

두경부암에서 항암치료의 전망과 이슈

건양대학교 의과대학 이비인후과학교실,¹ 아주대학교 의과대학 이비인후과학교실²

김연수¹ · 김철호²

The Prospect and Issue of Anticancer Therapy in Head and Neck Cancer

Yeon Soo Kim, MD¹ and Chul-Ho Kim, MD, PhD²

¹Department of Otorhinolaryngology, Konyang University College of Medicine, Daejeon; and

²Department of Otolaryngology, School of Medicine, Ajou University, Suwon, Korea

서 론

두경부 암은 전 세계적으로 6번째로 가장 많은 질환으로 매년 60만명이 진단되고 35만명이 사망하고 전체 암의 5~6%를 차지하는 질환이다.¹⁾ 새롭게 진단되는 두경부암의 절반은 진행성 단계(3기 혹은 4기)로 진단되어, 다른 종류의 암종보다 높은 사망률을 보인다. 모든 병기에서 5년생존률은 대략 60%정도 이며 국소적으로 존재하던 두경부암의 절반은 2년 내에 국소전이나 전신전이 발생하여 생존률이 80%에서 35%까지 떨어지게 된다. 항암치료 6개월 후에 재발한 환자들은 평균 6개월 이하의 생존률을 가지며 재발암이나 전이암환자의 평균 수명은 1년 이내이다.²⁾

두경부암의 치료는 주로 수술적 절제와 방사선 치료가 두경부암 치료의 표준치료로 이용되었으며, 항암치료가 보조적으로 추가되었다. 그러나 복잡한 해부학적 구조와 중요한 기능 때문에 수술의 범위는 항상 제한적이었다. 두경부암 치료의 특히 어려운 점은 국소전이가 많고 원격전이도 흔하며, 호흡, 발성 및 연하 기관에 혹은 근접하여 암이 발생하게 되면 치료 후에 여러 가지 해부

학적, 미용적, 기능적인 장애를 초래하게 된다는 것이다. 중요 장기와 근접할 경우 수술시에 충분한 절제연의 확보가 어려워 항암/방사선치료 단독 또는 동시 항암방사선 병합치료를 시행하며 그럼에도 불구하고 재발이 많아 치료에 어려움이 있다. 최근 두경부암에서 진단과 치료에 많은 발전이 있었음에도 불구하고 생존률을 크게 향상시키지는 못하였으며, 치료에 관련된 독성과 부작용 또한 큰 문제가 되고 있다.³⁾ 따라서 치료 장기기능을 보존하면서 부작용을 최소화하고 효과적으로 암세포를 선택적으로 치료할 수 있는 치료법을 개발하기 위하여 다양한 연구가 활발하게 이루어지고 있다.

본 론

최근 두경부암의 치료를 위하여 분자생물학적 표적 치료(biomolecular targeted therapy)가 이용되고 있고 있으며, 나노입자(nanoparticles) 기반의 중앙 선택적 치료에 대한 연구 또한 활발히 이루어지고 있다. 나노입자(nanoparticles) 기반의 치료는 유전자 발현 억제(gene silencing), 항암제전달(chemotherapeutic drug delivery), 방사선감작(radiosensitization), 광열치료(photothermal therapy) 등 다양한 방면에서 좋은 결과를 보이고 있다.⁴⁾

세포독성 항암제와 같은 전통적인 항암 화학요법은 세포 내에 일반적으로 존재하는 DNA의 구조 형성에 영향을 주거나 미세소관을 표적하고 대사를 억제하기 때

교신저자 : 김철호, 16499 경기도 수원시 영통구 월드컵로 164 아주대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (031) 219-5269 · 전송 : (031) 219-5264
E-mail : ostium@ajou.ac.kr

문에 암세포를 공격하여 효과적인 치료방법을 나타낼 수 있지만, 정상 세포 역시 암세포에서 수행되는 기전을 동일하게 가진 부분이 있기 때문에 부작용을 나타내는 문제점이 있다. 그러나 표적 치료는 특정 암조직을 직접 겨냥하고 기존 치료의 무작위 분포와 종양의 저항성 같은 단점을 극복하기 위한 새로운 대안으로 부상하고 있다. 항암효과의 특이성은 발암유발 및 암 조직을 성장시키는 특정 유전자 발현을 억제할 수 있고, 과발현된 수용체와 결합하여 종양에 치료 약을 전달하면서 그 효과를 보일 수 있다.

최근 종양면역학 분야에서 종양세포의 면역관문(immune checkpoint)에 대한 이해를 통하여 면역치료가 두경부암치료로 급부상하고 있다. 전 임상적 anti-programmed death-1(anti-PD-1) 치료의 주목할만한 결과가 인간유두종바이러스 양성과 음성 두경부암에서 관찰되었고, 면역치료는 그 뛰어난 효과를 바탕으로 미래 두경부암치료의 새로운 패러다임이 될 것으로 기대가 되고 있다.

인간유두종바이러스(HPV)의 중요성

1990년대 말부터, 인간유두종바이러스(Human papillary virus, HPV)가 구인두암에 미치는 영향에 대한 역학적, 분자생물학적 연구의 융합으로 두경부암의 첫 분자생물학적 연구를 이끌었다. HPV DNA 를 검출하는 시퀀싱 기반의 방법으로 HPV양성과 음성군간의 분자생물학적, 임상적 변수를 비교할 수 있고, 병행하여 더 큰 분자적으로 HPV 양성으로 특성화된 집단에 대한 분석으로 HPV 관련 질환의 기존 질환과 이질성을 확인할 수 있었다.

최근 들어서는 HPV와 연관된 두경부암에 대한 관심이 더욱 높아졌으며, HPV 감염 상태는 구인두암에서 가장 중요한 예후인자로 여겨지고 있다.⁵⁾ 진행성 구인두암과 구인두가 아닌 두경부암 환자에게 20년간 항암 방사선치료를 한 결과를 비교하였을 때 HPV와 연관이 있을 것으로 보이는 집단에서 통계적으로 유의한 효과를 보였다.⁶⁾ 그러나 이러한 결과도 높은 병기의 HPV 양성인 구인두암에서는 예후가 좋지 않았기 때문에 다소 역설적인 결과로 볼 수 있다.⁷⁾ 이런 결과들을 볼 때 HPV 양성 종양의 치료 성공에는 다양한 인자가 관여됨을 알

수 있다.

국소적으로 진행된 두경부암은 보통 공격적으로 진행하기 때문에 이에 맞는 공격적인 치료가 필요하다. 두경부암의 전통적 치료방법은 수술과 방사선치료 항암 치료를 복합적으로 이용하며 치료의 부작용이 많아서 아직까지는 두경부암의 치료에서 HPV 양성과 음성 종양을 구분하지 않았으나, HPV 양성 종양이 치료에 더 잘 반응한다는 많은 연구결과에 따라,⁸⁾ 이 그룹에서 정상조직을 더 보존하기 위하여 방사선항암치료 가이드라인은 곧 재정립될 것으로 보인다.⁹⁾

분자표적치료(Molecular targeted therapy)

기존의 항암요법의 비특이적 항암효과와 심각한 부작용 때문에 새로운 치료법의 필요성이 대두되었고, 최근 암의 발생에 대한 분자생물학적 기전과 신호전달 기전에 대한 이해가 증가하면서 분자표적치료(molecular targeted therapy)에 대한 관심이 높아졌다. 독성을 최소화하고, 치료 효과를 향상시킬 것으로 기대되는 분자표적치료는 두경부암에서도 암 발생에 영향을 주는 신호전달물질을 표적으로 하는 다양한 치료제들이 두경부암 세포를 표적으로 하여 이용되고 있으며, 더 많은 치료제가 개발 중에 있다.

EGFR 억제치료

두경부암의 90% 이상이 조직학적으로 편평세포암종(squamous cell carcinoma)이며 epidermal growth factor receptor(EGFR)은 두경부 편평세포암종의 90%에서 발현되는 두경부암의 분자표적(molecular target)이다. EGFR은 세포 내 영역에 타이로신 키나아제(tyrosine kinase) 효소활성을 지닌 부분을 가지는 170 kDa의 막횡단 당단백질(trans membrane glycoprotein)로 EGF, transforming growth factor- α (TGF- α), amphiregulin, epiregulin, betacellulin 등의 리간드가 결합하면 homodimer 또는 heterodimer를 형성하여 세포내 도메인이 인산화되면서 활성화된 후 mitogen-activated protein kinase, phosphatidylinositol-3-kinase(PI3K)/AKT/mammalian target of rapamycin(mTOR), Ras- mitogen-activated protein kinase(MAPK), PLCg-PKC, Janus kinase(JAK)-signal transducer and activator of tran-

scription(STAT) 등의 신호 전달 경로를 증가시켜 세포 성장, 발달 및 분화에 중요한 역할을 한다.¹⁰⁾

항 EGFR 기전을 이용하여 cetuximab 같이 세포외 도메인에 작용하는 단클론 항체(monoclonal antibodies, mAbs)와 세포질영역에 작용하는 gefitinib, erlotinib, lapatinib 등의 티로신 카이네이즈 억제제(tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 두 가지 치료가 가능하다.¹¹⁾ 단클론항체는 receptor의 세포외 영역에서 작용하며 TKI는 EGFR의 세포 내 adenosine triphosphate와 결합하여 자가인산화를 억제하는 작용을 한다.

Cetuximab은 가장 먼저 개발되었으며, 가장 널리 연구된 EGFR에 결합하는 IgG1 chimeric(human-murine) mAb로서 FDA에서 두경부암에 대하여 처음으로 승인 받은 유일한 표적치료이다. Cetuximab은 EGFR의 리간드인 EGF와 결합하여 하위신호전달을 억제하여 세포주기를 G1기에 정지시키며, 세포자멸사(apoptosis)를 유발하고, 혈관생성을 억제하며, 종양세포의 침윤 및 전이를 억제한다. 또한 생체 내에서 antibody-dependent cellular cytotoxicity(ADCC) 반응을 일으켜 항암효과에 기여 하기도 한다. Cetuximab은 ErbB family 억제제 중 가장 좋은 효과를 보이고 실제 임상에 사용되고 있다.

Cetuximab은 현재 국소진행성 두경부암에서 방사선 치료와 병합하여 이용하는 것과 재발/전이두경부암에서 항암치료와 결합하거나 항암치료에 실패한 경우에 단독요법으로 FDA에서 승인 받았다. Cetuximab은 국소 진행된 HPV 양성 구인두암에서 탈집중 치료로서 cisplatin의 대체제로서 연구되고 있다. HPV 관련 국소 진행된 구인두암에서 방사선치료와 cetuximab을 이용한 치료와 항암방사선치료의 효과를 비교하는 제 3상연구(RTOG1016와 DE-ESCALATE)가 진행 중이다.

다양한 ErbB family TKI 가 두경부암의 치료를 위하여 연구되고 있지만 아직까지 임상에서 승인된 약물은 없다. Gefitinib은 가역성의 EGFR TKI로 재발/전이성 두경부암에서 항암치료와 함께 사용할 때 제한적으로 효과가 있다는 제 3상 임상시험결과가 있으나 그 이후의 계획은 현재 없다.¹²⁾ Erlotinib, Lapatinib, Afatinib, Dacomitinib 또한 재발/전이성 두경부암에 대하여 다양한 임상시험을 진행하고 있다.

PI3K 억제치료

PI3K는 세포의 성장과 분화 생존 및 증식을 포함하는 수 많은 생물학적인 과정을 조절하는 핵심적인 효소군이다. p110 α isoform 을 발현하는PIK3CA 유전자는 두경부암을 포함한 많은 암에서 빈번하게 돌연변이로 존재한다.¹³⁾ 더욱이 돌연변이된 p110 α 는 Akt/protein kinase B, mTOR, 리보솜단백질인 S6 kinase 등의 하위 신호전달물질을 구조적으로 활성화시킨다. PI3K/Akt/mTOR 신호의 억제는 두경부암을 포함한 많은 암에서 항암표적으로 주목 받고 있다. 지난 10년간 여러 강력하고 선택적인 PI3K 억제물질들이 개발되었으며 최소 15가지 물질이 임상시험 중에 있다. PI3K 억제제는 세가지로 나눌 수 있다. 1) PI3K/mTOR억제제(NVP-BEZ235, GDC-0980)는 현재 제 1임상시험 중이다. 2) panclass I PI3K 억제제(NVPBKM120, GDC-0941, PX-866)는 두경부암에서 cetuximab과 함께 사용하는 제 2상 연구 중이다. 3) 새로운 p110 α 특이적 억제제(NVPBYL719) 또한 두경부암에서 cetuximab과 함께 사용하는 제 2상 연구 중이다. 중요하게도, NVP-BYL719이 AKT인산화를 막으며 성장을 억제하고 PIK3CA돌연변이가 있는 세포주에서 PI3K신호를 억제하는 것이 밝혀졌다.

NOTCH 억제치료

NOTCH 그룹은 세포막에 결합된 4개의 수용체(NOTCH1-4)로 Delta(Dll1, Dll3, Dll4) Jag(Jag1 and Jag2) 리간드와 상호작용한다. 리간드 결합 이후 NOTCH 수용체의 단백 분해성 절단이 일어나고 NOTCH 의 세포내 도메인이 방출되며 핵으로 진입해 notch의존성 전사가 일어난다. 최근 차세대exome시퀀싱으로 NOTCH 돌연변이가 피부암, 폐암, 두경부암에서 빈번하게 발견되는 것이 밝혀졌다.¹⁴⁾ 더하여 NOTCH 경로가 두경부암 환자의 66%에서 조절이 되지 않는 것이 밝혀졌다.

NOTCH 신호전달에 관여하는 단백질을 발현시키는 JAG1, JAG2, Mumb, MAML1의 변형이 자주 관찰된다.¹⁵⁾ NOTCH를 억제하는 여러 임상시험과 Notch1, 2, 3에 대한 항체 또한 연구가 진행 중이다. OMP-59R5항체는 Notch2와 3를 억제하는 IgG2이다. 단클론항체 MEDI0639, OMP-21M18(demcizumab)는 DLL4-Notch 1상호작용을 중단시키며 비소세포성 폐암, 난소

암, 복막암, 췌장암, 대장암을 포함하는 고형암환자들에게 시험되고 있다.

나노입자(Nanoparticle)에 의한 표적 운반

나노입자는 지름이 1~100 nm인 다양한 재질의 물질로 많은 약물, 조영제, 표적 리간드들을 전달할 수 있다. 다양한 나노입자들이 치료물질을 전달하기 위해 개발되었으며, 나노입자기반의 수동적이거나 활성을 띠는 표적운송이 관심을 끌고 있다. 나노 크기의 입자들은 다른 종양특이적 표적 잔기에 결합 없이 종양 조직 내에 축적되는 경향이 있다. 이것은 수동적 표적운송으로 증가된 투과 및 보존 효과로 알려져 있다. 나노입자들이 그 작은 사이즈를 이용하여 혈관 외로 유출되어 종양으로 침투가 가능하다. 최근 연구결과 두경부암 치료에 표적 나노 입자치료를 함께 할 경우 종양을 사멸시키는 효과가 증가하면서 건강한 세포에 독성은 줄이는 효과를 보였다.

분자표적치료의 한계

EGFR을 표적으로 하는 다양한 연구와 최적화 노력에도 불구하고 아직까지는 위에서 언급한 표적치료 단일요법으로는 그 효과가 제한적이다. Cetuximab은 여러 연구에서 단독요법으로는 2~3개월의 제한된 기간 동안 13% 미만에서만 반응을 보여 적어도 현재까지는 단독으로 항암효과가 뛰어나다고 하기는 어렵다. Cetuximab은 FDA 승인을 받았지만 매우 진행되거나 재발/전이암에서의 치료 결과는 아직까지 좋지 않다. 최근에는 EGFR 억제에 대한 다양한 저항성의 기전에 대한 연구들이 이루어지고 있으며, 이를 극복하기 위하여 EGFR 이외의 ErbB 수용체를 비롯하여 다양한 표적에 대한 연구를 통해 병합 표적치료(combination targeted therapy)의 개념이 대두 되고 있다.

면역치료(Immunotherapy)의 부상

면역반응은 암의 발생(carcinogenesis) 뿐만 아니라 치료 과정(anti-tumor immunity)에 중요한 역할을 하는 것이 밝혀졌다. 암환자들은 Effector T 세포의 활성화를 통해 항암면역반응을 유도하게 된다. 암유발성 세포들은 우리 면역 시스템에 의해 지속적으로 감시되고 제거

되므로 암세포들이 면역 감시 시스템을 회피하기 위한 유일한 전략은 면역시스템을 억제하는 방향이다.¹⁶⁾ 진화적으로 건강한 우리 신체의 항상성(homeostasis)를 유지하기 위해 확립된 면역 활성화 시스템과 반대로 암유발 세포는 항종양 면역 억제화 시스템(Immune Checkpoint, 종양미세환경)의 강화를 유도하는 방향으로 진행되어 암이 발생하게 된다.

최근 암 발생에서 면역시스템의 역할에 대한 이해가 증가함에 따라 두경부암에서 환자에게 더 유용하고 독성이 적은 치료로 보이는 면역치료연구에 대한 연구가 가속화되고 있다. 많은 암에서 정상적인 면역 및 효과적인 항암 면역 기전의 저하가 밝혀졌는데, 정상 대조군에 비해 절대 림프구수 감소, 면역 억제성 조절 T 림프구(regulatory T lymphocyte, Treg) 증가, 암 연관 대식세포(tumor-associated macrophage)의 증가, 암 연관 림프구의 항원 표현기능 저하(down-regulation of antigen expression), 세포독성 T 림프구(cytotoxic T lymphocyte)의 자발적 세포사멸(apoptosis) 등의 특성을 보이고, 암에서 분비되는 VEGF, 프로스타글란딘 E2, transforming growth factor- β , interleukin-10 등에 의해 면역 기전의 직접적인 억제에 의한 항암 면역이 저하된다.

암 면역 치료(cancer immunotherapy)는 암과 면역 체계의 밀접한 연관성에 대한 자료를 근거로 암 주변 미세환경이나 숙주의 면역 체계를 조절함으로써, 기존의 세포 독성 항암화학치료 및 방사선 치료의 효과를 극대화하려는 연구로서 암 면역 치료는 면역관문차단(immune checkpoint blockade), 치료용 백신, 수지상 세포(dendritic cell) 치료, 그리고 입양 T 세포치료(adoptive T cell therapy)와 키메라항원수용체(chimeric antigen receptor, CAR) 치료를 포함한 다양한 연구가 진행되고 있다. 두경부암에서 재발과 전이과정은 T 세포 억제 면역관문 사멸수용체1(PD-1)의 리간드인 PD-L1, PD-L2의 발현에 의해 조절되는 면역 회피기전에 의하여 촉진된다.^{17,18)}

암 면역 치료의 가장 큰 장점은 특정 종양세포만을 공격할 수 있는 면역체계의 특이성(specificity)과 장기간 효과(long-term or durable response)를 기대할 수 있는 면역체계 기억기능(memory)을 이용할 수 있다는 점이다. 면역관문억제제의 성공으로 촉발된 면역치료요법 개발

은 다양한 면역 조절 경로 및 면역 조절자들에 영향을 미치는 방향으로 연구가 진행되고 있다. .

암 치료용 백신

암 백신은 암 항원 특이적인 세포독성 T 림프구에 의해 매개되어 항암효과를 나타내며,¹⁹⁾ 지난 십 년간 암 백신의 임상효과와 안정성을 확인하기 위해 여러 임상연구가 진행되었다.²⁰⁾ 비록 전이성 호르몬 내성 전립선암 환자의 면역치료로서 sipuleucel-T가 2010년에 승인되었으나 두경부암에서 암 백신 치료의 효과는 아직 증명되지 않았다.

진행성 두경부암에 대한 다중 펩타이드 기반의 백신 치료의 제 2상 연구는 세가지 암 항원[lymphocyte antigen 6 complex locus K(LY6K), CDCA1, insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3(IMP3)]을 표적으로 삼았다.

흑색종 항원(Melanoma antigen 3, MAGE-A3)과 HPV-16 트로이(Trojan) 펩타이드 기반의 백신이 두경부암에서 처음으로 제1상 임상시험으로 평가되었다.²¹⁾ 그러나 진행성 두경부암에서 제한된 환자에서 백신에 의해 HLA-II 에 대한 백신유도 T 세포반응이 보였음에도 불구하고 트로이 특이 IgG는 검출되지 않았다. 두경부암에서 암 백신을 이용하기 위해서는 아직 더 많은 연구가 필요하다.

수지상세포(Dendrite cell) 치료

골수 및 모든 세포에서 유래하는 수지상 세포는 종양에서 종양항원 특이적인 T 세포반응의 개시에 중요한 역할을 한다.²²⁾ 미숙한 수지상 세포는 외인성 종양항원을 포획하여 림프절로 이동하고 종양항체는 펩타이드가 되어 MHC class II에 부착된다. 수지상 세포는 MHC class I에 포획된 종양항원을 교차항원제시(cross presentation)하는 능력이 있는데 이에 따라 naïve CD4+와 CD8+ T cells가 활성화되고 림프절에서 종양항원 특이적인 effector T 세포로 분화된다.²³⁾ 수지상세포의 CD40, CD80, CD86와 같은 공동자극분자를 통해서 수지상 세포가 활성화되고 T세포반응이 향상된다. 종양조직에 수지상 세포가 침윤되는 것이 두경부암환자에서 종양의 전이와 생존증가에 유의미한 상관관계가 있다.²⁴⁾ 수지

상세포는 종양 특이적 CD4+ and CD8+ T 세포 매개 항암면역반응에 중요한 역할을 하며 두경부암을 포함한 여러 암의 면역치료에 이용될 수 있다.

비록 수지상세포기반의 백신은 이론적으로 두경부암 환자의 T세포 항암면역반응을 유발할 수 있고, 안전한 면역치료방법이라고 알려져 있지만, 아직 암 백신이 효과적인지 임상적으로 생존률 증가나 암 전이를 막는 효과가 있는지에 대해서는 불분명하다.

면역관문억제치료

면역관문억제제는 programmed cell death-1(PD-1)과 해당 리간드 programmed death ligand-1(PD-L1)에 대한 단클론항체들이다. 대표적 약제로 전자는 니블루맵(nivolumab), 펌브롤리주맵(pembrolizumab), 아벨루맵(avelumab) 등이 있으며, 후자는 아테졸리주맵(attezolizumab)과 둘바루맵(durvalumab) 등이 있다. Pembrolizumab와 Nivolumab은 항 PD-1 단클론항체 면역관문 차단제로서 두경부암을 비롯 다양한 암에서 항암효과를 보이고 있다.²⁵⁾ Pembrolizumab은 재발/전이 두경부암에서 KEYNOTE 040 임상연구를 통하여 효과를 보였으며 Nivolumab은 CheckMate-141 연구에서 항암치료에 실패한 전이/재발 두경부암에서 Nivolumab 치료의 생존률 뚜렷한 향상 효과를 확인하였으며 독성 등의 부작용도 적어 삶의 질 지표가 더 좋은 결과가 나왔다. Pembrolizumab은 2016년 8월 Nivolumab은 2016년 11월 FDA의 승인을 받았다.

결 론

현재 두경부암의 치료에 대한 연구는 그 어느 때보다 활발히 진행되고 있다. 암 발생연령은 젊어지고 특히 HPV 양성 두경부암은 증가하고 있기 때문에 앞으로 암유전학에서 HPV의 역할이 중요한 변수가 될 것이다. 기존의 치료는 수술과 항암치료, 방사선치료의 조합으로 유지되어 왔으나 기존치료의 부작용으로 인하여 이를 보완할 새로운 치료법이 요구되고 있다. 지금까지 여러 연구결과에서 HPV 구인두암의 경우 더 나은 예후를 보여주었으며 이에 따른 치료에 대하여 다양한 임상연구가 진행 중이다.

또한, 최근 진행성 두경부암 환자들의 치료로 이용되는 면역치료에 관심이 뜨겁다. 종양미세환경과 면역체계와의 관계, 면역탈출과 암발생의 메커니즘에 대한 이해와 새로운 통찰력을 통하여, 이전의 부족했던 효과를 개선하여 완전히 새로운 면역치료가 소개되고 있으며 앞으로 두경부암의 표준치료가 될 가능성이 높다. 이미 면역 관문 억제제는 흑색종과 비소세포성 폐암 환자들의 치료로 자리잡았고, 진행성 두경부암에서도 좋은 결과를 보여서 최근 FDA 승인을 받았다. 종양면역치료의 빠른 발전과 놀라운 성공을 통해 암 질환 완치 또는 암 환자 장기생존에 대한 기대가 높아지고 있다. 그러나 종양탈출기전의 다양성과 복잡성 때문에 앞으로 면역치료를 병합한 치료방법에 다양한 연구가 요구된다. 또한 종양면역 치료제들이 갖는 독특한 면역관련 이상반응 (immune-related adverse events)은 이러한 종양면역 치료에 대한 깊은 관심과 주의를 기울여야 함도 보여준다.

빠르게 발전하고 있는 두경부 영역에서의 항암치료에 대한 연구들을 바탕으로 미래에는 치료 부작용을 최소화하면서 효과적으로 두경부 암세포를 선택적으로 치료할 수 있는 세상이 열릴 것으로 기대한다.

중심 단어 : 두경부암 · 항암치료 · 분자표적치료 · 면역치료.

REFERENCES

- 1) Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. *Global cancer statistics. CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
- 2) Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. *Head and neck cancer. N Engl J Med* 2001;345(26):1890-900.
- 3) Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. *Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. Int J Cancer* 2005;114(5):806-16.
- 4) Wu TT, Zhou SH. *Nanoparticle-based targeted therapeutics in head-and-neck cancer. Int J Med Sci* 2015;12(2):187-200.
- 5) Friedman JM, Stavas MJ, Cmelak AJ. *Clinical and scientific impact of human papillomavirus on head and neck cancer. World J Clin Oncol* 2014;5(4):781-91.
- 6) Das LC, Karrison TG, Witt ME, Muller C, Stenson K, Blair EA, et al. *Comparison of outcomes of locoregionally advanced oropharyngeal and non-oropharyngeal squamous cell carcinoma over two decades. Ann Oncol* 2015;26(1):198-205.
- 7) Sethi S, Ali-Fehmi R, Franceschi S, Struijk L, van Doorn LJ, Quint W, et al. *Characteristics and survival of head and neck cancer by HPV status: a cancer registry-based study. Int J Cancer* 2012;131(5):1179-86.
- 8) Mirghani H, Amen F, Tao Y, Deutsch E, Levy A. *Increased radiosensitivity of HPV-positive head and neck cancers: Molecular basis and therapeutic perspectives. Cancer Treat Rev* 2015;41(10):844-52.
- 9) Urban D, Corry J, Rischin D. *What is the best treatment for patients with human papillomavirus-positive and -negative oropharyngeal cancer? Cancer* 2014;120(10):1462-70.
- 10) Kalyankrishna S, Grandis JR. *Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer. J Clin Oncol* 2006;24(17):2666-72.
- 11) Psyrri A, Seiwert TY, Jimeno A. *Molecular pathways in head and neck cancer: EGFR, PI3K, and more. Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013:246-55.
- 12) Stewart JS, Cohen EE, Licita L, Van Herpen CM, Khorprasert C, Soulieres D, et al. *Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. J Clin Oncol* 2009;27(11):1864-71.
- 13) Suh Y, Amelio I, Guerrero Urbano T, Tavassoli M. *Clinical update on cancer: molecular oncology of head and neck cancer. Cell Death Dis* 2014;5:e1018.
- 14) Agrawal N, Frederick MJ, Pickering CR, Bettgowda C, Chang K, Li RJ, et al. *Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. Science* 2011;333(6046):1154-7.
- 15) Sun W, Gaykalova DA, Ochs MF, Mambo E, Arnaoutakis D, Liu Y, et al. *Activation of the NOTCH pathway in head and neck cancer. Cancer Res* 2014;74(4):1091-104.
- 16) Munn DH, Bronte V. *Immune suppressive mechanisms in the tumor microenvironment. Curr Opin Immunol* 2016;39:1-6.
- 17) Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. *Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. Cancer Cell* 2015;27(4):450-61.
- 18) Badoual C, Hans S, Merillon N, Van Ryswick C, Ravel P, Benhamouda N, et al. *PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. Cancer Res* 2013;73(1):128-38.
- 19) Kono K. *Current status of cancer immunotherapy. J Stem Cells Regen Med* 2014;10(1):8-13.
- 20) Cecco S, Muraro E, Giacomini E, Martorelli D, Lazzarini R, Baldo P, et al. *Cancer vaccines in phase II/III clinical trials: state of the art and future perspectives. Curr Cancer Drug Targets* 2011;11(1):85-102.
- 21) Voskens CJ, Sewell D, Hertzano R, DeSanto J, Rollins S, Lee M, et al. *Induction of MAGE-A3 and HPV-16 immunity by Trojan vaccines in patients with head and neck carcinoma. Head Neck* 2012;34(12):1734-46.
- 22) Steinman RM, Banachereau J. *Taking dendritic cells into medicine. Nature* 2007;449(7161):419-26.
- 23) Palucka K, Banachereau J. *Cancer immunotherapy via dendritic cells. Nat Rev Cancer* 2012;12(4):265-77.

- 24) Ma Y, Shurin GV, Peiyuan Z, Shurin MR. *Dendritic cells in the cancer microenvironment. J Cancer* 2013;4(1):36-44.
25) Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Cole-

vas AD, Licitra L, *et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med* 2016.