

Totální laryngektomie nebo larynx-záchovný postup? Aktuální léčebné přístupy

Milan Vošmik¹, Jan Klozar²

¹Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN v Hradci Králové

²Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN Motol, Praha

Pacienti s operabilním karcinomem hrtanu mohou být léčeni larynx-záchovnými postupy nebo totální laryngektomií. Larynx-záchovné postupy jsou standardem v časných stadiích a zahrnují larynx-šetřící chirurgický výkon (endoskopický výkon nebo zevní parciální laryngektomii), který je preferován, nebo radioterapii. U lokoregionálně pokročilých stadií je obvykle zvažován nechirurgický postup, založený na kombinaci radioterapie a chemoterapie, nebo totální laryngektomie s pooperační radioterapií nebo radiochemoterapií. Dříve běžná léčebná strategie, indikace konkomitativní radiochemoterapie u všech lokoregionálně pokročilých stadií, se opouští a léčebné možnosti jsou v rámci multidisciplinárního týmu zvažovány individuálně na základě parametrů onemocnění, předléčebné funkce hrtanu, faktorů na straně pacienta (výkonnostní stav, věk, vedlejší onemocnění atd.) a jeho preferencí.

Klíčová slova: karcinom hrtanu, totální laryngektomie, parciální laryngektomie, larynx-záchovné postupy, radioterapie, radiochemoterapie.

Total laryngectomy or larynx-preservation strategy? Current treatment approaches

Patients with resectable laryngeal cancer can be treated with larynx-preservation strategy or total laryngectomy. Larynx-preservation strategy is a standard of care in early stages and involves a larynx-sparing surgery (endoscopic treatment or partial laryngectomy) which is a preferred option, or radiotherapy. In locoregionally advanced stages, non-surgical strategy based on combination of radiotherapy and chemotherapy, or total laryngectomy + postoperative radiotherapy or radiochemotherapy is generally considered. The usual approach in the past, indication for concomitant radiochemotherapy in all locoregionally advanced stages, is currently withdrawn and all treatment options are considered individually within the multidisciplinary team based on disease parameters, pre-treatment larynx function, patient factors (performance status, age, comorbidities etc.) and patient's preferences.

Key words: laryngeal cancer, total laryngectomy, partial laryngectomy, larynx-preservation approaches, radiotherapy, radiochemotherapy.

Úvod

Karcinomy hrtanu patří v České republice mezi méně časté nádorové diagnózy, ve skupině nádorů hlavy a krku tvoří nyní méně než čtvrtinu. Z hlediska absolutních hodnot incidence a mortality i přepočtu na 100 000 obyvatel jsou tyto parametry v posledních třiceti letech setrvalé. Ročně je diagnostikováno přibližně 500 nových pří-

padů a kolem 280 nemocných v souvislosti s tímto karcinomem umírá. Při přepočtu na evropský nebo světový věkový standard jsou křivky incidence a mortality o něco optimističtější – dochází k mírnému poklesu v obou sledovaných parametrech. Nejvíce nově diagnostikovaných pacientů s karcinomem hrtanu je ve věku 55–75 let a asi 9× častěji jsou postižení muži (1). Etiologicky

karcinomy hrtanu nejvíce souvisí s kouřením a ethylismem.

Časná stadia

Časná stadia skvamózních karcinomů hrtanu (odpovídá stadiu T1-T2N0M0) mohou být léčena primárně chirurgicky nebo radioterapií (RT). Obecně je u nádorů hlavy a krku chirurgický výkon preferován všude



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Milan Vošmik, Ph.D., milan.vosmik@fnhk.cz
Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové-Nový Hradec Králové

Cit. zkr: Onkologie 2021; 15(2): 63–66
Článek přijat redakcí: 9. 1. 2021
Článek přijat k publikaci: 31. 1. 2021

tam, kde chirurgické odstranění nádoru není spojeno s rizikem mutace nebo závažných poléčebných komplikací a pacient je chirurgického výkonu schopen. Naopak RT je preferována, pokud by potřebný chirurgický výkon významně zhoršil kvalitu života pacienta ve srovnání s RT. Některá centra, zejména pracoviště bez dostatečné erudice a zkušeností s larynx-záchovnými operacemi, upřednostňovala u všech časných stadií primární kurativní RT, ale v případě perzistence či recidivy pak přicházela v úvahu u těchto pacientů jen totální laryngektomie. V posledních dekádách došlo k rozvoji především endoskopických technik, které v mnoha případech nahradily dříve používané zevní přístupy. Vertikální parciální laryngektomie byly v dnešní době prakticky nahrazeny endoskopickými technikami a vyvinula se i technika horizontálních parciálních laryngektomií (2). Ke zlepšení výsledků chirurgie vedlo využití moderních nástrojů (u hrtanu především CO₂ laser) a moderních zobrazovacích metod.

Dnes je chirurgie, zachovávající funkce hrtanu, u časných stadií karcinomu hrtanu preferovanou modalitou před RT. Pokud by chirurgický výkon znamenal totální laryngektomii nebo pacient není operačního výkonu schopen, případně ho odmítá, pak je volena RT nebo konkomitantní radiochemoterapie (RCHT). Volba léčebného postupu závisí na řadě faktorů – lokalizaci nádoru, rozsahu nádoru a jeho biologických vlastnostech, případně předchozí léčbě v této lokalitě, celkovém výkonnostním stavu pacienta a jeho vedlejších onemocněních, ale především na preferencích pacienta. U časných stadií by nikdy neměla být primárně plánována kombinace operace a RT, neboť tento postup je spojen s nežádoucími účinky a komplikacemi obou těchto modalit (3, 4).

U časných stadií nádorů hlavy a krku je také vždy nutné zvážit riziko subklinického postižení spádových lymfatických uzlin a v závislosti na tomto riziku zabezpečit i tuto oblast (elektivní disekce lymfatických uzlin nebo elektivní RT). V případě časných karcinomů glotické oblasti je riziko postižení uzlin malé (do 2 %) a zajištění lymfatických uzlin není obvykle nutné. Naproti tomu riziko relapsu v neošetřených regionálních uzlinách u časného supraglotického karcinomu je až 33 % (5), a proto je u těchto nádorů zpravidla pro-

váděna elektivní krční disekce nebo elektivní RT regionálních lymfatických uzlin.

Výsledky larynx-záchovných operačních postupů a RT u časných stadií karcinomu hrtanu jsou podle literárních údajů srovnatelné ve smyslu přežití i funkčních výsledků, byť některé retrospektivní práce naznačují lepší data ve prospěch chirurgických výkonů. To ovšem může být dáno výběrem pacientů retrospektivních studií (6, 7). Hlavní výhodou volby larynx-záchovného chirurgického výkonu je možnost indikace RT v případě recidivy nádoru, zatímco v případě selhání RT jsou možnosti parciálních laryngektomií limitované a většinou musí být provedena totální laryngektomie.

Lokálně a regionálně pokročilá stadia

Za standard léčby všech operabilních pokročilých karcinomů v oblasti hlavy a krku je obecně považován radikální chirurgický výkon s následnou pooperační RT, případně CHT. Primární RT nebo RCHT je naopak léčbou volby inoperabilních lokálně pokročilých nádorů, pokud by byl operační výkon příliš mutilující, pacient by operačního výkonu nebyl schopen, nebo jej odmítl. Standardním chirurgickým zákrokem u lokoregionálně pokročilých karcinomů hrtanu je totální laryngektomie. Snaha vyhnout se tomuto mutilujícímu výkonu vedla v minulých dekádách k rozvoji nechirurgické léčby. Rozhodující roli zde hrály zejména výsledky randomizované klinické studie Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group (VALSG). Ta vycházela z konceptu neoadjuvantní CHT a radikální RT u resekabilních lokálně pokročilých skvamózních karcinomů laryngu, kdy je radikální chirurgický výkon ponechán jako záchranný léčebný postup. Ve standardním rameni pacienti podstoupili totální laryngektomii a pooperační RT, zatímco v experimentálním rameni pacienti absolvovali tři cykly neoadjuvantní CHT (cisplatina + 5-fluorouracil) s následnou RT. Pokud byla po druhém cyklu CHT zaznamenána pouze minimální odpověď, stabilizace nebo progresie onemocnění, byla indikována totální laryngektomie a pooperační RT. Z hlediska přežití byly výsledky léčby srovnatelné, v experimentálním rameni zůstal larynx zachován v 64 % případů (8).

Další krok vývoje standardu nechirurgického larynx-záchovného postupu definovala randomizovaná studie RTOG 91–11, porovávající tři larynx záchovné režimy u operabilního lokálně pokročilého karcinomu laryngu – neoadjuvantní CHT následovanou RT (obdobně jako VALSG study), konkomitantní RCHT (konkomitantně cisplatina) a samostatnou radikální RT. Z randomizace byli primárně vyloučeni pacienti s prorrůstáním nádoru štítnou chrupavkou do měkkých tkání a více než 1 cm do kořene jazyka. Ve výsledcích studie (mediánu sledování 3,8 roku) nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly v očekávaném dvouletém a pětiletém přežívání, ale byla prokázána vyšší lokoregionální kontrola a vyšší podíl zachování hrtanu u RCHT oproti prosté RT nebo RT s neoadjuvancí (9).

Výsledky těchto dvou studií, a zejména jejich ne zcela správná interpretace, vedly ke změně léčebné strategie, ve které odklon od primárních totálních laryngektomií zahrnoval i klinické případy pro primární kurativní RCHT naprosto nevhodné. Následně se ukázalo, že léčebné výsledky jsou v reálné praxi výrazně horší než data v publikovaných studiích a že příčinou zhoršení přežití je právě důsledné uplatňování těchto larynx-záchovných protokolů (10). Zhoršení léčebných výsledků souviselo i s faktem, že obecná populace pacientů je většinou starší, s více komorbiditami a s většími nádory než byl soubor pacientů zařazených do uvedených studií (11).

Navic, dlouhodobé výsledky studie RTOG 91–11 nebyly již tak jednoznačné. Zatímco lokoregionální kontrola a prezervace laryngu byla nadále nejvyšší v rameni s konkomitantní RCHT, překvapení přinesla analýza dlouhodobého celkového přežití v 10 letech. Nejnižší podíl přežívajících byl zaznamenán právě v rameni s konkomitantní RCHT, rozdíl sice nebyl statisticky signifikantní, ale při srovnání s ramenem s indukční CHT a RT byla významnost hraniční ($p=0,08$). Důvodem byl vyšší počet zemřelých z jiných příčin než karcinomu hrtanu, přestože v rameni s konkomitantní RCHT nebyla zaznamenána výraznější pozdní toxicita (12). Souvislost mezi výskytem pozdní dysfágie a úmrtími se nezdá být pravděpodobná (13), ale na základě retrospektivních dat ze studií u pacientů, léčených RCHT pro karcinomy jiných lokaliza-

Tab. 1. Doporučení pro použití larynx-záchovných postupů. Podle ASCO Clinical Practice Guideline Update 2018 (upraveno a zkráceno)

Časná stadia (T1-T2)
1. Primární léčba časných karcinomů hrtanu by měla být vedena s cílem zachování funkce hrtanu.
2. Časná stadia mohou být léčena larynx-záchovným chirurgickým výkonem nebo RT s podobnými výsledky ve smyslu přežití. Volba postupu závisí na dalších faktorech, které se týkají pacienta a jeho onemocnění, zkušeností pracoviště, dostupnosti podpůrné a rehabilitační léčby atd.
3. Endoskopické léčebné výkony, pokud jsou možné (rozsah nádoru, bezpečnost výkonu), jsou preferovány před otevřenými laryngektomiemi.
4. Chirurgický výkon by měl být veden s cílem dosažení negativních resekcí okrajů. Primárně plánované kombinace chirurgie a RT bychom se měli vyhnout, neboť funkční výsledek bude ovlivněn oběma modalitami.
5. V případě recidivy nádoru po primární RT je sice možné zvažovat parciální laryngektomii, ale podstatná část pacientů (zejména s T2 nádory) musí podstoupit totální laryngektomii.
6. Kombinovanou RCHT lze indikovat: a) u nepříznivých a do hloubky prorůstajících T2 nádorů, b) T2N+ nádorů, c) pokud z chirurgických přístupů připadá v úvahu pouze totální laryngektomie, d) pokud by případná larynx-záchovná operace byla funkčně neuspokojivá, e) pokud by případná larynx-záchovná operace byla nedostupná.
7. Na posouzení a volbě nejvhodnějšího léčebného postupu pro pacienta se na základě všech výchozích informací, faktorů a pacientových preferencí mají podílet v rámci mezioborového týmu zkušení specialisté.
Lokálně pokročilá stadia (T3-T4)
1. U lokálně pokročilých karcinomů hrtanu nabízí larynx-záchovná chirurgie, kombinovaná RCHT nebo RT samotná zachování hrtanu bez zhoršení přežití za předpokladu ponechání radikálního chirurgického zákroku jako záchranné léčby. Volba vlastního léčebného postupu závisí na řadě faktorů, které se týkají pacienta a jeho onemocnění, zkušeností pracoviště, dostupnosti podpůrné a rehabilitační léčby atd.
2. Vybraní pacienti s extenzivním T3 a velkým T4a nádorem a/nebo špatnou předléčebnou funkcí hrtanu mohou profitovat více z totální laryngektomie ve srovnání s larynx-záchovnými postupy (lepší data ve smyslu přežití a kvality života po léčbě).
3. U všech pacientů musí multidisciplinární tým zvážit všechny okolnosti a vhodnost indikace příslušného larynx-záchovného postupu a pacient s těmito informacemi musí být obeznáměn. Žádný larynx-záchovný postup nenabízí výhodu v přežití proti totální laryngektomii a adjuvantní RT.
4. Minimum pacientů s T3-T4 nádorem je vhodných k larynx-záchovnému protokolu, zahrnujícím suprakrikoidní parciální laryngektomii. Přidání pooperační RT může ještě zhoršit funkční výsledky.
5. Konkomitantní RCHT nabízí největší šanci na zachování hrtanu ve srovnání s RT samotnou nebo indukční CHT a RT. Konkomitantní RCHT je ale spojena s vyšší toxicitou léčby bez zlepšení přežití.
6. Pro standardní použití indukční CHT s následnou konkomitantní RCHT nebo konkomitantní RCHTs alterovaným frakcionačním schématem není dostatek důkazů.
7. Pro pacienty, kteří preferují larynx-záchovný postup, ale nejsou kandidáty pro larynx-záchovnou operaci ani konkomitantní RCHT, RT samotná může nabídnout stejné výsledky přežití, přestože šance na zachování hrtanu je nižší.

cí v oblasti hlavy a krku, je diskutována možná souvislost např. s výskytem aspiračních pneumonií (14) nebo vyšším rizikem cévních komplikací a iktů (15).

Obecně výše uvedená fakta vedla k rehabilitaci chirurgické léčby a z hlediska nechirurgické léčby se znovu indukční CHT vrátila do zvažovaných léčebných možností.

Na základě výsledků randomizovaných klinických studií s inoperabilními nádory hlavy a krku, u kterých bylo statisticky významné prodloužení přežití po indukční CHT TPF (kombinace docetaxel, cisplatina a 5-fluorouracil) proti indukční CHT PF (kombinace cisplatina a 5-fluorouracil) (16, 17) byla účinnost indukční CHT TPF ověřována i u lokoregionálně pokročilých karcinomu laryngu a hypofaryngu. Studie GORTEC 2000–01 srovnávala

indukční TPF s režimem PF. Rameno s TPF vykazovalo významně vyšší procento zachování hrtanu. Rozdíl v celkovém přežití a přežití bez známek nemoci ani při dlouhodobém sledování nebyl signifikantní. Překvapivě nižší riziko závažné pozdní toxicity bylo v rameni s TPF (18, 19).

Na základě výsledků Bonnerovy studie, která u pacientů se skvamózními karcinomy hlavy a krku, indikovaných ke kurativní RT, prokázala benefit v celkovém přežití i lokoregionální kontrole při kombinaci RT s cetuximabem ve srovnání s RT samotnou (20), byl cetuximab zařazen i do studijních protokolů v rámci larynx-záchovných protokolů s cílem snížení toxicity léčby. Tyto nové léčebné protokoly ale posun ve standardech nepřinesly. Francouzská studie fáze II TREMPIN (GORTEC)

randomizovala pacienty s karcinomem laryngu nebo hypofaryngu s léčebnou odpovědí po 3 cyklech indukční CHT TPF k RT s konkomitantní CHT (cisplatina) proti RT s konkomitantním cetuximabem. Tato studie neprokázala rozdíl mezi rameny v celkovém přežití, ani zachování hrtanu (21).

Protokol německé randomizované studie fáze II DeLOS-II plánoval srovnání indukční CHT TPF následované samostatnou RT v případě minimálně parciální léčebné odpovědi proti indukci TPF s přidáním cetuximabu a následované RT s konkomitantním podáním cetuximabu v případě minimálně parciální léčebné odpovědi. Kvůli fatální toxicitě u čtyř pacientů byl v průběhu studie upraven protokol a vyřazen 5-fluorouracil z obou ramen. Ani tato studie ale nepotvrdila, že by přidání cetuximabu zlepšovalo celkové přežití ani přežití bez laryngektomie (22).

Porovnání přístupu indukční CHT režimem TPF s následnou RT v případě léčebné odpovědi, který favorizovala studie GORTEC 2000–01, a konkomitantní RCHT s cisplatinou, která se stala standardem na základě výsledků studie RTOG 91–11, je nyní předmětem studie GORTEC 2014–03-SALTORI. Tato studie zařazuje pacienty s karcinomy laryngu nebo hypofaryngu ve stadiu T2–3 N0–2, kteří by byli indikováni k totální laryngektomii a nemají primárně porušené laryngo-esofageální funkce.

Kdy zvolit larynx-záchovný postup a kdy preferovat primárně totální laryngektomii?

Na základě výsledků četných retrospektivních studií, ale i zmíněných randomizovaných klinických studií, se postupně vyčlenila skupina karcinomů, které nejsou k larynx-záchovným postupům vhodné. Tyto prediktory léčby jsou zdůrazňovány i v jednotlivých mezinárodních doporučeních pro léčbu těchto nádorů a učebnicích (3–7). Pro záchovné protokoly jsou nevhodné tumory s invazí karcinomu do chrupavek. Obecně u T4 karcinomů hrtanu je na místě indikovat nechirurgické postupy jen selektivně. Nelze očekávat zlepšení poruchy laryngeální dysfagie nebo opětovné zprůchodnění hrtanu po nechirurgické terapii. Proto jsou pacienti s předléčebnou tracheostomií nebo poruchou polykání primárně doporučo-

vání k totální laryngektomii s pooperační RT nebo RCHT. Na druhou stranu je možné selektovat skupinu pacientů, která pravděpodobně neprofituje z pooperační RT (pT3pN0, negativní resekční okraje, bez průkazu angioinvasze, lymfangioinvasze a perineurálního šíření) (3, 4).

Při zvažování volby léčebné modalitky a celého léčebného postupu je nutno brát v úvahu řadu parametrů. V přežití neexistuje signifikantní rozdíl mezi chirurgií a larynx-záchovnými postupy. Ale i opačně, žádný ze záchovných protokolů nevykazuje lepší přežití než totální laryngektomie s pooperační RT. Z hlediska funkčního bylo dlouho považováno za základní parametr procento zachování hrtanu. Pouhé zachování hrtanu ale neznamená vždy dobrý funkční výsledek. Kvalita života pacientů s nefunkčním hrtanem je horší než u pacientů po totální laryngektomii. Proto je nyní za nejdůležitější parametr považováno přežití bez laryngo-esofageální

dysfunkce (23–25). Kromě výše uvedeného, léčebné výsledky ovlivňuje i spolupráce pacienta. Záchovné postupy s případnou totální laryngektomií jako záchrannou léčbou, vyžadují přísné a pečlivé sledování, aby mohla být při recidivě včas provedena záchranná totální laryngektomie. Proto u pacientů, kde nelze pečlivé poléčebné sledování dodržet, je vhodnější preferovat radikální chirurgický výkon následovaný pooperační RT.

Prakticky všechna doporučení zdůrazňují nezastupitelnou roli multidisciplinárního týmu a pečlivé zhodnocení možných postupů na základě rozsahu nádoru a jeho lokalizace, biologických vlastností nádoru, případné předchozí léčby, celkového výkonnostního stavu pacienta a jeho vedlejších onemocnění a zejména jeho preferencí. Souhrnná doporučení, zaměřená pouze na použití larynx-záchovných postupů, vydala v roce 2006 a v aktualizované formě v roce 2018 American Society of Clinical Oncology (6, 7).

Nejvýznamnější body z těchto doporučení jsou uvedeny v tabulce 1.

Závěr

Představy o nejvhodnějším léčebném postupu u operabilního karcinomu hrtanu se stále vyvíjí. Původní radikální chirurgické výkony byly postupně vytlačovány nechirurgickými metodami, využívajícími RT nebo kombinaci RT a CHT, aby následně rozvoj larynx-záchovných chirurgických výkonů u vybraných pacientů opět zdůraznil, především u časných stadií, význam a možnosti chirurgie. Na druhou stranu je nutné selektovat pacienty, kteří nebudou profitovat z jakéhokoli larynx-záchovného postupu. Je nutné zdůrazňovat roli multidisciplinárních týmů, složených ze zkušených a vzdělaných odborníků (otorinolaryngolog, onkolog, radiolog, patolog atd.), které v rámci komplexních onkologických center mohou nabídnout efektivní a bezpečné léčebné postupy.

LITERATURA

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2021–1–03]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>
- Succo G, Peretti G, Piazza C, et al. Open partial horizontal laryngectomies: a proposal for classification by the Working Committee on nomenclature of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 271(9): 2489–2496
- Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al. EHSN Executive Board; ESMO Guidelines Committee. ESTRO Executive Board. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHSN-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020; 31(11): 1462–1475.
- The National Comprehensive Cancer Network. The National Comprehensive Cancer Network Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Head and Neck Cancers, Version 1.2021 [online]; [cit. 2021–1–03]. Dostupné z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
- Mendenhall WM, Mancuso AA, Amdur RJ, et al. Laryngeal cancer. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW (eds.). *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*, 7th edition, Wolters Kluwer 2019:1041–1062.
- Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(22): 3693–3704.
- Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, et al. Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018; 36(11): 1143–1169.
- Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, et al. Induction che-

- motherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 1991; 324(24): 1685–90.
- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349(22): 2091–2098.
- Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope*. 2006; 116 (9 Pt 2 Suppl 111): 1–13.
- Olsen KD. Reexamining the treatment of advanced laryngeal cancer. *Head Neck*. 2010; 32(1): 1–7.
- 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 laryngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31(7): 845–852.
- Ward MC, Adelstein DJ, Bhatia P, et al. Severe late dysphagia and cause of death after concurrent chemoradiation for larynx cancer in patients eligible for RTOG 91–11. *Oral Oncol*. 2016; 57: 21–6.
- Shirasu H, Yokota T, Hamauchi S, et al. Risk factors for aspiration pneumonia during concurrent chemoradiotherapy or bio-radiotherapy for head and neck cancer. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 182.
- Chen MC, Kuan FC, Huang SF, et al. Accelerated Risk of Premature Ischemic Stroke in 5-Year Survivors of Nasopharyngeal Carcinoma. *Oncologist*. 2019; 24(9): e891–e897.
- Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357(17): 1695–1704.
- Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, et al. TAX 324 Study Group. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in

- head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357 (17): 1705–1715.
- 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 Natl Cancer Inst*. 2009; 101(7): 498–506.
- Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, et al. Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, ± Docetaxel for Larynx Preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 108(4): djv368.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006; 354(6): 567–578.
- Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. *J Clin Oncol*. 2013; 31(7): 853–859.
- Lefebvre JL, Ang KK. Larynx Preservation Consensus Panel. Larynx preservation clinical trial design: Key issues and recommendations—a consensus panel summary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 73(5): 1293–1303.
- Forastiere AA, Weber RS, Trotti A. Organ preservation for advanced larynx cancer: Issues and outcomes. *J Clin Oncol*. 2015; 33(29): 3262–3268.
- Hamilton DW, Bins JE, McMeekin P, et al. Quality compared to quantity of life in laryngeal cancer: A time tradeoff study. *Head Neck*. 2016; 38(Suppl 1): E631–637.
- 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. *Ann Oncol*. 2018; 29(10): 2105–2114.