

Cirurgia VS quimiorradioterapia no tratamento do carcinoma pavimentocelular localmente avançado da hipofaringe – análise de sobrevivência e fatores de prognóstico

Artigo Original

Autores

Luís André Baptista

Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental

Mariana Cardoso

Unidade Local de Saúde de Lisboa Norte

Carolina Arede

Unidade Local de Saúde de Lisboa Central

Filipe Jacinto

Unidade Local de Saúde do Algarve

Margarida Pereira

Instituto Português de Oncologia, Lisboa

Joana Guincho

Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental

Beatriz Rodrigues

Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental

Carlota Sousa

Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental

Sara Ramalho

Instituto Português de Oncologia, Lisboa

Pedro Montalvão

Instituto Português de Oncologia, Lisboa

Pedro Escada

Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental

Miguel Magalhães

Instituto Português de Oncologia, Lisboa

Correspondência:

Luís André Baptista

baptista.la24@gmail.com

Resumo

Este estudo retrospectivo observacional unicêntrico analisou 132 indivíduos com carcinoma pavimentocelular da hipofaringe em estadio T3 e T4a, diagnosticados entre 2017 e 2021, com o objetivo de comparar os outcomes de sobrevivência de indivíduos tratados com cirurgia inicial vs. quimiorradioterapia (QRT) definitiva e determinar fatores preditores de prognóstico. O tempo mediano de follow-up foi de 31,5 meses, com uma mediana de idades de 61 anos. Não houve diferenças significativas na sobrevivência global (SG) (49,3% vs. 46,5%, p=0,912) ou sobrevida livre de doença (SLD) (57,8% vs. 56,6%, p=0,646) entre o tipo de tratamento. As classificações T e N foram preditores independentes de SG. O estudo sugere que o tipo de tratamento inicial não afeta substancialmente o prognóstico neste grupo de pacientes.

Palavras-chave: cirurgia; quimiorradioterapia; carcinoma pavimentocelular; hipofaringe; sobrevivência global; sobrevivência livre de doença; tratamento conservador de órgão

Introdução

O carcinoma pavimentocelular da hipofaringe (CPCH) é uma neoplasia rara, representando menos de 5% dos tumores da cabeça e pescoço a nível mundial¹. É mais prevalente no sexo masculino e a sua incidência é mais elevada na Europa e no Sudeste Asiático². Este tipo de tumor pode localizar-se no seio piriforme, na região retrocricoideia, na parede posterior da faringe e/ou na prega arriepiglótica. Os principais fatores de risco associados a esta patologia são os hábitos tabágicos e o consumo de álcool, sendo que a doença se manifesta, frequentemente, em estadios avançados sob a forma de disfagia

Artigo recebido a 7 de Maio de 2025.

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO A 1 DE SETEMBRO DE 2025.

e odinofagia³. O CPCH apresenta as taxas de mortalidade mais elevadas entre os tumores da cabeça e pescoço, com uma sobrevida global a 5 anos para os estadios III e IV estimada entre 15% e 40%⁴. O seu prognóstico desfavorável está relacionado com diversos fatores, incluindo a elevada propensão para disseminação linfática e sistémica, predisposição para o desenvolvimento de neoplasias secundárias, diagnóstico frequentemente em estadios avançados da doença, e comorbilidades associadas com os hábitos tabágicos e alcoólicos, como doenças cardiovasculares e hepáticas. Para além disso, a desnutrição é comum nestes doentes, resultando de uma combinação de fatores como disfagia, diminuição do apetite e alterações metabólicas induzidas pelo próprio tumor⁵. O tratamento preconizado nos estadios localmente avançados do CPCH inclui uma combinação entre várias modalidades terapêuticas, nomeadamente, cirurgia, radioterapia ou quimioradioterapia (QRT). A componente sistémica da QRT envolve, tradicionalmente, agentes quimioterápicos citotóxicos, como a cisplatina. No entanto, em doentes selecionados, nomeadamente com contraindicações para a cisplatina (lesão renal ou hipoacusia), podem ser utilizados anticorpos monoclonais, como o cetuximab. Durante várias décadas, a faringolaringectomia total com radioterapia adjuvante foi considerada o tratamento padrão⁶. Porém, este regime terapêutico acarreta um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes, afetando funções nobres como a fonação e a deglutição. Esta morbilidade impulsou a crescente adoção de tratamentos conservadores de órgão ao longo da segunda metade do século XX, inicialmente com a quimioterapia de indução seguida de radioterapia em casos selecionados e, mais tarde, com a quimioradioterapia concomitante como abordagem preferencial na preservação de órgão^{7,8}. Atualmente, persiste o debate sobre qual abordagem terapêutica proporciona o melhor equilíbrio entre as taxas de sobrevida e a manutenção da qualidade de vida dos

doentes. O objetivo deste trabalho é comparar os outcomes de sobrevida de indivíduos com CPCH localmente avançado, tratados com cirurgia inicial seguida de RT ou QRT vs. QRT definitiva ad início, e determinar fatores preditivos de sobrevida global e de sobrevida livre de doença nestes doentes.

Materiais e métodos

1. Desenho do estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo, observacional e unicêntrico que incluiu indivíduos com carcinoma pavimentocelular localmente avançado da hipofaringe diagnosticados no serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia (IPO) de Lisboa. O estudo foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsínquia revista (2013)⁹.

2. Participantes

Foram incluídos, no estudo, indivíduos com carcinoma pavimentocelular da hipofaringe em estadio T3 e T4a, tratados com cirurgia inicial seguida de RT ou QRT, ou QRT definitiva, e cujo diagnóstico foi realizado entre janeiro de 2017 e dezembro de 2021. Foram excluídos os indivíduos com processos clínicos incompletos, estadiamento inconclusivo, estadio T4b, metastização à distância (M1), presença de tumores concomitantes no momento do diagnóstico, bem como aqueles cujo intuito do tratamento foi paliativo.

3. Dados sociodemográficos e antecedentes médico-cirúrgicos

Os dados clínicos foram recolhidos a partir dos processos clínicos eletrónicos e incluíram informações sociodemográficas (género, idade, antecedentes tabágicos e alcoólicos, e apresentação clínica), caraterísticas do tumor (localização, lateralidade e estadios T e N) e caraterísticas do tratamento. Quando foi realizada cirurgia, registaram-se o tipo de procedimento realizado, o retalho utilizado para reconstrução (quando necessário) e a aplicação de prótese traqueoesofágica. Também foram registadas a necessidade de um segundo tra-

tamento e a ocorrência de recidiva. Registraram-se ainda o tempo de *follow-up* (período, em meses, compreendido entre a primeira e a última consulta), o tempo livre de doença (período, em meses, compreendido entre o diagnóstico histológico e o diagnóstico de eventual recidiva) e o tempo de sobrevida global (período, em meses, compreendido entre o diagnóstico histológico e o falecimento ou a última consulta). A função laríngea pós-tratamento também documentada, incluindo a necessidade de manter traqueotomia (nos doentes tratados com QRT inicial) ou a necessidade de manter alimentação entérica por sonda nasogástrica (SNG) ou gastrostomia percutânea endoscópica (PEG).

4. Análise estatística

Os *outcomes* primários deste estudo foram a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de doença (SLD). As taxas de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e as curvas de sobrevida foram comparadas pelo teste *log-rank*, através de análise univariada. Para identificar preditores independentes de sobrevivência, foi aplicado o modelo de riscos proporcionais de Cox por análise multivariada. As variáveis contínuas foram resumidas utilizando médias, medianas e desvios-padrão, enquanto as variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As comparações entre dois grupos independentes (participantes tratados com cirurgia ou quimioradioterapia inicial) foram realizadas utilizando o teste *t* de Student para variáveis contínuas com distribuição normal e o teste U de Mann-Whitney para variáveis não normalmente distribuídas ou ordinais. Um valor de P inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o IBM SPSS Statistics versão 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Resultados

Foram incluídos 132 indivíduos, maioritariamente do sexo masculino (98.5%), com uma mediana de idades de 61 anos (IQR 56-68). A maioria dos tumores localizou-se no seio piriforme (88.7%) e manifestou-se com odinofagia (41.3%). Os pacientes foram estadiados de acordo com a classificação TNM (7^a edição AJCC), sendo que 30 indivíduos (22.7%) apresentaram tumores em estadio III, 69 (52.3%) em estadio IVa e 33 (25.0%) em estadio IVb. O grupo tratado com cirurgia apresentou valores de estadio T ($p=0,048$) e de estadiamento clínico significativamente mais elevados ($p=0,001$) em comparação com o grupo QRT. Estas e outras características clínicas e sociodemográficas encontram-se detalhas nas tabelas 1 e 2.

O tratamento inicial realizado foi cirurgia em 94 indivíduos (71.2%) e QRT em 38 (28.8%). O tipo de procedimento cirúrgico realizado, o retalho utilizado para reconstrução e o registo de colocação de prótese traqueoesofágica encontram-se pormenorizados na tabela 3. Dos doentes operados inicialmente, 90 (95.7%) foram submetidos a um segundo tratamento - 47 (50.0%) a QRT e 43 (45.7%) a radioterapia. Dos doentes tratados inicialmente com QRT, 6 (15.8%) foram submetidos posteriormente a cirurgia.

Com uma mediana de *follow-up* de 31,5 meses (IQR 49.75-12.0), a sobrevida global e a sobrevida livre de doença a 3 anos foram, respetivamente, 48.5% e 57.3%. O estadiamento clínico foi um fator preditivo de prognóstico, conforme ilustrado nos gráficos 1 e 2. Na análise univariada, a idade (<65 anos vs. ≥ 65 anos) e a sub-localização (seio piriforme vs. outras) não mostraram correlação significativa com a SG e SLD (tabela 4). Por outro lado, um estadiamento clínico mais baixo (III vs. IV) mostrou correlação significativa com a melhoria da SLD (72.0% vs. 52.9%, $P = 0.045$) e uma tendência de melhoria na SG (56.3% vs. 46.4%, $P = 0.080$).

No grupo tratado com cirurgia ocorreram 58 óbitos (38.3%) e 37 recidivas (39.5%), e no grupo tratado com QRT ocorreram 22 óbitos (42.1%)

Tabela 1

Características dos pacientes

Caraterísticas	Todos (n=132)	Grupo cirurgia (n=94)	Grupo QRT (n=38)	P value
Idade, mediana (IQ)	61 (56-68)	62 (57-69)	59,5 (55-65)	0,054
Género masculino	130 (98,5)	93 (98,9)	37 (97,4)	0,504
Antecedentes tabágicos	120 (90,9)	86 (91,5)	34 (89,5)	0,184
Antecedentes alcoólicos	111 (84,1)	76 (80,9)	35 (92,1)	0,217
Classificação T				0,048
T3	69 (52,3)	44 (46,8)	25 (65,8)	
T4a	63 (47,7)	50 (53,2)	13 (34,2)	
Classificação N				0,059
N0	31 (23,5)	18 (19,1)	13 (34,2)	
N1	17 (12,9)	11 (11,7)	6 (15,8)	
N2	51 (38,6)	36 (38,3)	15 (39,5)	
N3	33 (25,0)	29 (30,9)	4 (10,5)	
Estadiamento				0,001
III	30 (22,7)	14 (14,9)	16 (42,1)	
IVa	69 (52,3)	51 (54,3)	18 (47,4)	
IVb	33 (25,0)	29 (30,9)	4 (10,5)	
Recidiva				0,581
Locorregional	18 (13,6)	13 (13,8)	5 (13,2)	0,817
À distância	31 (23,5)	24 (25,6)	7 (18,4)	0,383

Tabela 2

Caracterização clínica dos indivíduos

Sintoma inicial	n (%)
Odinofagia	52 (41,3)
Disfonia	43 (34,1)
Disfagia	36 (28,6)
Massa cervical	24 (19,0)
Globus faríngeo	12 (9,1)
Dispneia	10 (7,9)
Hemoptise	2 (1,6)
Otalgia	1 (0,8)
Localização do tumor	
Seio piriforme	124 (93,9)
Parede posterior da hipofaringe	7 (5,3)
Região retrocricoideia	1 (0,8)
Lateralidade	
Esquerdo	67 (50,8)
Direito	60 (45,5)
Não aplicável	5 (3,8)

Tabela 3

Caracterização cirúrgica dos indivíduos tratados primariamente com cirurgia

Procedimento cirúrgico	
LT + FP + HT + EGC	64 (68,1)
LT + HT + EGC	17 (18,1)
LT + FT + HT + EGC	5 (5,2)
LT + FP + HT	4 (4,3)
LT + FP + EGC + faringostoma	2 (2,1)
LT + FP + HT + oro e faringostoma	1 (1,1)
LT + FT + HT + EGC + orostoma	1 (1,1)
Retalho utilizado para reconstrução	
Nenhum	63 (67,0)
Grande Peitoral	20 (21,3)
Livre	7 (7,4)
Deltopeitoral	2 (2,1)
Antebraquial	2 (2,1)
Prótese traqueoesofágica	17 (18,1)

Legenda: LT – laringectomia total, FP – faringectomia parcial, HT – hemitiroidectomia, EGC – esvaziamento ganglionar cervical, FT – faringectomia total

Gráfico 1

Sobrevida global (A) e livre de doença (B) em função do estadiamento clínico

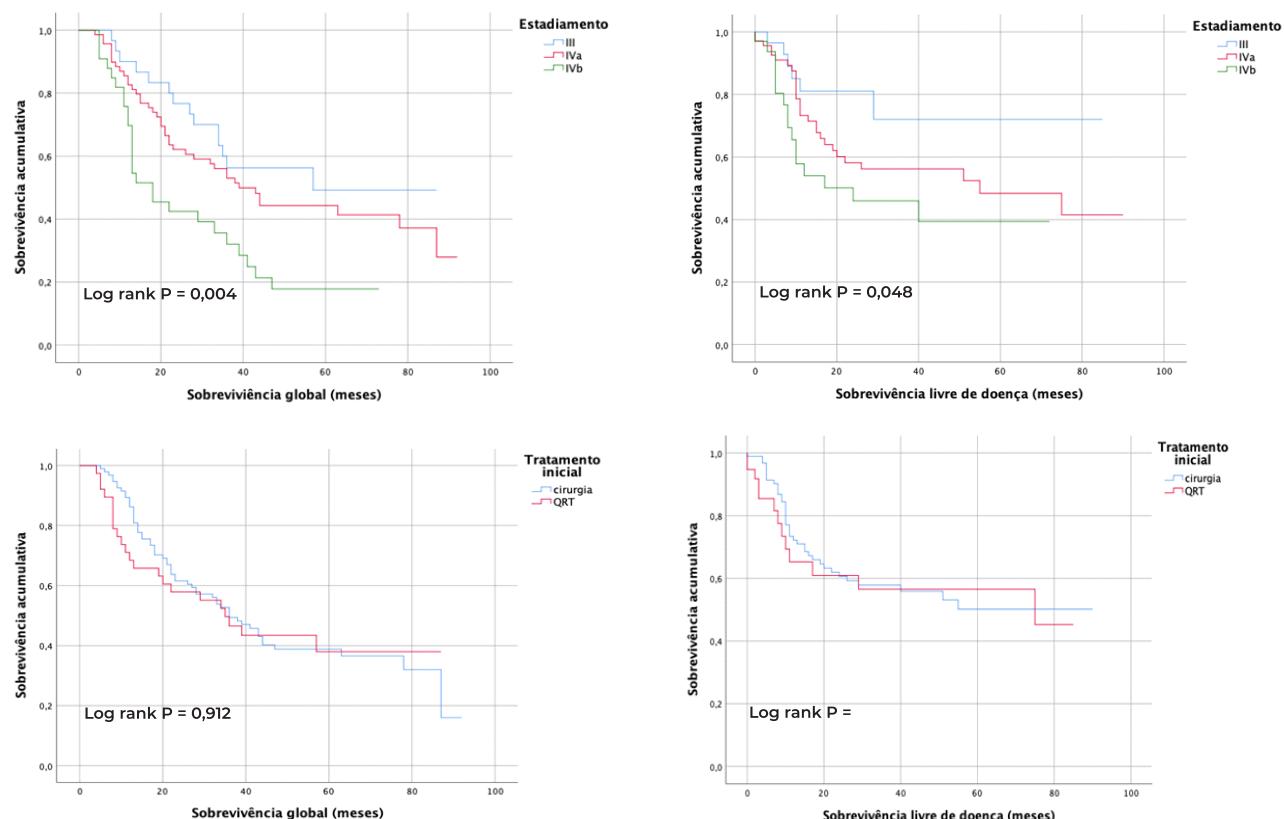
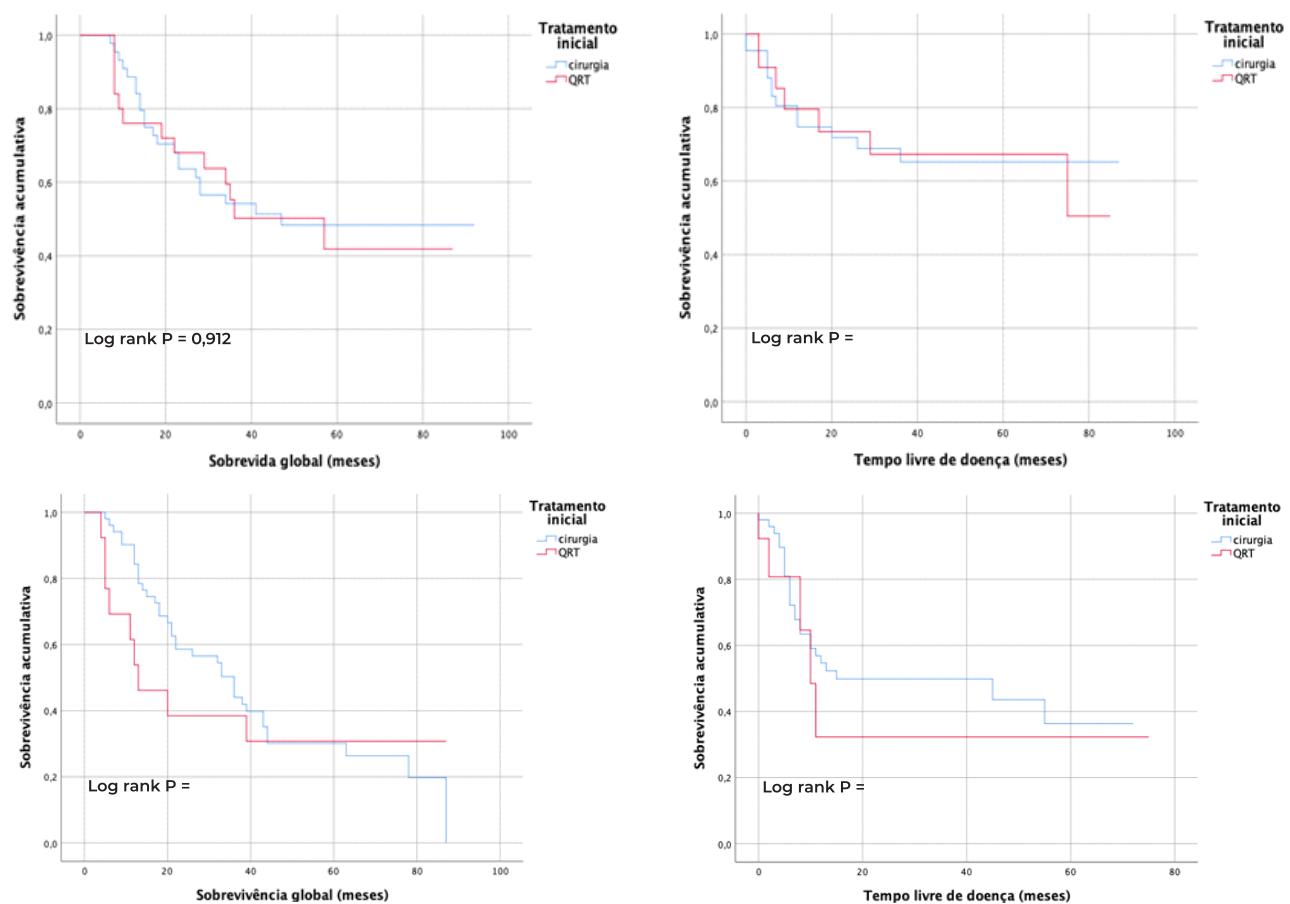


Gráfico 2

Sobrevida global (A) e livre de doença (B) em função do tratamento inicial

**Tabela 4**

Análise univariável para sobrevida global e sobrevida livre de doença

Variável	Número de pacientes	SG		SLD	
		3-anos, %	p	3-anos, %	p
Idade				0,456	0,231
< 65 anos	86	47,2		55,8	
≥ 65 anos	46	40,9		60,3	
Sublocalização				0,739	0,595
Seio piriforme	116	48,4		57,3	
Outra	16	49,2		57,1	
T				0,041	0,023
T3	69	53,0%		66,9%	
T4a	63	48,7%		53,9%	
Estadiamento clínico				0,080	0,045
III	30	56,3		72,0	
IV	102	46,4		52,9	
Tratamento				0,912	0,646
Cirurgia	94	49,3		57,8	
QRT	38	46,5		56,6	

Tabela 5

Análise multivariada pelo modelo de risco proporcional de COX para SG e SLD

	Sobrevivência Global		Sobrevivência Livre de Doença	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Idade (ref: <65 vs. ≥ 65 anos)	0,870 (0,536-1,412)	0,573	0,775 (0,417-1,441)	0,421
Sublocalização (ref: SP vs. outras)	1,344 (0,653-2,765)	0,422	1,387 (0,581-3,315)	0,461
Estadiamento clínico (ref: III vs. IV)	0,848 (0,306-2,348)	0,751	1,780 (0,504-6,284)	0,370
Classificação T (ref: T3 vs. T4a)	0,547 (0,315-0,952)	0,033	1,708 (0,855-3,410)	0,129
Classificação N				
N1	0,442 (0,193-1,015)	0,054	0,585 (0,212-1,614)	0,300
N2	0,185 (0,068-0,504)	0,001	0,494 (0,173-1,411)	0,188
N3	0,428 (0,241-0,759)	0,004	0,463 (0,225-0,953)	0,037
Tratamento (ref. Cirurgia vs. QRT)	1,305 (0,731-2,330)	0,912	1,926 (0,929-3,990)	0,078

e 12 recidivas (31.6%). O tipo de tratamento (cirurgia vs. QRT) não mostrou correlação significativa com a SG (49.3% vs. 46.5%, p=0.912) ou com a SLD (57.8% vs. 56.6%, p=0.646). Uma subanálise estratificada pelo estadiamento (III vs. IVA-B) reforçou a ausência de correlação significativa para a SG (57.1% vs. 54.7% p=0.723) e para a SLD (74.6% vs. 69.1%, p=0.642) para os doentes com estadio III da doença, e para a SG (48.0% vs. 40.4%, p=0.544) e para a SLD (54.8% vs. 44.0%, p=0.214) para os doentes com estadio IVA-B da doença.

A análise multivariada (tabela 5) demonstrou que as classificações T e N foram preditores independentes de SG. Indivíduos com T3 apresentaram uma redução de 45,3% na probabilidade de óbito em comparação com indivíduos com estadio T4a (p = 0.033). Por outro lado, comparados ao estadio N0, o risco de óbito foi 55.8% maior no estadio N1 (p = 0.054), 81.5% maior no estadio N2 (p = 0.001) e 57.2% maior no estadio N3 (p = 0.004).

Após o tratamento, no grupo tratado com QRT, 4 indivíduos (10.5%) mantiveram cânula de traqueotomia por insuficiência respiratória. Relativamente à deglutição, tiveram que ser alimentados por via entérica 13 indivíduos (34.2%) do grupo QRT – SNG (n=1) ou PEG (n=12) - e 11 indivíduos (11.7%) do grupo cirurgia - SNG (n=5) e PEG (n=6). A diferença entre os grupos relativamente à necessidade de alimentação

por via entérica foi estatisticamente significativa (p = 0,001).

Discussão

Na nossa série, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas em termos de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) entre os doentes com CPCH localmente avançado tratados inicialmente com cirurgia ou com quimiorradioterapia. A literatura atual sobre este tema é controversa: por um lado, uma meta-análise publicada em 2020, que incluiu 2539 participantes, não revelou diferenças significativas na SG entre os grupos submetidos a tratamento cirúrgico ou conservador de órgão.¹⁰ Por outro lado, uma meta-análise mais recente, de 2024, com 1619 participantes, demonstrou que a cirurgia inicial conferiu melhores taxas de sobrevivência em comparação com quimiorradioterapia concomitante definitiva.⁶ Este contraste pode ser justificado, no nosso estudo, pela diferença no prognóstico inicial dos pacientes tratados com cirurgia, que apresentaram características clínicas desfavoráveis, nomeadamente, valores significativamente mais elevados na classificação de estadio T e no estadiamento clínico (p < 0.05), bem como uma tendência para valores mais elevados na classificação N do que os doentes tratados com QRT.

Desta forma, a análise dos dados sugere que, embora os pacientes tratados com cirurgia tenham mostrado um prognóstico inicial mais desfavorável, as taxas de sobrevida foram semelhantes entre os grupos ao longo do tempo. Historicamente, um dos motivos que levou a considerar a terapêutica conservadora de órgão nestes doentes foi a possibilidade de preservação da voz e da função da deglutição, frequentemente comprometidas pelas intervenções cirúrgicas. No entanto, no nosso estudo, a avaliação da função da deglutição revelou que aproximadamente um terço dos pacientes tratados com QRT necessitou de manter alimentação entérica por disfunção significativa da deglutição, registando-se uma diferença estatisticamente significativa em comparação com o grupo cirurgia ($p = 0.001$). Estes resultados corroboram achados de estudos prévios¹¹, nomeadamente os de uma revisão sistemática publicada em 2025, que identificou que fatores como a presença de disfagia pré-tratamento, IMC pré-tratamento inferior a 18,5 e tumores da hipofaringe foram preditivos da colocação de SNG em doentes com tumores da cabeça e pescoço tratados com quimioterapia ou radioterapia¹². Por este motivo tem-se observado uma tendência crescente para a aplicação de técnicas de radioterapia otimizadas para a disfagia, como a *dysphagia-optimised intensity-modulated radiotherapy*, que visa reduzir a dose de radiação nos músculos constrictor da faringe com o objetivo de reduzir o risco de disfagia.¹⁰ A nossa análise de regressão multivariada identificou o estadio T e o estadio N como fatores prognósticos independentes para a sobrevida global dos doentes com CPCH. Este resultado está em consonância com estudos prévios, como o de Zheng et al., no qual identificaram, para além destes, fatores como a idade, a raça, o estado civil, a localização do tumor e o tipo de tratamento como preditores independentes de prognóstico. A partir destes dados foi desenvolvido um normograma específico para doentes com CPCH T3-T4 ou N+, que se mostrou eficaz na previsão da SG e da *cancer-specific survival*.⁷

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, devido à sua natureza retrospectiva, não foi possível controlar o viés de seleção entre os grupos. Além disso, não foram recolhidos dados detalhados sobre as características dos tratamentos com quimioterapia e radioterapia, nomeadamente a dose de radiação administrada, os protocolos de quimioterapia seguidos, ou se a QRT foi realizada foi realizada de forma simultânea quando indicado. Em terceiro lugar, não foram consideradas as comorbilidades médicas nem a *performance status* dos doentes, fatores que têm um impacto relevante na escolha do tratamento e no prognóstico do doente. Em quarto lugar, o período de *follow-up* foi relativamente curto, o que limita a análise da evolução a longo prazo dos doentes. Por último, não foram colhidos dados relativamente à avaliação da voz, complicações dos tratamentos ou causas de morte.

Conclusão

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em termos de SG e SLD entre os indivíduos tratados inicialmente com cirurgia ou com quimioradioterapia definitiva. Adicionalmente, os estadios T e N demonstraram ser preditores independentes de sobrevivência, sublinhando a importância do impacto do diagnóstico precoce na sobrevida destes doentes. Por outro lado, a QRT definitiva não mostrou ser vantajosa em termos de resultados funcionais, particularmente no que concerne à preservação da função de deglutição. Desta forma, é crucial realizar estudos adicionais com amostras maiores para avaliar de forma mais robusta qual abordagem terapêutica oferece o melhor equilíbrio entre taxas de sobrevida e preservação da qualidade de vida dos pacientes, tendo em conta a complexidade dos fatores clínicos e funcionais envolvidos.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Referências bibliográficas

1. Mendenhall WM, Pfister DG. Treatment of head and neck cancers. In: DeVita, Hellman, Rosenberg's. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, editor. Philadelphia; 2005. 732 p.
2. Mousavi SE, Ilaghi M, Mirzazadeh Y, Mosavi Jarrahi A, Nejadghaderi SA. Global epidemiology and socioeconomic correlates of hypopharyngeal cancer in 2020 and its projection to 2040: findings from GLOBOCAN 2020. *Front Oncol*. 2024 Sep 2:14:1398063. doi: 10.3389/fonc.2024.1398063.
3. Chen YY, Tsai YT, Tsai MS, Hsu CM, Lai CH, Lu CH. et al. Treatment outcomes of locally advanced hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Ther Radiol Oncol*. 2018; 2:17. doi: 10.21037/tro.2018.
4. Lo WC, Wu CT, Wang CP, Yang TL, Lou PJ, Ko JY. et al. Lymph node ratio predicts recurrence and survival for patients with resectable stage 4 hypopharyngeal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017 Jun;24(6):1707-1713. doi: 10.1245/s10434-017-5770-1.
5. Reis I, Aguiar A, Alzamora C, Ferreira C, Castro V, Soares A. et al. Carcinoma espinocelular da hipofaringe: resultados de uma instituição numa coorte de doentes tratados com intenção curativa com ou sem preservação da laringe. *Radiol Bras*. 2016 Jan-Feb;49(1):21-5. doi: 10.1590/0100-3984.2015.0018.
6. Tsai TY, Yap WK, Wang TH, Lu YA, See A, Hu YF. et al. Upfront surgery versus upfront concurrent chemoradiotherapy as primary modality in hypopharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024 Jan-Dec;53:19160216241293633. doi: 10.1177/19160216241293633.
7. Zheng L, Fang S, Ye L, Cai W, Xiang W, Qi Y. et al. Optimal treatment strategy and prognostic analysis for hypopharyngeal squamous-cell carcinoma patients with T3-T4 or node-positive: a population-based study. *Eur J Surg Oncol*. 2023 Jul;49(7):1162-1170. doi: 10.1016/j.ejso.2023.03.215.
8. Cordunianu AGV, Ganea G, Cordunianu MA, Cochior D, Moldovan CA, Adam R. Hypopharyngeal cancer trends in a high-incidence region: a retrospective tertiary single center study. *World J Clin Cases*. 2023 Aug 26;11(24):5666-5677. doi: 10.12998/wjcc.v11.i24.5666.
9. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013 Nov 27;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
10. Cui J, Wang L, Piao J, Huang H, Chen W, Chen Z. et al. Initial surgical versus non-surgical treatments for advanced hypopharyngeal cancer: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Int J Surg*. 2020 Oct;82:249-259. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.04.059.
11. Szuecs M, Kuhnt T, Punke C, Witt G, Klautke G, Kramp B. et al. Subjective voice quality, communicative ability and swallowing after definitive radio(chemo)therapy, laryngectomy plus radio(chemo)therapy, or organ conservation surgery plus radio(chemo)therapy for laryngeal and hypopharyngeal cancer. *J Radiat Res*. 2015 Jan;56(1):159-68. doi: 10.1093/jrr/ruu093J
12. Xiao JB, Cherukupalli A, Tran KL, Prisman E. Predictors of gastrostomy tube placement in head and neck cancer patients undergoing radiation or chemoradiotherapy: a systematic review. *Head Neck*. 2025 Mar;47(3):1006-1017. doi: 10.1002/hed.28010.