

## 후두암 절제수술후 발생한 2차성 폐암 수술치험(2예)

노 환 규\* · 이 두 연\* · 김 상 진\*\* · 이 기 범\*\*\* · 박 찬 일\*\*\*

— Abstract —

### Secondary Primary Lung Carcinoma after Total Laryngectomy Due to Laryngeal Carcinoma

Hwan Kyu Rho, M.D.<sup>\*</sup>, Doo Yun Lee, M.D.<sup>\*</sup>, Sang Jin Kim, M.D.<sup>\*\*</sup>,  
Ki Bum Lee, M.D.<sup>\*\*\*</sup>, Chan Il Park, M.D.<sup>\*\*\*</sup>

There have been reports concerning the association of laryngeal carcinoma and lung cancer. Second primary respiratory tract malignancies occur frequently in patients who have undergone the treatment of laryngeal cancer probably because they are exposed to the same carcinogen.

Recently, we have experienced two patients who developed second primary lung cancer 30 and 41 months after the first diagnosis of laryngeal cancer at the Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery Yonsei University College of Medicine. Relative long interval between the two carcinomas indicated metastasis unlikely.

From a therapeutic standpoint, it is of great importance that they should be regarded as separate primaries and not as metastasis. Longevity will depend on a presumption that the lesions are separate primaries and the status of stage at the time of detection of second primary lesion.

The follow-up of patients who are seen with carcinomas of the head and neck should be done at regular interval and include a chest roentgenogram and cytologic examination of sputum to detect early changes before the tumors become incurable.

The first 76 year old patient with left upper lobectomy due to the T2NOMO lung cancer has been in good condition to present. But the second 55 year old patient with right pneumonectomy due to the T2NOMO lung cancer died of respiratory failure and septic pneumonia 3 months after operation and chemotherapy.

---

\*연세대학교 의과대학 흉부외과학교실

\*Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Yonsei University College of Medicine

\*\*연세대학교 의과대학 방사선과학교실

\*\*Department of Radiology, Yonsei University College of Medicine

\*\*\*연세대학교 의과대학 병리학교실

\*\*\*Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine

1990년 11월 29일 접수

## 서 론

두경부 종양이 발생한 환자에서 10-35%의 다발성 종양 발생빈도가 보고되고 있으며 특히 후두등의 호흡기계 종양발생인 경우 2차적인 폐암발생 가능성은 보다 높다고 본다.

이것은 보편적인 압인성 요인이 동일하다는 것으로 설명할 수 있으며 종양절제 환자의 장기추적이 필요한 이유가 된다. 저자들은 후두암으로 경부광역 절제술을 하여 영구기관절개 상태인 환자 2예에서 후두암 수술 후 1년 8개월과 3년 5개월후인 1989년 9월과 1989년 12월 2차성 폐암을 확인하여 수술치험 하였기에 이에 문헌고찰과 더불어 보고하는 바이다.

## 증 례 1.

### 가. 병력 :

76세 남자환자로서 1987년 1월 애성(hoarseness)을 주소로 내원하여 T3N3M0의 상피 후두암 진단을 받고 DDP, 5-FU, vinblastine으로 화학요법 치료후 일차 퇴원하였다. 다시 단순흉부 X선 소견상 특이소견은 없었다. 2개월후 환자는 전후두절제술 (total laryngectomy)과 경부광역절제술(radical neck dissection)을 받고 별 문제 없이 지내던 중 1년 8개월후인 1989년 7월 추적 검사시 간헐적인 기침과 운동시 호흡곤란을 호소하였으며 흉부단순촬영에서 좌측 폐에 종양이 발견되어 흉부외과로 전과되었다.

### 나. 치료과정 :

입원당시 전혈검사와 뇨검사, 간기능 검사는 모두 정상이었으며 동맥혈 검사도 정상 범주였다. 단순 흉부 X선상 2×4cm 크기의 종괴가 좌상부 폐야에서 발견되었고, 흉부전산화단층 촬영상 임파절 비대 소견은 볼 수 없었다. 복부 초음파 검사는 정상이었다.

WBBS은 정상으로 전이소견 없었다. 객담 세포검사상 상피암 세포가 발견되었고 기관지경 검사상 좌상엽의 구역기관지의 기시부가 좁아진 소견을 보였으며 조직생검하여 상피세포암으로 진단되었다. 1989년 9월 6일 환자는 기관삽관전신마취에서 좌상엽 절제술을 받았으며 주위 종격동림프전이 는 없었다. 술후 병

리적 T2N0M0 이었으며 술후 현재 방사선이나 약물요법없이 양호한 건강상태를 유지하고 있다.

### 1. 흉부 X-선소견 및 전산화 단층촬영소견 : (사진 1,2,3)

단순 흉부X-선소견상 2×4cm 크기의 불규칙한 종괴가 좌상부 폐야에서 발견되었으며 흉부전산화 단층촬영에서는 종격동림프절 비대소견은 없었다.

### 다. 절제폐의 병리 육안소견 및 현미경소견 : (사진4,5).

종괴는 4.2×3.0cm 크기로 변연부에 위치하였으며



사진 1. 단순 흉부X-선소견상 3×4cm 크기의 종괴음영의 좌상부 폐야에 발견되었다



사진 2. 전산화 흉부단층촬영소견상 좌상부에 2×4cm 크기의 불규칙한 표면의 종괴가 존재하였으나 종격동림프절 비대소견은 없었다.



사진 3. 좌상엽절제수술후의 흉부X-선 촬영소견으로 좌상엽 종괴가 소실되었음을 알 수 있었다.



사진 4. 증례 1. 절제폐의 육안소견 : A poorly demarcated ovoid tumor with yellow soft surface and central cavitation

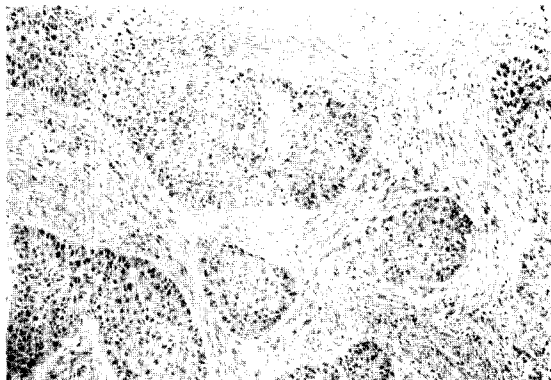


사진 5. The tumor is composed of a well differentiated squamous cell carcinoma with desmoplasia H & E×100

좌상부 설구역기관지와 유착외에는 기관지와 의 연관은 없었다.

절단면상 종괴는 난원상으로 황백색의 연조직으로 구성되어 있었으며 중심부에 낭성변화가 존재였다. 종괴의 조직학적 유형은 편평상피암으로 혈관내 침윤이 다수 관찰되었으나 림프절전이 는 없었다.

## 증 례 2.

### 가. 병 력 :

55세 남자 환자로 1986년 6월 역시 애성을 주소로 내원하여 T4N0M0 상피후두암 진단을 받고 cis-platin, 5-FU로 일차 화학요법 치료후 퇴원하였다. 당시 단순 흉부 X선상 이상 소견은 없었으며 기관지경 검사는 시행하지 않았다.

1개월후 환자는 타 병원에서 전후두절제술과 경부 광역절제술을 시행받았으며 이후 매년 추적조사를 받던 중, 1989년 11월 우하엽에 종괴가 발견되어 본원에서 내원하였다. 내원 당시 환자의 자각적 증상은 없었으며, 전혈 검사, 뇨검사, 간기능 검사 모두 정상 범주였다.

단순 흉부 X-선상 우측 하엽폐야에 5×6cm크기의 종괴가 발견되어 흉부외과로 전원 되었다.

### 나. 치료 과정

기관지경 검사상, 우하엽의 상구역기관지의 완전폐쇄가 발견되었고 생검소견은 상피 세포암으로 판명되었다.

1989년 12월 5일 환자는 기관삽관 전신마취하에서 우측 전폐절제술을 받았으며 종격동림프절 전이가 확인되었고 병리적병기는 T2N2M0 이었다.

수술후 화학요법을 시행하였으며 경과 양호한 상태로 퇴원하였으나 1990년 1월 우측 농흉이 발견되어 내원하였다.

내원 후 항생제 치료를 하였으나 좌측 폐에 viral pneumonia가 발생하여, 술후 3개월후 패혈증 및 호흡부전으로 사망하였다.

#### 1. 흉부 X-선소견 및 전산화 촬영소견 : (사진 6,7,8)

단순흉부 X-선소견상 우측하엽에 5×6cm 크기의 종괴음영이 발견되었으며 흉부전산화 단층촬영에서 기관분기줄림프절 비대가 의심되었다.



사진 6. 단순흉부 X-선소견상 우측하엽에 5×6cm 크기의 종괴음영이 관찰되었다.



사진 8. 우전폐절제 수술후의 흉부단순 X-선 촬영소견으로 우측 흉곽내 늑막삼출액 저류가 발견되고 있다.



사진 7. 전산화 흉부단층촬영 소견상 우측 하엽에 5×6 cm 크기의 종괴가 존재하였으며 종격동림프절 비대가 의심되었다.

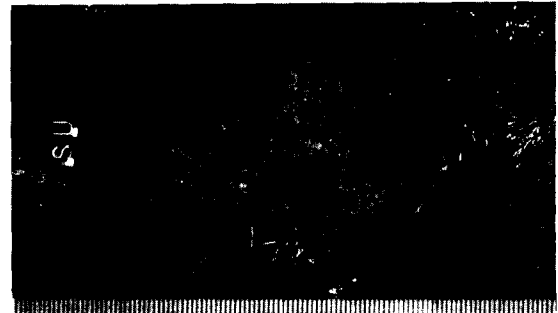


사진 9. 중폐2의 절제폐의 육안소견 : An ovoid and yellow-white tumor showing bronchial obstruction and Multifocal necrosis

#### 다. 절제폐의 병리육안소견 및 현미경소견(사진 9,10)

종괴는 난원형의 6×4.0cm 크기의 우측 하엽의 상구역 기관지의 다수의 위성결절을 보였다.

종괴는 절단면상 황백색의 연조직으로 다수의 국소 괴사가 존재하였다.

종괴의 조직학적 유형은 편평상피 세포암으로 흉막 침윤은 없었으나 주변림프절, 기관지분기줄하, 하부폐 인대 림프절의 종양전이가 있었다.

#### 고 안

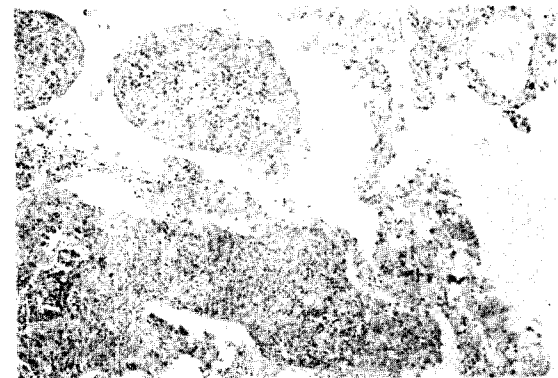


사진 10. The tumor is composed of poorly differentiated squamous cell carcinoma, H & E ×100

초로 보고한 이래 그후 많은 연구자에 의해 두경부암에서 다발성 원발성암이 보고되어 발생빈도는 10-35%임이 보고 되었으나 후두암과 폐암의 연관성에 대해 알려진 것은 오래지 않다.

1944년 Warren<sup>2)</sup> 등이 후두암 및 폐암 동반예를 최초로 보고한 이래 1962년 Cahan<sup>3)</sup> 1981년 Chung<sup>4)</sup> 1986년 De Vries<sup>1)</sup>, 1986년 Yellin<sup>5)</sup>, 등에 의해 계속 보고되었다. 1946년 Slaughter<sup>6)</sup>와 1980년 Cohn<sup>7)</sup> 등은 후두암과 폐암의 동반발생이 높은 것은 각각의 암발생 부위가 국한된 부위가 아니며 초기엔 가장 암발생 자국이 심한 부위에서 발생하며 그후 주위장기에 잘 발생하는 것으로 결론 지었다.

특히, 꺾연시 흡연 및 호연시 담배연기가 성대를 통과하며 이것이 기관지점막 보다 후두에 더 암발생율이 많은 이유가 되며 또한 후두암 발생후에 원발성 폐암이 나타나는 이유가 된다.

흥미로운 것은 전이 가능한 암을 가진 암환자에서 단독의 폐종양이 발견 되었을 시 일차적인 폐암 가능성이 전이암 가능성보다 3.5배 높다고 하였다.

1956년 Lewis와 Schaff<sup>8)</sup>는 폐암에 선행 혹은 폐암과 동반된 후두암 환자 10명을 보고하였는데, 환자 모두 흡연자임을 강조하여 흡연이 독립된 두 암의 원인이 될 수 있음을 시사하였다.

1962년 Cahan과 Montemayor<sup>3)</sup>는 폐암이 동반된 다발성 암환자 240명을 연구조사하였고 폐암과 가장 연관성이 높은 암은 두경부암이며 그중에서도 특히 후두암이라고 주장 하였다.

전 호흡기계는 동일한 발암물질에 노출되어 있으므로, 후두암과 폐암의 동시발생이나, 이차 원발성 폐암의 발병은 그리 놀라운 일은 아니다.

이것은 발암현상의 여러 병기의 다중심성현상의 발견으로 타부위에서 동일한 발암물질에의 노출을 시사할 수 있어 "field cancerization"의 개념으로 설명될 수 있다. 또한 이들 환자는 통상 심한 꺾연 및 심한 음주의 동일한 원인인자가 있어 놀랄일은 아니다.<sup>9,10)</sup> 후두암 발생후 폐암이 발병되는 경우는 흔하나 그 역순의 발생은 매우 드물다.

이는 폐암의 예후가 후두암보다 훨씬 불량하여 2차 원발성 암의 발생기회가 적기 때문이라고 설명될 수 있다.

두경부 종양에서 다발성종양 발생의 빈도가 높은 원인으로 병용치료에 의해 국소 및 지역 종양치료 향상

이 있었으며 두경부 종양의 생존율이 길기 때문이다.

1987년 Toohill<sup>11)</sup> 등은 이차로 발견된 종양이 원발성이나 전이성이냐를 규명하는 것은 환자의 치료방침과 예후를 결정하는 데 매우 중요하다고 하였다.

두 암의 조직학적 소견이 상이할 경우 두 암은 독립된 원발성 암이라고 할 수 있다. 그러나 두 암의 조직학적 소견이 동일할 경우 이의 구분은 어려워지는데, Loughead와 Bushnell<sup>12)</sup>은 폐에서 후두로 전이가 잘 안 일어난다는 것을 보고하였고, 후두암도 후두 림프선이 특성상 하방으로 전이가 어렵다는 점을 들어 후두암과 폐암의 연관된 발생은 각각 독립된 이차 원발성이라 할 수 있다.

혹자는 후두암 세포가 기관지 내로 떨어져 나가 전이될 수 있는 가능성에 대해서도 설명하고 있지만, 기관지내 섬모의 상행운동으로 이 설명은 설득력이 떨어진다.

또한 두 암의 발생 간의 기간이 충분히 긴 경우 독립된 암이라는 것을 더욱 뒷받침할 수 있다.

1982년 Warren & Gates<sup>13)</sup> 등은 2차성 다발성 원발성 종양의 범주로서 1) 종양의 조직 소견상 명백히 악성이어야 하며 각 종양은 부위가 다르며, 뚜렷하고 2) 점막하 혹은 상피 세포내에서 종양 변화와 연관이 없어야 하며 3) 이들 2차성 종양이 1차성 종양의 전이가 능성이 없어야 한다.

2차성 고립성 폐종양으로 후두암에 의한 림프절 전이없이, 국소 및 주위림프절 침습없는 T1, T2이면 원발성 종양으로 간주하였다<sup>4)</sup>.

1983년 Hordijk & De Jong 등의 보고에선 후두암 환자의 다발성 원발성 종양빈도는 20.5%였으며 1986년 De Vries<sup>1)</sup> 보고에 의하면 후두암 환자의 다발성원발성 종양빈도는 14% 였다.

남자에서 여자보다 2차성 종양 발생율이 높았다. 일반적으로 성문부종양이 성문종양 보다 예후가 불량하며 장기 생존한 성문상부 종양 환자에서 성문종양환자보다 2차성 폐암환자의 빈도가 높다고 하였다. 후두암 절제수술후 추적관찰에서 흉부X-선소견이 비정상소견의 확인과 객담세포검사 등을 시행하여 폐암의 조기 발견에 주력하여야 하며 각혈이 나타나는 경우 기관지경 검사가 적응이 된다.

후두암 수술환자에서 영구기관지절개상태이기 때문에 기관지경은 기술적으로 어렵지는 않다<sup>14)</sup>.

1961년 Patricio 등은 후두암과 폐암은 특히 남자에

서 주로 발생하며 60-70대에서의 후두종양과 폐종양의 40-50%에서 상피세포암이라고 하였고 1944년 Warren과 Ehrenreich<sup>21)</sup> 후두종양과 폐종양의 40-50%에서 상피세포암이라고 하였고 1955년에 Caha<sup>15)</sup> 등은 8개의 폐암이 동반된 후두암을 보고한 바 있다.

또한 원발성 폐암의 완치율이 불량하기 때문에 2차성 원발성 폐암이 발생한 경우엔 예후가 더욱 불량하다고 본다. 후두암의 완전절제 3년후 사망은 후두암 재발 치료미비보다는 2차성 폐암발생에 의한 것이 보다 흔한 원인이다.

이들중 46례는 후두와 폐암 모두에서 동일한 세포인 경우 전이가능성이 있으나 후두암에서 전이된 경우는 거의 없으며 전이 가능성은 희박하다고 하였다<sup>11)</sup>. 몇몇 폐암에서 기관지 점막의 정상세포에서 metaplastic tissue로의 침윤 전암이 발견되어 원발성 폐암을 확진할 수 있었다<sup>15,17)</sup>.

1941년 Martin<sup>16,18)</sup> 등은 후두암에서 경부암과절 침범이 없는 경우엔 쇄골아래부위로의 전이는 거의 없다고 하였다.

1882년 Peter 등은 2차성 종양의 전이여부 판별 범주를 4가지로 규명하였으며 첫째 그종양 발생간의 기간이 긴 경우 전이 가능성이 적으며 둘째 후두암의 전이는 먼저 경부림프절 전이나 전신전이 없이 림프계를 통한 흉부측으로의 전이가 흔하지 않다<sup>3)</sup>.

세째 후두암과 폐암환자의 다수에서 세포형이 서로 다른 경우엔 전이가 아니며<sup>15,19)</sup> 네째 후두암세포가 기관지를 따라 하방으로 주행하여 기관지 점막에 이식될 수 있으나 기관지분비물 배출이 섬모세포기능으로 상부로 배출되므로 가능성이 적다<sup>20)</sup>.

전 호흡기계가 동일한 상피세포로 구성되어 있으며<sup>14,17)</sup> 동일한 암항원의 흡입에 노출되기 때문에 후두 및 폐암의 동시 혹은 계시성 발생은 놀랄일은 아니다.

1968년 Adkin<sup>21)</sup> 보고에 의하면 악성종양 환자에서 고립성 폐결절이 발견된 50예에서 32예는 전이성이었고 10예는 고립성 폐결절, 8예는 종양결절 이었다. 이와 같은 이유로 확인이 나타나기 까지엔 악성으로 간주하는 것은 금물이다.

1965년 Knudson<sup>22)</sup> 등은 후두암환자 7예중 4예에서 폐암이 발생함을 보고하면서 기관지관지 암이 있는 경우엔 정기적인 추적관찰과 흉부X-선 및 객담 암세포 검사등이 시행되어 폐암을 조기발견하는데 노력하여야 한다고 하였다.

1986년 Lundgren<sup>23)</sup> 등은 후두암으로 치료가 시행된 환자에서 다발성 원발성 종양발생등을 추적조사 하였으며 후두암의 295예의 분석에서 32예(10.8%)에서 2차성 원발성 종양이 발생하였음을 발견하였다<sup>23)</sup>.

후두암 이후 발생한 2차성 원발성 폐암의 예후는 극히 불량하므로 이의 예방과 조속한 발견, 적극적인 치료는 매우 중요하다. 2차 원발성 종양은 동시에 발견되는 경우도 드물지 않아 모든 두경부암 환자는 첫 진단 당시 전기도와 식도를 포함한 내시경을 시행하고 적절한 검사를 하여 폐암이나 기타 상부 소화기계의 종양을 배제하여야 한다.

또한 후두암을 포함한 두경부암 환자는 치료후 단순 흉부 X-선 촬영과 객담 세포를 포함한 엄격한 추적검사가 요구된다. 후두암에 대한 방사선치료후 후두내 점막의 탈락이나 기관절개단면의 가피에 의해서도 각혈이 생길 수 있으나 각혈을 호소하는 모든 환자에서 2차원발성 폐암을 의심해야 한다. 애성(hoarseness) 역시 후두암으로 인한 성대기능의 이상외에 폐암의 희귀성 후두신경 침범에 유의하여야하며 두 암이 독립적인 발생으로 간주되는 경우 치료는 각각의 치료원칙에 준하게된다<sup>11)</sup>.

2차성 폐암의 가장 많은 빈도는 후두암 발생후 3-7년 사이가 가장 많았다. Gluckman과 Crissman<sup>24)</sup>은 다발성 두경부 암환자의 예후가 단독으로 발생한 암환자 보다 훨씬 불량하다는 것을 보고하였는데, 그들은 그 이유를 3가지로 설명하였다. 첫째는 2차 발생이 폐와 식도에 많이 발생하기 때문이고 둘째, 2차 발생의 발견이 늦으며, 세째 효과적인 적절한 치료를 받기 어렵기 때문이라고 설명하였다.

그러나 두 암이 동시에 발생할 경우의 치료 방침에 대한 정설은 없다. 그러나 대체로 폐암이 후두암보다 훨씬 치명적이므로 후두암이 기도를 폐쇄시킬 만큼 응급처치를 요하지 않는한 일차적으로 폐암에 대한 수술적 치료방침을 고려하여야하며 수술적제거가 불가능한 경우 후두암이나 기타 두경부암의 치료 방침을 세우고 방사선 치료 혹은 약물요법을 시행하여야 할 것이다.

1986년 Yellin<sup>5)</sup> 등은 후두암의 치료후 추적기간이 길면 길수록 폐암발생율 및 사망율이 증가되며 후두암에 의한 사망율보다 높다고 하였다<sup>16)</sup>. 2차성 종양발생의 예방, 조기발견, 효과적인 치료가 우리의 당면과제이다.

## 결 론

두경부암, 특히 후두암과 폐암의 연관성이 큰 것으로 알려져 있으며 이 경우 대개 후두암이 선행된다. 2차로 발생하는 폐암은 전이성보다는 2차원발성으로 발생하며 예후는 불량하므로 후두암 진단 당시의 기관지 검사를 비롯한 식도부의 검사가 요구되며 후두암 치료 후엔 주기적인 관찰을 요한다. 폐암의 예후는 원발성에 준한 치료와 병기에 따라 예후가 결정된다고 본다.

1. 연세의대 흉부외과에서는 후두암으로 외과절제 수술 및 약물치료후 절제수술한 환자에서 1년 8개월과 3년 5개월후 2차성 폐암이 발생하여 1989년 9월과 12월 좌상엽폐절제 수술과 우전폐절제 수술을 시행하였다.

2. 1에는 수술후 T2N1M0로써 제1기 폐암으로 경과 양호하였으며 나머지 1에는 수술후 T2N2M0로써 제3a 폐암으로 약물치료후 농흉이 발생하였고 술후 3개월후 폐혈증 및 호흡부전으로 사망하였다.

## REFERENCES

1. De Vries N, Snow GB, : *Multiple primary tumors in laryngeal cancer. J laryngol Otol* 100 : 915, 1986.
2. Slaughter DP, multicentric origin of intra oral carcinoma. *Surgery* 20 : 133, 1946 Warren S and Ehrenreich T : *multiple primary malignant tumors and susceptibility to cancer. Cancer Res* 4 : 554, 1944.
3. Cahan WG, Montemayor PB : *Cancer of the larynx and lung in the same patient. J Thorac Cardiovasc Surg* 44 : 309, 1962.
4. Chung HR, Ferraro B, : *Multiple primary malignancies of larynx and lung. Respiration* 41 : 61, 1981
5. Yellin A, Hill LR, : *Penfield TR bronchogenic carcinoma associated with upper aerodigestive cancers. J Thorac Cardiovasc Surg* 91 : 674, 1986.
6. Slaughter DP, Southwick H, Smejkal W : "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium : *Clinical implication of multicentric origin. J Am Cancer squamous epithelium : Clinical imp-*

- lication of multicentric origin. J Am Cancer Soc* 6 : 663-968, 1953.
7. Cohn AM, Peppard SB, : *multiple primary malignant tumors of the head and neck Am J Otolaryngol* 1 : 411, 1980.
8. Lewis EC II & Schaff B : *Carcinoma of larynx associated with bronchogenic carcinoma. Amer Rev Tubesc* 74 : 438, 1956.
9. Campione KM, Oyasu R : *Three simultaneous multiple primary carcinomas in one patient. Chest* 63 : 444, 1973.
10. Schoenberg BS, : *Index tumors of the respiratory system, multiple primary malignant neoplasms. In : Recent results in cancer Research, No. 58. Berlin : Springer Verlag* 1977.
11. Strigenz MA, Toohill RJ, Grossman TW : *Association of laryngeal and pulmonary malignancies, A continuing challenge. Ann Otol Rlinol Laryngol* 96 : 621, 1987.
12. Loughhead JR, Bushnell J : *Metastasis of malignant tumors to the larynx. Laryngoscope* 64 : 50, 1954.
13. Warren S, Gates O : *Multiple primary malignant tumors : a survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer* 16 : 1358, 1932.
14. Perez PE, Bernated PE, Devine KD, Wooliner LB : *Associated primary endolaryngeal cancer and bronchogenic carcinoma. JAMA* 177 : 596, 1961.
15. Cahan WG : *Lung cancer associated with cancer primary in other sites. Am J Surg* 89 : 494, 1955.
16. Vikram B : *Changing patterns of failure in advanced head and neck cancer. Arch Otolaryngeal* 110 : 564, 1984.
17. Auerbach O, Ktout AP, Hammond EC, Gartinkal L : *Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. N Engl J Med* 265 : 253, 1961.
18. Martin ME, & Braund R : *Distant metastasis in cancer of upper respiratory alimentary and alimentary Fracts Sug. Gynec & Obst* 78 : 324-332, 1982.
19. Peter H. Marks et al : *Multiple Primary Carcinomas of the Head, Neck, and Lung, Anm Thora Surg* 33 : 324-332, 1982.
20. Rubenstein AS, Graham J. Barnes N : *Associated cancer of larynx and lung. AMA Arch Otolaryngol* 68 : 710, 1958.

21. Adkin PC, Wesselhoeft CW, Newman W, Blades B : *Thoracotomy on the patient with previous malignancy : Metastasis or new primary. J thorac Cardiovasc Surg. 56 : 351, 1968.*
22. Knudson Rj, Hatch HB, Ochsner A, Lejeune FE : *Multiple carcinomas of the lung and upper respiratory tract. Dis Chest 48 : 140, 1965.*
23. Lundgren J. Olofsson J, : *multiple primary malignancies in patients treated for laryngeal carcinoma. J Otolaryngol 15 : 145, 1986.*
24. Gluckman JL, Crissman JD : *Survival rates in 548 patients with multiple neoplasms of the upper aero-digestive tract. Laryngoscope 93 : 71-74, 1983.*