

Smjernice za karcinom larinksa

Guidelines for laryngeal cancer

Mario Bilić, Davor Vagić*

Sažetak

Ovo su službene smjernice Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata za liječenje bolesnika s karcinomom grkljana u Republici Hrvatskoj. Liječenje karcinoma larinksa predstavlja izazov budući da je potrebno u cijelosti odstraniti tumor, a u isto vrijeme maksimalno sačuvati sve laringealne funkcije. To naočigled predstavlja jednostavni koncept liječenja, ali kako to postići i u isto vrijeme zadovoljiti onkološke postulate liječenja i sačuvati funkcije, nije jednostavno odgovoriti u slučaju bilo kojeg bolesnika s karcinomom larinksa, za što je potreban multidisciplinarni pristup i tim za svakog bolesnika. Smjernice sadržavaju novosti u dijagnostičkom i terapijskom pristupu navedenih bolesnika, od zadnjih smjernica koje su bile usvojene 2012. godine na godišnjem sastanku u Vukovaru.

Ključne riječi: Karcinom larinksa, smjernice, Hrvatsko društvo za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata

Summary

This is the official guideline endorsed by the Croatian ENT and head and neck society in the care of laryngeal cancer patients in the Republic of Croatia. The aim of any clinician involved in the treatment of laryngeal squamous cell carcinoma should be to cure the disease whilst maintaining maximal laryngeal function. Whilst this seems a simple concept, deciding how best to achieve this aim in any given patient is often difficult and results in well-rehearsed complex discussions within multi-disciplinary team (MDT) meetings. These guidelines contain updates in the diagnostic and therapeutic approach in patients with laryngeal cancer since the last edition of the guidelines which was accepted at the annual meeting in Vukovar in 2012.

Key words: Laryngeal cancer, guidelines, Croatian ENT and head and neck society

Med Jad 2020;50(3):163-168

Uvod

Karcinom larinksa čini 1 – 2% svih zloćudnih tumora u čovjeka i predstavlja najčešću lokalizaciju zloćudnih tumora glave i vrata. Oko 95 – 99% svih zloćudnih tumora larinksa čine karcinomi pločastih stanica. Rijedak je u mlađih osoba, a najčešće se javlja u osoba nakon 50. godine života i do 10 puta češće u muškaraca nego u žena, iako u zadnje vrijeme raste i broj oboljelih žena. Najvažniji rizični čimbenik je pušenje, tako da pušači imaju 10 do 20 puta veći rizik nastanka karcinoma larinksa u odnosu na nepušače, te

predstavlja neovisni rizični čimbenik za recidiv bolesti. Alkohol, sam ili u kombinaciji s pušenjem također je važan čimbenik u nastanku karcinoma, dok zasada nema potvrde o ulozi HPV na razvoj ovoga karcinoma. Liječenje karcinoma larinksa predstavlja izazov, budući da je potrebno u cijelosti odstraniti tumor, a u isto vrijeme maksimalno sačuvati sve laringealne funkcije. To naočigled predstavlja jednostavni koncept liječenja, ali kako to postići i u isto vrijeme zadovoljiti onkološke postulate liječenja i sačuvati funkcije, nije jednostavno odgovoriti u slučaju bilo kojeg bolesnika s karcinomom larinksa.¹

* **Klinički bolnički centar Zagreb**, Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata (prof. dr. sc. Mario Bilić, dr. med.), **Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice**, Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Zagreb (prof. dr. sc. Davor Vagić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Prof. dr. sc. Mario Bilić, Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb; e-mail: mbilic100@gmail.com

Primljeno/*Received* 2020-07-06; Ispravljeno/*Revised* 2020-07-20; Prihvaćeno/*Accepted* 2020-07-27

Klinička slika

Klinička slika je jako varijabilna i ovisi o lokalizaciji primarnoga tumora i njegovoj veličini. Tumori u području glotisa već u ranoj fazi bolesti manifestiraju se promuklošću, dok se tumori u području supraglotisa javljaju kasnije s nespecifičnih smetnjama poput otežanog gutanja, osjećaja stranoga tijela, bolova i promuklošću. Međutim, nije neobično da se bolesnici prvi put javljaju kada je tumor u uznapredovaloj fazi bolesti, što se manifestira otežanim disanjem i gušenjem zbog opstrukcije gornjeg dišnog puta. U svrhu ranog otkrivanja tumora larinksa, svakog bolesnika koji je promukao dulje od 3 – 4 tjedna, posebno ako je pušač i stariji od 50 godina, trebalo bi uputiti na specijalistički ORL pregled, kako bi se otkrio uzrok promuklosti.²⁻³

Dijagnostički postupak

Dijagnostički postupak započinje anamnezom i kliničkim pregledom koji bi mogao sadržavati i pregled larinksa i hipofarinksa fleksibilnom fiberoendoskopijom. U slučaju sumnje na tumor larinksa, potrebno je učiniti CT larinksa i vrata, kako bi se procijenila lokalizacija i veličina tumora, kao i zahvaćenost okolnih struktura i prisutnost metastaza na vratu. Kao alternativna mogućnost u nekim slučajevima, preporuka je učiniti MR larinksa, naročito kod sumnje, npr. na hondrom larinksa. Kod bolesnika u uznapredovoj fazi bolesti, preporuka je učiniti i CT toraksa. Nakon radiološke dijagnostike potrebno je učiniti laringomikroskopiju u općoj anesteziji, pri čemu je potrebno procijeniti točnu lokalizaciju i veličinu tumora, kao i zahvaćenost pojedinih dijelova larinksa, te uzeti uzorak tkiva za patohistološku analizu.⁴⁻⁵

Na osnovi navedene dijagnostičke obrade radi se klinička procjena stadija bolesti prema važećoj TNM klasifikaciji:

SUPRAGLOTIS

- T1 tumor zahvaća jednu podjedinicu supraglotisa, uz normalnu pomičnost glasnica
- T2 tumor zahvaća sluznicu više od jedne podjedinice supraglotisa ili glotisa, ili regiju izvan supraglotisa (npr. sluznica baze jezika, valekulu, medijalnu stijenku piriformnog sinusa), bez fiksacije grkljana
- T3 tumor ograničen na larinks s fiksacijom hemilarinksa i/ili zahvaća neku od regija: postkrikoidna regija, preepiglotski prostor, paraglotski prostor, i/ili minimalno štitnu hrskavicu

- T4a tumor prodire kroz štitnu hrskavicu ili zahvaća tkivo izvan grkljana, npr. dušnik, meke strukture vrata, uključujući duboke mišiće jezika, prelaringealne mišiće, štitnjaču ili jednjak
- T4b tumor zahvaća prevertebralni prostor, medijastinalne strukture ili obuhvaća karotidnu arteriju

GLOTIS

- T1 tumor ograničen na glasnicu/glasnice, može zahvaćati prednju ili stražnju komisuru, uz normalnu pokretljivost
- T1a tumor zahvaća jednu glasnicu
- T1b tumor zahvaća obje glasnice
- T2a tumor širi se na supraglotis i/ili subglotis s normalnom pokretljivošću glasnica
- T2b tumor širi se na supraglotis i/ili subglotis sa smanjenom pokretljivošću glasnica
- T3 tumor ograničen na grkljan s fiksacijom glasnica
- T4a tumor prodire kroz štitnu ili krikoidnu hrskavicu i/ili zahvaća tkivo izvan grkljana, npr. dušnik, meke strukture vrata, uključujući duboke mišiće jezika, prelaringealne mišiće, štitnjaču ili jednjak
- T4b tumor zahvaća prevertebralni prostor, medijastinalne strukture ili obuhvaća karotidnu arteriju

SUBGLOTIS

- T1 tumor ograničen na subglotis
- T2 tumor širi se na glasnice s normalnom ili smanjenom pokretljivošću glasnica
- T3 tumor ograničen na grkljan s fiksacijom glasnica
- T4a tumor prodire kroz štitnu ili krikoidnu hrskavicu i/ili zahvaća tkivo izvan grkljana, npr. dušnik, meke strukture vrata, uključujući duboke mišiće jezika, prelaringealne mišiće, štitnjaču ili jednjak
- T4b tumor zahvaća prevertebralni prostor, medijastinalne strukture ili obuhvaća karotidnu arteriju

Liječenje

Rani (T1 – T2a) karcinom glotisa

Rani karcinom (T1-T2aN0M0) karakteriziran je malim tumorom koji iznimno rijetko daje lokalne metastaze. Posljedično izlječenje takvih bolesnika je jako dobro, bez obzira na modalitet liječenja koji se primjenjuje – transoralna laserska resekcija, primarna radioterapija ili otvorena parcijalna laringektomija. Na

osnovi podataka iz literature ne postoje dovoljno jasni i jaki dokazi koji bi odredili koji je način liječenja najučinkovitiji. Danas se najčešće primjenjuje transoralna laserska resekcija i primarna radioterapija, a rezultati izlječenja i lokalna kontrola bolesti su slični, iako ne postoje prospektivne randomizirane studije koje bi to potvrdile. Izbor bolesnika za svaki od ovih načina liječenja je individualan i ovisi o samom bolesniku i karakteristikama tumora (npr. difuzni tumor bez jasnih granica koji zahvaća cijelu glasnicu ili veći tumori koji zahvaćaju prednju komisuru, možda su pogodniji za primarnu radioterapiju u odnosu na lasersku kordektomiju) i naravno o iskustvu i znanju pojedinih centara gdje se bolesnik liječi. U svakom slučaju jedna vrsta terapije dovoljna je u većine bolesnika, kako za izlječenje, tako i za relativno dobru funkciju grkljana nakon liječenja. Liječenje potencijalnih metastaza na vratu nije preporučeno zbog vrlo niskog rizika za postojanje okultnih metastaza u ovom stadiju bolesti. Transoralna laserska resekcija izvodi se uglavnom CO₂ laserom, bez značajnih potencijalnih komplikacija. Kvaliteta glasa nakon laserske resekcije u odnosu na primarnu radioterapiju je u duljem vremenskom razdoblju, po većini studija, nešto lošija, što, naravno, ovisi o veličini resekcije i zahvaćenosti prednje komisure. Kod nekih bolesnika izvođenje samog zahvata otežano je i ponekad nemoguće zbog slabije pokretljivosti vrata, debljine ili promijenjenih anatomskih odnosa koji onemogućavaju dostatan prikaz potrebnih struktura i samoga tumora. Otvoreni kirurški pristup – laringofisura, parcijalna vertikalna laringektomija, frontolateralna laringektomija, suprakrikoidna laringektomija, te, eventualno, totalna laringektomija, uglavnom se primjenjuju u slučaju pojave recidiva ili neuspjeha prethodnoga liječenja. Za tumore T1a, lokalna kontrola bolesti slična je za transoralnu lasersku resekciju i primarnu radioterapiju i iznosi od 90 – 93%. Za tumore T1b, lokalna kontrola postiže se u 85 – 89% bolesnika u razdoblju od 5 godina. Za tumore T2a glotisa, lokalna kontrola i ukupno preživljenje slično je kao kod transoralne laserske resekcije, primarne radioterapije i otvorenog kirurškoga pristupa.⁶⁻⁷

T1 – T2 karcinom supraglotisa

Danas se u liječenju ovih bolesnika ravnopravno i jednako učinkovito primjenjuje primarna radioterapija, transoralna laserska resekcija, a u zemljama koje raspolažu tom vrstom opreme i transoralna robotska kirurgija. U liječenju se također kod nekih bolesnika može primijeniti i otvoreni pristup – supraglotička parcijalna laringektomija, posebno u ustanovama koje njeguju taj tip kirurškoga pristupa. Rezultati izlječenja

i lokalna kontrola bolesti slični su za sve modalitete liječenja, iako ne postoje prospektivne randomizirane studije koje bi to doista i potvrdile. Funkcije grkljana – glas i gutanje, u duljem vremenskom razdoblju slične su za sve modalitete, iako je gutanje više narušeno nakon kirurgije u ranom postoperativnom razdoblju i neki bolesnici nikada ne dobiju dostatan oporavak gutanja, što bitno narušava kvalitetu života. Kako je supraglotično područje izrazito bogato limfnom drenažom, rizik postojanja okultnih metastaza je značajno veći u odnosu na karcinom glotisa, te se preporučuje elektivni tretman vrata – selektivna disekcija regije II – III eventualno IV ili radioterapija navedenoga područja, bez obzira na kliničku ili radiološku procjenu nepostojanja evidentnih metastaza. Postoperativna (kemo) radioterapija primjenjuje se kod bolesnika s pozitivnim metastazama na vratu (N2, N3), posebno ukoliko su prisutne neke negativne karakteristike poput ekstrakapsulanog širenja ili vaskularne invazije tumorskih stanica. Za tumore T1, petogodišnja lokalna kontrola bolesti postiže se između 77 – 100% bolesnika, bez obzira na primijenjeni modalitet liječenja. Za tumore T2, petogodišnja lokalna kontrola bolesti postiže se između 80 – 97% kod primjene transoralne laserske resekcije i otvorene supraglotičke laringektomije, te između 62 – 83% bolesnika kod primjene primarne radioterapije.⁸⁻⁹

T2b – T3 karcinom glotisa

Kod bolesnika s tumorom T2b – T3 jednako uspješno se primjenjuje primarna radioterapija ili otvorena parcijalna laringektomija s postoperativnim zračenjem, dok neki centri i kod tumora toga stadija uspješno primjenjuju transoralnu lasersku resekciju. Otvorena parcijalna laringektomija uključuje vertikalnu, frontolateralnu, suprakrikoidnu i proširenu supraglotičku laringektomiju s eventualnom rekonstrukcijom, ovisno o veličini i lokalizaciju tumora i karakteristikama samoga bolesnika. Kod određenog broja bolesnika, ovisno o općem stanju i posebno kod plućnih bolesnika (KOPB, astma), indicirana je totalna laringektomija. Kako je rizik postojanja okultnih metastaza značajno veći u odnosu na početni stadij karcinoma glotisa, preporučuje se elektivni tretman vrata – selektivna disekcija regije II – IV ili radioterapija navedenoga područja, bez obzira na kliničku ili radiološku procjenu nepostojanja evidentnih metastaza. U slučaju pozitivnih čvorova treba u liječenje uključiti i regiju V, a ako je pozitivan čvor u regiji II, i regiju IIb. U svrhu liječenja moguća je i primjena kemoradioterapije umjesto kirurškoga liječenja. Primjena konkomitantne kemoradioterapije pokazuje veću učinkovitost u odnosu na kombinaciju

indukcijske kemoterapije i radioterapije, odnosno samo radioterapije u očuvanju grkljana, iako je ukupno preživljenje bolesnika slično kod svih vrsta terapije. Treba naglasiti da konkomitantna kemoradioterapija pokazuje značajno veću ranu i kasnu toksičnost u odnosu na samu radioterapiju, što se prije svega očituje u smanjenju funkcije gutanja i govora. Kao zamjena za kemoterapiju može se koristiti i monoklonsko protutijelo cetuximab, čija primjena pokazuje veću lokalnu kontrolu bolesti i ukupno preživljenje u odnosu na samu radioterapiju. Kod same primjene radioterapije, bolji rezultati postižu se hiperfracioniranom terapijom u odnosu na klasičnu radioterapiju.¹⁰⁻¹¹

T3 karcinom supraglotisa

Veličina tumora i funkcija grkljana prije liječenja izravno utječu na izbor liječenja u pojedinog bolesnika. Većina bolesnika, prema podacima iz literature, pogodna je za klasično onkološko liječenje, prije svega za konkomitantnu kemoradioterapiju, što se danas danas uglavnom izvodi u zemljama zapadne Europe. Kao druga opcija moguća je transoralna laserska resekcija ili otvorena supraglotička laringektomija, uz eventualno postoperativnu (kemo)radioterapiju. Kod određenoga broja bolesnika, ovisno o općem stanju i posebno kod plućnih bolesnika (KOPB, astma), indicirana je totalna laringektomija. Kako je rizik postojanja okultnih metastaza značajno veći u odnosu na karcinom glotisa, preporučuje se elektivni tretman vrata – obostrana selektivna disekcija regije II – IV ili radioterapija navedenoga područja, bez obzira na kliničku ili radiološku procjenu nepostojanja evidentnih metastaza. U slučaju pozitivnog čvora preporučuje se izvođenje (modificirane) radikalne

disekcije vrata. U bolesnika koji su imali stadij bolesti vrata N2 – 3, a bili su podvrgnuti primarnoj kemoradioterapiji, u svrhu praćenja i procjene odgovora na liječenje, preporučuje se primjena CT i PET-CT. U slučaju kompletnog odgovora i negativnog PET-CT nalaza, dodatna disekcija vrata nije indicirana.¹²⁻¹⁵

T4 karcinom larinksa

Za liječenje T4 karcinoma larinksa, kod izbora terapije najvažnija je dobra selekcija bolesnika. U svrhu čuvanja organa u obzir dolazi kemoradioterapija, dok je kod bolesnika s velikim tumorom koji se širi kroz štitnu hrskavicu ili zahvaća više od 1 cm korijena jezika, metoda izbora totalna laringektomija. Kod bolesnika koji su inoperabilni (T4b), jedina mogućnost je konkomitantna kemoradioterapija, a kao mogućnost se spominje i indukcijska kemoterapija u svrhu smanjivanja volumena tumora, prije samog početka kemoradioterapije. Kod liječenja okultnih metastatskih promjena na vratu, treba obuhvatiti regije II – V, bilo da je riječ o disekciji vrata ili primarnoj radioterapiji.¹⁶⁻¹⁸

Postoperativna (kemo)radioterapija

Postoperativna (kemo)radioterapija na mjesto primarnog tumora i/ili vrata kod bolesnika s visokim rizikom recidiva, poboljšava lokalnu kontrolu bolesti i ukupno preživljenje. Postoperativna radioterapija preporučuje se za bolesnike s pT4 i bilo kojim N stadijem, za bolesnike pT1,T2,T3 i N2/3 stadijem, za bolesnike s pozitivnim ili bliskim rubovima tumora, te kod ekstrakapsularnog širenja metastaza, perineuralnom ili vaskularnom invazijom, kao i kod tumora sa slabijom diferencijacijom.¹⁹⁻²⁰

Tablica 1. Karcinom glotisa

Table 1 Glottic cancer

T1 - T2a	Laserska kordektomija / <i>Laser cordectomy</i> Primarna RT / <i>Primary RT</i> Laringofisura / <i>Laryngofissure</i> PVL / <i>VPL</i>	N0	Opservacija / <i>Observation</i> SND II-IV
		N+	mRND
T2b – T3	Laserska kordektomija / <i>Laser cordectomy</i> PVL / <i>VPL</i> TL / <i>TL</i> (K)RT / <i>(C)RT</i>	N0	SND II-IV
		N+	mRND + lob
T4a	TL / <i>TL</i> (K)RT / <i>(C)RT</i>	N0	SND II-IV, VI
		N+	mRND + lob
T4b	(K)RT / <i>(C)RT</i>		

Tablica 2. Karcinom supraglotisa
Table 2 Supraglottic cancer

T1 - T2	Laserska kordektomija / <i>Laser cordectomy</i> Primarna RT / <i>Primary RT</i> SGPL / <i>SGPL</i>	N0	Opservacija / <i>Observation</i> SND II-IV bil
		N+	mRND
T3	SGPL / <i>SGPL</i> TL / <i>TL</i> (K)RT / <i>(C)RT</i>	N0	SND II-IV bil
		N+	mRND + SND + lob
T4a	TL / <i>TL</i> (K)RT / <i>(C)RT</i>	N0	SND II-IV,VI bil
		N+	mRND + SND + lob
T4b	(K)RT / <i>(C)RT</i>		

Legenda / *Legend:*

RT – radioterapija / *Radiotherapy*

PVL, VPL – Parcijalna vertikalna laringektomija / *Vertical partial laryngectomy*

TL – Totalna laringektomija / *Total laryngectomy*

(K)RT, (C)RT (Kemo) radioterapija / *(Chemo)radiotherapy*

SND – *Selective neck dissection*

mRND – *Modified radical neck dissection*

lob – lobektomija / *Lobectomy*

SPGL – Supraglotična parcijalna laringektomija / *Supraglottic partial laryngectomy*

Literatura

- Rachet B, Quinn MJ, Cooper N, Coleman MP. Survival from cancer of the larynx in England and Wales up to 2001. *Br J Cancer* 2008;99(Suppl 1):S35-7.
- Upile NS, Shaw RJ, Jones TM et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck outside the oropharynx is rarely human papillomavirus related. *Laryngoscope* 2014;124:2739-44.
- Dey P, Arnold D, Wight R, MacKenzie K, Kelly C, Wilson J. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002027 .
- Steiner W, Ambrosch P, Rodel RM, Kron M. Impact of anterior commissure involvement on local control of early glottic carcinoma treated by laser micro-resection. *Laryngoscope* 2004;114:1485-91.
- Gowda RV, Henk JM, Mais KL, Sykes AJ, Swindell R, Slevin NJ. Three weeks radiotherapy for T1 glottic cancer: the Christie and Royal Marsden Hospital Experience. *Radiother Oncol* 2003;68:105-11.
- Thomas LD, Basavaiah M, Mehanna N, Jones H, Paleri V. Open Conservation partial Laryngectomy for laryngeal cancer: a Systematic review of English language literature. *Cancer Treat Rev* 2012;38:203-11.
- Paleri V, Thomas L, Basavaiah N, Drinnan M, Mehanna H, Jones T. Oncologic outcomes of open conservation laryngectomy for radiorecurrent laryngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis of English-language literature. *Cancer* 2011; 117:2668-76.
- Ambrosch P. The role of laser microsurgery in the treatment of laryngeal cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:82-8
- The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;324: 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;349:2091-8.
- 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* 2013;31:845-52.
- Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4-14.
- Machtay M, Moughan J, Trotti A et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol* 2008;26: 3582-9.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21-8.

15. Monnerat C, Faivre S, Temam S, Bourhis J, Raymond E. End points for new agents in induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancers. *Ann Oncol* 2002;13:995-1006.
16. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol* 2013;31:2854-60.
17. Bourhis J, Overgaard J, Audry H et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368:843-54.
18. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC et al. PETCT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2016;374:1444-54.
19. Bernier J, Dommene C, Ozsahin M et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-52.
20. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-44.