

진행된 후두암과 하인두암의 환자에서 유도화학 요법 후 방사선 치료와 수술 후 방사선 치료의 성적 비교 및 고찰

연세대학교 의과대학 치료방사선과, 연세암센터*

금기창 · 이창걸 · 김귀언 · 이경희*

— Abstract —

Induction Chemotherapy Plus Radiation Compared with Surgery Plus Radiation in Patients with Advanced Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer

Ki Chang Keum, M.D., Chang Geol Lee, M.D., Gwi Eon Kim M.D. and Kyung Hee Lee, M.D.*

Department of Radiation Oncology, Yonsei University College of Medicine, Yonsei Cancer Center, Seoul, Korea

Background: We performed a retrospective study in patients with previously untreated advanced (Stage III or IV) laryngeal and hypopharyngeal cancer to compare the results of induction chemotherapy followed by definitive radiation therapy (CT+RT) with those of conventional laryngectomy and postoperative radiation therapy (OP+RT).

Method: Between 1985 and 1990, twenty-four patients were treated with two or three courses of chemotherapy and radiation therapy (66~75 Gy). Twenty-five patients were received laryngectomy and radical neck dissection (except 3 patients) and postoperative radiation therapy (55~64 Gy).

Result: After a median follow-up of 26 months, the actuarial 5-year overall survival rate was 24% (chemotherapy group) and 36% (op group). ($p > 0.1$).

The local control rate was the 65% (13/20) and 68.2% (15/22). ($p > 0.1$).

The rate of laryngeal preservation was 65% (13/20) in chemotherapy group.

Conclusion: Induction chemotherapy and definitive radiation therapy can be effective in preserving the larynx in a high percentage of patients with advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer.

Key Words: Induction chemotherapy, Radiotherapy, Laryngeal and hypopharyngeal cancer

서 론

국소적으로 진행된 3기 및 4기 후두암 환자의 치료에 있어서 그동안 보편적인 방법으로 알려진 완전 후두 또는 하인두 절제술 후 방사선 치료로 얻을 수 있는 치료 성적은 5년 생존율이 약 0~50%로 보고되고 있다¹⁻³⁾.

그러나, 후두 절제술이 시행되면 결과적으로 기능적인 장애, 예를 들면 본래의 목소리의 상실, 연하의 장애, 그리고 영구적인 기관루(tracheostoma)의 형성 등이 동반됨은^{4,5)} 물론 나아가 사회적 관계의 차단 및 심각한 정신의학적 문제를 야기시킬 수 있다. 과거 어떤 대가를 치르더라도 암을 완치시켜야 한다는 개념

은 최근에 들어 암치료가 끝난 후에도 정상적인 사회활동이 가능하도록 기능 보존의 측면이 강조되고 있고, 이는 특히 후두암과 하인두암의 경우 더욱 강조되어도 지나침이 없다.

따라서 비교적 진행 정도가 중등도 환자(T3N0)에서는 성대를 보존한 부분적 후두 절제술⁶⁻⁸⁾, 또는 방사선 치료 단독으로도⁹⁻¹²⁾ 완전 후두 절제술에 비해서 생존율의 감소없이 약 40~70%의 환자가 성대를 보존할 수 있다고 보고된다. 그러나 이보다 더 진행된 환자에서는 방사선 치료 단독만으로는 낮은 생존율을 보고하고 있다⁸⁻¹²⁾.

최근에 와서 국소적으로 진행된 두경부암 환자에서 수술 전 또는 방사선 치료 전에 화학 요법을 시행함으로써 완전 관해율을 높이고¹³⁻²⁰⁾, 나아가 생존율의 증

가를 가져왔다는 보고가 있었으며^{15,16,18,19}, 화학 요법 후 방사선 치료시의 반응을 미리 예측할 수 있었다고 하였다²⁰⁻²²). 그러나 Randomized trial에서는 유도 화학 요법이 두경부암 환자에서 생존율을 증가시키는 것을 입증하지는 못하였다^{13,14,17,23}). 하지만 후두암 또는 하인두암 환자에서 유도화학 요법 후 종양이 완전 관해를 보인 환자에서 방사선 치료를 시행함으로써 후두를 보존함과 더불어 생존율을 증가시켰다는 보고가 있었으며^{24,25}), 최근에 전향적 연구 결과 국소적으로 진행된 후두암 환자에서 (3기 또는 4기) 유도 화학 요법 후 방사선 치료를 시행한 결과 생존율의 감소없이 높은 상대 보존율을 보고하였다²⁶).

이에 저자들은 후향적이지만 진행된 후두암 또는 하인두암 환자에서 유도 화학 요법 후 방사선 치료를 시행한 군과 수술 후 방사선 치료를 시행한 군의 결과를 비교 분석하여 향후 유도 화학 요법 및 방사선 치료로 생존율의 저하없이 상대 보존이 가능한가를 보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1985년부터 1990년까지 연세대학교 의과대학 치료 방사선과에 내원하여 방사선 치료를 받은 환자로 병리 조직 검사상 편평 상피 세포로 확인된 3기 및 4기 병기 후두암과 하인두암 환자 49명을 대상으로 하였으며, 전에 치료 받은 경험이 없는 3기 및 4기 병기 후두암과 하인두암 환자로서 수술이 불가능할 정도로 진행되어 고식적 치료가 시행되었던 환자, 진단시 원격 전이가 있던 환자, 두경부에 방사선 치료를 받았던 환자는 제외하였다. 환자들은 치료받은 형태에 따라서 1군 24명 (유도화학요법+방사선 치료)과 2군 25명 (수술+방사선 치료)으로 나누었다.

2. 방 법

방사선 치료는 양 군 모두 Co-60 teletherapy unit 및 4MV LINAC을 이용하였으며, 1군(24명)은 5-FU 1000 mg/m²/day×4일(24시간 i.v. infusion), Cisplatin 80 mg/m² (i.v. inf.), vinblastin 1.2 mg/m²/day×5일(bolus inj.)를 2~3 cycles를 시행 후 방사선 치료가 시행되었으며, 방사선 치료 방법으로는 원발

병소와 국소 임파절을 포함하는 조사야로 45 Gy/4.5~5주 조사 후 최소 21 Gy에서 30 Gy까지 부가하여 조사하였고, 총 조사선량은 66~75 Gy(중앙값: 71 Gy)였다. 2군(25명)은 수술이 시행 되었으며, 수술 방법으로는 완전 후두 절제술이 19예, 부분 후두 절제술이 3예, 완전 인후두 절제술이 3예에서 시행되었고, 경부 임파절 제거술이 22예에서 시행되었다. 수술 후 방사선 치료는 원발 병소의 수술 부위와 경부임파절 부위를 포함하는 조사야로 45 Gy/5주 조사 후 필요에 따라 10~20 Gy를 부가하여 조사하였다. 총 조사선량은 55~64 Gy(중앙값: 59 Gy)였다.

3. 추적 및 통계 방법

화학 요법 후의 국소 반응에 대한 평가는 이학적 소견 및 CT scan 등의 방사선 소견을 종합하였으며, 추적검사는 정기적으로 임상 증상, 이학적 검사를 시행하였고, 필요에 따라서 방사선 검사를 추가하여 시행함으로써 재발 유무를 확인하였다.

생존율은 각각 화학 요법이 시작된 날짜 또는 수술이 시행된 날짜로부터 계산하여 사망하였거나, 마지막 추적 관찰이 시행된 날짜까지로 하였으며, Kaplan-Meier 방법을 이용하여 구했으며, 비교분석은 log-rank test로 차이를 비교하였다.

결 과

1. 연구 대상 환자의 특성

대상 환자의 특성은 Table 1과 같다. 양 군간의 환자 분포를 보면, 연령, 성별, 병기, T class, N class, 병소 부위, 성대 고정(vocal cord fixation), 갑상선 연골 침입 여부등에 따라서 큰 차이가 없는 것을 알 수가 있었다.

추적 조사중 상실된 환자수는 1군(약물+방사선)이 4예(16.7%)였고, 2군(수술+방사선)이 3예(12.0%)였다.

추적 조사 기간은 4~89개월(중앙값 26개월)이었다.

2. 국소(locoregional) 제어율, 생존율, 화학 요법 후 종양 반응

국소 제어율은 각각 1군은 65.0%(13/20), 2군은

Table 1. Characteristics of the Patients (1985~1990)

Characteristic		CT+RT* (N=24)	OP+RT** (N=25)
Age	mean	61	58
	range	50~77	48~67
Sex	male	21	25
	female	3	0
Stage	III	4	3
	IV	20	22
Tumor Class	T1	0	0
	T2	5	2
	T3	12	8
	T4	7	15
Node Class	N0	2	5
	N1	3	7
	N2	16	12
	N3	3	1
Site	Glottis	2	3
	Supraglottis	16	19
	Hypopharynx	6	3
Vocal Cord Fixation		16	16
Thyroid Cartilage Invasion		4	15

*CT+RT=induction chemotherapy+definitive RT

**OP+RT=operation+postoperative RT.

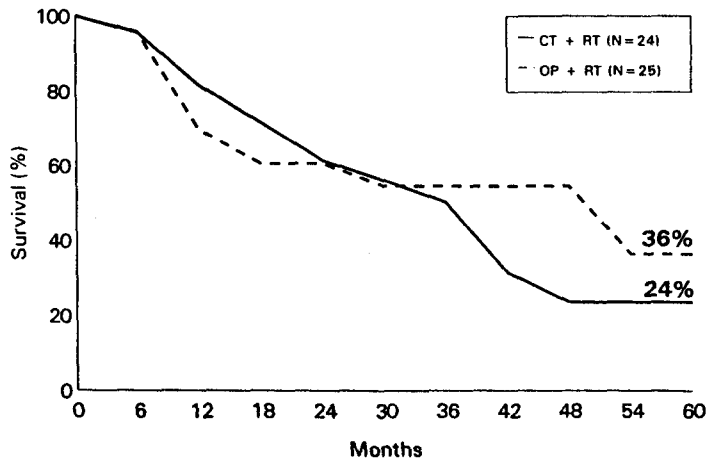


Fig. 1. 5-year overall survival rates.

68.2% (15/22)였으며, 통계학적으로 의미있는 차이가 없었으며 ($p > 0.1$), 5년 생존율은 1군 24%, 2군 36%로 역시 통계학적으로 차이는 없었다 ($p > 0.1$, Fig. 1)

1군에서 약물 치료에 대한 중앙 반응을 보면 완전 반응 (complete response)을 보인 환자는 1/24 (0.4%), 부분 반응 (partial response)을 보인 환자는 17/24 (70.8%)였다.

3. 치료 실패 양상

1군에서 치료 후 완전 관해를 얻지 못한 환자가 5예 (25%)였으며, 완전 관해를 보였던 16예중 2예 (12.5%)에서 경부 임파절의 재발을 보여서 결국 35.0% (7/20)의 국소 실패율을 보였으며, 1예 (6%)에서 원격 전이를 보였다.

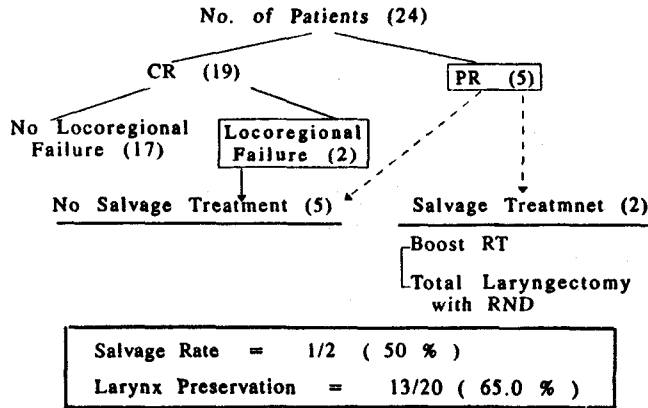


Fig. 2. Salvage treatment and larynx preservation in Group 1.

2군에서는 수술 후 국소 병변 제거에 실패한 환자가 3예(13%) 있었으며, 나머지 19예중 4예(21.1%)에서 국소 병변에 재발이 발생하여 31.8% (7/22)의 국소 실패율을 보였으며, 4예(21.1%)에서 원격 전이를 보였다. 1군이 2군에 비하여 국소 재발율과 원격 전이율이 낮았으나, 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다(p > 0.1).

4. 후두 보존율

1군에서 치료 후에 완전 반응 (complete response) 를 보인 환자 19예중 국소 재발을 보인 2예와 부분 반응 (partial response) 을 보인 5예중 3예에서는 구제치료 (salvage treatment) 가 환자의 거부로 시행되지 못하였으며, 부분 반응을 보였던 환자 2예에서 구제 치료가 시행되었다. 구제 치료로 1예에서는 방사선 치료가 시행되었으나 실패하였으며, 1예에서는 완전 후두 절제술이 시행되어 성공하여 무병 생존 후 다른 질병으로 사망하였다.

결과적으로 추적 조사중 상실된 환자 4예를 제외하고, 20예 중 13예에서 후두 보존이 가능하여 높은 후두 보존율 (65%) 을 보였다 (Fig. 2).

고 찰

본 연구에서 가장 의미있는 결과는 유도 화학 요법 후 방사선 치료를 시행했던 환자 중 65%에서 후두를 보존할 수 있었다는 것이다. 이 결과는 그동안 보편적 방법으로 알려진 후두 절제술후 방사선 치료와 비교하여 생존율의 통계적으로 의미있는 감소없이 얻을 수 있

었다.

후두를 제거함으로써 오는 삶의 질의 저하는 매우 중요한 문제이기 때문에 진행된 후두암에서도 성대를 보존하고자 하는 의지는 이제는 새로운 문제가 아니다⁵⁾. 그동안 후두를 보존하고자 하는 노력으로 선택적 환자에서 수술적 방법은 재발 후의 구제 치료 방법으로 남겨두기 위하여 방사선 치료만을 시도하여 보았으나, 완치율이 일반적으로 낮았으며^{5,10~12,27)}, 여러 연구에서 보고한 바에 의하면 진행된 병기(3기 또는 4기)에서 3년 무병 생존율이 20~40% 정도 되었으며, 후두 보존율은 완치된 환자의 50% 이하였다^{10~12,27)}.

Harwood 등²⁸⁾은 T3N0 성문암 환자 89명을 대상으로 방사선 치료한 결과 완치된 환자의 65%에서 성대를 보존할 수 있었다고 보고하였다. 또한 Harwood 등²⁹⁾은 상성문 (supraglottis) 의 암 환자 (T3N0, T4N0) 265명을 대상으로 방사선 치료한 결과 5년 생존률이 51%였으며, 생존자의 64%에서 후두를 보존할 수 있었다고 보고하였다. Croll 등³⁰⁾은 병기가 T3 또는 T4 이면서 갑상 연골의 침입이 없거나, 주위의 임파절 전이가 없는 후두암 환자 55명을 대상으로 방사선 치료한 결과 위의 결과와 비슷한 완치율 (52%) 및, 후두 보존율 (전체 환자의 64%, 생존자중 73%) 을 보고하였다.

그러나 위의 경우보다 원발 병소가 더 진행되었거나, 진행된 임파절의 전이가 있는 환자를 대상으로 방사선 치료 후 구제 치료로 수술을 하는 방법 (Radical radiation therapy and salvage surgery) 은 완치율이 저조하였기 때문에 적절한 치료 방법이 아니었다³¹⁾.

1985년 Hong 등³²⁾은 유도 화학 요법 후 부분 관해

이상의 반응을 보인 후두암에서는 이후의 방사선 치료의 반응도가 높았다고 하여, 유도 화학 요법의 반응도가 방사선 치료의 반응도를 예측할 수 있음을 보고하였고, 이는 곧 유도 화학 요법의 반응도가 후두 보존율과 관련이 있음을 주장하였다. 이것은 곧 Veterans Administration Laryngeal Study Group의 전향적 연구로 이어졌고, 그 결과 국소적으로 진행된 후두암 환자에서 유도 화학 요법 후 방사선 치료를 시행한 결과 수술 후 방사선 치료 방법에 비해서 생존율의 감소없이 64%의 환자에서 성대를 보존할 수 있었음을 보고하였다. 따라서 수술은 후두 보존 측면에서 유도 화학 요법의 반응이 나쁜 경우 혹은 치료 후 재발된 경우에 대비하여 유보되는 것이 적절하다고 하였다²⁶⁾.

본 연구에서는 수술 후 방사선 치료 방법에 비해서 유도 화학 요법 후 방사선 치료를 시행했던 환자군이 5년 생존율이 약간 낮았으나, 통계적으로 의미있는 차이는 없었고 (24% vs 36%, $p > 0.1$), 전체 환자중 65% (13/20)에서 성대를 보존할 수 있었다. 또한 이 후두 보존율은 최근 Hong 등이 보고한 전향적 연구 결과²⁶⁾와 비슷한 결과였다.

한편 본 연구에서 화학 요법 후에 완전 반응 (complete response)을 보였던 환자는 4% (1/24), 부분 반응 (partial response)을 보였던 환자는 70.8% (17/24)로 약 75%의 반응율을 보였고, 방사선 치료 후 완전 관해를 79%와 유사하여 화학 요법의 반응도가 방사선 치료의 반응도를 예측할 수 있다는 Hong 등의 결과와 일치하였다. 후두암 또는 하인두암에서 유도 화학 요법 후 비록 전체적으로 생존율의 향상이 없었지만 완전히 종양이 관해된 환자군에서는 방사선 치료를 시행함으로써 생존율을 증가시켰다는 보고가 있기 때문에^{24,25)} 따라서 현재의 낮은 완전 반응율을 높이고자 하는 노력이 필요하며 후두 보존율의 향상과 함께 궁극적으로 생존율의 증가를 가져올 수 있을 것으로 기대된다. 이를 위해서는 효과있는 약재의 발전 및 화학 요법 기술의 발전, 환자의 적절한 compliance 여부, 그리고 정확한 종양의 범위 및 치료에 대한 반응의 정확한 평가등이 필요하며 방사선 치료면에서는 고분할 조사 등의 방법으로 국소 제어율을 높이는 연구가 필요하리라 본다.

그러나 아직까지 같은 병기의 환자들을 대상으로 방사선 단독 치료군과 유도 화학요법 및 방사선 치료군과

의 비교연구가 없기 때문에 유도 화학 요법의 정확한 기여도는 정확히 밝혀지지 않은 상태이며 이는 좀 더 국한된 병기의 후두암에서는 더욱 그러하다. 비록 몇몇 pilot 연구에서 유도 화학 요법과 방사선 치료 후 생존율의 향상을 보고하기는 하였지만 전향적 비교연구에서는 아직 통계적으로 유의하게 입증된 바는 없는 실정이며 향후 좀 더 연구가 필요한 실정이다^{20,22)}.

또한 하인두암의 경우 기능 보존의 연구 측면에서 후두암과 같이 연구된 바는 있지만 하인두암 단독으로 연구된 적은 아직 없으며 다른 두경부암과 같이 유도 화학 요법 및 방사선 치료로 후두 보존율을 높이고자 하는 시도에서^{24,33,34)} 다소 낮은 생존율 및 국소 제어율을 나타냈기 때문에 아직까지 하인두암에서의 유도 화학 요법 및 방사선 치료로 후두를 보존하고자 하는 연구는 생존율면에서 좀 더 연구가 필요한 실정이다.

국소 재발율에 있어서 진행된 후두암 환자의 치료 후 재발은 재발 환자의 약 70%가 1년 이내에 재발하는 것으로 알려져 있고^{9,12,35)}, T3 성문암 환자에서 방사선 요법만으로 치료한 경우 재발율이 40~70%^{9,27,30,31)}, T3 상성문 (supraglottis) 암 환자에서는 30~40%의 재발율을 보고하고 있으나, 본 연구에서는 유도 화학 요법 후 방사선 치료했던 환자군에서 12.5% (2/16)의 낮은 국소 재발율을 보였다. 따라서 화학 요법이 궁극적으로 국소 재발을 억제함으로써 국소 제어율을 증가시키는 데 기여할 수 있으리라 여겨진다.

원격 전이율에 있어서도 유도 화학 요법 후 방사선 치료를 시행한 군이 수술 후 방사선 치료를 시행한 군과 비교하여 낮았지만 통계학적으로는 의미있는 차이는 없었다 (6% vs 21%, $p > 0.1$). 따라서 본 연구만으로는 화학 요법이 원격 전이율을 낮출 수 있다고는 말할 수 없고, 이를 입증하기 위해서는 더 많은 환자 수와 긴 추적 조사가 요구된다고 하겠다.

화학 요법 후 방사선 치료를 시행하여 원발 병소 제어에 실패한 환자 5예와 치료 후에 재발된 환자 2예 중에서 구제 치료가 시행된 환자는 치료를 거부한 5예를 제외하고 2예에서 시행되었는데, 2예중 원발 병소 제어에 실패한 1예에서 수술적 방법 (완전 후두 절제술 + 경부 임파절 제거술) 이 시행되어 구제 치료에 성공하였다. 따라서 치료 후 종양이 완전히 제거되지 않았거나 재발된 경우에 좀 더 구제 치료 (salvage treatment)를 적극적으로 시행함으로써 궁극적으로 생존율

을 증가시킬 수 있을 것으로 사료되므로 치료에 대한 중앙 반응의 정확한 평가 및 정기적인 추적 조사가 반드시 필요할 것으로 여겨진다.

결 론

1985년부터 1990년까지 연세대학교 의과대학 치료 방사선과에 내원하여 방사선 치료를 받은 3기 및 4기 병기 후두암과 하인두암 환자 49명을 대상으로 유도 화학 요법과 방사선 치료를 받은 군(1군)과 수술 후 방사선 치료를 받은 군(2군)의 치료 결과를 후향적으로 비교한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 1군과 2군의 국소 제거율은 각각 65.0%와 68.2%였으며, 5년 생존율은 각각 24%와 36%로 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

2) 1군과 2군의 국소 재발율은 각각 12.5%와 21.1%였으며, 원격 전이율은 각각 6%와 21.1%로 1군이 2군에 비하여 낮았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

3) 1군에서 후두 보존이 가능했던 환자는 13명으로 65%의 후두 보존율을 보였다.

이상의 결과를 종합해 보면 국소적으로 진행된 후두암과 하인두암 환자에서 유도 화학 요법 후 방사선 치료를 시행함으로써 생존율의 감소없이 높은 후두 보존율을 얻을 수 있었으므로, 위와 같은 환자에서 화학 요법 후 방사선 치료방법의 역할을 기대할 수 있겠다.

REFERENCES

- Shah JP, Tollefsen HR: Epidermoid carcinoma of the supraglottic larynx: role of neck dissection in initial surgical treatment. *Am J Surg* 128:494-8, 1974
- Hawkins NV: The treatment of glottic carcinoma: an analysis of 800 cases. *Laryngoscope* 85:1485-93, 1975
- Jesse RH: The evaluation of treatment of patients with extensive squamous cancer of the vocal cords. *Laryngoscope* 85:1424-9, 1975
- Harwood AR, Rawlinson E: The quality of life of patients following treatment for advanced laryngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9:335-8, 1983
- McNeil BJ, Weichselbaum R, Pauker SG: Speech and survival: tradeoffs between quality and quantity of life in laryngeal cancer. *N Engl J Med* 305:982-7, 1981
- Ogura JH, Session DG, Spector GJ: Conservation surgery for epidermoid carcinoma of the supraglottic larynx. *Laryngoscope* 85:1801-15, 1975
- Som ML: Cordal cancer with extension to vocal process. *Laryngoscope* 85:1298-307, 1975
- Harris HS Jr, Watson FR, Spratt JS Jr: Carcinoma of the larynx: a retrospective study of 144 cases. *Am J Surg* 118:674-84, 1969
- Harwood AR, Bryce DP, Rider WD: Management of T3 glottic cancer. *Arch Otolaryngol* 106:697-9, 1980
- DeSanto LW: T3 glottic cancer: options and consequences of the options. *Laryngoscope* 94:1311-5, 1984
- Kazem I, van den Brock P: Planned preoperative radiation therapy vs definitive radiotherapy for advanced laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 94:1355-8, 1984
- Harwood AR, ENT Group: The management of advanced supraglottic carcinoma by delayed combined therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8: Suppl 1:101-2. abstract, 1982
- Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma: Final report of the Head and Neck Contracts Program. *Cancer* 60:301-11, 1987
- Schuller DE, Metch B, Stein DW, Mattox D, McCracken JD: Preoperative chemotherapy in advanced resectable head and neck cancer: final report of the Southwest Oncology Group. *Laryngoscope* 98:1205-11, 1988
- Thyss A, Schneider M, Santini J, et al: Induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 54:755-60, 1986
- Ervin TJ, Clark JR, Weichselbaum RR, et al: An analysis of induction and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 5:10-20, 1987
- Taylor SG IV, Applebaum E, Showel JL, et al: A randomized trial of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Otolaryngol Head and neck cancer. J Clin Oncol* 3:672-9, 1985
- Norris CM Jr, Clark JR, Frei E, et al: Pathology of surgery after induction chemotherapy: an analysis

- of resectability and locoregional control. *Laryngoscope* 96:292-302, 1986
19. **Kies MS, Gordon LI, Hauck WW, et al:** Analysis of complete responders after initial treatment with chemotherapy in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 93:199-205, 1985
 20. **Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A, et al:** Correlation between response to cisplatinum-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer* 54:811-4, 1984
 21. **Schuller DE, Wilson HE, Smith RE, Batley F, James AD:** Preoperative reductive chemotherapy for locally advanced carcinoma of the oral cavity, oropharynx and hypopharynx. *Cancer* 51:15-9, 1983
 22. **Price LA, MacRae I, Hill BT:** Integration of safe initial combination chemotherapy (without cisplatin) with a high response rate and local therapy for untreated stage III and IV epidermoid cancer of the head and neck: 5-year survival data. *Cancer Treat Rep* 67:535-9, 1983
 23. **Stell PM, Dalby JE, Strickland P, Fraser JG, Bradley PJ, Flood LM:** Sequential chemotherapy and radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Clin Radiol* 34:463-7, 1983
 24. **Karp D, Carter R, Vaughan C, et al:** Larynx preservation with induction chemotherapy and radiation as alternative to laryngectomy. *Am J Clin Oncol* 14:273-279, 1991
 25. **Demard F, Chauvel P, Santini J, Vallicioni J, Thyss A, Schneider M:** Response to chemotherapy as justification for modification of the therapeutic strategy for pharyngolaryngeal carcinomas. *Head Neck* 12:225-31, 1990
 26. **Hong WK, Gregory T, Wolf, et al:** Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 324:1685-90, 1991
 27. **Razack MS, Maipang T, Sako K, Bakamjian V, Shedd DP:** Management of advanced glottic carcinomas. *Am J Surg* 158:318-20, 1989
 28. **Harwood AR, Hawkins NV, Beale FA, Rider WD, Bryce DP:** Management of advanced glottic cancer: a 10 year review of the Toronto experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:899-904, 1979
 29. **Harwood AR, Beale FA, Cummings BJ, et al:** Supraglottic laryngeal carcinoma: an analysis of dose-time-volume factors in 410 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9:311-9, 1983
 30. **Croll GA, Gerritsen GJ, Tiwari RM, Snow GB:** Primary radiotherapy with surgery in reserve for advanced laryngeal carcinoma: results and complications. *Eur J Surg Oncol* 15:350-6, 1989
 31. **Meredith APDE, Randall CJ, Shaw HJ:** Advanced laryngeal cancer: a management perspective. *J Laryngol Otol* 101:1046-54, 1987
 32. **Hong W, O'Donoghue GM, Sheetz:** Sequential response patterns to chemotherapy and radiotherapy in head and neck cancer: potential impact of treatment in advanced laryngeal cancer. In: Wagener DJT, Blijham GH, Smeets JBE, Wils JA, eds. *Primary chemotherapy in cancer medicine*. Vol. 201 of *Progress in clinical and biological research*. New York: Alan R. Liss, 191-7, 1985
 33. **Pfister D, Strong E, Harrison L:** Larynx preservation with combined chemo and radiotherapy in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 9:830-859, 1991
 34. **Jacobs C, Goffinet D, Goffinet L:** Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment of advanced resectable head/neck cancer. *Cancer* 60:1178-1183, 1987
 35. **Eiband JD, Elias EG, Suter CM, Gray WC, Didolkar MS:** Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the larynx. *Am J Surg* 158:314-7, 1989