이비인후과학
Seoul Symposium 22, 2015

두경부암 치료의 개인적 경험 10년

Management outcomes of head and neck cancers: a ten-year personal experience

하 정 훈

서 론

두경부암은 우리나라에서 1년에 약 4,000명 정도(갑상선암은 제외, 2012년 암 등록통계(2014)) 발생하는 비교적 드문 암이다. 발생 부위와 조직 형태가 매우 다양하여, 비슷한 성질을 가진 암종으로 세분하면 각각의 발생빈도는 훨씬 드물다. 이비인후과, 특히 두경부외과 의사는 두경부암 환자를 처음 진료하고, 치료에 대해 환자의 선택에 도움을 주는 가장 중요한 위치에 있다. 그런데, 두경부암의 다양성과 희소성으로 개인의 경험과 지식 만으로는 최상의 치료를 수행하는 데 한계가 있다. 수술이 유일한 암 치료였던 시대에서 수술, 방사선치료, 항암화학요법에 더불어 최근에는 분자표적치료까지 다양한 치료 방법을 잘 조합하고 선택해야 하는 시대가 되었기에 더 그렇다(Hah, 2012). 암을 잘 치료할 뿐 아니라 미용과 기능적인 관점에서 더 좋은 결과를 얻기 위해서는, 다학제적 치료팀(multi-disciplinary teams, 환자중심 통합치료팀)에서 다양한 분야의 의사들이 경험과 지식을 공유할 필요가 있다.

서울대병원의 두경부암 통합진료팀(Head & Neck Tumor Board)은 다학제적 치료를 통해 최상의 진료를 하기 위해 노력하고 있다. 두경부외과, 방사선종양학과, 혈액종양내과, 영상의학과, 병리과 교수들이 각자의 지식과 경험을 모아서, 환자에게 최선인 치료 방법을 찾기 위해 노력한다. 2014년 10월 22일부터는 협진 외래를 개설하여 환자의 치료 선택에 직접적인 도움을 주고 있다.

저자는 두경부외과 의사로 지난 10년이 조금 넘는 시간 동안 두경부암 환자를 치료하고 있다. 두경부암 통합진료팀의 지원을 많이 받고 있지만, 치료의 선택과

서울대학교 의과대학 이비인후과학교실
Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

수술의 결과는 일차적으로 저자의 능력에 달려 있고, 저자의 책임이라고 생각한다. 그래서, 지난 10년 동안 저자가 치료했던 두경부암 환자들의 특성과 치료 선택, 치료 결과를 두경부암의 부위별로 나누어서 분석하고자 하였다.

연구 방법

저자가 서울대병원 이비인후과 임상교수로 임용되어 일하기 시작한 2005년 4월부터 2014년 12월까지 저자의 환자 데이터베이스를 분석하였다. 이 기간 중 분당서울대병원 파견(2006. 10.~2007. 10.)과 미국 M.D. Anderson Cancer Center 연수기간(2010. 7.~2012. 1.)을 제외하면 실제 연구 기간은 약 7년이다. 7년 동안 13,692명의 환자를 진료 했고, 그 중 두경부암 환자(두경부로의 전이암 포함, 갑상선암 제외)는 1182명, 갑상선암 879명, 두경부 양성종양 828명(수술 환자 기준), 갑상선 및 부갑상선 양성종양 70명이었다. 암 환자 중 진단에만 관여한 환자(치료에 직접 참여하지 않는 두경부 림프종, 비인두암, 비강암, 부비동암, 경부전이 폐암 등을 진단) 182명, 다른 병원이나 본원의 다른 교수(정년 퇴임 및 해외 파견 등)에게 치료를 받은 후 저자가 추적관찰만 했던 환자 234명, 다른 병원에서 진단 및 치료 과정 중이었다가 이차 의견을 구하기 위해 일시적으로 내원했던 환자 129명, 재건수술 등의 협진 수술 환자 92명을 제외하고, 진단 및 치료에 관여한 환자는 545명이었다. 그 가운데, 부위를 특정하기 힘든 경부연부조직 육종, 피부암, 치료를 완결하지 않고 추적관찰이 되지 않은 환자 등을 제외한 516명 분석하기로 하였다.

대상 환자의 의무기록을 분석하여 기본적인 특성(성별, 나이, 추적관찰기간, 부위, TNM 병기(AJCC, 2010), 병리 결과, 일부 암에서는 면역화학검사 및 HPV 검사 결과, 치료 방법, 수술명, 재발 여부, 생존 여부)을 조사하였다. 추적관찰기간의 기준은 치료가 종료된 날을 기준으로 하였다. 예를 들어 수술 단독 치료는 수술일, 수술 후 방사선치료를 받은 경우는 방사선치료 종료일을 기준으로 계산하였다. 정기적인 추적관찰을 하고 있지 않은 환자의 생존 여부에 대해서는 통계청 자료(2012년 말일 기준)를 획득하여 추가하였다. 연구는 서울대학교 의과대학 및 서울대병원 연구윤리위원회 승인(H-1406-120-591)을 받고 진행하였다. 두경부암의 부위 및 병기에 따른 무병생존율(disease free survival), 질병특이생존율(disease specific survival), 전체생존율(overall survival)을 분석하였다. 분석도구로는 IBM SPSS Statistics(Ver. 22)의 Kaplan-Meier법을 이용하였다.

결 과

환자군의 일반적 사항

516명의 연구 대상 환자 중 저자가 초치료에 관여한 환자는 452명이었는데, 부위별로는 후두암 113명, 구강암 131명, 구인두암 85명, 하인두암 29명, 침샘암 69명, 원발부위미상 경부전이암 25명이었다. 다른 병원이나 다른 의사에게 치료를 받은 후 재발한 암에 대해 치료 받기 위해 저자에게 초진을 받은 재발암 환자는 64명이었다. 이 64명의 재발암 환자에는 저자가 초치료에 관여한 이후에 재발한 환자는 포함하지 않았다.

두경부암 치료의 일반적 사항

치료의 선택은 기본적으로 환자에게 다양한 정보를 제공하고 환자가 선택하는 것을 도와주고자 노력하였다. 진행성 두경부암의 경우에는 원칙적으로 서울대학교병원 두경부암 통합치료팀 회의에서 논의하고 치료팀의 의견을 환자에게 제공하여 치료를 선택하도록 하였다. 조기 후두암과 같이 수술 혹은 방사선치료의 단독 치료를 환자와 상의해서 선택해야 하는 경우에나 조기 구강암 같이 수술적 치료가 가장 기본적이라고 알려져 있는 경우에는 통합치료팀 회의에 상정하지 않았다. 수술 후 추가 치료의 필요성 및 추가 치료의 선택(방사선치료 단독 혹은 항암화학방사선병합 요법 중 선택)은 항상 통합치료팀 회의에서 논의하였다. 대개의 경우 NCCN 가이드라인(2015)에서 제시하는 좋지 않은 소견(Major adverse features: Extracapsular spread and/or positive margin; Minor: pT4 primary, N2 or N3 nodal disease, perineural invasion, vascular embolism(lymphovascular invasion))의 여부에 따라 추가 치료를 선택했다. 진행성 두경부암의 치료를 위해서는 기능적인 보존을 위해 수술을 포함하지 않는 비수술적 치료법도 많이 사용하였다. 특히, 서울대병원에서 전통적으로 많이 사용해 오던 유도항암화학요법(induction chemotherapy)도 종종 사용하였는데, 일정 기간 동안은 이를 이용한 임상연구가 진행되기도 하였다(In submission).

두경부암의 부위별 환자 특성 및 치료 성적

후두암

113명의 후두암 환자에 대해 초치료를 시행하였다. 성문암이 82명(73%)으로 가

장 많았고, 성문상부암은 27명(24%)이었다(Table 1). 0기, I기, II기의 조기 성문암이 59명(72%)이었다. 성문암 82례 중 47례에서 수술 단독으로 초치료를 시행했고, 그 중 42례는 레이저수술이었다. 성문상부암은 III기, IV기의 진행성 성문상부암이 더 흔하여, 27명 중 20명(74%)이었다. T병기가 많이 진행되지 않은 8례에 대해서는 레이저수술을 시행하였고, 그 중 6례는 방사선치료를 포함한 추가치료를 시행하였다.

성문암 환자의 5년 무병생존율은 I기 83.6%, II기 72.9%, III기 57.1%, IV기 63.0%였고, 5년 질병특이생존율은 I기 100%, II기 100%, III기 66.7%, IV기 58.9%였다(Fig. 1. A, C, E). 조기 성문암(0기, I기와 II기) 59명 중 40명은 레이저수술 단독 치료를 시행하였고, 59명 중 5명에서 국소 재발, 1명에서 경부 재발 소견을 보였고, 2명은 구제치료 후에도 재발하여 후두전적출술을 시행하였다.

4명의 성문하부암은 성문상부암과 통합하여 분석하였다. 성문상부 및 성문하부암 환자 전체는 5년 무병생존율이 I기 100%, II기 66.7%, III기 66.0%, IV기 65.3%였고, 5년 질병특이생존율은 I기 100%, II기 100%, III기 80.0%, IV기 73.3%였다(Fig. 1. B, D, F).

Table 1. Characteristics of the patient with laryngeal cancer(N = 113)

	Glottic (N = 82)	Supraglottic (N = 27)	Subglottic (N = 4)
Sex(M:F)	81:1	25:2	4:0
Mean age(year; ± SD)	64.1(±9.8)	65.5(± 8.4)	60.8(± 3.9)
Median FU(month; range)	28(5~104)	24(6~110)	25(5~52)
Pathology			
SCC	82	26	4
Others		NEC 1	
T & N-stage			
Tis/T1a/T1b	4/37/11		1/-/-
T1N0/N1/N2/N3	47/0/1/0	2/0/1/0	1/0/0/0
T2N0/N1/N2/N3	8/1/1/0	5/1/3/0	0/0/0/0
T3N0/N1/N2/N3	8/1/1/0	3/2/3/1(M1)	1/0/0/0
T4N0/N1/N2/N3	7/2/1/0	3/0/3(1M1)/0	1/0/0/0
Treatment modality			
Surgery alone	47(42 laser)	3(2 laser)	3(2 laser)
Surgery + RT/CCRT	8(5 laser)	9(6 laser)	-
RT alone	20	2	-
CCRT	5	7	1
ICT + Surgery ± RT/CCRT	1	3	
ICT + RT/CCRT	1	2	
Palliative chemo		1	

SD, standard deviation; FU, follow-up; SCC, squamous cell carcinoma; NEC, neuroendocrine carcinoma; RT, radiotherapy; CCRT, concurrent chemoradiotherapy; ICT, induction chemotherapy.

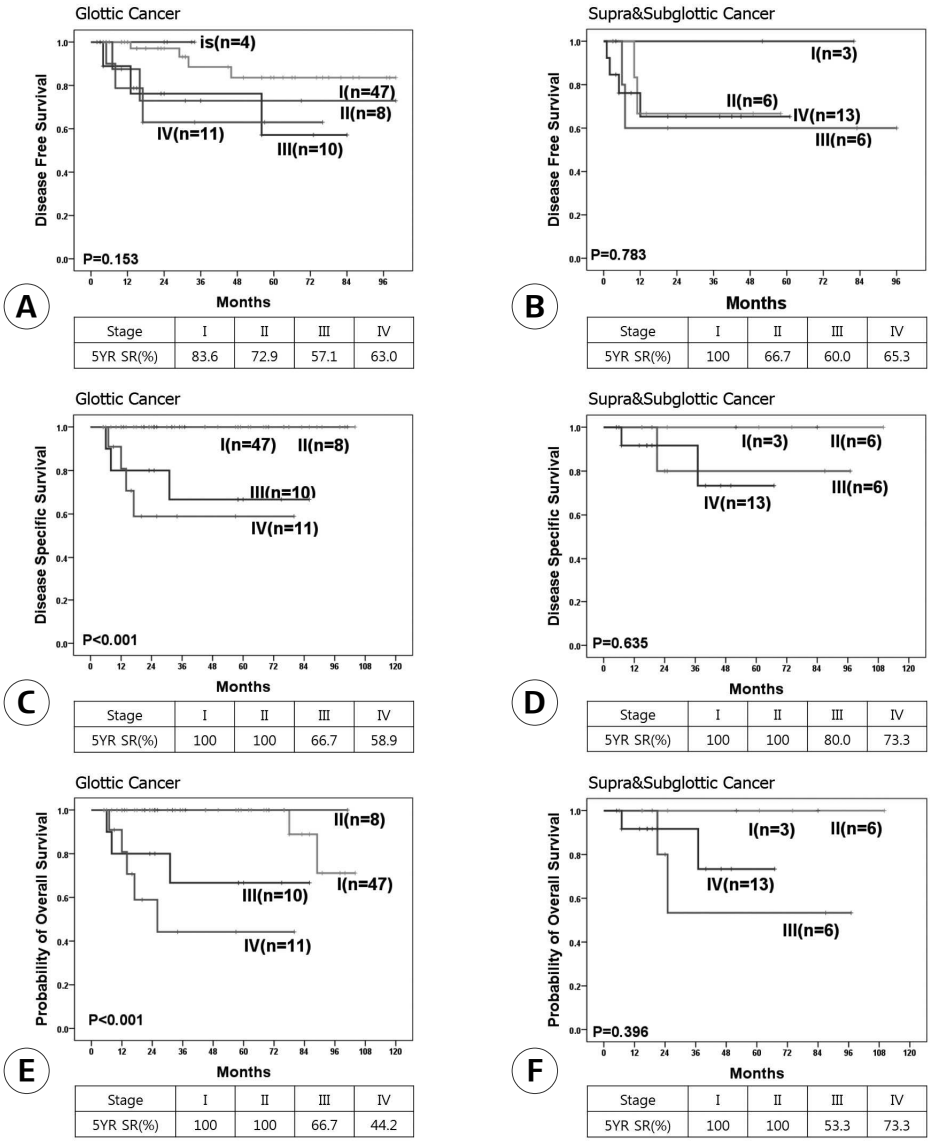


Fig. 1. Disease free survival, disease specific survival and overall survival in patients with glottic(A, C, E) and supraglottic/subglottic cancers(B, D, F). Panels show Kaplan-Meier estimates of survivals in each stage. Small tables under the graphs show 5 year survival rates in each stage.

구강암

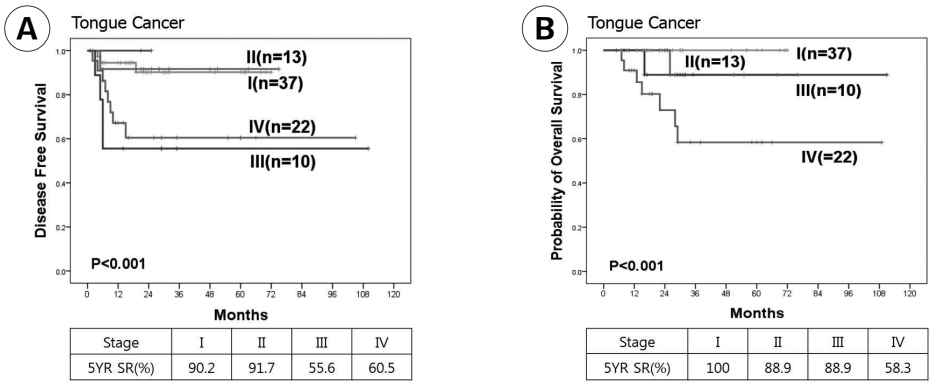
설암을 포함한 구강암에 대해, 131명의 환자가 초치료를 받았다. 7개의 세부 부위로 나누었을 때, 설암이 86명(65.6%)으로 가장 많았다(Table 2). 구강암은 다른

암에 비해 여자 환자의 비율이 비교적 높았는데, 131명 중 53명(40.5%), 설암에서는 86명 중 33명(39%)이 여자 환자였다. 병리학적으로는 편평세포암종이 115명(87.8%)으로 가장 많았고, 나머지는 대부분 소타액선암종이었다. 설암 환자 중 53명(62%)은 조기 설암이었다. 전체 설암 환자 중 76명(88%)은 수술을 초치료로 시

Table 2. Characteristics of the patient with oral cavity cancer(N = 131)

	Tongue (N = 86)	Lip (N = 6)	Buccal (N = 11)	Alveolar (N = 3)	RMT (N = 7)	Hard palate (N = 8)	FOM (N = 10)
Sex(M:F)	53:33	4:2	7:4	1:2	4:3	3:5	6:4
Mean age (year; ± SD)	57.1 (± 15.2)	71.3 (± 5.1)	60.8 (± 19.3)	74.6 (± 10.0)	62.3 (± 14.0)	47.0 (± 19.1)	65.8 (± 7.3)
Median FU (month; range)	25.5 (3~111)	18 (3~61)	19 (7~119)	7 (6~14)	33.5 (7~64)	22 (6~88)	17.5 (7~58)
Pathology	SCC 85 ASPST 1	SCC 3 AdCC 1; AcCC 1; KpS 1	SCC 9 MEC 1; UD 1	SCC 3	SCC 6 AdCC 1	SCC1 AdCC 3; MEC 2; Myoepi 1; MM 1	SCC 8 AdCC 2
Stage							
0(is)/I/II	2/37/14	-/4/2	-/4/3	-/1/-	-/-/1	-/2/2	-/2/1
III/IVA/IVB	10/23/-		2/2/-	-/2/-	-/5/1	2/2/-	4/3/-
Treatment modality							
Surgery alone	52	4	4	3	-	5	2
Surgery + RT/CCRT	24	1	5		6	2	6
RT alone	-	1	-		1	-	-
CCRT	3		-			1	1
ICT + Surgery ± RT/CCRT	3		1				1
ICT + RT/CCRT	3		1				

RMT, retromolar trigone; FOM, floor of mouth; SD, standard deviation; FU, follow-up; SCC, squamous cell carcinoma; ASPST, alveolar soft part sarcoma of tongue; AdCC, adenoid cystic carcinoma; AcCC, acinic cell carcinoma; KpS, Kaposi's sarcoma; MEC, mucoepidermoid carcinoma; UD, undifferentiated carcinoma; Myoepi, myoepithelial carcinoma; MM, malignant melanoma; RT, radiotherapy; CCRT, concurrent chemoradiotherapy; ICT, induction chemotherapy.



Stage	I	II	III	IV
5YR SR(%)	90.2	91.7	55.6	60.5

Stage	I	II	III	IV
5YR SR(%)	100	88.9	88.9	58.3

Fig. 2. Disease free survival(A) and overall survival(B) in patients with tongue cancer.

행하였고, 그 중 52명(52/76, 68%)은 방사선치료 등을 추가하지 않고 관찰하였다.

생존분석은 편평세포암종의 설암 환자만 대상으로 하였고, 소타액선암종은 타액선암과 묶어 분석하였다. 설암 환자의 5년 무병생존율은 I기 90.2%, II기 91.7%, III기 55.6%, IV기 60.5%였고, 5년 전체생존율은 I기 100%, II기 88.9%, III기 88.9%, IV기 58.3%였다(Fig. 2). 설암을 제외한 구강암은 빈도가 적어 병기별 생존분석을 시행하지 않았다.

구인두암

편도암, 설기저부암, 연구개암으로 나눌 수 있는 구인두암은 85명의 초치료 환자가 있었다. 편도암이 68명(80%)으로 가장 많았다(Table 3). 병리학적으로는 편평세포암종이 74명(87%), 사람유두종바이러스(Human papillomavirus, HPV)와 관련된

Table 3. Characteristics of the patient with oropharyngeal cancer (N = 85)

	Tonsil (N = 68)	Base of tongue (N = 14)	Soft palate (N = 3)
Sex(M:F)	56:12	9:5	3:0
Mean age(year; ± SD)	58.9(± 8.0)	61.1(± 12.7)	59.1(± 3.6)
Median FU(month; range)	28(5~118)	14(2~85)	35(31~41)
Pathology			
SCC	62	10	2
Others	LEC 5; PD 1	AdCC 2; UD 1; LEC 1	AdCa 1
Stage			
I/II/III	1/1/18	-/1/-	3/-/-
IVA/IVB	47/1	13/-	
Positivity(+/tested)			
HPV	33/45 (type16 x32; type33 x1)	5/8 (type16 x4; unknown x1)	0/2
p16	37/38	6/7	0/1
HPV or p16	45/47 (96%)*	7/8	0/2
Treatment modality			
Surgery alone	3	1	3
Surgery + RT/CCRT	23	3	
RT alone	-	2	
CCRT	24	4	
ICT + Surgery ± RT/CCRT	2	-	
ICT + RT/CCRT	15	4	
Chemo alone	1		

SD, standard deviation; FU, follow-up; SCC, squamous cell carcinoma; AdCC, adenoid cystic carcinoma; LEC, lymphoepithelial carcinoma; PD, poorly differentiated carcinoma; UD, undifferentiated carcinoma; AdCa, adenocarcinoma NOS; HPV, human papillomavirus; RT, radiotherapy; CCRT, concurrent chemoradiotherapy; ICT, induction chemotherapy.

* Since 2012, all (100%) tested cases(39 cases tested among 43 cases in total cases) showed positivity in either HPV testing or p16 immunohistochemistry.

편평세포암종의 변형인 림프상피성 암종(Lymphoepithelial carcinoma)이 6명(7%)이었다. 79명(93%)의 환자가 진행성 병기에서 진단되었다. 서울대병원에서는 2008년 4월부터 두경부암에 대해 HPV 검사를 시행하였는데, 편도암과 설기저암 환자 중 많은 수에서 HPV 검사 단독, 혹은 p16 면역화학검사 단독, 혹은 2가지 병행 검사를 시행하였다. 검사를 시행한 편도암 및 설기저암 환자 55명 중 52명(95%)에서 두 가지 검사 중 한가지라도 양성 소견을 보였다. 2012년 이후 편도암 환자 43명 중 검사를 시행한 39명에서는 두 검사 중 하나라도 양성인 경우가 100%였다. HPV 아형 검사에서는 HPV 16형이 38례 중 36례(95%)로 대부분을 차지하였다.

수술 단독으로 치료한 경우는 상대적으로 드물었고, 수술과 수술 후 방사선치료 혹은 항암화학방사선요법을 시행한 환자가 26명(31%)였고, 수술 없이 항암화학방사선요법을 초치료로 시행한 환자는 28명(33%)이었다. 선행화학요법으로 초치료를 시작한 환자는 22명(26%)이었다. 그 중 1명은 3회의 항암화학요법치료로 완전 관

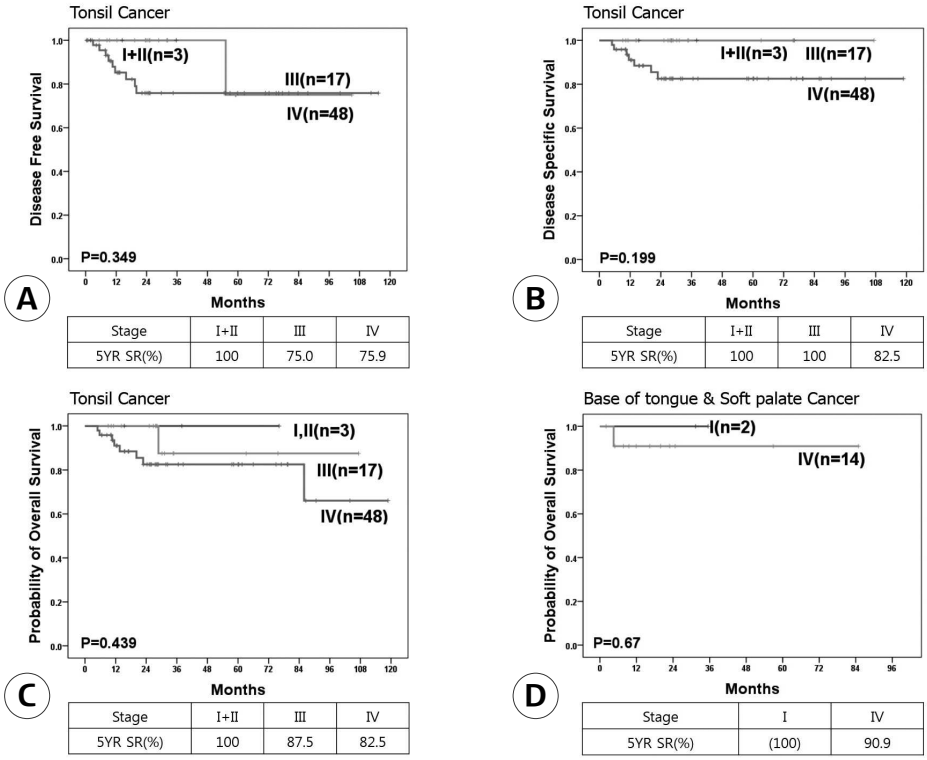


Fig. 3. Disease free survival, disease specific survival and overall survival in patients with oropharyngeal cancers. A, B and C show survivals of tonsil cancer in each stage. D shows overall survival of base of tongue and soft palate cancers.

해를 얻은 후, 환자가 추가 치료를 거부하여 추가 치료 없이 관찰하였는데, 5년 이상 무병 생존하였다.

생존분석은 소타액선암종을 제외하고 시행하였다. 편도암 환자의 5년 무병생존율은 I-II기 100%, III기 75.0%, IV기 75.9%였고, 5년 질병특이생존율은 I-III기 100%, IV기 82.5%였다(Fig. 3. A, B, C). 연구개암과 설기저암 IV기 환자의 5년 전체생존율은 90.9%였다(Fig. 3. D).

하인두암

저자가 초치료를 시행한 하인두암 환자는 29명이었다. 미분화암종 1례를 제외하

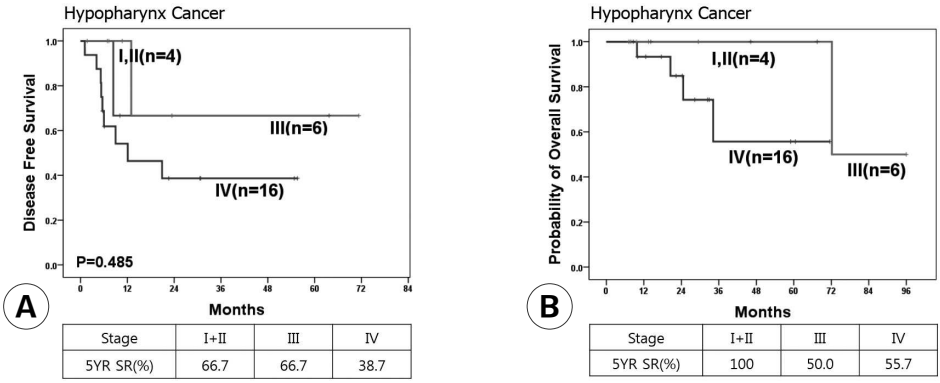
Table 4. Characteristics of the patient with hypopharyngeal cancer(N = 29) and metastasis of unknown origin(MUO, N = 24)

	Hypopharynx(N = 29)	MUO(N = 24)
Sex(M:F)	27:2	19:5
Mean age(year; ± SD)	68.5(± 7.0)	57.8(± 10.6)
Median FU(month; range)	24.5(4~96)	33(10~93)
Pathology		
SCC	SCC 27	SCC 16
Others	LEC 1; UD 1	PD 6; NEC 1; unusual 1*
Stage		
I/II/III	3/1/6	-/-/1
IVA/IVB/IVC	14/2/3	20/2/1
Positivity(+/tested)		
HPV	3/11 (type16&33 x1; type16&6x1;unknownx1)	8/14 (type11 x1; type16 x4; type18 x3)†
p16	5/11	7/12
HPV or p16	5/12(42%)	9/15(60%)
EBV		2/3
Treatment modality		
Surgery alone	3	6
Surgery + RT/CCRT	4	13
RT alone	4	-
CCRT	10	4
ICT + Surgery ± RT/CCRT	1	1
ICT + RT/CCRT	6	
Chemo alone	1	

SD, standard deviation; FU, follow-up; SCC, squamous cell carcinoma; PD, poorly differentiated carcinoma; UD, undifferentiated carcinoma; HPV, human papillomavirus; EBV, Ebstein-Barr virus; RT, radiotherapy; CCRT, concurrent chemoradiotherapy; ICT, induction chemotherapy.

* Unusual pathology: carcinoma suspected from breast cancer(she had a history of mastectomy 30 years ago and has lived without evidence of disease).

† Two of 3 HPV type 18 positive cases did not show p16 expression.



Stage	I+II	III	IV
5YR SR(%)	66.7	66.7	38.7

Stage	I+II	III	IV
5YR SR(%)	100	50.0	55.7

Fig. 4. Disease free survival(A) and overall survival(B) in patients with hypopharyngeal cancer.

면 모두 편평세포암종이었다(Table 4. Left column). 25명(86%)이 진행성 병기에 진단되었다. HPV 검사는 11례에서 시행하여 3례에서 양성소견을 보였는데, 아형검사 결과는 구인두암과 달리 16형과 33형이 같이 나온 1례, 16형과 6형이 같이 나온 1례, 기타 아형이 1례였다. 후두 보존을 위해 비수술적 치료를 선호하였다. 수술 단독 및 수술 및 방사선치료로 초치료를 받은 경우가 7례(24%)였고, 14례에서 방사선치료 단독 혹은 항암화학방사선요법 치료를 받았다. 8례에서는 선행화학요법으로 초치료를 시작하였다.

하인두암 환자의 5년 무병생존율은 I-II기 및 III기 66.7%, IV기 38.7%였고, 5년 전체생존율은 I-II기 100%, III기 50.0%, IV기 55.7%였다(Fig. 4).

침샘암

69명의 주침샘암(이하선, 악하선, 설하선) 환자가 초치료를 받았다. 15명의 소타액선암(부위 기준으로 구강암, 구인두암) 환자를 포함하여 84명을 대상으로 분석하였다(Table 5). 침샘암은 다른 두경부암과 달리 남녀비가 거의 비슷하였는데, 여자 환자가 44명(52%)으로 조금 더 많았다. 발생 연령도 다양해서, 이하선암과 소타액선암은 13세, 9세가 최저 연령이었고, 최고 연령은 각각 75세, 79세였다. 병리학적으로도 매우 다양한 소견을 보였는데, 전체적으로는 선낭암종(Adenoid cystic carcinoma)이 28례(33%)로 가장 많았고, 점액표피양암종(Mucoepidermoid carcinoma)이 23례(27%)로 두 번째로 많았다. 부위별로 가장 많은 이하선암 47례 중에는 점액표피양암종이 18례(38%), 선낭암종이 6례(13%)로 발생 빈도에 큰 차이를 보였다. 병기는 전체적으로 40례(48%)가 III기, IV기에 진단되었다. 치료는 수술적 치료가

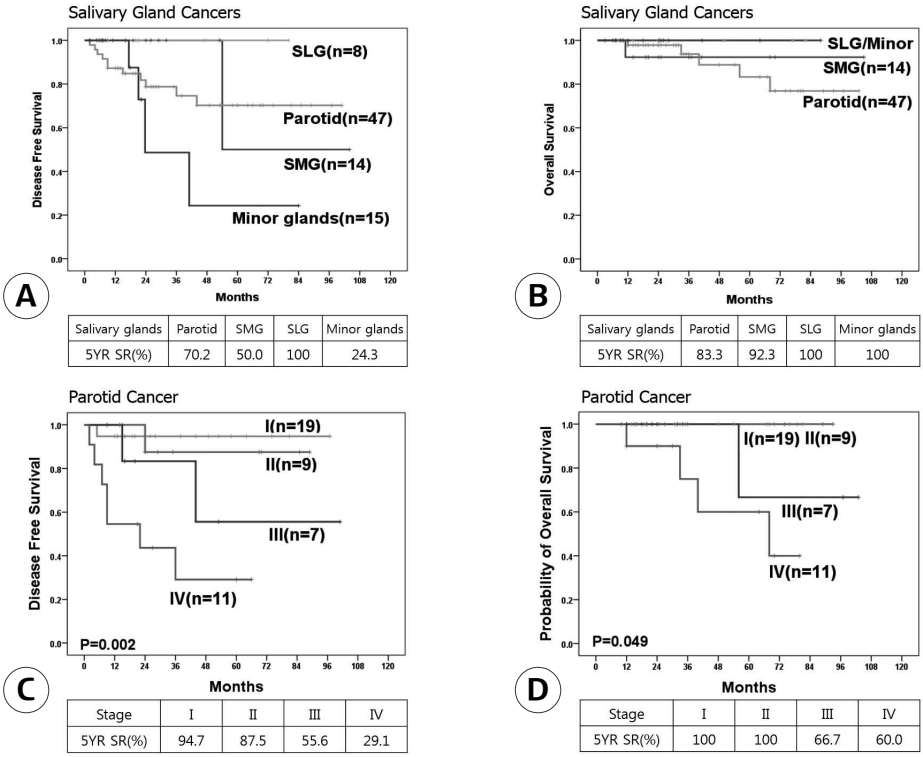
Table 5. Characteristics of the patient with salivary gland cancer, including minor salivary gland cancer of specific sites(N = 84)

	Parotid (N = 47)	Submandibular (N = 14)	Sublingual (N = 8)	Minor glands (N = 15)*
Sex (M:F)	23:24	8:6	3:5	6:9
Median age (year; range)	55 (13~75)	55.5 (43~72)	60 (44~75)	58 (9~79)
Median FU (month; range)	33 (10-103)	24.5 (9~105)	24 (8~82)	18 (3~88)
Pathology	MEC 18; AdCC 6; SDC 5; Myoepi 4; AdCa 3; Ca PA 3; PD 2; EMC 2; AcCC 1; SCC 1; IEC 1	AdCC 6; MEC 2; Ca PA 2; Myoepi 2; SDC 1; SCC 1	AdCC 7; PD1	AdCC 9; MEC3;Myoepi1; AcCC1;AdCa1
Stage				
0(is)/I/II/III	1/19/9/7	-/3/1/3	-/-/2/4	-/5/4/3
IVA/IVB/IVC	11/0/0	4/0/3	1/0/1	3/0/0
Treatment modality				
Surgery alone	22	6	2	5
Surgery + RT/CCRT	23	7	6	7
RT alone	-	-		1
CCRT	1	-		2
ICT + Surgery ± RT/CCRT	-	1		
ICT + RT/CCRT	1			

RMT, retromolar trigone; FOM, floor of mouth; SD, standard deviation; FU, follow-up; AdCC, adenoid cystic carcinoma; Ca PA, carcinoma ex pleomorphic adenoma; MEC, mucoepidermoid carcinoma; SDC, salivary ductal carcinoma; Myoepi, myoepithelial carcinoma; SCC, squamous cell carcinoma; AcCC, acinic cell carcinoma; AdCa, adenocarcinoma NOS; EMC, epithelial-myoepithelial carcinoma; PD, poorly differentiated carcinoma; IEC, intraepithelial carcinoma; RT, radiotherapy; CCRT, concurrent chemoradiotherapy; ICT, induction chemotherapy.
* All cases are from other specific sites (oral cavity and oropharynx), so the cases are overlapping with the cases in previous tables.

주로 사용되었는데, 78례(93%)에서 수술을 시행하였고, 그 중 43례(55%)에서는 수술 후 방사선치료 혹은 항암화학방사선요법의 추가치료를 시행했다.

침샘암 환자 전체를 주침샘암 3종과 소타액선암을 따로 나누어 생존 분석을 하였다. 5년 무병생존율은 이하선 70.2%, 악하선 50.0%였고, 설하선 100%, 소타액선암 24.3%였다. 5년 전체생존율은 이하선 83.3%, 악하선 92.3%였고, 설하선 100%, 소타액선암 100%였다(Fig. 5. A, B). 빈도가 높았던 이하선암 환자만 병기별로 분석해 보면, 5년 무병생존율은 I기 94.7%, II기 87.5%, III기 55.6%, IV기 29.1%였고, 5년 전체생존율은 I기 100%, II기 100%, III기 66.7%, IV기 60.0%였다(Fig. 5. C, D).



Salivary glands	Parotid	SMG	SLG	Minor glands
5YR SR(%)	70.2	50.0	100	24.3

Salivary glands	Parotid	SMG	SLG	Minor glands
5YR SR(%)	83.3	92.3	100	100

Stage	I	II	III	IV
5YR SR(%)	94.7	87.5	55.6	29.1

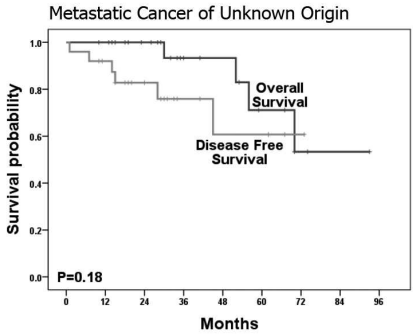
Stage	I	II	III	IV
5YR SR(%)	100	100	66.7	60.0

Fig. 5. Disease free survival and overall survival in patients with salivary gland cancers. A and B show the survival of all salivary gland cancers including parotid, submandibular (SMG), sublingual (SLG), and minor salivary gland cancers. C and D show the survival of parotid cancer in each stage.

원발부위미상 경부전이암 (Metastasis of unknown origin, MUO)

24명의 환자는 다양한 검사(전신마취 하 편도적출술 등 포함)를 통해서도 원발부위를 찾지 못한 원발부위미상 경부전이암 환자였다(Table 4. Right column). 15례에서 HPV 검사 혹은 p16 면역조직화학검사를 시행하였는데, 9례에서는 둘 중 한 가지라도 양성 소견을 보였다. HPV 아형검사에서는 구인두암과 달리, HPV 18형이 3명에서 검출되었는데, 그 중 2례에서는 p16 음성 소견이었다. 수술적 치료를 선호하였는데, 19명(79%)에서 수술을 시행하였고, 그 중 13명에서는 방사선치료 혹은 항암화학방사선요법을 추가하였다.

MUO 환자의 5년 무병생존율은 60.7%, 5년 전체생존율은 71.1%였다(Fig. 6).



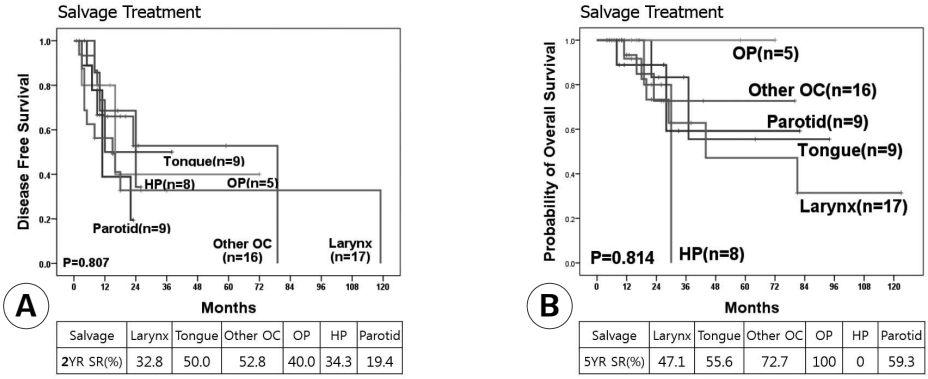
Stage	DFS	OS
5YR SR(%)	60.7	71.1

Fig. 6. Disease free survival and overall survival in patients with metastasis of unknown origin(MUO).

Table 6. Characteristics of the patients, who first visited the author with the recurrent tumors for the salvage treatments(N = 64)

	Larynx (N = 17)	Tongue (N = 9)	Other OC (N = 16)	Oropharynx (N = 5)	Hypopharynx (N = 8)	Parotid (N = 9)
Sex (M:F)	16:1	4:5	7:9	5:0	6:2	9:0
Mean age (year; ± SD)	63.4 (± 7.6)	54.5 (± 14.9)	59.0 (± 13.9)	66.4 (± 13.8)	60.0 (± 9.8)	54.3 (± 19.6)
Median FU (month; range)	20 (4~123)	25 (8~94)	19 (5~80)	16 (10~72)	20 (9~30)	27 (8~82)
Pathology						
SCC	17	9	12	5	7	2
Others	Osteo 1		AdCC 2; Myoepi 1; MRCT 1		Liposarcoma 1	Myoepi 2; SDC 2; MEC 1; AdCa 1; AdCC 1
Previous treatments						
Surgery alone	5	4	4	-	2	2
Surgery + RT/CCRT	4	1	6	-	-	6
RT alone	4	1	3	2	1	1
CCRT	3	3	1	2	4	
ICT + RT/CCRT	1		2	1	1	
Retreatment Stage						
I/II/III	2/0/1	1/2/1	1/3/3	0/2/1	2/1/1	1/1/2
IVA/IVB/IVC	13/0/1	4/0/1	7/1/1	2/0/0	4/0/0	4/0/1
Treatment modality						
Surgery alone	12	7	14	5	6	7
Surgery + RT/CCRT	2	2	2		1	2
Surgery + chemo	2					
CCRT	1				1	

OC, oral cavity; SD, standard deviation; FU, follow-up; SCC, squamous cell carcinoma; Osteo, osteosarcoma; AdCC, adenoid cystic carcinoma; Myoepi, Myoepithelial carcinoma; MRCT, malignant round cell tumor; SDC, salivary ductal carcinoma; MEC, mucoepidermoid carcinoma; AdCa, adenocarcinoma NOS; RT, radiotherapy; CCRT, concurrent chemoradiotherapy; ICT, induction chemotherapy.



Salvage	Larynx	Tongue	Other OC	OP	HP	Parotid
2YR SR(%)	32.8	50.0	52.8	40.0	34.3	19.4

Salvage	Larynx	Tongue	Other OC	OP	HP	Parotid
5YR SR(%)	47.1	55.6	72.7	100	0	59.3

Fig. 7. Disease free survival (A) and overall survival (B) after salvage treatments in patients with recurrent tumors. Since these patients first visited the author with the recurrent tumors, the patients in Fig. 7 and the recurred patients in previous analysis (Fig. 1 to 6) are mutually exclusive.

재발한 두경부암으로 내원한 환자

두경부암이 재발한 상태에서 저자가 처음 진료를 시작한 환자는 64명이었다. 저자가 초치료를 시행했던 452명의 환자 중 재발한 환자는 여기에 포함시키지 않았다. 후두암이 17명(27%), 설암을 제외한 구강암 16명(25%), 설암 9명(14%), 침샘암 9명(14%) 등이었다(Table 6). 이전 치료는 수술 단독을 시행 받은 경우가 17명이었고, 나머지 47명(73%)은 방사선치료를 받은 병력이 있었다. 재치료 당시의 병기는 I, II기인 경우가 16명 있었으나 39명(61%)은 IV기였다. 4명은 원격전이가 있는 상태였다. 재치료로는 51명(80%)에서 수술 단독 치료를 시행했고, 2명에서는 수술 없이 항암화학방사선요법을 시행하였다.

2년 무병생존율은 후두암 32.8%, 설암 50.0%, 설암을 제외한 구강암 52.8%, 이하선암 19.4%였다. 5년 전체생존율은 후두암 47.1%, 설암 55.6%, 설암 제외 구강암 72.7%, 이하선암 59.3%였다(Fig. 7).

고 찰

지난 10년간 두경부암을 치료해 온 개인적 경험을 정리해 보았다. 두경부암은 부위별로 특성이 상당히 달라, 부위별로 나누어 환자 특성과 치료 선택을 분석하였다. 치료 성적에 대해서는 좋은 비교 자료가 없어 평가에 한계가 있지만, 일부 암에 대해서는 인상적인 성적을 보였다. 예를 들어, 조기 성문암(0기, I기와 II기,

59명) 환자의 경우 5년 질병특이생존율이 100%였고, 그 중 40명은 레이저수술 단독 치료로 얻은 성과였다. 설암 환자에서도 I기 37명은 관찰 기간 중 국소 재발이 전혀 없었는데 수술 후 방사선치료 추가한 2명을 제외한 35명은 수술 단독 치료만 받았다. 설암 I기 37명 중 3명에서 발생한 경부 재발도 구제치료가 가능해 5년 전체생존율이 100%였다. 전체적으로 추적관찰 기간이 충분히 길지 않았는데, 연구 기간 중간에 해외 연수가 있었고 그 이후 환자가 절반 정도를 차지해, 추적관찰 기간의 정중값이 대략 2년 정도였다. 전체 516명을 대상으로 하는 연구였는데, 부위별로 나누어 분석하다 보니, 각 군의 환자수는 분석에 충분하지 않은 경우도 있었다.

후두암 치료에 있어서 레이저수술은 가장 중요한 수술적 치료법이다. 후두전적출술이 필요한 경우가 아닌 후두암 환자에서 개방 후두부분절제술은 거의 시행하지 않았고 대부분 레이저수술을 시행했다. 저자는 2007년 2월 Wolfgang Steiner교수가 은퇴하기 직전에 마지막으로 했던 레이저수술 워크샵에 참석한 후 레이저수술 기법에 큰 변화가 있었고, 이후 적응증이나 기술적인 면에서 다소 변화가 있었다. 작은 성문암은 연부조직 손상을 줄이면서 벗겨내는 양상으로 일괴로 절제하는데, 기계 세팅을 1 Watt CW(continuous wave) repetitive mode를 사용한다. 일괴로 절제하기 어려운 경우에는 종괴를 자르고 들어가면서 절제하는데, 2~3 Watt SP(superpulse) continuous mode를 사용한다.

특히 조기 성문암에서 레이저수술은 매우 중요한 치료법이다. 방사선치료 단독으로도 좋은 효과를 보이지만(Lim *et al.*, 2015), 레이저수술은 매우 간단하고 회복이 빠르고 암치료 측면에서는 동일한 효과를 보인다. 그래서 레이저수술이나 방사선치료 단독치료 중 한 가지만 선택하는 단일 요법을 원칙으로 하여, 두 가지 치료방법을 설명하고, 선택은 환자가 하도록 하였다. 조기 성문암은 전신마취 하에 후두미세수술을 하기 전에는 조직검사를 시행하기 어려운 경우가 대부분이다. 환자가 레이저수술을 선택한 경우에는 동결절편 조직검사를 따로 시행하지 않고 레이저수술로 완전 절제를 시행하였다. 동결절편 조직검사에서 암으로 나오지 않더라도 치료는 레이저수술로 완전 절제하는 것이 될 것이고, 조직검사를 시행하면 출혈로 레이저수술에 방해가 되고, 절제연을 미세하게 정하기 어렵기 때문이다.

레이저수술은 장점이 많음에도 불구하고, 교육의 기회도 거의 없고 건강보험에서 비용을 보전해 주지 않기 때문에 보급이 잘 되지 않아 안타깝다. 수술용 현미경은 제외하더라도 레이저 기계와 현미경 연결 장치의 구입 비용은 약 1억5000만원 정도(2015년)이다. 그런데, 후두암의 레이저수술료는 고작 46만원이라, 전국적으

로 1년에 1099명(2012년) 발생하는 후두암 중 일부가 레이저수술이 가능한 조기후두암인 것을 고려하면 많은 병원에서 잘 갖춰두고 활용하는 것이 현실적으로 불가능하다. 훨씬 고비용이지만, 비용을 전적으로 보전 받는 로봇수술이 보급되고 발전하고 있는 것과는 대비된다.

구강암은 저자가 전공의를 하던 1990년대 중반에도 그랬고, 지금까지도 수술적 치료가 가장 중요한 초치료임에 변화가 없다. 수술 방법에는 많은 변화가 있었는데, 저자가 두경부외과 전임의를 하던 2003년에만 하더라도 구강암을 수술할 때 하악절개를 이용한 접근법이 일반적이었다. 그러나 외과의가 조금 더 고생하면 하악절개의 이환율을 피할 수 있고, 하악절개를 하지 않더라도 종양학적으로 안전하게 절제할 수 있고 재건수술도 가능하기 때문에, 최근에는 거의 사용하지 않는다.

설암 수술을 할 때, 절제 범위가 작을 때는 재건하지 않아도 기능적으로 문제가 없기 때문에(Lee *et al.*, 2014), 혀의 1/3 이내의 절제인 경우에는 재건 수술을 하지 않았다. 재건 수술이 필요하다고 판단한 경우에는 유리피판(Radial forearm, anterolateral thigh, rectus abdominis free flaps; fibular osteo(musculo)cutaneous free flap)을 주로 이용하였고, 간혹 유경피판(Latissimus dorsi, submental island, or buccinator flaps)을 이용한 재건수술을 시행했다. 저자는 2005년 4월, Dr. Mark Urken이 주최하는 카데바를 이용한 재건수술 워크샵(Multidisciplinary Management of Head and Neck Cancer and Thyroid and Parathyroid Diseases)에 참석하여 다양한 재건 술식을 배웠다. 그때 같이 참석했던 같은 교실의 안순현 교수의 유리피판 수술을 참관하면서 배우고, 2008년 8월에 첫 유리피판 수술을 시행하였다. 설암(T4aN0) 환자에서 설반측절제술, 경부절제술 및 전외측대퇴유리피판술을 7시간 이내로 성공적으로 수행하였다. 이후 다양한 유리피판과 유경피판(주로 광배근피판(Chung *et al.*, 2011)) 등을 이용한 재건수술을 직접 시행하고 있다.

조기 구강암에서 예방적 경부절제술은 시행 여부에 대해 논란이 있는데, 저자는 거의 모든 환자에서 경부절제술을 시행하였다. 수술 후 조직검사 소견에 따라 추가치료 여부를 결정하였다. 최근 한 전향적 연구 보고에 의하면 조기 구강암에서 예방적 경부절제술을 하는 것이 생존율 향상에 도움이 된다고 한다(D'Cruz *et al.*, 2015).

구인두암은 여러 면에서 지난 10년 동안 가장 많은 변화가 있었다. 2009년 11월 대한두경부외과학회 기초의학심포지움에서 구인두암 업데이트 세션에서 HPV를 다룬 적이 있었다. 당시 저자는 “Epidemiology and Clinical Significance of HPV”를 강의하였다. 이 즈음부터 HPV와 구인두암에 대해 관심이 폭발적으로 늘고, 임상과

연구에 적용하기 시작했다. 서울대병원 병리과에서는 2008년 4월경부터 구인두암에 대해 HPV 검사를 시행하였다. HPV nested PCR 검사와 HPV DNA chip으로 검사하였고, 최근에는 HPV Liquid Beads Microarray 검사법을 사용하고 있다.

이번 연구에서 특징적인 것은 다른 연구에 비해 구인두암에서 HPV나 p16 양성률이 매우 높다는 것이다. 연구대상 중 HPV 검사를 시행한 것은 2008년 4월부터이고, p16 검사를 시행한 것은 2008년 9월부터이다. 편도암 환자 중 45명이 HPV 검사를 시행하였고, 33명(73%)에서 HPV 양성이었고, 대부분(97%) HPV 16형이었다. 특히 2012년 이후에 진단된 편도암 환자는 100%에서 HPV 검사나 p16 검사, 둘 중 하나는 양성으로 나왔다. 이는 서울대병원을 포함한 3개 병원 공동연구에서 HPV 양성율이 23.4%이고, 16형과 18형의 비율이 동일하게 나온 것과는 크게 다르다(No *et al.*, 2015). 공동연구의 대상 환자가 1991~2009년 환자인 차이점이 있지만, 그 차이에 대해서는 더 탐구할 필요가 있다.

구인두암의 치료 성적은 다른 두경부암에 비해 아주 우수한 편이어서 5년 질병특이생존율이 I기~III기는 100%, IV기는 82.5%에 달한다. 이는 HPV와 관련된 암이 방사성 감수성이 높기 때문으로 생각된다. 현재 저자의 치료 원칙은 T1, T2의 비교적 작은 병변으로 재건수술이 필요하지 않으면 수술(원발부위 및 경부)을 먼저 하고, 조직검사 결과에 따라 방사선치료를 추가하고 있다. 원발부위의 병변이 재건수술이 필요할 정도로 크면, 수술 없이 방사선치료 혹은 항암화학방사선치료를 시행한다. 재건수술 자체, 하악절개 접근법, 재건수술 후 상태 등으로 발생하는 이환율이 15% 정도 추가되는 방사선 선량에 의해 추가되는 이환율보다 크다고 생각하기 때문이다. 경부전이가 심각하면 유도항암화학요법이 항암화학방사선요법을 바로 시행하는 것에 비해 전체생존율을 높여준다는 서울대병원의 경험적 연구(Ock *et al.*, 2014)에 따라, 경부전이가 심각한 경우에는 두경부암 통합치료팀 회의 후 유도항암화학요법을 먼저 시행하는 것을 고려한다.

하인두암은 여러 두경부암 중에서도 가장 치료가 어려운 암이라고 생각한다. 후두와 닿아 있어, 후두 기능을 잘 보존하면서 제거하는 것이 기술적으로 쉽지 않고, 환자의 나이가 많아(평균 68.5세) 재건수술 후 재활도 쉽지 않다. 병변이 크지 않은 경우에 레이저수술을 주로 시행했고, 재건수술이 필요한 정도의 크기인 경우에는 비수술적 치료를 선호하였다. 치료 성적은 후두암과 유사하였다. 앞으로 암치료와 기능 보존의 모든 면에서 더 향상된 치료법을 개발할 필요가 있겠고, 암맞춤치료의 중요한 대상이 되어야 할 것으로 생각한다.

침샘암도 역시 치료가 어려운 암이다. 대부분의 침샘암이 방사선 감수성, 항암

제 감수성이 매우 낮기 때문에 악성도가 높은 침샘암이 진행된 상태로 진단되면, 즉 수술로 충분히 절제하기 어려운 상태이면 치료 실패 확률이 높아진다. 또한 가장 흔한 암종인 선낭암종은 비교적 초기에 전신전이를 일으켜 국소 및 경부 재발은 상대적으로 드물고, 원격전이로 재발하는 경우가 흔하다(Sung *et al.*, 2003). 원격전이된 선낭암종에 대해서는 아직 치료 방법이 없다. 가장 흔한 부위인 이하선에 생긴 침샘암은 진행한 경우 안면신경을 보존하면서 절제하는 것이 불가능하다. 안면신경마비에 대해 다양한 재건 수술이 시도되고 있으나 아직 한계가 많다. 결국 조기에 발견하지 못하면, 비수술적 치료법이 획기적으로 발전해야 치료 성적을 높일 수 있을 것이다.

외부에서 의뢰되는 침샘암 환자들은 많은 경우 불완전 절제 후 추가치료를 위해 내원한다. 수술 전 시행하는 세침흡인세포검사나 수술 중 동결절편검사가 침샘종양을 감별하는 데 한계가 많기 때문이다. 세침흡인세포검사나 CT 혹은 MRI 같은 영상검사에서 암이 의심되지 않더라도 항상 완전절제를 위해 준비하고 수술에 임할 필요가 있겠다. 수술 중 종양이 터지거나 수술 중에 종양을 절개해서 동결절편검사를 시행하여 다발성으로 재발한 양성 혹은 악성 침샘종양 환자를 볼 때면 참 안타깝다. 임상적으로 증명되지는 않았으나, 베타딘액이 유리 암세포를 죽이는데 탁월하기 때문에(Hah *et al.*, 2012) 부득이하게 종양 세포가 수술 부위에 노출된 경우에는 베타딘액으로 세척하거나 베타딘액을 묻힌 거즈로 추가적인 오염을 막는 시도를 해 보면 좋겠다.

원발부위미상 경부전이암은 진단 내리기 전에 환자를 잘 진찰하고, 조직검사를 위한 편도적출술을 진단 과정에 포함하는 것이 매우 중요하다(Ahn *et al.*, 2007). 정확한 진단을 위해 수술(편도적출술 및 경부절제술)을 초치료로 선호하였고, 수술 후 조직검사 소견에 따라 추가치료를 선택하였다. 진행된 병기(24명 중 23명이 IV기)에도 불구하고 5년 전체생존율은 71.1%로 양호한 편이었다.

두경부암이 재발하면 초치료에 비해 치료가 매우 어렵다. 특히 이미 방사선치료를 시행한 후에 재발한 경우에는 수술적 절제가 거의 유일한 치료 방법이 된다. 드물게 방사선치료를 한번 더 하기도 하지만 더 연구가 필요하다. 한번 재발한 환자에서는 재치료 후 2년 내에 절반 이상의 환자에서 다시 재발하는 양상을 보였다. 다행히 반복되는 치료로 절반 이상의 환자는 5년 이상 생존하지만, 치료 회수를 줄이고 기능을 잘 보존하기 위해서는 수술 기법뿐 아니라 비수술적 치료가 더 많이 발전해야 할 것으로 생각한다. 몇 년 전부터 서울대병원 혈액종양내과에서는 기존 항암제 외에도 다양한 표적치료제에 대한 임상 시험을 수행하고 있다. 표적

치료나 면역치료를 위한 표지자를 잘 찾기 위해서는 많은 환자 조직이 필요하므로, 여전히 수술은 환자 치료에나 향후 더 좋은 치료제를 찾기 위한 연구에 필수적이다. 결국 두경부외과, 방사선종양학과, 혈액종양내과의 협진과 협동 연구가 필수적이라 하겠다.

저자는 두경부암 통합진료팀의 일원으로, 다학제적 치료 중 수술을 담당한 두경부외과 의사로 두경부암을 잘 치료하기 위해 애써 왔다. 우리나라에서는 의학 교육 기간이 의대 학생부터 전임의로 끝나면, 약 30년 정도 교수로서 환자를 볼 수 있는데, 벌써 1/3이 지났다. 이 시점에 한번은 지금까지 해 왔던 개인적인 임상 결과를 정리하고 분석할 필요성을 느꼈다. 잘 하고 있는지, 어떤 점에 개선이 필요한지 알고 싶었다. 개인의 임상 자료를 전체적으로 분석하고 공개하는 것은 흔하지 않은 시도라고 생각한다. 이 자료가 앞으로 저자 개인에게나 후배들에게 참고가 되어 임상적으로 더 발전할 수 있는 계기가 되었으면 하는 바램이다.

결 론

지난 10년 동안 저자는 서울대병원 두경부암 통합치료팀의 일원으로 두경부암을 잘 치료하기 위해 노력해 왔다. 조기 두경부암은 수술 단독 치료로도 치료가 잘 되는 것을 확인하였다. 진행성 두경부암은 수술, 방사선치료, 항암화학요법을 적절히 조합해야 좋은 치료 결과를 얻을 수 있다. 더 좋은 치료 결과를 위해 지속적인 협진과 협동 연구가 필요하겠다.

Acknowledgement

저자가 두경부암을 잘 치료할 수 있도록 지도해 주신 김광현 명예교수, 성명훈 교수, 두 분 은사님께 경의를 표한다. 치료하기 어려운 두경부암 환자들을 위해 항상 같이 애쓰는 서울대병원 두경부암 통합치료팀, 특히 혈액종양내과 허대석 교수, 방사선종양학과 우홍균 교수, 영상의학과 김지훈 교수께 감사 드린다. 이번 연구를 위해 기초적인 자료 조사를 수행한 서울대병원 이비인후과 전공의들과 자료를 수집하고 분석한 진영주 전임의에게 감사의 마음을 표한다.

REFERENCES

Annual report of cancer statistics in Korea in 2012. *Korea Central Cancer Registry, National Cancer Center, Ministry of Health & Wefare of Korea 2014.*

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. *National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015.*

Ahn Y, Hah DH, Hah JH, Kwon T-K, Sung M-W, Hyun KK. *Analysis on Diagnostic Approach, Management and Prognosis of Cervical Metastatic Carcinoma of Unknown Origin. Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery 2007;50:1125-9.*

Chung H, Choi IJ, Kim KH, Hah JH. *Six Cases of Reconstruction with Latissimus Dorsi Pedicled Flap for Head and Neck Defects in the Era of Free Flap Reconstruction. Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery 2011;54:174-8.*

D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N *et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. The New England journal of medicine 2015.*

Hah JH. *Personalized Treatment of Head and Neck Cancers and the Role of Head and Neck Surgeons. Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery 2012;55:471-4.*

Hah JH, Roh DH, Jung YH, Kim KH, Sung MW. *Selection of irrigation fluid to eradicate free cancer cells during head and neck cancer surgery. Head Neck 2012;34:546-50.*

Lee DY, Ryu YJ, Hah JH, Kwon TK, Sung MW, Kim KH. *Long-term subjective tongue function after partial glossectomy. J Oral Rehabil 2014;41:754-8.*

Lim YJ, Wu HG, Kwon TK *et al. Long-Term Outcome of Definitive Radiotherapy for Early Glottic Cancer: Prognostic Factors and Patterns of Local Failure. Cancer Res Treat 2015.*

No JH, Sung MW, Hah JH *et al. Prevalence and prognostic value of human papillomavirus genotypes in tonsillar squamous cell carcinoma: a Korean multicenter study. Cancer 2015;121:535-44.*

Ock CY, Keam B, Lim Y *et al. Effect of induction chemotherapy on survival in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy: Single center experience. Head Neck 2014.*

Sung MW, Kim KH, Kim JW *et al. Clinicopathologic predictors and impact of distant metastasis from adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Archives of otolaryngology--head & neck surgery 2003;129:1193-7.*