

Recent Updates in Cancer Immunotherapy

Man Ki Chung and Bo Young Kim

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

암 면역 치료의 최신 지견

정 만 기 · 김 보 영

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 이비인후과학교실

Received February 23, 2015

Accepted March 20, 2015

Address for correspondence

Man Ki Chung, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu,

Seoul 135-710, Korea

Tel +82-2-3410-3579

Fax +82-2-3410-3879

E-mail manki.chung@gmail.com

Immune system is believed to play an important role in cancer initiation as well as its progression, as evidenced by many studies revealing suppressed, defective anti-tumor immunity in cancer patients. Modulating various components in immune surveillance, such as cytokine, antigen-presenting cells, or B/T lymphocytes, to control and eradicate cancer has been an attractive theme, however, preclinical/clinical trials have not been successful enough to introduce immunotherapy into practice. Recently, enthusiasm on cancer immunotherapy has been revived mostly due to 1) growing body of data on the mechanism of immune checkpoint in cancer, and 2) promising studies performed in advanced, solid cancer patients treated with blocking antibodies targeting cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 or programmed cell death protein-1 pathways. The immune checkpoints blockade is likely to be a novel armament in cancer management as the outcomes of ongoing clinical trials are released in future.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2015;58(7):449-55

Key Words Cancer · Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen · Head and neck · Immune · Programmed cell death protein.

서 론

면역 체계(immune system)는 면역 반응의 활성화(activation)과 억제(inhibition)의 적절한 균형을 통해 외부로부터 유입되는 항원(antigen) 및 자가 항원(self-antigen)에 대한 방어 작용을 유지하게 되는데, 이 과정에서 항원에 의해 활성화된 T 림프구 및 면역 체계 내의 다양한 세포들 간의 수용체-리간드(receptor-ligand) 결합이 핵심을 이루며, 이러한 면역 반응은 암의 발생(carcinogenesis) 뿐만 아니라 치료 과정(anti-tumor immunity)에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.¹⁾

최근 많은 연구결과를 통해, 두경부암을 포함한 많은 암에서 정상적인 면역 및 효과적인 항암 면역 기전의 저하가 밝혀졌는데, 특히 두경부암 환자에서 정상 대조군에 비해 절대 림프구수 감소,²⁾ 면역 억제성 조절 T 림프구(regulatory T lymphocyte, Treg) 증가,^{3,4)} 암 연관 대식세포(tumor-associated

macrophage)의 증가,⁵⁾ 암 연관 림프구의 항원 표현기능 저하(down-regulation of antigen expression),⁶⁾ 세포독성 T 림프구(cytotoxic T lymphocyte)의 자발적 세포자살(apoptosis)⁷⁾ 등의 특성을 보이고 있다. 이외에도, 암에서 분비되는 혈관내피세포증식인자(vascular endothelial growth factor),⁸⁾ 프로스타글란딘 E2,^{9,10)} 형질전환성장인자(transforming growth factor-β),¹¹⁾ interleukin-10 등에 의해 면역 기전의 직접적인 억제가 발생하여 항암 면역의 기능이 더욱 저하되게 된다. 두경부암 뿐만 아니라 다른 여러 종양에서 암세포 억제 효과(anti-cancer effect)와 세포 독성 CD8⁺ T 림프구의 분화를 유도할 수 있는 보조 T 세포-1(T helper-1 cell)이 감소해 있는 반면, 길항적으로 작용하는 보조 T 세포-2(T helper-2 cell)가 증가해 있는 것을 통해 종양의 발생에 면역 반응이 관여함을 간접적으로 알 수 있다.¹²⁾

흥미로운 점은 암의 진행뿐 아니라, 암에 대한 직접적인

치료인 항암화학치료(chemotherapy)와 방사선 치료(radiation therapy)에서도 치료 과정에 암세포에 대한 면역 체계의 조절이 관여한다는 직, 간접적인 연구 결과들이 보고되어 있는데, 악성 흑색종, 림프종, 신장암 등에서 외부 방사선 조사치료 시, 치료영역 밖의 암도 호전을 보이는 현상과, 그 근거로 인체에 대한 외부 방사선 조사 시, 암 특이 항체와 T 림프구의 활성화 영향으로 인한 암 치료효과를 보일 수 있다는 연구^{13,14)} 등이 있다. 또한, 항암화학요법 시, 고용량의 항암화학제에서는 면역 반응이 억제되지만, 저용량의 항암화학제의 경우 오히려 항암 면역 반응이 자극, 유도된다는 보고도 있다.

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 연구 분야이다. 암 면역 치료에 대한 시도는 1990년부터 다양하게 시도되어, 면역 자극 사이토카인(cytokine)을 이용한 면역 치료, 암 백신요법, 양자 T 림프구 요법(adoptive T lymphocyte therapy) 등을 중심으로 전임상 및 초기 임상연구가 시행되었으나, 약물의 국소 전달기전이나 전신 독성문제, 주목할 만한 치료 성적 부족 등으로 인해 실질적인 임상적용으로 이어지지 못했다. 하지만, 최근 면역 치료에 대한 관심이 다시 증폭된 계기가 있는데, 표적치료제의 일종인 cetuximab의 치료 작용 중 면역기전이 관여한다는 점, 암의 면역회피기전에 대한 연구성과, 그리고 면역 관문(immune checkpoint) 차단을 위해 단클론 항체를 사용한 초기 임상연구에서 악성 흑색종뿐 아니라, 두경부암과 같이 비면역성 고형암인 비소세포성 폐암 등에서도 만족할 만한 임상 성적을 보인 점 등이다.¹⁵⁾

본 리뷰에서는 기존의 여러 가지 면역 치료법과 함께 최근 주요 면역 관문 차단(immune checkpoint blockage)에 작용하는 항체 치료법으로 새롭게 주목 받고 있는 1) 세포 독성 T 림프구 연관 항원-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)와, 2) 계획된 세포소멸 단백질-1(programmed cell death protein 1, PD-1/PD-L1 pathway)을 중심으로 주요 기전, 전임상/임상 적용 성적, 향후 적용 가능성에 대해 알아보려고 한다.

본 론

사이토카인 요법(Cytokine therapy)

사이토카인에 기반한 면역치료는 두경부암에서 국소주입 또는 전신주입법을 통해 다양하게 시도되었는데, 임상에 적용될 만큼 좋은 성적을 보이지는 못하였다. 그 중 가장 많이 연구된 염증 유발성 interleukin-2(IL-2)는 T 림프구의 항원

특이성 증가, 비특이적인 자연살해세포(natural killer cell) 및 림포카인 활성화 살생세포(lymphokine-activated killer cell)의 활성화에 기여한다고 알려져 있다. 두경부암 환자에서 암 주변에 주입한 IL-2에 의해 T 림프구의 세포독성이 증가하고, 말초혈액 내 자연살해세포가 증가한다는 보고가 있는데,¹⁶⁾ 이를 근거로 한 임상연구는 상반된 결과를 보이고 있다. 구강과 구인두암 환자를 대상으로 수술 및 방사선 치료 후, 종양주변 IL-2 주입을 시도하여 5년 생존율의 향상을 보인 임상 3상 연구¹⁷⁾가 있는 반면, 치료 불응성 비인두암에서 전신적으로 IL-2를 주입한 임상 2상 연구¹⁸⁾는 치료 이득이 없는 것으로 보고된 바 있다. 따라서, IL-2의 주입은 확립된 두경부암 치료의 임상 적용에는 무리가 있다고 할 수 있다. 단독으로 IL-2를 투여하는 대신, 세포에서 유도된 IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, 종양괴사인자(tumor necrosis factor- α), interferon- γ (IFN- γ), granulocyte-colony stimulating factor, granulocyte-macrophage colony stimulating factor 등의 혼합물을 사용하는 iroquois homeobox protein 2(IRX-2) 제제 주입 방법은 2~4 병기 두경부 암 환자를 대상으로 한 임상 2상 연구에서 수술 전에 cyclophosphamide, indomethacin 등과 함께 투여하였을 때 74% 환자에서 치료 전 암이 줄거나 크기가 유지되었고, 수술 후 검체에서 대조군에 비해 원발암과 림프절 내에 림프구의 침윤이 유의하게 증가하면서 생존율 향상과 연관성을 보이는 것으로 나타났다.¹⁹⁻²¹⁾ 현재 IRX-2를 이용한 대규모, 다기간, 임상 3상이 진행 중이어서 두경부암에서 적용할 만한 치료 성적 및 허용 가능한 정도의 독성을 보일지 지켜봐야 하겠다.

암 백신(Cancer vaccine)

암 백신은 암 연관 또는 암 특이적 항원을 주요조직적합복합체(major histocompatibility complex) 형식으로 T 림프구에 제시하거나 암 세포의 표면에 발현시켜서 B 림프구의 항원 인식을 유도하는 전략을 사용한다. 이때, 암 항원에 의한 면역 반응성을 증가시키기 위해 다양한 항원 전달 수단을 이용하는데, 재조합(recombinant) 바이러스나 박테리아, 또는 전체 암세포를 같이 사용하거나 활성화된 수지상 세포 등을 같이 이용하는 방법이 있다. 특히, 수지상 세포 백신은 강력한 수지상 세포의 항원 제시능력을 이용하는데, 진행된 두경부암 환자를 대상으로 한 임상 1상 연구에서, 야생형(wild type) p53 펩타이드로 자극시킨 수지상 세포를 세 차례 주입하여, 2년 무병생존율 88%의 성적을 보고한 바 있으며, 같은 연구에서 백신을 투여 받은 환자군에서 면역 억제성 Treg가 감소하면서, p53 특이적 T 림프구가 증가한 점을 수지상 세포 백신에 의한 효과로 제시하고 있다.²²⁾ 하지만 아직까지 두

경부암 및 타 암종의 임상 치료에 적용할 만큼 충분한 전향적 임상연구 결과가 없다는 점이 문제이다.

면역 관문 차단(Immune checkpoint blockade)

면역 반응은 자극(activation)과 억제(inhibition) 사이의 균형 유지가 중요한데, 면역 자극이 약해질 경우 무감작 현상(anergy)과 암 진행이 나타날 수 있고, 면역 억제가 부족할 경우 자가면역반응 또는 조절되지 않는 면역반응이 나타날 수 있다. 면역 조절/관문(immune checkpoints)은 면역 반응의 상호 억제 신호(co-inhibitory stimulus)를 유발하는 면역 체계 내의 세포 표면 분자들(surface molecules)을 일컬으며,¹⁾ 면역 관문치료는 이러한 면역 관문을 표적으로 하는 항체를 통해 면역 반응을 조절함으로써 암을 조절 및 제거하려는 새로운 연구분야이다.²³⁾ 최근, 전반적으로 면역 억제력이 높아져 있는 암에서 효과적인 면역반응의 진행을 막는 관문에 대한 많은 연구가 이루어지면서, 대표적으로 주목 받고 있는 기전으로 1) CTLA-4에 의한 T 림프구 억제기전과, 2) 기 활성화화된 T 림프구를 억제하는 PD-1/PD-L1 기전이 있다. 이를 통해, 암 세포는 적응면역반응(adaptive immune system)의 인지를 피하거나 교란하면서 효율적인 면역 회피를 유지하게 된다. 면역 관문억제를 차단하기 위한 단클론 항체(monoclonal antibody)가 개발되고 악성 흑색종, 신장암 및 비소세포폐암과 같은 암 환자의 치료에 적용한 전임상 및 임상연구 성적이 발표되면서, 새로운 암 면역 치료 방법의 하나로 기대를 모으고 있다.

세포독성 T 림프구 연관 항원(Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen, CTLA-4)

CTLA-4는 최초로 임상 치료 표적으로 연구된 면역 관문 수용체로서, 세포독성 T 림프구의 표면에서 T 림프구 수용체(T cell receptor, TCR) ligation 이후에 발현되는 당단백 수용체이다(Fig. 1A). 원래 CTLA-4의 역할은 만성적인 항원 자극에 대해 과다한 면역반응을 억제함으로써 자가면역의 발생을 막아주는 것이나, 암 환자의 혈중 Treg에서 CTLA-4의 발현이 정상 대조군에 비해 증가하는 것으로 밝혀져 있고, 이로 인해 암에 의한 부적절한 면역 관용(tolerance)과 면역 회피(immune escape)에 기여하는 것으로 생각된다.²⁴⁾ CTLA-4는 상호 자극성 수용체인 CD28과 경쟁적으로 항원 제시세포의 B7 리간드에 결합하게 되는데, CTLA-4가 CD28보다 B7 리간드에 대해 친화성(affinity)이 더 높은 것으로 알려져 있다.²⁵⁾ 이러한 친화성 차이로 인해 CTLA-4는 CD28-B7 결합에 의한 면역자극을 효과적으로 억제함으로써 T 림프구 기능을 하향 조절(down regulation)하게 되며, T

림프구 세포주기 마비(cell cycle arrest)를 유도하게 된다.²⁶⁻³⁰⁾ 이때, CTLA-4의 작용을 단클론항체로 차단하면 CD28과

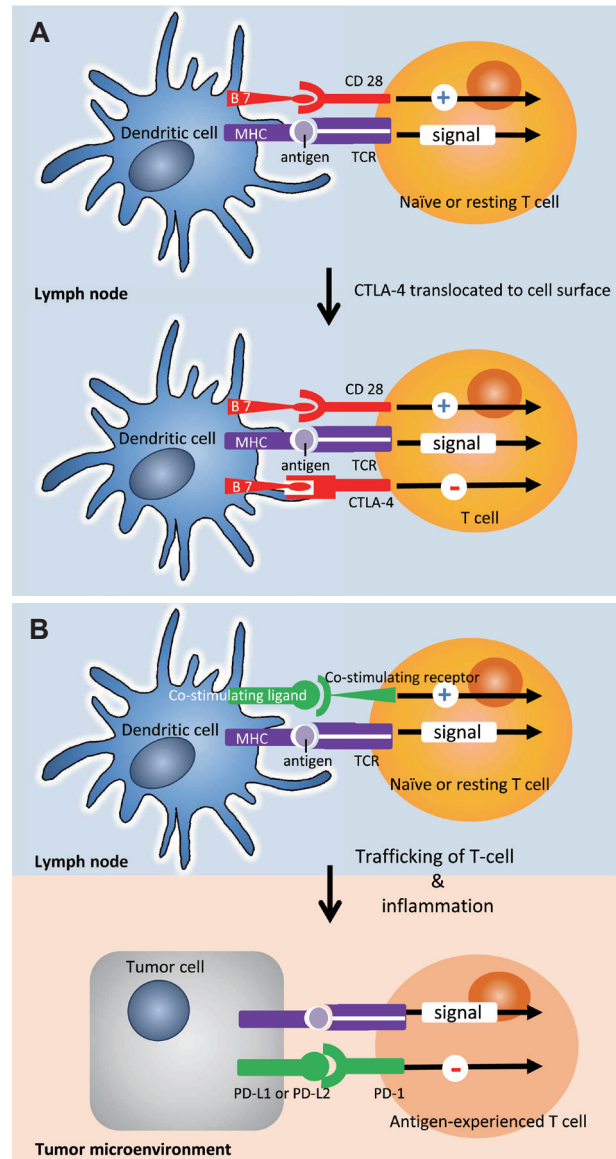


Fig. 1. The Immune check point. The cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4). For activation of T lymphocyte, antigens complexed with major histocompatibility complex (MHC) were presented to T cell receptor (TCR) by antigen presenting cell (dendritic cell). At this time, costimulatory signal between B7 on an antigen presenting cell and CD 28 on the T lymphocyte have an important role. Early after T lymphocyte activation, plasma membrane expression of CTLA-4 downregulates functions of T lymphocyte for immunologic homeostatic maintenance (A). The programmed cell death protein-1 (PD-1). PD-1 regulates immune response of T lymphocyte about inflammatory reaction to infection in tissues. PD-L1/PD-L2 is induced by inflammatory response in tissue, and binds to PD-1 receptor expressed on T lymphocyte. As a result, this signal downregulate T lymphocyte to minimize additional tissue damage in response to continuous immune reaction. In tumor microenvironment, when PD-L1/PD-L2 expressed on tumor cell binds to PD-1 on the effector T lymphocyte in tumor microenvironment, this interaction suppress anti-tumor immune response of T lymphocyte (B).

B7이 결합하여, 면역자극에 필요한 TCR 신호를 유도하게 되어 세포독성 T 림프구에 의한 암항원에 대한 세포용해(cytolysis)가 증가하게 되고, 이를 통해 암세포 억제 효과가 발생하게 된다.

CTLA-4를 대상으로 하는 단클론항체로 The Food and Drug Administration(FDA) 승인을 받은 최초의 약제인 ipilimumab(Bristol-Myers Squibb, New York, NY, USA)과 현재 다양한 임상연구가 진행 중에 있는 tremelimumab(formerly Pfizer, currently MedImmune/AstraZeneca, Wilmington, DE, USA)가 있다. Ipilimumab은 억제성 CTLA-4 기전을 차단하는 IgG4 단클론항체인데, 진행된 흑색종 환자를 대상으로 한 서로 다른 2개의 임상 3상 연구에서 전체 생존율의 향상을 보이면서 FDA 승인을 받은 최초의 면역 관문 차단 약제이다. Hodi 등³¹⁾에 의한 전이성 흑색종(3~4명기)을 대상으로 한 연구에서, glycoprotein 100(gp100) 또는 ipilimumab 단독투여 대조군과 gp100과 ipilimumab을 같이 투여한 실험군으로 나눠 생존율을 비교한 결과, ipilimumab(단독 또는 병합투여 모두) 투여군의 생존율이 gp100 단독 투여군에 비해 유의하게 증가하였다(10.0개월 vs. 6.4개월). Prieto 등³²⁾의 보고는, 앞서 연구와 동일한 전이성 흑색종 환자를 대상으로 ipilimumab 치료를 시행하고, 평균 71개월 이상 장기 추적 관찰을 하였는데, ipilimumab과 IL-2를 같이 투여한군의 평균 생존율이 16개월로 가장 우수하였고, 특히 완전 관해를 보인 환자도 17%로 높게 보고되었는데, ipilimumab 치료 종료 이후에도 지속적인 암 관해가 나타난 결과로 해석하였다. 이는, 면역 치료 종료 후에도 비교적 지속되는 암 억제 및 치료 효과를 보였다는 점에서 다시 한번 주목받았다. 두경부암에서도 암 주변 미세환경 내 Treg의 CTLA-4 발현이 증가되어 있다는 점을 고려하면, ipilimumab에 의한 치료 효과를 기대해 볼 수 있는데, 유방암과 대장암의 분할조사 방사선 요법(fractionated radiotherapy)에서 CTLA-4 단일클론항체를 같이 사용하였을 때 방사선 조사 영역 밖의 이차 종양 성장이 억제되는 부수적인 효과를 보이는 연구를 근거로,³³⁾ 현재 국소적으로 진행된 두경부암 환자군을 대상으로 cetuximab, intensity modulated radiotherapy와 함께 ipilimumab을 사용하는 임상 1상 연구가 진행 중이다(NCT0186430).

Tremelimumab은 CTLA-4와 높은 친화성을 보이는 IgG2 단클론항체로서, Camacho 등³⁴⁾이 시행한 악성 흑색종 환자를 대상으로 한 1/2상 임상연구에서 ipilimumab과 유사한 효과를 보였다. 특히, 89명을 포함시킨 임상 2상 연구에서 10%의 종양 반응률을 보이면서, 1명의 완전 관해와 3명의 부분 관해를 보고하였고, grade 3/4 이상 반응은 약제용량에 따라서 13~27%로 나타났다. 현재 진행성 중피종 환자를 대상으

로 2상 임상연구가 진행 중이며, 비소세포성 폐암 환자를 대상으로 서로 다른 종류의 면역 관문 차단제 병합요법에 대한 2상 임상연구가 진행 중이다(NCT01843374). 추후, 임상연구 결과에 따라서, 두경부암에서의 효과에 대한 연구도 기대해 볼 수 있을 것이다.

계획된 세포소멸 단백질(Programmed cell death protein-1, PD-1)

PD-1 역시, B7-CD28 family에 속하는 상호 억제성 수용체의 일종이며, TCR 활성화 이후 CTLA-4보다 더 다양한 종류의 면역세포(세포독성 T 림프구, 자연살해세포, B 림프구, 단핵구, 수지상세포 등)에서 발현된다(Fig. 1B). PD-1의 리간드인 PD-L1은 IFN- γ 의 자극에 의해 비조혈성 조직(non-hematopoietic tissue)에 전반적으로 발현되는데, PD-1 수용체와의 결합을 통해 nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells 전사(transcription) 및 IFN- γ 분비를 억제함으로써, 감염 반응 중 자가면역반응이나 면역 공격으로부터 정상 조직을 보호하는 것으로 생각된다.³⁵⁾ CTLA-4와 유사하게 PD-1도 Treg 림프구에서 강하게 발현되는데, Treg 림프구가 암 조직 내로 많이 침윤되어 있는 점을 감안할 때, PD-1 기전을 차단하게 되면 암 조직 내 Treg 림프구 억제를 유발하여 암세포 억제 면역 반응을 유도할 수 있게 된다. 또한, 많은 종류의 상피암(epithelial cancer)에서 세포 표면의 PD-L1이 과발현되면서 PD-1 경로가 증진되어, T 림프구의 무감작 상태가 발생하게 되고 항원제시세포들의 종양항원의 인식 및 제시과정이 억제된다. 이러한 PD-L1의 과발현이 비소세포성 폐암환자에서 19~100%까지 관찰된다는 점에서, PD-1/PD-L1 기전은 임상적으로 응용할 만한 표적이 될 수 있다.³⁶⁻³⁹⁾

흥미로운 점은 두경부암 대부분에서도 PD-L1의 발현이 관찰되는데 1) 전반적으로 암 세포의 PD-L1 발현이 높을수록 암침윤림프구(tumor-infiltrating lymphocyte)가 적게 나타나는 점,⁴⁰⁾ 2) Human papillomavirus(HPV) 양성 두경부암에서 암침윤림프구가 높은 PD-1 발현을 보이고, 가장 침습적인 암 전방부위(invasive front)에서 높은 PD-L1 발현이 보고된 점,⁴¹⁾ 3) HPV 음성 두경부암에서도 78% 이상에서 높은 암세포의 PD-L1 발현을 보이고 암침윤림프구의 PD-1 역시 발현이 증가된 점⁴²⁾ 등의 연구결과를 고려해 볼 때, 두경부암에서도 PD-1 차단을 통한 암 조절 및 치료 효과를 기대해 볼 수 있다.

현재 임상연구 단계에 있는 PD-1/PD-L1 관련 항체는 PD-1을 표적으로 하는 Nivolumab(BMS-936558, Bristol-Myers Squibb, New York, NY, USA), Pembrolizumab(Merck, Whitehouse Station, NY, USA), Pidilizumab(CureTech, Yavne, Is-

rael), Lambrolizumab(MK-3475, Merck, Whitehouse Station, NY, USA) 등이 있고, PD-L1을 표적으로 하는 항체는 MPD-L3280A(Genentech, San Francisco, CA, USA), BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb, New York, NY, USA), MEDI4736(AstraZeneca, London, United Kingdom) 등이 있다.

PD-1 단클론항체인 nivolumab과 pembrolizumab 모두, 진행된 악성 흑색종, 비소세포성 폐암, 신장암 및 기타 고형암 환자를 대상으로 한 대규모 임상 1상 연구에서 의미있고, 지속적인 치료 반응이 보고되면서, 이후 많은 후속 임상연구들이 진행되는 계기가 되었다. Topalian 등⁴³⁾은 비소세포성 폐암, 흑색종, 신장암 등을 대상으로 nivolumab을 투여한 연구에서 18~28% 정도의 1년 이상 지속되는 치료반응률을 보고하였고, Hamid 등⁴⁴⁾은 CTLA-4 단클론 항체인 ipilimumab에 반응이 없는 흑색종 환자를 포함하여 lambrolizumab을 투여한 연구에서 38%의 치료반응률을 보고하였다. Robert 등⁴⁵⁾에 의한 임상 3상 연구에서는 BRAF mutation이 없는 흑색종 환자에서 nivolumab을 투여 후 1년째 생존율이 72.9%로, 대조군의 42.1%에 비해 유의하게 향상된다고 보고하였다. Nivolumab은 단독 치료뿐 아니라 병합 요법에 대한 임상연구도 활발히 진행 중인데, 비소세포성 폐암 환자에서 nivolumab과 platinum-based chemotherapy의 병합 요법을 시행한 경우 33%의 치료 반응률을 보였고, 이외에도 흑색종에서 nivolumab과 다른 종류의 면역 관문 치료제와 병합 요법에 따른 시너지 효과에 대한 임상연구가 진행 중이다. Pembrolizumab 역시 유의한 치료 반응률 성적을 보여서 최근 ipilimumab 치료력이 있는 흑색종 환자에 대해 미국 FDA 승인을 받았다.

PD-L1에 대한 항체는, B7과 상호작용을 통한 T 림프구 억제 신호를 차단하면서, PD-1 수용체와 PD-L2 사이의 반응은 유지한다는 점에서 PD-1 항체와는 작용 기전이 다른 것으로 생각된다. 그 중 BMS-956559는 IgG4 단클론항체로서 여러 가지 고형암에서 객관적인 반응률을 보인 항체이며, 기타 다른 약제 역시 방광암, 소화기암을 대상으로 한 임상연구에서 주목할 만한 성적을 보였다.

아직까지 두경부암 환자를 대상으로 PD-1/PD-L1 항체를 이용한 임상연구가 완결되어 보고된 바는 없지만, 현재 활발하게 연구가 진행 중인 분야이며, 여러 가지 예비 안전성 보고 등은 꾸준히 발표되고 있다. Pembrolizumab을 이용한 임상 1상 연구(안전성 연구)에서, PD-L1 발현이 입증된 재발성/전이성 두경부암 환자에게 투여하였고, 한 가지 이상의 이상 반응이 78.3%에서 보였고 그 중 46.7%가 약제 관련 반응이었다고 보고하였다(NCT01848834). Platinum 약제에 저항성을 보이는 재발성/전이성 두경부암을 포함하여 여러 부위의 암에 대한 nivolumab 임상 3상 연구 중간 결과 발표에서, 추적 관

찰 6주 이후에 두경부암 환자에서 약제 반응을 관찰하였다고 보고하였다(NCT02105636). 또한, 두경부암 환자만을 대상으로 하여 nivolumab의 효과를 비교하는 임상 3상 연구가 진행 중이며 2017년경 결과가 발표될 예정이다(NCT02105636).

해결해야 할 문제점

면역 관련 이상 반응

면역 관문 차단 요법에 의해 암에 대한 특이적인 면역 반응이 유도되는 과정에서, 비특이적인 면역 활성화로 인해 기존의 항암화학요법과는 다른 이상 반응(immune-related adverse effect)이 관찰될 수 있으나, grade 3/4의 이상 반응 빈도는 대개 10~20% 정도로, 표준항암화학요법이나 표적치료요법과 크게 다르지 않다. 구체적으로, ipilimumab의 경우, 10~15%의 grade 3/4 이상 반응이 보고되는데, 그 중 2% 정도의 환자가 약물 반응의 결과로 사망하는 것으로 알려져 있고, nivolumab 역시 14% 정도 grade 3/4 이상 반응률과 1%의 사망률이 나타나고 있다. 또한, 두 약제를 병합 사용한 연구에서, grade 3/4 이상의 반응이 53%까지 높게 보고되어 있다. 가장 흔한 이상 반응은 사지나 몸통에 발생하는 홍반, 발진 등의 피부과적 독성 반응이며, 이 외에도 임상적으로 문제가 되는 설사/장염 등의 소화기계 문제도 나타날 수 있는데, 설사의 경우 치료와 연관된 사망으로 이어진 경우도 보고되어 있어서 주의가 필요하다. 그 외, 간효소의 혈장수치 상승이나 내분비계통의 증상이 나타날 수 있다. 면역 치료 시 발생하는 이상 반응에 대해서 부신피질스테로이드(corticosteroid)를 주 치료로 사용하게 된다. 면역 치료는 다른 항암화학요법이나 표적 치료제와 병합으로 유지하는 경우가 많기 때문에, 심각한 이상 반응 발생과 조절 가능 여부가 면역 치료법의 임상 적용을 위한 중요한 요인이라고 할 수 있다.

치료 반응을 예측할 수 있는 생체표지자(Biomarkers)

면역 관문 차단제에 의해 효과를 볼 수 있는 암 종류를 사전에 알 수 있다면, 적절한 차단제를 선택하고 예후를 예측하는 데 도움을 줄 수 있을 것이다. CTLA-4 기전의 차단에 의해 말초혈액 내 T 림프구의 활성화와 증식이 유도되는 것을 근거로, ipilimumab에 대한 약물동력학적 생체표지자로 말초 혈액 내 림프구의 절대 숫자, 또는 그 증가 정도가 전체 생존율과 상관성이 있다는 연구결과가 있으며, 암 조직 내에서 Treg의 수, 면역억제 효소나 면역활성과 연관된 유전자 변화 등이 ipilimumab에 대한 치료 반응률과 연관이 있다고 알려져 있어서 생체표지자로서 가능성이 있다고 볼 수 있으나, 추가적인 연구가 필요하겠다.

PD-1/PD-L1에 의한 면역 관문 차단은 여러 단계의 면역 반응에 관여하지만 핵심적으로 미세환경 내에서 암세포와 T 림프구에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 이를 뒷받침하는 결과로, 면역조직화학염색법에 의해 PD-L1을 발현하는 암종이 발현하지 않는 암종에 비해 PD-1에 대해 높은 치료 반응을 보이는 것으로 보고되고 있다.⁴⁶⁾ 하지만 PD-L1 발현이 낮은 암에서도 유의할만한 PD-1 반응을 보이기도 하며, PD-L1의 발현이 다양한 환경에 따라 유도되거나 증가할 수 있다는 점에서 치료 반응을 예측하는 인자로서 PD-L1의 의미는 연구가 더 필요한 상황이다.

다른 치료와 병합요법

면역 관문 치료제들은 기존의 항암화학요법, 표적치료요법 및 방사선 요법 등과 병합을 통해, 치료 효과를 증가시키려는 연구가 많이 진행 중에 있다. 항암화학요법의 경우, 항암화학 치료 자체가 면역억제 효과가 있어서 면역 치료와의 병합시 면역 치료의 역할이 의문시되었으나, 한 연구에서 비소세포성 폐암과 흑색종 환자에 대한 병합 요법 후 이상 반응 빈도가 증가하지 않았다는 보고가 있어서, 추후 면역항체의 용량과 투여 스케줄에 대한 무작위 배정 임상연구를 통한 검증이 필요한 상황이다. 흑색종의 BRAF 돌연변이(mutation)에 대한 표적치료제와 면역 관문 치료제의 조합처럼 다양한 병합 요법에 대한 전임상연구가 시도되고 있으나, 아직까지는 이상 반응의 문제를 해결하지 못한 상태이며 추가 연구가 필요하다. 방사선 요법 역시 전임상연구에서 CTLA-4와 PD-1 차단에 의한 면역 치료 효과를 증가시킬 것으로 추정되고 있으나 현재 진행 중인 전향적 임상연구의 결과를 기다려야 하는 상황이다.

결 론

암의 발생과 진행 과정에 다양한 면역 기전이 작용하는 것은 오래 전부터 알려져 왔으나, 최근 면역 관문 차단 기전 및 이와 관련된 항체의 개발, 이를 이용한 전임상/초기 임상연구에서 좋은 성적이 발표되면서 다시 주목 받기 시작하였다. 아직까지 면역 치료 관련 이상 반응, 적절한 용량과 투여 스케줄, 타 치료법과 병합 요법 시 면역 치료에 의한 부가적인 효과의 판정 등의 문제가 남아있지만, 면역 관문 차단 치료제는 환자의 자연적인 항암면역 능력을 이용하는 한편, 기존 항암 치료요법의 효과를 증가시킬 수 있다는 점에서 새로운 암 치료 전략이 될 수 있는 가능성이 높으며, 앞으로 현재 진행 중인 많은 전향적 임상연구의 결과를 주의 깊게 지켜볼 필요가 있겠다.

REFERENCES

- 1) Naidoo J, Page DB, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28(3):585-600.
- 2) Kuss I, Hathaway B, Ferris RL, Gooding W, Whiteside TL. Imbalance in absolute counts of T lymphocyte subsets in patients with head and neck cancer and its relation to disease. *Adv Otorhinolaryngol* 2005;62:161-72.
- 3) Schaefer C, Kim GG, Albers A, Hoermann K, Myers EN, Whiteside TL. Characteristics of CD4+CD25+ regulatory T cells in the peripheral circulation of patients with head and neck cancer. *Br J Cancer* 2005;92(5):913-20.
- 4) Strauss L, Bergmann C, Szczepanski M, Gooding W, Johnson JT, Whiteside TL. A unique subset of CD4+CD25highFoxp3+ T cells secreting interleukin-10 and transforming growth factor-beta1 mediates suppression in the tumor microenvironment. *Clin Cancer Res* 2007;13(15 Pt 1):4345-54.
- 5) Li C, Shintani S, Terakado N, Nakashiro K, Hamakawa H. Infiltration of tumor-associated macrophages in human oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2002;9(6):1219-23.
- 6) Grandis JR, Falkner DM, Melhem MF, Gooding WE, Drenning SD, Morel PA. Human leukocyte antigen class I allelic and haplotype loss in squamous cell carcinoma of the head and neck: clinical and immunogenetic consequences. *Clin Cancer Res* 2000;6(7):2794-802.
- 7) Whiteside TL. Immunobiology of head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2005;24(1):95-105.
- 8) Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR, Cunningham HT, Meny GM, Nadaf S, et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat Med* 1996;2(10):1096-103.
- 9) Benefield J, Petruzzelli GJ, Fowler S, Taitz A, Kalkanis J, Young MR. Regulation of the steps of angiogenesis by human head and neck squamous cell carcinomas. *Invasion Metastasis* 1996;16(6):291-301.
- 10) Schroeder CP, Yang P, Newman RA, Lotan R. Eicosanoid metabolism in squamous cell carcinoma cell lines derived from primary and metastatic head and neck cancer and its modulation by celecoxib. *Cancer Biol Ther* 2004;3(9):847-52.
- 11) Qin H, Valentino J, Manna S, Tripathi PK, Bhattacharya-Chatterjee M, Foon KA, et al. Gene therapy for head and neck cancer using vaccinia virus expressing IL-2 in a murine model, with evidence of immune suppression. *Mol Ther* 2001;4(6):551-8.
- 12) Agada FO, Alhamameh O, Stafford ND, Greenman J. Immunotherapy in head and neck cancer: current practice and future possibilities. *J Laryngol Otol* 2009;123(1):19-28.
- 13) Postow MA, Callahan MK, Barker CA, Yamada Y, Yuan J, Kitano S, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012;366(10):925-31.
- 14) Starnell EF, Wolchok JD, Gnjatic S, Lee NY, Brownell I. The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(2):293-5.
- 15) Bauman JE, Ferris RL. Integrating novel therapeutic monoclonal antibodies into the management of head and neck cancer. *Cancer* 2014;120(5):624-32.
- 16) Whiteside TL, Letessier E, Hirabayashi H, Vitolo D, Bryant J, Barnes L, et al. Evidence for local and systemic activation of immune cells by peritumoral injections of interleukin 2 in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 1993;53(23):5654-62.
- 17) De Stefani A, Forni G, Ragona R, Cavallo G, Bussi M, Usai A, et al. Improved survival with perilymphatic interleukin 2 in patients with resectable squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Cancer* 2002;95(1):90-7.
- 18) Chi KH, Myers JN, Chow KC, Chan WK, Tsang YW, Chao Y, et al. Phase II trial of systemic recombinant interleukin-2 in the treatment

- of refractory nasopharyngeal carcinoma. *Oncology* 2001;60(2):110-5.
- 19) Egan JE, Quadri KJ, Santiago-Schwarz F, Hadden JW, Brandwein HJ, Signorelli KL. IRX-2, a novel in vivo immunotherapeutic, induces maturation and activation of human dendritic cells in vitro. *J Immunother* 2007;30(6):624-33.
 - 20) Wolf GT, Fee WE Jr, Dolan RW, Moyer JS, Kaplan MJ, Spring PM, et al. Novel neoadjuvant immunotherapy regimen safety and survival in head and neck squamous cell cancer. *Head Neck* 2011;33(12):1666-74.
 - 21) Berinstein NL, Wolf GT, Naylor PH, Baltzer L, Egan JE, Brandwein HJ, et al. Increased lymphocyte infiltration in patients with head and neck cancer treated with the IRX-2 immunotherapy regimen. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61(6):771-82.
 - 22) Schuler PJ, Harasymczuk M, Visus C, Deleo A, Trivedi S, Lei Y, et al. Phase I dendritic cell p53 peptide vaccine for head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(9):2433-44.
 - 23) Kyi C, Postow MA. Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy. *FEBS Lett* 2014;588(2):368-76.
 - 24) Strauss L, Bergmann C, Gooding W, Johnson JT, Whiteside TL. The frequency and suppressor function of CD4+CD25highFoxp3+ T cells in the circulation of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2007;13(21):6301-11.
 - 25) Linsley PS, Greene JL, Brady W, Bajorath J, Ledbetter JA, Peach R. Human B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) bind with similar avidities but distinct kinetics to CD28 and CTLA-4 receptors. *Immunity* 1994;1(9):793-801.
 - 26) Linsley PS, Brady W, Urnes M, Grosmaire LS, Damle NK, Ledbetter JA. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J Exp Med* 1991;174(3):561-9.
 - 27) Schneider H, Downey J, Smith A, Zinselmeyer BH, Rush C, Brewer JM, et al. Reversal of the TCR stop signal by CTLA-4. *Science* 2006;313(5795):1972-5.
 - 28) Riley JL, Mao M, Kobayashi S, Biery M, Burchard J, Cavet G, et al. Modulation of TCR-induced transcriptional profiles by ligation of CD28, ICOS, and CTLA-4 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(18):11790-5.
 - 29) Qureshi OS, Zheng Y, Nakamura K, Attridge K, Manzotti C, Schmidt EM, et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. *Science* 2011;332(6029):600-3.
 - 30) Krummel MF, Allison JP. CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T cells. *J Exp Med* 1996;183(6):2533-40.
 - 31) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-23.
 - 32) Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, Hughes MS, Kammula US, White DE, et al. CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(7):2039-47.
 - 33) Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, Dewyngaert JK, Babb JS, Formenti SC, et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res* 2009;15(17):5379-88.
 - 34) Camacho LH, Antonia S, Sosman J, Kirkwood JM, Gajewski TF, Redman B, et al. Phase I/II trial of tremelimumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1075-81.
 - 35) Wang S, Bajorath J, Flies DB, Dong H, Honjo T, Chen L. Molecular modeling and functional mapping of B7-H1 and B7-DC uncouple costimulatory function from PD-1 interaction. *J Exp Med* 2003;197(9):1083-91.
 - 36) Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Nishimura M. B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression. *Clin Cancer Res* 2004;10(15):5094-100.
 - 37) Mu CY, Huang JA, Chen Y, Chen C, Zhang XG. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. *Med Oncol* 2011;28(3):682-8.
 - 38) Hirahara K, Ghoreschi K, Yang XP, Takahashi H, Laurence A, Vahedi G, et al. Interleukin-27 priming of T cells controls IL-17 production in trans via induction of the ligand PD-L1. *Immunity* 2012;36(6):1017-30.
 - 39) Wölfe SJ, Strebovsky J, Bartz H, Sähr A, Arnold C, Kaiser C, et al. PD-L1 expression on tolerogenic APCs is controlled by STAT-3. *Eur J Immunol* 2011;41(2):413-24.
 - 40) Cho YA, Yoon HJ, Lee JI, Hong SP, Hong SD. Relationship between the expressions of PD-L1 and tumor-infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2011;47(12):1148-53.
 - 41) Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, Taube JM, Westra WH, Akpeng B, et al. Evidence for a role of the PD-1:PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2013;73(6):1733-41.
 - 42) Malm IJ, Bruno TC, Fu J, Zeng Q, Taube JM, Westra W, et al. Expression profile and in vitro blockade of programmed death-1 in human papillomavirus-negative head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2014 Apr 7 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.23706>.
 - 43) Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2443-54.
 - 44) Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):134-44.
 - 45) Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320-30.
 - 46) Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* 2014;20(19):5064-74.

정답 및 해설

답 ③

해설 Transcutaneous(closed-skin) bone-conduction device인 Sophono기기를 수술하는 사진으로 전음성 난청의 경우 피부를 관통하는 abutment가 없는 장점이 있다. Cummings. 6th ed. p.3015-8.