

두경부암에 대한 유전자요법의 현황

서울대학교병원 이비인후과
성 명 훈

두경부암은 다른 부위의 악성종양에 비해 비교적 치료 성공률이 좋고, 진행암의 경우도 최근의 국소 치료법의 발달에 힘입어 약간의 생존율 증가를 이루었으나, 아직도 약 절반 가량의 환자가 결국 생명을 잃고 있다. 과거에는 두경부암의 주 사망원인이 원발암의 치료 실패였으나 국소 치료가 어느 정도 발전된 현재에는 환자들이 상당기간 생존하게 되므로 원격전이나 중복암을 경험하게 되는 환자의 수가 증가되고 있고 이들이 사망원인의 중요부분을 차지하고 있다. 이와같이 두경부암의 치료실패 유형의 변화와 그간의 국소적 치료에 의해 초래되었던 심각한 기능손상과 외관상의 결손을 피하기 위해서는 종래의 국소요법과는 다른 획기적인 새로운 접근이 요구된다.

특히 두경부암이 이러한 새로운 시도들의 target으로서 좋은 이유는 우선 질병의 경과를 직접적인 관찰에 의해 쉽게 monitor 할 수 있고, 공통의 발암물질에 노출되어 발생하는 것으로 생각되는 중복암이 약 20% 달하며, 기존의 치료가 심각한 기능적 손실을 야기하므로 국소치료의 범위를 줄일 수도 있다는 측면에서 그 의의가 크다는 점이다.

두경부암에 대한 유전자치료 연구의 현황

1. 치료유전자

두경부암에 대한 치료유전자로는 다른 부위의 고형암에 대한 치료유전자들과 대동소이하게 IL-2, IL-12 등의 cytokine, 종양억제 유전자인 p53, p16, 비특이적 항암면역반응을 유도하기 위한 HLA-B7, prodrug인 ganciclovir를 이용하는 Herpes simplex thymidine kinase(HS/TK) (Gluckman et al 1999) 등이 전임상, 임상시험단계를 거치고 있으며, 최근에는 replication competent virus인 ONYX virus를 이용하는 임상시험이 두경부암 환자를 대상으로 진행되고 있다.

2. Vector

원하는 조직, 즉 종양세포, 섬유세포나 혈관내피세포 등의 정상세포, 또는 면역세포들로 원하는 치료유전자를 전달

하고, 발현시키기 위해서는 이 치료유전자들을 효율적으로 이입하기 위한 vector system의 개발이 필수적이다. 현재까지 개발된 vector들은 non-viral vector로서 liposome 등의 chemical과 retrovirus, adenovirus 등의 viral vector로 대별할 수 있으나 대부분 치료유전자의 효율적 이입에 한계를 가지고 있고, 또한 종양세포와 정상세포를 구별하는 선택성에도 아직도 초보적 개발 단계에 있다.

체내에서 원하는 치료유전자의 발현을 일으키기 위한 target cell로도 초기에는 retrovirus나 liposome등을 이용하여 생체외에서 세포를 조작하려고 시도하였으나, 낮은 성공율로 adenovirus를 이용하여 치료유전자를 직접 체내에서 발현시키고자 하는 방향으로 진행되었다. 그러나 adenoviral vector도 생체내에서 아직 만족할 만한 이입효율을 보이지 못하고 있어 효율적인 vector system의 개발이 시급하다.

3. 임상적용 전략

두경부암은 임상적으로 쉽게 접근할 수 있는 부위로서 지금까지의 전임상실험이나 임상실험에서 유전자의 전달 수단으로 종양내에 직접 주사하는 방법이 주로 사용되어 왔다. 그러나 효과적인 치료유전자를 효율적인 vector를 이용하여 보다 쉽게 원하는 장기나 조직으로 전달하기 위한 임상적 접근 전략을 개발할 필요가 있다. 또한 유전자요법만으로 종양을 치료하는 것보다 전통적인 치료법인 수술, 방사선치료, 항암화학요법 등과의 병합치료를 통해 한계에 이른 치료율을 향상시키고자 하는 노력이 보다 실제적인 접근으로 생각되며, 특히 임상사들의 경험과 참여가 필요한 부분이다.

지금 유전자치료 기술은 매우 빠른 속도로 발전하고 있으며 곧 두경부암 치료에 있어서 수술, 방사선치료 등의 국소요법이나 항암화학요법과 함께 매우 중요한 보조치료법으로서 사용될 가능성이 많다. 특히 두경부암은 이러한 연구 model로서도 매우 유용하게 사용될 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Clayman GL, el-Nagger AK, Lippman SM et al : *Adenovirus-mediated*

- p53 gene transfer in patients with advanced recurrent head and neck squamous cell carcinoma. J Clin Oncol. 1998 ; 16 : 2221-2232*
- 2) Clayman GL, el-Nagger AK, Roth J et al : *In vivomolecular therapy with p53 adenovirus for microscopic residual head and neck squamous carcinoma. Cancer Res. 1995 ; 55 : 1*
 - 3) Garver RI, Goldsmith KT, Rodu B et al : *Strategy for achieving selective killing of carcinomas. Gene Ther. 1994 ; 1 : 46*
 - 4) O'Malley BW Jr, Chen SH, Schwartz MR et al : *Adenovirus-mediated gene therapy for human head and neck squamous cell cancer in a nude mouse model. Cancer Res. 1995 ; 55 : 1080*
 - 5) Li JH, Lax SA, Kim J et al : *The effects of combining ionizing radiation and adenoviral p53 therapy in nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 ; 43 : 607-616*
 - 6) Mobley SR, Clayman GL : *The promise of gene therapy in head and neck cancer. Curr Opinion Otolaryngol Head Neck Surg. 1996 ; 4 : 82-87*