

진행성 후두암의 수술적, 비수술적 치료 방법

Advanced Laryngeal Cancer: Surgical and Non-surgical Management Options

김광현

서울대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Kwang Hyun Kim, M.D., Ph.D.

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,
School of Medicine, Seoul National University, Seoul,
Korea

책임저자 주소: 110-744, 서울시 종로구 연건동 28번지

서울대학병원 이비인후과

Tel: 02-2072-2286, Fax: 02-745-2387

E-mail: kimkwang@plaza.snu.ac.kr

투고일자: 2009년 7월 7일, 심사일자: 2009년 8월 5일, 게재확정일자: 2009년 8월 10일

Abstract

Until the early 1990s, the standard treatment for locally advanced laryngeal cancer was total laryngectomy. During the past 20 years, effort was made to save the larynx by using chemotherapy combined with radiation and there has been significant progression in survival and the preservation of the function of larynx in recent days. Now, the standard treatment option for advanced laryngeal cancer is changing from radical surgery to induction or concurrent chemoradiation and the surgery is mainly reserved for salvage operation. But, the quality of life after CCRT is sometimes unacceptable due to severe side effects and some prefer function preserving surgery. The decision for surgical or nonsurgical options needs to be made according to patient's wishes and quality of life goals from a multidisciplinary approach with medical oncologists, radiation oncologists, and

head and neck surgeons. Chemoradiation therapy allows for nonsurgical management, but judicious use is recommended because the surgical salvage for failure is much more complicated.

Key Words: Laryngeal cancer, Organ preservation, Laryngectomy, Chemotherapy, Radiation

서론

진행성 후두암(편평세포암)의 치료는 과거에는 주로 후두전적출술과 같은 수술이 우선적으로 적용되었지만 최근 항암화학요법의 발달과 방사선 치료법의 발달로 후두를 보존하고자 하는 노력이 진행되었고 의미 있는 성과를 거두게 됨에 따라 치료방법의 선택에 큰 변화를 초래하게 되었다. 즉 유도항암요법이나 항암제와 방사선을 동시에 시행하는 치료방법이 우선적으로 고려되고 수술은 이러한 방법이 실패하는 경우에 구제수술로의 역할을 하게 되는 것이다. 그러나 동시적인 항암화학요법 및 방사선 요법이 심각한 부작용을 초래하게 되는 경우가 많고 또 실패하는 경우 구제수술의 어려움과 합병증이 문제가 되는 경우가 많아 기능보존적 차원의 수술요법이 우선적으로 고려되기도 한다. 따라서 치료방법의 선택은 우선 종양의 침범 정도 및 환자의 희망에 따라 결정되어야 하며 이를 위해서는 이비인후과 의사와 종양내과, 방사선종양학과와의 적극적인 협조가 이루어져야 한다.

진행성 후두암은 임상적 병기 III기와 IV기의 후두 상피에서 유래한 악성 종양으로 정의한다. 임상적 병기는 종양의 크기, 경부전이, 원격전이에 따라 나뉜다. 병기분류는 질병의 역학이해와 치료 의사결정 및 선행적 예후 예측에 근간이 되며 현재, International Union against Cancer (UICC)와 American Joint Committee on Cancer (AJCC)의 TNM 병기분류가 사용되고 있다.

Table 1. Advanced laryngeal cancer stage according to the 6th AJCC¹

Stage III tumors	T3N0M0, T1-3N1M0
Stage IVA tumors	T4aN0-2M0, T1-4aN2M0
Stage IVB tumors	T4b AnyN M0, AnyT N3M0
Stage IVC tumors	AnyT AnyN M1

후두암의 해부학적 분류는 성문상부(supraglottis), 성문부(glottis), 성문하부(subglottis)의 세 부분으로 나눈다. 성문부는 후두실(ventricle)의 바닥으로부터 진성대의 하연까지며, 성문상부와 하부는 성문의 위 아래에 각각 놓인다. 성문상부는 설골상부 후두개, 좌우 피열연골, 피열후두개주름, 설골하부후두개, 후두실, 양측 가성대로 구성된다. 후두암 원발 부위의 76%는 성문부, 19%가 성문상부, 5%가 성문하부에 분포한다. 후두암이 가장 흔히 생기는 부위는 성대 73%이며, 피열후두개주름 7%, 가성대 5%이다.² 성문하부 병변은 직접 관찰하기가 어려워 성대를 침범한 후 주로 발견되며, 종격동 림프절 전이를 하기도 한다.³

본 론

1. 치료 방법

지난 20여 년간 진행성 후두암의 치료방법에는 많은 변화가 있었다. 과거에는 방사선 치료나 수술만이 근치적 치료법이었다. 후두전절제술은 종양의 국소 제어에 효과적이었으나 후두기능 상실과 본래대로 기도 유지가 되지 않는 문제가 있었다.⁴ 방사선 치료는 생존률이 크게 떨어지며 재발할 경우 구제 수술시 후두절제술이 필요했다. 따라서 진행성 후두암에 대해서는 우선적으로 수술을 시행한 후 술후 방사선 치료가 주된 방법으로 간주되었다. 이후 후두를 보존하기 위한 방법으로 유도항암요법이나 항암방사선동시요법이 시도되었으며 이런 방법으로 과거에 비해 후두 보존에 대한 가능성이 증대되었고 발성, 연하, 호흡, 기도의 유지와 같은 기능과 종양학적 치료 목적을 함께 달성할 수 있었다.⁵ 또한 향상된 무병생존율도 보이고 있어 현재 표준 치료로서 유도항암요법 후 보존적 수술과 방사선 치료 혹은 항암화학방사선동시요법이 광범위하게 시행되고 있다. 그러나 치료 후의 심각한 후유증을 고려하여 기능보존적인 수술을 선호하는 이비인후과도 적지 않으며 수술방법도

과거에 비하여 괄목할 만한 발전을 가져왔다.

1) 수술적 치료

(1) 후두전절제술

1873년 Billroth가 후두암 환자에서 최초의 후두전절제술을 시행한 이후 후두암의 치료에 있어서 가장 효과적인 방법으로 인정 되었으나 발성기능의 상실로 인해 환자에게 심각한 장애를 초래함으로 현재 일부 진행성 후두암과 구제 수술의 방법으로 시행되고 있다.

(2) 후두부분절제술

일찍이 국소적으로 진행된 후두암에 대하여 기능 보존을 위한 다양한 수술방법이 개발되었으나 현대 의 다양한 내시경적 수술기법과 방사선, 항암 치료 등으로 그 수술빈도가 최근에는 감소하는 경향이 있다.

수직후두부분절제술은 일측 성대에 발생한 후두암에서 후두절개를 통해 병변 부위만을 제거하는 방법이며 발성을 좋게 하고 연하시 오염을 방지하기 위해서 후두외측의 피대근(strap muscle)을 이용하여 성문재건을 시행한다.

성문상부암에 대하여는 수평후두부분절제술을 시행할 수 있는데 전방인두절개를 통하여 후두의 성문상부만을 제거하는 방법이다. 수술 후 심한 오염이 있을 수 있으나 이는 연하훈련을 통하여 극복할 수 있으며 기능적으로 발성과 연하를 모두 보존할 수 있다. 다만 폐기능이 좋지 못한 사람은 오염에 의한 흡인성 폐렴을 초래할 수 있어 좋지 않다. 최근에는 경구적 레이저 수술로도 후두부분절제술을 시행할 수 있어 내시경수술이 선호되고 있는 편이다.⁵

근래에 와서 가장 괄목할만한 수술기법은 상윤상후두부분절제술로서 이는 기능이 온전한 피열연골을 보존하면서 갑상연골을 포함하여 성대의 막부(membranous part)를 제거하고 후두개와 윤상연골을 봉합하여 설근부와 피열연골이 발성기능을 하도록 하고 연하시 기도를 막아서 오염을 방지할 수 있다. 경우에 따라서는 후두개를 포함하여 절제할 수도 있고 일측의 피열연골을 제거할 수도 있다. 이 수술을 진행된 성문암에서 일차적으로 시도할 수는 있으나 상당한 발성 장애를 초래함으로 방사선 치료나 방사선항암동시요법으로 실패한 환자의 구제수술로 적용하는 것이 바람직하다. 이 수술은 발성이 가능하고 후두전절제술 후에 발생하는 영구적 기관공을 만들 필요가 없어서 환자의 삶

의 질에 월등한 향상을 가져 올 수 있다.

상윤상후두부분절제술의 금기는 다음과 같다.⁶

- 피열연골의 고정. 윤상피열관절이 고정되어 윤상연골을 보존할 수 없는 경우
- 성문하 종양 확장이 전방으로 10 mm 이상, 후측방으로 5 mm 이상인 경우
- 전후두개 공간의 광범위한 침범
- 상방으로 설골, 하방으로 윤상연골을 침범하여 보존할 수 없는 경우
- 후두 외 종양 파급

이상과 같은 후두암의 수술적 치료방법을 정리하면 Table 2와 같다.

(3) 경부전이의 치료

진행성 성문상부 종양의 40% (양측성인 경우 포함), 진행성 성문암의 24%에서 숨은 경부 전이가 발견된다.⁷ American Head and Neck Society 임상지침에 따르면, 성문상부 종양의 경우 N0에서도 양측 선택적 경부절제술(level II, III, IV) 이나 수술 후 선택적 경부 방사선 치료를 권고하고 있다.⁸ N1후두암의 경우 동측 선택적 경부 절제술을 N2-3 후두암에서는 변형근치적경부절제술을 시행한다. 특히 두경부암의 경부재발은 예후에 악영향을 미치는 중요한 인자로서 빠른 발견과 적절한 구제술이 중요하다. 최종 경부치료는 후두암 원발 부위 치료법에 따라 종양내과, 방사선종양학과, 두경부외과 의사가 상의하여 결정한다.

2) 비수술적 치료

후두를 보존하는 비수술적 치료방법은 방사선 단독치료, 선행항암화학요법 및 방사선 치료, 항암방사선동시요법 등이 있다.⁹ 이러한 치료 방법은 가급적 후두전절제술을 피하

고 삶의 질을 향상시키기 위한 기관보존치료라고 하는 새로운 패러다임의 변화에 따른 것이다.

방사선 단독치료는 주로 T1a, T1b조기 성문암의 초치료로서 시행하였으며 진행후두암에서는 성공률이 떨어져서 제한적으로 사용되어 왔다. 주로 수술 후에 시행되었으나 cisplatin과 같은 효과적인 항암제가 개발됨으로 해서 후두를 보존하고자 하는 시도로 그 역할이 달라지고 있다. 또한 항암화학요법이 방사선 감수성을 높이기 때문에 최근에는 진행성 후두암 환자에서 항암방사선동시요법을 시행하는 경향이 있다.

(1) 유도항암요법과 방사선 치료

미국 보훈처(Veterans Affairs) 후두암 연구 그룹은 1991년 중요한 연구결과를 발표했다.¹⁰ 이 연구는 332명의 진행성 후두암 환자들을 후두절제술과 술후 방사선 치료군, 선행화학요법(neo-adjuvant chemotherapy)과 방사선 치료군으로 무작위로 나누어 2차래 cisplatin, fluorouracil 유도항암요법(induction chemotherapy) 시행 후 반응군은 한차례 더 항암화학요법을 시행한 뒤 방사선 치료를 시행하였고, 무반응군은 후두절제술과 술후 방사선 치료를 시행하였다. 유도항암요법 후 종양 크기가 50% 이상 줄지 않거나, 치료 후 종양이 남아있는 경우, 재발한 경우 구제 후두절제술을 시행하였다. 2년 생존율은 68%로 두 군간 유의한 차이가 없었으나, 항암화학방사선요법(chemoradiation)군의 64%에서 2년째 후두 보존 및 무병생존이 가능하였다. 따라서 저자들은 유도항암요법에 반응하는 경우 수술 대신 방사선 치료 진행의 적응이 된다고 하였다. 그러나 이 연구는 단독 방사선 치료군이 없어 항암화학요법의 효과를 증명할 수 없었다.¹¹ 선행화학요법은 이후 두경부암의 중요한 새로운 치료로써 각광을 받게 되었다. 이들은 후속 연구에서 항암화학방사선요법군 치료 환자의 기능을 평가하여 보다 나은 객관적 언어 능력을 보였다고 하였다.^{12, 13} 그러나, 10년 추적 관찰 결과 자가 설문 평가에서 발성과 연하에 큰 차이가 없었다.¹⁴ 다른 연구에서는 항암화학방사선요법 후 심한 연하기능 장애 사례도 보고되었다.¹²

(2) 항암방사선동시요법

2003년 Forastiere 등은 National Cancer Institute Cooperative Trials Head and Neck Intergroup (The Radiation Therapy Oncology Group; RTOG 91-11)에서 시행

Table 2. Surgical treatment options for advanced laryngeal cancer

Vertical partial laryngectomy
Corpectomy (transoral CO ₂ laser, laryngofissure)
Frontal partial laryngectomy
Lateral partial laryngectomy
Frontolateral partial laryngectomy
Horizontal partial laryngectomy
Epiglottectomy
Supraglottic partial laryngectomy
Extensive partial laryngectomy
Supracricoid partial laryngectomy
Total laryngectomy

한 3개 군 임상시험의 결과를 발표하였다.^{15, 16} 547명의 환자들은 (A) 유도항암요법과 방사선 치료군 (B) 항암방사선 동시요법군 (C) 방사선 치료군으로 무작위 배정 되었다. 세 군의 2년 생존율은 75%로 차이가 없었으나 후두보존율은 B군에서 88%로 A군의 75% ($p=0.005$)나 C군의 70% ($p<0.001$) 보다 높았다. 국소 및 경부재발 제어율도 B군에서 78%로 A군의 61%, C의 56%보다 유의하게 높았다. 가장 흔한 부작용은 구내염을 비롯한 점막 병변이며 B군에서 43%로 A군의 24%, C군의 24%보다 높았다. 이를 바탕으로 T2, T3, 작은 크기의 일부T4a 진행 후두암에서는 후두보존을 위해 항암방사선동시요법을 표준 치료로 고려할 것을 권고하였다.

기관보존 치료계획은 종양이 전후두개공간이나 성문주 위공간으로 파급되는 경우, 연골을 침범하거나 파괴하는 경우, 중증의 성문하 질환일 때, 설기저부 등 연부 조직에 확장 침범하는 경우 피해야 한다. 이런 경우 후두전절제와 술후 방사선 치료가 가장 결과가 좋다.⁹ 또한 기관 보존이 기관 기능의 온전한 보전을 의미하지 않으며, 비수술적 치료를 받은 환자들도 연하와 발성의 질적 저하를 초래할 수 있다.^{9, 11} 비수술적인 항암화학요법, 방사선 치료를 받은 환자는 심한 점막 괴사, 연골 괴사 등의 합병증 위험이 있을 수 있다. 종양의 잔존, 재발에 따른 수술적 구제는 대부분 후두전절제술을 요한다. 연구에 따르면 구제수술의 합병증은 33%에서 61%에 달한다.^{17, 18}

2007년 Cmelak 등은 Eastern Cooperative Oncology Group Study; E2399의 제 2상 임상시험 결과를 발표하였다. 111명의 구인두암, 후두암 환자에서 독성이 강한 cisplatin, fluorouracil 제제 대신 taxane계의 paclitaxel, carboplatin으로 항암방사선동시요법을 시행하였다. 2년 생존율은 후두암 63%, 구인두암 83% 였으며, 기관 보존율은 후두암 74% 구인두암 84% 였다. 89%의 환자가 전 주기를 마쳤고 독성은 높지 않았으나 구인두암에 비해 후두암의 성적이 좋지 않았다.¹⁹

(3) 단독항암화학요법

2009년 4월 Holsinger 등은 보존적 후두수술이 가능한 31명의 2~4기 후두암 환자를 대상으로 3~4주기의 paclitaxel, ifosfamide, cisplatin (TIP) 항암화학요법을 시행하여, 임상적 완전관해 및 부분관해 환자는 보존적 후두수술을 시행하고, 병리적 완전관해 환자는 TIP 3주기 추가 시행

후 관찰하였다.²⁰ 37%에서 병리학적 완전관해를 얻을 수 있었으며, 5년 후두보존율은 83%였고, 5년 무병생존율은 73%였다. Cisplatin 항암화학요법에 반응이 있는 경우 이후 방사선 치료에 반응이 좋은데, 이는 알킬화 제제와 방사선이 DNA 가닥을 끊는 유사한 기전을 갖기 때문이다. 현재 cisplatin에 대해서는 erccg1 (excision repair cross complementation group one) 유전자, fluorouracil에서는 thymidylate synthase, taxane에는 survivin의 표현 등 항암제 감수성에 대한 연구가 진행 중이다. 아직은 제한된 환자군에서 여러 전문 분야의 집중적인 추적 관찰과 함께 신중히 시행되고 있다.²¹

3) 고식적 치료(Palliative therapy)

고식적 치료는 완치할 의도보다는 암으로 인한 증상을 억제하기 위해 시행한다. 또한, 다른 형태의 치료를 거부하는 말기 환자에게 적용된다.

(1) 통증에 대한 치료

진행성 후두암에서의 암성 동통은 이통을 비롯하여 여러 두경부 부위에서 호소할 수 있으며, 비스테로이드성 진통소염제나 마약성 진통제를 경구, 비경구 투여한다. Diazepam과 같은 진정제도 투여할 수 있다. 드물게 약물에 반응하지 않는 심한 통증의 경우 후두절제, 경부림프절 절제, 방사선 치료나 항암화학요법을 시행하기도 한다.

(2) 기관절개술

기관절개술은 심한 호흡곤란이 있을 경우 시행하며, 폐의 객담 배출을 용이하게 하여 기도 점막을 보호하기 위한 목적으로도 시행한다.

(3) 방사선 치료

주로 국소적으로 증상이 심한 부위에 조사하며, 기간과 용량을 환자가 허용하는 범위에서 조절한다.

(4) 항암화학요법

고식적 항암 화학요법은 cisplatin, 5-fluorouracil 등의 병합 화학요법제를 주로 사용하며, 병변과 증상의 개선을 목표로 한다. 위장장애, 골수 기능 억제 등 심각한 부작용이 발생할 수 있다.

2. 예 후

성대에 발생하는 종양은 음성의 변화를 초래하므로 조기에 발견되는 편이다. 또 림프관이 적고 Reinke막이 후두를 싸고 있어 조기 성문암의 경부림프절 전이도 낮으므로 성문암의 예후는 좋은 편이다. 방사선 치료 후 재발한 성문상부암에서도 성문상부 후두부분절제술 시행 후 5년 생존율이 70%에 이른다.²² 진행된 T4 성문상부 종양에서도 상운상후두부분절제술이나 후두전절제술을 시행한 경우 예후가 아주 나쁘지 않다. T1, T2 성문암에서 초치료로서 방사선 치료에 실패한 환자의 수직후두부분절제술 시행 후 3년 생존율은 60% 정도이다.²³ T3, T4 진행성 성문암에서 후두절제 구제수술 후 5년 생존율도 47% 정도 된다.²⁴ Hill과 Price는 65례의 진행성 후두암환자에서 2차례의 유도항암요법 후 수술과 술후 방사선 치료를 시행하였으며 7년 생존율이 63%로 보고하였다.²⁵ Kisch 등은 85례의 진행성 후두암 환자에서 cisplatin, 5-fluorouracil 3회 시행 후 수술과 수술 방사선 치료를 시행한 결과 5년 생존율이 79%로 보고하였다.²⁶ Jacob 등은 462례의 재발이나 전이가 있는 진행성 후두암에서 cisplatin, bleomycin 유도항암요법 후 수술과 술후 방사선 치료를 시행하였으며, 2년 후 치료 반응율은 37%였다.²⁷ 진행성 후두암에서 수술과 방사선 치료를 받은 경우 5년 생존율은 54%에서 91%까지 보고되며, 항암화학방사선요법이 초치료인 경우 2년 생존율은 52%에서 81%까지 보고 된다.

결 론

진행성 후두암의 치료법은 다양하다. 수술과 비수술적 치료의 선택은 환자의 희망과 삶의 질 목표에 따라 진행하되, 종양내과 의사, 방사선 종양의학자, 두경부외과 의사의 의견을 모아 서로 협조하여 치료한다. 과거 많이 시행되던 후두전절제술은 인접 부위로 넓게 퍼진 T4 환자나 재발한 경우 구제 수술로 시행하며, 원격전이가 있는 환자의 경우 내과의 고식적 치료만 가능하다. 수술적 치료로서 후두부분절제술이 시행되고 있으나 음성의 질과 종양학적 치료결과에 대한 대규모 무작위 임상시험은 아직 시행되지 않았다. 항암화학방사선요법 치료 계획은 비수술적 치료를 가능하게 했으나 실패하는 경우 구제수술이 복잡하고 어렵기

때문에 신중히 시행해야 한다. 후두 보존이 반드시 기능의 보존을 의미하지 않으며, 진행성 후두암에서 수술은 아직도 중요한 역할을 담당하고 있다.

References

1. The American Joint Committee on Cancer. Larynx. In AJCC cancer staging manual, 6th ed, 2002, 47-57, Springer, New York, USA
2. Robin PE, Rockley T, Powel DJ, Reid A. The incidence of cancer of the larynx. Clin Otolaryngol Allied Sci 1991;1:193-7.
3. Ogura JH. Surgical pathology of carcinoma of larynx. Laryngoscope 1955;5:867-926.
4. Weinstein GS. Surgical approach to organ preservation in treatment of cancer of the larynx. Oncology 2001; 15:785-96.
5. Davis RK, Kriskovich MD, Galloway EB III, Buntin CS, Jepsen MC. Endoscopic supraglottic laryngectomy with postoperative irradiation. Ann Otol Rhinol Laryngol 2004;113:132-8.
6. Sewell DA. Supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy. Op Tech Otolaryngol Head Neck Surg 2003;14:27-33.
7. Rasekh CH, Johnson JT. Controversies in management of the N0 neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. In Head and neck surgery-otolaryngology (Bailey BJ, Calhoun KH, Healy GB, 3rd ed), 2001, 1367-75, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA
8. American Head and Neck Society. Larynx-supraglottic. In American Head and Neck Society Clinical Practice Guidelines, 1995, Los Angeles, USA
9. Ferlito A, Shaha AR, Lefebvre JL, Silver CE, Rinaldo A. Organ and voice preservation in advanced laryngeal cancer. Acta Otolaryngol 2002;122:438-42.
10. 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.
11. DeSanto LW. Cancer of the larynx. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;1:133-6.
 12. Moyer JS, Wolf GT, Bradford CR. Current thoughts on the role of chemotherapy and radiation in advanced head and neck cancer. *Curr Opin Otol Head Neck Surg* 2004;12:82-7.
 13. Hilman RE, Walsh M, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK. Functional outcomes following treatment for advanced laryngeal cancer. part 1-voice preservation in advanced laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;172:1-27.
 14. Terrel JE, Fisher SG, Wolf GT. Long term quality of life after treatment for laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:964-71.
 15. Forastiere AA, Berkey B, Maor M. Phase III trial to preserve the larynx: induction chemotherapy and radiotherapy versus concomitant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone. Intergroup Trial R91-11. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:2a.
 16. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2091-8.
 17. Kraus DH, Pfister DG, Harrison LB, Sprio RH, Strong EW, Zelefsky M, Bosl GJ, Shah JP. Salvage laryngectomy for unsuccessful larynx preservation therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:936-41.
 18. Sessler AM, Esclamado RM, Wolf GT. Surgery after organ preservation therapy. Analysis of wound complications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:162-5.
 19. Cmelak AJ, Li S, Goldwasser MA, Murhy B, Cannon M, Pinto H, Rosenthal DI, Gillison M, Forastiere A. Phase II trial of chemoradiation for organ preservation in resectable stage III or IV squamous cell carcinoma of the larynx or oropharynx: results of eastern cooperative oncology group study E2399. *J Clin Oncol* 2007;25:3971-7.
 20. Holsinger FC, Kies MS, Diaz EM, Gillenwater AM, Lewin JS, Ginsberg LE, Glisson BS, Garden AS, Ark N, Lin HY, Lee JJ, El-Naggar AK, Hong WK, Shin DM, Khuri FR. Durable long-term remission with chemotherapy alone for stage II to IV laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1976-82.
 21. Forastiere AA, Shaha AR. Chemotherapy alone for laryngeal preservation-is it possible. *J Clin Oncol* 2009;27:1933-4.
 22. Lefebvre JL, Lartigau E. Preservation of form and function during management of cancer of the larynx and hypopharynx. *World J Surg* 2003;27:811-6.
 23. Radcliffe G, Shaw HJ. Partial laryngectomy for recurrent cancer after irradiation. *Clin Otolaryngol* 1978;3:49-62.
 24. Stell PM, Dalby JE, Singh SD, Ramadan MF, Bainton R. The management of glottis T3 carcinoma. *Clin Otolaryngol* 1982;7:175-80.
 25. Hill BT, Price LA. The potential role of chemotherapy in improving survival in some common cancers. *Pharm Int* 1984;5:268-72.
 26. Kisch JA, Ensley JF, Weaver A. Improvement of complete response rate to induction chemotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. In *Adjuvant therapy of cancer IV* (Jones SE, Salmon SE), 1985, 107-11, Grune & Stratton, New York, USA
 27. Jacob C, Wolf G, Mahuch R. Adjuvant chemotherapy for head and neck squamous carcinomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984;3:182.