

Teljes túlélés, funkciómegtartás, szervmegtartás: a sebészi terápia helye a gégerák kezelésében

DÁNOS KORNÉL, TAMÁS LÁSZLÓ

Semmelweis Egyetem, Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Dános Kornél, Semmelweis Egyetem, Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, 1085 Budapest, Üllői út 78/A.
E-mail: danos.kornel@semmelweis.hu, tel.: +36 20/666-3445

Közlésre érkezett:

2025. január 13.

Elfogadva:

2025. május 4.

A korai stádiumú gégerák prognózisa kedvező, akár sugárterápiát, akár műtéti kezelést (lehetőleg transzorális beavatkozást) alkalmazunk. Ezekben az esetekben a terápia megválasztását a funkcionális eredmények (beszéd-, nyelés- és légzésfunkció) dominálják. A helyileg előrehaladott gégerák túlélésében továbbra sincs jelentős javulás, az ideális terápia megválasztása sokszor nehézségekbe ütközik: a primeren végzett teljes gégekiirtás drasztikus, az életminőséget alapjaiban befolyásoló beavatkozás, ugyanakkor nem állnak rendelkezésre megbízható prediktorok a radioszenzitivitásra vonatkozóan. Ismert továbbá, hogy a legtöbb esetben a salvage gégeeltávolítás érdemben nem növeli a teljes túlélést. Jelen közleményünkben azokat az anatómiai és funkcionális ismereteket összegezzük a klinikai vizsgálatok tükrében, amelyek segíthetnek meghatározni egy gégerákos beteg kezelését 2025-ben. *Magy Onkol* 69:129–133, 2025

Kulcsszavak: gégerák, sugárkezelés, részleges gégeműtét, teljes gégeeltávolítás

The prognosis of early stage laryngeal carcinoma treated with radiation therapy or surgery (preferably transoral resection) is favorable. In these cases, the choice of the therapy is mainly driven by functional outcomes (speech, swallowing and respiratory function). However, there has not been any substantial improvement in the treatment of locoregionally advanced larynx cancer. The selection of the most ideal therapy is difficult, as upfront total laryngectomy is rather radical, and has a dramatic effect on quality of life, whereas reliable predictors of radiosensitivity are lacking. Moreover, current data undermines the oncologic effectiveness of salvage laryngectomy. In this review, we summarize the current anatomical and functional facts and concepts with respect to the previous clinical trials and studies that might influence the decision making during the treatment of a laryngeal cancer patient in 2025.

Dános K, Tamás L. Overall survival, organ preservation, function preservation: the role of surgery in the treatment of laryngeal cancer. Magy Onkol 69:129–133, 2025

Keywords: laryngeal cancer, radiotherapy, partial laryngeal surgery, total laryngectomy

BEVEZETÉS

A fej-nyaki daganatok közül több szempontból érdemelnek külön figyelmet a gégedaganatok: egyrészt azon betegségcsoportról van szó, amelynek 5 éves várható túlélése az elmúlt évtizedekben nem javult érdemben, másrészt az anatómiai adottságai miatt a kezelés megválasztása nagymértékben befolyásolja a gége főbb funkcióit: a beszéd-, nyelés- és légzésfunkciót, így a beteg életminőségét.

EPIDEMIOLÓGIA, ETIOLÓGIA

A Globocan adatai alapján 2022-ben 188 960 új gégerákot diagnosztizáltak a világon, míg hazánkban ez a szám a rák-regiszter adatai alapján 891 volt 2021-ben, ezzel 100 000 emberre vonatkoztatva az incidencia tekintetében a 2. helyen állunk az országok rangsorában [1, 2].

Etiológiáját tekintve a dohányzás és alkoholfogyasztás a két vezető tényező, valamint vannak adatok arra vonatkozólag, hogy a gasztroözofageális refluxbetegség is szerepet játszhat a gégerák kialakulásában [3, 4]. A szájjeges daganatok létrejöttében nagy jelentőséggel bíró humán papillómavírus infekció a gége malignus daganatai esetében nem tekinthető etiológiai faktornak [4]. Fontos megjegyezni, hogy a p16-immunohisztokémia alkalmazása – míg a szájjeges rákok esetében elengedhetetlen – a gégerák esetében nem mutat összefüggést sem a prognózissal, sem pedig a daganat esetleges HPV-örökítőanyag-tartalmával, így (rutinszerű) alkalmazása felesleges pluszköltséget jelent [5].

A rákmegelőző állapotokat illetően az 5. WHO-beosztás elkülönít alacsony fokú (low-grade), ill. magas fokú (high-grade) diszpláziát, valamint *in situ* karcinómát. Ezek klinikai jelentősége abban rejlik, hogy jelentős malignizálódási potenciállal bírnak (pontosabban: progressziós potenciállal): ez a diszpláziánál akár 48%, *in situ* karcinóma esetében akár 75% is lehet [4]. Érdekes új adat, hogy egyes molekuláris markerek, mint a MAGE-A (melanoma-associated antigen A) és a NANOG a morfológiai beosztásnál jobban korrelálnak a malignus transzformáció rizikójával [6, 7].

A PROGNÓZIST MEGHATÁROZÓ TÉNYEZŐK

A gégerák prognózisát meghatározó tényezők közül első helyen a TNM-rendszer alapján meghatározott stádium említendő. Az egyes stádiumok leírása és az ezekhez tartozó túlélési adatok ismertetése meghaladná a közlemény terjedelmét, így néhány, terápiás szempontból fontos momentumot emelünk ki.

A jelen cikk írásakor a 8. beosztás van érvényben, ugyanakkor az egyes terápiás megközelítések mögötti evidenciák (pl. VA trial, RTOG 91-11, Hoffmann-vizsgálat) értelmezésekor tisztában kell azzal lennünk, hogy a 2010-től érvényes 7. TNM-beosztás jelentős változást hozott a gégerákot illetően a 6. verzióhoz képest: a pajzsporcot infiltráló, de a külső kortextet át nem törő daganatok az új beosztásban T3, míg a korábbiakban T4a besorolásúak voltak, és a legtöbb mérföldkövívizsgálat még ezen paradigmaváltás előtt zajlott,

így az azokban T3-ként leírt daganatok sok esetben nem felelnek meg a mai T3-as gégerákoknak.

A T2 glottikus gégerák azon hangajokról kiinduló daganatokat jelölik, amelyek vagy szupra-, vagy szubglottikus terjedést mutatnak, és/vagy a hangajak mozgása renyhébb (de még mozog). Ez utóbbi attribútumot az Európai Gégészeti Társaság (ELS) T2b-ként jelöli, de ez az aktuális UICC- vagy AJCC-beosztásban nem szerepel. A gége mindhárom régiójában azokat a daganatokat, amelyek a hangajak fixációját okozzák, T3-ként jelöljük. Ennek hátterében állhat a paraglottikus térség, ill. az articulatio cricoarytenoidea infiltrációja. Pragmatikai szempontból fontos elkülöníteni a nervus laryngeus recurrens bénulását, amely szemantikailag nem fixáció, primeren elsősorban pajzsmirigy-, algarat- és nyelősődaganatoknál találkozunk vele. A klinikai gyakorlatban nem ritkán találkozunk a mozgó kannaporc melletti fixált hangajak jelenséggel, amely már T3 folyamatot jelent, azonban ezekben az esetekben részleges gégereszekció még végezhető (porcinfiltráció hiányában).

Fontos prognosztikai szempont továbbá a betegség lokalizációja: ismeretes, hogy a szupraglottikus régióban elhelyezkedő gégerák gyorsabban növekednek, mint a glottikus folyamatok, valamint korábban adnak nyirokcsomóáttétet (bilaterálisan!): T1: 10% vs. 0,1%, T2: 29% vs. 5%, T3: 38% vs. 18%, T4: 57% vs. 32% a nyaki nyirokcsomóáttétek primertumor-kiterjedésekhez tartozó előfordulása [8, 9]. Az egyes lokalizációkon belüli elhelyezkedés is fontos: a pajzsporc commissura anterior előtti területén nem található porchártya, így az innen kiinduló daganatok jóval könnyebben progrediálnak a porc, ill. a szupraglottikus terület irányába. A hangajak laterális, ún. junkcionális (a laphám és hengerhám találkozási vonala) zónájából kiinduló tumorok korán terjednek a paraglottikus térség felé, amely folytonos a preepiglottikus páhollyal (Boyer-térség), így a korai szupraglottikus terjedés esélye igen magas [10, 11].

A daganat szövettani jellemzői, mint perineurális, vaszkuláris terjedés, nyirokér-invázió, ill. a nyirokcsomóáttétek esetén tokáttörés jelenléte fontos, a terápiás döntést meghatározó prognosztikai faktorok. A laphámrákok szövettani altípusa a kezelést nem befolyásolja, de ismert, hogy a konvencionális típusúhoz viszonyítva a verrukózus karcinóma jobb prognózisú (a korábbi feltételezés, miszerint a kialakulásában a HPV játszik szerepet, nem igazolódott), míg az adenoszkvamózus és bazaloid formák általában kedvezőtlenebb kimenetellel bírnak [4].

A daganat kiterjedésének meghatározását pontosíthatja a videoendoszkópia során alkalmazott ún. NBI technika (Narrow Band Imaging – szűk spektrumú képalkotás), amely a rendellenes érújdonképződés pontosabb vizualizációját teszi lehetővé, így az invazív tumorfront könnyebben felismerhetővé válik, mind az ambuláns endoszkópia, mind az altatásban végzett gégemikroszkópia során [12].

További fontos prognosztikai faktor a terápia alatti dohányzás (21–35%-os romlás az 5 éves várható túlélésben), valamint a primer kezelés, ill. a posztoperatív sugárterápia megkezdéséig eltelt idő (6 hét!) [13–15].

1. TÁBLÁZAT. Egyes külső feltárású részleges gégeműtétek indikációi-kontraindikációi

Név	Indikáció	Kontraindikáció
Hemilaringektómia (kiterjesztett frontolaterális reszekció)	Egyoldali hangszalagrák (max. minimális commissura anterior érintettséggel)	Fixált gége, jelentős paraglottikus terjedés, pajzsporc-infiltráció
Szupraglottikus horizontális gégereszekció (Alonso szerint)	Szupraglottikus gégerák, az álhangszalag szintjétől kraniálisan	Morgagni-tasak vagy hangszalag érintettsége, sinus piriformis infiltráció, rossz légzésfunkció, súlyos krónikus tüdőbetegség, (idős kor)
Szuprakrikoid horizontális gégereszekció – CHEP (krikohioido-epiglottopexiával)	Kétoldali hangszalagtumor (patkó alakú elváltozás), egyoldali hangszalagtumor kifejezett commissura anterior érintettséggel	Roszs légzésfunkció, krónikus tüdőbetegség, commissura anterior kiindulású tumorok, junkcionális zóna kiindulású tumorok, aritenoidfixáció, szubglottikus terjedés

A PD-L1-expresszió önmagában is kedvező prognosztikai faktor, azonban a pembrolizumab alkalmazását illetően prediktív tényező is [16, 17].

TERÁPIÁS MEGFONTOLÁSOK

A gégerák kezelésében alapvetés, hogy az elsődleges cél a jó tumorkontroll, míg másodlagos cél a nyelés-, légzés- és beszédfunkció lehetőség szerinti megtartása/a romlás elkerülése. Nem összekeverendő fogalom a szervmegtartás és a funkciómegtartás: míg előbbi a nem sebészi kezeléseket jelenti, utóbbi elsősorban a részleges gégeműtétekre utal.

Ismert, hogy a szervmegtartás nem egyenlő a jobb életminőséggel, a szervmegtartó kezelésnek egy nem funkcionáló, „roncs” gége esetében ritkán van kedvező kimenetele.

Korai stádium: T1, T2 N0 M0

Glottikus kiindulású, korai stádiumú gégerákok esetében a várható 5 éves túlélés 80–91% körüli, míg szupraglottikus tumorok esetében 55–75%, szubglottikus daganatos betegeknél 50–86% közötti [18–20].

A korai stádiumú fej-nyaki rákok esetén fontos szempont, hogy monomodális terápiát alkalmazzunk, irradiációs monoterápiát vagy (funkciómegtartó, lehetőség szerint transzorális) sebészi beavatkozást, a kettő kombinációja a kifejezetten rossz funkcionális kimenetel miatt kerülendő. A két modalitás a túlélés szempontjából egyenértékűnek tekintendő, a transzorális műtetet vagy sugárterápiát követő hangminőséget illetően egymásnak ellentmondó eredmények érhetők el az irodalomban, összességében a jelenlegi adatok alapján nem kijelenthető egyik előnye sem a másikkal szemben [21, 22].

A terápia megválasztásában szerepet játszik: a daganat mérete, a gégefelek mozgása, az elülső commissura érintettsége, a centrum tapasztalata, a fennálló társbetegségek, a feltárhatóság (meghatározó szempont a transzorális beavatkozásoknál), a beteg együttműködése (compliance), preferenciája [21].

A szájon keresztül végzett beavatkozások közül első helyen említendő a transzorális lézersebészet (TOLS), mind

szupraglottikus, mind glottikus gégerákok esetében. Előnye az eljárásnak az esetek nagy részében a traheotómia elkerülhetősége (posztoperatív ödéma ritkán lép fel), korai emisszió, jó funkcionális eredmény. Az Európai Gégészeti Társaság (ELS) által elfogadott, 8 típust elkülönítő kordektómia-beosztás alkalmazása javasolt, ezzel uniformizálhatjuk a műtéteket, így monitorizálhatóvá és összehasonlíthatóvá válnak az eredmények [23, 24].

Megemlítendő a transzorális robotsebészet (TORS), amely a gégeben elsősorban a szupraglottikus daganatok ellátásában mutatkozik előnyösnek mind a tumorkontrollt, mind a funkcionális eredményeket illetően, glottikus rákok kezelésében a jelenleg elterjedt rendszerek alkalmazását a szűk operatív terület limitálja, azonban a tavalyi évben Európában is törzskönyvezett egyiptos rendszerek ezt a problémát áthidalhatják [25, 26].

A külső feltárású, funkciómegtartó részleges gégeműtétek közül glottikus rákok esetében a vertikális parciális gégereszekciók (fronto-anterior, fronto-laterális gégereszekció, hemilaringektómia) alkalmazhatók, T1b, patkó alakú kétoldali terjedés esetén szuprakrikoid horizontális gégereszekció jöhet szóba krikohioido-epiglottopexia, szupraglottikus terjedés esetén krikohioidopexia alkalmazásával. Szupraglottikus lokalizációjú rákok Alonso szerinti szupraglottikus horizontális gégereszekcióval távolíthatók el, amennyiben nyitott, parciális gégeműtet javasolt. Az indikációkat/kontraindikációkat az 1. táblázat tartalmazza.

Fontos kiemelni, hogy a külső feltárású, funkciómegtartó, részleges gégereszekciók sikerességét a sugárterápia (kiváltképp a radiokemoterápia) nagymértékben rontja, így a rosszul megválasztott indikációk (T3–T4 daganat, nyirokcsomóáttét) vagy rossz sebésztechnika (R1, esetleg R2 reszekció) szinte obligát módon maga után vonják a kedvezőtlen funkcionális kimenetelt (dekanülálhatatlanság, nyelésképtelenség, aspiráció, rossz beszédfunkció), ugyanakkor ezekben az esetekben a posztoperatív kezelés elhagyása az onkológiai eredményességet veszélyezteti [21].

A nyaki nyirokcsomók ellátását illetően primer sebészi terápia esetén glottikus T1–T2 daganatoknál elektív nyaki

2. TÁBLÁZAT. Az előrehaladott gégerákok szervmegtartó kezelését alátámasztó klinikai vizsgálatok

Vizsgálat	Bevont betegek száma	Lokalizáció, stádium	Kezelés	Gégemegtartás	Teljes túlélés
VALCSG fázis 3	332	Gége (St. III 57%, St. IV 43%)	1. TL – PORT	0%	3 év, 5 év 56%, 45%
			2. 3×PF – RT	62%	53%, 42%
RTOG 91-11 fázis 3	547	Gége (St. III 64%, St. IV 36%)	1. 3×PF – RT	5 év, 10 év 71%, 68%	5 év, 10 év 58%, 39%
			2. CRT [platina]	84%, 82%	55%, 28%
			3. RT	66%, 64%	54%, 32%

CRT: kemoradioterápia, PF: platina + 5-fluorouracil, PORT: posztoperatív radioterápia, RT: radioterápia, RTOG: Radiation Therapy Oncology Group, TL: teljes laringektómia, VALCSG: Veterans' Administration Laryngeal Cancer Study Group

disszekció nem szükséges, míg szupraglottikus T1-T2 daganatoknál a nyak elektív ellátása javasolt, kétoldali, II-III-IV régió disszekcióval akkor is, ha transzorális műtét történik [27].

Az előrehaladott gégerákok: T3-T4 és/vagy N1-3

Historikusan az előrehaladott gégerák – reszekabilitás esetén – egyet jelentett a teljes gégeeltávolítással. Az 1980-as évek második felétől jelentek meg evidenciák a gégemegtartó kezelések alkalmazása mellett, a mérföldkő fázis 3-as vizsgálatok részletes adatait a 2. táblázat tartalmazza.

A Veteran Affairs (VA) vizsgálat fő eredménye, hogy azonos 3, ill. 5 éves teljes túlélési adatok mellett a 3 ciklus indukciós kemoterápiában, majd jó válaszadás esetén sugárterápiában részesülő betegeknél 62% volt a gégemegtartás aránya 3 évnél [28]. Az RTOG 91-11 klinikai vizsgálatban az elsődleges végpont a „gégeeltávolítás nélküli túlélés” volt, a szükséges betegszámot ehhez a végponthoz határozták meg, míg a túlélés „csak” másodlagos végpont volt. Kiemelendő a bevásztási kritériumok közül, hogy maximum kisfokú porceróziója lehetett a betegeknél. A három terápiás kar (sugárterápia, indukció + sugárterápia, konkomitáns radiokemoterápia) közül 5 és 10 év elteltével a gégemegtartás aránya szignifikánsan magasabb volt a konkomitáns karban, a teljes túlélésben 5 évnél nem volt szignifikáns különbség a 3 kar között, azonban 10 év elteltével statisztikailag nem szignifikáns különbség mutatkozott az indukció + sugárterápia kar javára (+11%!) [29].

A jelentős porcinfiltrációt mutató daganatokat illetően jelenleg nincs I. szintű evidencia a szervmegtartás mellett. A VA vizsgálat alcsoport-analízisei alapján ezen betegeknél jobb volt a túlélésük, ha sebészi terápiában részesültek. Ismert továbbá, hogy a T4-es gégerákok esetében a sikertelen primer radiokemoterápiát követő salvage gégeeltávolítás az esetek maximum felében lehetséges, és az onkológiai eredményessége csak ritkán sikeres [30].

Mindenképpen említést kell tenni a Hoffmann-féle vizsgálatról, amely egy retrospektív elemzés volt 158 436 beteg adatainak felhasználásával, amelynek egyik eredménye, hogy 1980 és 1999 között a gégerák 5 éves túlélése 68%-ról 64%-ra

csökkent. A különböző terápiás modalitások összehasonlításakor a T3N0M0 gégerákok tekintetében a sebészi terápiával 64,4%-os, míg a nem sebészi terápiával 49,9%-os 5 éves túlélés igazolódott ($p < 0,05$), lokalizációk szerinti lebontásban a T3N0M0 glottikus tumorok esetében volt hasonló a sebészi terápia és a radio(kemo)terápia hatékonysága [31]. Ez utóbbi megfigyelés kapcsán kiemelendő, hogy ezek még a 7. előtti TNM-rendszer alapján meghatározott stádiumok voltak, tehát a pajzsporcot minimálisan sem infiltráló tumorokról volt szó.

Külön említést érdemelnek a T1-T2 primer folyamat melletti nyirokcsomóáttétes esetek: ebben a betegcsoportban a nyirokcsomóáttétek jelenléte posztoperatív radio(kemo)terápiát indikál primer sebészi terápiát követően a megfelelő tumorkontroll eléréséhez, így amennyiben parciális gégeműtét történik, a funkcionális kimenetelt az irradiációs kezelés jelentősen rontani fogja.

Összességében a gégemegtartó, nem sebészi kezelések azoknál a lokálisan vagy regionálisan előrehaladott gégerákos



1. ÁBRA. Teljes gégeeltávolítás: az eltávolítandó specimen tartalmazza a géget, rajta a nyelvcsont alatti izmokkal, faszciával, ill. a két pajzsmirigylebennnyel (Allis-fogóval fogva), csipesszel a bal felső mellékpajzsmirigy fogva – ennek megőrzése kiemelt jelentőségű

betegeknél javasolhatók, ahol megvan az esélye a funkcionáló gége meghagyásának, nincs kiterjedt porc- vagy extralaringeális lágyrész-infiltráció, reális esély van a dekanülálásra, és jó nyelésfunkció várható.

Az előrehaladott gégerákok sebészi terápiáját illető megfontolások

N0 esetben a T3 és T4a glottikus rákok műtete során a centrális mellett minimum azonos oldali II-IV régió disszekció végzendő, ugyanígy a szupraglottikus rákok esetében is az operálandó régiók között a centrális régiónak is szerepelnie kell. A centrális nyaki disszekció velejárója az azonos olda-

li pajzsmirigylebeny eltávolítása is, ennek hiányában nem tudjuk maximalizálni a nyirokcsomóhozamot [32]. A szerzők gyakorlatában a teljes gégeeltávolítás során a speciment a nyelvcsont alatti izmokkal, a pajzsmiriggyel egy blokkban távolítják el a VI. régió nyirokcsomóival együtt, azonban ebben az esetben különös tekintettel kell lenni a (legalább 1) mellékpajzsmirigy megtartására (1. ábra).

Számos intézmény sugárterápiát követő salvage gégeeltávolítás során rutinszerűen alkalmaz regionális vagy szabadlebenszerek rekonstrukciót (leggyakrabban pectoralis maior izom vagy bőr-izom lebeny), amellyel a garat-bőr sipoly kialakulásának esélye jelentősen csökkenthető [33, 34].

IRODALOM

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al: Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 74:229-263, 2024
- Nemzeti Rákgépző: 2021-ben felfedezett és bejelentett új rosszindulatú daganatok [ed. 2024]. Nemzeti Rákgépző, Nemzeti Rákgépző és Biostatistikai Központ, 2024
- Eells AC, Mackintosh C, Marks L, et al: Gastroesophageal reflux disease and head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis. *Am J Otolaryngol* 41:102653, 2020
- Zidar N, Gale N: Update from the 5th Edition of the World Health Organization classification of head and neck tumors: hypopharynx, larynx, trachea and parapharyngeal space. *Head Neck Pathol* 16:31-39, 2022
- Zhu G, Amin N, Herberg ME, et al: Association of tumor site with the prognosis and immunogenomic landscape of human papillomavirus-related head and neck and cervical cancers. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 148:70-79, 2022
- Rodrigo JP, Villaronga M, Menéndez ST, et al: A novel role for Nanog as an early cancer risk marker in patients with laryngeal precancerous lesions. *Sci Rep* 7:11110, 2017
- Baran CA, Agaimy A, Wehrhan F, et al: MAGE-A expression in oral and laryngeal leukoplakia predicts malignant transformation. *Mod Pathol* 32:1068-1081, 2019
- Redaelli de Zinis LO, Nicolai P, Tomenzoli D, et al: The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications. *Head Neck* 24:913-920, 2002
- Szentkúti G, Dános K, Brauswetter D, et al: Correlations between prognosis and regional biomarker profiles in head and neck squamous cell carcinomas. *Pathol Oncol Res* 21:643-650, 2015
- Répássy G, Zsiger J, Ribári O, Lapis K: The barrier-like role of activated connective tissue against the spread of supraglottic laryngeal carcinoma. *Arch Otorhinolaryngol* 245:151-154, 1988
- Ambrosch P, Fazel A: Functional organ preservation in laryngeal and hypopharyngeal cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 10:Doc02, 2011
- Zwakenberg MA, Dikkers FG, Wedman J, et al: Narrow band imaging improves observer reliability in evaluation of upper aerodigestive tract lesions. *Laryngoscope* 126:2276-2281, 2016
- van Imhoff LC, Kranenburg GG, Macco S, et al: Prognostic value of continued smoking on survival and recurrence rates in patients with head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck* 38(Suppl 1):E2214-2220, 2016
- Murphy CT, Galloway TJ, Handorf EA, et al: Survival impact of increasing time to treatment initiation for patients with head and neck cancer in the United States. *J Clin Oncol* 34:169-178, 2016
- Graboyes EM, Garrett-Mayer E, Ellis MA, et al: Effect of time to initiation of postoperative radiation therapy on survival in surgically managed head and neck cancer. *Cancer* 123:4841-4850, 2017
- Birtalan E, Dános K, Gurbi B, et al: Expression of PD-L1 on immune cells shows better prognosis in laryngeal, oropharyngeal, and hypopharyngeal cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 26:e79-e85, 2018
- Burnett B, Harrington KJ, Greil R, et al: Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 394:1915-1928, 2019
- Tamura Y, Tanaka S, Asato R, et al: Therapeutic outcomes of laryngeal cancer at Kyoto University Hospital for 10 years. *Acta Otolaryngol* 127:62-65, 2007
- Cosetti M, Yu GP, Schantz SP: Five-year survival rates and time trends of laryngeal cancer in the US population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134:370-379, 2008
- Groome PA, O'Sullivan B, Irish JC, et al: Management and outcome differences in supraglottic cancer between Ontario, Canada, and the Surveillance, Epidemiology, and End Results areas of the United States. *J Clin Oncol* 21:496-505, 2003
- 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* 36:1143-1169, 2017
- Cohen SM, Garrett CG, Dupont WD, et al: Voice-related quality of life in T1 glottic cancer: irradiation versus endoscopic excision. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 115:581-586, 2006
- Remacle M, Van Haverbeke C, Eckel H, et al: Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264:499-504, 2007
- Remacle M, Eckel HE, Antonelli A, et al: Endoscopic cordectomy. A proposal for a classification by the Working Committee, European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257:227-331, 2000
- Lechien JR: Surgical, functional, and oncological outcomes of transoral robotic surgery for cT1-T3 supraglottic laryngeal cancers: A systematic review. *Oral Oncol* 159:107047, 2024
- Jia W, King E: The role of robotic surgery in laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 56:313-322, 2023
- Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, et al: Head and Neck Cancers, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021
- Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *New Engl J Med* 324:1685-1690, 1991
- 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 Clin Oncol* 31:845-852, 2013
- Forastiere AA, Weber RS, Trotti A: Organ preservation for advanced larynx cancer: issues and outcomes. *J Clin Oncol* 33:3262-3268, 2015
- Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, et al: Laryngeal cancer in the United States: Changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* 116:1-13, 2006
- NCCN GP: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Head and Neck Cancers version 1.2025, 2024
- Bhayani MK, Hutcheson KA: Considerations in salvage laryngectomy reconstruction-to flap or not to flap. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 150:499-501, 2024
- Williamson A, Shah F, Benaran I, et al: Vascularized tissue to reduce fistula after salvage total laryngectomy: A network meta-analysis. *Laryngoscope* 134:2991-3002, 2024