Session IV | Oropharyngeal cancer roundtable discussion

Current status and oncological outcomes of the oropharyngeal cancer in SMC	오동렬 (성균관대 방사선종양학과)
Functional outcomes: surgery vs. irradiation	우승훈 (단국대)
Patterns of failure analysis	백승국 (고려대)
Salvage strategies for failures and complications	노종렬 (울산대)

Current status and oncological outcomes of the oropharyngeal cancer in SMC

오 동 렬

성균관대학교 의과대학 방사선종양학과교실

삼성서울병원에서 치료받는 구인두암의 환자는 지속적으로 증가하고 있다. 본 강의에서는 삼성서울병원에서 발표되었던 논문 및 치료 통계를 중심으로 구인두암에서 삼성서울병원의 치료 성적 및 2016년부터 시작한 양성자치료의 적용에 이르기까지의 변화들에 대해 논의하겠다.

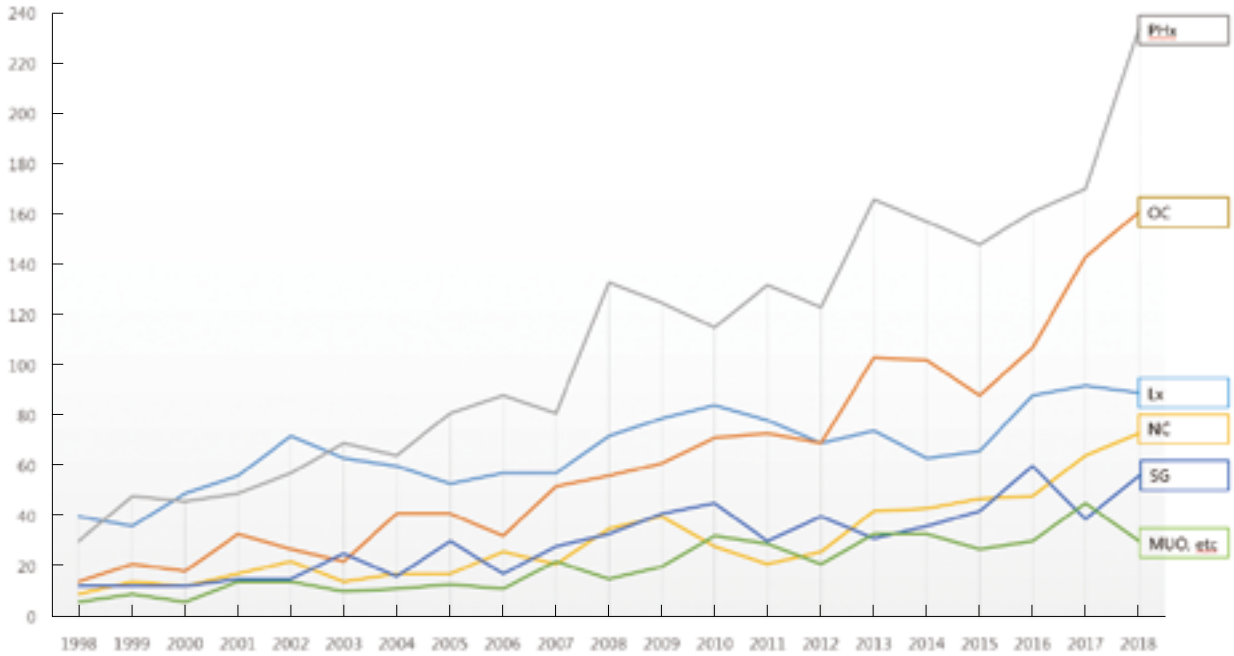


Fig. 1. 두경부암센터 등록 현황: 암 부위별 연도별 변화.

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Lx	40	36	49	56	72	63	60	53	57	57	72	79	84	78	69	74	63	66	88	92	89
(%)	36.04	25.71	34.27	30.43	34.78	31.03	28.71	22.55	24.68	21.84	20.93	21.58	22.4	21.49	19.83	16.48	14.52	15.79	17.81	16.64	13.84
OC	14	21	18	33	27	22	41	41	32	52	56	61	71	73	69	103	102	88	107	143	161
(%)	12.61	15	12.59	17.93	13.04	10.84	19.62	17.45	13.85	19.92	16.28	16.67	18.93	20.11	19.83	22.94	23.5	21.05	21.66	25.86	25.04
PHx	30	48	46	49	57	69	64	81	88	81	133	125	115	132	123	166	157	148	161	170	234
(%)	27.03	34.29	32.17	26.63	27.54	33.99	30.62	34.47	38.1	31.03	38.66	34.15	30.67	36.36	35.34	36.97	36.18	35.41	32.59	30.74	36.39
SG	12	12	12	15	15	25	16	30	17	28	33	41	45	30	40	31	36	42	60	39	56
(%)	10.81	8.57	8.39	8.15	7.25	12.32	7.66	12.77	7.36	10.73	9.59	11.20	12.00	8.26	11.49	6.90	8.29	10.05	12.15	7.05	8.71
NC	9	14	12	17	22	14	17	17	26	21	35	40	28	21	26	42	43	47	48	64	73
(%)	8.11	10.00	8.39	9.24	10.63	6.90	8.13	7.23	11.26	8.05	10.17	10.93	7.47	5.79	7.47	9.35	9.91	11.24	9.72	11.57	11.35
MUO	6	9	6	14	14	10	11	13	11	22	15	20	32	29	21	33	33	27	30	45	30
(%)	5.41	6.43	4.20	7.61	6.76	4.93	5.26	5.53	4.76	8.43	4.36	5.46	8.53	7.99	6.03	7.35	7.60	6.46	6.07	8.14	4.67
Total	111	140	143	184	207	203	209	235	231	261	344	366	375	363	348	449	434	418	494	553	643

Fig. 2. 암 부위별 연도별 등록 현황 상세 내용.

References

1. So YK, Lee G, Oh D, Byeon S, Park W, Chung MK. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Human Papillomavirus-Positive Oropharyngeal Cancer. Otolaryngol Head Neck Surg. 2018 Aug;159(2):303-9.
2. Song S, Wu HG, Lee CG, Keum KC, Kim MS, Ahn YC, Oh D, Park HJ, Lee SW, Park G, Moon SH, Cho KH, Kim YS, Won Y, Oh YT, Kim WT, Jeong JU. Chemoradiotherapy versus surgery followed by postoperative radiotherapy in tonsil cancer: Korean Radiation Oncology Group (KROG) study. BMC Cancer. 2017 Aug 30;17(1):598.
3. Kim Y, Cho KH, Moon SH, Lee CG, Keum KC, Lee SW, Ahn YC, Oh D, Kim YS, Won YK, Wu HG, Hah JH, Oh YT. Comparison of the Clinical Outcomes of Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Tonsil Receiving Postoperative Ipsilateral Versus Bilateral Neck Radiotherapy: A Propensity Score Matching Analysis (KROG 11-07). Cancer Res Treat. 2017 Oct;49(4):1097-105.
4. Kim HS, Lee JY, Lim SH, Park K, Sun JM, Ko YH, Baek CH, Son YI, Jeong HS, Ahn YC, Lee MY, Hong M, Ahn MJ. Association Between PD-L1 and HPV Status and the Prognostic Value of PD-L1 in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. Cancer Res Treat. 2016 Apr;48(2):527-36.
5. Lee H, Ahn YC, Oh D, Nam H, Kim YI, Park SY. Tumor volume reduction rate measured during adaptive definitive radiation therapy as a potential prognosticator of locoregional control in patients with oropharyngeal cancer. Head Neck. 2014 Apr;36(4):499-504.
6. Lee J, Yoon N, Choi SY, Moon JH, Chung MK, Son YI, Ko YH, Jeong HS, Baek CH. Extent of local invasion and safe resection in cT1-2 tonsil cancer. J Surg Oncol. 2013 Apr;107(5):469-73.
7. Moon SH, Choi JY, Lee HJ, Son YI, Baek CH, Ahn YC, Park K, Lee KH, Kim BT. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with squamous cell carcinoma of the tonsil: comparisons of volume-based metabolic parameters. Head Neck. 2013 Jan;35(1):15-22.
8. Chung MK, Son YI, Cho JK, So YK, Woo SH, Jeong HS, Baek CH. Therapeutic options in patients with early T stage and advanced N stage of tonsillar squamous cell carcinomas. Otolaryngol Head Neck Surg. 2010 Dec;143(6):808-14.
9. Kim TW, Youm HY, Byun H, Son YI, Baek CH. Treatment Outcomes and Quality of Life in Oropharyngeal Cancer after Surgery-based versus Radiation-based Treatment. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2010 Sep;3(3):153-60.

Functional outcomes: surgery vs. irradiation

우 승 훈

단국대학교 의과대학 이비인후과학교실

수술적 접근(Surgery perspectives)

서 론

정상 구인두의 구조와 기능의 변화는 그 원인과 별도로 삶의 질을 저하시킨다. 구인두암에 의해 유발되는 기능 장애는 발생 위치와 병기에 따라 결정된다.[1,2] 치료에 따른 영향을 평가하기 위해서라도 수술 후 기능의 평가뿐 아니라 수술 전 기능의 평가도 필요하며, 치료 방법에 따른 기능적 결과에 대한 중요 한 자료가 된다. 조기 암종에서는 대체로 기능적 결과나 삶의 질 차원에서 수술적 치료와 비수술적 치료가 비슷한 결과를 보인다고 보고된다. 하지만 진행암에서는 비수술적 치료가 우수한 결과를 보인다는 보고들이 있다.[3] 그러나 수술은 치료과정에서 중요한 역할을 담당하기 때문에 초치료법에 관계 없이 두경부외과의사라면 구인두암의 수술에 따른 합병증과 후유증에 대해 잘 알고 있어야 한다.

본 론

합병증(Complication)은 기대하거나 예상되지 않았던 문제가 발생하는 것인데 반해 후유증(Sequelae)은 과정에 따른 논리적 결과로서 이 둘을 구분하는 것이 필요하다. 여러 기술적 또는 술기의 발전에 의해 이전에 후유증으로 간주되던 것들이 현재는 합병증으로 간주되기도 한다.

1. 경구강 접근법에 의한 절제술

Mouth gag을 삽입하면서 인두벽에 열상이나 좌상이 발생할 수 있다. 측두하악관절의 탈구나 장시간 혀의 압박에 의한 설신경, 설하신경의 손상이 발생할 수 있다. 또한 수술 후 출혈, 반흔 형성에 의한 기능장애로 구개인두 부전, 이관기능 부전, 연하곤란 등이 발생할 수 있다.

2. 외측 인두절개술에 의한 절제술

상후두신경 또는 설하신경이 손상되면 흡인, 조음장애가 발생할 수 있다. 경동맥 손상에 주의해야 하며, 수술 후 출혈에 주의해야 한다. 수술 후 인두피부누공이 발생할 수 있어 세심한 봉합이 필요하다. 인두벽의 절제는 연하곤란, 흡인을 유발할 수 있다.

3. 경설골 인두절개술에 의한 절제술

후두개나 설기저부 종양에서는 종양의 절단을 주의해야 하며, 설골의 대각부근의 박리시 설하신경이나 상후두신경이 손상될 수 있다.

4. 하악절개 접근법에 의한 절제술

측방 절골 시에는 하치조신경이 절단되어 동측 하악의 무감각이 발생할 수 있다. 절골술 시 주변 치아의 손상이 발생할 수 있으며 하악골의 불안전성, 골수염, 감염으로부터 불유합 또는 부정유합이 발생할 수 있다.

5. 복합 절제술

후방부의 절제 시에는 내상악동맥 손상에 의한 출혈이 발생할 수 있으며, 뇌신경 손상에 의한 연하곤란, 조음장애, 흡인 등이 발생할 수 있다. 하악골의 절단면의 돌출, 골수염도 발생할 수 있으며, 하악이 적절히 재건되지 않으면 하악과 구인두의 구조가 심하게 변형되어 미용적뿐만 아니라 기도 유지에 문제를 야기할 수 있다.

결 론

구인두는 해부학적으로 복잡함과 동시에 연하와 구음의 기능적으로 중요한 부분이다. 종양의 위치에 유의함으로써 합병증과 후유증을 최소화 해야 한다.

방사선 치료적 접근(radiation therapy perspectives)

서 론

구인두암 진단 후 근치적 방사선치료 또는 수술 후 방사선 치료를 받는 상당수의 환자들이 방사선치료로 인한 합병증을 경험하게 된다. 방사선치료 후 합병증은 치료 범위에 포함되는 구조물에 따라 다르게 나타나며, 방사선치료 중이나 직후에 나타나는 급성기 합병증으로는 피부염, 통증, 점막염 등이 있고 치료 후 수개월부터 발생하는 만성기 합병증으로 구강건조증, 연하곤란, 개구장애 등이 있다. 이 장에서는 구인두암 환자들의 삶의 질에 큰 영향을 미칠 수 있는 방사선치료의합병증과 관리에 대해 기술하고자 한다.

본 론

1. 급성 점막염(Acute mucositis)

점막염은 방사선치료 또는 항암치료를 받는 환자들이 흔히 경험하는 부작용으로 점막의 염증과 궤양으로 인해 통증을 호소하게 된다. 통상분할 방사선치료(회당 1.8 또는 2.0 Gy)의 경우 치료시작 후 1–2주부터 홍반성 점막(Erythematous mucosa)이 생기면서 점차 백색 반점형 궤양(White patchy ulcer)이나 위막 병변(Pseudomembranous lesion)으로 진행하고 이어서 융합성 위막(Confluent pseudomembrane) 이나 궤양(Ulceration)이 생기면서 출혈을 동반하는 병변이 발생하기도 한다. 후두암과 하인두암에 비해 구강암과 구인두 암에서, 방사선치료 단독에 비해 동시항암화학방사선치료를 시행할 경우 점막염의 평균 등급(Grade)이 증가하는 것으로 보고 되었다.[4] 점막염으로 인한 구강통증은 환자의 영양불량, 탈수, 구강위생 저하 및 기회감염인 칸디다증으로 이어질 수 있어 적절한 관리가 필요하다. 방사선치료를 일시적으로 중단하는 것은 총 치료기간의 증가로 인해 국소억제율과 완치율의 저하로 이어질 수 있어 권고되지 않는다. 대증적 치료를 시행하고 이차 감염을 막기 위한 구강 관리가 중요하다. 국소도포제인

리도카인 비스코스 2%액(2% viscous lidocaine) 등의 진통제 사용이 도움이 될 수 있다. 2차원 방사선치료(2-dimensional conventional radiotherapy)에 비해 3차원 입체조형 방사선치료(3-dimensional conformal radiotherapy)와 세기조절방사선치료(Intensity-modulated radiotherapy)를 통해 구강 부작용을 현저히 줄일 수 있게 되었다. 세기조절방사선치료 설계 시 구강 내 선량제한치(Doseconstraints)를 설정하여 구강점막에 도달하는 평균선량(Mean dose)을 줄이고 표적체적(Target volume) 밖의 정상점막에 열점(Hot spot)이 위치하는 것을 막아 점막염 발생을 줄일 수 있다.[5]

2. 구강건조증(Xerostomia)

침 분비는 주(Major) 침샘(귀밑샘, 턱밑샘, 혀밑샘)이 80% 이상을, 그리고 나머지는 구강의 부(Minor) 침샘이 담당하며, 침은 항균작용, 알칼라인 pH 유지, 윤활작용, 소화작용, 발음에 관여하는 등 구강 건강 유지에 중요한 영향을 미친다. 방사선치료로 인한 침 분비의 변화는 1–2주부터 관찰할 수 있는데, 침 분비율의 감소뿐 아니라 침 성분의 변화도 관찰된다. 장액분비 세포가 점액분비 세포보다 먼저 영향을 받아 침이 끈적해지고 방사선량이 증가할수록 침 분비율, pH, 분비형 IgA 감소가 관찰된다. 구강건조증 발생에는 침샘에 조사되는 방사선량이 중요한데 TD50/5 (5년간 합병증확률이 50%에 해당하는 방사선량)가 38–46 Gy로역치선량(Threshold dose) 없이 귀밑샘에 대한 평균선량 1 Gy 증가 시 5% 기능 감소가 따르는 선형 상관관계(Linear correlation)가 있고[6], 최소 하나의 귀밑샘에 대한 평균선량이 26 Gy 이하일 경우 구강건조증 발생의 유의한 감소가 있는 것으로 알려져 있다.[7] 방사선치료 기법의 발전으로 구강건조증 발생을 현저히 줄일 수 있었는데 구인두암 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 3차원 입체조형방사선치료와 비교하여 세기조절치료를 통해 귀밑샘의 평균선량을 48 Gy에서 36 Gy로 줄일 수 있었고 이는 6개월 후 귀밑샘의 침 분비 장애 발생률을 81%에서 56%로 줄이는 효과로 이어졌다.[8] 방사선치료 기간 중 귀밑샘의 용적이 주당 5%씩 감소하고 귀밑샘의 표재엽(Superficial lobe)이 주당 0.85 mm씩 내측으로 이동하는 것으로 보고되었다.[9,10] 이 경우 귀밑샘이 저선량 구역에서 고선량 구역으로 이동하게 되어 침샘 보호에 영상유도방사선치료(Image-guided radiotherapy)를 통한 보정방사선 치료(Adaptive radiation therapy)가 도움이 될 수 있음을 보여준다. Amifostine의 사용이 방사선치료로 인한 침샘기능의 보존에 도움을 준다는 보고가 있으나 두경부암에서 세기조절 방사선치료의 보편화로 그 역할이 줄어들고 있다. 경구 필로카르핀(Pilocarpine)이 두경부 방사선치료 환자에서 침분비와 구강건조증상을 호전시킬 수 있으며 최소 8주이상 연속적으로 사용해야 최대효과를 볼 수 있는 것으로 보고되었다.[11]

3. 연하곤란(Swallowing difficulty)

연하기능은 6개의 뇌신경(Cranial nerve)과 30쌍 이상의 근육이 관여하는 수의적, 불수의적 현상의 적절한 조화 (Coordination)를 통해 일어나며 다양한 원인이 연하곤란을 초래할 수 있다. 연하곤란은 흡인(Aspiration), 영양부족 등으로 이어지며 두경부암 환자의 삶의 질을 현저히 낮출 수 있어 빠른 진단과 중재가 필요하다. 수술 전 상태, 즉 종양의 위치, 용적, 범위(Extension), 침습 깊이(Invasion), 치료 전 불편감 등이 치료 후 연하곤란에 영향을 미치는 인자들로 알려져 있다. 치료 전 연하곤란이 하인두암과 후두암에서 다른 부위에 비해 상대적으로 높게 발견되지만 방사선치료 전 연하기능의 평가는 모든 두경부암 환자에서 필요하다. 구강암과 구인두암에서도 수술 시 유리 피판 재건술(Free flap reconstruction)을 시행했거나 혀 기저(Tongue base)의 1/2 이상이 절제된 환자에서 수술 후 흡인 발생률이 유의하게 높아지는 것으로 보고되었다.[12] 수축근(Constrictor muscle)의 방사선조사량과 연하곤란과의 선량관계(Dose relationship)는 원발종양의 위치에 따라 달라지며 구인두암 환자에 비해 혀기저암 환자에서 방사선치료 후 심각한 연하곤란의 발생이 현저히 높은 것으로 나타났다.[13] 인두 수축근(Pharyngeal constrictors), 성문(Glottis), 성문상 후두(Supraglottic larynx)의 손상이 덩어리 이동(Bolus movement)을 제한하고 흡인에 영향을 미치는 것으로 알려져 있고, 상인두수축근(Superior pharyngeal constrictor muscle)에 대한 방사선량이 흡인 및 연하곤란 발생과 선량체적관계(Dose-volume relationship)가

있는 것으로 밝혀졌다.[14,15] 세기조절방사 선치료가 3차원 입체조형 방사선치료보다 연하곤란 예방에 더 우수하여 국소진행성 구인두암 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 경피내시경하 위루조성술(Percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG) 시행률이 3차원 입체조형 방사선치료군에서는 21%, 세기조절치료군에서는 4%로 보고되었다.[16] 두경부암 환자에서 일괄적인 PEG는 도움이 되지않으며 가능한 경구섭취를 권장하여 연하기능을 유지하도록 훈련하고 연하곤란에 대한 중재를 가능한 빨리 시행하는 것이 삶의 질을 유지하는데 필요하다.

4. 개구장애(Trismus)

수술 또는 방사선치료 후 익돌근(Pterygoid muscle), 측두근(Temporalis muscle), 교근(Masseter muscle) 같은 저작근의 섬유화로 인해 개구장애가 발생할 수 있다. 흔히 입 벌림이 앞니 간 간격(Interincisor distance) 기준으로 35 mm 이하인 경우를 기능상의 개구장애로 정의한다. 개구장애는 통증을 동반하지 않고 완만한 진행을 보이며 발생 후에는 치료가 어렵고 영양섭취를 제한하고 구강위생과 발음에 악영향을 미쳐 환자의 삶의 질을 크게 악화시킬 수 있다. 개구장애는 예방과 발생 시 신속한 중재가 필요한데 3차원 입체조형 방사선치료나 세기조절방사선치료의 사용, 재활치료, 약물요법이 도움이 될 수 있다. 구인두암 환자를 대상으로 한 연구에서 익돌근에 조사된 방사선량이 40 Gy를 넘을 경우 10 Gy 증가할때마다 개구장애 발생률이 24%씩 증가하였고, 세기조절방사선치료 기법을 통해 저작근에 도달하는 방사선량을 유의하게 줄일 수 있다고 보고하였다.[17] 저작근이 방사선치료용적에 포함되거나 수술 후 방사선치료를 시행하는 고위험군에서는 발음 치료를 포함한 재활치료를 일찍 시작하는 것이 필요하며 Daily jaw-stretching exercise가 도움을 줄 수 있다. 심한 경우 보톡스 주사나 수술적 치료가 필요할 수 있다.

결 론

구인두암의 방사선치료 후 합병증으로 급성 점막염, 구강건조증, 연하곤란, 개구장애 등이 발생할 수 있고 이러한 합병증은 통증, 영양불량, 구강위생저하, 이차감염, 발음장애등으로 이어지며 삶의 질 악화와 치료 중단을 초래할 수 있어 예방 및 적절한 관리가 중요하다. 두경부암의 치료에 있어 과거 2차원 방사선치료에 비해 3차원 입체조형 방사선치료와 세기조절방사선치료가 보편화 되면서 부작용발생을 현저히 줄일 수 있게 되었지만 합병증에 대한 효과적인 치료법은 아직 연구가 필요하다.

References

1. Borggreven PA, Verdonck-de Leeuw IM, Muller MJ, Heiligers ML, de Bree R, Aaronson NK, et al. Quality of life and functionalstatus in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx: pretreatment values of a prospective study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007;264(6):651-7.
2. Mowry SE, LoTempio MM, Sadeghi A, Wang KH, Wang MB. Quality of life outcomes in laryngeal and oropharyngeal cancer patients after chemoradiation. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;135(4):565-70.
3. Allal AS, Nicoucar K, Mach N, Dulguerov P. Quality of life in patients with oropharynx carcinomas: assessment after accelerated radiotherapy with or without chemotherapy versus radical surgery and postoperative radiotherapy. Head Neck. 2003;25(10):833-9; discussion 839-40.
4. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007;68:1110-20.
5. Sanguineti G, Endres EJ, Gunn BG, Parker B. Is there a "mucosa- sparing" benefit of IMRT for head-and-neck cancer? International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006;66:931-8.
6. Braam PM, Roesink JM, Moerland MA, Raaijmakers CP, Schipper M, Terhaard CH. Long-term parotid gland function after radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005;62:659-64.
7. Blanco AI, Chao KS, El Naqa I, et al. Dose-volume modeling of salivary function in patients with head-and-neck cancer receiving radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005;62:1055-69.
8. Braam PM, Terhaard CH, Roesink JM, Raaijmakers CP. Intensity- modulated radiotherapy significantly reduces xerostomia compared with conventional radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006;66:975-80.
9. Haddad P, Karimi M. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial of concomitant pilocarpine with head and neck irradiation for prevention of radiation-induced xerostomia. Radiotherapy and oncology. 2002;64:29-32.

10. Warde P, O'Sullivan B, Aslanidis J, et al. A Phase III placebocontrolled trial of oral pilocarpine in patients undergoing radiotherapy for head-and-neck cancer. International journal Part III. Treatment strategies 치료방침 Volume 3, 2017 105 of radiation oncology, biology, physics. 2002;54:9-13.
11. Scarantino C, LeVeque F, Swann RS, et al. Effect of pilocarpine during radiation therapy: results of RTOG 97-09, a phase III randomized study in head and neck cancer patients. The Journal of supportive oncology. 2006;4:252-8.
12. Smith JE, Suh JD, Erman A, Nabili V, Chhetri DK, Blackwell KE. Risk factors predicting aspiration after free flap reconstruction of oral cavity and oropharyngeal defects. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 2008;134:1205-8.
13. Teguh DN, Levendag PC, Noever I, et al. Treatment techniques and site considerations regarding dysphagia-related quality of life in cancer of the oropharynx and nasopharynx. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2008;72:1119-27.
14. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004;60:1425-39.
15. Feng FY, Kim HM, Lyden TH, et al. Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: early dose-effect relationships for the swallowing structures. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007;68:1289-98.
16. Lee NY, de Arruda F, Puri DR, et al. A comparison of intensity- modulated radiation therapy and concomitant boost radiotherapy in the setting of concurrent chemotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006;66:966-74.
17. Teguh DN, Levendag PC, Voet P, et al. Trismus in patients with oropharyngeal cancer: relationship with dose in structures of mastication apparatus. Head & neck. 2008;30:622-30.

Patterns of failure analysis

백 승 국

고려대학교 의과대학 이비인후과학교실

The risk factors most associated with Head and neck cancer (HNC) are tobacco and alcohol. Recently, human papilloma virus (HPV) has been established as a major cause of Head and Neck cancer, primarily as oropharyngeal cancer involving tonsils and base of tongue. The prognostic value and biological implications of HPV status in locally advanced settings are now well established. However, there are considerably fewer data regarding the role of HPV in recurrent oropharyngeal cancer. The relatively low rate of recurrence in patients with locally advanced HPV-positive disease has led to a small number of HPV-positive patients with recurrent oropharyngeal cancer. It may be difficult to identify the role of HPV in the recurrent oropharyngeal cancer.

Undoubtedly, In recent retrospective study on the clinical outcomes in patients with recurrent or metastatic HPV-positive head and neck cancer, the patients with HPV-positivity showed more favorable prognosis and aggressive systemic treatment could lead to a prolonged disease-free period or possibly cure, even after metastasis.

Previous studies have demonstrated that levels of pretreatment serum antibodies against the HPV-related E6 and E7 oncoproteins predict disease-free survival in HPV+ OPSCC, suggesting that a highly immunogenic response to these proteins before treatment can be readily detected and may provide insight to a patient's immune status. Moreover, other study suggested that higher E6 and E7 serum antibody levels after chemoradiation therapy are significantly associated with recurrent oropharyngeal cancer and these oncoproteins can be potential biomarkers of recurrence.

However, considering that a lack of standardization in HPV testing and reliance on only p16 in retrospective analysis has also led to a significant overestimation of HPV-positive cases as well as poor quality data, a prospective randomized study should be necessary to prove the role of HPV in recurrent oropharyngeal cancer.

References

1. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2010;363:24-35.
2. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol 2011;29:4294-301.
3. Dang RP, Le VH, Miles BA, et al. Clinical Outcomes in Patients with Recurrent or Metastatic Human Papilloma Virus-positive Head and Neck Cancer. Anticancer Res 2016;36:1703-9.
4. Huang SH, Perez-Ordonez B, Liu FF, et al. Atypical clinical behavior of p16-confirmed HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radical radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:276-83.
5. Huang SH, Perez-Ordonez B, Weinreb I, et al. Natural course of distant metastases following radiotherapy or chemoradiotherapy in HPV-related oropharyngeal cancer. Oral Oncol 2013;49:79-85.

6. Kreimer AR, Johansson M, Waterboer T, et al. Evaluation of human papillomavirus antibodies and risk of subsequent head and neck cancer. J Clin Oncol 2013;31:2708-15.
7. Mantovani F, Banks L. The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. Oncogene 2001;20:7874-87.
8. Misiukiewicz K, Camille N, Gupta V, et al. The role of HPV status in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Clin Adv Hematol Oncol 2014;12:812-9.
9. Spector ME, Sacco AG, Bellile E, et al. E6 and E7 Antibody Levels Are Potential Biomarkers of Recurrence in Patients with Advanced-Stage Human Papillomavirus-Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. Clin Cancer Res 2017;23:2723-9.

Salvage strategies for failure and complications

노 종 렬

울산대학교 의과대학 이비인후과학교실

Salvage Strategies for Failure and Complications

Jong-Lyel Roh, MD, PhD

Department of Otolaryngology,
Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine,
Seoul, Republic of Korea

Potentially curative approaches

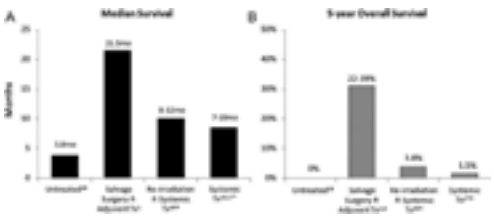
Salvage surgery

Re-irradiation

Systemic therapies

- Conventional
- Anti-EGFR agents
- Immunotherapy

Decision making in the management of recurrent head and neck cancer



Median survival (**A**) and 5-year overall survival (**B**) outcomes by treatment modality. *Largely palliative population.

Ho *et al*, Head & Neck 2014, Volume: 36, Issue: 1, Pages: 144-151

Prognostic factors for salvage surgery

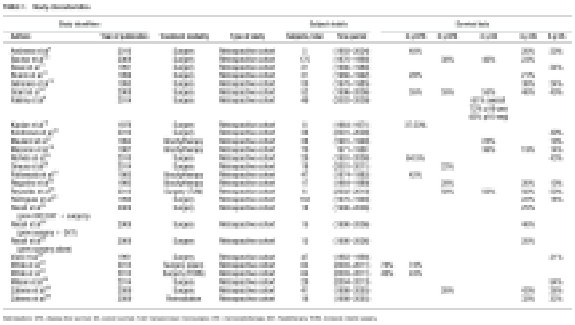
- T and N stage at recurrence and at initial diagnosis
- HPV status
- Disease site (larynx vs other)
- Disease-free interval (≤ 6 mo)
- Surgical margins
- A history of previous RT (initial non-surgical treatment program)
- Age
- Performance status
- Comorbidities

For successful salvage surgery

- Patient selection for salvage surgery – Locoregionally resectable (No involvement of critical structures or sites difficult to surgical approach)
- Achieving clear and no close surgical margins
- Consider infiltrative and multifocal tumor growth
- And spreading in microscopic deposits extending beyond initial and recurrent tumor boundaries
- Flap reconstruction following wider resection
- Adjuvant therapy – but cannot be always mitigated by adjuvant therapy
- Recurrence of HPV+ cancer – A multimodal intensification of metastatectomy + others – gaining prolonged OS

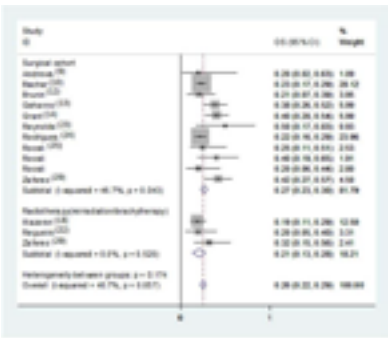
Efficacy, outcomes, and complication rates of different surgical and nonsurgical treatment modalities for recurrent/residual oropharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis

Jayaram *et al*, Head & Neck 2016, Volume: 38, Issue: 12, Pages: 1855-1861



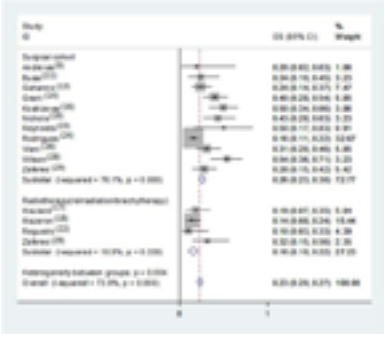
Jayaram *et al*, Head & Neck 2016, Volume: 38, Issue: 12, Pages: 1855-1861

Pooled 3-year overall survival rates, overall and by treatment modality



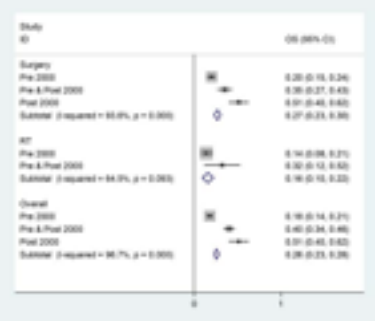
Jayaram *et al*, Head & Neck 2016, Volume: 38, Issue: 12, Pages: 1855-1861

Pooled 5-year overall survival rates, overall and by treatment modality



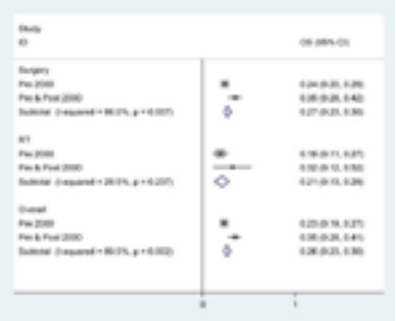
Jayaram *et al*, Head & Neck 2016, Volume: 38, Issue: 12, Pages: 1855-1861

Comparison of 5-year survival rates by modality and time of recruitment



Jayaram *et al*, Head & Neck 2016, Volume: 38, Issue: 12, Pages: 1855-1861

Comparison of 3-year survival rates by modality and time of recruitment



Jayaram *et al*, Head & Neck 2016, Volume: 38, Issue: 12, Pages: 1855-1861

Treatment-related mortality and complications

- 936 patients of 19 studies
- 27 (2.9%) deaths (4.5% in pre-2000 to no deaths in post-2000)
- 72 (14.8%) major complications (22.8% in pre-2000 to 5.3% in post-2000)

Functional outcomes

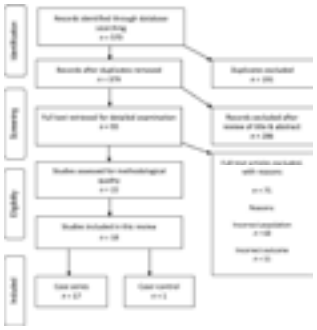
- 61.6% able to return to an oral diet after salvage treatment

Jayaram *et al*, Head & Neck 2016, Volume: 38, Issue: 12, Pages: 1855-1861

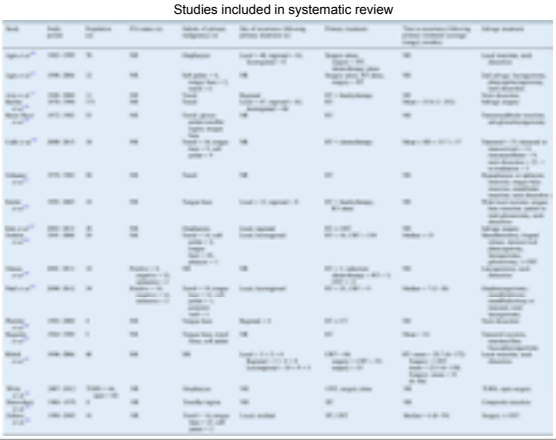
The Journal of Laryngology & Otology (2018), 132, 299-313

Survival outcomes following salvage surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma: systematic review

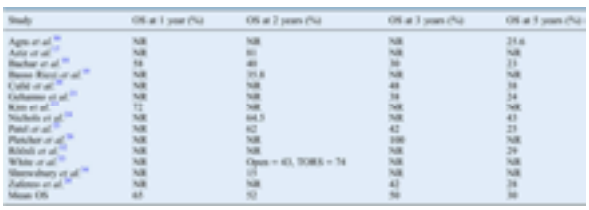
S S KAO, E H OOI



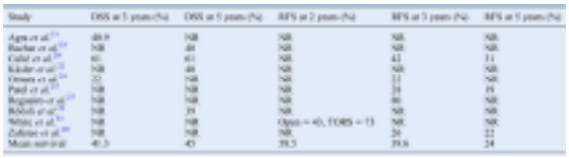
Studies included in systematic review



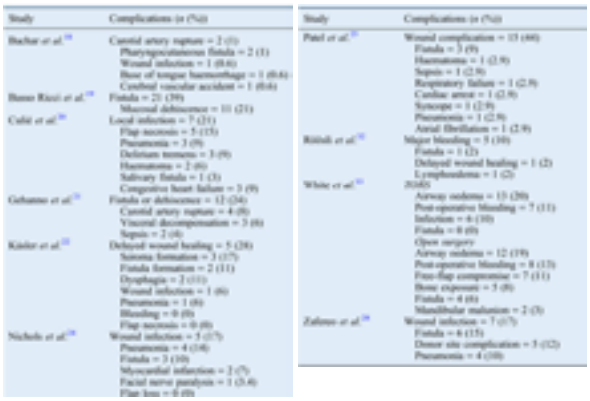
Overall survival following salvage surgery with or without adjuvant therapy



Disease-specific and recurrence-free survival following salvage surgery with or without adjuvant therapy



Post-operative complications



Prognostic factors for re-irradiation

- Only a minority of patients considered candidates
  – d/t acute and late toxicities (& pre-existing), limited benefits
- More attention along with the advent of RT techniques – IMRT & stereotactic RT
- No studies comparison between salvage surgery and re-RT
- Re-RT dose ≥60 Gy encompassing GTV up to a 5-mm margin
- Severe late complication rates of 20–40%
- 2-year OS rates of 17–62%
- Worse OS after re-RT d/t more pronounced proliferation of fibrous tissue and presence of RT-resistant tumor clones that survived initial chemo-RT

Prognostic factors with re-irradiation

- T and N stage
- HPV status
- Disease subsite (larynx, nasopharynx vs other)
- Disease-free interval
- Previous RT dose received by critical structure
- Treatment late toxicity
- Tumor bulk or tumor volume
- Salvage surgery feasible
- Age
- Performance status
- Comorbidities

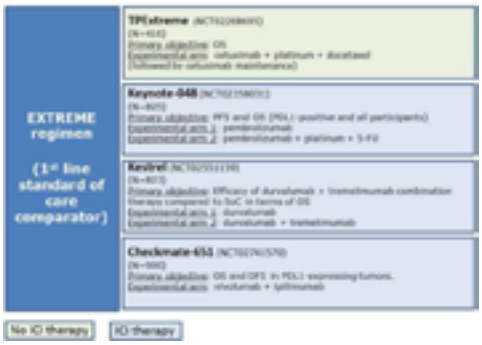
Systemic therapies – related prognostic factors

- Hypercalcemia
- Weight loss
- Performance status
- Response to chemotherapy
- Tumor differentiation
- Primary tumor site
- Previous RT
- Site of recurrence
- Time to first recurrence
- HPV status

Systemic therapies – choice of therapy

- Combination cytotoxic CTx – for good PS without serious comorbidity
- Cisplatin + 5-FU (or taxane) + cetuximab
- Platinum-based CTx + targeted therapy
- Addition of immunotherapy
- Monotherapy – for poor PS or significant comorbidity
  – cisplatin or carboplatin
- PD-1 inhibitor – Nivolumab, pembrolizumab, durvalumab

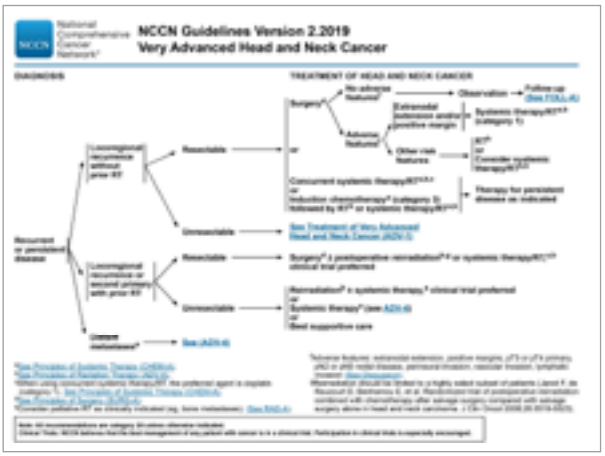
Cetuximab-Containing Combinations in Locally Advanced and Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

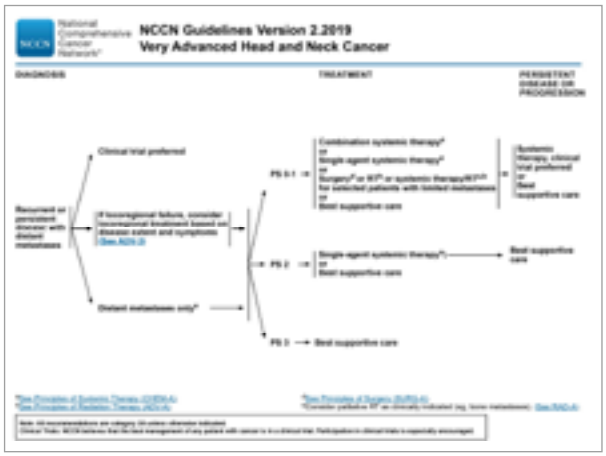


Taberna et al., Front Oncol 2019 May 20; 9: 383

Oligometastatic disease

- Oligometastasis in the lung
- Surgical metastatectomy – prolonged DFS, but other sites – limited benefits
- Other approaches to oligometastasis eradication – stereotactic body RT
- Role of adjuvant CRT following metastatectomy – No clinical trials conducted





J Clin Oncol 2019 Jul 10; 37(20: 1754–1774

Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline

Guideline Questions

Oropharynx

1. What are the hallmarks of a high-quality neck dissection in oropharynx squamous cell carcinoma (SCCOP)?
2. For patients with SCCOP, what features of clinical/radiographic nodal involvement would sway management away from surgery in favor of a nonoperative approach?
3. Under what circumstances should a patient with SCCOP undergo a neck dissection after definitive radiotherapy or chemoradiotherapy?

Treatment algorithm for management of the neck in patients with oropharyngeal SCC

J Clin Oncol 2019 Jul 10; 37(20: 1754–1774

Treatment algorithm for management of the neck in patients with oropharyngeal SCC

J Clin Oncol 2019 Jul 10; 37(20: 1754–1774

17th Head and Neck Workshop:
Oral cavity and Oropharyngeal cancer update

Salvage Strategies

be potentially curative in selected patients
require more research on oncological, functional, and QOL outcomes

Conclusions

Jong-Lyel Roh, MD, PhD
Department of Otolaryngology
Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine
Seoul, Republic of Korea

Thanks you for your attention

17th Head and Neck Workshop

Oral cavity and Oropharyngeal cancer update

인 쇄 | 2019년 7월 30일

발 행 | 2019년 8월 2일

발행처 | **성균관의대 삼성서울병원 이비인후과 두경부 · 갑상선센터 / 대한갑상선두경부외과학회**
06351 서울특별시 강남구 일원로 81
Tel: 02-3410-3579 / Fax: 02-3410-6987

편집처 | 도서출판 **아카데미아** 14057 경기도 안양시 동안구 시민대로 401 대륭테크노타운 15차 2003호
Tel: 031-389-8811 / Fax: 031-389-8817 / E-mail: books@academya.co.kr