

Treatment for Locoregionally Recurrent Head and Neck Cancers

Minsu Kwon 

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

국소 재발한 두경부암의 치료

권민수

울산대학교 의과대학 서울아산병원 이비인후과학교실

Received January 28, 2022

Accepted March 2, 2022

Address for correspondence

Minsu Kwon, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-

Head and Neck Surgery,

Asan Medical Center,

University of Ulsan

College of Medicine,

88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu,

Seoul 05505, Korea

Tel +82-2-3010-3710

Fax +82-2-489-2773

E-mail minsu014@hanmail.net

The locoregional recurrence rate after treatment of head and neck cancer (HNC) is known to be about 40%, and recurrence of cancer is the major factor directly related to the survival of patients. Recurrent HNC has different biological characteristics and tumor microenvironment from those of index cancer. And it subsequently exhibits pro-tumoral and treatment-resistant traits, which leads to difficulties in selecting salvage treatment and followed by dismal prognosis. Furthermore, since which salvage treatment can be selected and what the result of it will be determined by the prior treatment, there should be careful consideration in the initial therapeutic strategy. In this review, currently used treatment methods and results for locoregionally recurrent HNC are summarized, and considerations for each treatment based on the clinical and biomolecular characteristics of recurrent HNC are discussed. In addition, this review contains introductions of new therapeutic strategies including recent clinical trials and a perspective on the future direction for treatment of locoregionally recurrent HNC.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2022;65(3):133-42

Keywords Head and neck neoplasms; Neoplasm recurrence, local; Salvage therapy.

서론

두경부 편평상피세포암(squamous cell carcinoma) 환자의 예후와 생존은 원발 부위, 진단 시 병기 및 인유두종 바이러스(human papillomavirus) 상태 등에 따라 주로 결정된다.¹⁾ 초기 병기인 I, II기에 해당하는 경우는 5년 전체 생존율(overall survival)이 70%~90% 정도인 반면, III, IV기의 경우 생존율이 급격히 낮아지게 되는데, 진행된 후두암의 경우에는 5년 전체 생존율이 40% 정도로 알려져 있다.²⁾ 생존과 직결된 주요 인자는 암의 재발로서 두경부 편평상피세포암의

치료 후 국소 재발률(locregional recurrence rate)은 20%~57% 정도로 보고되어 있고, 이는 환자 생존율 감소에 있어 원격전이에 의한 것보다 훨씬 큰 비중과 영향을 차지한다고 알려져 있다.³⁻⁵⁾ 따라서 1990년대 말부터 원발 부위 병소의 근치적 절제 및 수술 후 항암방사선 동시요법(concurrent chemoradiotherapy) 등의 부가 치료를 통해 국소 재발을 줄이기 위한 노력이 이뤄졌었고, 그 결과 진행된 병기의 두경부 편평상피세포암에서도 5년 국소 재발률을 29%~31%로 낮출 수 있게 되었다.⁶⁻⁸⁾

두경부암의 치료 시에는 연하, 호흡 및 발성 등 두경부 영역의 해부학적 특성과 연관된 기능적 측면에 대한 고려가 이뤄져야 한다. 따라서 근치적 치료를 통해 재발율을 낮추는 것 외에도 치료에 따른 기능적 결손 및 부작용·후유증의 최

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

소화를 함께 유념해야 한다. 이와 같은 맥락에서, 현재 통용되고 있는 가이드라인에서는 구강암과 비인두암을 제외한 국소적으로 진행된 두경부 편평상피세포암에서 항암방사선 동시요법이 근치적 수술에 뒤지지 않는 국소 조절률(local control rate)과 함께 수술로 인한 기능손실 방지, 특히 후두 보존을 달성할 수 있는 방법으로써 권고되고 있다.⁹⁾ 또한 인유두종 바이러스 양성 구인두암의 경우 상대적으로 우월한 치료반응과 생존율을 보이고 있으며, 국소적으로 진행된 인유두종 바이러스 양성 구인두암에서도 로봇을 이용한 경구강 수술(transoral robotic surgery) 및 근치적 방사선·항암방사선 요법의 총 선량을 낮추는 단계적 축소 전략(de-escalation strategy)을 통해 치료에 따른 부작용을 최소화하고자 하는 시도들이 최근 계속되고 있다.^{10,11)}

원격전이가 동반된 재발암은 특수한 경우가 아니면 완치가 어렵다고 판단하여 항암제 등을 통한 전신의 고식적 치료를 시행한다.¹⁾ 한편으로, 국소 재발의 경우 병변의 범위를 고려하여 구제 치료(salvage treatment)를 통해 완치를 기대해 볼 수 있을 것인데, 초치료 시 이미 근치적 치료 목적의 방사선 용량이 조사된 부위의 국소 재발 시에는 구제 수술(salvage surgery) 외 완치를 기대할 수 있는 방법이 없는 것으로 통상적으로 알려져 있다. 하지만 방사선 조사가 된 부위의 구제 수술은 조직의 구축(contracture) 및 섬유화(fibrosis) 등으로 인한 기술적인 어려움이 존재할 뿐만 아니라 수술 후 합병증의 빈도 또한 높아지며 치료 성적 또한 좋지 않은 것으로 알려져 있다.^{12,13)} 따라서 재발 시 어떤 구제 치료를 선택할 수 있고 구제 치료의 결과가 어떨 것인지는 어떤 선행 치료를 선택했는지에 따라 결정될 것이기에 두경부암 환자의 초치료 결정에 있어 신중을 기해야 할 것이다. 또한 암 치료의 1차 목적은 질병의 완전 관해임을 명심해야 할 것이며, 환자 삶의 질에 과도한 초점을 두고 암 치료의 기본 원칙을 소홀히 하게 되면 재발의 위험이 높아질 수 있음을 유념해야 한다.

본 종설에서는 현재까지 통용되고 있는 국소 재발한 두경부암의 치료 방법 및 결과에 대해 정리하였고, 재발한 두경부암의 임상적·분자생물학적 특성을 바탕으로 한 각각의 치료 시 고려할 점에 대해 논의하고자 하였다. 또한 최근 진행 중인 임상 시험을 포함한 새로운 치료법들에 대한 소개와 재발한 두경부암의 치료 방향에 대한 관점을 제시하고자 하였다.

재발암의 특성 및 구제 치료 시 고려 사항

암의 재발·전이와 치료 내성(treatment resistance)에 대한 연구는 그간 별도의 분야로 다뤄져 왔다. 하지만 최근 생체 내

영상화(in vivo imaging) 및 시험관 내 오가노이드 배양(in vitro organotypic culture) 등 연구 기술의 발전을 통해 상기 두 기전이 항세포사멸사 과정(anti-apoptotic process), 세포 간 신호전달, 스트레스 반응, 대사 리프로그래밍(metabolic reprogramming) 등 많은 부분에서 상호 중첩되고 단계를 공유하는 것으로 밝혀져 있기에 재발에 대한 구제 치료 결정에 있어서 재발암의 병기와 절제 가능성 외에도 초치료에 대한 저항성 측면이 반드시 고려되어야 할 것이다.¹⁴⁾ 또한 재발한 종양의 특성 외에도 중요하게 살펴봐야 할 것은 초치료 후 환자의 상태이다. 초치료 후의 부작용, 환자의 전신 상태 및 흡연·알코올 지속 사용 여부 등이 구제 치료 방법의 선택과 치료 결과에 중대한 영향을 미치며, 환자의 치료에 대한 의지와 선호도 및 사회경제적 능력 또한 구제 치료의 결과를 결정하는 인자들로 고려되어야 한다.^{15,16)}

재발암의 특성

재발한 두경부암의 분자생물학적 특성에 대한 연구가 최근 많이 이뤄지고 있다. Hedberg 등¹⁷⁾은 재발한 두경부 편평상피세포암에서 환자의 혈액과 종양 조직에서 재발 전후 전장 엑솜 시퀀싱(whole-exome sequencing)을 통해 재발 전의 원발암과 유전적 차이를 확인하였는데, 원발 종양과는 달리 재발암의 경우 C17orf104, inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 3, discoidin domain receptor tyrosine kinase 2 (DDR2) 등의 유전자 변이가 관찰되었고, 특히 DDR2 변이가 있는 경우 SRC-family kinase 억제제인 dasatinib에 대한 치료 반응률이 높아 이를 재발한 두경부암 치료에 활용할 수 있을 것으로 보고하였다. de Roest 등¹⁸⁾은 항암방사선 동시요법 후 국소 재발한 두경부 편평상피세포암에서 전장 유전체 시퀀싱(whole-genome sequencing)을 통해 원발 종양과 비교 분석하였는데, 유전적 연관성이 있는 경우가 20%에 불과한 것으로 확인되어 원발암의 소수 클론이 재발에 관여하거나 치료 후 재발암의 유전적 특성이 상이해지는 것으로 해석하였다. 또한 기존 연구들에서와 같이 재발 전 종양의 덩어리 분석(bulk sequencing)을 통한 결과로 재발 후의 예후를 예측하거나, 재발암의 특성을 원발 종양을 통해 가늠하는 것은 문제가 될 수 있다고 주장하였다. 따라서, 재발암은 원발암과 상이한 분자생물학적 특성을 보이므로 재발 전 종양의 분석을 통한 구제 치료 결과를 예측하는 것은 주의가 필요하며, 초치료로 인한 종양의 형질 변화와 초치료에 대한 저항성을 구제 치료 방법의 선택에 있어서 반드시 고려해야 한다.

최근 항암면역치료(cancer immunotherapy)와 관련된 연구가 활발해지면서 종양 미세환경(tumor microenvironment)에 대한 관심도 함께 높아지고 있는데, 흥미로운 점은 종양이

존재하던 국소 환경이 치료에 의해서도 변하고 종양 친화적(pro-tumoral)인 환경으로 변모될 경우 암의 재발에 밀접한 영향을 미친다는 것이다. 예를 들면, 이온화 방사선 조사 시 종양 세포 및 종양 혈관 내피세포(endothelial cell)가 사멸하며 염증 반응이 유도되고, 이에 대한 반응으로 나타나는 혈관 내피세포의 integrin 활성화 등이 방사선 치료 저항성과 연관된다. 또한, 혈관 내피세포의 파괴로 유발된 저산소 환경은 저산소증 유도인자 1(hypoxia-inducible factor 1)과 혈관 내피생성인자(vascular endothelial growth factor) 등의 활성화 및 관련된 사이토카인(cytokine)의 발현 증가를 통해 다양한 종양 친화적이고 면역 억제적 형질의 면역세포와 종양 연관 섬유모세포(cancer-associated fibroblast)의 모집을 초래하고, 세포외기질(extracellular matrix)의 변형을 유발한다.^{19,20)} 그에 따라 방사선 치료를 받은 부위에서 재발한 암은 과도하게 축적된 세포외기질과 변형된 혈관 조직 등으로 인해 다른 치료에 대해서도 저항성을 가질 뿐만 아니라 구제 수술 시 어려움을 초래하게 된다. 수술에 의한 종양 미세환경의 변화도 치료 반응률과 재발에 결정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데, 수술 후 염증 사이토카인과 성장인자들의 분비 활성화는 불완전 절제로 인해 잔존해 있는 암세포나 잠복해 있던 치료 저항성 형질의 암세포 및 전이 틈새(metastatic niche)의 활성화에 영향을 미치고 이로 인해 수술 후 조기 재발·전이 등이 발생할 수 있다.^{21,22)}

구제 치료 시 고려해야 할 일반적 사항

앞서 언급한 재발암의 특성을 고려할 때, 재발한 종양의 병기와 함께 환자가 받은 이전 치료의 세부 사항과 이후의 경과를 확인하는 것이 중요할 것이다. 다시 말해, 환자가 이전 치료에서 경험한 치료 순응도, 독성 및 부작용을 식별하여 구제 치료에 따른 영향력을 예측할 수 있을 것이다. 또한 환자의 과거력, 병적 상태(morbidity) 및 일반적인 건강 상태 파악이 중요한데, 이는 환자가 추가 치료 또는 고식적 치료에 적합한지 여부를 결정하는 데 도움이 되기 때문이다. 환자가 현재 여전히 담배를 피우거나 과음하고 있는지 확인해야 하며, 환자의 일상생활 활동에 대한 사회력, 언어 및 이동 측면에서의 요구사항, 사회적 지원 구조는 환자의 관리에 필요할 수 있는 까다로운 치료에 대처하는 능력을 결정하는 데 중요할 것이다. 2016년 영국 국립 다학제 가이드라인에서 제시한 두경부 재발암의 구제 치료 결정에 있어 일반적으로 고려해야 할 사항들을 Table 1에 정리하였다.²³⁾

국소 재발 두경부암에 대한 치료 방법 및 결과

구제 수술

구제 수술이 재발한 두경부암의 완치를 기대할 수 있는 가장 효과적인 방법으로 알려져 있는데, 특히 인유두종 바이러스

Table 1. General consideration for salvage treatment in recurrent head and neck cancers

- What was the previous disease and what were the treatments given? A review of the extent and features of the previous disease including any poor prognostic features and involved margins is necessary. Furthermore, it is important to elucidate the details of the previous treatment including the levels of neck dissection, the radiotherapy fields and doses as well as ascertaining any geographic misses and the time since treatment.
- Is there any evidence of distant metastasis? This severely limits the possibility of cure and therefore affects the choice and aggressiveness of treatments to be offered.
- Is it a recurrence at the primary site or a second primary tumor? It is important to ascertain the extent and the size of the recurrence of the primary tumor. Recurrence of a previous tumor has a poorer outcome than a second primary. Furthermore, recurrences in the oropharynx have significantly poorer outcomes than those in the larynx.
- Is there recurrence in the neck? What are the extent and the size of the neck recurrence and is there any evidence of soft tissue extension or extracapsular nodal extension by physical examination and on imaging? The presence of extracapsular extension without the ability to give additional adjuvant treatment significantly reduces the chance of cure and survival.
- Is there evidence of involvement of the carotid arteries, brachial plexus, and prevertebral muscles? Involvement of these makes surgical resection unlikely and curative resection almost impossible.
- Can the recurrence be excised surgically with no gross tumor left behind?
- Are there complications and toxicity of previous treatment evident, including osteoradionecrosis or dysphagia? If there are, then the addition of further treatment may result in considerable toxicity and quality of life detriment.
- Is it possible to give radiotherapy and/or chemotherapy, taking into account previous treatment, resultant toxicities and time of last treatment?
- What are the potential functional deficits of the proposed treatment for the recurrence?
- What is the state of the patient's reserve, psychological state, general health and family and social support? These factors will be important to consider if the patient is fit and able to undergo further treatment.

스 양성이며 구제 수술 후 부가치료가 가능할 경우 가장 좋은 예후를 기대할 수 있다.²⁴⁾ 구제 수술의 원칙은 육안적으로 종양이 남지 않고 안전 절제연(safe margin)을 확보할 수 있도록 광범위하게 절제하는 것이다. 이러한 광범위 절제 시 해부학적·기능적 결손에 따른 재건술이 필연적일 것이나, 앞서 살펴본 것과 같은 재발암 부위 미세환경의 특성으로 인해 이 식편의 생착 실패 및 수술 후 합병증 발생 위험이 높아 수술 집도의에게 많은 고민을 야기한다.

Weber 등²⁵⁾은 후두 보존 치료(laryngeal preserving treatment) 후 재발한 후두암에서 후두 전적출술(total laryngectomy)을 시행한 경우 합병증 발생률이 59%에 달하고 주요 합병증 발생 위험도 19%에 달한다고 보고하였다. 특히 방사선 치료 후 재발한 후두암에서는 구제 수술 후 인두피부 누공(pharyngocutaneous fistula)이 가장 우려스러운 주요 합병증인데, 방사선 단독 치료 후 15%, 항암방사선 치료를 받은 경우 30%까지 발생 위험이 높아진다고 알려져 있다.²⁶⁾ 보다 근본적인 문제는 근치적 방사선 치료 후 재발한 두경부암에서 구제 수술의 시도가 가능한 경우가 23% 내외에 불과하다는 것인데, 대부분 재발 시 수술이 불가능하게 진행된 병기이거나 환자의 전신 상태가 나빠 수술을 받기에 부적합하기 때문이다.^{27,28)} 2019년 Elbers 등²⁹⁾은 방사선 치료 후 재발한 진행된 두경부암에서 구제 수술 후 결과에 대해 메타분석을 시행하였는데, 수술 후 절제연 양성인 경우가 32%, 그로 인해 재수술이 진행된 경우가 17%였다고 하였다. 합병증의 경우 누공이 33%, 수술부위 감염이 24%, 피판 실패가 3% 정도라고 보고하였으며, 5년 생존율은 약 37%, 치료에 의한 사망도 1%에서 확인되었는데, 재발암의 원발 부위에 따른 생존율은 예상과는 달리 유의한 차이를 보이지 않는다고 보고하였다.

구제 수술 후 예후에 영향을 미치는 인자에 대해서는 인유두종 바이러스 양성 구인두암을 제외한 경우 절제연 양성(positive margin), 림프절 피막외 침습(extranodal extension), 수술 후 합병증이 발생한 경우 재재발(re-recurrence)의 위험이 높고 생존율이 낮아진다.³⁰⁾ 수술 후 합병증은 재원 기간의 증가와 식이 제한 등에 따른 전신상태의 악화 및 여러 병적 상태를 유발하여 부가 치료의 시기를 지연시키고 암 발생 억제적인 면역환경을 조성하기가 어렵게 만든다. 따라서 구제 수술 후 예후를 향상시키기 위해선 수술 후 합병증을 최소화하기 위한 노력이 필요할 것이다. 2016년 영국 국립 다학제 가이드라인에서는 후두 구제 수술 시 Montgomery 튜브 등을 이용한 타액 우회로(salivary bypass) 형성을 통해 인두 피부 누공 발생을 위험을 줄여야 한다고 주장하였다. 또한 신생인두부(neopharynx) 문합 시 봉합부의 장력이 최소화되도록 해야 하고, 삼분기(three-point junction) 형성을 가급

적 피해야 하며, 결손이 커 재건이 필요할 경우에는 유리 피판(free flap)이나 대흉근 피판(pectoralis major myocutaneous flap) 등 혈관경이 있는 피판을 최대한 사용하도록 권고하였다.²³⁾

방사선 재치료(Re-irradiation)

방사선 조사를 받은 부위에 발생한 국소 재발암이나 이차 원발암(second primary cancer)은 구제 수술이 가능한 경우가 실제 흔치 않고, 방사선 재조사의 경우 치료 저항성과 부작용을 우려하여 고식적인 항암 치료가 이뤄지는 경우가 많다. 또한 방사선 재치료 시 환자 생존율 개선이 전신적 항암 치료에 비해 치료 효과 우위가 미약하다고 알려져 있고, 치료에 따른 독성과 부작용이 이점을 능가하는지에 대한 의문도 지속적으로 제기되었다.³¹⁾ 하지만 최대 치료 용량의 방사선 재조사 시 효과적인 국소 관해와 장기 생존율 향상을 일부 환자에서 보인다는 보고가 있으므로 재발암의 특성 및 환자의 상태, 초기 방사선 치료 후 부작용 및 경과된 시간 등의 인자들을 고려하여 방사선 재치료 대상을 잘 선별하는 것이 필요할 것이다.³²⁾

Cacicedo 등³¹⁾은 재발한 두경부암에서 방사선 재치료의 이상적인 적용 대상과 고려사항을 정리하여 보고하였다(Table 2). 즉, 환자가 이전 방사선 치료 시 위중한 부작용이 없었고 전신 상태의 심각한 위약이 없어야 한다. 그리고 이전 방사선 조사 시점으로부터 최소 6개월 이상(가능한 1년 이상) 경과하고, 재발암의 총 부피가 가급적 30 cm³ 미만으로 작아야 치료 효율이 좋다. 또한 원발 부위가 후두나 비인두인 경우가 다른 부위, 특히 하인두 부위일 때보다 치료 효과가 좋을 것으로 예상되며, 세기조절 방사선 치료(intensity-modulated radiotherapy)나 체부 정위 방사선 치료(stereotactic body radiotherapy)가 부작용과 후유증을 줄일 수 있는 방법이라고 하였다. Dionisi 등³³⁾은 재발한 두경부암에서 방사선 재치료 시 부작용에 대한 고찰을 시행하였고, 방사선 재조사가 이뤄지는 각 장기별 위험도(organ-at-risk)를 분석하였다. 방사선 재조사 시 미국 방사선종양학 임상 연구회(Radiation Therapy Oncology Group)에서 분류한 방사선 치료 후 부작용 등급 중 G3 이상의 심각한 급성·만성 부작용의 빈도는 각각 32%와 29.3%에서 확인되었는데, 이 중 방사선 괴사(radionecrosis)가 가장 흔한 부작용이었으며, 경동맥 파열 또한 4.1%에서 확인되었다. 따라서 방사선 조사 부위가 경동맥, 측두엽, 하악골 등이 포함될 경우 총 조사선량을 낮추고 분할 횟수를 조정하여 심각한 부작용이 발생하지 않도록 예방해야 한다고 주장하였다.

치료 효용성 측면에서 보면, 두경부 영역의 재발암 또는 이

Table 2. Ideal candidate/major considerations of re-irradiation

- There were no severe sequelae in previous radiation treatments and no significant medical comorbidities.
- PET-CT is suggested for accurate staging.
- Patients undergoing previous surgery have better prognoses.
- Re-irradiation with an interval of at least 6 months after the previous course of radiation has been described. However, a longer interval is preferred (≥ 1 year).
- Regarding tumor size, small volumes are preferable ($< 30 \text{ cm}^3$). Re-irradiation of bulky tumors must be very cautiously evaluated ($> 60 \text{ cm}^3$).
- True second primary tumors have better prognoses than recurrences.
- Tumors arising in the nasopharynx and larynx are good candidates, compared to other tumor locations (hypopharynx).
- Perform an exhaustive analysis of the previous treatment portals and dose distribution. Patients with previous doses (in the recurrence area) $\leq 50 \text{ Gy}$ are preferable (higher risk if $\geq 60\text{--}70 \text{ Gy}$).
- The clinical target volume is confined to the GTV plus a margin.
- Doses of $\geq 60 \text{ Gy}$ (approximately) are recommended to achieve greater local control.
- Spinal cord: do not exceed 50 Gy (total accumulative dose) whenever possible.
- No cases of myelopathy have been reported for cumulative doses $\leq 60 \text{ Gy}$ in 2 Gy equivalent doses (i.e., a BED of 120 Gy₂).
- Brachytherapy is an interesting option for small recurrences in the oral cavity and oropharynx. Additionally, it is recommended in some cases of neck recurrence.
- IMRT or SBRT techniques are preferable for reducing treatment-related toxicity (alone or in combination with chemotherapy or cetuximab).
- Decisions about treatment should always been considered by a multidisciplinary team.
- Evaluate the possibility of including the patient in a trial.

PET-CT, positron emission tomography-computed tomography; GTV, gross target volume; BED, biologically effective dose; IMRT, intensity-modulated radiotherapy; SBRT, stereotactic body radiotherapy

차 원발암에서 기존의 2차원적인 외부방사선 조사(2-dimensional external beam radiation)를 이용한 방사선 재치료의 경우 항암방사선 동시요법을 시행했음에도 불구하고 2년 국소 조절률이 23% 정도에 불과했고, G3 이상의 심각한 부작용도 38.2%에서 확인되었다.³⁴⁻³⁶⁾ 하지만, 동일 대상 환자에서 세기조절 방사선 치료의 결과를 메타 분석과 체계적 고찰을 통해 살펴본 최근 연구에 따르면, 2년 국소 조절률과 전체 생존율이 각각 52%와 46% 정도로 나타났으며, 구제 수술 후 방사선 재치료 시 2년 국소 조절률이 58.5%로 높아진다고 하였다. 그리고 G3 이상의 심각한 부작용은 26% 정도에서 확인되어 방사선 재치료 시 세기조절 방사선 치료를 사용할 경우 우월한 치료 효과 및 적은 부작용을 얻을 수 있다고 보고하였다.³⁷⁾ 또한 같은 연구진이 체부 정위 방사선 치료를 이용한 방사선 재치료 결과를 살펴본 바에 따르면, 평균적으로 30 Gy 용량과 5분할 조사를 했을 때 반응평가에서 완전 관해(complete response)가 31.3%, 2년 국소 조절률은 47.3%로 나타났고, G3 이상 심각한 부작용은 9.6%로 확인되어 구제 수술의 적용이 되지 않는 환자에서 정위 방사선 치료가 적극적으로 활용될 수 있을 것으로 예상하였다.³⁸⁾

엑스선을 이용한 기존의 방사선 치료 외에 최근 수소, 탄소, 붕소 등의 이온을 이용한 입자 치료(particle therapy)가 개발 및 상용화되어 있는데, 이들은 기존 엑스선에 비해 암조

직에 집중하여 고용량 조사가 가능하고 암세포 특이적 살상 능력이 높으며 주변 정상 세포에 미치는 영향을 최소화할 수 있다고 알려져 기존 방사선 치료 후 재발한 암에 대해 많은 적용 시도가 이뤄지고 있다.³⁹⁾ 수소 이온을 이용한 양성자 치료(proton therapy)의 경우 재발한 두경부암에 적용 시 1년 국소 조절률이 52.6%–68.4%였고, G3 이상 부작용 빈도는 3.3%–16.7%였다.^{40,41)} 탄소 중입자 치료(carbon-ion therapy)의 경우 1년 국소 조절률이 60%–84.9%였고, G3 이상 부작용은 7.1%–14.5%에서 관찰되는 것으로 보고되었다.^{42,43)} 따라서, 입자 치료의 경우 엑스선에 비해 비교적 우수한 국소 조절률과 낮은 부작용 위험을 나타내고 있으나, 아직 보고된 연구가 많지 않고 연구 설계 등에 있어서 동일한 비교가 어려운 부분이 있기에 향후 추가적인 대규모 연구를 통해 결과를 입증할 필요가 있어 보인다.

전신 요법(Systemic therapy)

수술이 불가능한 두경부 재발암의 경우 앞서 살펴본 방사선 재치료나 새로 개발된 임상 시험들이 적용될 수 있으나 실제 임상에서는 전신적인 항암제의 적용이 여전히 많은 비중을 차지하고 있다. 이전 보고된 전향적 무작위 비교 대조 연구들에 의하면, 국소 재발 또는 전이를 동반한 두경부암에서 전신 항암제 투여 시 객관적 치료 반응률(objective response

rate)은 10%–35%, 생존 기간 증가는 5–9개월로 다소 비관적인 결과가 확인되었다.⁴⁴⁾ 하지만 대부분의 관련 연구가 국소 재발암과 전신 전이가 일어난 환자를 구분하지 않고 분석을 했고, 국소 재발암에만 국한하여 항암제의 단독 효과를 본 연구는 전무하기에 결과 해석에 주의가 필요할 것이다. 한편으로, 항암제의 경우 혈관을 통해 약물 전달이 이뤄지고 전신을 거쳐 표적 병변에 도달해야 하는데, 재발암의 경우 종양과 주변 환경 내 혈관이 암친화적으로 구조적·기능적 형질 변환이 이뤄져 있어 투여된 전신 항암제가 암 조직 내로 전달이 제대로 이뤄지는 것인지에 대한 의문이 존재한다.⁴⁵⁾ 따라서 최근에는 암 조직 내 혈관을 표적으로 하는 치료제를 병용하여 항암제의 전달 효율 상승을 통해 치료 효과를 높이고자 하는 방법이 시도되고 있다.⁴⁶⁾

2020년 유럽에서 시행된 다국적·다기관 연구에 따르면, 두경부 재발암에서 가장 보편적으로 사용되는 항암요법은 platinum을 기반으로 한 조합으로써 platinum + 5-fluorouracil (5-FU) (26%), cetuximab + platinum ± 5-FU (22%), taxane + platinum ± 5-FU (16%) 순으로 확인되었다.⁴⁷⁾ Platinum계 항암제 중 두경부암에서는 cisplatin이 가장 많이 사용되는 약물이며, 5-FU 또는 taxane 계열 약물인 paclitaxel/docetaxel과의 병용을 통해 치료 효능을 높이고 저항성을 줄이는 전략을 기본으로 하고 있다.⁴⁸⁾ Cetuximab은 표피성장인자수용체(epidermal growth factor receptor)에 대한 길항적 재조합 항체로서 진행된 두경부 편평상피세포암에서 표피성장인자수용체 발현이 높다는 것과 치료저항성과 관련된다는 점에 착안하여 두경부 재발암의 치료, 특히 platinum과의 병용치료제로 활발히 적용되어 왔다.^{49,50)} 그 외에도 다양한 항암제와 표적치료제가 재발한 두경부암에서 시도되고 있으나 아직 임상 진로지침에 적용할 만한 효능과 안전성이 확립된 신약은 없는 상태이다.

미국 종합 암네트워크(National Comprehensive Cancer Network) 가이드라인에서는 절제 불가능한 국소 재발한 두경부암에서 환자의 수행 상태(performance status)에 따라 병합 또는 단독 전신 요법을 권고하고 있다. 1차 치료제로서 현재 pembrolizumab + platinum + 5-FU의 조합이 가장 추천되고 있으며, cetuximab + platinum + 5-FU 또는 pembrolizumab 단독 투여(PD-L1 발현을 나타내는 combined positive score ≥ 20 일 경우) 또한 1차 치료 요법으로 추천하고 있다. Platinum 계열의 항암제에 반응을 보이지 않는 재발암에서는 2차 치료제로서 nivolumab과 pembrolizumab 단독 투여가 가장 권고되는 방법이다.⁹⁾ Nivolumab과 pembrolizumab은 programmed death receptor 1 (PD-1)에 대한 항체로서 세포독성 T세포(cytotoxic T cell)의 공격을 회

피하기 위해 암세포에 과발현 되어 있는 PD-L1과 면역세포의 PD-1의 결합을 방해하여 항암면역 반응 및 암세포 사멸을 유도하는 면역관문 차단제(immune checkpoint inhibitors)이다. 재발한 두경부암에서도 각각의 약물이 기존 항암제 대비 환자의 전체 생존율을 향상시키고, 기존 항암제와 병용 시 무진행 생존율(progression-free survival)도 높이는 것으로 확인되어 항암면역 치료제가 현재 새로운 패러다임을 구성하고 있다.⁵¹⁻⁵³⁾ 하지만 재발한 두경부암에서 면역관문 차단제의 단독 투여 시 객관적 치료 반응률은 15%–20%에 불과하고, 치료 반응을 예측할 수 있는 표지자가 명확치 않아 이에 대한 후속 연구 및 치료 효능을 개선할 수 있는 연구가 필요할 것이다.²²⁾

기타 치료

원격 전이가 없는 국소 재발암의 경우 직관적으로 볼 때 국소 치료를 통한 암 조절이 일차적 목표일 것이다. 구제 치료 중 수술과 방사선 재치료는 앞서 살펴본 바와 같이 실제 적용이 어려운 경우가 많고, 전신 요법은 다른 장기와 정상 조직에 대한 부작용 우려가 크기에 새로운 국소 치료 방법에 대한 개발이 중요할 것이다. 특히, 국소 재발한 두경부암의 경우 해부학적 특성상 병변에 대한 근접치료(brachytherapy) 또는 제자리 치료(in-situ treatment)가 가능하기에 관련된 치료 방법의 개발과 연구가 활발히 이뤄져 왔다.

근접치료는 근접방사선 치료와 동일한 개념의 용어로서 방사선 발생 장치나 동위원소를 체표면이나 체내에 위치시켜 한정된 부위에 방사선을 조사하는 방법이며, 임상에서는 자궁암, 폐암, 전립선암 등에 주로 활용되고 있다. 외부 방사선 조사에 비해 병변에 특정한 고선량 조사가 가능하고 주변 정상조직에 미치는 피폭 부작용을 최소화할 수 있는 장점이 있다. 2018년 Rodin 등⁵⁴⁾의 체계적 고찰 연구에 따르면, 재발한 두경부암에서 iridium-192나 iodine-125를 활용한 근접치료만을 시행한 경우 2년 국소 조절률이 27.5%–50%, 2년 전체 생존율이 18%–35%였고, G3 이상 부작용 빈도는 5%–35%였다. 한편으로, 수술 후 부가치료로 근접치료를 시행했을 경우 2년 국소 조절률은 23%–67%, 2년 전체 생존율이 38%–78%까지 향상되는 것으로 나타나 구제 수술 후 부가치료로 근접치료의 활용 가능성을 제시하였다. 하지만 기술적 어려움과 의료진의 피폭 위험 등의 제한이 있고, 잘 설계된 전향적 비교대조 연구의 부재로 인해 두경부암에서는 아직 활발히 사용되고 있진 않은 실정이다.

제자리 치료 중 가장 널리 알려진 방법은 빛을 이용한 것으로, 특정 파장의 빛을 조사할 때 반응하는 광과민제(photosensitizer)의 작용 기전에 따라 활성산소(reactive oxygen

species) 발생을 통한 광역학 치료(photodynamic therapy)와 진동에 의한 발열을 활용한 광발열 치료(photothermal therapy)로 분류된다. 재발한 두경부암에서 구제 치료로 광역학 치료를 활용한 전향적 임상시험은 현재까지 하나만 보고되어 있는데, 2004년 Lou 등⁵⁵⁾은 다른 치료에 불응하는 45명의 재발한 두경부암 환자에서 광과민제인 meso-tetrahydroxyphenyl chlorin을 투여한 후 652 nm 파장의 다이오드 레이저를 조사하였는데, 9명(20%)의 환자에서 완전 관해, 24명(53.3%)의 환자에서 암과 관련된 증상의 개선을 보고하였다. 하지만 광범위한 부위에 발생한 종양은 광과민제의 분포 제한과 빛의 투과율 감소로 인해 치료 효능이 떨어지고, 광과민제에 대한 알러지 반응과 정상조직의 손상 위험으로 인해 광과민제의 체외 배출이 완료될 시점까지 환자가 암실에 있어야 한다는 등의 제약이 크다. 따라서 현재 두경부 영역에서 광역학 치료는 주로 구강 백반증(oral leukoplakia) 등 전암성 병변(premalignant lesion)의 치료나 구제 수술 후 절제연 양성 시 부가치료 등에 활용되고 있다.⁵⁶⁾ 그런데 최근에는 광역학 치료가 암세포에 대한 면역학적 세포사멸(immunogenic cell death) 유도 효과를 나타낸다고 알려져 항암면역 치료제로서의 활용 가능성이 부각되고 있으므로 향후 관련 연구에 주목해볼 필요가 있겠다.^{57,58)} 광발열 치료의 경우 두경부암에서는 아직 전임상 기초 실험 수준의 연구들만 보고되어 있어 이에 관련된 설명은 생략하도록 하겠다.

2022년 1월 현재 미국 임상시험처(ClinicalTrials.gov)에 등록되어 국소 재발한 두경부암과 관련하여 진행 중인 연구 일부를 Table 3에 정리하였다. 주요 내용은 앞서 살펴본 광역학 치료, 항암면역 치료, 온열 치료(hyperthermal therapy) 등과 기존 항암제 및 방사선 치료의 조합을 통해 환자 생존율 개선과 부작용을 최소화하고자 하는 것이다. 현재 진행 중인 이 연구들의 결과를 향후 주목해 볼 필요가 있겠다. 그 외에도 재발한 두경부암 치료에서 다양한 신약을 통한 임상 연구들도 있으나, 원격 전이암을 포함하거나 다른 고형 종양을 포괄하여 진행되는 바구니형 임상시험(basket trial)들이기에 추가적인 설명은 생략하도록 하겠다.

결론

재발한 두경부암은 분자생물학적 특성과 종양 주변 미세 환경이 초기암과 많이 다르고 종양 친화적이고 치료 저항성의 형질을 나타내게 되는데, 이는 구제 치료 선택의 어려움을 야기한다. 어떤 구제 치료를 선택할 수 있고 구제 치료의 결과가 어떤 것인지는 어떤 선행 치료를 선택했는지에 따라 결정될 것이기에, 두경부암 환자의 초치료 결정에 있어 보다 신중을 기해야 할 것이다. 국소 재발한 두경부암에서 구제 수술은 현재까지도 가장 효과적인 치료 방법으로 알려져 있는데, 수술 전 면밀한 환자 상태 확인을 통해 신중히 대상을 결정

Table 3. Ongoing clinical trials for treatment of locoregionally recurrent head and neck cancer

NCT No.	Title	Experimental arm	Primary outcome	Secondary outcome
NCT02567383	A phase II clinical trial evaluating the safety and efficacy of combination of hyperthermia and concurrent chemoradiotherapy (CCRT) for recurrent head and neck cancer	Hyperthermia (Termotron RF-8), radiation, cisplatin, taxotere	Tumor response rate	Adverse events
NCT03727061	A randomized, multi-center phase 2 trial with a phase 1 safety run-in: Porfimer sodium mediated interstitial photodynamic therapy and standard of care (SoC) therapy versus soc therapy alone for the treatment of patients with locally advanced or recurrent head and neck cancer	Interstitial photodynamic therapy, porfimer sodium, standard of care chemotherapy	Objective target tumor response rate	Adverse events
NCT02289209	A phase II trial of reirradiation combined with open label pembrolizumab in patients with locoregional inoperable recurrence or second primary squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN)	Re-irradiation, pembrolizumab	Progression-free survival	Overall response rate, overall survival, quality of life
NCT04290546	A phase 1 trial of CTLA-4 inhibition in combination with memory-like natural killer (NK) cell immune cell therapy in advanced head & neck cancer	Cytokine-induced memory-like natural killer cell, interleukin-15 superagonist, ipilimumab	Not available	Not available

해야 하고, 수술 후 합병증과 병적 상태 발생 위험이 높을 수 있음을 유념하며, 이를 최소화하기 위한 노력을 기울여야 한다. 방사선 재치료의 경우 국소 조절률과 생존을 측면에서 다소 비관적인 결과가 이전 보고되었으나, 최근 개발된 다양한 방사선 치료 기법과 입자 치료 등을 통해 치료 효율을 높이고 부작용 또한 최소화할 수 있는 것으로 알려져 이에 대한 보다 적극적인 관심과 적용 시도가 필요할 것이다. 기존 세포 독성 항암제들은 국소 재발한 두경부암에서 완화 치료의 제한적 용도로 주로 사용되어 왔으나, 최근 개발된 다양한 표적 치료제와 항암면역 치료제의 도입으로 점차 전신 요법이 근치적 치료제로서 활용 가능성이 타진되고 있다. 또한 방사선 치료 등의 다른 국소 근치적 치료와 전신 요법을 병용하여 국소 재발한 두경부암에서도 높은 국소 조절률과 생존을 개선을 기대할 수 있을 것으로 예상되며, 기타 새로운 치료법들의 개발과 활용에도 노력을 기울임으로써 재발한 두경부암 환자의 예후 향상을 도모해야 할 것이다.

Acknowledgments

This work is supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Ministry of Science and ICT (2020R1C1C1003539) of Korea.

ORCID

Minsu Kwon <https://orcid.org/0000-0003-0772-0708>

REFERENCES

- 1) Mody MD, Rocco JW, Yom SS, Haddad RI, Saba NF. Head and neck cancer. *Lancet* 2021;398(10318):2289-99.
- 2) Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and demographics of the head and neck cancer population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2018;30(4):381-95.
- 3) Pernot M, Malissard L, Hoffstetter S, Luporsi E, Peiffert D, Aletti P, et al. The study of tumoral, radiobiological, and general health factors that influence results and complications in a series of 448 oral tongue carcinomas treated exclusively by irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(4):673-9.
- 4) Calais G, Bardet E, Sire C, Alfonsi M, Bourhis J, Rhein B, et al. Radiotherapy with concomitant weekly docetaxel for stages III/IV oropharynx carcinoma. Results of the 98-02 GORTEC phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):161-6.
- 5) Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sakhmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for research and treatment of cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(13):890-9.
- 6) Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350(19):1937-44.
- 7) Bernier J, Dommange C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350(19):1945-52.
- 8) Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J,

- Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005;27(10):843-50.
- 9) National Comprehensive Cancer Network. Head and neck cancers. NCCN guidelines version 1.2022. [cited 2022 Jan 12]. Available from: URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437>.
- 10) Rosenberg AJ, Vokes EE. Optimizing treatment de-escalation in head and neck cancer: Current and future perspectives. *Oncologist* 2021;26(1):40-8.
- 11) Golusinski P, Corry J, Poorten VV, Simo R, Sjögren E, Mäkitie A, et al. De-escalation studies in HPV-positive oropharyngeal cancer: How should we proceed? *Oral Oncol* 2021;123:105620.
- 12) Zenga J, Gross J, Fowler S, Chen J, Vila P, Richmon JD, et al. Salvage of recurrence after surgery and adjuvant therapy: A systematic review. *Am J Otolaryngol* 2018;39(2):223-7.
- 13) Kwon D, Genden EM, de Bree R, Rodrigo JP, Rinaldo A, Sanabria A, et al. Overcoming wound complications in head and neck salvage surgery. *Auris Nasus Larynx* 2018;45(6):1135-42.
- 14) Weiss F, Lauffenburger D, Friedl P. Towards targeting of shared mechanisms of cancer metastasis and therapy resistance. *Nat Rev Cancer* 2022;22(3):157-73.
- 15) Fisher MD, Fernandes AW, Olufade TO, Miller PJ, Walker MS, Fenton M. Effectiveness outcomes in patients with recurrent or refractory head and neck cancers: Retrospective analysis of data from a community oncology database. *Clin Ther* 2018;40(9):1522-37.
- 16) Fisher MD, Fernandes AW, Olufade TO, Miller PJ, Walker MS, Fenton M. Patient characteristics and costs in recurrent or refractory head and neck cancer: Retrospective analysis of a community oncology database. *Clin Ther* 2018;40(4):562-73.
- 17) Hedberg ML, Goh G, Chiosea SI, Bauman JE, Freilino ML, Zeng Y, et al. Genetic landscape of metastatic and recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Invest* 2016;126(1):169-80.
- 18) de Roest RH, Mes SW, Poell JB, Brink A, van de Wiel MA, Bloemena E, et al. Molecular characterization of locally relapsed head and neck cancer after concomitant chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2019;25(23):7256-65.
- 19) Barker HE, Paget JT, Khan AA, Harrington KJ. The tumour microenvironment after radiotherapy: Mechanisms of resistance and recurrence. *Nat Rev Cancer* 2015;15(7):409-25.
- 20) Watermann C, Pasternack H, Idel C, Ribbat-Idel J, Brägelmann J, Kuppler P, et al. Recurrent HNSCC harbor an immunosuppressive tumor immune microenvironment suggesting successful tumor immune evasion. *Clin Cancer Res* 2021;27(2):632-44.
- 21) Matzner P, Sandbank E, Neeman E, Zmora O, Gottumukkala V, Ben-Eliyahu S. Harnessing cancer immunotherapy during the unexploited immediate perioperative period. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(5):313-26.
- 22) Kwon M, Jung H, Nam GH, Kim IS. The right timing, right combination, right sequence, and right delivery for cancer immunotherapy. *J Control Release* 2021;331:321-34.
- 23) Mehanna H, Kong A, Ahmed SK. Recurrent head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130(S2):S181-90.
- 24) Jayaram SC, Muzaffar SJ, Ahmed I, Dhanda J, Paleri V, Mehanna H. Efficacy, outcomes, and complication rates of different surgical and nonsurgical treatment modalities for recurrent/residual oropharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2016;38(12):1855-61.
- 25) Weber RS, Berkey BA, Forastiere A, Cooper J, Maor M, Goepfert H, et al. Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy: The Radiation Therapy Oncology Group trial

- 91-11. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(1):44-9.
- 26) Hasan Z, Dwivedi RC, Gunaratne DA, Virk SA, Palme CE, Riffat F. Systematic review and meta-analysis of the complications of salvage total laryngectomy. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(1):42-51.
- 27) Taussky D, Dulguerov P, Allal AS. Salvage surgery after radical accelerated radiotherapy with concomitant boost technique for head and neck carcinomas. *Head Neck* 2005;27(3):182-6.
- 28) Temam S, Pape E, Janot F, Wibault P, Julieron M, Lusinchi A, et al. Salvage surgery after failure of very accelerated radiotherapy in advanced head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(4):1078-83.
- 29) Elbers JBW, Veldhuis LI, Bhairosing PA, Smeele LE, Jóźwiak K, van den Brekel MWM, et al. Salvage surgery for advanced stage head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276(3):647-55.
- 30) Hamoir M, Schmitz S, Suarez C, Strojan P, Hutcheson KA, Rodrigo JP, et al. The current role of salvage surgery in recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel)* 2018; 10(8):267.
- 31) Cacicedo J, Navarro A, Alongi F, Gómez de Iturriaga A, Del Hoyo O, Boveda E, et al. The role of re-irradiation of secondary and recurrent head and neck carcinomas. Is it a potentially curative treatment? A practical approach. *Cancer Treat Rev* 2014;40(1):178-89.
- 32) Lee N, Chan K, Bekelman JE, Zhung J, Mechalakos J, Narayana A, et al. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(3):731-40.
- 33) Dionisi F, Fiorica F, D'Angelo E, Maddalo M, Giacomelli I, Tornari E, et al. Organs at risk's tolerance and dose limits for head and neck cancer re-irradiation: A literature review. *Oral Oncol* 2019;98:35-47.
- 34) Haraf DJ, Weichselbaum RR, Vokes EE. Re-irradiation with concomitant chemotherapy of unresectable recurrent head and neck cancer: A potentially curable disease. *Ann Oncol* 1996;7(9):913-8.
- 35) De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: Experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3556-62.
- 36) Langendijk JA, Kasperts N, Leemans CR, Doornaert P, Slotman BJ. A phase II study of primary reirradiation in squamous cell carcinoma of head and neck. *Radiation Oncol* 2006;78(3):306-12.
- 37) Lee J, Shin IS, Kim WC, Yoon WS, Koom WS, Rim CH. Reirradiation with intensity-modulated radiation therapy for recurrent or secondary head and neck cancer: Meta-analysis and systematic review. *Head Neck* 2020;42(9):2473-85.
- 38) Lee J, Kim WC, Yoon WS, Koom WS, Rim CH. Reirradiation using stereotactic body radiotherapy in the management of recurrent or second primary head and neck cancer: A meta-analysis and systematic review. *Oral Oncol* 2020;107:104757.
- 39) Svajdova M, Dubinsky P, Kazda T. Radical external beam re-irradiation in the treatment of recurrent head and neck cancer: Critical review. *Head Neck* 2021;43(1):354-66.
- 40) Phan J, Sio TT, Nguyen TP, Takiar V, Gunn GB, Garden AS, et al. Reirradiation of head and neck cancers with proton therapy: Outcomes and analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(1):30-41.
- 41) Gordon K, Gulidov I, Semenov A, Golovanova O, Koryakin S, Makeenkova T, et al. Proton re-irradiation of unresectable recurrent head and neck cancers. *Rep Pract Oncol Radiother* 2021;26(2):203-10.
- 42) Gao J, Hu J, Guan X, Yang J, Hu W, Kong L, et al. Salvage carbon-ion radiation therapy for locoregionally recurrent head and neck malignancies. *Sci Rep* 2019;9(1):4259.
- 43) Held T, Windisch P, Akbaba S, Lang K, El Shafie R, Bernhardt D, et al. Carbon ion reirradiation for recurrent head and neck cancer: A single-institutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105(4):803-11.
- 44) Wong SJ, Machtay M, Li Y. Locally recurrent, previously irradiated head and neck cancer: Concurrent re-irradiation and chemotherapy, or chemotherapy alone? *J Clin Oncol* 2006;24(17):2653-8.
- 45) Dewhirst MW, Secomb TW. Transport of drugs from blood vessels to tumour tissue. *Nat Rev Cancer* 2017;17(12):738-50.
- 46) Hao Z, Wang P. Lenvatinib in management of solid tumors. *Oncologist* 2020;25(2):e302-10.
- 47) Grünwald V, Chirovsky D, Cheung WY, Bertolini F, Ahn MJ, Yang MH, et al. Global treatment patterns and outcomes among patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results of the GLANCE H&N study. *Oral Oncol* 2020;102:104526.
- 48) Guidi A, Codecà C, Ferrari D. Chemotherapy and immunotherapy for recurrent and metastatic head and neck cancer: A systematic review. *Med Oncol* 2018;35(3):37.
- 49) Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweck A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116-27.
- 50) Mesia R, Rivera F, Kaweck A, Rottey S, Hitt R, Kienzer H, et al. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2010;21(10):1967-73.
- 51) Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856-67.
- 52) Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393(10167):156-67.
- 53) Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212): 1915-28.
- 54) Rodin J, Bar-Ad V, Cognetti D, Curry J, Johnson J, Zender C, et al. A systematic review of treating recurrent head and neck cancer: A reintroduction of brachytherapy with or without surgery. *J Contemp Brachytherapy* 2018;10(5):454-62.
- 55) Lou PJ, Jäger HR, Jones L, Theodossy T, Bown SG, Hopper C. Interstitial photodynamic therapy as salvage treatment for recurrent head and neck cancer. *Br J Cancer* 2004;91(3):441-6.
- 56) Meulemans J, Delaere P, Vander Poorten V. Photodynamic therapy in head and neck cancer: Indications, outcomes, and future prospects. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;27(2):136-41.
- 57) Li X, Lovell JF, Yoon J, Chen X. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(11):657-74.
- 58) Alzeibak R, Mishchenko TA, Shilyagina NY, Balalaeva IV, Vedunova MV, Krysko DV. Targeting immunogenic cancer cell death by photodynamic therapy: Past, present and future. *J Immunother Cancer* 2021;9(1):e001926.

정답 및 해설

답 ②

해설 Ludwig angina (구강저 봉와직염).

참고 문헌: 대한이비인후과학회. 이비인후과학:두경부외과학. 서울: 일조각;2002. p.1784-1799.