

# Outcomes of Salvage Surgery after Concurrent Chemoradiation for Advanced Hypopharyngeal Cancer

In Sun Ryu, Myung Woul Han, Jong-Lyel Roh,  
Soon Yuhl Nam, Sang Yoon Kim and Seung-Ho Choi

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

## 진행된 하인두암의 동시 항암화학 방사선 요법 후 구제 수술의 결과

류인선 · 한명월 · 노종렬 · 남순열 · 김상윤 · 최승호

울산대학교 의과대학 서울아산병원 이비인후과학교실

**Received** August 3, 2011  
**Revised** September 18, 2011  
**Accepted** September 28, 2011  
**Address for correspondence**  
Seung-Ho Choi, MD, PhD  
Department of Otolaryngology,  
Asan Medical Center,  
College of Medicine,  
University of Ulsan,  
88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu,  
Seoul 138-736, Korea  
**Tel** +82-2-3010-3710  
**Fax** +82-2-489-2773  
**E-mail** shchoi@amc.seoul.kr

**Background and Objectives** We evaluated treatment outcomes of patients with advanced hypopharyngeal cancer for whom surgical salvage was attempted after primary concomitant chemoradiation therapy (CRT) had failed as a treatment. The pre-salvage factors were assessed to predict the prognosis of salvage surgery.

**Subjects and Method** A retrospective analysis was conducted from 1997 to 2006 for 22 patients with stage III-IV hypopharyngeal cancer who had undergone salvage surgery after local and/or regional CRT failures with no distant metastasis.

**Results** Larynx-sacrificing pharyngectomy was performed in 12 (54.5%) of all patients. Postoperative complications occurred in 9 (40.9%), and carotid artery blowout occurred in two of these patients. After salvage surgery, the 2-year and 5-year overall survival rates were 52.8% and 28.9%, respectively. The 2-year disease specific survival rate and locoregional control rate were 45.5% and 60.0%, respectively. The initial N2-3 stage ( $p=0.038$ ) and the concurrent local and regional failures ( $p=0.035$ ) were independent predictors for decreased survival after salvage surgery. Two-year overall survival rates for patients with 2, 1, or none of these predictive factors were 23.3%, 66.7%, and 80.0%, respectively ( $p=0.027$ ).

**Conclusion** Although salvage surgery after CRT has postoperative complications and unfavorable larynx preservation, it can be considered as a viable option with acceptable oncologic outcomes for advanced hypopharyngeal cancer. The initial N2-3 stage and concurrent local and regional failures were independent predictors that can stratify patients into distinct prognostic groups for postsalvage survival.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2011;54:703-10

**Key Words** Hypopharyngeal cancer · Treatment failure · Surgery · Locoregional failure · Salvage therapy.

## 서 론

최근 진행된 병기의 두경부 편평 상피 악성 종양에서 동시 항암화학 방사선 요법은 수술적 절제가 불가능한 경우뿐 아니라 절제가 가능한 경우에도 기관 보존(organ preservation)의 측면에서 표준 치료로서 자리를 잡아가고 있다.<sup>1,2)</sup> 그러나 초

치료로 동시 항암화학 방사선 요법이 종결된 이후에도 잔존하는 병변이나 국소 재발에 대한 치료는 수술적 절제의 가능여부에 따라 치료 선택이 이루어지게 되나, 이들의 치료 결과는 아직 상대적으로 보고된 바가 많지 않은 실정이다.

구제 치료로서 항암화학 단독 요법은 차선택으로 권고되는 수준으로 생존 연장에 있어서도 단지 6~9개월 정도 연장

가능한 것으로 보고되고 있으며, 추가적인 방사선 치료도 하나의 방법이 될 수 있지만 주변 조직 괴사와 같은 심각한 합병증을 고려할 때 대개 선호되지 않는다.<sup>3-5)</sup> 이와 같은 측면에서 동시 항암화학 요법의 시행이 증가함에 따라 진행된 병기에서 수술적 치료는 이전처럼 일차적 치료라기보다는 동시 항암화학 방사선 요법 실패 후 구제 치료로서의 역할이 증대되고 있으며, Version 2, 2011 National Comprehensive Cancer Network guideline에 따르면 절제 가능한 병변에 대해서는 수술적 절제가 원칙으로 권고되고 있다.<sup>6-8)</sup> 구제 수술은 경우에 따라 완치 기회를 제공함과 동시에 장기간의 질병 조절을 가능케 하며 경구 식이를 회복할 수 있게 하는 마지막 선택이 될 수도 있겠으나, 다른 한편으로는 술 후 합병증 및 불량한 예후의 위험성이 높아 초 치료 실패 후 구제 수술의 실제 시행에 대해서는 여전히 논란의 여지가 남아 있다.<sup>9-11)</sup> 따라서 어떠한 환자들에게 구제 수술을 시행 할 것인가에 대한 기준의 정립이 필요하며, 이를 위해 구제 수술 전 환자의 예후를 예측할 수 있는 임상적 요인에 대한 인식이 요구된다 하겠다.

두경부 악성 종양 중 약 3~5%를 차지하는 하인두암은 대개 진행된 병기에서 발견되며, 경부 림프절의 조기 전이, 종양의 점막하 파급과 같은 임상적 특징 때문에 예후가 불량한 것으로 알려져 있다.<sup>12-14)</sup> 이러한 임상적 특징과 맞물려 진행된 병기의 하인두 암에서도 현재 동시 항암화학 방사선 요법이 표준 치료로 시행되고 있으나 치료 실패 후 시행될 수 있는 구제 수술의 실제적인 치료 결과에 대해 국내에서는 거의 보고된 바가 없다.

이에 저자들은 진행된 병기의 하인두암 환자에서 동시 항암화학 방사선 요법 실패 후 시행된 구제 수술의 치료 결과를 알아보고, 동시에 구제 수술 전 환자의 임상 인자를 통해 구제 수술 후 예후를 예측해 보고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 대 상

1997년 1월부터 2006년 12월까지 본원에서 하인두의 편평세포 암으로 진단받고 완치를 목적으로 동시 항암화학 방사선 요법을 시행한 환자들 중 진단시 병기가 3, 4기에 해당하고 전신 전이가 없으며, 동시 항암화학 방사선 요법 실패 후 조직검사를 통해 증명된 원발 부위 또는 경부 림프절 전이에 대한 구제 수술을 받은 환자들을 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 치료 실패는 초 치료 종결 후 시행한 신체 검사 및 영상학적 검사 결과 병소가 지속되거나 재발한 경우로 정의되었으며, 치료 종결 후 6개월 이내에 치료 실패가 확인된 경우는 병변의 지속(residual disease)으로, 6개월 이후에 확인된

경우는 재발(recurrence)로 판단되었다. 치료 과정 중 어느 한 단계라도 완전히 시행되지 않거나 치료 반응에 대한 정확한 평가가 이루어지지 않은 경우, 초 치료로 동시 항암화학 방사선 요법 후 수술적 치료가 계획되어 있었던 환자는 제외하였다.

### 방 법

환자 병기는 2002년 미국 암 학회(American Joint Committee on Cancer, AJCC) TNM 체계에 따라 분류하였다. 대상 환자 중 9명에서 본 치료 시행 전 선행항암화학요법이 시행되었다. 선행항암화학요법은 cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup>을 첫날에 투여하고 5-fluorouracil(5-FU) 600 mg/m<sup>2</sup>을 하루 용량으로 둘째 날부터 5일째까지 투여하는 것을 한 주기로 하여 총 2주기가 시행되었다. 동시 항암화학 방사선요법 시행시 항암화학 요법으로 cisplatin 75~100 mg/m<sup>2</sup>을 기본으로 3주 간격으로 총 3주기가 시행되었고, 경우에 따라 5-fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> 혹은 docetaxel 70 mg/m<sup>2</sup>이 병행 투여되었다. 방사선 요법은 원발 병소와 경부를 포함하여 시행되었고, 매일 180~200 cGY의 방사선이 투여되었으며 투여된 방사선의 누적 총량은 6,000~7,600 cGY였다. 각 치료 종료 후 단계마다 원발 병소와 경부림프절에 대해 신체 검사, 후두내시경, 경부 전산화단층촬영 또는 양전자 방출 컴퓨터단층촬영을 실시하여 치료 반응을 평가하였다. 구제 수술의 방법은 병소의 위치에 따라 결정되었다. 구제 수술시 경부의 치료는 N0에서는 예방적으로 level II, III, IV에 대한 선택적 양측 경부 절제술이, N1~N3에서 림프절 전이가 있는 경우에는 변형 근치적 경부절제술 혹은 근치적 경부절제술이 시행되었으며 반대측 경부에는 선택적 측경부 절제술이 시행되었다. 대상 환자의 생존율, 질병 특이 생존율 및 국소 종양 제어율은 구제 수술 이후를 기준으로 평가하였고, 술 후 생존 기간은 구제 수술 일로부터 사망일 또는 최종 추적일까지로 산정하였다. 또한 구제 수술 전 환자의 임상 요인과 관련하여 술 후 예후를 층화 분석하기 위해 유의한 임상 예측인자를 구하였고, 이에 따라 대상 환자를 분류하여 생존율을 분석하였다.

### 통계 분석

술 후 합병증 발생과 술 전 임상 요인과의 관련성을 확인하기 위해 Fisher's exact test를 적용하였고, Kaplan-Meier method로 생존율, 질병 특이 생존율, 국소 종양 제어율을 산정하였다. 생존율, 질병 특이 생존율에 영향을 미치는 예후 인자를 확인하기 위하여 Log-rank test와 Cox regression analysis를 시행하였다. 모든 통계량은  $p < 0.05$ 일 때 의미 있는 것으로 간주하였으며 각 지수에 대한 결과의 통계처리는 SPSS 18.0(SP-

SS, Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였다.

## 결 과

### 환자 및 종양 특성

총 22명의 환자들이 본 연구에 포함되었다. 이 중 남자가 17명, 여자가 5명이었고 연령 분포는 29세부터 75세로 평균 나이는  $60.8 \pm 10.6$ 세였다. 총 추적 관찰 기간의 중앙값은 28.6개월(12.1~160개월), 구제 수술 후 추적 관찰 기간의 중앙값은 17.8개월(2.1~140개월)로 사망한 예를 제외한 경우 구제 수술 후 최소 추적 관찰 기간은 10개월이었다. 하인두암의 병소는 이상와(pyriform sinus) 13명(59.1%)으로 가장 많았고, 병기는 3기 13명(59.1%), 4기 9명(40.9%)이었다. 전체 환자 중 9명(40.9%)에서 동시 항암화학 방사선 요법 전 선행항암화학요법을 시행 받았으며 동시 항암화학 방사선요법 종결 후 치료 실패까지 기간의 중앙값은 15.2주였다. 치료 실패 부위는 원발 병소 8명(36.4%), 원발 병소와 경부 림프절 전이가 동반된 경우

6명(27.2%), 그리고 경부 림프절 전이가 8명(36.4%)이었으며, 치료 실패 유형은 잔존 병소가 16명(72.7%), 재발이 6명(27.3%)이었다(Table 1).

### 구제 수술 및 재건, 술 후 합병증

병소의 위치에 따라 구제 수술이 시행되었다(Table 1). 인후두 절제술은 14명에서 시행되었고 후두 보존 인두 절제술은 2명, 후두를 보존하지 않는 확대 인후두 절제술은 후두 전 절제술 및 인두 부분절제술이 8명, 후두 전 절제술 및 인두 전 절제술이 2명, 후두 전 절제술 및 인두, 식도 절제술이 2명에서 시행되었다. 이들 중 후두 전 절제술 및 인두 전 절제술, 후두 전 절제술 및 인두, 식도 절제술을 시행 받았던 4명(18.1%)에서 수술 당시 결손 부위에 대한 재건 수술이 시행되었다.

인후두 절제술을 시행 받은 환자들 중 85.7%(12/14)에서 경부 절제술이 동반 시행되었고 치료적 경부 절제술은 5명, 예방적 경부 절제술은 7명에서 시행되었으며, 예방적 경부 절제술을 시행 받은 환자들 중 조직병리 결과 상 전이 림프절은 없었

**Table 1.** Clinical characteristics of patients underwent salvage surgery for advanced hypopharyngeal cancer after concomitant chemoradiation therapy

Case	Age	Sex	Stage	Treatment	Treatment failure			Salvage surgery			Post salvage outcome		
					Type	Site	Time*	Type	Reconst	Postop Cx	F/U	Recur	Status
1	64	M	III	CRT	Residual	LR	8.3	TLPP+SND			7.0	LR, distant	DOD
2	69	F	IVa	CRT	Recur	L	11.2	TLPP+SND			55.0	Distant	DOD
3	74	F	III	CRT	Recur	L	29.1	TLP E+SND	Jejunal FF	PCF	10.0		NED
4	59	M	IVa	CRT	Recur	R	13.7	MRND		Pneumothorax	23.1	R	DOD
5	74	M	IVa	CRT	Residual	LR	6.1	TLPE+RND	Jejunal FF	PCF → carotid blow out	15.0	R	AWD
6	65	M	IVa	IC→CRT	Residual	R	18.2	RND			27.2		NED
7	60	F	IVa	IC→CRT	Residual	R	3.0	ERND			3.3	Distant	DOD
8	54	M	III	CRT	Residual	LR	16.1	TLPP+RND			38.0	LR, distant	DOD
9	54	F	IVa	IC→CRT	Residual	LR	2.5	TLPP+RND			2.0	LR, distant	DOD
10	64	M	IVa	CRT	Residual	R	13.4	RND			25.0	L	DOD
11	64	M	III	CRT	Recur	L	7.7	PP			71.0		NED
12	58	M	III	CRT	Residual	L	12.0	TLPP+SND			13.0	LR	DOD
13	40	F	III	CRT	Residual	L	5.7	TLPP+SND			45.0		NED
14	67	M	IVa	IC→CRT	Residual	L	6.43	TLPP+SND			11.7	L	NED
15	61	M	IVa	IC→CRT	Recur	LR	9.3	TLP+SND	Gastric pull up		24.0	Distant	AWD
16	29	F	III	IC→CRT	Residual	R	6.9	RND		Wound infection	15.6	Distant	DOD
17	69	M	III	IC→CRT	Residual	R	4.7	MRND			6.8	Distant	DOD
18	52	M	III	IC→CRT	Recur	LR	10.7	TLP+SND	RFFF	PCF → carotid blow out	59.0		NED
19	75	M	III	CRT	Residual	L	13.7	PLPP		PCF	12.2	L	NED
20	62	M	III	CRT	Residual	R	4.8	ERND		Wound infection	5.1	R	DOD
21	63	M	III	CRT	Residual	R	7.6	RND			19.9	Distant	DOD
22	61	M	III	IC→CRT	Residual	L	6.8	TLPP+SND		PCF	140.0		NED

\*period between completion of initial treatment and date of salvage surgery (months). AWD: alive with disease, CRT: concomitant chemoradiation therapy, DOD: die of disease, ERND: extended radical neck dissection, FF: free flap, F/U: follow-up period, IC: induction chemotherapy, L: local, LR: locoregional, NED: no evidence of disease, Postop Cx: postoperative complication, PCF: pharyngocutaneous fistula, PP: partial pharyngectomy, PLPP: partial laryngo partial pharyngectomy, R: regional, Reconst: reconstruction, RFFF: radial forearm free flap, RND: radical neck dissection, SND: selective neck dissection, TLP: total laryngopharyngectomy, TLPP: total laryngo-partial pharyngectomy

다. 원발 병소 없이 경부 림프절 전이만 있던 8명의 환자에서 경부 절제술이 시행되었는데, 근치적 경부 절제술 4명, 확대 근치적 경부 절제술 2명, 선택적 변형 근치 경부 절제술 2명이었다. 이들 중 반대측 경부에서 시행된 예방적 경부 절제술의 조직 병리 결과 상 전이 림프절은 없었다.

구제 수술 후 합병증은 9명(40.9%)에서 있었으며, 인두피부누공 6예, 기흉 1예, 창상 감염이 2예 있었다. 인두피부누공은 6예 모두 확대 인후두 전 절제술을 시행 받았던 환자들에서 발생하였고, 이 중 2예에서 경동맥 파열(carotid blow out)이 있었다. 경동맥 파열로 1예의 환자가 사망하였고, 인두피부누공에 대해 2차례의 대흉근 피판 시행에도 불구하고 인두 피부누공이 지속되었던 1예에서 이후 중 대뇌 동맥 경색이 경동맥 파열로 발생하여 약간의 후유증을 남기고 회복되었다. 또한 나머지 4명의 인두피부누공 환자는 고압 산소 치료를 병행한 창상 소독과 같은 보존적 치료를 통해 인두피부누공의 치료가 가능하였다. 술 후 합병증 발생과 연령, 임상 병기, 치료 실패의 유형 및 위치, 재건 시행 여부, 선행항암화학요법 여부와 관련성을 분석한 결과, 치료 실패의 위치가 원발 병소와 경부 림프절 전이가 동반된 경우 술 후 합병증 발생률이 66.7%로 유의하게 높았다( $p=0.042$ )(Table 2).

## 기능적 결과

인후두 부분절제술을 시행 받은 환자 2명과 경부 절제술만

**Table 2.** Percentage of patients with postoperative complications in relation to clinical variables after salvage surgeries

Characteristics	No. of patients	% complication	p-value
Age			
< 60 years	8	50.0	0.513
≥ 60 years	14	35.7	
Initial overall stage			
III	13	46.2	0.674
IV	9	33.3	
Type of treatment failure			
Residual disease	16	43.9	0.584
Recurrence	6	37.5	
Location of treatment failure			
Local	8	25.0	0.042
Local and regional	6	66.7	
Regional	8	37.5	
Reconstruction			
Yes	4	75.0	0.264
No	18	33.3	
Induction chemotherapy			
Yes	9	44.4	0.561
No	13	38.5	

시행 받았던 환자들 중 5명을 포함하여 총 7명(31.8%)의 환자에서 후두 기능의 보존이 가능하였다. 하인두암 진단시부터 기관 소실시까지 기간의 중앙값은 15.7개월(7.8~84.3개월)이었다. 구제 수술로 경부 절제술만 시행 받았던 환자 중 3명은 동시항암 화학 방사선 요법으로 인한 후유증 및 구제 수술 후 국소 재발로 기관 절제술을 시행 받았고, 이들 모두 연하 장애가 동반되어 위루 설치술(gastrostomy)도 시행 받았다.

## 종양학적 결과 및 예후 인자

구제 수술 후 재발은 16명(72.7%)에서 있었다. 국소 재발 3예, 경부 림프절 재발 3예, 국소 및 경부 림프절 재발 1예, 전신 전이 6예, 국소 및 경부 림프절 재발과 전신 전이 동반된 경우가 3예에서 있었으며 전신 전이의 경우 폐 전이가 가장 흔하였다. 구제 수술 후 최종 경과 관찰시까지 무병 상태인 환자는 6명(27.3%)이었다. 대상 환자의 2년 전체 생존율과 5년 전체 생존율은 각각 52.8%, 28.9%였다. 구제 수술 전 임상 요인에 따른 술 후 전체 생존율에 대한 단 변수 분석 결과 고령, T병기, 치료 실패 유형에 따른 유의한 생존율의 차이는 없었으며, N병기가 2기~3기( $p=0.038$ ), 치료 실패의 부위에 원발 병소와 경부 림프절 전이가 모두 포함되는 경우( $p=0.035$ ) 생존율이 유의하게 불량하였다(Table 3). 이 유의한 두 가지 변수를 구제 수술 전 술 후 불량한 예후에 대한 예측 인자로 하여 대상 환자를 분류한 결과 불량한 예후 인자를 전혀 갖지 않는 경우는 7명(31.8%), 불량한 예후 인자가 1가지인 경우와 2가지 모두 갖는 경우가 각각 3명(13.6%), 12명(54.5%)이었다. 불량한 예후 인자 수에 따른 술 후 2년 전체 생존율은 불량한 예후 인자를 전혀 갖지 않는 경우 80.0%, 불량한 예후 인자가 1가지인 경우와 모두 갖는 경우가 각각 66.7%, 23.3%로 이는 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p=0.027$ )(Fig. 2).

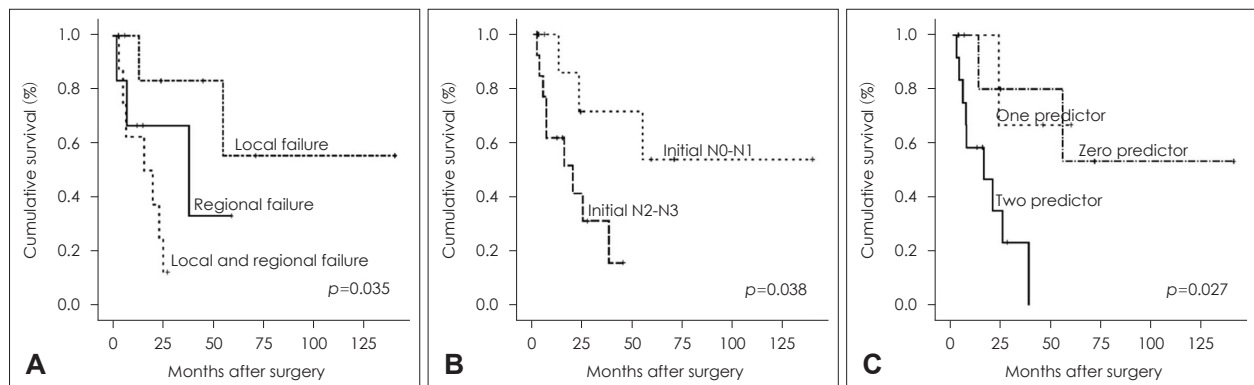
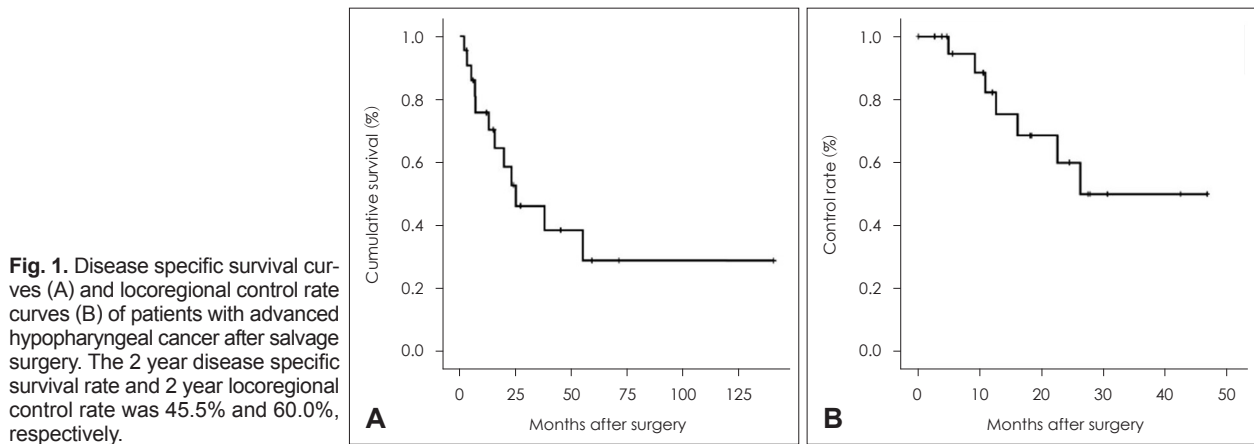
전체 생존율에 대한 다변수 분석 결과 치료 실패 부위에 경부 림프절 전이와 원발 병소가 모두 포함되는 경우가 구제 수술 전 임상 요인 중 불량한 예후에 대해 가장 유의한 변수로 확인되었다. [Hazard ratio(HR)=7.6, 95% confidence interval (CI)=1.4-45.3,  $p=0.024$ ].

2년 질병 특이 생존율은 45.5%였고, 술 후 2년 국소 종양 제어율은 60.0%였다(Fig. 1). 구제 수술 후 질병 특이 생존율에 대한 단 변수 분석 결과 병리학적 N병기가 2기~3기( $p=0.015$ ), 잔존 병소로 구제 수술 시행 시( $p=0.048$ ), 그리고 병리 조직 검사 결과 상 전이 림프절 존재 시( $p=0.001$ ) 질병 특이 생존율이 유의하게 불량하였고, 다 변수 분석 상 조직학적으로 확인된 전이 림프절의 존재는 질병 특이 생존율에서 통계적으로 의미 있는 유일한 예후 인자로 나타났다(HR=9.6, 95% CI=2.08-44.73,  $p=0.004$ )(Table 4).

**Table 3.** Postoperative overall survival in patients undergoing salvage surgery according to pre-salvage clinical variables

Variable	No. of patients	2-year overall survival (%)	p-value (log-rank test)
Age			
< 60 years	8	37.5	0.365
≥ 60 years	14	64.7	
Initial T			
T1–T2	10	57.1	0.542
T3–T4	12	48.1	
Initial N			
N0–N1	9	71.4	0.038*
N2–N3	13	41.0	
Initial treatment			
IC+CRT	9	44.4	0.779
CRT	13	38.5	
Type of treatment failure			
Residual disease	16	34.4	0.091
Recurrence	6	53.3	
Location of treatment failure			
Local	8	83.3	0.035†
Local and regional	6	33.7	
Regional	8	51.0	

\*Cox proportional hazard model, hazard ratio 2.3 (95% confidence interval, 1.3–13.0,  $p=0.032$ ), †Cox proportional hazard model, hazard ratio 7.6 (95% confidence interval, 1.4–45.3,  $p=0.024$ ). CRT: concomitant chemoradiation therapy, IC: induction chemotherapy



**Table 4.** Postoperative disease specific survival in patients undergoing salvage surgery according to clinicopathologic variables

Variable	2-year disease specific survival (%)	Log-rank test p-value	Cox regression test p-value
Primary location (N*)			
Pyriform sinus	36.7	0.475	
Postpharyngeal wall	50.0		
Postcricoid	0.0		
Histologic grade (N*)			
Well	57.1	0.485	
Moderate	38.1		
Poor	20.0		
Pathologic T			
T1–T2	50.0	0.578	
T3–T4	41.6		
Pathologic N			
N0–N1	53.6	0.015	0.976
N2–T3	30.8		
Overall stage			
III	51.9	0.720	
IV	41.7		
Type of treatment failure			
Residual disease	33.9	0.048	0.127
Recurrence	53.3		
Location of treatment failure			
Local	83.3	0.054	
Local and regional	12.5		
Regional	33.3		
Surgical resection margin			
Positive	14.3	0.181	
Negative	62.2		
Nodal metastasis			
Present	18.2	0.001	0.004*
Absent	77.8		
Extracapsular spread			
Present	28.6	0.124	
Absent	54.8		
Lymphovascular/perineural invasion			
Present	37.5	0.581	
Absent	42.6		

\*Cox proportional hazard model, hazard ratio 9.6 (95% confidence interval, 2.08–44.73,  $p=0.004$ )

## 고 찰

진행된 병기의 절제가 가능한 두경부 편평 상피 악성 종양에서 오늘날 동시 항암화학 방사선 요법이 표준 치료로 시행됨에 따라 수술적 치료의 역할이 이전의 일차적 치료에서 비수술적 치료 실패 후 유일하게 완치의 기회를 제공 할 수 있는 구제 치료로 변모하고 있다.<sup>1,2,6-8)</sup> 국내에서 하인두암의 치료 및 임상 결과에 관한 문헌 보고는 꾸준히 있어 왔으나 동시 항암화학 방사선 요법에 실패한 환자들에 대한 보고는 거의

없었고 더욱이 이러한 경우 시행된 구제 수술에 대한 보고는 없었다. 해외 문헌에서도 하인두암에서 시행된 구제 수술의 보고는 많지 않으며 대개 방사선 단독 요법 후 시행 된 경우로 술 후 5년 생존율은 18.8~30%, 술 후 무병 상태는 10% 내외로 보고되었다.<sup>15,16)</sup> 현재까지 보고된 동시 항암화학 방사선 요법 실패 후의 구제 수술 결과는 대부분 두경부 편평 상피 악성 종양 전체를 대상으로 한 결과들로, 비록 하인두 암 환자가 차지하는 비율이 20% 미만이지만 하지만 술 후 5년 생존율이 15~35%로 알려져 있다.<sup>8,10,17,18)</sup> 또한 동시 항암화학 방사선 요

법 후 치료 실패를 경험한 상당수가 구제적 수술보다는 보존적 치료를 하게 되는데 이들의 2년 생존율은 5% 미만으로 보고되어 있다.<sup>8,17)</sup> 본 연구에서 구제 수술 후 2년 이상 무병 상태를 유지한 환자는 전체의 27.3%였고 술 후 2년 전체 생존율과 5년 전체 생존율은 각각 52.8%, 28.9%였다. 2년 질병 특이 생존율이 45.5%로 이러한 결과는 기존의 보고들과 유사한 수준이었다. 그러나 이전 연구들이 대개 구제 술 후 생존결과가 양호한 것으로 알려져 있는 후두암을 상당수 포함하고 있고 동시에 항암화학 방사선 요법에 실패한 경우 좀 더 공격적이고 악성도가 심한 종양으로 간주되는 사실을 고려할 때 대상 환자의 초 치료 전 병기가 모두 3~4기에 해당한 본 연구는 의미 있는 치료 결과를 보여주었다. 또한 본 연구에서 구제 수술시 시행된 예방적 경부 절제술의 조직 병리는 모두 전이 림프절이 없는 결과를 보였다. 이는 동시 항암 방사선 요법 후 잔존하는 경부 전이 병소에 대해 선택적 혹은 초 선택적 경부 절제술 시행으로도 양호한 종양학적 결과를 보임을 보고한 이전의 연구들과 일맥상통함과 동시에, 구제 수술시 수술의 위험도를 높일 수도 있는 예방적 경부 절제술의 시행에 대한 재고가 필요함을 시사한다.<sup>19,20)</sup>

구제 수술에 관한 보고에서 주된 관심사였던 술 후 합병증은 본 연구의 대상 환자 40.9%에서 발생하였고, 이 중 주요 합병증인 인두피부누공이 66.6%(6/9)를 차지하였다. 구제 수술 후 합병증 발생율은 기존 연구들에서 25~60%까지 다양하게 보고되어 있으며 이와 관련된 위험 요인으로 방사선 치료 여부, 병기, 치료 실패 후 수술 시기, 치료 실패 부위 및 수술 범위, 연령, 환자의 영양상태 등이 알려져 있다.<sup>21)</sup> 본 연구에서는 기존의 위험요인을 갖는 경우 합병증 발생율이 높은 경향을 나타냈지만 의미 있는 차이는 없었고 치료 실패의 위치가 원발 병소와 경부 림프절 전이가 동반된 경우 유의하게 술 후 합병증 발생이 높은 결과를 보였다. 이는 방사선 치료를 시행 받은 환자들에서 경부 림프절 전이와 원발 병소가 같이 있는 경우, 넓은 수술 범위로 인해 결손 부위도 커질 뿐만 아니라 재건 수술도 쉽지 않고 수술 자체로 인한 환자 전신 상태에도 영향을 끼쳐 인두피부누공과 같은 주요 합병증이 발생하게 된 것으로 보인다. 또한 경부 림프절 전이만 존재시에도 대부분 근치적 경부 절제술 이상의 수술이 시행된 점이 합병증 발생에 주요한 영향을 끼친 것으로 생각된다.

방사선 요법을 포함한 비수술적 치료 후 하인두암의 치료 실패에서 구제 수술의 시행율이 낮은 이유로 낮은 수술 성공률과 진행성 병소로 인해 절제가 불가능하거나 충분한 절제 연 확보가 어려워 수술 자체의 시도가 어렵다는 점이 늘 지적되어 왔다. 환자의 치료 기간과 비용 등과도 직접 관련되는 높은 술 후 합병증 발생을 또한 구제 수술의 시행을 제한하는 요

인으로 작용해 왔다.<sup>18,21)</sup> 이러한 관점에서 저자들은 어떠한 환자에서 선택적으로 구제 수술이 시행되어야 할 것인지에 초점을 맞추었고, 기존 보고들이 술 후 병리 소견을 주로 분석하여 보고한 것에 반해 수술 전 환자의 임상 요인에 따른 술 후 생존에 대한 분석을 시행하였다. 그 결과 술 전 N병기가 2~3기인 경우, 치료 실패 부위로 경부 림프절 전이와 원발 병소가 동시에 존재하는 경우가 불량한 예후의 독립적인 예측 인자로 확인되었다. 비록 본 연구처럼 하인두암을 대상으로 한 것은 아니지만 Richey 등은 두경부 악성종양에 동시 항암화학 방사선 요법 후 구제 수술에 대한 예후 인자로 N3병기를 보고하였고, Agra 등과 Tan 등은 경부 림프절 전이와 원발 병소가 동시에 존재할 때 생존율 및 질병 특이 생존율이 불량하다고 하였다. 또한 이들은 종양의 병기 차이가 구제 수술 전과 후로 약 60%에서 존재하기 때문에 병기에 따른 생존 분석보다 병소의 위치에 따라 분석하는 것이 더 적합하다고 주장하였는데, 이는 본 연구 결과의 타당성을 지지해준다 하겠다.<sup>8,10,22,23)</sup> 본 연구에서 불량한 예후에 대한 예측 인자 수에 따라 환자들을 분류하였을 때 불량 예후 예측 인자를 많이 갖는 군일수록 더욱 불량한 예후를 나타냈으며, 2년 이상 무병 상태를 유지한 환자들 중 불량 예후 인자를 갖는 환자는 아무도 없었다. 질병 특이 생존율에 대해서는 임상 요인과 술 후 병리 소견을 같이 포함하여 다변수 분석을 시행한 결과 병리 조직상 전이 림프절의 존재가 유일하게 의미 있는 예후 인자로 확인되었다. Clark 등<sup>16)</sup>은 피막 외 침범을, Esteller 등<sup>17)</sup>은 양성 절제연을 구제 수술 후 가장 의미 있는 질병 특이 예후 인자로 보고하여 저자들의 결과와는 다소 차이가 있었다. 그러나 불량한 예후에 대한 예측 인자로 경부 림프절 전이와 원발 병소가 같이 존재하는 경우 및 N병기가 해당되었음을 고려할 때 질병 특이 생존율에 대한 예후 인자도 우리의 연구의 결과 내에서는 일관성을 갖는다. 종합해 볼 때 이러한 결과는 구제 수술 전 경부 림프절 전이가 있는 환자들에서 좀 더 적극적인 치료의 필요성과 동시에 수술적 치료를 선택함에 있어 합병증에 대한 신중한 고려 및 다른 위험 요인에 있어서 철저한 대비가 요구됨을 시사한다.

본 연구 결과는 환자수의 제약으로 분석 결과에 있어서 통계적 의미를 갖는데 제한이 있음은 부인할 수 없는 사실이다. 그렇지만 하인두암의 발생 빈도 및 실제적인 구제 수술의 시행 빈도가 극히 적다는 점은 어느 정도 감안되어야 할 것으로 사료된다. 또한 동시 항암화학 방사선 요법과 같은 비수술적 치료의 비중이 커짐에 따라 구제 수술이 시행된 환자들에 대한 지속적인 연구뿐만 아니라 치료 실패 후 보존적 치료를 시행 받게 되는 환자에 대한 추가적인 연구도 요구된다.

## REFERENCES

- 1) Barbaro M, Rispoli G, Diaferia F, Stigliano S, Filipo R, Minni A. [Salvage surgery for advanced head and neck cancer]. *G Chir* 2008; 29(3):74-8.
- 2) Wendt TG, Grabenbauer GG, Rödel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1318-24.
- 3) Adelstein DJ. Systemic chemotherapy for squamous cell head and neck cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(12):2151-63.
- 4) Armand JP, Cvitkovic E, Recondo G, Wibault P, Schwaab G, Domenge C, et al. Salvage chemotherapy in recurrent head and neck cancer: the Institut Gustave Roussy experience. *Am J Otolaryngol* 1993; 14(5):301-6.
- 5) Kasperts N, Slotman B, Leemans CR, Langendijk JA. A review on re-irradiation for recurrent and second primary head and neck cancer. *Oral Oncol* 2005;41(3):225-43.
- 6) Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349(22): 2091-8.
- 7) Scher RL, Esclamado RM. Organ and function preservation: the role of surgery as the optimal primary modality or as salvage after chemoradiation failure. *Semin Radiat Oncol* 2009;19(1):17-23.
- 8) Tan HK, Giger R, Auperin A, Bourhis J, Janot F, Temam S. Salvage surgery after concomitant chemoradiation in head and neck squamous cell carcinomas - stratification for postsalvage survival. *Head Neck* 2010;32(2):139-47.
- 9) Lavertu P, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Wanamaker JR, Eliachar I, et al. Management of the neck in a randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer. *Head Neck* 1997;19(7):559-66.
- 10) Richey LM, Shores CG, George J, Lee S, Couch MJ, Sutton DK, et al. The effectiveness of salvage surgery after the failure of primary concomitant chemoradiation in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(1):98-103.
- 11) 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.
- 12) Cooper JS, Porter K, Mallin K, Hoffman HT, Weber RS, Ang KK, et al. National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head Neck* 2009;31(6):748-58.
- 13) Pingree TF, Davis RK, Reichman O, Derrick L. Treatment of hypopharyngeal carcinoma: a 10-year review of 1,362 cases. *Laryngoscope* 1987;97(8 Pt 1):901-4.
- 14) Tai SK, Yang MH, Wang LW, Tsai TL, Chu PY, Wang YF, et al. Chemoradiotherapy laryngeal preservation for advanced hypopharyngeal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(8):521-7.
- 15) Stoeckli SJ, Pawlik AB, Lipp M, Huber A, Schmid S. Salvage surgery after failure of nonsurgical therapy for carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(12): 1473-7.
- 16) Clark JR, de Almeida J, Gilbert R, Irish J, Brown D, Neligan P, et al. Primary and salvage (hypo) pharyngectomy: analysis and outcome. *Head Neck* 2006;28(8):671-7.
- 17) Esteller E, Vega MC, López M, Quer M, León X. Salvage surgery after locoregional failure in head and neck carcinoma patients treated with chemoradiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268(2): 295-301.
- 18) Lee SC, Shores CG, Weissler MC. Salvage surgery after failed primary concomitant chemoradiation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16(2):135-40.
- 19) Dhiwakar M, Robbins KT, Vieira F, Rao K, Malone J. Selective neck dissection as an early salvage intervention for clinically persistent nodal disease following chemoradiation. *Head Neck* 2011. [Epub ahead of print]
- 20) Robbins KT, Shannon K, Vieira F. Superselective neck dissection after chemoradiation: feasibility based on clinical and pathologic comparisons. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133(5):486-9.
- 21) Pang L, Jeannon JP, Simo R. Minimizing complications in salvage head and neck oncological surgery following radiotherapy and chemo-radiotherapy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;19 (2):125-31.
- 22) Agra IM, Carvalho AL, Ulbrich FS, de Campos OD, Martins EP, Magrin J, et al. Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2006;28(2):107-13.
- 23) Zbären P, Nuyens M, Curschmann J, Stauffer E. Histologic characteristics and tumor spread of recurrent glottic carcinoma: analysis on whole-organ sections and comparison with tumor spread of primary glottic carcinomas. *Head Neck* 2007;29(1):26-32.