

头颈部肿瘤患者发生吞咽障碍危险因素的研究进展

魏肖^{1,2}, 陈晶晶^{1,3}, 李秋艳^{1,2}, 陈颖^{1,3}

【关键词】 头颈部肿瘤; 吞咽障碍; 危险因素

【中图分类号】 R49; R739.41 【DOI】 10.3870/zgkf.2021.04.013

头颈部肿瘤(head and neck cancer, HNC)是指发生在颅底到锁骨上、颈椎前这一解剖范围内的肿瘤,包括颈部肿瘤、耳鼻咽喉肿瘤以及口腔颌面部肿瘤三大部分^[1]。HNC是全球最常见的肿瘤之一,每年新增确诊病例约88万例,死亡人数超过45万人^[2]。手术、放疗、化疗已成为HNC患者的首选治疗方法^[3]。研究发现部分HNC患者在治疗和随访期间出现了口腔功能障碍,主要包括口腔黏膜炎、吞咽障碍、口干、味觉变化和语言功能障碍^[4],其中吞咽障碍是头颈部肿瘤最常见的并发症之一。据不完全统计,多达50%~75%的HNC患者有不同程度的吞咽障碍^[5-7]。HNC患者在手术及放化疗后,口咽部生理结构和功能发生改变,常并发吞咽障碍,进一步导致患者出现脱水、营养失衡及发生吸入性肺炎等情况,严重的影响患者的生活质量,甚至可能直接导致死亡。本篇综述总结已发表的与HNC患者吞咽障碍发生相关的危险因素,为早期识别、早期干预高危患者提供帮助和指导。

1 吞咽障碍的定义

吞咽障碍是由于下颌、双唇、舌、软腭、咽喉、食道括约肌或食道解剖结构或功能受损所致的进食障碍^[8]。HNC患者发生吞咽障碍的原因包括手术治疗后解剖结构的改变、舌下神经及迷走神经的损伤,放化疗后颅神经的麻痹等。颅神经的损伤及麻痹可导致舌肌、软腭、咽缩肌等吞咽结构运动障碍、咽腔感觉减弱或消失以及食管上括约肌弛缓。这些因素共同导致了吞咽障碍的出现,严重影响患者生活质量^[9]。

2 影响吞咽障碍发生的因素

HNC主要包括舌癌、鼻咽癌、颊癌、牙龈癌、口底癌、硬腭癌等。由于它们的异质性,因此很难评估整个

HNC患者群体中吞咽障碍的危险因素。参考近年来国内外文献,导致吞咽障碍发生的因素主要包括以下几点:年龄、性别、吸烟史、饮酒史、肿瘤位置及分期、手术史、放化疗史等。我们可以将这些因素分为三大类:与患者相关、与肿瘤相关和与治疗相关^[10-11]。

2.1 与患者相关

2.1.1 年龄 随着人体衰老,吞咽功能也会逐渐衰退。Aylward等^[12]对1901名HNC患者进行研究,发现年龄>65岁的患者出现吞咽障碍的风险增加。因此作者认为高龄与吞咽障碍的发生显著相关。Chen等^[4]在对2216例HNC患者的Meta分析中也发现,年龄是口腔功能障碍的危险因素之一。推测可能的原因是高龄患者吞咽中枢灵敏性较青年人差,且在吞咽过程中对呼吸道的自我保护(如咳嗽反射)减弱^[13]。但Deschuymer^[14]、Yamauchi等^[15]研究发现年龄和吞咽障碍没有明显相关性。因此年龄是否是发生吞咽障碍的危险因素仍有待进一步研究。

2.1.2 性别 相关研究显示性别对吞咽功能没有显著影响^[15-16]。但Son等^[17]对133名(男:女≈2:1)接受吞咽造影检查(video fluoroscopy swallowing study, VFSS)的舌癌患者进行了研究,结果表明男性患者误吸发生率是女性患者的4.43倍,因此他们认为男性是舌癌患者发生吞咽障碍的危险因素。这可能是因为在治疗时更加积极,并能严格执行医嘱。但性别与吞咽障碍的关联仍需更大样本量的研究证明。

2.1.3 吸烟史 在Wang等^[18]的研究中,作者发现一半的鼻咽癌患者(49/96)有吸烟史,并且吸烟与吞咽障碍导致的吸入性肺炎显著相关。这与Huang等^[19]的研究结果一致,他们认为烟草在燃烧过程中会产生有害化合物,其中尼古丁会抑制成纤维细胞增殖,增加血小板粘附和微凝块的形成,并减少微循环灌注,从而影响组织愈合。吸烟对口咽部粘膜感觉功能的损害主要通过以下两种方式引起^[20-21]:①通过烟草对粘膜的直接机械刺激和热刺激;②组织代谢和化学细胞刺激的继发性变化。有学者提出吸烟对免疫功能和微循环的影响与吸烟时间和吸烟者年龄有关^[22]。因此戒烟教育需要在肿瘤诊断的初始阶段进行,贯穿整个治

收稿日期:2020-09-12

作者单位:1. 海南医学院第一附属医院康复科,海口 570102;2. 海南医学院研究生院,海口 571199;3. 海南医学院临床学院,海口 571199

作者简介:魏肖(1995-),女,硕士研究生在读,主要研究方向:肿瘤康复的临床及基础研究。

通讯作者:陈颖,chenying_ys@126.com

疗和生存阶段。

2.1.4 饮酒史 Frowen 等^[23]通过对 81 例 HNC 患者进行 VFSS 检查,结果显示在两种进食浓度(流质、半流质)下,过度饮酒者的吞咽活动受限明显比不饮酒者严重。且在治疗后 3 个月,82%有饮酒史的患者存在中到重度的吞咽活动受限。而 71%无饮酒史的患者仅有轻微的吞咽受限。有趣的是,在他们的队列中,曾经大量饮酒的患者较目前大量饮酒的患者吞咽功能更差。这一发现的原因尚不清楚,但可能与医学合并症或心理社会问题有关,有待进一步研究。

2.1.5 患者居住环境 Frowen 等^[23]的研究还发现居住在农村地区的患者吞咽障碍程度明显比居住在都市的患者严重,他们指出即使在控制了肿瘤部位、疾病分期等因素后,居住地对患者的吞咽功能仍有显著影响。这是在研究头颈部肿瘤治疗后的吞咽情况时第一次发现农村与城市的差异,并指出农村患者医疗资源匮乏,如营养师和言语治疗师提供的治疗较为缺乏,这可能是导致他们吞咽功能更差的一个因素。但这一结果需要进一步调查。

2.1.6 体重减轻 在治疗过程中,5%~71%的 HNC 患者出现体重减轻,平均为治疗前体重的 6%~12%^[24]。如果在治疗过程中未及时根据体重变化更改放疗计划,可能导致靶区外的正常组织受到严重放射性损害^[25]。Langendijk 等^[26]发表的基于 529 名 HNC 患者的多因素分析显示,体重减轻是 HNC 患者发生吞咽障碍的独立危险因素。并且在他们建立的吞咽功能障碍的预后模型(即总吞咽困难风险评分)中,体重减轻(1%~10%,5 分; >10%,7 分)为危险评分之一。Aylward 等^[12]研究也发现身体质量指数(body mass index, BMI)低于 18 kg/m² 的患者在治疗后发生吞咽障碍风险增加。

有研究显示在治疗前接受营养支持的患者体重减轻和≥3 级口腔粘膜炎的发生明显较少^[27],因此适当的营养支持可有效避免严重的体重减轻。有学者建议对于体重下降>5%的患者,应及时进行肠内营养治疗,甚至在治疗前常规行肠内营养支持^[28]。故合理的营养支持治疗可用于 HNC 患者,以减少吞咽障碍的发生。

2.2 与肿瘤相关

2.2.1 肿瘤分期 肿瘤的分期常以 TNM 表示,其中 T 分期代表肿瘤原发灶的大小, N 分期代表区域淋巴结受累情况。一些学者认为 T 分期不会影响 HNC 患者放疗后的吞咽功能^[14,29]。然而,这些研究都是回顾性的,没有可用的预处理数据且样本偏倚的风险很高。已有文献报道随着 T 分期的增加,出现了与吞咽功能

相关的严重晚期毒性等不良结局^[30]。另外, Aylward 等^[31]通过对 1901 名 HNC 患者进行了超过 3 年的随访,发现 T 分期越高,发生吸入性肺炎的风险越高,表明 T 分期是吞咽障碍的重要危险因素。

另外肿瘤的 N 分期越高,意味着淋巴结转移范围越广,通常会导致放疗范围的扩大^[14]。Son 等^[17]研究发现 N1 和 N2 组舌癌患者的误吸发生率是 N0 组的 2.44 倍,因此认为淋巴结转移影响舌癌患者的吞咽功能。另外, T、N 分期越高,意味着疾病越晚期,而晚期患者经常接受手术、放疗和化疗三联疗法,从而增加了吞咽障碍的发生率^[32]。因此积极宣传头颈部肿瘤的早期筛查,尽早发现病人,尽早规范治疗,以降低晚期患者比例,从而降低吞咽障碍的发生率。

2.2.2 肿瘤位置 Jung 等^[33]发现肿瘤位置不是 HNC 患者吞咽障碍的危险因素。而 Caudell 等^[29]对 122 名 HNC 患者的研究发现原发部位在喉、下咽、舌根或咽壁的患者比在其他部位的患者发生吞咽障碍的风险明显增加。在一项纳入 3999 名 HNC 患者的 Meta 分析中也发现下咽癌是吞咽障碍的高危因素^[34],这是因为放疗后下咽部粘膜容易发生粘连而造成继发性狭窄,从而导致吞咽障碍^[35]。说明肿瘤位置与吞咽障碍的发生有一定的相关性。虽然研究证实肿瘤部位与吞咽障碍有关,但我们仍不能确定哪个部位与吞咽障碍的相关性最大,这一问题有待进一步探究。

2.3 与治疗相关

2.3.1 手术史

2.3.1.1 病灶切除术 对于 HNC 患者,手术切除原发肿瘤的同时,常引起口咽解剖结构改变、组织神经损伤,从而导致吞咽、言语等功能的损害,严重影响患者生活质量^[36]。其中舌根保留程度对吞咽功能的影响尤其重要, McConnel 等^[37]发现随着切除的舌根体积增加,吞咽效率明显降低。Nicoletti 等^[38]对 196 名口腔癌患者的构音、咀嚼和吞咽进行自我评分,发现手术范围的大小与吞咽功能之间存在显著的相关性。在他们的研究中,舌根和磨牙后三角的切除对吞咽的影响最大。主要是由于大范围切除舌根,将限制口腔对饮食的摄入和对食团的控制,同时降低了对食团的输送能力^[39]。而当舌根切除超过 50%时,通常需要较大的皮瓣来重建,这又导致了一个没有活动能力的区域的形成,同时也损坏了食团输送及清除所需的正常压力,临床表现出来的就是吞咽障碍^[40]。在重建方法中,原位缝合术后的吞咽功能好于应用显微血管吻合游离皮瓣,后者又好于带蒂肌皮瓣移植^[41]。

2.3.1.2 颈部淋巴结清扫术 多项研究表明颈部淋巴结清扫会加重颈部组织纤维化、上呼吸道水肿和神

经损伤,引起结构和感觉改变,从而导致吞咽障碍^[42-43]。Deschuymer等^[14]通过对63例HNC患者进行吞咽评估,发现颈部淋巴结清扫与吞咽障碍之间存在显著联系。他们主张放弃颈部淋巴结清扫,否定了其作为初次放疗后的挽救治疗方法。Lango等^[44]认为通过选择性地对高危组淋巴结进行清扫,缩小颈部清扫范围,减少对咽喉部的束缚,能减轻对吞咽功能的影响。虽然颈部淋巴结清扫会增加HNC患者吞咽障碍的风险,但对部分患者生存获益仍有明显作用。因此,HNC患者颈部淋巴结清扫的适应症及清扫范围需严格把控。

2.3.1.3 预防性经皮胃造瘘术 预防性经皮胃造瘘术(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)是否会导致HNC患者长期吞咽障碍,相关的研究结果尚不明确。Aylward等^[31]通过研究发现PEG管的使用与吞咽障碍的发生显著相关。患者放置PEG管进行营养支持,而过度依赖PEG管会造成吞咽活动明显减少,导致咽部和舌根部肌肉废用性萎缩和咽部纤维化增加,并进一步加重瘢痕和狭窄的形成^[45],加速吞咽障碍的发生。因此部分学者主张限制PEG管的使用,但是这也增加了患者营养不良的风险^[46]。

而另一些研究驳斥了这一发现,他们认为使用PEG管不会增加吞咽障碍的风险^[47]。Axelsson等^[46]通过对134名HNC患者进行了长达10年的随访,结果发现PEG管组与普通临床营养支持组的2组患者在治疗后12个月、24个月和8年后的吞咽功能差异无统计学意义。因此作者认为在晚期HNC患者中,使用PEG管不会增加长期吞咽障碍的风险。

2.3.2 放化疗史 同步放化疗是非手术治疗的晚期HNC患者的标准治疗方案。Aylward等^[31]通过研究发现放化疗增加了吞咽障碍和吸入性肺炎的风险。而放疗对吞咽功能的影响是多方面的,放疗可造成组织纤维化、唾液分泌减少以及局部组织肿胀,从而导致吞咽障碍^[48]。放疗也被认为通过继发于缺氧的氧化应激造成软组织损害,并且在照射完成后很长一段时间内将持续损伤组织和增加纤维化^[49]。因此,放疗会破坏正常吞咽所需的组织结构和复杂感觉反馈的协调活动。而化疗对吞咽功能的影响主要表现为不同程度的口腔黏膜炎。化疗相关性黏膜炎表现为咀嚼和吞咽时对刺激性食物敏感、口腔出血、咽痛、胃灼热等^[50]。化疗药物中抗代谢类是与黏膜炎最相关的药物,紫杉醇与过敏和外周神经毒性有关,铂类药物则与血液毒性和味觉障碍有关^[51-52],这些都是化疗导致吞咽障碍的原因。Caudell等^[29]也通过多因素分析,发现化疗是长期吞咽障碍的危险因素之一。

放射剂量对HNC患者吞咽障碍的影响也是近年来的研究热点,已有研究表明咽缩肌、声门、声门上解剖区域的照射是产生吞咽障碍的重要危险因素^[38,53]。Ozkaya Akagunduz等^[53]通过对55名治疗后的HNC患者进行评估,发现吞咽相关结构(中、下咽缩肌、舌根、声门、声门上、颈段食管)剂量-体积参数与VFSS评分之间呈显著负相关。根据他们的结果,对吞咽障碍有显著预测意义的剂量阈值是:中、下咽缩肌的平均剂量 $D_{mean} > 57\text{Gy}$,舌根 $D_{mean} > 50\text{Gy}$,声门和声门上 $D_{mean} > 55\text{Gy}$,颈段食管 $D_{mean} > 45\text{Gy}$ 。中咽缩肌接受55Gy的体积 $V_{55} > 70\%$,下咽缩肌 $V_{55} > 50\%$,舌根 $V_{55} > 65\%$,声门和声门上 $V_{55} > 50\%$,颈段食管 $V_{55} > 40\%$ 是吞咽障碍的显著预测因素。Duprez等^[54]提出,应避免任何过量的放射剂量,并对吞咽结构保持尽可能低的剂量,特别是应将咽缩肌的平均剂量保持在合理可实现的最低水平。因此,专家建议采用调强放疗或质子放疗来降低吞咽结构的辐射量^[55]。但用于咽缩肌等吞咽结构的最适剂量仍然是亟待解决的问题,应进一步调查研究。

另外,双侧颈部放疗已被确定为吞咽障碍的危险因素^[27]。Frowen等^[23]通过研究表示接受双侧颈部放疗的患者与接受单侧颈部放疗的患者相比,吞咽情况明显更差。可能是因为双侧颈部放疗更易损伤颈部脂肪、筋膜和神经,导致颈部活动受限,咽部扩张及感觉异常^[18]。但是,如果中线结构或双侧淋巴结受累,则双侧放射治疗是不可避免的。而适形调强放疗,既可以提供双侧颈部的全部辐射剂量,又能通过产生凹形剂量分布和避免吞咽危险器官来降低辐射后吞咽障碍的发生,以改善患者的吞咽结果^[56]。

3 讨论

多学科诊疗模式(multi-disciplinary team, MDT)的出现实现了各科室资源和优势的最大化整合,提高了诊治质量。HNC多学科诊疗模式的新标准应该包括常规治疗前、中、后的吞咽功能评估和干预^[27]。在保证肿瘤根治性效果的同时,尽量考虑到其对患者吞咽功能和生活质量的影响。放疗科医生应精准勾画靶区,尽可能使用适形调强放疗,减少吞咽危险器官的放射剂量。外科医生应严格按照指南,把握手术指征,避免不必要的手术和过大的手术范围。言语治疗师则应在治疗的整个过程中进行吞咽功能的评估和干预。目前主要通过服用百里香蜜、吞咽康复、颞颌关节练习、语音康复训练、口腔护理、姿势代偿以及心理社会干预等方式改善吞咽障碍^[57-59]。同时应加强患者、家属以及医护人员对吞咽障碍的认识,做到早期预防、早期干

预,尽量减少吞咽障碍的发生,以提高患者生活质量,更好地实现生物—心理—社会的医学模式。

因此,结合以上相关因素分析,笔者认为体重减轻、肿瘤位置、病灶切除术、颈部淋巴结清扫术、放化疗史是 HNC 患者发生吞咽障碍的主要危险因素。吸烟史、饮酒史及居住地这些因素已证明与 HNC 患者吞咽障碍的发生存在一定的相关性,但其相关程度还有待进一步研究。而年龄、性别、肿瘤分期及 PEG 管的使用与 HNC 患者吞咽障碍发生的相关性仍不明确,还需要进行更大样本量的前瞻性研究。除此之外,人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)状态、基线吞咽障碍、并发疾病、心理健康状态等因素与 HNC 患者吞咽障碍发生的相关性因鲜有文献报道,本文未作详述,但这将是今后的研究方向。

【参考文献】

- [1] 周长波. 头颈部肿瘤综合治疗的新进展[J]. 实用医药杂志, 2011, 28(10): 933-936.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] Nevens D, Goeleven A, Duprez F, et al. Correlation of Patient- and Physician-Scored Dysphagia with Videofluoroscopies in Patients Treated with Radiotherapy for Head and Neck Cancer[J]. Dysphagia, 2018, 33(5): 684-690.
- [4] Chen SC. Oral Dysfunction in Patients With Head and Neck Cancer: A Systematic Review[J]. The Journal of Nursing Research, 2019, 27(6): e58.
- [5] Starmer HM. Dysphagia in head and neck cancer: prevention and treatment [J]. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery, 2014, 22(3): 195-200.
- [6] Hutcheson KA, Nurgalieva Z, Zhao H, et al. Two-year prevalence of dysphagia and related outcomes in head and neck cancer survivors: An updated SEER-Medicare analysis[J]. Head & neck, 2019, 41(2): 479-487.
- [7] Saks M, Andersen E, Bentzen J, et al. A prospective, multicenter DAHAN-CA study of hyperfractionated, accelerated radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma[J]. Acta oncologica, 2019, 58(10): 1495-1501.
- [8] 窦祖林. 中国吞咽障碍临床与科研十年回眸[J]. 中国康复, 2014, 29(6): 403-405.
- [9] 罗素玲, 王跃进. 鼻咽癌放疗后患者的主观及客观吞咽评估研究进展[J]. 当代医学, 2012, 18(10): 22-24.
- [10] Pauloski BR, Rademaker AW, Logemann JA, et al. Swallow function and perception of dysphagia in patients with head and neck cancer[J]. Head & neck, 2002, 24(6): 555-565.
- [11] Starmer H, Sanguineti G, Marur S. Multidisciplinary head and neck cancer clinic and adherence with speech pathology[J]. The Laryngoscope, 2011, 121(10): 2131-2135.
- [12] Aylward A, Abdelaziz S, Hunt JP, et al. Rates of Dysphagia-Related Diagnoses in Long-Term Survivors of Head and Neck Cancers[J]. Otolaryngology—head and neck surgery, 2019, 161(4): 643-651.
- [13] 李树春, 董慧蕾, 李振东. 影响口腔口咽癌广泛切除后吞咽功能恢复的因素[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2009, 16(8): 430-432.
- [14] Deschuymmer S, Nevens D, Duprez F, et al. Clinical factors impacting on late dysphagia following radiotherapy in patients with head and neck cancer[J]. The British journal of radiology, 2018, 91(1088): 20180155.
- [15] Yamauchi T, Edaheiro A, Watanabe Y, et al. Risk factors for postoperative dysphagia in oral cancer[J]. The Bulletin of Tokyo Dental College, 2012, 53(2): 67-74.
- [16] Ohkoshi A, Ogawa T, Nakanome A, et al. Predictors of chewing and swallowing disorders after surgery for locally advanced oral cancer with free flap reconstruction: A prospective, observational study [J]. Surgical Oncology, 2018, 27(3): 490 - 494.
- [17] Son YR, Choi KH. Dysphagia in tongue cancer patients[J]. Annals of rehabilitation medicine, 2015, 39(2): 210-217.
- [18] Wang JJ, Jiang RS, Yen TT. Risk factors for recurrent pneumonia in post-irradiated patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of the Chinese Medical Association, 2017, 80(9): 558-562.
- [19] Huang ZS, Chen WL, Huang ZQ. Dysphagia in Tongue Cancer Patients Before and After Surgery[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2016, 74(10): 2067-2072.
- [20] Loechler EL. The role of adduct site-specific mutagenesis in understanding how carcinogen-DNA adducts cause mutations: perspective, prospects and problems[J]. Carcinogenesis, 1996, 17(5): 895-902.
- [21] Szyfter K, Szmaja Z, Szyfter W, et al. Molecular and cellular alterations in tobacco smoke-associated larynx cancer[J]. Mutation research, 1999, 445(2): 259-274.
- [22] Zahn RK, Reinmüller J, Beyer R. Age-correlated DNA damage in human muscle tissue[J]. Mechanisms of ageing and development, 1987, 41(1-2): 73-114.
- [23] Frowen J, Cotton S, Corry J. Impact of demographics, tumor characteristics, and treatment factors on swallowing after (chemo) radiotherapy for head and neck cancer[J]. Head & neck, 2010, 32(4): 513-528.
- [24] Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review[J]. Radiotherapy and Oncology, 2003, 66(3): 253-262.
- [25] Koiwai K, Shikama N, Sasaki S, et al. Validation of the Total Dysphagia Risk Score (TDRS) as a predictive measure for acute swallowing dysfunction induced by chemoradiotherapy for head and neck cancers[J]. Radiotherapy and Oncology, 2010, 97(1): 132-135.
- [26] Langendijk JA, Doornaert P, Rietveld DH, et al. A predictive model for swallowing dysfunction after curative radiotherapy in head and neck cancer [J]. Radiotherapy and Oncology, 2009, 90(2): 189-195.
- [27] Denaro N, Merlano MC. Dysphagia in Head and Neck Cancer Patients: Pre-treatment Evaluation, Predictive Factors, and Assessment during Radio-Chemotherapy, Recommendations[J]. Clinical and Experimental Otorhinolaryngology, 2013, 6(3): 117-126.
- [28] Locher JL, Bonner JA, Carroll WR, et al. Prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in treatment of head and neck cancer: a comprehensive review and call for evidence-based medicine[J]. JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition, 2011, 35(3): 365-374.
- [29] Caudell JJ, Schaner PE, Meredith RF, et al. Factors associated with long-term dysphagia after definitive radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer[J]. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2009, 73(2): 410-415.
- [30] Lango MN, Egleston B, Ende K, et al. Impact of neck dissection on long-

- term feeding tube dependence in patients with head and neck cancer treated with primary radiation or chemoradiation[J]. *Head & neck*, 2010, 32(3): 341-347.
- [31] Aylward A, Park J, Abdelaziz S, et al. Individualized prediction of late-onset dysphagia in head and neck cancer survivors[J]. *Head & neck*, 2020, 42(4): 708-718.
- [32] Qiu C, Yang N, Tian G. Weight loss during radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a prospective study from northern China[J]. *Nutrition and cancer*, 2011, 63(6): 873-879.
- [33] Jung SJ, Kim DY. Risk factors associated with aspiration in patients with head and neck cancer[J]. *Annals of rehabilitation medicine*, 2011, 35(6): 781-790.
- [34] Jiang N, Zhang LJ, Li LY, et al. Risk factors for late dysphagia after (chemo)radiotherapy for head and neck cancer: A systematic methodological review[J]. *Head & neck*, 2016, 38(5): 792-800.
- [35] Lee WT, Akst LM, Adelstein DJ, et al. Risk factors for hypopharyngeal/upper esophageal stricture formation after concurrent chemoradiation[J]. *Head & neck*, 2006, 28(9): 808-812.
- [36] Pezdirc M, Strojani P, et al. Swallowing disorders after treatment for head and neck cancer[J]. *Radiology and Oncology*, 2019, 53(2): 225-230.
- [37] McConnel FM, Logemann JA, Rademaker AW, et al. Surgical variables affecting postoperative swallowing efficiency in oral cancer patients: a pilot study[J]. *The Laryngoscope*, 1994, 104(1Part1): 87-90.
- [38] Nicoletti G, Soutar DS, Jackson MS, et al. Chewing and swallowing after surgical treatment for oral cancer: functional evaluation in 196 selected cases[J]. *Plastic and reconstructive surgery*, 2004, 114(2): 329-338.
- [39] Haughey BH, Taylor SM. Fasciocutaneous flap reconstruction of the tongue and floor of mouth: outcomes and techniques[J]. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery*, 2002, 128(12): 1388-1395.
- [40] Hsiao HT, Leu YS, Chang SH. Swallowing function in patients who underwent hemiglossectomy: comparison of primary closure and free radial forearm flap reconstruction with videofluoroscopy[J]. *Annals of plastic surgery*, 2003, 50(5): 450-455.
- [41] McConnel FM, Pauloski BR, Logemann JA, et al. Functional results of primary closure vs flaps in oropharyngeal reconstruction: a prospective study of speech and swallowing[J]. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery*, 1998, 124(6): 625-630.
- [42] Lango M, Ende K, Ahmad S, et al. Neck dissection following organ preservation protocols prolongs feeding tube dependence in patients with advanced head and neck cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24(18Suppl): 5525.
- [43] Nevens D, Duprez F, Bonte K, et al. Upfront vs. no upfront neck dissection in primary head and neck cancer radio(chemo)therapy: Tumor control and late toxicity[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2017, 124(2): 220-224.
- [44] Lango MN, Eggleston B, Ende K, et al. Impact of neck dissection on long-term feeding tube dependence in patients with head and neck cancer treated with primary radiation or chemoradiation[J]. *Head & neck*, 2010, 32(3): 341-347.
- [45] Ward MC, Bhateja P, Nwizu T, et al. Impact of feeding tube choice on severe late dysphagia after definitive chemoradiotherapy for human papillomavirus-negative head and neck cancer[J]. *Head & neck*, 2016, 38(S1): E1054-E1060.
- [46] Axelsson L, Silander E, Nyman J, et al. Effect of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy tube on swallowing in advanced head and neck cancer: A randomized controlled study[J]. *Head & neck*, 2017, 39(5): 908-915.
- [47] Goff D, Coward S, Fitzgerald A, et al. Swallowing outcomes for patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with primary (chemo)radiotherapy receiving either prophylactic gastrostomy or reactive nasogastric tube: a prospective cohort study[J]. *Clinical otolaryngology*, 2017, 42(6): 1135-1140.
- [48] King SN, Dunlap NE, Tennant PA. Pathophysiology of Radiation-Induced Dysphagia in Head and Neck Cancer[J]. *Dysphagia*, 2016, 31(3): 339-351.
- [49] Murphy BA. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiation: assessment, sequelae, and rehabilitation[J]. *Seminars in radiation oncology*, 2009, 19(1): 35-42.
- [50] Murry T, Madasu R, Martin A. Acute and chronic changes in swallowing and quality of life following intraarterial chemoradiation for organ preservation in patients with advanced head and neck cancer[J]. *Head & neck*, 1998, 20(1): 31-37.
- [51] Brizel DM. Radiotherapy and concurrent chemotherapy for the treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Seminars in radiation oncology*, 1998, 8(4): 237-246.
- [52] Manikantan K, Khode S, Sayed SI, et al. Dysphagia in head and neck cancer[J]. *Cancer treatment reviews*, 2009, 35(8): 724-732.
- [53] Ozkaya Akagunduz O, Eyigor S, Kirakli E, et al. Radiation-Associated Chronic Dysphagia Assessment by Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing (FEES) in Head and Neck Cancer Patients: Swallowing-Related Structures and Radiation Dose-Volume Effect[J]. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 2019, 128(2): 73-84.
- [54] Duprez F, Madani I, De Potter B, et al. Systematic review of dose-volume correlates for structures related to late swallowing disturbances after radiotherapy for head and neck cancer[J]. *Dysphagia*, 2013, 28(3): 337-349.
- [55] Petras KG, Rademaker AW, Refaat T, et al. Dose-volume relationship for laryngeal substructures and aspiration in patients with locally advanced head-and-neck cancer[J]. *Radiation oncology*, 2019, 14(1): 49.
- [56] Alterio D, Gerardi MA, Cella L, et al. Radiation-induced acute dysphagia: Prospective observational study on 42? head and neck cancer patients[J]. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2017, 193(11): 971-981.
- [57] Charalambous A, Lambrinou E, Katodritis N, et al. The effectiveness of thyme honey for the management of treatment-induced xerostomia in head and neck cancer patients: A feasibility randomized control trial[J]. *European Journal of Oncology Nursing*, 2017, 27: 1-8.
- [58] 中国吞咽障碍康复评估与治疗专家共识组. 中国吞咽障碍评估与治疗专家共识(2017年版)第二部分 治疗与康复管理篇[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2018, 40(1): 1-10.
- [59] Zhang MJ, Mu JW, Chen XR, et al. Effect of voice rehabilitation training on the patients with laryngeal cancer after radiotherapy[J]. *Medicine*, 2018, 97(26): e1268.