

局部晚期下咽癌-基于放化疗的不同器官功能保留治疗模式的比较

罗希¹ 孙士然¹ 徐艺¹ 黄晓东¹ 王凯¹ 吴润叶¹ 王静波¹ 张烨¹ 张江鹤¹
陈雪松¹ 曲媛¹ 罗京伟¹ 易俊林¹

[摘要] 目的:研究基于诱导化疗筛选放疗敏感患者(IC-directed)和基于早期放疗反应筛选放疗敏感患者(RT-directed)的保喉治疗策略在局部晚期可切除下咽癌中的临床特征和疗效比较。方法:回顾性分析中国医学科学院肿瘤医院2010年9月至2020年9月经病理证实的可切除局部晚期下咽癌患者,纳入接受IC-directed和RT-directed保喉治疗策略的231例患者。IC-directed模式是指患者先接受2个周期TPF方案诱导化疗,根据诱导化疗后的反应来决定后续治疗模式。如果原发灶缩小达到部分缓解(partial response, PR),则进行根治性同步放化疗;若原发灶缩小未达PR,则进行手术干预。RT-directed是利用早期放疗反应来筛选放疗敏感患者的综合治疗模式,具体是在放疗剂量达到50 Gy时,进行全面的分期检查和头颈部MDT评估,若原发灶缩小达到大PR(缩小达80%以上),则接受根治性放疗或同步放化疗;若原发灶缩小未达大PR,则休息4~6周后接受早期手术干预。研究终点为总生存时间(overall survival, OS)、无进展生存时间(progression free survival, PFS)、无局部区域复发生存(locoregional recurrence-free survival, LRRFS)、功能喉生存(survival with a functional larynx, SFL)。结果:本研究的中位随访时间为63.8个月。IC-directed组中有75.0%(57/76)患者在2个周期诱导化疗后达到PR,而RT-directed组中有70.3%(109/155)患者在放疗50 Gy时候疗效评价为大PR。全组患者的5年OS、PFS、LRRFS和SFL分别为47.9%、39.6%、44.3%和36.2%。比较2组治疗模式5年OS分别为51.3%和37.0%(HR 0.67;95%CI 0.43~1.05, P=0.07)。RT-directed治疗模式较IC-directed治疗模式,在功能喉保留方面有显著优势,5年SFL分别为39.8%和27.8%(HR 0.68;95%CI 0.46~0.99; P=0.04),且两者手术并发症的发生率相似(P=0.60)。结论:在局部晚期可切除下咽癌中,相比于IC-directed的保喉治疗策略,RT-directed取得了较好的生存率和喉功能保全,且不增加手术并发症的发生。

[关键词] 下咽肿瘤;喉功能保全;诱导化疗;治疗反应;综合治疗

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.09.005

[中图分类号] R739.63 **[文献标志码]** A

Comparison of different laryngeal preservation strategies based on chemoradiotherapy in locally advanced hypopharyngeal carcinoma

LUO Xi SUN Shiran XU Yi HUANG Xiaodong WANG Kai WU Runye
WANG Jingbo ZHANG Ye ZHANG Jianghu CHEN Xuesong QU Yuan
LUO Jingwei YI Junlin

(Department of Radiation Oncology National Cancer Center/ National Clinical Research Center for Cancer/ Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100021, China)

Corresponding author: YI Junlin, E-mail: yijunlin1969@cicams.ac.cn

Abstract Objective: This study aimed to evaluate the clinical features and treatment outcomes of the value of response-adapted treatment following radiotherapy and induction chemotherapy following subsequent comprehensive therapy in patients with resectable locally advanced hypopharyngeal carcinoma. **Methods:** This cohort study was conducted from September 2010 to September 2020 in our hospital, 231 patients pathologically confirmed stage III and IVB resectable locally advanced hypopharyngeal carcinoma included. For the IC-directed ART strategy, IC is used to select good candidates to receive radical RT or CCRT, and others undergo surgery. The response-adapted strategy was determined based on the primary tumor response, which was evaluated at a dose of 50 Gy. If the response reached complete response or partial response (more than 80% tumor regression), patients received radical RT or CCRT; otherwise, they received surgery, if possible, at 4 to 6 weeks after RT. The end points of the study

¹国家癌症中心肿瘤临床研究中心 北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院放疗科(北京,100021)

通信作者:易俊林, E-mail: yijunlin1969@cicams.ac.cn

were OS(overall survival), progression free survival(PFS), locoregional recurrence-free survival(LRRFS) and LDFS. **Results:** In IC-directed group, 75.0%(57/76) patients reached PR after 2 cycles of induction chemotherapy. While in RT-directed group, 70.3%(109/155) patients reached large PR at dose of 50 Gy. The median interquartile range follow-up period of the whole cohort was 63.8 months. The 5-year OS, PFS, LRRFS and SFL of the whole cohort were 47.9%, 39.6%, 44.3% and 36.2%, respectively. In evaluations based on the different treatment strategies, the 5-year OS and SFL were 51.3% versus 37.0%(*HR* 0.67; 95%*CI* 0.43-1.05; *P* = 0.07) and 27.8% versus 39.8%(*HR* 0.68; 95%*CI* 0.46-0.99; *P* = 0.04) between IC-directed and RT-directed groups. In additional, surgery complications did not significantly differ between these two groups. **Conclusion:** In this cohort study, the response-adapted strategy based on an early RT response facilitated better treatment tailoring, and higher laryngeal preservation compared with IC-directed strategies. This approach could provide a feasible laryngeal preservation strategy in patients with resectable locally advanced hypopharyngeal carcinoma.

Key words hypopharyngeal carcinoma; laryngeal preservation; induction chemotherapy; response directed; multi-disciplinary treatment

下咽癌是头颈部常见的恶性肿瘤,也是头颈部预后较差的恶性肿瘤之一^[1-4]。由于下咽重要的位置与功能,器官功能保全和生存的提高同样重要。自1980年以来,国内外学者对局部晚期下咽癌的最佳治疗策略进行了系列探索,确立出目前指南推荐的2种保喉治疗策略:诱导化疗反应筛选放疗敏感患者的综合治疗模式和同步放化疗模式。但是前者,诱导化疗的敏感性不能直接反应放疗敏感性,文献报道5年功能喉生存仅为22.0%~24.8%^[5-8]。而对于同步放化疗模式,则是不加以区分放疗敏感和放疗抵抗的患者,直接接受根治性同步放化疗^[9-12]。此种模式使得放疗不敏感的患者疗效较差,并失去了早期手术干预的机会。因此,对于局部晚期下咽癌的最佳治疗模式的探索,一直是临床的热点问题。我中心对下咽癌保喉策略进行了系列研究,探索出一种基于早期放疗反应的保喉治疗策略,取得良好的生存、局部区域控制和喉功能保全^[13]。

本研究旨在比较在局部晚期可切除下咽癌中,基于诱导化疗筛选放疗敏感患者的自适应(IC-directed)模式和基于早期放疗反应筛选放疗敏感患者的自适应(RT-directed)模式的临床特征和疗效分析,进一步探索RT-directed模式的临床价值,为该疾病的治疗提供一定的证据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究回顾性分析我院2010年9月至2020年9月经病理证实的初治局部晚期可切除下咽癌患者460例,排除接受以手术和放疗为主要治疗模式的229例,共纳入231例患者。为比较2种治疗模式的疗效,排除IC-directed组中未按照既定模式接受后续治疗的18例患者(包括诱导化疗不敏感但是拒绝手术治疗的14例和诱导化疗敏感但是放疗不敏感而接受早期手术干预的4例),共纳入213例患者进行疗效分析,其中IC-directed组58例,RT-directed组155例。

根据美国癌症研究联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版分期标准,其中Ⅲ期29例(12.6%)、ⅣA期151例(65.4%)、ⅣB期51例(22.0%)。比较2组在性别、年龄、病理类型、原发灶亚区分布、TNM分期等临床基线特征等差异无统计学意义。全组患者的临床资料特征见表1。

1.2 诊断和评估

所有初治的下咽癌患者均接受全面的体检和分期检查,包括头颈部体检、鼻咽喉镜、下咽及颈部增强MRI、颈胸部增强CT及腹部超声。99.1%(229/231)患者在治疗前接受了食管胃镜检查以排除第二原发。所有患者在治疗前接受我院头颈多学科诊疗(multidisciplinary treatment, MDT)团队的评估,包括评估肿瘤的可切除状态、是否需要全喉切除、ENE状态等,有199例(86.1%)评估为需要接受全喉切除术。

1.3 治疗

全组共纳入IC-directed组76例和RT-directed组155例。IC-directed模式是指患者先接受2个周期TPF方案诱导化疗,根据诱导化疗后的反应来决定后续治疗模式。如果原发灶缩小达到部分缓解(partial response, PR),则进行根治性同步放化疗;若原发灶缩小未达PR,则进行手术干预。RT-directed是利用早期放疗反应来筛选放疗敏感患者的综合治疗模式,具体是在放疗剂量达到50 Gy时,进行全面的分期检查和头颈部MDT评估,若原发灶缩小达到大PR(缩小达80%以上),则接受根治性放疗或同步放化疗;若原发灶缩小未达大PR,则休息4~6周后接受早期手术干预。

1.4 随访

我中心下咽癌患者综合治疗结束后1年,每3个月于门诊复查1次,2~3年每4至6个月复查1次,4~5年每6个月复查1次,5年后遵医嘱6至12个月复查1次,如有病情变化随诊。复查内容包括:电子喉镜检查,必要时行电子食管镜检查;颈

部触诊,如有可疑行颈部 B 超检查;颈部增强 CT (每 6~12 个月 1 次或遵医嘱);胸部 X 线片,必要时行胸部增强 CT;腹部 B 超;远处转移高危患者行 PET-CT 或全身骨显像。放化疗患者进行血常规、生化、内分泌(甲状腺及垂体)检查。门诊复查同期记录随访信息,此外还采用电话、住院复查等方式随访。总生存(overall survival, OS)为从治疗开始到出现任何原因的死亡或末次随访;无进展生存

(progression-free survival, PFS)为从治疗开始到出现局部区域复发或远处转移等任一事件或末次随访;功能喉生存(survival with a functional larynx, SFL)为从治疗开始到接受全喉切除手术或出现局部复发或需要长期营养管置入或末次随访。根据门诊复诊病历和电话随访生存,局部区域控制和远地转移等情况。

表 1 231 例下咽癌患者一般临床资料比较

特征	全组(231 例)	IC-directed 组(76 例)	RT-directed 组(155 例)	例(%)
性别				0.06
男	222(96.1)	70(92.1)	152(98.1)	
女	9(3.9)	6(7.9)	3(1.9)	
年龄/岁				0.43
>56	101(43.7)	36(47.4)	65(41.9)	
≤56	130(56.3)	40(52.6)	90(58.1)	
ECOG				0.05
0	28(12.1)	14(18.4)	14(9.0)	
1	203(87.9)	62(81.6)	141(91.0)	
病理类型				0.60
鳞状细胞癌	227(98.3)	74(97.4)	153(98.7)	
其他	4(1.7)	2(2.6)	2(1.3)	
亚区				0.12
梨状窝	198(85.7)	64(84.2)	134(86.5)	
咽后壁	21(9.1)	5(6.6)	16(10.3)	
环后区	12(5.2)	7(9.2)	5(3.2)	
淋巴结 ENE 状态				0.29
ENE(+)	49(21.2)	13(17.1)	36(23.2)	
临床 T 分期				0.34
T1~2	71(30.7)	19(25.0)	52(33.5)	
T3	70(30.3)	23(30.3)	47(30.3)	
T4a	90(39.0)	34(44.7)	56(36.1)	
临床 N 分期				0.48
N0	25(10.8)	6(7.9)	19(12.3)	
N1	20(8.7)	8(10.5)	12(7.7)	
N2	135(58.4)	48(63.2)	87(56.1)	
N3	51(22.1)	14(18.4)	37(23.9)	
临床分期				0.59
III	29(12.6)	9(11.8)	20(12.9)	
IV A	151(65.4)	53(69.7)	98(63.2)	
IV B	51(22.0)	14(18.4)	37(23.9)	
治疗前评估				0.85
需行全喉切除术	199(86.1)	65(85.5)	134(86.5)	
可行保喉手术	32(13.9)	11(14.5)	21(13.5)	
是否接受挽救手术				0.96
是	24(10.4)	8(10.5)	16(10.3)	

ENE 为淋巴结包膜外侵犯。

2 结果

2.1 不同治疗模式的反应率

IC-directed 组中有 75.0%(57/76)患者在 2 个周期诱导化疗后达到 PR,而在 RT-directed 组中有 70.3%(109/155)患者在放疗 50 Gy 时疗效评价为大 PR。另外,在 IC-directed 组中有 19 例患者在 2 个周期诱导化疗后疗效未达 PR,有 5 例接受了早期手术干预,14 例拒绝手术要求行放疗或同步放化疗,在这 14 例患者中,有 4 例患者在放疗 50 Gy 时接受了早期手术干预,有 10 例接受了根治剂量的放疗或同步放化疗,这 10 例患者中,有 7 例患者实现了长期生存,这 10 例接受根治剂量的放疗或同步放化疗的患者,5 年 OS 和 PFS 分别为 48.0% 和 40.0%。IC-directed 组中,有 57 例患者在 2 个

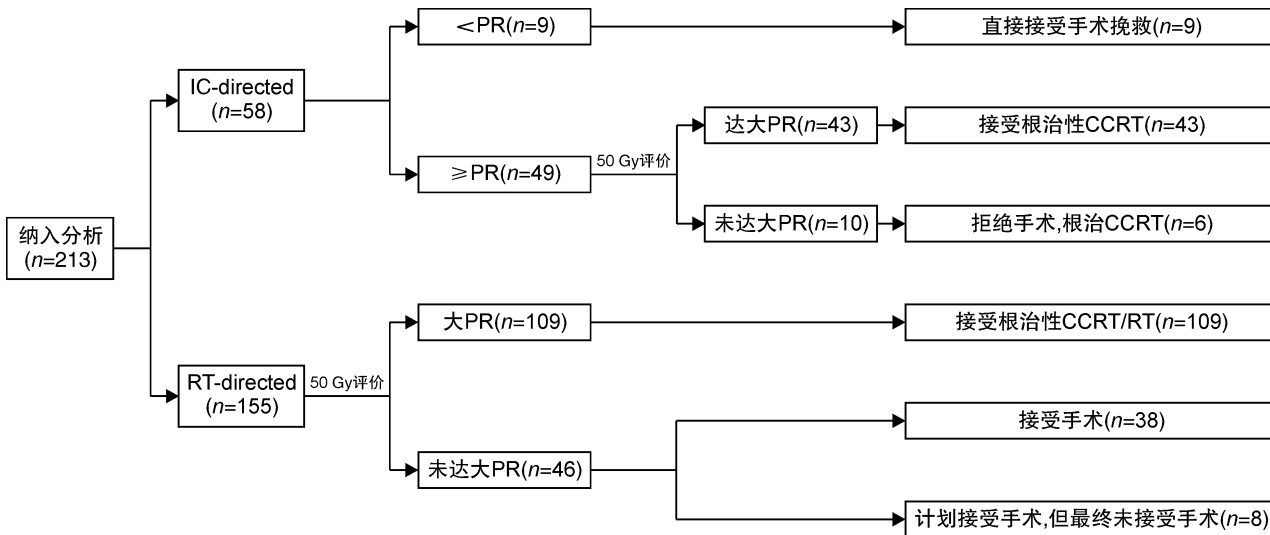
周期诱导化疗方案后疗效评价为 PR 以上,但仅有 75.4%(43/57)患者在放疗结束后表现为大 PR 或 CR,仍有 24.6%(14/57)患者在放疗结束后有明显肿瘤残存。

2.2 整体疗效

本研究的末次随访时间为 2022 年 1 月,随访时长为 5~132 个月,中位随访时间 63.8 个月。全组患者 5 年 OS、PFS、LRRFS 和 SFL 分别为 47.9%、39.6%、44.3% 和 36.2%。

2.3 2 种治疗模式的疗效比较

排除 IC-directed 治疗组中未按照治疗模式推荐进行治疗的患者,有 58 例患者纳入疗效分析,见图 1。



CCRT:同步放化疗;RT:放疗。
图 1 接受标准治疗方案的患者

IC-directed 和 RT-directed 的中位随访时间分别为 41.1(5.5~74.7)个月和 70.5(7.4~131.7)个月,2 组患者在性别、年龄、ECOG 评分、亚组分布、ENE 状态、TNM 分期以及治疗前评估是否需要接受全喉切除方面比较,差异无统计学意义,见表 2。

IC-directed 和 RT-directed 2 组 5 年 OS 分别为 51.3% 和 37.0%, PFS 分别为 29.8% 和 43.6%, LRRFS 分别为 41.7% 和 46.1%; RT-directed 治疗组较 IC-directed 治疗组,在功能喉保留方面具有显著优势,5 年 SFL 分别为 39.8% 和 27.8%, 2 种治疗模式的疗效比较见图 2。

2.4 手术并发症

在 IC-directed 治疗组有 9 例患者诱导化疗后不敏感接受了早期手术干预;而在 RT-directed 治疗组有 38 例患者放疗早期反应未达大 PR 接受了早期手术干预。2 组咽瘘发生率为 11.1%(1/9)和

15.8%(6/38), $P=0.72$ 。

2.5 失败模式

末次随访时,全组患者中有 97 例出现了治疗失败,79 例失败发生在治疗结束 2 年之内。其中 50 例为局部复发,33 例为区域复发,43 例为远处转移。局部区域失败仍然是局部晚期可切除下咽癌患者的主要失败模式。

3 讨论

下咽癌是头颈部预后较差的恶性肿瘤,除早期患者可取得较好的治疗效果外,晚期患者预后不佳,而且治疗通常会带来器官功能损害^[1,3-5,14]。因此,对于局部晚期下咽癌的治疗最优策略,一直在持续探索中。本研究首次直接对 IC-directed 和 RT-directed 患者进行大型队列分析。RT-directed 模式较 IC-directed 模式有较好的生存率及显著的喉功能保全优势,且此种治疗模式不增加手术并发症的发生率,是安全有效的治疗策略。

表 2 213 例下咽癌患者一般临床资料比较

例(%)

特征	全组(213 例)	IC-directed 组(58 例)	RT-directed 组(155 例)	P
性别				0.62
男	205(96.2)	56(96.6)	152(98.1)	
女	8(3.8)	2(3.4)	3(1.9)	
年龄/岁				0.20
>56	95(44.6)	30(51.7)	65(41.9)	
≤56	118(55.4)	28(48.3)	90(58.1)	
ECOG				0.18
0	23(10.8)	9(15.5)	14(9.0)	
1	190(89.2)	49(84.5)	141(91.0)	
亚区				0.21
梨状窝	183(85.9)	49(84.5)	134(86.5)	
咽后壁	10(4.7)	5(8.6)	16(10.3)	
环后区	20(9.4)	4(6.9)	5(3.2)	
淋巴结 ENE 状态				0.22
ENE(+)	45(21.1)	9(15.5)	36(23.2)	
临床 T 分期				0.51
T1~2	67(31.5)	15(25.9)	52(33.5)	
T3	65(30.5)	18(31.0)	47(30.3)	
T4a	81(38.0)	25(43.1)	34(44.7)	
临床 N 分期				0.38
N0	24(11.3)	5(8.6)	19(12.3)	
N1	20(9.4)	8(13.8)	12(7.7)	
N2	122(57.3)	35(60.3)	48(63.2)	
N3	47(22.1)	10(17.2)	37(23.9)	
临床分期				0.56
III	29(13.6)	9(15.5)	20(12.9)	
IV A	137(64.3)	39(67.2)	98(63.2)	
IV B	47(22.1)	10(17.2)	14(18.4)	
治疗前评估				0.50
需行全喉切除术	182(85.4)	48(82.8)	134(86.5)	
可行保喉手术	31(14.6)	10(17.2)	21(13.5)	
是否接受挽救手术				1.00
是	22(10.3)	6(10.3)	16(10.3)	

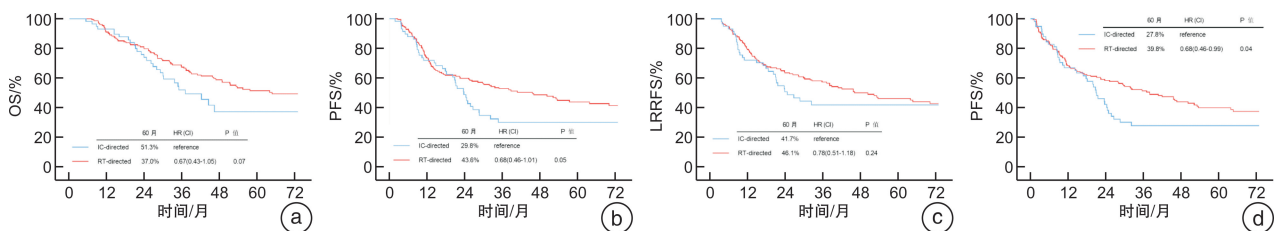


图 2 213 例患者按照 2 种不同治疗策略的生存情况

自 20 世纪 80 年代以来,一系列关于探索局部晚期下咽癌最佳保喉治疗策略的研究应运而

生^[6,8-12,15-20],确立了目前指南推荐的 2 种下咽癌保喉治疗策略:诱导化疗反应结合后续治疗的策略和

同步放化疗策略。对于诱导化疗的敏感性筛选后续放疗敏感患者的综合治疗模式,此种模式是在诱导化疗后进行疗效评估,消退良好者接受根治性放疗;反之,则接受手术治疗^[6,15-16]。Lefebvre等^[6,16]研究,确立了PF诱导化疗方案联合后续治疗的保喉治疗方案,具有里程碑的意义。然而其5年SFL仅为22%。北京同仁医院进行了大型下咽癌的前瞻性研究沿用IC-directed治疗模式^[8],全组共纳入260例局部晚期下咽癌患者,均接受2个周期TPF方案化疗(多西他赛+5-氟尿嘧啶+顺铂),依据2个周期化疗后的疗效决定后续治疗。此研究的5年OS和功能喉生存仅为32.6%和24.8%,仍然不尽人意。我中心的IC-directed治疗策略的结果提示,此种治疗模式的5年OS和SFL分别为37.0%和27.8%,与同仁医院汇报的结果相似,显著低于RT-directed治疗组。

手术治疗一直是局部晚期下咽癌的主要治疗手段之一,文献报道的5年OS可达30%~50%^[21-23],但是直接手术往往需要进行全喉全下咽切除,手术风险较大且会使很多患者永久性失去喉功能,显著影响其生存质量。而本研究中,我中心IC-directed组和RT-directed组5年SFL分别为27.8%和39.8%,RT-directed组有显著优势($P=0.04$),且2组手术并发症发生率相似。究其原因,此2种治疗模式分别筛选放疗敏感患者的保喉治疗策略,都是利用诱导化疗的敏感性来筛选放疗敏感患者,但是前者是利用诱导化疗的敏感性间接反应放疗敏感性,而后者是利用早期放疗的敏感性来代表放疗敏感性。IC-directed组中有57例患者在2个周期诱导化疗方案后疗效评价为PR以上,但仅有75.4%患者在放疗结束后表现为大PR或CR,仍有24.6%患者在放疗结束后有明显肿瘤残存,这部分患者则失去了早期手术干预的机会,预后较差,显著降低了IC-directed治疗组的整体疗效。

我们发现一些研究中,对于诱导化疗不敏感的患者在接受根治性放化疗后对放疗敏感,并能取得较好的长期生存。既往研究报道,对于部分诱导化疗不敏感的患者在接受根治性放化疗后对放疗敏感,并能取得较好的长期生存。同样研究中有19例患者在2个周期诱导化疗后未达PR,有5例接受了早期手术干预,14例拒绝手术要求行放疗或同步放化疗。在这14例患者中有4例患者在放疗50 Gy时接受了早期手术干预,有10例接受了根治剂量的放疗或同步放化疗。这10例患者中,有7例患者实现了长期生存,这10例接受根治剂量的放疗或同步放化疗的患者,5年OS和PFS分别为48.0%和40.0%。

在本研究中,局部晚期可切除下咽癌的主要失

败模式是局部区域复发。在局部晚期头颈部肿瘤中,最大程度的外科手术切除是取得最大肿瘤控制率和较好生存的必要条件。与喉癌不同,下咽癌预后更差,挽救手术的成功率更低(40%~50%),且发生手术并发症的风险可高达50%~80%,咽痿的风险高达11%~58%。因此,能否找到合适的手术干预时机,既能取得最大的肿瘤控制率,又能不增加手术并发症的发生率,显得十分重要。在本研究中,基于早期放疗反应的自适应模式,是在放疗剂量达到50 Gy时进行评估,对于放疗不敏感的患者进行早期手术干预,不增加手术并发症的发生率,而且显著提高这部分放疗不敏感患者的生存。

在局部晚期可切除下咽癌中,相比于IC-directed患者的保喉治疗策略,RT-directed的保喉治疗策略取得了较好的生存和喉功能保全,且不增加手术并发症的发生率,此种治疗模式是一种可行的、个体化的保喉治疗新策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx; EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(11): 1462-1475.
- [2] Hall SF, Groome PA, Irish J, et al. The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx [J]. *Laryngoscope*, 2008, 118(8): 1362-1371.
- [3] Luo X, Huang X, Liu S, et al. Synchronous Second Primary Cancers of Hypopharyngeal Carcinoma in the Image-Enhanced Endoscopy Era [J]. *Laryngoscope*, 2023, 133(8): 1906-1913.
- [4] Luo X, Huang X, Liu S, et al. Evaluation of the prevalence of metachronous second primary malignancies in hypopharyngeal carcinoma and their effect on outcomes [J]. *Cancer Med*, 2022, 11(4): 1059-1067.
- [5] Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site [J]. *Radiother Oncol*, 2011, 100(1): 33-40.
- [6] Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88(13): 890-899.
- [7] Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 92(1): 4-14.
- [8] Yang YF, Wang R, Fang JG, et al. [A single-arm prospective study on induction chemotherapy and subse-

- quent comprehensive therapy for advanced hypopharyngeal squamous cell carcinoma; report of 260 cases in a single center[J]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2020, 55(12): 1143-1153.
- [9] Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(22): 2091-2098.
- [10] Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three non-surgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7): 845-852.
- [11] Henriques De Figueiredo B, Fortpied C, Menis J, et al. Long-term update of the 24954 EORTC phase III trial on larynx preservation[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 65: 109-112.
- [12] Lefebvre JL, Rolland F, Tessler M, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(3): 142-152.
- [13] Luo X, Huang X, Liu S, et al. Response-Adapted Treatment Following Radiotherapy in Patients With Resectable Locally Advanced Hypopharyngeal Carcinoma[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(2): e220165.
- [14] Avinçsal MO, Shinomiya H, Teshima M, et al. Impact of alcohol dehydrogenase-aldehyde dehydrogenase polymorphism on clinical outcome in patients with hypopharyngeal cancer[J]. *Head Neck*, 2018, 40(4): 770-777.
- [15] Dietz A, Wichmann G, Kuhnt T, et al. Induction chemotherapy(IC) followed by radiotherapy(RT) versus cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy-final results of the larynx organ preservation trial DeLOS-II[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(10): 2105-2114.
- [16] Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma; 10-year results of EORTC trial 24891[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(10): 2708-2714.
- [17] Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation; the TR-EMPLIN randomized phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7): 853-859.
- [18] Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(7): 498-506.
- [19] Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(17): 1705-1715.
- [20] 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.
- [21] Singer S, Danker H, Guntinas-Lichius O, et al. Quality of life before and after total laryngectomy: results of a multicenter prospective cohort study[J]. *Head Neck*, 2014, 36(3): 359-368.
- [22] Qian W, Zhu G, Wang Y, et al. Multi-modality management for loco-regionally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer; balancing the benefit of efficacy and functional preservation[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(9): 178.
- [23] Takes RP, Strojjan P, Silver CE, et al. Current trends in initial management of hypopharyngeal cancer; the declining use of open surgery[J]. *Head Neck*, 2012, 34(2): 270-281.

(收稿日期: 2023-07-18)