# Molecular Targeted Therapy in Head and Neck Cancer

서울대학교 의과대학 종양내과학교실
이 세 훈

세포독성 항암제의 부작용을 줄이고, 항암효과를 증가시키기 위한 노력으로 분자표적치료법이 다양한 암에서 연구가 되고 있다. 두경부 편평상피세포암(두경부암으로 약함)에 대해서도 다양한 분자표적치료법이 전임상 단계를 거쳐 임상시험 단계에 들어섰고, 일부 약제들은 2~3상 임상시험 결과들이 발표되었다. 두경부암의 분자표적치료법의 표적이 되는 물질은 여러 가지가 있겠으나 가장 널리 연구되고 있는 표적 물질은 다른 상피세포암(carcinoma)과 마찬가지로 상피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)와 혈관내피성장인자 수용체(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)이다.

EGFR 억제제의 경우 EGFR 단백질이 두경부암에서 높은 빈도(90~100%)로 발현되어 있고 단백질의 발현이 나쁜 예후와 연관되어지며, 전임상에서 높은 효능을 나타내어 큰 기대를 갖고 임상시험을 진행하게 되었다. 전임상 단계를 거쳐 임상시험 중에 있는 EGFR 억제제는 크게 단클론항체와 EGFR TKI(tyrosine kinase inhibitor)로 분류할 수 있다. 단클론항체로는 cetuximab(Erbitux™)가 가장 많은 임상자료를 가지고 있고, matuzumab(EMD72000), panitumomab(ABX-EGF) 등이 임상시험 중에 있다. EGFR TKI로는 gefitinib(Iressa™), erlotinib(Tarceva™), lapatinib 등이 임상시험 중에 있다.

Cetuximab은 국소진행성 두경부암에서 이미 방사선치료와 병용시에 방사선치료 단독에 비하여 3년에 10%의 생존율의 증가(55% 대 45%)를 가져옴이 입증되었지만, 동시항암화학방사선요법과의 비교가 필요할 것으로 생각된다. 재발성, 전이성 두경부암에 대해서도 2차 구제요법으로, 단독 또는 cisplatin과의 병용요법으로 10~20%의 반응율을 나타내는 것으로 알려져 있다. Cetuximab의 반응을 예측하는 지표로는 피부발진이 연관이 있다고 보고되고 있으나, EGFR의 발현은 반응을 예측할 수 없다고 알려져 있다.

Gefitinib은 재발성, 전이성 두경부암에 대해서 단독요법으로 10~15%의 반응율을 나타내었고, 폐암과는 달리 매일 500mg 용량이 매일 250mg 용량보다 우월하였다. 한 연구에서는 2차 요법으로는 0%의 반응율을 보고하여 2차 요법의 효능성에 대해서는 추가적인 연구가 필요한데, cisplatin 실패 후의 2차 요법으로의 효능을 보기 위한 제 3 상 임상시험이 진행 중에 있다. Erlotinib은 재발성, 전이성 두경부암에 대해서 단독요법으로 4%의 반응율을 나타내었다. Gefitinib이나 erlotinib은 세포독성 항암제와의 병용요법으로서의 효능, 방사선치료와의 병합시의 효능에 대한 임상시험이 진행 중에 있다. Gefitinib이나 erlotinib의 반응을 예측하는 지표도 역시 피부발진이 연관이 있다고 보고되었으나, EGFR의 발현은 반응을 예측할 수 없었다. Lapatinib은 EGFR과 erbB2를 동시에 억제할 수 있는 EGFR TKI로서 임상시험 중에 있다.

VEGFR 억제제는 상피세포암 뿐 아니라 혈액암, 육종 등에도 널리 연구되어지는 분자표적치료제이다. 단클론항체로는 bevacizumab(Avastin™)이 임상시험 중에 있고, VEGFR TKI는 sunitinib(Sutene™), ZD6474(Zactima™) 등이 임상시험 단계에 있거나 준비단계에 있다. VEGFR TKI의 경우 VEGFR 뿐 아니라 EGFR(ZD6474), RET(ZD6474), PDGFR(sunitinib), c-kit(sunitinib) 등의 다양한 tyrosine kinase를 억제하는 것으로 알려져 있어 이 TKI들은 VEGFR의 억제를 통한 기전뿐 아니라, 다양한 기전을 통해서 작용을 나타내고 있다고 해야 할 것이다. 현재 VEGFR 억제제의 2~3상 임상시험 자료는 거의 없는 실정이다.

다른 암종과 마찬가지로 두경부암에 대해서도 다양한 분자표적치료제가 연구 중에 있다. 현재 두경부암에 대해서는 EGFR 표적치료제가 가장 활발히 임상시험 중에 있으며, cetuximab이 국소진행성 두경부암에서 방사선치료와 병행시에 생존율의 증가가 입증되었을 뿐, 다른 임상상황 및 약제에 대해서는 그 효능에 대하여 명확한 근거가 부족한 상황이다. 하나의 표적이 아니라, 여러 표적을 같이 억제할 수 있는 능력을 가진 분자표적치료제들이 전임상, 임상시험 단계에 있어 향후 효능에 대한 연구 결과를 기다려야 할 것으로 생각된다.