

同步放化疗治疗局部晚期喉癌的适应证探讨

王文静¹ 皇甫辉² 侯彦杰³ 冯彦² 张春明² 翟宋玉¹ 李梦璐¹

[提要] 喉癌是头颈部常见的恶性肿瘤之一,美国国立综合癌症网络(NCCN)临床实践指南认为同步放化疗是局部晚期喉癌最有效的器官保护策略,可在不降低患者生存率的前提下保留患者喉部。非 T4(T1~3)、高淋巴结负担(N2~3)的喉癌患者可以从同步放化疗中受益,相较于其他分期的局部晚期喉癌更适合接受同步放化疗。本文就同步放化疗的适应证进行探讨。

[关键词] 喉肿瘤;放射疗法;化学疗法;适应证

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.09.015

[中图分类号] R739.65 **[文献标志码]** A

Study on the indication of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced laryngeal carcinoma

WANG Wenjing¹ HUANGFU Hui² HOU Yanjie³ FENG Yan²
ZHANG Chunming² ZHAI Songyu¹ LI Menglu¹

(¹First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, 030000, China; ²Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, First Hospital of Shanxi Medical University; ³Department of Radiotherapy, First Hospital of Shanxi Medical University)

Corresponding author: HUANGFU Hui, E-mail: 13934518228@163.com

Summary Laryngeal cancer is one of the most common malignant cancer of the head and neck. Concurrent chemoradiotherapy is considered by the NCCN guideline to be the most effective organ protection strategy for locally advanced laryngeal cancer, which can preserve the larynx without reducing the survival rate of patients. Patients with non-T4 (T1-3) and high lymph node burden (N2-3) laryngeal cancer can benefit from concurrent chemoradiotherapy, which are more suitable for concurrent chemoradiotherapy than locally advanced laryngeal cancer with other stages. The indications of concurrent chemoradiotherapy were further discussed in this paper.

Key words laryngeal neoplasms; radiotherapy; chemotherapy; indications

喉癌是头颈部常见恶性肿瘤之一,占全身恶性肿瘤的1%~5%。喉癌在世界范围内的发病率为3/100 000^[1]。2020年全球新发喉癌184 615例(占有新发癌症的1%),死亡99 840例(占有癌症死亡病例的1%)^[2],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^[3],我国较世界各国喉癌的发病率、死亡率处于较低水平^[4]。直到20世纪90年代初,国外对于不适合保留喉功能的可切除的局部晚期喉鳞状细胞癌的标准治疗方法仍然是全喉切除术加术后辅助放疗。虽然这种方法的局灶肿瘤控制率很高,但影响喉部功能,导致永久性气管切开,并对患

者的生活质量产生负面影响,导致抑郁和社会孤立^[5]。因此,以放疗为基础的多种保喉治疗策略相继被提出,如同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CRT)、诱导化疗加放疗、单纯放疗、诱导化疗后放化疗(序贯法)以及免疫治疗,其中CRT被美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)临床实践指南认为是局部晚期喉癌最有效的器官保护策略^[6],在不影响生存率的情况下保留了功能正常的喉部。随着CRT应用的增加^[7],近年统计发现喉癌的总体生存率却呈现略下降趋势^[8],这是否与CRT的过度应用有关需要研究,因此CRT治疗的适应证需要进一步探讨。

1 CRT的作用机制

CRT的基本原理主要分为空间协同和放疗增敏两种。空间协同即局部放疗加全身化疗,从而降

¹山西医科大学第一临床医学院(太原,030000)

²山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科

³山西医科大学第一医院放疗科

通信作者:皇甫辉, E-mail: 13934518228@163.com

低肿瘤复发/转移的风险;放疗增敏即放疗和化疗相配合以增强放疗的敏感性,从而增加治疗的成功率。化疗可通过以下途径增强放疗敏感性:①通过将药物掺入 DNA 直接增强初始辐射损伤;②抑制细胞损伤修复;③使细胞进入放射敏感期或消除放射抵抗期细胞;④消除乏氧细胞;⑤抑制肿瘤细胞加速再增殖^[9]。

2 治疗方案

CRT 首选方案为大剂量顺铂(100 mg/m^2)^[10]或卡铂、5-氟尿嘧啶^[11]加常规分割放疗。大剂量顺铂方案为单药顺铂 100 mg/m^2 ,每 3 周 1 次,连续 3 次,即第 1、22、43 天静脉注射顺铂 100 mg/m^2 ;卡铂、5-氟尿嘧啶方案为每天卡铂 70 mg/m^2 + 氟尿嘧啶 500 mg/m^2 ,每次 3 d,第 1~4 天,第 22~25 天,第 43~46 天;常规放疗的标准剂量为 $70\text{ Gy}/7$ 周,每次 2.0 Gy ,共 35 次^[12]。有研究对局部晚期头颈部鳞状细胞癌患者进行常规 CRT、加速分割放疗(总剂量 64.8 Gy , $2.4\text{ Gy}/\text{次}$,1 次/d)或超分割放疗(总剂量 70 Gy , $1.5\text{ Gy}/\text{次}$,每日 2 次,每次间隔最短 6 h),并未发现加速放疗能够降低复发率或提高存活率^[10]。其余化疗方案包括卡铂/紫杉醇,顺铂 40 mg/m^2 (每周 1 次),以及单克隆抗体西妥昔单抗,但均不是首选化疗方案。

3 疗效评价

目前喉癌 CRT 治疗后的疗效评价标准为实体瘤疗效评价标准 1.1 版,评价手段主要包括头颈部增强 CT、增强 MRI 以及 FDG-PET/CT。头颈部增强 CT 和增强 MRI 评价的时间窗为治疗后 8~12 周,FDG-PET/CT 评价的时间窗为治疗后 3~6 个月^[13]。MRI 相较于 CT 拥有很多优势,对于有脑神经症状的头颈部癌症、肿瘤神经周围侵犯或脊柱转移瘤,可以通过增强 MRI 进行追踪和评估。大部分头颈部恶性肿瘤治疗后的复发时间在前 2 年,3~6 个月内 PET 的阴性结果预示 2 年内总存活率提高^[13]。12 周前进行 FDG-PET/CT 扫描与显著的假阳性率有关^[14],因此在没有复发或进展迹象的情况下应该避免该检查。

对患者治疗后的初步评估主要包括经口或内镜下评估,治疗后 4~8 周若患者反应完全,则首选在治疗后第 12 周之后通过 FDG-PET/CT 评估^[15],若无条件行 FDG-PET/CT 检查,也可在 CRT 后 8~12 周通过颈部增强 CT 和/或增强 MRI 进行评估,但不作为首选。若 PET 结果为无摄取或低度摄取,对患者不进行任何处理,密切关注即可^[14];若 PET 结果可疑,不能说明有明确病

灶,则在 3~6 个月内再次行 FDG-PET/CT 检查,重新评估;若 PET 结果明确有病灶,则结合颈部增强 CT 或 MRI 进行评估,对有手术机会的患者行原发灶和/或颈部淋巴结清扫术。治疗后 4~8 周若患者仍有残留原发灶或疾病持续甚至进展,有条件者推荐行原发灶和/或颈部淋巴结清扫术,不可切除者则再次行放化疗或仅支持治疗。

4 CRT 对局部晚期喉癌的治疗现状

局部晚期喉癌是指肿瘤局部浸润范围较大(T3 以上)和(或)淋巴结阳性(N+)而没有远处转移(M0)^[16],对于这部分患者目前的治疗选择争议较大,单一的治疗方法并不能达到最佳的治疗效果,需要多学科综合治疗。

4.1 针对 T1~2N1 或 T3N0~1M0 的治疗

虽然针对有保喉意向的 T1~2N1 或 T3N0~1M0 患者推荐 CRT 治疗,但越来越多的研究认为对这类患者应以非全喉切除术的手术治疗为主。手术治疗不仅可以获得更好的肿瘤学效果,而且对喉功能也有较好的保留。

对于喉部病灶显露较好的 T1~2 及部分 T3 患者,可通过经口激光显微外科手术(transoral laser microsurgery, TLM)进行治疗, TLM 的肿瘤学结果与 CRT 相当,但创伤小,手术及住院时间短,后遗症和不良反应较少^[17],不仅可以获得良好的肿瘤学效果,还可使大多数患者获得满意的生活质量^[18],特别是在喉功能保留以及喉-食管无功能障碍生存率方面优于 CRT^[8]。但 TLM 使用条件苛刻,当喉暴露不足、声带固定、声门旁间隙大面积侵犯和病变累及喉软骨和/或倾向于生长在喉部之外时,甚至仅仅是临床上难以发现的微小甲状软骨内侧侵犯, TLM 的局部失败率也会提高,因此 T3 患者接受 TLM 的数量相对有限。

喉部暴露有限或病变更严重的 T3 患者(即甲状软骨内侧侵犯、声带固定或声门旁间隙受累)尤其适合开放性喉部分切除术(open partial laryngectomy, PL)治疗。对于 T2N1 或 T3N0~1,即非 T4、低淋巴结负担的喉癌患者,相较于全喉切除术或 CRT, PL 显示出一定的优势^[19]。经过适当的患者选择, PL 的治疗效果非常理想,远远优于其他手术方案。从这个意义上说,选择最合适的患者接受 PL 应该成为未来耳鼻咽喉头颈外科研究的关键目标。比较中位生存期(MST)和 5 年生存率(OS), T2N1 或 T3N0~1 的喉癌患者接受 PL 士放疗/CRT、CRT 和全喉切除术士放疗/CRT 的患者 MST(5 年 OS)分别为 89.2 个月(60.3%)、71.1 个月(54.7%)和 67.1 个月(52.6%),无明显差

异^[19]。PL相较于全喉切除术则在降低肿瘤学效果的前提下提高了患者的生活质量。有研究表明,PL对患者的情感领域、社交沟通有益,接受PL较全喉切除术患者的总体生活质量更高。但针对患者吞咽功能的保护,PL患者的吞咽功能大多受损,但经过适当的干预,完全康复率很高(80%~90%),相比之下,全喉切除术患者的吞咽功能几乎正常^[20]。

4.2 针对 T1~3N2~3M0 的治疗

cN2和cN3的患者手术后通常需要辅助治疗,因此可能是早期CRT治疗的理想目标^[8]。对于局部晚期喉癌,CRT较诱导化疗等其他保喉治疗手段更具优势,但较手术治疗,CRT更应该用于cN2和cN3的喉癌患者。

退伍军人事务部喉癌研究小组^[21]于1991年进行了一项里程碑式的多中心前瞻性随机临床试验,以确定诱导化疗+放疗是否比全喉切除术+放疗能够更好地治疗局部晚期喉癌患者。结果发现相较于传统手术治疗,诱导化疗+放疗(OS:68%)在不降低患者生存率的同时,增加了保喉率(64%),提高了患者的生活质量。该研究证实了非手术保喉治疗的可靠性,自此保喉治疗的概念逐渐进入研究者的视野。放疗肿瘤学小组^[22]于2013年发表了一项前瞻性随机III期临床试验结果,发现CRT组除不良反应外,在OS、无喉切除生存期、保喉率、原发肿瘤控制率、淋巴结控制率上均较诱导化疗+放疗或放疗组拥有明显优势。基于CRT,近年来衍生出许多其他的治疗方式,Dagan等^[23]研究发现诱导化疗+CRT(序贯法)与CRT相比,喉癌患者的MST相似(84个月),5年OS分别为63.0%和71.0%,无明显差异($P=0.74$),诱导化疗+CRT(序贯法)更适用于下咽癌的治疗;有研究将诱导化疗+CRT与诱导化疗+西妥昔单抗+放疗进行比较,没有发现应用西妥昔单抗对于无喉-食管功能障碍生存期、总生存期以及局灶控制率的益处^[24];Al-Saleh等^[25]将CRT中的顺铂改为西妥昔单抗,比较发现顺铂组和西妥昔单抗组的2年OS分别为80.7%和57.3%($P=0.04$)。因此,虽然西妥昔单抗副作用小,但不适用于局部晚期头颈部鳞状细胞癌的治疗,更多应用于复发性和转移性头颈部鳞状细胞癌^[26]。Lee等^[27]将avelumab(PD-L1抑制剂)与CRT结合,用于治疗局部晚期头颈部鳞状细胞癌,发现在OS、无进展生存期和客观缓解率上的差异无统计学意义,而针对不良反应,avelumab+CRT组3级以上治疗相关不良反应发生率为80%,而CRT组为74%,avelumab+

CRT组的治疗相关不良反应主要为中性粒细胞减少,CRT组主要为黏膜炎。但该研究并未将喉癌单独分析,可能会有结果的差异。上述所有研究表明,CRT对于局部晚期喉癌的保喉治疗仍是最佳选择。

而将局部晚期喉癌进行细分,将得到更准确的结果。对于T2~3N2~3的喉癌患者,CRT(MST:46.6个月,5年OS:43.0%)较PL±放疗/CRT(MST:48.3个月,5年OS:47.6%)和全喉切除术±放疗/CRT(MST:34.4个月,5年OS:36.7%)更优,T2~3N2~3,即非T4、高淋巴结负担的喉癌患者可以从CRT中受益^[19]。CRT对原发灶的控制不如手术治疗,然而其对淋巴结阳性患者(N2~3)有明显优势。此外,若病变范围累及甲状软骨及环杓关节,相较于全喉切除术,接受CRT的喉癌患者局部控制及生存期较差,对于这部分患者不考虑保留喉部,倾向于以全喉切除术为主的治疗^[28]。

然而我国CSCO指南针对所有的局部晚期喉癌患者仍旧推荐以手术治疗为主。王凯等^[29]对国内患者的研究发现,CRT组和CRT+手术组5年无局部失败生存率(66%和75%)、无远处转移生存率(85%和73%)、无进展生存率(48%和61%)和OS(44%和52%)的差异无统计学意义,只有手术治疗组(放疗+手术组、CRT+手术组)与非手术治疗组(放疗组、CRT组)在5年OS(50.4%和37.1%)上的差异有统计学意义,非手术组治疗效果较差可能是由于合并了放疗组,也可能是由于我国人种、地域、治疗选择或者TNM分期等方面的差异所致,未来的研究可以将局部晚期喉癌患者根据TNM分期继续分为不同的亚组,从而得出更准确的结论。

4.3 针对 T4 的治疗

由于全喉切除术良好的局部控制率,全喉切除术+放疗/CRT对T4患者有利^[19],T4a喉癌患者首选全喉切除术+放疗/CRT^[7],相较于CRT明显提高了生存率,只有当患者无法接受手术时才考虑CRT。T4患者接受全喉切除术±放疗/CRT(MST:57.5个月,5年OS:49.1%)的疗效优于CRT(MST:37.8个月,5年OS:37.0%)和PL±放疗/CRT(MST:29.5个月,5年OS:38.5%)^[19]。

5 CRT 的不良反 应

CRT使患者可以保留喉部结构,但仍有可能不能保留喉部功能,造成持续性言语和吞咽障碍。功能和生活质量的保障成为越来越重要的治疗目标。CRT的应用会引起一些不良反应,如言语或

嗓音障碍、吞咽功能障碍(严重者甚至依赖鼻饲生存)等^[30]。据报道,接受 CRT 的患者中有 19% 因治疗相关的不良反应而停用顺铂,小于 1% 的患者因治疗相关的不良反应而停止调强放疗,3 级以上治疗相关不良反应发生率为 74%,其中最常见不良反应为黏膜炎症(13%)、吞咽困难(13%)、贫血(13%)和中性粒细胞减少症(13%)^[27]。CRT 治疗 5 年后严重晚期吞咽困难的总累积发生率为 26.5%。68% 的患者在治疗时需要胃管支持,但在放疗后 1 年,仅 1.8% 的患者仍然依赖胃管。喉部完整的患者(88.9%)相较于喉切除术患者(64.3%)更有机会实现单纯经口进食而不需要依赖鼻饲^[31]。相较于全喉切除术,CRT 在患者生活质量方面显示出明显的优势,而相较于其他保喉治疗手段,其毒性是否较高还需要进一步研究。由于严重的晚期吞咽困难很常见,可发生在治疗结束 5 年以后,因此需由专门的头颈部护理人员密切关注患者情况。未来的临床试验应该仔细跟踪晚期毒性的发生率及发生时间,以便更有效地应对患者各类不良反应的出现。

6 小结与展望

喉鳞状细胞癌保喉治疗的目的不仅仅是保留喉部的解剖结构,还包括理想的总生存期、无病生存期、喉-食管无功能障碍生存期、疾病控制率和高质量的发声功能、吞咽能力,避免误吸和永久性气管造瘘口^[19]。CRT 更适用于 T1~3N2~3M0 期喉癌,较手术治疗和其他非手术治疗具有更好的肿瘤学结果。CRT 的主要缺点是部分患者对治疗反应不佳,从而需要进一步的挽救性手术,挽救手术的级别通常不会低于全喉切除术,并且手术难度更大,治疗失败和出现副作用的风险更高^[32-33]。

为了获得最佳的局部晚期喉癌肿瘤学结果,专业的头颈部多学科诊疗至关重要。针对局部晚期喉癌的治疗,每种方案都有相当大的利弊。高效多学科诊疗的作用则是平衡每一种治疗方案,统筹耳鼻咽喉科、放疗科、肿瘤科、营养科医生和言语病理学专家,以尽可能使治疗方案达到最优。针对 T1~2N1M0 喉癌,更推荐 TLM 或 PL;对于 T3N0~1M0 喉癌,仍以手术治疗为主,但需要慎重考虑手术范围;而对于 T1~3N2~3M0 喉癌,更推荐 CRT 而不进行手术,只有当病变范围累及甲状软骨及环杓关节时,由于 CRT 不能达到满意的生存期,推荐全喉切除术加术后辅助治疗;T4 喉癌更推荐全喉切除术加术后辅助治疗。而国内针对 T1~3N2~3M0 喉癌仍旧推荐手术治疗为主。目前国内多针对所有局部晚期喉癌患者进行研究,并未根据

TNM 分期分为不同的亚组进行对比^[29],并且由于人种、地域、治疗选择等方面的差异,结果可能与国外有所不同。未来需要将局部晚期喉癌患者根据 TNM 分期或其他因素分为不同的亚组进行研究,从而更明确 CRT 及各类治疗方案的最佳适应证,并对免疫治疗等新的治疗模式进行研究,从而提高喉癌患者的生存率、保喉率、肿瘤局部控制率,减少复发率和治疗相关副作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1):7-34.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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.
- [3] 乐慧君, 陈思宇, 李芸, 等. 喉癌诊疗策略及进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(11):1017-1021.
- [4] Gallaway MS, Henley SJ, Steele CB, et al. Surveillance for Cancers Associated with Tobacco Use—United States, 2010 — 2014 [J]. *MMWR Surveill Summ*, 2018, 67(12):1-42.
- [5] Nehlsen AD, Lehrer EJ, Dickstein DR, et al. Functional Larynx Preservation in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Larynx and Hypopharynx Treated With Induction Chemotherapy vs. Concurrent Chemoradiation Alone [J]. *Cureus*, 2021, 13(7):e16310.
- [6] Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, et al. Head and Neck Cancers, Version 2. 2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(7):873-898.
- [7] Wushouer A, Li W, Zhang M, et al. Comparison of treatment modalities for selected advanced laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022, 279(1):361-371.
- [8] Marchi F, Filastro M, Missale F, et al. A Multidisciplinary Team Guided Approach to the Management of cT3 Laryngeal Cancer: A Retrospective Analysis of 104 Cases [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5):717.
- [9] Nishimura Y. Rationale for chemoradiotherapy [J]. *Int J Clin Oncol*, 2004, 9(6):414-420.
- [10] Okumura M, Motegi A, Zenda S, et al. Efficacy and safety of accelerated fractionated radiotherapy without elective nodal irradiation for T3N0 glottic cancer without vocal cord fixation [J]. *Head Neck*, 2020, 42(8):1775-1782.
- [11] Caudell JJ, Gillison ML, Maghami E, et al. NCCN Guidelines® Insights: Head and Neck Cancers, Ver-

- sion 1, 2022[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(3):224-234.
- [12] Jung EK, Jin SM, Kim JG, et al. Comparison of long-term treatment outcomes of T2N0M0 laryngeal squamous cell carcinoma using different treatment methods[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(1):921-930.
- [13] Heineman TE, Kuan EC, St John MA. When should surveillance imaging be performed after treatment for head and neck cancer? [J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(3):533-534.
- [14] Ho AS, Tsao GJ, Chen FW, et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography surveillance at 12 and 24 months for detecting head and neck cancer recurrence [J]. *Cancer*, 2013, 119(7):1349-1356.
- [15] Jain TK, Singh G, Goyal S, et al. Should fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography be the first-line imaging investigation for restaging the laryngeal carcinoma patients? [J]. *World J Nucl Med*, 2021, 20(2):164-171.
- [16] Wu Y, Zhang L, Tang T, et al. Postoperative Radiotherapy Omitting Level IV for Locally Advanced Supraglottic and Glottic Laryngeal Carcinoma[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20:1533033820985876.
- [17] Rodrigo JP, Garcia-Velasco F, Ambrosch P, et al. Transoral laser microsurgery for glottic cancer in the elderly: Efficacy and safety[J]. *Head Neck*, 2019, 41(6):1816-1823.
- [18] Chien PJ, Hung LT, Wang LW, et al. Oncologic results and quality of life in patients with T3 glottic cancer after transoral laser microsurgery[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2021, 278(8):2983-2992.
- [19] Patel SA, Qureshi MM, Dyer MA, et al. Comparing surgical and nonsurgical larynx-preserving treatments with total laryngectomy for locally advanced laryngeal cancer[J]. *Cancer*, 2019, 125(19):3367-3377.
- [20] Nakai MY, Menezes MB, de Carvalho J, et al. Quality of life after Supracricoid Partial Laryngectomy[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 50(1):20.
- [21] Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer[J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(24):1685-1690.
- [22] Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7):845-852.
- [23] Dagan O, Moore A, Nachalon Y, et al. Induction chemotherapy for locally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer: Single institution experience[J]. *Head Neck*, 2020, 42(11):3118-3124.
- [24] Janoray G, Pointreau Y, Alfonsi M, et al. Induction chemotherapy followed by cisplatin or cetuximab concomitant to radiotherapy for laryngeal/hypopharyngeal cancer: Long-term results of the TREMPIN randomised GORTEC trial[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 133:86-93.
- [25] Al-Saleh K, El-Sherify M, Safwat R, et al. Phase II/III Randomized Controlled Trial of Concomitant Hyperfractionated Radiotherapy plus Cetuximab (Anti-EGFR Antibody) or Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer[J]. *Gulf J Oncolog*, 2019, 1(30):6-12.
- [26] Pontes F, Garcia AR, Domingues I, et al. Survival predictors and outcomes of patients with recurrent and/or metastatic head and neck cancer treated with chemotherapy plus cetuximab as first-line therapy: A real-world retrospective study[J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 27:100375.
- [27] Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4):450-462.
- [28] Sinha S, Agarwal JP, Mahajan A, et al. Implications of limited exolaryngeal disease and cricoarytenoid joint involvement in organ conservation protocols for laryngopharyngeal cancers: Results from a prospective study[J]. *Head Neck*, 2021, 43(4):1289-1299.
- [29] 王凯, 曲媛, 易俊林, 等. 局部晚期头颈部鳞癌不同治疗方法的Ⅲ期随机对照研究再分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2020, 29(7):502-507.
- [30] Gouw Z, La Fontaine MD, Vogel WV, et al. Single-Center Prospective Trial Investigating the Feasibility of Serial FDG-PET Guided Adaptive Radiation Therapy for Head and Neck Cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 108(4):960-968.
- [31] Ward MC, Adelstein DJ, Bhateja P, et al. Severe late dysphagia and cause of death after concurrent chemoradiation for larynx cancer in patients eligible for RTOG 91-11[J]. *Oral Oncol*, 2016, 57:21-26.
- [32] Arain AA, Rajput M, Akhtar S, et al. Organ Preservation for Advanced Laryngeal Cancer: Experience with Concurrent Chemoradiation Therapy [J]. *Cureus*, 2020, 12(4):e7553.
- [33] Dietz A, Wiegand S, Kuhnt T, et al. Laryngeal Preservation Approaches: Considerations for New Selection Criteria Based on the DeLOS-II Trial[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:625.