

喉癌相关预后因素及临床治疗研究现状

孙金迪¹, 柳林整^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²榆林市第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 陕西 榆林

收稿日期: 2025年1月15日; 录用日期: 2025年2月9日; 发布日期: 2025年2月14日

摘要

喉癌是常见的恶性肿瘤, 其发病率和死亡率较高, 预后和生存质量较差, 因此探索其预后因素并制定个体化治疗策略至关重要。本文从患者、肿瘤及治疗手段三方面综述喉癌相关预后因素及临床治疗研究现状。患者因素包括性别、年龄、不良嗜好、职业暴露及HPV感染等; 肿瘤因素涉及病理学、TNM分期、颈淋巴结转移及远处转移等; 治疗手段涵盖手术、放疗、化疗、靶向治疗及术后护理和康复等。喉癌发病率呈上升趋势, 多种危险因素与癌变机制相关性待明确。手术是主要治疗手段之一, 放疗和全身治疗等非手术选项也可行, 未来将向多专业参与和多学科团队诊疗发展, 以制定个体化治疗策略, 提高患者生存质量。

关键词

喉癌, 预后因素, 治疗

Research Status of Prognostic Factors and Clinical Treatment of Laryngeal Cancer

Jindi Sun¹, Linzheng Liu^{2*}

¹Medical School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, The First Hospital of Yulin, Yulin Shaanxi

Received: Jan. 15th, 2025; accepted: Feb. 9th, 2025; published: Feb. 14th, 2025

Abstract

Laryngeal cancer is a common malignant tumor with high morbidity and mortality, and poor prognosis and quality of life. Therefore, it is crucial to explore its prognostic factors and develop

*通讯作者。

文章引用: 孙金迪, 柳林整. 喉癌相关预后因素及临床治疗研究现状[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 396-403.
DOI: 10.12677/acm.2025.152359

individualized treatment strategies. This article reviews the current research status of prognostic factors and clinical treatment of laryngeal cancer from three aspects: patient, tumor, and treatment methods. Patient factors include gender, age, bad habits, occupational exposure, and HPV infection; tumor factors involve pathology, TNM staging, cervical lymph node metastasis, and distant metastasis; treatment methods include surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy, postoperative care, and rehabilitation. The incidence of laryngeal cancer is on the rise, and the correlation between many risk factors and carcinogenesis mechanism remains to be clarified. Surgery is one of the main treatment methods, and non-surgical options such as radiotherapy and systemic treatment are also feasible. In the future, it will develop towards multi-professional participation and multidisciplinary team diagnosis and treatment to formulate individualized treatment strategies and improve the quality of life of patients.

Keywords

Laryngeal Cancer, Prognostic Factors, Treatment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

喉癌(laryngeal carcinoma, LC)是耳鼻咽喉科最常见的恶性肿瘤之一,约占头颈部恶性肿瘤的30%~40%,全球每年约有21.1万新发病例和12.6万死亡病例,其中声门上型喉鳞状细胞癌占有喉鳞状细胞癌的1/3 [1] [2]。相关流行病学研究表明,我国喉癌标准化发病率和死亡率分别为1.3/10万和0.7/10万[3]。尽管相关流行病学研究表明喉癌在全球范围内的发病率有所下降,但在过去40年内喉癌患者的5年生存率由66%下降至63% [4]。由于喉癌患者往往存在较差的预后和生存质量,且喉癌造成的社会负担仍居高不下,故积极探索喉癌的相关预后因素并采用个体化的评估和治疗手段显得尤为重要。一般通过患者、肿瘤及治疗手段三方面来讨论影响肿瘤患者的预后因素。患者相关因素包括性别、年龄、不良嗜好、职业暴露及HPV感染等;肿瘤相关因素主要为原发部位、TNM分期、病理学、颈淋巴结转移及远处转移等;治疗手段有手术治疗、放化疗、靶向治疗及术后护理和康复等。

2. 患者因素

2.1. 性别

在过去的30年中,喉癌在世界范围内的流行病学指标均有记录,其中男性的发病率、患病率和死亡率均高于女性5倍以上,但男性和女性之间的发病率和死亡率的差距一直在缩小[5]。1990~2019年间我国男性发病率增长约2.97倍,呈快速增长趋势,死亡率呈缓慢上升趋势;女性发病率处于较低水平,呈缓慢增长,死亡率基本保持稳定趋势[6]。以上差异可能归因于与性别有关的两个最重要的喉癌危险因素:烟草和酒精的消费差异。当前社会由于女性吸烟和饮酒人群的增加,喉癌患者中男女的比例已经增长到4:1 [7]。有研究表明,与男性相比,年轻女性更易患声门上型喉癌,这也造成女性喉癌患者诊断时多为疾病晚期[8]。此外虽然吸烟被认为是喉癌的显著危险因素,但有研究显示喉癌患者中女性从不吸烟的比例为吸烟患者的2倍,这也说明喉癌的发病机制可能存在性别差异[9]。这些发现也强调了制定基于性别特异性喉癌管理方案的必要性,同时需要进一步的研究喉癌患者性别的差异的潜在机制。

2.2. 年龄

从年龄分布上来看, 无论男性还是女性, 所有流行病学指标均在 35 岁以后持续上升; 其中发病率均在 65 岁以后达到高峰[10]。由于老年患者的器官功能及对疾病的耐受力随着年龄增长而衰退, 且多合并如高血压、糖尿病等基础疾病, 其生存率及预后与年轻患者相比往往较差。Chen 等[11]对我国喉癌负担的长期趋势和未来预测分析显示, 老龄化是发病率和死亡率日益上升的主要驱动因素。

2.3. 不良嗜好

吸烟和饮酒与喉癌发病率和死亡率极为密切, 且带来的风险随持续时间和强度而增加[12]。烟草使用已被证明与喉癌的发展有线性关联, 吸烟者的风险比不吸烟者的风险高 10~15 倍。已有研究表明, 香烟燃烧的衍生物, 特别是亚硝胺和多环芳烃在喉上皮中充当致癌物, 引起 DNA 的突变, 并触发致癌机制[13]。而酒精在人体内代谢过程中产生的乙醛, 作为“第 1 组致癌物”, 意味着它在人类和动物中达到了致癌作用的最高证据水平[14]。此外考虑到乙醇是烟草致癌物的溶剂, 可促进其在喉部粘膜的吸收, 故两者在喉癌发展中应存在一定交互作用[15]。

2.4. 职业暴露

暴露于其他一些环境因素被认为可能会增加喉鳞状细胞癌的风险, 如石棉、多环芳烃和纺织粉尘[16], 其中石棉因与多种恶性肿瘤的发生存在因果关系而备受关注。致癌的直接机制包括呼吸道黏膜直接暴露于石棉纤维引起的基因毒性和非基因毒性, 纤维被巨噬细胞吞噬, 产生活性氧, 从而导致更高水平的氧自由基产生, 并诱导 DNA 损伤和随后的突变[17]。目前石棉暴露与喉癌之间的因果关系尚未确定, 除需对石棉暴露环境进一步分析外, 还应解决其他混杂因素暴露。

2.5. HPV 感染

目前, 喉部良恶性病变中高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染的发生率均较高。据估计, 喉癌患者中 HPV 的感染率约为 20%~30%。尽管 HPV 在口咽和生殖器官的发育不良及癌症中的作用已被大量研究证实, 但 HPV 在喉癌中的作用尚不清楚[18]。在头颈部肿瘤相关的高危型 HPV 约 19 种, 其中 HPV-16、HPV-18 最常被检出[19]。但 HPV 感染与喉癌发病风险之间的关系似乎并不受影响 HPV 流行的影响, 仍需要进一步研究来明确 HPV 感染与喉癌风险之间的关系。

3. 肿瘤因素

3.1. 病理学

喉癌可以发生于喉内所有区域, 但以声门区癌最多见, 约占 60%; 声门上区癌次之, 约占 30%; 单纯声门下区癌及跨声门癌一般较少发生。原发性喉恶性肿瘤中鳞状细胞癌约占 98%, 腺癌、未分化癌、淋巴肉瘤、纤维肉瘤较为少见。初始肿瘤的位置和大小决定了与喉癌相关临床表现。声门上区癌大多原发于会厌喉面根部, 且分化差、发展快, 当肿瘤发展至相当程度时常仅有轻微或非特异性症状; 声门上广泛的粘膜下淋巴丛也导致声门上 SCCa 成为喉癌相关颈部淋巴结转移的最常见的原因, 高达 40%的患者诊断时已为晚期[20]。声门癌早期症状为声音改变, 随着肿瘤体积逐渐增大和疾病进展, 患者可出现不同程度的呼吸困难。目前统计接受治疗的声门型和声门上型喉癌患者的 5 年生存率分别约为 80%和 50%。

3.2. TNM 分期

目前, TNM 分期系统是国际最为通用的肿瘤分期系统。T (Tumor, 肿瘤)代表了原发肿瘤的大小及侵

犯程度, N(Node, 淋巴结)表示区域淋巴结受累情况, M(Metastasis, 远处转移)提示是否存在远处转移情况。

3.3. 颈淋巴结转移

目前普遍认为, 肿瘤的原发部位、分化程度以及患者对肿瘤的免疫力与颈部淋巴结转移密切相关。一般来说, 肿瘤分化越差, 患者免疫力越低下, 则颈淋巴结越早发生转移。声门型喉癌的颈淋巴结转移较为少见。由于声门上区淋巴管丰富且声门上型喉癌多数分化程度较低, 故在各分期中均可见较高的颈淋巴结转移率, 约占 55%, 这也是造成其预后较差的原因之一[20]。因此颈淋巴结转移情况的评估和管理对于改善喉癌患者预后来说至关重要。

3.4. 远处转移

喉癌患者发生远处转移较为少见, Jeffrey C Liu 等对 2010~2015 年美国国家癌症数据库(NCDB)中头颈部鳞癌患者相关资料的分析显示喉癌患者初诊远处转移率约为 2.7%, 以肺转移最为常见[21]。此时患者的预后往往较差, 有研究统计其 5 年生存率仅 34% [22]。

4. 治疗方式

4.1. 手术治疗

随着我们对胚胎学和解剖学在肿瘤扩散机制中扮演角色的深入理解, 喉癌的外科治疗原则也取得了显著的发展。

早期肿瘤患者可从基于器官保留的手术方法中获益。放射治疗和部分喉切除术曾被认为是治疗早期声门型及声门上型喉鳞状细胞癌的标准。过去几十年中, 随着经口激光显微(TLM)手术和经口机器人手术(TORS)的发展, 其对喉功能的保护和手术效果优于开放喉部分切除术, 并已成为早期声门及声门上肿瘤(Tis、T1a、T1b、T2)手术治疗的主要手段[23]。多位作者指出, TLM 手术后的总生存期(OS)与仅接受放疗(XRT)的总生存期相当, 局部控制率根据研究的不同大约在 80%~100%之间, 与接受单纯放疗患者的局部控制率相当[24]。TLM 手术另一个显著优势是为可能复发的肿瘤保留了其他治疗选项。喉部暴露是影响 TLM 安全切除的重要因素之一, 喉部暴露欠佳会导致较高的手术切缘阳性率。因此, 术前充分评估喉部暴露对于确保手术成功至关重要[25]。

开放性保留喉功能手术, 如喉上切除术或环状软骨上喉部分切除术, 在保留环状软骨解剖结构及单个环状关节单位方面, 与内镜手术遵循相同的原则。传统手术往往成本较高且并发症发生率也相对较高, 因此许多外科医生已经逐渐转向采用内镜技术[24]。对于拒绝单纯放疗的患者来说, 环状软骨上喉部分切除术可作为内镜手术的替代方式。有证据表明, 对 T2 期未经放疗的患者行该术式, 局部控制率可达到 100% [26]。但对于肿瘤延伸至声门下、累及固定环状复合体、累及后联合或累及贯穿型软骨的患者并不适合。

在很长的一段时间, 全喉切除术一直是晚期喉癌的主要治疗手段。随着研究者对喉保留观念的更新, 同期化疗或诱导化疗与全喉切除术相比逐渐得到了广泛的应用。但值得注意的是, 多数化疗相关研究均排除了晚期喉癌患者的亚群, 特别是 T4 期患者, 这说明这些患者可能仍接受了手术治疗。Sagar A Patel 等[27]的研究发现, 对于非 T4 期、低淋巴结负荷的喉癌患者, 手术和非手术方法之间未观察到存在明显差异; 非 T4 期、高淋巴结负荷患者可能受益于放疗; 全喉切除术对 T4 期患者仍然有利。同时全喉切除术也是非手术器官保存技术失败的患者进行挽救性手术的主要方式。对于广泛的 T3 期、T4 期和(或)治疗前喉功能较差的患者, 全喉切除术可能比器官保存方法获得更好的生存率和生活质量。

4.2. 单纯放射治疗

放射治疗在头颈部肿瘤的治疗中发挥着不可或缺的作用, 用于器官保存或术后辅助治疗, 其特异性主要取决于喉癌发生的部位。

T1、T2 期声门上区癌根治性放疗后局部控制率分别为 73%~100%和 60%~89% [28]。局部放疗失败的患者还可通过手术挽救。对原发灶放疗的同时需覆盖双侧颈部选择性淋巴结。更晚期的患者可尝试保留喉功能, 对于不适合同期放疗的患者, 可选择分次照射[29]。

早期声门型喉癌可采用单一手术或放疗进行有效治疗, 两者均可获得良好的疗效。对于早期声门型喉癌的治疗仍集中在原发肿瘤上, 同时由于其经相邻淋巴管扩散的罕见性, 可考虑保留相邻颈淋巴结。目前普遍认为对早期声门型喉癌的首选治疗方法是进行根治性放疗。评估 T1、T2 期声门型喉癌放疗时需特别注意是否存在原发灶的声门下扩展和前联合的覆盖, 这两者可导致较差的局部控制率[30]。更晚期的肿瘤, 包括 T3 期、T4 期和淋巴结转移阳性者, 除确保较高的分次剂量以改善局部控制外, 同时需进行化疗[31]。

4.3. 同步放化疗

目前局部晚期(T3、T4 期)喉癌患者的 5 年生存率约 44% [32]。对于局部晚期患者的治疗多采用全喉切除术 + 术后放疗的模式, 但该法无法保留喉功能, 导致患者的术后生存质量往往较差, 甚至导致心理和社会问题。因此相应的保留器官策略逐渐受到关注, 其中同步放化疗(CRT)被认为是局部晚期喉癌患者最有效的器官保留手段[33], 在降低肿瘤复发及转移的同时提高放疗的敏感性从而达到有效提高局部控制率的效果。最常用的方案为大剂量的顺铂或 5-氟尿嘧啶 + 常规分割放疗[34]。CRT 对于淋巴结转移阳性的患者有显著优势, 但对于病变累及甲状软骨及环杓关节的患者, 相较于全喉切除, 仅接受 CRT 的患者其局部控制及生存率均较差[27]。CRT 虽可保留喉部结构, 但仍可能会造成不同程度的喉部功能障碍, 如嗓音、发音障碍、吞咽困难等等。相较于其他保喉策略, CRT 的不良反应发生率是否更高仍需进一步考证。

4.4. 靶向治疗

新型靶向药物的研究也为喉癌的治疗带来新的希望。通过基因组分析, 目前已证实的潜在靶点包括酪氨酸激酶受体如表皮生长因子受体(EGFR)、成纤维细胞生长因子受体 1 (FGFR-1)和人表皮生长因子受体 2 (ERBB-2), 癌基因如细胞周期蛋白-D1 (CCND1)、大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(HRAS)、肿瘤抑制基因如肿瘤蛋白 53 (TP53)、神经纤维瘤蛋白 1 (NF-1)以及磷脂酰肌醇-3-激酶信号通路等[35]。针对喉癌相关靶点, 目前已经有多数的单克隆抗体以及酪氨酸激酶抑制剂相继研发并投入应用, 针对 EGFR 靶点的药物如西妥昔单抗、尼妥珠单抗, 针对血管内皮生长因子(VEGF)靶点的药物有贝伐珠单抗, 多激酶抑制剂安罗替尼等。靶向药物的优势在于与传统治疗方法相比, 靶向治疗具有更高的特异性和针对性, 能够精准地作用于癌细胞, 减少对正常细胞的损伤。因此, 靶向治疗的副作用相对较轻, 患者更容易耐受。但部分患者在接受靶向治疗一段时间后, 可能会出现耐药现象, 从而导致治疗效果下降, 这是靶向治疗面临的主要挑战之一, 同时由于靶向药物的价格较为昂贵, 给患者带来了一定的经济负担, 这在一定程度上限制了靶向治疗的广泛应用。目前, 靶向药物在喉癌治疗中尚无标准模式, 如何解决靶向药物的耐药情况, 如何合理地将靶向药物与放化疗联合使用以及对于多个靶点的联合用药问题, 有待进一步的研究与考证。

4.5. 术后发声重建

全喉切除术及喉部分切除术显著提高了患者的生存率, 然而患者因此丧失喉部功能, 尤其是发音功

能所造成的严重的心理、精神以及社会问题不可忽视。在过去的 20 年中, 针对全喉切除术患者的嗓音康复技术有了显著的进步。气管食管发音重建术(TEP)被认为是嗓音康复的最佳选择。研究表明, TEP 发音效果优于食道和电子喉发音[36]。TEP 是通过在气管和食管之间建立单向气流通道, 使来自肺部的气流通过振动食道黏膜达到重建发音的目的, 其发音效果可接近正常喉部发音。但 TEP 也存在一定的风险和并发症, 如瘘口感染、误咽、吸入性肺炎等, 因此放置 TEP 前需对患者进行专业的言语功能评估, 术后合理的发音训练和嗓音康复也尤为重要[37]。对于不适合放置 TEP 的患者, 食道和电子喉发音仍是可替代的方案。总而言之, 言语功能的缺失会使患者在精神和社会上变得孤立, 从而严重影响患者的生存质量, 因此术后发声重建的重要性不容小觑。

综上所述, 喉癌的发病率目前仍处于不断上升的趋势, 虽然某些因素如饮酒和吸烟已被确定为喉癌的危险因素, 但许多其他危险因素与癌变机制的相关性仍不清楚。尽管历史上手术一直是局部病变的主要治疗手段, 并且至今仍是治疗不可或缺的一部分, 但放疗和全身治疗等非手术选项也已成为可行的选择。随着喉癌诊疗策略及保喉理念的更新, 喉癌的治疗已不再是单一治疗手段或不同治疗方式的简单组合, 除考虑临床分期外, 不同患者的身体状态、基础疾病情况、对生存质量的期望值、经济能力等也需纳入评估的范围, 从而制定符合患者实际情况的个体化治疗策略, 而非对“指南及标准”的固化应用。同时喉癌患者的术后护理及发音功能的重建和训练也是整个治疗过程中不可或缺的一部分, 因此多专业参与和多学科团队的会诊和随访将是未来喉癌诊疗的主流发展趋势。

参考文献

- [1] Fu, Z. and Lv, J. (2024) A Commentary on “Updated Disease Distributions, Risk Factors, and Trends of Laryngeal Cancer: A Global Analysis of Cancer Registries”. *International Journal of Surgery*, **110**, 4435-4436. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000001355>
- [2] Aupérin, A. (2020) Epidemiology of Head and Neck Cancers: An Update. *Current Opinion in Oncology*, **32**, 178-186. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000629>
- [3] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [4] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2016) Cancer Statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>
- [5] Nocini, R., Molteni, G., Mattiuzzi, C. and Lippi, G. (2020) Updates on Larynx Cancer Epidemiology. *Chinese Journal of Cancer Research*, **32**, 18-25. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.01.03>
- [6] 王雨欣, 朱文鹏, 韩梦琦, 等. 1990-2019 年中国喉癌发病与死亡的趋势及预测研究[J]. 长治医学院学报, 2024, 38(1): 7-11.
- [7] Tsur, N., Zloczower, E., Tunik, M., Amir, I., Yosef, E., Havakuk, H.S., *et al.* (2024) Gender-Related Aspects of Laryngeal Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Cohort Study. *Clinical Otolaryngology*, **49**, 765-775. <https://doi.org/10.1111/coa.14206>
- [8] Li, H., Li, E.Y. and Kejner, A.E. (2019) Treatment Modality and Outcomes in Larynx Cancer Patients: A Sex-Based Evaluation. *Head & Neck*, **41**, 3764-3774. <https://doi.org/10.1002/hed.25897>
- [9] Shoffel-Havakuk, H., O'Dell, K., Johns, M.M., Reder, L., Popova, M., Halperin, D., *et al.* (2019) The Rising Rate of Nonsmokers among Laryngeal Carcinoma Patients: Are We Facing a New Disease? *The Laryngoscope*, **130**, E108-E115. <https://doi.org/10.1002/lary.28067>
- [10] Zeng, H., Zheng, R., Sun, K., Zhou, M., Wang, S., Li, L., *et al.* (2024) Cancer Survival Statistics in China 2019-2021: A Multicenter, Population-Based Study. *Journal of the National Cancer Center*, **4**, 203-213. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2024.06.005>
- [11] Chen, B., Zhan, Z., Fang, W., Zheng, Y., Yu, S., Huang, J., *et al.* (2024) Long-Term Trends and Future Projections of Larynx Cancer Burden in China: A Comprehensive Analysis from 1990 to 2030 Using GBD Data. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 26523. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-77797-6>
- [12] Zuo, J., Tao, Z., Chen, C., Hu, Z., Xu, Y., Zheng, A., *et al.* (2016) Characteristics of Cigarette Smoking without Alcohol

- Consumption and Laryngeal Cancer: Overall and Time-Risk Relation. a Meta-Analysis of Observational Studies. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **274**, 1617-1631. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4390-x>
- [13] Markou, K., Christoforidou, A., Karasmanis, I., *et al.* (2013) Laryngeal Cancer: Epidemiological Data from Northern Greece and Review of the Literature. *Hippokratia*, **17**, 313-318.
- [14] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. (2010) Alcohol consumption and ethyl carbamate. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, **96**, 3-1383.
- [15] Menvielle, G., Fayossé, A., Radoï, L., Guida, F., Sanchez, M., Carton, M., *et al.* (2015) The Joint Effect of Asbestos Exposure, Tobacco Smoking and Alcohol Drinking on Laryngeal Cancer Risk: Evidence from the French Population-Based Case-Control Study, Icare. *Occupational and Environmental Medicine*, **73**, 28-33. <https://doi.org/10.1136/oemed-2015-102954>
- [16] Paget-Bailly, S., Cyr, D. and Luce, D. (2012) Occupational Exposures and Cancer of the Larynx—Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Occupational & Environmental Medicine*, **54**, 71-84. <https://doi.org/10.1097/jom.0b013e31823c1343>
- [17] Peng, W., Mi, J. and Jiang, Y. (2015) Asbestos Exposure and Laryngeal Cancer Mortality. *The Laryngoscope*, **126**, 1169-1174. <https://doi.org/10.1002/lary.25693>
- [18] Hidalgo-Tenorio, C., Calle-Gómez, I., Moya-Megías, R., Rodríguez-Granges, J., Omar, M., López Hidalgo, J., *et al.* (2023) HPV Infection of the Oropharyngeal, Genital and Anal Mucosa and Associated Dysplasia in People Living with HIV. *Viruses*, **15**, Article No. 1170. <https://doi.org/10.3390/v15051170>
- [19] Erkul, E., Yilmaz, I., Narli, G., Babayigit, M.A., Gungor, A. and Demirel, D. (2017) The Presence and Prognostic Significance of Human Papillomavirus in Squamous Cell Carcinoma of the Larynx. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **274**, 2921-2926. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4573-0>
- [20] 陈文杰, 王斌全, 高伟, 等. 喉癌流行病学特征及影响因素分析[J]. 中国当代医药, 2015, 22(12): 43-46.
- [21] Liu, J.C., Bhayani, M., Kuchta, K., Galloway, T. and Fundakowski, C. (2019) Patterns of Distant Metastasis in Head and Neck Cancer at Presentation: Implications for Initial Evaluation. *Oral Oncology*, **88**, 131-136. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.11.023>
- [22] Nocini, R., Sanchis-Gomar, F., Lippi, G. and Mattiuzzi, C. (2023) Red Blood Cell Distribution Width (RDW) Is a Significant Predictor of Survival in Laryngeal Cancer Patients: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Journal of Medical Biochemistry*, **42**, 557-564. <https://doi.org/10.5937/jomb0-42947>
- [23] Lechien, J.R. (2024) Surgical, Functional, and Oncological Outcomes of Transoral Robotic Surgery for cT1-T3 Supraglottic Laryngeal Cancers: A Systematic Review. *Oral Oncology*, **159**, Article ID: 107047. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2024.107047>
- [24] Hartl, D.M. and Brasnu, D.F. (2015) Contemporary Surgical Management of Early Glottic Cancer. *Otolaryngologic Clinics of North America*, **48**, 611-625. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2015.04.007>
- [25] Piazza, C., Paderno, A., Grazioli, P., Del Bon, F., Montalto, N., Perotti, P., *et al.* (2017) Laryngeal Exposure and Margin Status in Glottic Cancer Treated by Transoral Laser Microsurgery. *The Laryngoscope*, **128**, 1146-1151. <https://doi.org/10.1002/lary.26861>
- [26] Leone, C.A., Capasso, P., Topazio, D. and Russo, G. (2016) Supracricoid Laryngectomy for Recurrent Laryngeal Cancer after Chemoradiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, **36**, 439-449. <https://doi.org/10.14639/0392-100x-1063>
- [27] Patel, S.A., Qureshi, M.M., Dyer, M.A., Jalisi, S., Grillone, G. and Truong, M.T. (2019) Comparing Surgical and Non-surgical Larynx-Preserving Treatments with Total Laryngectomy for Locally Advanced Laryngeal Cancer. *Cancer*, **125**, 3367-3377. <https://doi.org/10.1002/cncr.32292>
- [28] Biau, J., Pointreau, Y., Blanchard, P., Khampan, C., Giraud, P., Lapeyre, M., *et al.* (2022) Radiotherapy for Laryngeal Cancers. *Cancer/Radiothérapie*, **26**, 206-212. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.09.004>
- [29] Nutting, C.M., Morden, J.P., Harrington, K.J., Urbano, T.G., Bhide, S.A., Clark, C., *et al.* (2011) Parotid-Sparing Intensity Modulated versus Conventional Radiotherapy in Head and Neck Cancer (PARSPORT): A Phase 3 Multicentre Randomised Controlled Trial. *The Lancet Oncology*, **12**, 127-136. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70290-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70290-4)
- [30] Trotti, A., Zhang, Q., Bentzen, S.M., Emami, B., Hammond, M.E., Jones, C.U., *et al.* (2014) Randomized Trial of Hyperfractionation versus Conventional Fractionation in T2 Squamous Cell Carcinoma of the Vocal Cord (RTOG 9512). *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, **89**, 958-963. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.04.041>
- [31] Merlotti, A., Alterio, D., Vigna-Taglianti, R., Muraglia, A., Lastrucci, L., Manzo, R., *et al.* (2014) Technical Guidelines for Head and Neck Cancer IMRT on Behalf of the Italian Association of Radiation Oncology—Head and Neck Working Group. *Radiation Oncology*, **9**, Article No. 264. <https://doi.org/10.1186/s13014-014-0264-9>

-
- [32] Megwalu, U.C. and Sikora, A.G. (2014) Survival Outcomes in Advanced Laryngeal Cancer. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, **140**, 855-860. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.1671>
- [33] Pfister, D.G., Spencer, S., Adelstein, D., Adkins, D., Anzai, Y., Brizel, D.M., *et al.* (2020) Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **18**, 873-898. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0031>
- [34] Okumura, M., Motegi, A., Zenda, S., Nakamura, N., Hojo, H., Nakamura, M., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Accelerated Fractionated Radiotherapy without Elective Nodal Irradiation for T3N0 Glottic Cancer without Vocal Cord Fixation. *Head & Neck*, **42**, 1775-1782. <https://doi.org/10.1002/hed.26092>
- [35] The Cancer Genome Atlas Network (2015) Comprehensive Genomic Characterization of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Nature*, **517**, 576-582. <https://doi.org/10.1038/nature14129>
- [36] Kaye, R., Tang, C.G. and Sinclair, C.F. (2017) The Electrolarynx: Voice Restoration after Total Laryngectomy. *Medical Devices: Evidence and Research*, **10**, 133-140. <https://doi.org/10.2147/meder.s133225>
- [37] Tang, C.G. and Sinclair, C.F. (2015) Voice Restoration after Total Laryngectomy. *Otolaryngologic Clinics of North America*, **48**, 687-702. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2015.04.013>