

Current Development and Research Trend of Chemotherapeutic Agents for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

Yoon Se Lee 

Department of Otolaryngology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

두경부 편평상피세포암에 대한 최근 약제 개발과 연구 방향

이 윤 세

울산대학교 의과대학 서울아산병원 이비인후과학교실

Received June 17, 2019
Revised August 15, 2019
Accepted August 28, 2019
Address for correspondence
 Yoon Se Lee, MD, PhD
 Department of Otolaryngology,
 Asan Medical Center,
 University of Ulsan
 College of Medicine
 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu,
 Seoul 05505, Korea
Tel +82-2-3010-3710
Fax +82-2-489-2773
E-mail manseilee@gmail.com

After FDA approval of cetuximab at 2006, receptor tyrosine kinase, including an epidermal growth factor receptor, blocking agents have been evaluated for head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Agents targeting PI3K/Akt/mTOR, IL-6/JAK/STAT3, vascular endothelial growth factor receptor, and cyclin D-CDK-4/6-INK4/Rb pathway have developed. Most of them have failed to demonstrate better treatment outcome in recurrent and/or metastatic (R/M) HNSCC than conventional chemotherapy. Since a pivotal role of PD-1/PD-L1 pathway in immunological tumor microenvironment was revealed, the immune checkpoint inhibitors, including pembrolizumab and nivolumab, have opened new paradigm of cancer treatment modality and propagates other immune-based therapies for R/M HNSCC. Various types of combination trials consisting of immunotherapy with other class of immunotherapy, targeted agents, radiation therapy, or conventional chemotherapy have been under investigation to improve treatment outcome. Biomarker studies to find an optimal candidate for the newly developed agents are accompanied. These clinical trials lead to tailored approach based on immunotherapy with precision medicine is expected to lead to promising results.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2019;62(9):487-98

Key Words Chemotherapy · Head and neck squamous cell carcinoma · Human papillomavirus · Immunotherapy · Molecular targeted therapy.

서 론

전세계적으로 두경부암은 악성종양 중 6번째로 흔하며 암과 관련된 사망 원인 중 2%를 차지할 정도로 비중이 높다.¹⁾ 두경부편평상피세포암(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)의 전통적인 원인으로 흡연과 음주가 있으며 최근에는 인체 유두종바이러스(human papillomavirus,

HPV)가 유발하는 구인두암의 비중이 증가하고 있다.²⁾ HPV (+) 구인두암의 분자생물학적, 임상적 특징이 HPV(-) HNSCC와는 다르다는 연구 결과를 반영하여 전통적인 tumor-node-metastasis(TNM) 병기시스템이 American Joint Committee on Cancer(AJCC) staging system 8판부터 변경되었다. 이러한 변화 뿐만 아니라 최근에는 HNSCC에 대한 돌연변이와 표현형의 유전체를 연구한 The Cancer Genome Atlas(TCGA) 자료를 통해서 HNSCC의 유전체의 특징을 분석하였다.³⁾ 2011년에는 Notch1 돌연변이가 HNSCC에서 예상과 달리 많이 분포하고 있음을 발견하였고^{4,5)} 2015년에는 TCGA consor-

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

tium이 279개의 원발암에 대한 유전체 분석을 보고하였다.⁶⁾ 최근의 오믹스와 같은 정밀의학(precision medicine)의 발전으로 인해 종양에 대한 copy number alterations, 유전자와 단백질 발현 형태와 후성적(epigenetic) 변형에 대한 연구가 가능해졌다. 이러한 연구를 바탕으로 새로운 치료 타겟이 될 수 있는 유전자와 단백질을 찾는 표적 치료에 대한 기대감이 상승되었다.

상당수의 환자가 진행된 병기에서 발견되어 공격적이고 다양한 치료를 시행하더라도 재발하거나 원격전이가 발생할 확률은 30%에 이른다.^{1,7)} 주로 사용되고 있는 platinum 기반의 치료에 저항성을 보이는 환자의 예상 수명은 1년 미만이다.⁸⁾ 전통적인 항암 치료와 동시항암 방사선 치료는 HNSCC 환자의 생존율을 획기적으로 개선시키지 못하고 있다.^{9,10)} 그렇기 때문에 재발 또는 전이암(recurrent or metastatic HNSCC, R/M HNSCC)에 대한 새로운 치료 약제의 개발이 중요하다. 게다가 기존의 항암제는 심각한 부작용을 유발할 수 있기 때문에 표적 치료를 통해 부작용을 줄이면서 치료 효과를 개선할 수 있는 방법을 개발하고자 하였다. 대표적인 예로 2006년에 FDA의 승인을 받은 epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor인 cetuximab이 있다. EGFR은 trans-membrane tyrosine kinase 수용체로 Ras, PI3K와 같은 내부 신호체계를 활성화시켜서 세포의 분열, 혈관 형성, 침습, 전이를 일으키는 데 기여한다.¹¹⁾ 그렇기 때문에 platinum 치료에 대해 저항성을 보이는 HNSCC에 대해서 cetuximab을 사용할 경우 치료 성적이 개선된 것으로 알려져 있으나 cetuximab 치료에 대한 저항성을 보이는 경우도 많고 적합한 환자를 찾아내기 위한 표지자를 발견하지는 못하였다.¹²⁾ 그러므로 아직까지 국소적으로 진행된 HNSCC에 사용되는 CCRT에는 cisplatin이 1차 약제로 고려되고 있으며,¹³⁾ cetuximab의 경우 HPV(+) 구인두암에서 방사선과 병용해서 사용한다면 cisplatin과 방사선 치료 병합요법에 비해서 약간의 생존율 개선 효과를 보인다.¹⁴⁾ 유전자 변이에 대한 표적 치료가 가시적인 성과를 보이지 못하고 있는 사이에, 최근에는 종양 면역학이 발전하면서 종양세포와 그 주위의 면역세포를 이용한 치료법이 각광을 받기 시작하였다.¹⁵⁾ 전통적인 항암제와 cetuximab, afatinib 이외에 면역관문 억제제(immune checkpoint inhibitor)가 재발 또는 전이성(recurrent or metastatic, R/M) HNSCC에 대한 2차 약제로 인정을 받기 시작하였다. 이번에는 세포 내 신호기전을 표적으로 하는 표적 치료제의 개발 현황과 면역치료제의 적용 범위의 확대와 앞으로의 연구방향에 대해 설명하고자 한다.

본 론

세포 신호기전 표적 치료제

EGFR, ErbB, PI3K/Akt/mTOR, IL-6/JAK/STAT3, cyclin D-CDK4/6-Rb 신호기전이 최근까지 HNSCC에 대한 치료 표적으로 사용되었다. HNSCC에 대해서 최근까지 연구되고 있는 신호기전에 따른 약제를 정리하였다(Table 1, Fig. 1).

EGFR targeting drugs

EGFR을 통한 신호는 암세포의 생존과 분열, 혈관증식과 전이를 촉진시킨다.¹⁶⁾ EGFR은 HNSCC의 50~90%에서 발현되며 발현 정도가 높을 경우에 나쁜 예후, 방사선 치료에 대한 반응성 저하, 높은 재발율과 연관되어 있다.¹⁷⁾ EGFR에 대한 표적치료제는 단일클론 항체(monoclonal antibody)인 cetuximab, panitumumab와 tyrosine kinase inhibitor(TKI)인 gefitinib, erlotinib, afatinib, lapatinib로 분류할 수 있다. 단일클론 항체의 경우 수용체의 외부에 결합하여 수용체가 활성화가 되지 않고 억제되는 것을 유발한다.¹⁸⁾ TKI는 수용체 내부의 ATP 결합 부위를 억제하여 tyrosine kinase의 활성도를 억제한다. 국소적으로 진행된 HNSCC에 대해서 방사선 치료를 단독으로 사용하는 것보다 cetuximab과 방사선 치료를 같이 사용할 경우 전반적인 생존율(overall survival, OS)

Table 1. Molecular targets and matched agents currently available for head and neck squamous cell carcinoma

Mechanism of action	Drugs
EGFR inhibitor	Cetuximab
ErbB family inhibitor	Afatinib
PI3K inhibitor	Buparlisib (BKM-120) Alpelisib (BYL-719) Copanlisib Taselisib
mTOR inhibitor	Everolimus Temsirolimus Dactolisib (combined with PI3K-inhibition)
JAK1/2 inhibitor	Ruxolitinib
STAT3 inhibitor	AZD9150 C188-9
Angiogenesis inhibitor	Bevacizumab Pazopanib Axitinib
CDK 4/6 inhibitor	Palbociclib Ribociclib Abemaciclib
HGF inhibitor	Ficlatuzumab (AV-299)

EGFR: epidermal growth factor receptor, mTOR: mammalian target of rapamycin, CDK: cyclin dependent kinase

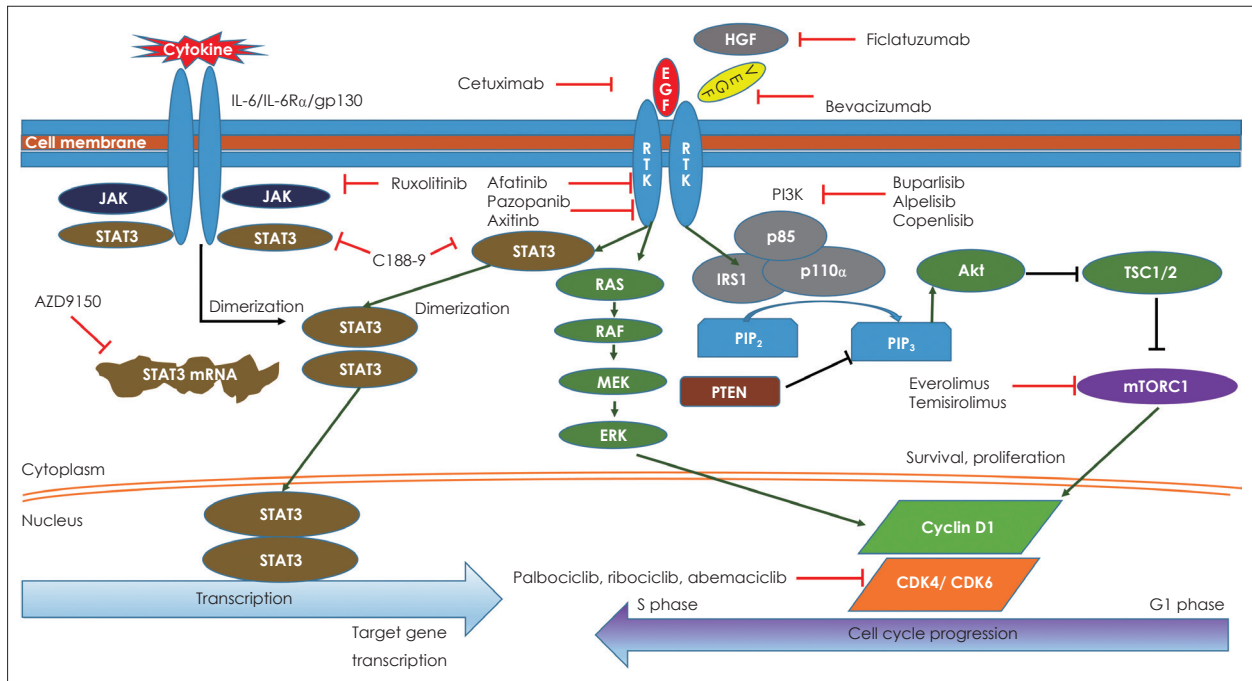


Fig. 1. Receptor tyrosine kinase and cytokine-related signaling pathways in head and neck squamous cell carcinoma. Adapted from Lee YS, et al. *Expert Opin Emerg Drugs* 2018;23(4):283-99.¹⁵⁾

이 20개월 가장 증가하였다.¹²⁾ 이후 연구에서 병합 치료(45.6%)의 5년 생존율이 방사선 단독 치료(36.4%)보다 우수하였으며 이를 바탕으로 2006년 국소진행 HNSCC에 대해서 FDA 승인을 받았고 cetuximab의 적응증이 R/M HNSCC까지 확대되었다.¹⁹⁾ Eastern Cooperative Oncology Group에 의해 시행되어진 R/M HNSCC에 대한 연구에서 cetuximab+cisplatin 환자들의 반응율이(26%) cisplatin 단독인 환자들(10%)보다 개선되었다.²⁰⁾ Progression-free survival(PFS)과 OS 또한 개선되었지만 통계학적인 유의성은 없었다. Cisplatin에 대한 반응이 없던 환자들을 대상으로 한 연구에서는 질병조절율(disease control rate(DCR); partial remission, complete remission, and stable disease)이 46%였다.²¹⁾ 5-FU/platinum 기반 항암 치료에 cetuximab을 추가할 경우 OS와 PFS가 각각 7.4개월에서 10.1개월, 3.3개월에서 5.6개월로 개선되는 것을 확인하였다.²²⁾ 이러한 연구를 바탕으로 FDA와 European Medicine Agency(EMA)에서 2011년에 R/M HNSCC에 대한 치료로 cetuximab의 추가 사용을 허가하였다. Panitumumab은 EGFR을 억제하는 IgG2 항체이다. R/M HNSCC에 대한 3상 연구에서 panitumumab을 병용할 경우 PFS는 1.2개월 정도 개선되는 효과를 보였으나 통계학적인 의미를 찾을 수는 없었다.²³⁾ 대신에 3단계 이상의 설사, 부정맥, 저마그네슘혈증, 안독성이 panitumumab을 사용한 환자군에서 자주 발생하였기 때문에 HNSCC에 대한 치료 약제로 현재 사용되고 있지 않다.

EGFR은 EGFR/ErbB1/human epidermal growth factor receptor(HER)-1, ErbB2/HER-2/neu, ErbB3/HER-3, ErbB4/HER-4를 포함하는 ErbB군에 속하는 수용체이다.²⁴⁾ 수용체 내부의 신호기전을 억제하기 위해서 TKI가 여러 임상 시험에서 사용되었으며 afatinib, dacomitinib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, vandetanib이 최근에 사용되었다. Afatinib은 비가역적으로 EGFR, ErbB2/HER-2, ErbB4/HER-4를 억제하며 R/M HNSCC에 대한 임상 시험이 주를 이루었다. National Comprehensive Cancer Network(NCCN) guideline에서 R/M HNSCC에 대해서 2차 약제로 권장하고 있다. Afatinib을 투여받은 환자는 methotrexate를 투여받은 환자들보다 PFS(2.6개월), ORR(10%)이 개선되었다. 구인두암이 아니고 p16(-), 높은 phosphatase tensin homolog(PTEN) 발현, 낮은 HER-3 발현, 높은 EGFR이 좋은 치료 반응을 예측하는 인자였다.²⁵⁾ Afatinib의 효과를 cetuximab과 비교하였을 때 비슷한 ORR, DCR을 보였지만 약제 관련 부작용은 afatinib 투여군에서 더 높았다.²⁶⁾ 치료에 대한 반응이 없었던 경우에 두 가지 약제를 교차 사용을 하여도 저항성을 보이는 경우가 없었다. 국소적으로 진행되고 절제가 불가능한 HNSCC에 대한 유도항암요법(NCT01732640), CCRT 이후 재발 가능성이 높은 환자에 대한 추가 사용(NCT01427478), cetuximab과의 병용투여(NCT02979977)에 대한 연구가 진행 중이며 EGFR, PTEN, HER-2의 변이의 분포를 환자의 조직에서 검사할 예정이다. Erlotinib을 유도 항암요법으로 단기간 사용하였을 경

우 완전관해를 보인 환자 1예를 제외하고는 다른 항암제와의 병용한 3상 연구 이상에서 우월한 효과를 보이지는 못했다.²⁷⁾ Dacomitinib, gefitinib, lapatinib, vandetanib은 HNSCC에서 더 이상 연구가 진행되고 있지 않다.

PI3K/Akt/mTOR

PI3K/Akt/mTOR 신호 기전은 G-protein 또는 수용체 tyrosine kinase에 의해 활성화되며 암세포의 분열, 생존, 대사, 이동성에 영향을 미친다. PI3K가 세포막 내부에 위치한 phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate(PIP2)를 phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate(PIP3)로 변환시키게 되면서 serine/threonine kinase Akt를 활성화시킨다.²⁸⁾ 활성화된 Akt는 mTOR를 활성화시킨다.²⁹⁾ 종양억제자인 PTEN은 PIP2에서 PIP3로 변환되는 과정을 조절하며 PTEN 발현감소가 HNSCC를 포함한 여러 고형암에서 관찰된다.³⁰⁾ PI3K/Akt/mTOR와 연관된 이상이 HNSCC(30~50%)에서 자주 발견되고 있으며 *PIK3CA*의 돌연변이 혹은 증폭이 가장 많이 발생한다.^{31,32)} HPV(-) 종양(7~11%)보다 *PIK3CA*의 유전자변이가 HPV(+) 종양(30%)에서 더 많이 발견되었다.³³⁾ PI3K를 억제하여 세포의 apoptosis를 유도하게 되는데 BKM-120(Buparlisib), PX-866, BYL-719(Alpelisib), copanlisib이 현재 HNSCC에서 연구되고 있는 약제이다. Buparlisib, PX-866은 paclitaxel 또는 cetuximab과 병용하여 평가하였지만 높은 부작용을 보이거나 우월한 생존을 개선을 보이지 못하였다. 심지어 *PIK3CA* 돌연변이를 보이는 환자에게서도 우수한 반응을 보이지 못하였다.³⁴⁾ Alpelisib은 적은 부작용이 있으며 현재 R/M HNSCC에 대하여 cetuximab과의 병용 치료가 연구 중이다(NCT01602315). Copanlisib은 *PIK3CA* 변이가 있는 환자에 대하여 cetuximab 병용 치료에 대해서 연구가 진행 중이다(NCT02822482). mTOR 억제제는 rapamycin을 시작으로 rapamycin analogs(rapalogs)로서 everolimus, temsirolimus가 개발되었다.³⁵⁾ 1990년대 후반부에 이르러서야 신장암, 림프종에 대한 항암 효과를 연구하기 시작되었다.³⁶⁾ 이 계통 약제들의 R/M HNSCC에 대한 연구에서 골수억제의 부작용과 점막염으로 인해서 많은 진전은 보이지 않았다.³⁷⁾ 국소적으로 진행된 HNSCC에 대해서 유도항암요법과 연관한 연구(NCT01133678, NCT00935961)가 진행되었고 완전관해의 소견을 보인 환자도 있었다(NCT01195922).³⁸⁾ Temsirolimus는 platinum, cetuximab 치료에 반응을 보이지 않았던 환자에서 12주에 이르러 40%의 PFS를 보였다(TEMHEAD, NCT01172769).³⁹⁾ 다른 대부분의 연구는 부작용과 환자의 사망으로 인해 연구가 초기에 종료되었으며 장기이식 후 면역억제제로서의 역할을 하고 있다.⁴⁰⁾

IL-6/JAK/STAT3

IL-6/JAK/STAT3 신호체계는 만성 염증과 HNSCC와 같은 고형암에서 활성도가 증가되어 있다.⁴¹⁾ IL-6의 결합으로 IL-6, IL-6R, gp130 복합체에 의해서 JAK 효소와 STAT3 전사 인자가 활성화되면 암세포의 분열과 생존이 증가한다. 게다가 IL-6의 자극은 PI3K/Akt/mTOR 신호체계와 RAS/RAF/MEK/ERK 신호체계를 활성화시킨다. STAT3는 neutrophils, natural killer(NK) cells, effector T-cells, dendritic cells를 억제하며 면역을 억제하는 myeloid-derived suppressor cells(MDSC), regulatory T-cell의 분포를 증가시킨다. 그러므로 IL-6/JAK/STAT3 신호를 억제하면 직접적인 종양 억제 효과와 종양을 억제하는 면역체계를 활성화시킨다. IL-6를 억제하는 siltuximab, sirukumab, olokizumab, clazakizumab, MEDI5117, IL-6R α 를 억제하는 tocilizumab, sarilumab이 HNSCC에 대한 임상 연구가 진행되고 있다.⁴¹⁾ Ruxolitinib은 JAK1/2 억제제로서 수술이 가능한 HNSCC에 대해서 유도항암요법으로서 약동학을 연구 중이다(NCT03153982). STAT3를 억제하기 위해서 decoy oligonucleotide(NCT00696176), AZD9150(NCT02499328), C188-9(NCT03195699) 등이 사용되고 있다. AZD9150와 durvalumab와의 병합이 durvalumab 단독 치료보다 높은 반응률을 보였다.⁴²⁾ 현재는 면역관문억제제와 IL-6/JAK/STAT3 억제제와의 병합을 통한 연구가 진행되고 있다.

Vascular endothelial growth factor

저산소증은 혈관증식을 유발하는 vascular endothelial growth factor(VEGF)를 과발현시켜서 HNSCC의 이동과 원격전이를 촉진시키며 방사선 치료에 대한 반응성을 감소시킨다.⁴³⁾ Bevacizumab, sorafenib, sunitinib, vandetanib, pazopanib, axitinib이 사용되고 있으며 bevacizumab이 malignant glioma에 대해서 처음 FDA 허가를 받았다.⁴⁴⁾ Bevacizumab과 erlotinib의 병합으로 15%의 완전관해 소견을 보였다.⁴⁵⁾ Cetuximab과의 병합으로는 생존율의 개선을 보이지 않았으며,⁴⁶⁾ 전이가 없는 진행된 병기의 HNSCC에 대해서 cisplatin과 intensity modulated RT를 같이 사용할 경우 75%의 2년 PFS, 88%의 2년 OS의 소견을 보였다.⁴⁷⁾ 5-FU와 platinum 계열 약제와의 병합에서는 ORR이 11%, PFS가 2개월 정도 개선되는 효과를 보였으나 OS의 개선은 보이지 않았다.⁴⁸⁾ HNSCC에서 혈관 생성이 중요한 표적이 될 수 있을 것으로 생각되지만 실제로 sorafenib, vandetanib, axitinib, sunitinib은 HNSCC 환자에 대한 임상 시험 결과가 좋지 않아서 활발한 연구가 진행되고 있지 않다.

Cyclin D-CDK4/6-INK4/Rb pathway

암의 특징 중 한 가지가 조절되지 않는 세포 분열이며 이러한 과정에 관여하는 신호체계가 중요한 표적 치료의 대상이 될 수 있다. Cyclin D-CDK4/CDK6/Rb 신호 체계에서 CDKs는 cyclin과의 작용을 통해서 G1기에서 S기로 이행되는 과정을 조절한다.⁴⁹⁾ 과발현된 cyclin D와 CDK4/6, 또는 cyclin D/CDK4/6의 억제조절자인 p16INK4A의 감소가 암세포에서 흔히 관찰되며 결국 Rb의 인산화를 통한 억제가 유발되어 세포주기의 진행이 비정상적으로 지속된다.⁵⁰⁾ TCGA 분석을 통해서 *CCND1*(cyclin D1를 코딩)의 증가(31%) *CDKN2A*(p16^{INK4A}을 코딩) 억제 변이(22%)가 HNSCC에서 발견되었다.⁶⁾ Palbociclib, ribociclib은 CDK4, CDK6를 모두 억제하며 abemaciclib은 CDK4를 선택적으로 억제한다.⁵¹⁾ Palbociclib은 진행된 고형암 환자의 27%에서 안정된 상태를 유도할 수 있었으나, 부작용으로 호중구 감소, 구역, 피로감, 설사, 점막염, 무력증이 있다.⁵²⁾ Ribociclib도 호중구, 림프구, 백혈구의 감소가 발생하였다.⁵³⁾ Abemaciclib은 구강으로 섭취가 가능하며 드물게 호중구 감소증이 발생하였고 설사와 오심, 구토의 증상은 흔히 발생하였다.⁵⁴⁾ CDK4/6/Rb 신호체계의 이상은 HPV(+) HNSCC의 특징이다. E7 종양단백질이 Rb를 억제하여 p16을 증가시키는데 여기서 p16은 CDK4/6 억제제로 작용한다.⁵⁵⁾ 그러므로 CDK4/6 억제제는 HPV와 연관된 HNSCC에 효과가 없을 것으로 생각이 되었으며 초기 임상 시험에서도 p16^{INK4A}(-) 종양은 부분관해, p16^{INK4A}(+) 종양은 반응이 없거나 병변이 진행되는 경우가 있어서 이후 연구에서는 p16^{INK4A}(-) HNSCC 환자를 주로 대상으로 하고 있다.⁵⁶⁾ Platinum 저항성이 있고 cetuximab으로 치료받지 않은 HPV(-) R/M HNSCC를 대상으로 palbociclib+cetuximab 연구가 진행되었으며 RR은 35%, PFS는 6.4개월, OS는 12.1개월이었다.⁵⁷⁾ Palbociclib+platinum(NCT03194373), cetuximab+RT

(NCT03024489), gedatolisib(NCT03065062) 조합에 palbociclib을 추가하는 연구가 진행되고 있으며 절제 가능한 HPV(-) HNSCC 환자의 표지자를 찾기 위한 연구가 같이 진행 중이다(NCT03179956). Abemaciclib은 platinum 기반 치료에 저항성을 보이는 R/M HNSCC 환자를 모집하여 연구를 진행할 계획이다(NCT03356587).

면역 치료제

종양 주위의 억제된 면역체계를 회복시키거나 면역세포를 직접적으로 자극할 수 있다(Table 2). 이에 관한 연구를 바탕으로 면역 치료제 혹은 면역 항암제라는 이름으로 여러 가지 약제가 개발되어 연구가 진행 중이다.

PD-1/PD-L1 신호체계

정상적인 상황에서는 T세포는 종양을 항원으로 인지하여 종양세포를 공격한다. T세포의 표면에 발현하는 면역관문(immun checkpoint) 단백질인 programmed cell death protein-1(PD-1) 또는 cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4(CTLA-4)이 종양세포의 표면에 위치한 PD-L1 혹은 CD80(CD86)과 각각 결합할 경우 종양 주위의 면역 환경이 억제(immunosuppressive)되고 세포독성(cytotoxic) T세포의 작용을 억제하거나 세포가 주위에 모이지 않도록 한다(Fig. 2).⁵⁸⁾ 이중에서도 단일클론 항체인 anti-PD-1 항체가 PD-1/PD-L1의 상호작용을 억제하게 되어 종양 주위의 면역 환경이 억제되지 않도록 한다.⁵⁹⁾ Nivolumab 또는 pembrolizumab이 R/M HNSCC를 포함한 여러 고형암의 생존율을 개선시킨다는 연구를 바탕으로 현재 R/M HNSCC에 대한 2차 약제로 권장되고 있다.⁶⁰⁻⁶²⁾ HNSCC의 미세 환경은 면역이 억제된 상태이기 때문에 이러한 환경을 개선하여 면역이 자극된 상태로 만들기 위한 연구가 동반되고 있다.⁶³⁾ Nivolumab은 완전히 hu-

Table 2. Immunotherapeutic agents currently available for head and neck squamous cell carcinoma according to the mechanism of action

Immune-inhibition		Immune-stimulation	
Target molecules	Drugs	Target molecules	Drugs
PD-1	Nivolumab, pembrolizumab	OX40	MEDI6469, INCAGN01949, MEDI6383, PF04518600
PD-L1	Atezolizumab, durvalumab, avelumab	GITR	INCAGN01949, TRX518, MEDI1873
CTLA-4	Ipilimumab, tremelimumab	CD27	Varilumab
LAG-3	Relatlimab	CD40	PF04518600
KIR	Lirilumab	4-1BB (CD137)	CDX-1140
IDO	Epacadostat	TLR-8	Utomilumab
CSF1R	Pexidartinib, cabiralizumab	TLR-9	Motolimod, SD-101
		Oncolytic virus	T-VEC
		Adoptive T-cell therapy	CAR-T, NK cells

IDO: indoleamine 2,3-idoxygenase

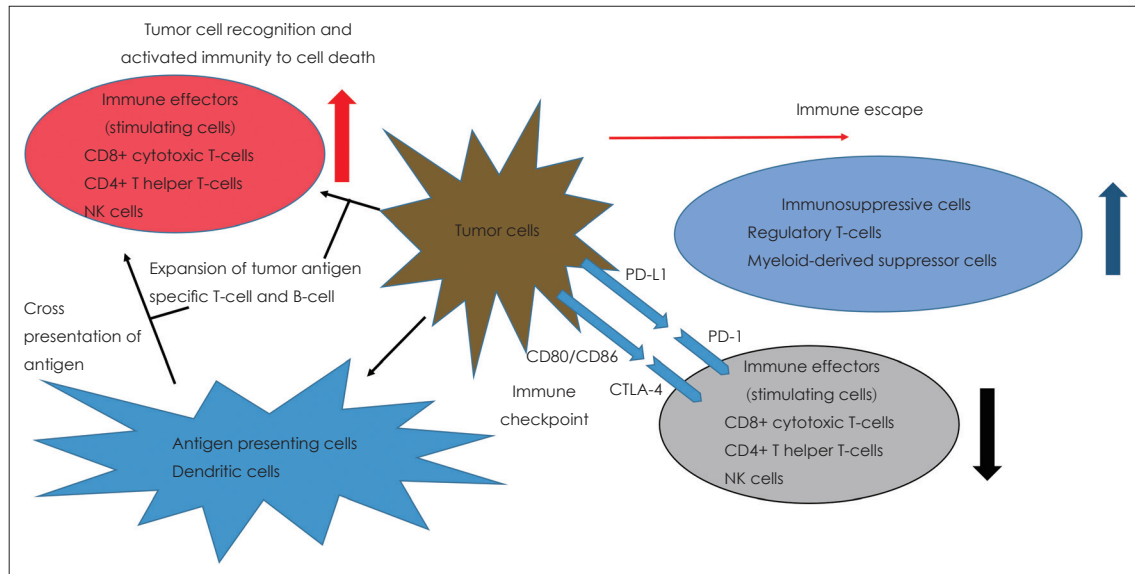


Fig. 2. Immune escape in tumor microenvironment of head and neck squamous cell carcinoma.

manized IgG4, pembrolizumab은 humanized IgG4 단일클론 항체이다. R/M HNSCC에 대한 3상 연구에서는 nivolumab(7.7개월 vs. 5.1개월)과 pembrolizumab(8.4개월 vs. 7.1개월)이 기존의 항암제와 비교하였을 때 OS의 개선 효과를 보였다.^{64,65)}

KEYNOTE-012 연구는 pembrolizumab을 HNSCC에 사용하였을 때의 결과를 분석하였다. 60명의 PD-L1(+) HNSCC 환자로 시작하여 PD-L1의 상태와 상관없이 132명의 R/M HNSCC 환자로 확대되었다. 전체 환자의 ORR은 18%[HPV(+); 25%, HPV(-); 14%]였으며 1명의 환자에서 완전관해의 소견을 보였다.⁶⁶⁾ 반응을 보인 환자의 82%에서 반응이 6개월 이상 지속되었으며 이는 HPV의 상태에 의해서 영향을 받지는 않았다. 중간 반응 기간과 OS는 각각 12개월과 13개월이었다. 확장된 연구에서 4명이 완전관해의 소견을 보였으며 전체 반응율은 18%였고 HPV(+)인 환자에서 개선된 반응율을 보였으며 ORR은 PD-L1(+) 환자군(22%)에서 PD-L1(-) 환자군(4%)보다 더 좋았다.⁶⁷⁾ 2% 이상의 환자에서 폐렴, 호흡곤란, 홍수, 오심, 구토, 호흡 부전이 발생하였다. 치료를 받고 병변이 진행하지 않았던 환자는 24개월간 치료를 받았다. 연구에 포함된 환자들이 이전에 많은 항암 치료와 여러 치료를 받았던 점을 고려한다면 우수한 치료 성적이라 생각할 수 있으며 이러한 연구결과를 바탕으로 R/M HNSCC 환자의 2차 약제로 pembrolizumab을 2016년 8월 5일에 FDA 승인을 받았다. 이후 KEYNOTE-040 연구에서 pembrolizumab과 항암치료(methotrexate, docetaxel, or cetuximab)와의 비교 연구에서 PFS의 개선은 없었지만 ORR은 pembrolizumab(14.6%)에서 기존의 항암치료(10.1%) 환자군보다

개선된 효과를 보였으며 PD-L1(+)일 경우 PD-L1(-)보다 반응율이 더 좋았다. Grade 3, 4의 부작용은 pembrolizumab 환자(13.4%)에서 항암 치료 환자(36.3%)보다 적게 발생하였다.⁶⁴⁾ KEYNOTE-048에서는 pembrolizumab 단독 치료와 pembrolizumab에 항암 치료제(5-FU, 또는 cetuximab+platinum+5-FU)를 병합한 연구가 진행 중이다(NCT02358031).⁶⁸⁾ Platinum과 cetuximab에 대해 저항성을 보이는 R/M HNSCC 환자에게 pembrolizumab을 사용하였을 경우 ORR은 16%, 중간 반응 기간은 8개월이었다(KEYNOTE-055).⁶⁹⁾ HPV 상태나 PD-L1 발현율이 결과에 영향을 주지는 않았다. 2019년 NCCN guideline에서 pembrolizumab과 platinum, 5-FU의 병합요법이 R/M HNSCC에 대한 치료로 platinum/5-FU/cetuximab과 함께 우선 권장되고 있다.

CheckMate-141에서 R/M HNSCC 환자를 대상으로 nivolumab을 이용한 3상 연구를 통해 약제의 안정성과 효과를 평가하였다.⁷⁰⁾ 기존 항암 치료에 비해 nivolumab은 OS를 2.4개월 개선시켰으며 12개월(34% vs. 19.7%)과 18개월(21.5% vs. 8.3%)의 OS 또한 항암제에 비해 개선되었다. HPV(+) 환자에서 더 좋은 반응을 보였다. 이러한 결과를 바탕으로 FDA와 EMA에서 nivolumab을 platinum에 반응하지 않는 R/M HNSCC에 대한 2차 약제로 승인을 하였다.⁷¹⁾ 약제의 교차사용을 통해서도 nivolumab을 사용한 환자의 PFS 또한 항암제를 사용한 환자보다 개선됨을 확인하였다. Nivolumab(13.3%)의 ORR이 항암제 치료군(5.8%)보다 개선되었으며 부작용 또한 nivolumab(13.1%)이 항암제 치료군(35%)보다 낮았다.⁷²⁾ 2019년 NCCN guideline에 의하면 pembrolizumab과 달리 nivolumab 단독 요법은 R/M HNSCC에 대해서 2차 약제로 권장되고 있다.

흑색종과 다른 고형암에서 PD-L1을 억제하였을 때 PD-1을 억제한 결과와 비슷한 결과를 보였다.⁷³⁾ 이러한 결과가 atezolizumab, durvalumab, avelumab과 같은 anti-PD-L1 항체의 HNSCC에 대한 연구로 확장시켰다. Atezolizumab을 R/M HNSCC에 사용한 연구에서 ORR은 22%였으며 PFS와 OS가 각각 2.6개월과 6개월이었다(NCT01375842).⁷⁴⁾ HPV와의 연관성은 발견하지 못했다. Durvalumab을 이용한 연구에서는 2.3개월은 PFS와 HPV(+), HPV(-) 환자들이 각각 26.5%와 7.9%의 ORR을 보였다.⁷⁵⁾ 심각한 부작용(grade 3 이상)은 9.8%에서 발생하였다. PD-L1(-) R/M HNSCC를 대상으로 CONDOR trial에서 durvalumab 단독 치료와 tremelimumab(anti-CTLA-4 agent)와의 병용 치료의 결과를 확인하였다(NCT02319044).⁷⁶⁾ 단독요법(6.0개월)보다 병합 치료(7.6 months)에서 OS가 개선됨을 확인하였다. Avelumab을 HNSCC에서 사용한 연구는 아직 보고가 되지 않았다. 대부분의 anti-PD-L1 약제는 다른 면역 약제와의 병합 치료 효과를 평가하는 임상 연구가 진행 중이다(NCT02952586, NCT03260023, NCT02999087, and NCT01772004).

CTLA-4 신호체계

Ipilimumab은 CTLA-4를 억제하는 fully humanized IgG1 단일 항체이며 진행된 흑색종에서 처음 적용되었다.⁷⁷⁾ 흑색종에서의 우수한 결과를 바탕으로 ipilimumab과 nivolumab과의 병합요법이 HNSCC를 포함한 진행된 고형암을 대상으로 연구가 진행 중이다(NCT02919683, NCT03126110, NCT03241173). Tremelimumab과 durvalumab과의 병합 치료(NCT02262741, NCT03450967)와 durvalumab(anti-PD-L1) 단독과 tremelimumab과 병합 또는 항암제(carboplatin 또는 cisplatin+5-FU+cetuximab)와의 병합 치료 연구가 R/M HNSCC 환자를 대상으로 진행 중이며(NCT02551159; KESTREL, NCT02369874; EAGLE) 단독 치료로는 사용되지 않고 있다.

다른 면역 치료약제

T세포 수용체(T-cell receptor)에 의해서 항원표현세포(antigen presenting cell, APC)의 표면에 나타나는 major histocompatibility(MHC) molecules이 되어야 T세포가 활성화된다. 보조적으로 자극하는 물질이 있으면 T세포의 완전한 활성화를 위해 필요하다. 면역 환경을 자극시키는 TNF 수용체(OX40, 4-1BB, GITR, CD27, CD40)에 대한 자극 항체(agonistic antibody)가 종양 주위의 면역 상태를 자극하여 항암 효과를 발생시킨다.⁷⁸⁾ 이에 대한 연구는 대부분 진행된 HNSCC를 포함한 고형암을 대상으로 임상 연구가 진행되고 있다. OX40

agonist는 T세포에서 cytokine을 발생시켜 세포를 사멸하게 만든다. MEDI6383, 9B12, MEDI6469, INCAGN01949가 여기에 해당된다. Glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor(GITR)은 APC와 CD4⁺ T세포에서 표현되며 면역 자극제의 역할을 하며 FoxP3와 IL-10의 발현을 줄여서 Treg와 연관된 면역 억제 작용을 방해하고 CD8⁺ T세포를 증가시킨다.⁷⁹⁾ Agonistic anti-GITR 항체(INCAGN01876; NCT03277352, NCT03126110, TRX518/MEDI1873; NCT02628574, NCT01239134)와 anti-PD-1 또는 anti-CTLA4 항체와의 병합요법 임상 시험이 진행 중이다. 4-1BB(CD137) 단백질은 CD8⁺, CD4⁺ T세포와 NK세포에서 발현된다. Utomilumab은 4-1BB를 자극하여 T세포와 연계한 항암 작용을 촉진한다.⁸⁰⁾ Avelumab과의 병용 연구가 진행 중이다(NCT02554812). Varlilumab은 agonistic anti-CD27 항체이며 nivolumab과의 병용 치료(NCT02335918)가 시도 중이며 agonistic CD40 항체인 dacetuzumab과 lucatumumab은 아직 HNSCC에 적용되지 않고 있다.

Lymphocyte-activation gene-3(LAG-3)과 killer-cell immunoglobulin-like receptors(KIRs)은 면역관문 단백질(checkpoint protein)이며 각각 림프구와 NK세포와 연관된 세포독성을 억제한다. Relatlimab(anti-LAG-3)+nivolumab(NCT01968109), lirilumab(anti-KIRs)+nivolumab(또는 ipilimumab)을 진행되거나 전이성 고형암에 대한 연구에 적용 중이다(NCT03341936, NCT03347123). Lirilumab과 nivolumab의 병용 치료는 24%의 ORR을 보였으며 PD-L1(+) 종양의 치료 결과가 가장 좋았다.⁸¹⁾

Indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase(IDO)은 종양 주위의 tryptophan을 감소시켜서 kynurenine의 생산을 유도한다. 이를 통해 면역 억제 기능이 있는 Tregs과 MDSC를 증가시키며 종양 주위의 면역 억제 기능을 유발한다. Epacadostat(IDO 억제제)와 pembrolizumab을 HNSCC를 사용하였을 때 효과를 평가 중이며(NCT02178722; ECHO-202/KEY-NOTE-037), 34%의 ORR과 62%의 DCR 결과를 보였다. 이러한 1, 2상 연구를 바탕으로 3상 연구가 계획 중이다.

Toll-like receptors(TLRs)은 자연(innate) 면역과 적응(adaptive) 면역 모두 관여한다. Motolimod(VTX-2337)은 TLR-8 agonist로서 MDSC, monocytes, NK세포를 자극한다. R/M HNSCC를 cetuximab과 사용하였을 경우 17%의 RR과 54%의 DCR을 보였다.⁸²⁾ SD-101은 TLR-9 agonist는 interferon- α 를 생산하여 NK세포와 CD8⁺ T세포를 종양 주위로 모이게 한다. SD-101을 종양에 직접 주입하면서 pembrolizumab을 R/M HNSCC 환자에게 사용하는 연구가 평가 중이다(NCT02521870). Adoptive T-cell therapy(ACT)는

환자의 말초 혈액 또는 종양에서 T세포 또는 TILs을 분리하여 체외에서 확장시킨 뒤 환자에게 다시 주입하는 방법이다. 체외에서 확장할 때 T세포를 유전적으로 가공을 하여 면역 기능을 강화시킬 수도 있다. R/M HNSCC를 대상으로 ACT에 대한 1상 임상 연구에서 환자를 모집하고 있다(NCT03247309).

HNSCC에 대한 국소 치료를 통해서 출혈, 감염, 기도폐쇄, 연하장애를 개선시킬 수 있으리라는 가정하에 다른 면역 치료 방법을 고려할 수 있다. 백신, chimeric antigen receptor(CAR) T세포, 유전자 변형을 통한 바이러스가 적용될 수 있다. 암백신은 면역관문 수용체를 억제하여 세포독성 T세포의 증식을 유발한다. 펩타이드를 기반으로 한 ISA101은 HPV-16으로부터 기원한 바이러스 치료제로서 nivolumab과 병합하여 치료에 반응이 없는 HPV-16(+) 환자를 대상으로 2상 연구가 진행 중이다.⁸³⁾ ISA101과 nivolumab을 병합할 경우 CheckMate-141에서 보였던 nivolumab 단독 치료에 비해 더 좋은 36%의 ORR의 소견을 보였다. 핵산(nucleic acid)을 기반으로 한 INO-3112, INO-9012와 벡터 기반 ADXS11-001이 최근 HNSCC 환자를 대상으로 연구를 시작하였다.⁸⁴⁾ Talimogene Laherparepvec(T-VEC, IMLYGIC™)은 HSV-1에서 기원하였으며 FDA로부터 허가를 받은 종양분쇄(oncolytic) 바이러스 치료제이다. 처음에는 진행된 흑색종을 대상으로 허가를 받았으며 R/M HNSCC를 대상으로 T-VEC과 pembrolizumab의 병용 치료가 최근 평가 중이다(MASTERKEY232/KEYNOTE-137, NCT02626000).

연구 방향

세포신호 전달기전 또는 면역체계에 연관된 치료 약제를 단독으로 사용하는 것보다 병합 치료에 대한 연구가 진행 중이다. 그리고, 표적 치료, 면역 치료에 대한 저항기전을 밝혀 내어 이와 연관된 표지자를 치료 전 생체표지자로서 사용할 수도 있고 이를 극복하는 치료 방법을 개발하는 데 도움을 줄 수 있다. 그 예로, cetuximab과 같은 EGFR을 표적으로 하는 약제의 저항성은 ErbB2/HER-2의 활성화와 변이형 EGFR type III(EGFRvIII)의 과발현과 연관되었다.⁸⁵⁾ 이밖에 EMT와 연관된 단백질, 약제 사용 후 보상기전으로 발현하는 VEGF, MET, Notch, PI3K/Akt/mTOR, JAK/STAT3 신호기전이 EGFR 억제제에 대한 저항성과 연관되어 있다.⁸⁶⁾ 이러한 연구를 바탕으로 HGF/c-MET 신호기전을 억제하는 ficlatuzumab(AV-299)을 이용한 연구가 R/M HNSCC 환자를 대상으로 연구가 진행되고 있다(NCT02277197, NCT03422536). 하지만 cetuximab에 대하여 기대보다 적은 효과를 보이는 원인이 명확하게 밝혀진 것은 아니다.

최근에는 면역 치료제에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있

어서 어떠한 면역 환경이 면역 치료에 적합한지 밝히기 위한 연구가 치료 평가와 함께 시행되고 있다. PD-L1의 발현이 높거나 종양 주위에 면역세포의 침착이 많은 경우와 종양의 유전변이가 많을수록(high mutational burden, high gene expression profile score) 면역관문 억제제에 반응이 좋았다.⁸⁷⁾ 다른 면역체계에 대한 연구도 진행되고 있는데, 면역을 억제하는 cytokines으로 TGF- β , IL-6, and IL-10, GM-CSF, MCP-1, CXCL1, IL-8, CSF1이 알려져 있으며 MDSC를 HNSCC 주위로 모이게 유도한다.⁸⁸⁾ MDSC는 arginase 1(Arg-1), nitric oxide synthase(iNOS), reactive oxygen species (ROS)를 분비하여 T세포의 기능을 억제한다.⁸⁹⁾ 이러한 과정에 관여하는 IDO 억제제(epacadostat), STAT3 억제제(decoy, OPB-51602, OPB-31131, AZD9150), phosphodiesterase 5(PDEs) 억제제(tadalafil, sildenafil)가 이러한 MDSCs의 작용을 억제할 수 있다. 이러한 표지자를 이용한 약제 개발 이외에 기존의 항암제, 방사선 치료, 표적 치료제와의 조합을 통한 치료 결과의 개선을 추구하고 있다. 이러한 치료를 통해 종양의 항원성을 증가시키고 염증을 유발해서 면역반응을 자극하려는 연구가 있다.⁹⁰⁾ 방사선 치료를 근간으로 anti-PD-1 항체 약제와의 병용 연구가 진행 중이다(NCT02609503, NCT02586207, NCT02289209, and NCT02318771).

이전 면역 치료에 대한 연구는 R/M HNSCC 환자를 대상으로 주로 연구를 진행하였다. 수술적으로 제거가 가능한 환자를 대상으로 pembrolizumab을 유도항암요법의 개념으로 사용하는 연구가 시작되었다(NCT02296684). Pembrolizumab으로 치료받은 48%의 환자에서 종양의 크기가 감소됨이 관찰되었다. 수술 전 조직에서 PD-L1(+)($>1\%$ 종양세포)이 58%에서 발현되었으며 이들 환자에서 반응율이 더 좋았다.⁹¹⁾ 이와 유사하게 수술로 절제가 가능한 HNSCC 환자에게 수술 전 nivolumab을 사용하였을 때 안정성과 치료 효과를 평가한 연구가 진행되었다(CheckMate-358; NCT02488759). Grade 3, 4의 부작용은 16.7%에서 발견되었으나 수술을 연기한 경우는 없었다. 수술 전 종양의 크기 감소는 48%의 환자에서 발생하였고 13%의 환자는 종양의 크기가 40%이상 감소하였다.⁹²⁾ 이러한 결과를 바탕으로 면역 치료제의 적용 범위가 더 확대될 것으로 생각한다.

EGFR을 표적으로 하는 항체인 cetuximab, TKI인 afatinib 이외에 anti-PD-1 항체인 nivolumab, pembrolizumab이 최근에 HNSCC의 치료를 위해 추가된 약제이다. 최근 정밀의료의 발전과 HPV(+) 종양에 대한 깊은 이해를 바탕으로 새로운 표적이 되거나 환자에 맞는 치료법이 개발되고 있다. 치료 성적을 높이기 위해서, 예전보다 HNSCC에서 변이를 정확하게 발견하고 이에 맞는 표적 치료제를 적절히 사용

하려고 시도하고 있다. 이와 동시에 종양에 대한 면역 환경의 중요성이 대두됨에 따라서 면역 치료기법이 시도되고 있지만 특정 환자에게만 도움이 되기 때문에 적합한 환자를 찾아내는 생체표지자 연구가 진행되고 있다. 억제된 면역 환경을 개선하기 위한 다양한 표적이 개발되고 있으며 항원성을 증가시키기 위한 병합 치료에 대한 임상 연구가 활발하게 진행되고 있다. HNSCC의 면역 상태를 정밀의로 분석 기법을 통해 환자에게 알맞는 면역 치료를 시행하는 precision immunotherapy의 개념으로 환자를 치료할 수 있을 것으로 예상하며 현재보다 우수한 치료 성적을 나타낼 것으로 기대한다.

Acknowledgments

This work was supported by Grants from National Research Foundation of Korea (NRF) (grant number MSIP; 2016R1C1B1014827).

ORCID

Yoon Se Lee <https://orcid.org/0000-0001-6534-5753>

REFERENCES

- 1) International Agency for Research on Cancer. World cancer report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer;2014.
- 2) Benson E, Li R, Eisele D, Fakhry C. The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2014;50:565-574.
- 3) International Cancer Genome Consortium, Hudson TJ, Anderson W, Artez A, Barker AD, Bell C, et al. International network of cancer genome projects. *Nature* 2010;464(7291):993-8.
- 4) Agrawal N, Frederick MJ, Pickering CR, Bettgowda C, Chang K, Li RJ, Fakhry C, et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science* 2011;333(6046):1154-7.
- 5) Stransky N, Egloff AM, Tward AD, Kostic AD, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science* 2011;333(6046):1157-60.
- 6) Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576-82.
- 7) Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: Changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2008;83(4):489-501.
- 8) Saloura V, Cohen EE, Licitra L, Billan S, Dinis J, Lisby S, et al. An open-label single-arm, phase II trial of zalutumumab, a human monoclonal anti-EGFR antibody, in patients with platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(6):1227-39.
- 9) Blasco MA, Svider PF, Raza SN, Jacobs JR, Folbe AJ, Saraf P, et al. Systemic therapy for head and neck squamous cell carcinoma: Historical perspectives and recent breakthroughs. *Laryngoscope* 2017;127(11):2565-9.
- 10) Zumsteg ZS, Luu M, Yoshida EJ, Kim S, Tighiouart M, David JM, et al. Combined high-intensity local treatment and systemic therapy in metastatic head and neck squamous cell carcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2017;123(23):4583-93.
- 11) Szabó B, Nelhubel GA, Kárpáti A, Kenessey I, Jóri B, Székely C, et al. Clinical significance of genetic alterations and expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2011;47(6):487-96.
- 12) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354(6):567-78.
- 13) National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines: Head and neck cancer, version 3 2019. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network INC;2019.
- 14) Huang J, Zhang J, Shi C, Liu L, Wei Y. Survival, recurrence and toxicity of HNSCC in comparison of a radiotherapy combination with cisplatin versus cetuximab: A meta-analysis. *BMC Cancer* 2016;16:689.
- 15) Lee YS, Johnson DE, Grandis JR. An update: Emerging drugs to treat squamous cell carcinomas of the head and neck. *Expert Opin Emerg Drugs* 2018;23(4):283-99.
- 16) Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011;11(1):9-22.
- 17) Chung CH, Parker JS, Ely K, Carter J, Yi Y, Murphy BA, et al. Gene expression profiles identify epithelial-to-mesenchymal transition and activation of nuclear factor- κ B signaling as characteristics of a high-risk head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2006;66(16):8210-8.
- 18) Schneider-Merck T, Lammerts van Bueren JJ, Berger S, Rossen K, van Berkel PH, Derer S, et al. Human IgG2 antibodies against epidermal growth factor receptor effectively trigger antibody-dependent cellular cytotoxicity but, in contrast to IgG1, only by cells of myeloid lineage. *J Immunol* 2010;184(1):512-20.
- 19) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11(1):21-8.
- 20) Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8646-54.
- 21) Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2171-7.
- 22) Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116-27.
- 23) Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I, Licitra L, Winquist E, Villanueva C, et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): An open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14(8):697-710.
- 24) Sacco AG, Worden FP. Molecularly targeted therapy for the treatment of head and neck cancer: A review of the ErbB family inhibitors. *Onco Targets Ther* 2016;9:1927-43.
- 25) Cohen EEW, Licitra LF, Burtneß B, Fayette J, Gauler T, Clement PM, et al. Biomarkers predict enhanced clinical outcomes with afatinib versus methotrexate in patients with second-line recurrent and/or metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol* 2017;28(10):2526-32.
- 26) Seiwert TY, Fayette J, Cupissol D, Del Campo JM, Clement PM, Hitt R, et al. A randomized, phase II study of afatinib versus cetuximab in metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2014;25(9):1813-20.
- 27) Van Allen EM, Lui VW, Egloff AM, Goetz EM, Li H, Johnson JT, et al. Genomic correlate of exceptional erlotinib response in head and neck squamous cell carcinoma. *JAMA Oncol* 2015;1(2):238-44.
- 28) De Felice F, Guerrero Urbano T. New drug development in head and neck squamous cell carcinoma: The PI3-K inhibitors. *Oral Oncol*

- 2017;67:119-23.
- 29) Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012;149(2):274-93.
- 30) Squarize CH, Castilho RM, Abrahao AC, Molinolo A, Lingen MW, Gutkind JS. PTEN deficiency contributes to the development and progression of head and neck cancer. *Neoplasia* 2013;15(5):461-71.
- 31) Lui VW, Hedberg ML, Li H, Vangara BS, Pendleton K, Zeng Y, et al. Frequent mutation of the PI3K pathway in head and neck cancer defines predictive biomarkers. *Cancer Discov* 2013;3(7):761-9.
- 32) Seiwert TY, Zuo Z, Keck MK, Khattri A, Pedamallu CS, Stricker T, et al. Integrative and comparative genomic analysis of HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res* 2015;21(3):632-41.
- 33) Chung CH, Guthrie VB, Masica DL, Tokheim C, Kang H, Richmon J, et al. Genomic alterations in head and neck squamous cell carcinoma determined by cancer gene-targeted sequencing. *Ann Oncol* 2015;26(6):1216-23.
- 34) Soulieres D, Faivre SJ, Mesia R, Remenar Eva, Li SH, Karpenko A, et al. BERIL-1: A phase II, placebo-controlled study of buparlisib (BKM120) plus paclitaxel in patients with platinum-pretreated recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2016;34(15 suppl):6008.
- 35) Zheng Y, Jiang Y. mTOR inhibitors at a glance. *Mol Cell Pharmacol* 2015;7(2):15-20.
- 36) Schedel F, Pries R, Thode B, Wollmann B, Wulff S, Jocham D, et al. mTOR inhibitors show promising in vitro activity in bladder cancer and head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2011;25(3):763-8.
- 37) Chung CH, Wang H, Tsottles N, Gourin CG, Agrawal N, Molinolo A, et al. A phase I study of everolimus in combination with cetuximab and cisplatin as first-line therapy in recurrent and metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2012;30(15 suppl):e16061.
- 38) Shirai K, Day TA, Szabo E, Van Waes C, O'Brien PE, Matheus MG, et al. A pilot, single arm, prospective trial using neoadjuvant rapamycin prior to definitive therapy in head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33(15 suppl):6071.
- 39) Grünwald V, Keilholz U, Boehm A, Guntinas-Lichius O, Hennemann B, Schmoll HJ, et al. TEMHEAD: A single-arm multicentre phase II study of temsirolimus in platin- and cetuximab refractory recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) of the German SCCHN Group (AIO). *Ann Oncol* 2015;26(3):561-7.
- 40) Bauman JE, Arias-Pulido H, Lee SJ, Fekrazad MH, Ozawa H, Fertig E, et al. A phase II study of temsirolimus and erlotinib in patients with recurrent and/or metastatic, platinum-refractory head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2013;49(5):461-7.
- 41) Johnson DE, O'Keefe RA, Grandis JR. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(4):234-48.
- 42) Cohen EE, Hong DS, Wise Draper T, Nassib William W, Schrijvers D, Mesia Nin R, et al. 1135OPhase 1b/2 Study (SCORES) assessing safety, tolerability, and preliminary anti-tumor activity of durvalumab plus AZD9150 or AZD5069 in patients with advanced solid malignancies and squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 5):v403-27.
- 43) Kyzas PA, Cunha IW, Ioannidis JP. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor immunohistochemical expression in head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2005;11(4):1434-40.
- 44) McGee MC, Hamner JB, Williams RF, Rosati SF, Sims TL, Ng CY, et al. Improved intratumoral oxygenation through vascular normalization increases glioma sensitivity to ionizing radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(5):1537-45.
- 45) Cohen EE, Davis DW, Karrison TG, Seiwert TY, Wong SJ, Nattam S, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck: A phase I/II study. *Lancet Oncol* 2009;10(3):247-57.
- 46) Argiris A, Kotsakis AP, Hoang T, Worden FP, Savvides P, Gibson MK, et al. Cetuximab and bevacizumab: Preclinical data and phase II trial in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2013;24(1):220-5.
- 47) Fury MG, Lee NY, Sherman E, Lisa D, Kelly K, Lipson B, et al. A phase 2 study of bevacizumab with cisplatin plus intensity-modulated radiation therapy for stage III/IVB head and neck squamous cell cancer. *Cancer* 2012;118(20):5008-14.
- 48) Argiris A, Ghebremichael M, Gilbert J, Lee JW, Sachidanandam K, Kolesar JM, et al. Phase III randomized, placebo-controlled trial of docetaxel with or without gefitinib in recurrent or metastatic head and neck cancer: An eastern cooperative oncology group trial. *J Clin Oncol* 2013;31(11):1405-14.
- 49) Shapiro GI. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment. *J Clin Oncol* 2006;24(11):1770-83.
- 50) Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2016;45:129-38.
- 51) Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2015;14(2):130-46.
- 52) Flaherty KT, Lorusso PM, Demichele A, Abramson VG, Courtney R, Randolph SS, et al. Phase I, dose-escalation trial of the oral cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor PD 0332991, administered using a 21-day schedule in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18(2):568-76.
- 53) Infante JR, Shapiro G, Witteveen P, Gerecitano JF, Ribrag V, Chugh R, et al. A phase I study of the single-agent CDK4/6 inhibitor LEE011 in pts with advanced solid tumors and lymphomas. *J Clin Oncol* 2014;32(15 suppl):2528.
- 54) Shapiro G, Rosen LS, Tolcher AW, Goldman JW, Gandhi L, Papadopoulos KP, et al. A first-in-human phase I study of the CDK4/6 inhibitor, LY2835219, for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(15 suppl):2500.
- 55) Choschzick M, Hess S, Tennstedt P, Holst F, Bohlken H, Gieseck F, et al. Role of cyclin D1 amplification and expression in vulvar carcinomas. *Hum Pathol* 2012;43(9):1386-93.
- 56) Michel L, Ley J, Wildes TM, Schaffer A, Robinson A, Chun SE, et al. Phase I trial of palbociclib, a selective cyclin dependent kinase 4/6 inhibitor, in combination with cetuximab in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2016;58:41-8.
- 57) Adkins D, Oppelt PJ, Ley JC, Trinkaus K, Neupane PC, Sacco AG, et al. Multicenter phase II trial of palbociclib, a selective cyclin dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, and cetuximab in platinum-resistant HPV unrelated (-) recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (RM HNSCC). *J Clin Oncol* 2018;36(15 suppl):6008.
- 58) Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252-64.
- 59) Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1974-82.
- 60) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123-35.
- 61) Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10027):1540-50.
- 62) 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.
- 63) Duray A, Demoulin S, Hubert P, Delvenne P, Saussez S. Immune suppression in head and neck cancers: A review. *Clin Dev Immunol* 2010;2010:701657.
 - 64) Cohen EE, Harrington KJ, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, et al. LBA45_PR Pembrolizumab (pembro) vs standard of care (SOC) for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): Phase 3 KEYNOTE-040 trial. *Ann Oncol* 2017;28(suppl 5).
 - 65) Saba NF, Blumenschein GR, Guigay J, Licitra LF, Fayette J, Harrington KJ, et al. Nivolumab (nivo) vs investigator's choice (IC) in patients (pts) with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): analysis of CheckMate 141 by age. *J Clin Oncol* 2018;36(15 suppl):6028.
 - 66) Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): An open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):956-65.
 - 67) Chow LQM, Haddad R, Gupta S, Mahipal A, Mehra R, Tahara M, et al. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from the phase 1b KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol* 2016;34(32):3838-45.
 - 68) Klochikhin A, Greil R, Cohen E, Vermorken J, Harrington K, Tahara M, et al. 11TIP Phase 3 trial of pembrolizumab as a first-line treatment in subjects with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: KEYNOTE-048. *Ann Oncol* 2015;26(suppl 8):viii5.
 - 69) Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, Worden F, Liu SV, Gilbert J, et al. Pembrolizumab for platinum- and cetuximab-refractory head and neck cancer: Results from a single-arm, phase II study. *J Clin Oncol* 2017;35(14):1542-9.
 - 70) Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856-67.
 - 71) Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G Jr, Colevas AD, Fayette J, Licitra L, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): Health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1104-15.
 - 72) Kiyota N, Hasegawa Y, Takahashi S, Yokota T, Yen CJ, Iwae S, et al. A randomized, open-label, Phase III clinical trial of nivolumab vs. therapy of investigator's choice in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: A subanalysis of Asian patients versus the global population in checkmate 141. *Oral Oncol* 2017;73:138-46.
 - 73) Cavalieri S, Rivoltini L, Bergamini C, Locati LD, Licitra L, Bossi P. Immuno-oncology in head and neck squamous cell cancers: News from clinical trials, emerging predictive factors and unmet needs. *Cancer Treat Rev* 2018;65:78-86.
 - 74) Bahleda R, Braiteh FS, Balmanoukian AS, Braña I, Hodi FS, Garbo L, et al. 1044O Long-term safety and clinical outcomes of atezolizumab in head and neck cancer: Phase Ia trial results. *Ann Oncol* 2017;28(suppl 5).
 - 75) Zandberg DP, Algazi AP, Jimeno A, Good JS, Fayette J, Bouganin N, et al. Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from a single-arm, phase II study in patients with >25% tumor cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2019;107:142-52.
 - 76) Alfieri S, Cavalieri S, Licitra L. Immunotherapy for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;26(2):152-6.
 - 77) Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
 - 78) Aspeslagh S, Postel-Vinay S, Rusakiewicz S, Soria JC, Zitvogel L, Marabelle A. Rationale for anti-OX40 cancer immunotherapy. *Eur J Cancer* 2016;52:50-66.
 - 79) Schaer DA, Budhu S, Liu C, Bryson C, Malandro N, Cohen A, et al. GITR pathway activation abrogates tumor immune suppression through loss of regulatory T cell lineage stability. *Cancer Immunol Res* 2013;1(5):320-31.
 - 80) Fisher TS, Kamperschroer C, Oliphant T, Love VA, Lira PD, Doyonnas R, et al. Targeting of 4-1BB by monoclonal antibody PF-05082566 enhances T-cell function and promotes anti-tumor activity. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61(10):1721-33.
 - 81) Mahoney KM, Rennett PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov* 2015;14(8):561-84.
 - 82) Chow LQM, Morishima C, Eaton KD, Baik CS, Goulart BH, Anderson LN, et al. Phase 1b trial of the toll-like receptor 8 agonist, motolimod (VTX-2337), combined with cetuximab in patients with recurrent or metastatic SCCHN. *Clin Cancer Res* 2017;23(10):2442-50.
 - 83) Massarelli E, William W, Johnson F, Kies M, Ferrarotto R, Guo M, et al. Combining immune checkpoint blockade and tumor-specific vaccine for patients with incurable human papillomavirus 16-related cancer: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5(1):67-73.
 - 84) Tan YS, Sansanaphongpricha K, Prince MEP, Sun D, Wolf GT, Lei YL. Engineering vaccines to reprogram immunity against head and neck cancer. *J Dent Res* 2018;97(6):627-34.
 - 85) Yonesaka K, Zejnullahu K, Okamoto I, Satoh T, Cappuzzo F, Souglakos J, et al. Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab. *Sci Transl Med* 2011;3(99):99ra86.
 - 86) Rebusci M, Peixoto P, Dewitte A, Wattez N, De Nuncques MA, Rezvoy N, et al. Mechanisms underlying resistance to cetuximab in the HNSCC cell line: Role of AKT inhibition in bypassing this resistance. *Int J Oncol* 2011;38(1):189-200.
 - 87) Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2016;16(5):275-87.
 - 88) Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2009;9:162-74.
 - 89) Davis RJ, Van Waes C, Allen CT. Overcoming barriers to effective immunotherapy: MDSCs, TAMs, and Tregs as mediators of the immunosuppressive microenvironment in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2016;58:59-70.
 - 90) Park B, Yee C, Lee KM. The effect of radiation on the immune response to cancers. *Int J Mol Sci* 2014;15(1):927-43.
 - 91) Uppaluri R, Zolkind P, Lin T, Nussenbaum B, Jackson RS, Rich J, et al. Neoadjuvant pembrolizumab in surgically resectable, locally advanced HPV negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2017;35(15 suppl):6012.
 - 92) Ferris R, Gonçalves A, Baxi SS, Martens UM, Gauthier H, Langenberg M, et al. LBA46A An open-label, multicohort, phase 1/2 study in patients with virus-associated cancers (CheckMate 358): Safety and efficacy of neoadjuvant nivolumab in squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Ann Oncol* 2017;28(suppl 5).

정답 및 해설

답 ④

해설 These lesions should be diagnosed by physical examination and imaging, and FNA should, in general, not be performed.

참고문헌: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Robbins KT, Thomas JR, Lesperance MM. Cummings otolaryngology head and neck surgery 6th Edition. Canada: Saunders;2015. p.1641.