

신장암의 면역치료

Immunotherapy for Renal Cell Carcinoma

박 동 수 | 포천중문대 비뇨기과 | Dong Soo Park, MD

Department of Urology, Pochon Cha University College of Medicine

E-mail : dsparkmd@cha.ac.kr

J Korean Med Assoc 2008; 51(6): 569 - 576

Abstract

Since spontaneous regression of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) has been reported, immunotherapy for mRCC has been the therapeutic option. The goal of modulating an immune response to the tumor cell with passive and/or active immunotherapy can be achieved through the increasing technological sophistication and the understanding of the immune system. Currently, among the several available cytokines to treat mRCC, high-dose interleukin-2 (IL-2) administration is the only way to obtain complete remission. However, due to the lack of prominent benefit and toxicity of high dose IL-2 therapy, cytokine-based immunotherapy for the treatment of mRCC is threatened by the intriguing molecularly targeted agents, which are still under the trials. Different types of cellular (autologous tumor cell, gene modified tumor cell, dendritic cell) and non-cellular therapeutic vaccines of mRCC have been applied in the clinical setting, and the success of clinical effectiveness in selected population has been reported. Future treatment approaches for mRCC or locally advanced RCC would be directed with combined therapy with immunotherapy and targeted agent. Additionally, molecularly targeted agents and vaccines modulating tumor immunology cascade will be another immunotherapeutic approach for RCC.

Keywords : Carcinoma; Renal cell; Immunotherapy

핵심용어 : 신세포암; 면역치료

신세포암의 면역체계와의 관련성

신세포암 치료법에 면역요법이 적용되는 배경에는 신세포암의 자연 경과에 면역계의 역할을 암시하는 증거들이 있기 때문이다. 신적출술 후 폐 전이성 신세포암의 자연소실 예가 보고되었고(1), 자연 소실률이 0.4~0.8%로 낮지만 숙주매개 세포독성이 관련된 면역체계를 신세포암의 치료에 사용될 수 있다는 개념이 시작되었다. 또한 종양

제거 후 5~10년 동안 아무일 없다가 그 이후에 전이 병소가 나타나는 경우에는 전이가 나타나지 않았던 기간 동안, 전이성 신세포암 환자에서 오래동안 진행되지 않는 양상을 보이는 것도 숙주의 면역체계가 작용하고 있는 것으로 생각되었다. 전이성 신세포암을 면역치료 했을 때 뚜렷한 효과를 보이는 예들이 있다. 전이 병소 부위의 자연소실 외에도 원발 신장의 신세포암 부위에 종양을 공격하는 림프구들의 침윤 양상과 원발 종양의 위축되고 있는 병리소견이 매우 드

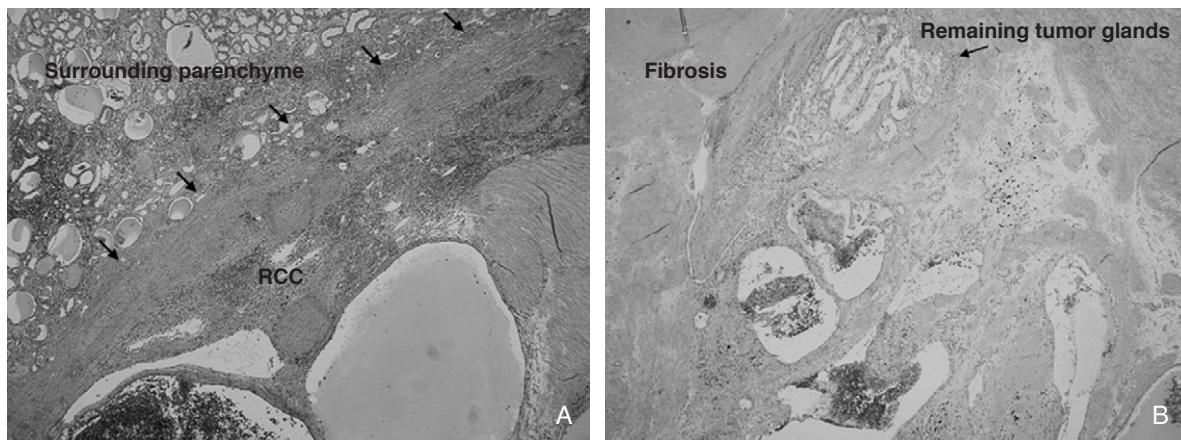


Figure 1. Evidence of host immune response in 73-year-old male renal cell carcinoma patient. (A) low power, (B) high power.

물게 보고된다. 실제 필자가 경험한 73세 신세포암 환자의 병리소견에서 종양 주위로 림프구가 다량 침투되어 있고 종양은 위축되어 있었다(Figure 1).

종양면역과 신세포암

암환자들의 면역력은 억제되어 있는데 살상 T림프구의 활성화에 관여하는 각종 사이토카인의 양과 기능에서 변화된 상태를 나타낸다. 암세포를 공격하는 면역세포 중 대표적인 살상 T림프구를 활성화 시키기 위하여는 활성화된 CD4+T 보조세포가 CD8+T세포를 자극하여야 하는데, 여기에 T세포에서 분비되는 각종 사이토카인이 작용하게 된다. 대표적인 사이토카인으로 인터류킨-2, 알파인터페론, 인터류킨-12, GM-CSF 등은 T림프구 활성을 억제하는 작용을 한다(Figure 2). 암환자에서는 T림프구에서의 인터류킨-2 생산이 억제되어 있고 인터류킨-10이 활성화되어 있다. 또한 TGF- β 가 상승되어 인터류킨-2의 활동을 억제하고, 수술을 받은 암환자들은 수술에 의한 스트레스로 일시적인 면역억제 상태에 있을 수 있다. 즉, 암환자의 종양면역체계는 제대로 작용하지 못하여 종양이 진행되는데, 그 이론으로 “종양 관용(tumor tolerance)”과 “종양 회피(tumor escape)”의 기전을 생각할 수 있다.

종양관용은 세포독성 T림프구의 숫자가 적거나 T림프구 표면의 T세포수용체와 종양세포의 주요 조직적합복합체와의 결합력이 약하거나 기능하지 못하여 종양을 공격하지 못하는 것이다. 종양 회피는 암세포에 존재하는 주요 조직적합체, 종양관련 항원(tumor associated antigen, TAA), β 2-microglobulin 등의 소실 또는 감소에 의하여 종양이 환자의 면역체계에 간파되지 못할 수 있다는 기전이다(Figure 2). 신세포암의 면역치료에 가장 흔히 사용되는 알파인터페론, 인터류킨-2는 주로 CD8+T세포를 자극하는 기능을 하며 이들 사이토카인에 의해서 살상 T림프구가 활성화 된다. 이렇게 활성화된 T림프구는 종양 표면에 존재하는 주요 조직적합복합체 Class I과 반응하여 종양세포를 공격하게 된다. T와 B세포 면역반응을 유도하는 데 중심적인 역할을 하는 수지상세포는 가장 강력한 항원전달 세포이며 종양면역 반응에서 기본이 되는 세포이다. 즉 수지상세포는 종양면역 반응에서 종양을 공격하는 세포독성 T세포를 직·간접으로 활성화시키는 작용을 한다. 미성숙 수지상세포가 성숙되는데 필요한 사이토카인은 GM-CSF, 인터류킨-4, flt-3 ligand 등이 있으며 이들에 의해서 성숙된 수지상세포가 종양면역체계에서 중요한 작용을 하게 되는 것이다.

성숙된 수지상세포는 주요조직적합 복합체 Class II가 발

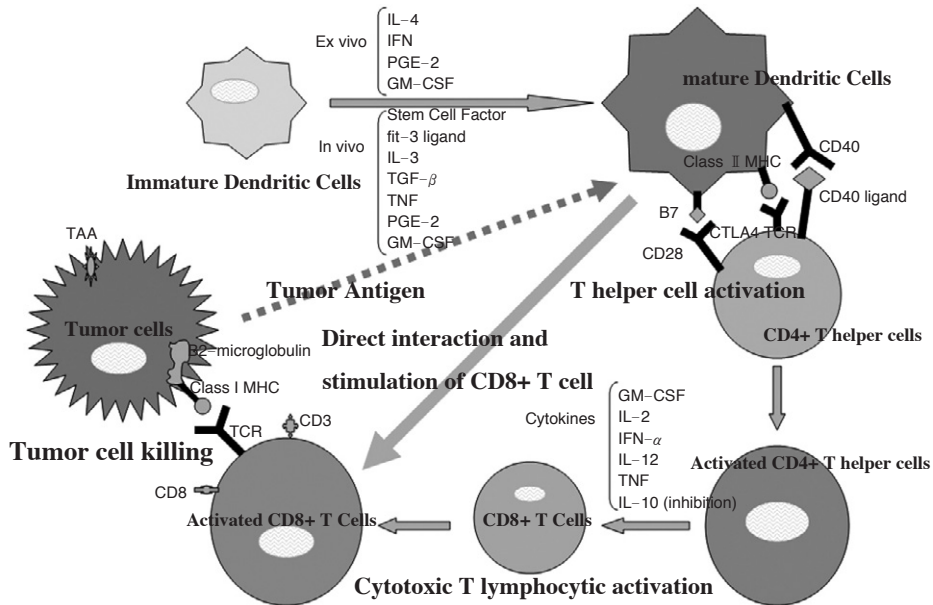


Figure 2. Tumor immunologic response scheme.

현되어 있어 보조 T 세포의 T 세포 수용체와의 결합 활성을 촉진시킨다. 또 한편으로는 성숙 수지상세포의 두가지 경로의 자극 체계(co-stimulatory pathway)가 작용하는데 성숙 수지상세포 표면에 존재하는 B7 (B7.1, B7.2: CD80, CD83, CD86)과 CD40 항원이 각각 T 세포의 CD28과 CD40 ligand와 반응하여 T 세포의 활동을 자극하게 된다. 여기에서 B7과 CD28의 과다반응을 억제하는 CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte Antigen 4) 항원이 작용하게 된다. 이러한 기전들을 바탕으로 신세포암의 종양면역치료는 수지상세포와 T 세포의 성숙과 활성화를 촉진하는 방향으로 연구 적용되고 있다. 즉, 각종 사이토카인으로 자극하고 성숙 수지상세포가 CD4+T 보조세포를 더욱 자극하도록 주요 조직적합복합체 Class II와 T 세포 수용체의 결합을 활성화 시킨다든지 B7과 CD28의 반응을 활성화 시키고 CTLA-4의 작용을 억제하는 항체를 사용하고 있다(2). 또한 종양특이 T 세포를 사용하기 위한 입양 면역치료도 도입하고 있다(Figure 2). 입양 면역치료에는 신세포암 환자로부터 림프구를 추출하여 체외에서 인터루킨-2로 자극을 준 후 다시 환자에게 주입하는 방법으로 자연살상세포처럼 주

요 조직적합 복합체와는 상관없이 기능할 수 있는 LAK (lymphokine activated killer) 세포 치료가 있으나 기존 면역치료와 비슷한 치료 효과를 보인다. 또 하나의 입양면역 치료에는 신세포암 종양 자체 또는 종양 주위의 림프절에서 종양항원과 직접 접촉한 림프구를 채취하여 인터루킨-2로 자극한 후 다시 환자에게 주입하는 방법으로(tumor infiltrating lymphocytes, TIL) 세포독성 림프구가 함유되어 있으나 이 역시 인터루킨-2를 기본으로 하는 면역치료와 크게 향상된 효과를 나타내지 못한다. 신세포암의 면역치료에서는 체내에서 생성된 수지상세포 이외에 외부에서 생성한 수지상세포를 투여하는, 즉 백신치료 개념을 동시에 적용하고 있다.

진행성 신세포암의 면역치료

1. 인터페론

인터페론은 바이러스 감염이나 다른 생물학적 유발물질에 반응하여 진행세포에 의해 생산되는 조절 단백질이다. 알파, 베타, 감마의 세가지 인터페론 형태가 있는데 신세포

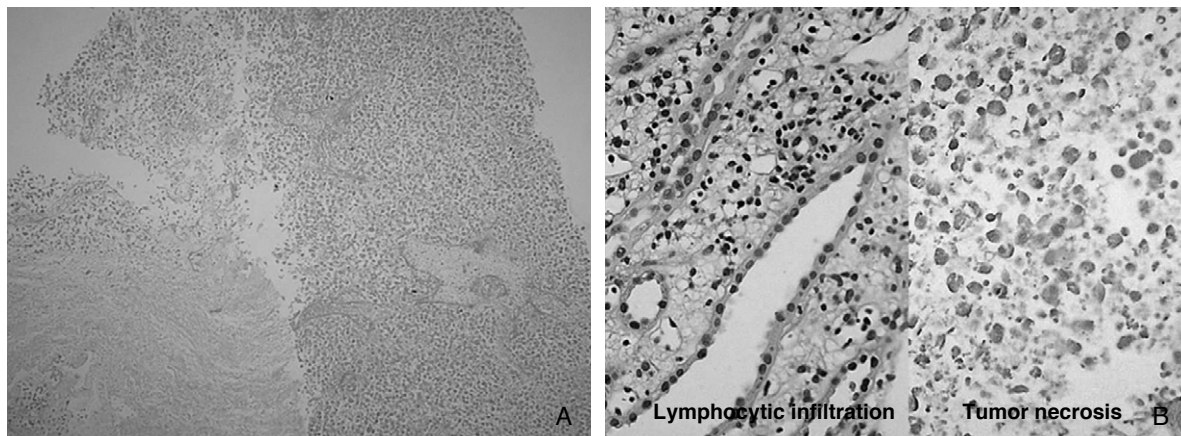


Figure 3. Evidence of immunity related tumor of renal cell carcinoma after exposure to IL-2 therapy in 46-year old male patient. (A) low power, (B) high power.

Table 1. Two major randomized trials of IL-2 therapy in advanced renal cell carcinoma

Investigator	Treatment comparison	Response rate (%)
Yang (10)	High-dose i.v. IL-2	21
	vs.	
	Low-dose i.v. IL-2	13
McDermott (9)	vs.	
	Low-dose s.c. IL-2	10
	High-dose i.v. IL-2	23.2
	vs.	
	IL-2, IFN- α s.c.	9.9

암에 사용하는 알파인터페론은 림프구와 대식세포에 의해 생성된다. 감마인터페론은 T 림프구에서 주로 생성하고 일부는 자연살상세포에서 생산한다. 인터페론에 의한 종양 치료 기전은 아직 완전히 이해되지 않으나 중요 기전으로는 세포독성 T 림프구를 자극하고 주요 조직적합복합체 항원을 활성화 시키고 자연살상세포와 대식세포를 자극하는 면역증강효과가 있고 내피세포 증식을 억제하며 신생혈관 억제효과를 나타내며 암세포에 대한 직접적인 증식억제작용을 하는 것으로 알려져 있다(3). 알파 인터페론은 2a와 2b의 두가지 종류가 있는데 두 종류 모두 신세포암 치료에 사용된다. 사용 용량과 주사 주기는 매우 다양하며 1회 주사량이 3백만 단위부터 5천만 단위까지 피하주사, 근육주사, 정맥주사 등으로 사용된다. 치료 반응률은 0~30%로 평균

14.5%로 보고되어 있다. 암치료 효과를 얻기 위한 주입 용량은 일반적으로 1회 5백만~2천만 단위이며 용량이 증가할수록 독성도 증가하게 된다. 최근에는 인터페론을 sora-fenib, sunitinib, temsirolimus 등의 표적치료제와 병행하여 치료하는 임상 연구들이 진행되고 있다(4, 5).

2. 인터류킨-2

미국 FDA에서 진행성 신세포암의 면역치료제로 승인을 받은 치료제이다. 인터류킨-2는 앞서서도 언급했듯이 세포독성 T 림프구와 자연살상세포를 자극하여 항암효과를 나타낸다. 실제로 필자가 경험한 46세 남자의 진행성 신세포암 환자에서 수술 전 인터류킨-2 치료 후 수술 후의 병리소견을 보면 종양 주위에 림프구의 침윤과 종양괴사를 관찰할 수 있다(Figure 3). 주입 경로는 정맥주사, 피하주사법이 있고 정맥주사 용량은 고용량, 중간용량, 저용량 주사법이 있다.

(1) 고용량 정맥주사

고용량 정맥주사는 1992년에 전이성 신세포암 환자의 치료용으로 미국 FDA의 승인을 받았다. 한 주기의 주사방법은 체중 Kg당 인터류킨-2 60~72만 단위를 8시간마다 5일간 정맥주사하고 5~9일 휴식이 후 다시 반복 투여한다. 투여 중간에 심전도의 이상 등 부작용 발생시에는 주사 투여를 건너뛰고 심각한 부작용이 다시 발생한 경우에는 치료를

Table 2. Therapeutic tumor vaccines trials

Vaccine type	Vaccines	Adjuvant	Stage	Investigator
TC	Autologous irradiated	BCG	I-III	Galligioni (21)
TC	Autologous cryo-killed	None	II-III	Jocham (16)
Modified TC	Autologous irradiated-B7.1	IL-2	mRCC	Antonia (22)
DC	Allogeneic irradiated DC with Autologous or Allogeneic TC	None	mRCC	Marten (23)
DC	Autologous DC with CA-9	KLH	mRCC	Bleumer (24)
DC	Allogeneic DC with autologous TC	None	mRCC	Avigan (25)
DC	Autologous or Allogeneic DC with Autologous TC	None	III, mRCC	Park (26)
Peptide	CAIX-derived peptide	Freund's adjuvant	mRCC	Uemura (27)

TC: tumor cell, DC: Dendritic cell, CAIX: carbonic anhydrase IX, mRCC: metastatic renal cell carcinoma, BCG: bacillus Calmette-Guerin, KLH: keyhole limpet hemocyanin

중단할 수 있다. 8~12주 간격으로 2~5주기를 시행하는데 255명에 대한 치료에서 17명(7%)이 완전관해, 20명(8%)이 부분 반응을 보였다(6, 7).

평균반응 기간은 54개월이었고, 255명의 생존기간은 16개월이었다. 30개월 이상 완전 또는 부분 반응을 보인 환자들은 잔존 종양 부위를 외과 절제함으로써 완치를 기대할 수 있다. 하지만 고용량 인터류킨-2 요법은 심각한 독성, 비용으로 포화되기는 힘들다.

(2) 중간 용량의 인터류킨-2 정맥주사법

고용량 인터류킨-2 요법과 관련된 독성을 줄이기 위하여 프랑스에서 인터류킨-2 지속주입 중간용량법을 개발하였는데, 인터류킨-2 단독주입법, 알파 인터페론과 병행하는 방법, 알파 인터페론 단독요법을 비교해 보았다(8). 425명 환자들 가운데 인터류킨-2와 알파 인터페론을 병용한 환자들에서 반응률이 가장 높았으나 생존율은 세 군의 차이를 보이지 않았다.

(3) 저용량의 인터류킨-2 정맥주사법

고용량 요법과 비교해 볼 때 초기에는 비슷한 반응을 보이는 듯 하지만 반응기간이 짧고 병이 진행된다. 즉, 고용량 주입군에서는 3년 무진행 생존율이 9%이고 53개월의 반응기간을 보이지만 저용량 인터류킨-2와 인터페론 병용요법군에서는 생존율 2~3%, 12개월의 반응기간을 보였다(9). 미국 국립암센터(NCI)의 연구에서는 인터류킨-2의 고용량 정맥주사, 저용량 정맥주사, 피하주사의 효과를 비교하여 보

았다(10). 고용량 정맥주사요법이 가장 결과가 좋아 21%의 반응률을 보였으며 반응기간 또한 가장 좋았다(Table 1). 고용량법에서 독성은 높았으나 치료에 관련한 사망례는 없었다.

(4) 인터류킨-2 피하주사

1990년대 초에 보고된 피하주사법은 환자들이 집에서 자신이 주사하여 편리하고 적은 용량을 사용하기 때문에 독성도 적고 반응률도 다른 요법과 비슷하다고 하였다(11, 12).

체표면적당 50만 단위 이상의 인터류킨-2를 피하주사하는 방법으로 주사간격은 매우 다양하며 주로 유럽에서 사용되고 있으며 인터페론과의 병용법이 많다. 고용량 인터류킨-2 정맥주사요법과 저용량 인터류킨-2 및 알파 인터페론 피하주사요법의 치료 반응을 비교에서 23.2%와 9.9%의 차이를 보였으나 생존율의 차이는 없었다(Table 1).

(5) 인터류킨-2 흡입치료

폐와 종격동 전이환자에서 사용할 수 있는 방법으로 인터류킨-2를 하루 5회 흡입하고 피하주사를 병용하였다. 그 결과 68%의 환자에서 평균 7개월 동안 폐 전이의 진행을 억제하였고 생존기간을 17.2개월로 향상시켰다(13).

(6) Carbonic anhydrase IX 발현과 인터류킨-2 면역치료

신세포암 세포에서 carbonic anhydrase IX이 높게 발현되는 경우에는 인터류킨-2 면역치료의 반응률이 높을 뿐만 아니라 오래동안 유지되어 생존율이 향상되는 것으로 보고되어 있다(14).

3. 종양백신

종양백신은 능동특이면역치료의 한 종류로서 암세포에 특이하게 작용하는 T 세포 반응을 유도하는 면역체계를 자극한다. 70년대 후반 진행성 신세포암에서 종양백신치료를 시행한 이후에 종양백신은 지속적으로 개발되고 있으나 뚜렷한 임상적 효과를 얻지 못하고 있다. 백신의 종류는 종양 세포백신, 유전학적으로 변형된 종양세포백신, 수지상세포 백신의 세포백신과 펩타이드 백신의 비세포백신이 있다 (Table 2). 종양백신의 기전은 Figure 2의 종양면역 기전을 활성화시키는 것으로서 수지상세포를 종양세포 용해물질이나 펩타이드로 자극하던지 자극된 수지상세포로 종양면역을 자극하는 것이다. 종양면역 활성화의 기전은 앞에서 설명한 바 있다.

자가종양백신은 원격전이 없는 신세포암 환자에서 전이발생이 억제되고 원격전이성 신세포암에서는 병의 진행을 억제하는 효과를 나타냈다(15). 특히 신세포암의 자가종양세포백신이 T2와 T3 병기에서 수술 후 재발 방지에 도움이 된다는 장기 연구결과가 보고되었다. 특히 115명의 T3 병기 신세포암 환자에서 백신을 투여한 58명 환자들의 재발률을 의미있게 감소시켰다(16).

수지상세포 백신의 연구는 인체 내부에서 순환하는 단백질로부터 GM-CSF와 인터류킨-4를 사용해서 미성숙수지상세포를 배양하는데 성공한 이래(17) 안정성과 면역반응 유도능력에 대한 보고들이 있어왔다(18~20). 하지만 외부에서 주입한 수지상세포는 세포 숫자상으로나 지속적인 종양면역 자극 측면에서 볼 때 내부 자극에 의해서 생성된 수지상세포에 비해서 매우 미약한 면역반응을 유발할 것이다. 이러한 측면들을 개선하고자 하는 노력들이 백신치료 연구에서 이루어지고 있다.

표적치료제 시대의 향후 신세포암의 면역치료

현재 전이성 신세포암에서 사용되고 있는 sunitinib maleate, sorafenib, temsirolimus 등과 개발중인 표적치료제의 치료효과가 기존에 사용하고 있는 면역치료제의 효과보

다 우수하다는 보고가 있으나 이들 표적치료제 역시 치료반응 기간이 짧고 더구나 완전관해는 얻지 못한다. 하지만 현재 개발되고 임상시험중인 표적치료제 중에는 CTLA4 항체 같은 종양면역기전을 활성화시키는 것도 있어서 더욱 우수한 치료 효과를 얻을 것으로 기대된다. 또 한편으로는 새로운 면역치료법을 개발하고 표적치료제와의 병용법을 고안해내는 노력이 전개될 것으로 예상된다.

참고문헌

1. Jenkins GD. Regression of pulmonary metastasis following nephrectomy for hypernephroma: eight year followup. J Urol 1959; 82: 37-40.
2. Yang JC, Hughes M, Kammula U, Royal R, Sherry RM, Topalian SL, Suri KB, Levy C, Allen T, Mavroukakis S, Lowy I, White DE, Rosenberg SA. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. J Immunother 2007; 30: 825-830.
3. Parmar S, Plantanias LC. Interferons: mechanisms of action and clinical applications. Curr Opin Oncol 2005; 15: 431-439.
4. Rini BI. Is sorafenib plus interferon a2b safe and effective in patients with renal cell carcinoma? Nat Clin Pract Urol 2008; 5: 132-133.
5. Costa LJ, Drabkin HA. Renal cell carcinoma: new developments in molecular biology and potential for targeted therapies. Oncologist 2007; 12: 1404-1415.
6. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. J Clin Oncol 1995; 13: 688-696.
7. Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. Cancer J Sci Am 2000; 6(S): S55-57.
8. Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, Ravaud A, Mercatello A, Peny J, Mousseau M, Philip T, Tursz T. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alpha-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med 1998; 338: 1272-1278.
9. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, Kirkwood JM, Gordon MS, Sosman JA, Ernstoff MS, Tretter CP, Urba WJ, Smith JW, Margolin KA, Mier JW, Gollob JA, Dutcher JP, Atkins MB. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2

- and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 133-141.
10. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Seipp CA, Rogers-Freezer L, Morton KE, White DE, Liewehr DJ, Merino MJ, Rosenberg SA. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3127-3132.
 11. Atzpodien J, Korfer A, Palmer PA, Franks CR, Poliwoda H, Kirchner H. Treatment of metastatic renal cell cancer patients with recombinant subcutaneous human interleukin-2 and interferon- α . *Ann Oncol* 1990; 1: 377-378.
 12. Ravaud A, Negrier S, Cany L, Merrouche Y, Le Guillow M, Blay JY, Clavel M, Gaston R, Oskam R, Philip T. Subcutaneous low-dose recombinant interleukin-2 and alpha interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 1994; 69: 1111-1114.
 13. Huland E, Heinzer H, Huland H, and Yung R. Overview of interleukin-2 inhalation therapy. *Cancer J Sci Am* 2000; 6(S): S104-112.
 14. Atkins M, Regan M, McDermott D, Mier J, Stanbridge E, Youmans A, Febbo P, Upton M, Lechpammer M, Signoretti S. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3714-3721.
 15. Schwaab T, Heaney JA, Schned AR, Harris RD, Cole BF, Noelle RJ, Phillips DM, Stempkowski L, Ernstoff MS. A randomized phase II trial comparing two different sequence combinations of autologous vaccine and human recombinant of autologous vaccine and human recombinant interferon gamma and human recombinant interferon alpha2B therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: clinical outcome and analysis of immunological parameters. *J Urol* 2000; 163: 1322-1327.
 16. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrzewski G, Schmitt E, Dannenberg T, Lehmacher W, von Wietersheim J, Doehn C. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 594-599.
 17. Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med* 1994; 179: 1109-1118.
 18. Brossart P, Wirths S, Brugger W, Kanz L. Dendritic cells in cancer vaccines. *Exp Hematol* 2001; 29: 1247-1255.
 19. Schuler G, Schuler-Thurner B, Steinman RM. The use of dendritic cells in cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 138-147.
 20. Holtl L, Zelle-Rieser C, Gander H, Papesh C, Ramoner R, Bartsch G, Rogatsch H, Barsoum AL, Coggin JH Jr, Thurnher M. Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma with tumor lysate-pulsed autologous dendritic cells. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3369-3376.
 21. Galligioni E, Quaia M, Merlo A, Carbone A, Spada A, Favaro D, Santarosa M, Sacco C, Talamini R. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: five-year results of a prospective randomized study. *Cancer* 1996; 77: 2560-2566.
 22. Antonia SJ, Seigne J, Diaz J, Muro-Cacho C, Extermann M, Farnello MJ, Friberg M, Alsarraj M, Mahany JJ, Pow-Sang J, Cantor A, Janssen W. Phase I trial of a B7-1 (CD80) gene modified autologous tumor cell vaccine in combination with systemic interleukin-2 in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2002; 167: 1995-2000.
 23. Marten A, Renoth S, Heinicke T, Albers P, Pauli A, Mey U, Caspari R, Flieger D, Hanfland P, Von Ruecker A, Eis-Hubinger AM, Muller S, Schwaner I, Lohmann U, Heylmann G, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf IG. Allogeneic dendritic cells fused with tumor cells: preclinical results and outcome of a clinical phase I/II trial in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Hum Gene Ther* 2003; 14: 483-494.
 24. Bleumer I, Tiemessen DM, Oosterwijk-Wakka JC, Voller MC, De Weijer K, Mulders PF, Oosterwijk E. Preliminary analysis of patients with progressive renal cell carcinoma vaccinated with CA9-peptide-pulsed mature dendritic cells. *J Immunother* 2007; 30: 116-122.
 25. Avigan DE, Vasir B, George DJ, Oh WK, Atkins MB, McDermott DF, Kantoff PW, Figlin RA, Vasconcelles MJ, Xu Y, Kufe D, Bukowski RM. Phase I/II study of vaccination with electrofused Allogeneic dendritic cells/autologous tumor-derived cells in patients with stage IV renal cell carcinoma. *J Immunother* 2007; 30: 749-761.
 26. Park DS, Cho HJ, Han MY, Lee SJ, Oh DY, Hwang SK. Development and application of mixed vaccines in renal cell carcinoma: combining autologous tumor cells with dendritic cells derived from autologous or allogeneic origin. *Korean J Urol* 2007; 48: 111-119.
 27. Uemura H, Fujimoto K, Tanaka M, Yoshikawa M, Hirao Y, Uejima S, Yoshikawa K, Itoh K. A phase I trial of vaccination of CA9-derived peptides for HLA-A24-positive patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1768-1775.



Peer Reviewers Commentary

신세포암은 진행성 질환으로 진단된 경우에 수술적 치료 외에 과거 뚜렷한 효과를 보이는 치료법이 존재하지 않아 “외과적 질환(surgical disease)”이라고 지칭되기도 하였다. 그러나 90년대부터 진행성 신장암에 대해 면역치료법이 널리 임상에서 적용되었으며, 최근에는 분자생물학 연구기법의 눈부신 발전에 힘입어 표적치료요법이 소개되면서 진행성 신장암의 치료에 있어 새로운 장이 열리게 되었다. 본 논문은 최근까지 전이성 및 국소진행성 신세포암의 유일한 효과적 치료 방법이었던 면역치료에 대하여 면역학적 기전과 치료 제제 및 방법, 그리고 임상적 효과와 앞으로의 병합치료 제제로서의 발전 가능성에 대해 기술하고 있다. 그러나 본 논문의 내용으로 알 수 있듯이 현재 진행성 신장암의 치료법 중 아직까지 만족할만한 수준의 효과를 보이는 치료법은 존재하지 않으므로, 향후 새로운 면역 및 표적 치료제의 개발과 각종 병용법을 고안하려는 노력, 종양 백신의 개발 등을 통해 치료제로서의 그 역할이 재발견되어야 할 것이다.

[정리: 편집위원회]