样。

1.1 内镜检查

临床上常用电子纤维喉镜及动态频闪喉镜观察病变部位黏膜改变、声带活动度和喉部各解剖亚区受累情况。内镜检查联合窄带成像技术(narrow band imaging,NBI)大大提高了喉早期癌和癌前病变的检出率^[5]。

1.2 影像学检查

超声检查用于评估肿瘤性质和颈部淋巴结。CT与MRI优劣不一,CT诊断甲状软骨浸润的特异性高而敏感性低^[6],李海洋等(2017)却发现,增强MRI联合DWI序列评判咽喉癌是否侵犯甲状软骨优于CT,实践中常将二者互补以最有效地指导分期和诊疗。PET-CT对确定和查找转移性病灶价值较高,推荐Ⅲ、Ⅳ期喉癌患者常规检查^[7]。

1.3 实验室检查和分子生物学检测

赵国锋等(2016)指出喉癌患者术前中性粒细胞淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio,NLR)影响术后复发和颈淋巴结转移,分子生物学研究发现喉癌组织表皮生长因子受体(EGFR)基因表达过度而PTEN蛋白表达(一种肿瘤抑制蛋白)下调、喉癌恶性程度与热休克蛋白27基因表达

*基金项目:广东省科技计划项目(No:2017A050506018);中山大学临床医学研究5010计划项目(No:2017004);广州市科技计划项目(No:201704020092)

¹中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院 广州市耳鼻咽喉科重点实验室(广州,510080)

通信作者:雷文斌,E-mail:leiwb@mail.sysu.edu.cn

水平负相关等,皆为喉癌诊断和预后评估开辟了新通路^[8]。

1.4 多学科会诊

多学科诊疗(multi-disciplinary treatment, MDT)是指疾病涉及科室通过会议的方式一起讨论,包括疾病诊断、肿瘤分期、治疗手段、修复重建、风险和预后评估,以及术后随访等,其目的是患者生存获益最大化^[9]。欧美大多数医院和医疗中心已将MDT纳入肿瘤诊疗规范化流程,任何类型 and 任何分期的头颈肿瘤均被推荐。我国MDT起步较晚、标准欠缺,笔者所在团队自2017年创建咽喉头颈MDT以来,坚持每周1次在固定的时间地点召集放疗科、肿瘤内科、病理科、影像科、颌面外科和整形外科等多学科专家,为疑难复杂喉癌病例制定逐级的、个性化和精准化治疗方案,反响热烈。

2 激光治疗

CO₂激光可被体液吸收、组织穿透能力弱(0.1 mm),对周围和深部组织的热损伤小,能迅速封闭血管保证术野清晰。喉癌激光治疗融合了CO₂激光和喉显微外科双重特色,因切割精确和微创得到广泛推广和应用。对早期声门型喉癌,喉显微激光术与开放性手术相比,术中术后并发症更少;与放射治疗相比,无病生存率和总生存率更高^[10]。对早期或中度晚期声门上型喉癌,喉显微激光术与开放性声门上喉切除术的局部控制率和总生存率相当,70%~80%的病例经初次激光切除后即可实现保留喉功能的肿瘤局部控制;与放疗的总生存率类似。在器官保留方面,喉显微激光术与开放性喉部分切除术无明显差异,但优于放疗。先后有学者将经口CO₂激光切除运用于前连合受累、甲状软骨受累、晚期或局部原位复发的喉癌及下咽癌患者^[11-13],提出其治疗早期复发性喉癌创伤小、颈部感染或咽痿等并发症少,而生存率与开放性手术接近,大大丰富了喉显微激光手术适应证,但暴露欠佳和切除不全的局限性有待完善。

前连合受累喉癌的激光治疗一直是争论的热点和焦点。笔者所在团队通过连续病理切片研究肿瘤侵犯特点,结合薄层CT和增强MRI等判断肿瘤侵犯范围,提高了病例筛选的准确性^[14]。此外,团队利用经口CO₂激光治疗喉癌、下咽癌原位复发或局限复发疗效满意,改良术式的同时基本解决了喉困难暴露的预判和应对:经过严密随访和严格评估选出合适者、采用改良Mallampati分级法结合Yamamoto分级法评判暴露的难易程度,成功的关键是暴露充分、器械配套和术者娴熟的技巧。总之,喉显微激光手术已成为早期喉癌治疗最重要的方式,其在晚期喉癌治疗领域的拓展值得重视和进一步探究。

3 开放性手术

开放性手术依然是喉癌治疗的主要手段,需综合肿瘤部位、大小、累及范围、病理类型和患者全身情况决定手术方式。早期喉癌治疗的器官功能保留技术已基本成熟,重点和难点集中在中晚期喉癌治疗的术式选择,力求在根治病灶的基础上,尽可能地保留或重建喉功能、提高术后生存质量^[4,15]。

3.1 早期喉癌开放性手术

3.1.1 喉裂开声带切除术 肿瘤局限于一侧声带,声带活动正常。

3.1.2 喉(扩大)水平部分切除术 ①声门上肿瘤局限于会厌喉面及其以下和喉室之上;②会厌喉面癌肿侵入会厌前间隙或会厌舌面,未累及舌根;③会厌癌累及一侧杓会厌皱襞、接近或累及杓区黏膜,未侵犯环后区黏膜且同侧杓状软骨活动正常。

3.1.3 喉(扩大)垂直部分切除术 ①声门型喉癌T₂,肿瘤侵及喉室或室带,或向声门下侵犯未超过5 mm,或侵犯对侧前连合和患侧声带突受累;②声门型喉癌T₃,一侧声带杓状软骨固定,后连合及对侧喉无病变,或对侧前连合少许受侵;③声门上型喉癌,向上未累及会厌根部、会厌活动正常,向下累及声带但未超过声带下5 mm。

3.1.4 喉环状软骨上部分切除术-环状软骨-舌骨固定 ①声门上型喉癌T₂,累及声门区,侵犯前连合或对侧声带;②声门上型喉癌T₃,单侧声带活动受限或固定而杓状软骨未固定,或会厌前间隙受侵犯。

3.1.5 喉环状软骨上部分切除术-环状软骨-会厌-舌骨固定(SCPL-CHEP) ①声门型喉癌T_{1b}、T₂,侵犯室带、前连合或对侧声带,声门下侵犯不超过1 cm;②声门型喉癌T₃。

3.2 前连合受累喉癌开放性手术

3.2.1 甲状软骨开窗术 前连合受累为主的声门型喉癌T₁及部分T₂,未累及杓状软骨声带突、室带、环甲膜及喉旁间隙。

3.2.2 喉额侧切除术 一侧声带为主、前连合受累的声门型喉癌T₁及T₂,未累及环杓关节、对侧声带前1/3、室带、环状软骨及喉旁间隙。

3.2.3 喉水平截断切除术 前连合受累声门型喉癌T_{1b}。

3.2.4 改良SCPL-CHEP 前连合受累声门型喉癌T₂或T₃,未累及声门上区、环甲膜、环杓关节、杓会厌襞、杓间区及喉外组织。

3.3 局部晚期喉癌开放性手术

3.3.1 气管上喉部分切除术 ①局限于弹性圆锥及甲状软骨膜之间的声门型喉癌T₃或声门下型喉癌;②经声门向声门上下浸润,但局限于甲状软骨下缘或环状软骨上缘的T₃期喉癌。

3.3.2 喉全切除术 经过挑选的Ⅲ期或Ⅳ期喉癌、

放化疗后复发或功能保留手术有禁忌者,如广泛的甲状软骨受累。

3.4 其他开放性手术

笔者所在团队针对前连合受累的早中期声门癌(T1b-T3),证实改良喉环状软骨上部分切除术-环状软骨-甲状腺固定比 SCPL-CHEP 保留发声功能更好^[16];Spriano 等(2019)报道颈侧切口联合颈前肌皮瓣开放性喉部手术安全可行;还有学者借助经口机器人系统改善肿瘤切除可视化和可达性,以提高手术精度和减少术后并发症^[17]。喉部分切除术后缺损,可根据实际情况采取甲状软骨板外骨膜、颈前带状肌肌筋膜瓣、颈阔肌皮瓣、锁骨上岛状皮瓣和人工真皮组织补片等单独或联合修复,以重建喉功能^[18-20]。

4 颈淋巴结清扫

颈淋巴结转移是喉癌预后不良的重要因素,临床颈淋巴结阳性者清扫指征明确,阴性者(cN0)视情况择区清扫^[21],一般将隐匿性转移风险 $>20\%$ 作为是否处理的分界线^[4]。对 cN0 声门型喉癌的

意见较为统一,T3 期及以上择区清扫获益更大^[4];cN0 声门上型喉癌隐匿性转移率约为 30%,NCCN 指南(2019)推荐均应择区颈清扫,而包括发表在 CA 上的一些研究则认为 T2 期以上应用更恰当;cN0 声门下型喉癌隐匿性转移比例高、与声门型喉癌累及声门下或前连合类似,探查与清扫 VI 区,尤其是喉前淋巴结具有一定临床意义^[22]。择区性颈清扫常为 II~IV 区,部分研究发现 II b 区、IV 区转移率极低,建议只行 II a、III 区的超选择性颈清扫以减少并发症和改善预后^[23]。近来,利用活检、纳米碳、核素法和染料法等通过前哨淋巴结判断 cN0 喉癌区域淋巴结的转移状态^[24],有望为择区清扫提供新的指引方向。

颈淋巴结清扫原则如下:①同或双侧淋巴结清扫一般包含 II、III、IV 区;②同或双侧取决于原发病灶是否越过中线以及阳性淋巴结定位;③根据胸锁乳突肌、副神经和颈内静脉是否受累决定是否保留上述组织;④声门下型和累及声门下区喉癌应行 VI 区探查或清扫。具体策略见表 1。

表 1 喉癌颈淋巴结清扫适应证和范围

T 分期	N 分期	声门型+声门下型喉癌	声门上型喉癌
T1-T2,部分 T3(可保喉)	N0	观察	择区淋巴结清扫
	N1-3	同或双侧颈清扫±气管前及同侧气管旁淋巴结清扫	同或双侧颈清扫
T3(需全喉切除)	N0	气管前及同侧气管旁淋巴结清扫	同或双侧颈清扫
	N1-3	同或双侧颈清扫+气管前及同侧气管旁淋巴结清扫	同或双侧颈清扫
T4a	N0	气管前及同侧气管旁淋巴结清扫±同或双侧颈清扫	同或双侧颈清扫
	N1-3	同或双侧颈清扫+气管前及同侧气管旁淋巴结清扫	同或双侧颈清扫

5 挽救性治疗

最新统计喉癌复发率为 30%~66%^[25],挽救性治疗是复发性喉癌的最后一道防线,既往多主张挽救性手术。早期喉癌复发是否应行喉全切除,部分学者持不同观点。Li 等(2015)报道,早期喉癌根治性放疗后复发者行保喉挽救手术的 5 年生存率高达 73%,喉全切除不再是挽救早期喉癌复发的首要手段。晚期喉癌复发者,考虑到肿瘤生物学特性和侵犯范围较广,仍然倾向于喉全切除。晚期喉癌复发已行喉全切除、无法切除或无手术意愿者,推荐以放疗为主的综合治疗,最近一项单中心研究显示 5 年生存率达 64%^[26]。

cN0 复发患者是否清扫颈淋巴结尚有争议。Birkeland 等(2016)对此类患者行挽救性手术的同时颈清扫,发现颈淋巴结阳性率为 17%,以 T4 期和声门上型复发者居多,故择区颈清扫在挽救性治疗中扮演着不可或缺的角色。挽救性手术后并发症发生率较高,咽痿最常见,其次是切口感染、出血、气肿、血肿、咽腔瘢痕挛缩狭窄、吞咽困难和呼吸困难等。使用含血管蒂皮瓣修复创面能有效减

少并发症,胸大肌肌皮瓣最常用^[27],锁骨上筋膜皮瓣和颞顶筋膜皮瓣亦有报道。

6 综合治疗

肿瘤治疗的观点从以治疗为中心逐渐转化为以患者为中心,喉全切除越来越慎重,非手术综合治疗成为晚期喉癌治疗的新模式。

6.1 放疗

现代放疗技术可以根治多种早期和局限性恶性肿瘤,创伤和不良反应小。单纯放疗对早期喉癌的优点在于治疗后发声质量较好、一旦复发仍可手术挽救,对比经口 CO₂ 激光切除治疗早期声门癌(T2N0M0)的 5 年局部控制率无异^[28];同时为晚期喉癌无法手术或拒绝手术者提供更多保全器官功能的可能。精准放疗乃大势所趋,其通过改变分割方式、准确勾画靶区和影像学引导实现射线的精确施照,如超分割放疗、三维适形放疗和调强放疗等,后者已成为喉癌术后辅助的主要方式并广泛开展^[29]。早期喉癌单个淋巴结阳性或切缘阳性、中晚期喉癌或声门上喉癌无不良特征时主张术后放疗,且与手术间隔时间 ≤ 6 周。喉癌术前是否放疗

存在分歧,支持方认为其能缩小肿瘤体积、阻断肿瘤血液和淋巴循环、提高手术成功率并降低颈淋巴结转移率;而罗何三等(2016)行 Meta 分析发现,术前放疗+手术对比单纯手术并未提高喉癌患者生存率。另外,放疗结合免疫疗法能够诱导持久的全身免疫,增强疗效,期待喉癌范畴出现更有力的证据。

6.2 全身治疗

诱导化疗(induction chemotherapy)系根治性手术或放疗前实施的化疗,不仅可以减小肿瘤负荷为随后的局部治疗创造有利条件,还能预测后期化疗敏感性;常用双药联合方案(PF 方案):铂类(首选顺铂)+5-Fu,或三药联合方案(TPF 方案):紫杉烷类+铂类+5-Fu。需全喉切除者主张先诱导化疗,根据反应决定后续治疗;不可切除者,诱导化疗+后续放疗可极大提高肿瘤局部控制率、降低远处转移。同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy)是在放疗的同时进行化疗,可与多种非手术方法联合应用,如诱导化疗+同步放化疗、靶向治疗+同步放化疗、局部微波热疗+同步放化疗,以及诱导化疗+同步放化疗+靶向治疗等。放射线能增加癌细胞对铂类药物的摄入、促进凋亡,化疗对放疗亦有增敏作用。并非所有患者都能从中获益,随机对照研究中,诱导化疗+同步放化疗对比单纯同步放化疗的总生存率并无明显改善^[30],联合方案的安全性及有效性仍待继续探索。

6.3 靶向治疗

肿瘤靶向治疗是将药效或作用尽量限定在特定的靶细胞、组织或器官内,从而增加药物敏感性、提高疗效和减少毒副作用,为保喉治疗提供了新的思路和方向。当前,针对喉癌靶点已有多种单克隆抗体和酪氨酸激酶抑制剂(TKI)问世,如 EGFR 阻断剂西妥昔单抗(cetuximab)、吉非替尼(gefitinib)、血管内皮生长因子(VEGF)阻断剂贝伐单抗(bevacizumab)、舒尼替尼(sunitinib),新型小分子多靶点 TKI 安罗替尼(anlotinib)等。靶向药还能升高肿瘤对放疗的敏感性,Bonner 等(2010)报道西妥昔单抗联合放疗可显著提高头颈部鳞状细胞癌 5 年生存率及中位局部控制时间。物理化学性靶向治疗则是利用温度、pH、磁场等外力将微粒导向特定部位发挥药效,如立体定向放射(γ -刀、X-刀)、放射性粒子植入等^[31]。喉癌靶向治疗的最好模式尚未明确,怎样应对靶向药物耐药、如何多靶点联合用药以及与手术、放化疗结合等问题亟待解决。

6.4 平台管理

喉癌患者由于疾病本身、外科手术及治疗相关毒副作用,易出现各种心理、生理和社会问题,如体重下降、营养不良、发声功能丧失、吞咽困难、外形

破坏和长期带管并发症等,规范细致的随访管理可有效改善预后、提高生存质量。即时信息交流平台因方便、快捷和高效在恶性肿瘤等重病慢病的院后管理中占据巨大优势^[32],运用其为喉癌患者设定随访计划、实时评估病情、指导食管发声和吞咽训练、接受饮食咨询以及提醒复诊等,对早期发现复发或转移、及时施行挽救性治疗、自我护理和术后康复具有重要意义。

综上所述,围绕根治肿瘤这一核心问题,保留喉功能的理念和策略被不断强化和规范,喉癌诊疗早已不再是多方法的简单叠加,需要多手段参与和多学科合作,头颈 MDT 必将是其发展的主流。值得注意的是,临床诊疗过程中仅对“指南和标准”做重要参考、切莫生搬硬套,应兼顾患者期望值、身体状况和经济能力等。未来,设计开展多中心多学科喉癌临床试验和病例随访至关重要,这些结果和数据将为日后编制、修订喉癌诊疗指南提供高级别的循证依据。

参考文献

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D. Cancer Statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-132.
- [2] SHIN J Y, TRUONG M T. Racial disparities in laryngeal cancer treatment and outcome: a population-based analysis of 24,069 patients[J]. Laryngoscope, 2015, 125: 1667-1674.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 7-30.
- [4] STEUER C E, EL-DEIRY M, PARKS J R, et al. An update on larynx cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67: 31-50.
- [5] SUN C, HAN X, LI X. Diagnostic Performance of Narrow Band Imaging for Laryngeal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 156: 589-597.
- [6] LIGTENBERG H, JAGER E A, CALDAS-MAGALHAES J, et al. Modality-specific target definition for laryngeal and hypopharyngeal cancer on FDG-PET, CT and MRI[J]. Radiother Oncol, 2017, 123: 63-70.
- [7] SUENAGA Y, KITAJIMA K, KANDA T, et al. [(18) F]-FDG PET/CT imaging for detection of nodal metastases in patients with squamous cell carcinoma of the pharynx and larynx: comparison with CT [J]. Jpn J Radiol, 2016, 34: 203-210.
- [8] DUFFY M J, STURGEON C M, SÖLÉ-TORMOS G, et al. Validation of new cancer biomarkers: a position statement from the European group on tumor markers[J]. Clin Chem, 2015, 61: 809-820.
- [9] 吴剑, 周晓红. 头颈肿瘤与多学科联合治疗小组会议的发展现状[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(6): 526-528.
- [10] GALLI A, GIORDANO L, SARANDRIA D, et al.

- Oncological and complication assessment of CO₂ laser-assisted endoscopic surgery for T1-T2 glottic tumours: clinical experience[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2016, 36: 167-173.
- [11] MENDELSON A H, KIAGIADAKI D, LAWSON G, et al. CO₂ laser cordectomy for glottic squamous cell carcinoma involving the anterior commissure: voice and oncologic outcomes[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272: 413-418.
- [12] HORWICH P, RIGBY M H, MACKAY C, et al. Laryngeal recurrence sites in patients previously treated with transoral laser microsurgery for squamous cell carcinoma[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 47: 14-14.
- [13] MANNELLI G, LAZIO M S, LUPARELLO P, et al. Conservative treatment for advanced T3-T4 laryngeal cancer: meta-analysis of key oncological outcomes[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275: 27-38.
- [14] WU J, ZHAO J, WANG Z, et al. Study of the Histopathologic Characteristics and Surface Morphologies of Glottic Carcinomas With Anterior Vocal Commissure Involvement[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94: e1169.
- [15] PATEL S A, QURESHI M M, DYER M A, et al. Comparing surgical and nonsurgical larynx-preserving treatments with total laryngectomy for locally advanced laryngeal cancer[J]. *Cancer*, 2019, 125: 3367-3377.
- [16] WEN W P, SU Z Z, ZHU X L, et al. Supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy: a treatment for anterior vocal commissure laryngeal squamous carcinoma[J]. *Head Neck*, 2013, 35: 311-315.
- [17] FUNK E, GOLDENBERG D, GOYAL N. Demonstration of transoral robotic supraglottic laryngectomy and total laryngectomy in cadaveric specimens using the Medrobotics Flex System[J]. *Head Neck*, 2017, 39: 1218-1225.
- [18] WONG C H, WEI F C. Microsurgical free flap in head and neck reconstruction[J]. *Head Neck*, 2010, 32: 1236-1245.
- [19] YOO J, BELZILE M. Infraclavicular free flap for head and neck reconstruction: surgical description and early outcomes in 7 consecutive patients[J]. *Head Neck*, 2015, 37: 309-316.
- [20] 文译辉, 文卫平, 王章锋, 等. 锁骨上岛状皮瓣在下咽及食管上段恶性肿瘤手术修复中的应用[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(1): 16-20.
- [21] 李晓雨, 李进让, 郭红光. 区域性颈清扫术对 cN0 喉癌术后病理淋巴结阳性的疗效分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(23): 1793-1796.
- [22] 蔡志良, 林忠豪, 陈缪安, 等. 喉前淋巴结转移对声门型喉癌治疗的指导作用[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2017, 23(6): 555-558.
- [23] 沈楚霞, 李彦仕, 王志海, 等. cN0 喉癌颈淋巴转移的特征分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54(5): 343-348.
- [24] 赵新, 肖大江, 倪建明, 等. 联合运用核素法和染料法检测 cN0 期喉癌及下咽癌前哨淋巴结的临床意义[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 28(21): 1652-1654.
- [25] SILVERMAN D A, PURAM S V, ROCCO J W, et al. Salvage laryngectomy following organ-preservation therapy-An evidence-based review[J]. *Oral Oncol*, 2019, 88: 137-144.
- [26] AKBABA S, HELD T, LANG K, et al. Salvage radiotherapy for recurrent hypopharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma (SCC) after first-line treatment with surgery alone: a 10-year single-centre experience[J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14: 34-34.
- [27] GUIMARAES A V, AIRES F T, DEDIVITIS R A, et al. Efficacy of pectoralis major muscle flap for pharyngocutaneous fistula prevention in salvage total laryngectomy: a systematic review[J]. *Head Neck*, 2016, 38 (Suppl 1): E2317-2321.
- [28] HENDRIKSMA M, HEIJNEN B J, SJÖGREN E V. Oncologic and functional outcomes of patients treated with transoral CO₂ laser microsurgery or radiotherapy for T2 glottic carcinoma: a systematic review of the literature[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 26: 84-93.
- [29] GERETSCHLÄGER A, BOJAXHIU B, DAL PRA A, et al. Definitive intensity modulated radiotherapy in locally advanced hypopharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma: mature treatment results and patterns of locoregional failure[J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10: 20-20.
- [30] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 257-264.
- [31] 周莲. 喉恶性肿瘤的靶向治疗进展[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(13): 2168-2171.
- [32] LYU K X, ZHAO J, WANG B, et al. Smartphone Application WeChat for Clinical Follow-up of Discharged Patients with Head and Neck Tumors: A Randomized Controlled Trial[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129: 2816-2823.

(收稿日期: 2019-08-14)