



두경부암의 최신 표적치료

이서영¹ · 김혜련²

연세대학교 의과대학 강남세브란스 병원 종양내과¹, 연세대학교 의과대학 내과학교실²

What's New in Molecular Targeted Therapies for Head and Neck Cancer?

Seoyoung Lee, MD¹, Hye Ryun Kim, MD, PhD²

*Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine,
Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea¹,*

*Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine,
Yonsei Cancer Center, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea²*

= Abstract =

Head and neck cancer is the 6th most frequently diagnosed solid tumor in the world. Alcohol consumption, smoking, and HPV infection are associated with the incidence of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Although a multidisciplinary approach is a key strategy for the treatment of locally advanced HNSCC, systemic therapy is the mainstream of recurrent or metastatic HNSCC treatment. Stage IV HNSCC has a relatively poor prognosis with median overall survival of around one year. There have been many clinical trials to investigate the efficacy of target agents in the treatment of HNSCC. In the HPV-negative HNSCC, TP53 and CDKN2A are the most commonly mutated genes. In the HPV-positive HNSCC, the PI3K pathway is frequently altered. EGFR, PI3K, cell cycle pathway, MET, HRAS, and IL6/JAK/STAT pathway are explored targets in HNSCC. In this study, we review the target pathways and agents under research. We also introduce here umbrella trials of recurrent or metastatic HNSCC conducted by the Korea Cancer Study Group. The combination of target agents with immune checkpoint inhibitors or cytotoxic chemotherapies would be a future step in the precision medicine of HNSCC treatment.

Key Words : Head and neck squamous cell carcinoma · Targeted therapy · Molecular pathway

Introduction

두경부 편평상피세포암(Head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)은 전세계에서 6번째로 흔한 암으로, 2018년에는 89만명이 새로이 진단되고 45만명이 두경부 암으로 사망하였다.¹⁾ HNSCC의 발생률은 꾸준히 증가하고

있으며, 2030년까지 약 30%가 증가할 것으로 예상된다.¹⁾ HNSCC는 구강(oral cavity), 비인두(nasopharynx), 구인두(oropharynx), 하인두(hypopharynx), 그리고 후두(larynx)의 점막상피(mucosal epithelium)에서 기원한다. 발암성 인유두종 바이러스(human papillomavirus, HPV) 관련 HNSCC는 주로 구인두에서 기원하게 되며, 흡연 및 음주와 관련된 HNSCC는 구강, 하인두, 후두에서 발생하게 된다.²⁾

HNSCC의 치료법은 원발성 종양의 위치, 질병 병기, 예상되는 종양학적 및 기능적 결과에 따라 달라지게 되며, 수술, 항암치료, 방사선치료의 다학제적 접근을 통해 이루어진다.²⁾ 지난 30년간 HNSCC의 생존율은 전반적으로 증가해 왔으며, 전체 환자의 생존율은 5년째에 약 40-60%이다.³⁾ HNSCC 원발 병변 발생 부위의 특성상 발병 자체

Received: October 29, 2021

Revised: November 8, 2021

Accepted: November 8, 2021

+Corresponding author: Hye Ryun Kim, MD, PhD

Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine, Yonsei-ro 50-1, Seodaemun-gu, Seoul, 03722, Korea
Tel: +82-2-2228-8130

E-mail: NOBELG@yuhs.ac

로도 숨쉬기, 말하기, 삼키기와 같은 중요한 기본적인 기능을 크게 저해할 수 있으며, 통증 유발 및 외모 변화의 가능성, 그로 인한 심리적 변화 및 사회적 고립을 유발할 수 있다.²⁾ 이는 생존자들에게도 10년 이상 장기간 동안 삶의 질을 저하시키고, 삶의 질 저하가 예후 및 생존율과도 직접적인 연관이 있음이 보고되어 있다.^{4,5)} 암 자체의 진행으로 인한 사망 이외에도 HNSCC 생존자들은 취장암 다음으로 자살율이 높으며 심각한 삶의 질 저하와 정신적 스트레스가 이 바탕에 깔려 있음을 예측할 수 있다.⁶⁾ 따라서 HNSCC의 치료 및 예후 개선은 사회적으로도 굉장히 중요한 과제라고 할 수 있겠다.

수술이 불가능한 국소 진행성 혹은 전이성 HNSCC의 항암치료는 cisplatin을 중심으로 한 세포독성 항암제가 오랫동안 주류를 이루었으며, cetuximab의 도입, 그리고 최근 면역 관문 억제제(immune checkpoint inhibitor)의 단독 및 세포독성 항암제와의 병용 투여를 통하여 예후 개선 및 생존율 증가를 이루었다.^{7,8)} 그러나 상대적으로 표적치료제의 개발 및 발전은 어려운 상태로, 예후를 예측할 수 있고 치료 표적이 될 수 있는 biomarker의 발견은 HNSCC 분야의 미충족 요구라고 할 수 있겠다.²⁾ 따라서 금년에는 HNSCC에서 표적치료에 대한 전반적 내용 및 치료 옵션들을 살펴보고자 한다.

Key pathway and genomic alteration in HNSCC

The Cancer Genome Atlas (TCGA)의 HNSCC 대규모 유전체 분석 연구를 통해 HNSCC에서 특징적인 copy number alteration, mutational profile, mRNA 및 microRNA 발현 등의 구체적인 데이터를 추적할 수 있었다.⁹⁾ 특히 Copy number alteration 및 염색체의 구조적 이상으로 대표되는 유전체 불안정성(genomic instability), CDKN2A와 TP53 유전자의 돌연변이가 다빈도로 발견되었다. 이러한 변화는 주로 HPV음성 HNSCC에 주로 국한되어 있으며 HPV양성 HNSCC의 경우 HPV E6, E7의 활성화로 인해 p53과 RB1의 저해가 유도됨으로써, HPV음성 HNSCC와는 다른 새로운 유전체 변화 및 질병 단위를 생성해내게 된다.⁹⁾

HNSCC에서 다빈도로 변이가 일어나는 유전자는 TP53, CDKN2A 외에도 FAT1, NOTCH1, KMT2D, NSD1, TGFB2 등 대부분 tumor suppressor gene이며, 대표적인 oncogene에서의 변이로는 PIK3CA가 있다.⁹⁻¹²⁾

이러한 유전자 변이들을 바탕으로 정리해보면, HNSCC의 발생 및 진행과 연관되어서 다양한 신호전달체계에서 유전자 변이가 일어나고 몇가지 분자적 아형으로 구분됨

을 알 수 있다.⁹⁾ 대표적으로 EGFR and HER family, PI3K-AKT-mTOR, Cell cycle 관련 경로, IL-6/JAK/STAT3, HGF (cMET), HRAS 등이 있으며, 각각의 신호전달체계의 특성 및 개발된/개발중인 표적치료제에 대하여 하나씩 서술하였다.

EGFR and HER/ErbB family

EGFR(Epidermal growth factor receptor, HER1 or ErbB1)은 HER/ErbB family receptor tyrosine kinase에 속해 있으며, homo- 혹은 다른 HER family와의 heterodimerization을 통하여 세포 분열, 혈관형성, 전이 등에 관여하는 대표적인 유전자이다. EGFR의 과발현은 HNSCC에서 80-90%까지 빈도가 보고되어 있으며, 항암제 치료에의 저항성 및 불량한 예후와 연관되어 있음이 알려져 있다.¹³⁾ Receptor tyrosine kinase로서의 하위 신호전달 체계 활성화 이외에도 세포핵 내에서의 transcription factor로서 작용하여 세포 분열을 활성화시키고 치료에의 저항성을 유발하기도 하고, Ax1과 같은 다른 receptor와 상호작용으로 암을 일으키기도 한다.^{14,15)} HNSCC에서 EGFR 경로는 이렇게 다양한 경로와의 crosstalk, overlap을 통해 세포 분열에 관여하므로, 광범위하고 다양한 표적이 있지만 치료를 어렵게 만들기도 한다.

EGFR 표적치료제는 monoclonal antibody와 tyrosine kinase inhibitor의 두 가지 종류로 나눌 수 있다. HNSCC에서 승인받은 표적치료제인 cetuximab은 대표적인 EGFR monoclonal antibody이다. Cetuximab은 국소 진행성 HNSCC에서 방사선치료와의 병용요법 3상연구(NCT00004227)에서 방사선치료 단독에 비해 생존율의 향상을 보였고, 재발성/전이성 HNSCC에서 세포독성항암제와의 병용요법(NCT00122460, EXTREME trial)에서 항암치료 단독에 비해 2.7개월의 전체생존기간의 향상을 보여주었다.^{16,17)} 그러나 Cetuximab은 HNSCC에서 EGFR 과발현의 빈도에 비해 다소 완만한 효능을 보여주며, ErbB2/HER2와 같은 다른 세포신호전달 경로의 활성화 및 EGFR mutant type III variant (EGFRvIII)의 발현 등으로 인한 치료 저항성이 유발될 수 있다.^{18,19)}

HNSCC에서 연구된 EGFR TKI로는 Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib이 있다. Gefitinib은 재발성/전이성 HNSCC를 대상으로 한 methotrexate와의 비교 3상연구에서 이상반응은 더 적었지만 전체 생존기간 6.0개월로 통계학적으로 유의미한 전체 생존기간의 향상을 보여주진 못했다.²⁰⁾ Afatinib 도 백금(platinum)기반 치료 실패 후 재발성/전이성 HNSCC에서 methotrexate와의 비교 연구

가 있었으나 무진행 생존기간 2.6개월 대 1.7개월(p=0.03)로 큰 향상을 보여주진 못했고, Dacomitinib도 비슷한 세팅의 재발성/전이성 HNSCC를 대상으로 한 임상시험에서 반응률 21%, 무진행 생존기간 3.9개월, 전체 생존기간 6.6개월을 보였다.^{21,22)} Dacomitinib 연구에서 PI3K pathway 유전자들에 변이가 있는 경우 없는 경우보다 무진행 및 전체 생존기간이 유의미하게 더 짧았다. 이렇게 EGFR TKI 들은 재발성/전이성 HNSCC에서 단독 요법으로는 무진행 생존기간 2~4개월 정도로 큰 효과를 보여주지는 못했고, Dacomitinib 연구에서 보여주었듯이 PI3K pathway를 타겟으로 하는 약제와의 병용 등 새로운 치료 방법 도입을 통해 치료 결과의 향상을 도모해볼 수 있겠다.

PI3K-AKT-mTOR 경로

PI3K 경로는 세포의 분열, 이동, 대사에 관여하는 경로로, HNSCC에서 가장 흔하게(30-50%) 변이가 일어나는 유전자들 중 하나이다.⁹⁾ 주로 PIK3CA의 증폭이나 변이로 인한 활성화 혹은 종양 억제 유전자인 PTEN의 loss 형태로 나타나게 된다.^{12,23,24)} 이에 대하여 mTOR inhibitor, PIK3CA inhibitor 등 다양한 약제들이 단독 혹은 다른 약과의 병용으로 HNSCC에서 임상 연구가 진행되었다.

PIK3CA inhibitor인 Buparlisib은 pan-PI3K inhibitor로서 재발성/전이성 HNSCC에서 단독 투약으로는 PIK3CA 돌연변이 여부와 관계없이 무진행 생존기간 1.7~1.8개월로 낮은 활성을 보였다.²⁵⁾ 그러나 buparlisib 단독 사용 후 질병이 진행된 환자들에서 Cetuximab을 추가로 함께 투여했을 때 반응률 및 무진행 생존기간, 전체 생존기간의 향상을 보였다.²⁶⁾ 이 임상연구 중 환자유래 이종이식 마우스(Patient derived xenograft, PDX)를 이용한 실험에서도 buparlisib 단독으로는 종양 성장을 억제하지 못했으나, cetuximab과의 병용요법으로 7개중 3개의 PDX 모델에서 종양 성장을 억제하였으며, 병용투여 시 apoptosis와 관련된 유전자(cleaved PARP, cleaved caspase-3 and caspase-7)는 더 높은 수준으로 발현되고, cell cycle progression과 관련된 유전자(cyclin B, cyclin D, and cyclin E)는 발현이 감소하는 것이 확인되었다.²⁶⁾ 백금기반 치료 후 진행된 재발성/전이성 HNSCC를 대상으로 buparlisib과 paclitaxel의 병용 2상 임상시험(BERIL-1)에서는 paclitaxel 단독 투여에 비하여 무진행 생존기간이 3.5개월 대 4.6개월로 유의미한 상승을 보였으며, ORR 14% 대 39%, 전체 생존기간 6.5개월 대 10.0개월로 향상된 치료결과를 보였다.²⁷⁾ 현재 이러한 세팅의 3상 임상시험이 진행중에 있다.²⁸⁾ 또한 BERIL-1 임상연구의 biomarker 분석에

서 TP53 변이, HPV 음성, 낮은 mutational load, 그리고 Tumor infiltrating lymphocyte (TIL)이나 CD8-양성 세포가 종양에 infiltration이 많이 되어있을수록 buparlisib + paclitaxel의 survival benefit이 더 컸다.²⁹⁾ 이러한 결과를 바탕으로 추후 면역관문 억제제 등 다른 약제와의 병용 요법도 기대해볼 수 있겠다.

선택적 PI3K α 저해제인 alpelisib은 전임상 데이터에서 PIK3CA 돌연변이나 증폭이 있는 경우 더 큰 효과를 보였다.³⁰⁾ PIK3CA 돌연변이나 증폭을 가진 고탄암을 대상으로 한 alpelisib의 1상 임상시험 중 HNSCC 환자에서 68.4% (13/19명)의 질병통제율(disease control rate)을 보였다.³¹⁾ 국소 진행성 HNSCC를 대상으로 cetuximab 과 alpelisib, 방사선치료를 병행하는 1상 임상시험에서 전체 11명 모두 완전 관해를 보였고 그중 PIK3CA 돌연변이가 있는 환자는 특히 빠른 치료 반응을 보였다.³²⁾ 재발성/전이성 HNSCC에서 alpelisib과 cetuximab을 투여한 1상 임상시험에서는 12명의 평가 가능한 환자 중 4명의 부분 반응, 6명의 안정 병변을 보였다.³³⁾

Copanlisib은 정맥투여하는 PI3K α and PI3K δ 특이적 pan-PI3K 저해제로서 PDX 모델에서 cetuximab과 병용투여 시 각각의 단독 투약보다 큰 효과를 보였고 특히 cetuximab 저항성 종양에서 좋은 효과를 보였다.³⁴⁾ 그러나 PIK3CA 돌연변이가 있는 재발성/전이성 HNSCC환자를 대상으로 한 1상 임상 시험에서는 완전/부분 반응은 없었고, 무진행 생존기간 2.6 개월 정도의 완만한 효과를 보였으며, hyperglycemia 등 약의 독성 때문에 연구가 조기 종료되었다.³⁵⁾

이렇듯 PI3K 경로의 저해제들은 독성을 고려하면서 단독투약으로는 부족한 항종양효과를 타 표적치료나 면역관문억제제, 세포독성항암제 등과의 병용투여로 극복할 수 있겠고, PIK3CA 돌연변이 등 치료 효과를 예측할 수 있는 Biomarker를 확립하는 부분이 앞으로의 과제가 될 것이다.

Cell cycle regulators

CDK는 Cyclin과 상호작용하여 cell cycle의 G1에서 S phase로의 진행을 촉진하게 되며, p16^{INK4A}는 이들의 활성을 조절하며 CDKN2A유전자에 의해 코딩되는 단백질이다. HPV음성 HNSCC의 대부분은 TP53, CCND1, CDKN2A, p16과 같은 cell cycle 관련 유전자 변이를 가지고 있다.³⁶⁾ TCGA 데이터에 의하면 CCND1은 HPV음성 HNSCC의 31%에서 증폭되어 있으며 CDKN2A의 비활성화 돌연변이는 57%까지 확인되었다.⁹⁾ 따라서 이러한 cell cycle 관련

경로를 타겟으로 하는 표적치료제들이 개발되어 HNSCC에서도 임상시험이 진행되었다.

CDK4/6 inhibitor인 palbociclib은 platinum치료 이후 진행된 HPV음성 재발성/전이성 HNSCC에서 cetuximab과 병용 투여하였을 때 반응률 39%, 무진행 생존기간 5.4개월, 전체 생존기간 9.5개월을 보였다.³⁷⁾ 그러나 같은 환자군을 대상으로 한 대조군과 비교 2상 시험에서 palbociclib과 cetuximab은 cetuximab 단독에 비하여 통계적으로 유의미한 무진행 생존기간 및 전체 생존기간을 보여주지 못했다.³⁸⁾ HPV여부와 관계없이 등록했던 재발성/전이성 HNSCC를 대상으로 한 palbociclib과 carboplatin 투약 임상시험에서는 무진행 생존기간 2.9 개월로 큰 효과를 보여주진 못했고, 환자의 79%가 골수억제를 비롯한 3단계 이상의 치료관련 이상반응을 보였다.³⁹⁾ 한편, PIK3CA 돌연변이가 있는 Lung squamous cell carcinoma PDX 모델에서 p16 loss가 발견되고, PIK3CA 돌연변이가 있는 모델에 PI3K 억제제와 CDK4/6억제제를 병용 투여했을 때 각각의 단독 투여보다 항종양효과가 큰 것을 확인하였다.⁴⁰⁾ 이러한 rationale에 따라 HNSCC를 비롯한 여러 암종에서 Palbociclib 과 PI3K/mTOR 저해제인 Gedatolisib의 병용투여에 대한 임상시험이 진행 중이다.

Ribociclib도 platinum치료 이후 진행된 HPV음성 재발성/전이성 HNSCC에서 cetuximab과의 병용 투여로 반응률 10.5%, 무진행 생존기간 3.5개월, 전체 생존기간 8.3개월을 보였다.⁴¹⁾ 한편 전임상 데이터에 의하면 CDK4/6 억제제는 effector T cell의 활성화 및 T cell의 종양으로의 infiltration 증가, 그리고 memory T cell 활성을 유도하여 항 종양 면역반응을 더욱 촉진하는 역할을 한다.⁴²⁻⁴⁴⁾ 이러한 데이터들은 CDK 4/6 억제제와 면역 관문 억제제의 병용투여에 대한 rationale를 제공하였으며, ribociclib과 anti PD-1 monoclonal antibody인 spartalizumab을 병용투약한 1상 임상 시험이 HPV음성 HNSCC를 대상으로 진행되었고, 8.3개월의 추적기간동안 23%의 반응률, 2.1개월의 무진행 생존기간을 보였으며 중앙 전체 생존기간에는 아직 도달하지 않았다.⁴⁵⁾ Abemaciclib도 전임상 실험에서 T cell의 inflammatory signature를 증가시키고 anti PD-L1 과 같이 투약 시 T cell 활성화 증가 및 종양 세포의 antigen presentation이 증가되는 것을 보였다.⁴⁶⁾

CDK4/6 억제제의 경우 단독으로는 HNSCC에서 비교적 완만한 항종양효과를 보이지만 EGFR, PI3K 등의 다른 표적치료제나 면역 관문 억제제와의 병합 요법으로 치료 효과를 탐색하고 있으며, 전임상 단계에서의 면역 관문 억제제와의 시너지가 실제 임상에서도 적용되는지 확인이 필요하겠다.

이외 다른 표적들

TP53 돌연변이는 HPV음성 HNSCC에서 약 84%까지 발견되며, HPV양성 HNSCC나 TP53 wild type인 HPV음성 HNSCC에 비하여 좋지 않은 예후를 보인다.⁹⁾ 이러한 p53을 타겟으로 돌연변이가 일어난 p53의 conformation을 변화시켜 wild type의 기능을 하도록 하는 APR-246과 같은 표적치료제들이 있으며 HNSCC에서는 아직 전임상 단계에 있다.⁴⁷⁾ MET 경로의 활성화는 EGFR 표적치료에 저항성을 띠는 대표적 메커니즘으로, HNSCC에서 MET copy number의 증가 혹은 MET ligand인 HGF의 발현 증가가 흔하게 발견된다.⁴⁸⁾ HGF는 림프절 전이의 과정에 중요한 역할을 하며 좋지 않은 예후와 연관되어 있다.⁴⁸⁾ Ficlaturzumab은 HGF의 monoclonal antibody로서 cetuximab에 저항성을 보이는 재발성/전이성 HNSCC에서 cetuximab과 병용 투여 시 반응률 17%, 무진행 생존기간 5.4개월, 전체 생존기간 8.9개월을 보였다.⁴⁹⁾ 이를 바탕으로 시행된 2상 임상시험에서ficlaturzumab과cetuximab 병용 투여 시 HPV음성 HNSCC에서 3.8개월의 무진행 생존기간, 38%의 반응률을 보여2021년 9월 FDA에서 Fast Track Designation을 받았다.⁵⁰⁾ HRAS 돌연변이는 HNSCC의4-8%에서 발견되며, 표적치료제인 tipifarnib이 HRAS high VAF(variant allele frequency)를 가진 재발성/전이성 HNSCC을 대상으로 한 2상 임상시험에서 반응률 55%, 무진행 생존기간 5.6개월, 전체 생존기간 15.4개월을 보였고, 2021년 2월 FDA에서 Breakthrough therapy designation을 받았다.⁵¹⁾

IL-6/JAK/STAT3 경로는 HPV 양성/음성 HNSCC에서 모두 보고된 종양 형성과 관련된 신호 전달계이다.^{52,53)} IL-6는 PI3K 및 RAS/RAF/MAPK 경로를 활성화시키며, STAT3는 NK cell, effector T cell, dendritic cell을 억제시키고 MDSC, regulatory T cell의 분포를 증가시켜 종양에 대한 면역반응을 저해시키는 역할을 한다.⁵⁴⁾ 따라서IL-6/JAK/STAT3 경로에 대한 표적치료제가 개발되어 왔으며, 재발성/전이성 HNSCC를 대상으로 한 STAT3 저해제와 면역관문억제제 중 하나인 Durvalumab의 병용투여 임상시험에서 전체 38명 중 4명의 완전 관해를 포함하여 반응률 26%를 보였다.⁵⁵⁾

Biomarker driven trial

Next-generation sequencing 등 다양한 방법으로 한꺼번에 여러가지 유전자 검사가 가능해지면서 가능한 표준 치료가 없거나 좋은 결과를 얻기 어려운 다양한 암에서

유전자 기반 치료가 이루어지고 있다. 하나의 암종에서 발견되는 여러가지 유전자 변이를 기반으로 한 umbrella trial, 한 종류의 biomarker나 유전자 변이를 기반으로 여러가지 암종에서 같은 치료를 적용하는 임상시험인 basket trial들도 많이 진행되고 있다. MOSCATO trial은 진행된 고형암 환자를 대상으로 다양한 유전자 변이를 타겟으로 하는 대규모 임상 시험으로서 전체 모집 환자 1035명 중 199명(약 19.2%)에서 치료 가능한 유전자 변이를 바탕으로 표적 치료를 시행하였고, 그 중 약 33%에서 이전 치료와 비교했을 때 무진행 생존기간이 1.3배 이상 향상되는 것으로 정의했던 임상적 이득을 확인할 수 있었다.⁵⁶⁾ 199명 중 두경부암 환자는 15명(8%)이 포함되었고 이들 중 8명(53%)에서 임상적 이득을 확인하였으며, 유전자 변이 종류로는 HER2 3명, PIK3CA 2명, MET 2명, 이외 RAF, NOTCH, EGFR, CDK 가 각 1명씩 포함되었다.⁵⁶⁾ 이러한 성공적 결과를 바탕으로, 국내에서는 대한항암요법연구회에서 주최하여 HNSCC환자를 대상으로 하는 umbrella trial인 TRIUMPH trial(NCT03292250)을 다기관 임상연구로 진행하였으며 등록 종료되었고 데이터 분석이 진행중이다.⁵⁷⁾ PIK3CA, EGFR, FGFR, CDK4/6 변이에 대한 표적 치료로 alpelisib, poziotinib, nintedanib, abemaciclib이 투약되었고 actionable mutation이 없는 경우 durvalumab+tremelimumab의 면역 관문억제제가 투약되었다. 이러한 임상시험들의 성과로 HNSCC의 유전자 기반 맞춤형 치료에 한걸음씩 전진할 수 있을 것이다.

Conclusion

HNSCC는 앞에서 서술한 다양한 신호 전달 경로에 의해 발생하고 진행하게 되며, 이들 경로들은 서로의 cross-talk을 통해 특정 표적 치료의 단독 투약 시 저항성을 유발하여 그간 HNSCC 표적치료 개발의 장애가 되어왔다. 향후 HNSCC의 치료는 다양한 표적치료제 간의 병용 투여 및 표적치료제와 세포독성 항암제, 면역관문 억제제와의 병합을 통하여 항종양효과를 극대화하는 방향으로 나아가게 될 것이다. 그 과정에서 병용 투여에 의한 독성을 줄이고, 치료효과를 예측하는 biomarker를 발굴해 내는 것이 중요하겠다.

References

- 1) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394-424.*
- 2) Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. *Head and neck squamous cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2020;6:92.*
- 3) Gatta G, Capocaccia R, Botta L, Mallone S, De Angelis R, Ardanaz E, et al. *Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. Lancet Oncol. 2017;18:1022-1039.*
- 4) Mehanna HM, Morton RP. *Deterioration in quality-of-life of late (10-year) survivors of head and neck cancer. Clin Otolaryngol. 2006;31:204-211.*
- 5) Rogers SN, Waylen AE, Thomas S, Penfold C, Pring M, Waterboer T, et al. *Quality of life, cognitive, physical and emotional function at diagnosis predicts head and neck cancer survival: Analysis of cases from the head and neck 5000 study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020;277:1515-1523.*
- 6) Osazuwa-Peters N, Simpson MC, Zhao L, Boakye EA, Olomukoro SI, Deshields T, et al. *Suicide risk among cancer survivors: Head and neck versus other cancers. Cancer. 2018;124:4072-4079.*
- 7) 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;375:1856-1867.*
- 8) Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, Jr., et al. *Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): A randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394:1915-1928.*
- 9) Cancer Genome Atlas Network. *Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. Nature. 2015;517:576-582.*
- 10) 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;333:1157-1160.*
- 11) Agrawal N, Frederick MJ, Pickering CR, Bettgowda C, Chang K, Li RJ, et al. *Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. Science. 2011;333:1154-1157.*
- 12) 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;3:761-769.*
- 13) Kalyankrishna S, Grandis JR. *Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer. J Clin Oncol. 2006;24:2666-2672.*
- 14) Brand TM, Iida M, Luthar N, Starr MM, Huppert EJ, Wheeler DL. *Nuclear EGFR as a molecular target in cancer. Radiother Oncol. 2013;108:370-377.*
- 15) Vouri M, Croucher DR, Kennedy SP, An Q, Pilkington GJ, Hafizi S. *Axl-EGFR receptor tyrosine kinase hetero-interaction pro-*

- vides EGFR with access to pro-invasive signalling in cancer cells. *Oncogenesis*. 2016;5:e266.
- 16) 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;11:21-28.
 - 17) Rivera F, García-Castaño A, Vega N, Vega-Villegas ME, Gutiérrez-Sanz L. *Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: The EXTREME trial*. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9:1421-1428.
 - 18) Yamaoka T, Ohba M, Ohmori T. *Molecular-targeted therapies for epidermal growth factor receptor and its resistance mechanisms*. *Int J Mol Sci*. 2017;18:2420.
 - 19) 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;3:99ra86.
 - 20) Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, Van Herpen CM, Khorprasert C, Soulieres D, et al. *Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]*. *J Clin Oncol*. 2009;27:1864-1871.
 - 21) Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, Licitra LF, Tahara M, Vermorken JB, et al. *Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): An open-label, randomised phase 3 trial*. *Lancet Oncol*. 2015;16:583-594.
 - 22) Kim HS, Kwon HJ, Jung I, Yun MR, Ahn MJ, Kang BW, et al. *Phase II clinical and exploratory biomarker study of dacomitinib in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck*. *Clin Cancer Res*. 2015;21:544-552.
 - 23) 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;15:461-471.
 - 24) 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;21:632-641.
 - 25) Fayette J, Digue L, Ségura-Ferlay C, Treilleux I, Wang Q, Lefebvre G, et al. *Buparlisib (BKM120) in refractory head and neck squamous cell carcinoma harbouring or not a PI3KCA mutation: A phase II multicenter trial*. *Ann Oncol*. 2019;30:v455.
 - 26) Kim HR, Kang HN, Yun MR, Ju KY, Choi JW, Jung DM, et al. *Mouse-human co-clinical trials demonstrate superior anti-tumour effects of buparlisib (BKM120) and cetuximab combination in squamous cell carcinoma of head and neck*. *Br J Cancer*. 2020;123:1720-1729.
 - 27) Soulières D, Faivre S, Mesía R, Remenár É, Li SH, Karpenko A, et al. *Buparlisib and paclitaxel in patients with platinum-pre-treated recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (BERIL-1): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial*. *Lancet Oncol*. 2017;18:323-335.
 - 28) Soulieres D, Faivre SJ, Dreyer K, Licitra LF. *The BURAN study of buparlisib (AN2025) in combination with paclitaxel compared to paclitaxel alone, in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma*. *Wolters Kluwer Health; 2021. Abstract*.
 - 29) Soulières D, Licitra L, Mesía R, Remenár É, Li SH, Karpenko A, et al. *Molecular alterations and buparlisib efficacy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: Biomarker analysis from BERIL-1*. *Clin Cancer Res*. 2018;24:2505-2516.
 - 30) Fritsch C, Huang A, Chatenay-Rivauday C, Schnell C, Reddy A, Liu M, et al. *Characterization of the novel and specific PI3K α inhibitor NVP-BYL719 and development of the patient stratification strategy for clinical trials*. *Mol Cancer Ther*. 2014;13:1117-1129.
 - 31) Juric D, Rodon J, Tabernero J, Janku F, Burris HA, Schellens JHM, et al. *Phosphatidylinositol 3-kinase α -selective inhibition with alpelisib (BYL719) in PIK3CA-altered solid tumors: Results from the first-in-human study*. *J Clin Oncol*. 2018;36:1291-1299.
 - 32) Dunn LA, Riaz N, Fury MG, McBride SM, Michel L, Lee NY, et al. *A phase 1b study of cetuximab and BYL719 (Alpelisib) concurrent with intensity modulated radiation therapy in stage III-IVB head and neck squamous cell carcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;106:564-570.
 - 33) Razak AR, Ahn M-J, Yen C-J, Solomon BJ, Lee S-H, Wang H-M, et al. *Phase 1b/II study of the PI3K α inhibitor BYL719 in combination with cetuximab in recurrent/metastatic squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN)*. *American Society of Clinical Oncology; 2014. Abstract*.
 - 34) Klinghammer K, Politz O, Eder T, Otto R, Raguse JD, Albers A, et al. *Combination of copanlisib with cetuximab improves tumor response in cetuximab-resistant patient-derived xenografts of head and neck cancer*. *Oncotarget*. 2020;11:3688-3697.
 - 35) Marret G, Isambert N, Rezai K, Gal J, Saada-Bouzid E, Rolland F, et al. *Phase I trial of copanlisib, a selective PI3K inhibitor, in combination with cetuximab in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma*. *Invest New Drugs*. 2021;39:1641-1648.
 - 36) Lechner M, Frampton GM, Fenton T, Feber A, Palmer G, Jay A, et al. *Targeted next-generation sequencing of head and neck squamous cell carcinoma identifies novel genetic alterations in HPV+ and HPV- tumors*. *Genome Med*. 2013;5:49.
 - 37) Adkins D, Ley J, Neupane P, Worden F, Sacco AG, Palka K, et al. *Palbociclib and cetuximab in platinum-resistant and in cetuximab-resistant human papillomavirus-unrelated head and neck cancer: A multicentre, multigroup, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*. 2019;20:1295-1305.
 - 38) Adkins DR, Lin JC, Sacco A, Ley J, Oppelt P, Vanchenko V, et al. *Palbociclib and cetuximab compared with placebo and cetuximab in platinum-resistant, cetuximab-naïve, human papillomavirus-unrelated recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A double-blind, randomized, phase 2 trial*. *Oral Oncol*. 2021;115:105192.
 - 39) Swiecicki PL, Durm G, Bellile E, Bhangale A, Brenner JC, Worden FP. *A multi-center phase II trial evaluating the efficacy of palbociclib in combination with carboplatin for the treatment of un-*

- resectable recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Invest New Drugs. 2020;38:1550-1558.*
- 40) Shi R, Li M, Raghavan V, Tam S, Cabanero M, Pham NA, et al. *Targeting the CDK4/6-Rb pathway enhances response to PI3K inhibition in PIK3CA-mutant lung squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res. 2018;24:5990-6000.*
 - 41) Seront E, Schmitz S, Papier M, van Maanen A, Henry S, Lonchay C, et al. *Phase I study evaluating the association of the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor ribociclib and cetuximab in recurrent/metastatic p16-negative squamous cell carcinoma of the head and neck. Front Oncol. 2019;9:155.*
 - 42) Heckler M, Ali LR, Clancy-Thompson E, Qiang L, Ventre KS, Lenehan P, et al. *Inhibition of CDK4/6 promotes CD8 T-cell memory formation. Cancer Discov. 2021;11:2564-2581.*
 - 43) Deng J, Wang ES, Jenkins RW, Li S, Dries R, Yates K, et al. *CDK4/6 inhibition augments antitumor immunity by enhancing T-cell activation. Cancer Discov. 2018;8:216-233.*
 - 44) Lelliott EJ, Kong IY, Zethoven M, Ramsbottom KM, Martelotto LG, Meyran D, et al. *CDK4/6 inhibition promotes antitumor immunity through the induction of T-cell memory. Cancer Discov. 2021;11:2582-2601.*
 - 45) Kao H, Huang H, Liao B, Hsu M, Hong R. *907P Ribociclib and spartalizumab for head and neck squamous cell carcinoma: A phase I study with expansion cohort. Ann Oncol. 2021;32:S805-S806.*
 - 46) Schaer DA, Beckmann RP, Dempsey JA, Huber L, Forest A, Amaladas N, et al. *The CDK4/6 inhibitor abemaciclib induces a T cell inflamed tumor microenvironment and enhances the efficacy of PD-L1 checkpoint blockade. Cell Rep. 2018;22:2978-2994.*
 - 47) Hang W, Yin ZX, Liu G, Zeng Q, Shen XF, Sun QH, et al. *Piperlongumine and p53-reactivator APR-246 selectively induce cell death in HNSCC by targeting GSTP1. Oncogene. 2018;37:3384-3398.*
 - 48) Rothenberger NJ, Stabile LP. *Hepatocyte growth factor/c-met signaling in head and neck cancer and implications for treatment. Cancers (Basel). 2017;9:39.*
 - 49) Bauman JE, Ohr J, Gooding WE, Ferris RL, Duvvuri U, Kim S, et al. *Phase I study of ficlatuzumab and cetuximab in cetuximab-resistant, recurrent/metastatic head and neck cancer. Cancers (Basel). 2020;12:1537.*
 - 50) Bauman JE, Saba NF, Roe D, Bauman JR, Kaczmar JM, Bhatia AK, et al. *Randomized phase II trial of ficlatuzumab with or without cetuximab in pan-refractory, advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). 2021. Abstract.*
 - 51) Ho AL, Brana I, Haddad R, Bauman J, Bible K, Oosting S, et al. *Tipifarnib in head and neck squamous cell carcinoma with HRAS mutations. J Clin Oncol. 2021;39:1856-1864.*
 - 52) Lai SY, Johnson FM. *Defining the role of the JAK-STAT pathway in head and neck and thoracic malignancies: Implications for future therapeutic approaches. Drug Resist Updat. 2010;13:67-78.*
 - 53) Geiger JL, Grandis JR, Bauman JE. *The STAT3 pathway as a therapeutic target in head and neck cancer: Barriers and innovations. Oral Oncol. 2016;56:84-92.*
 - 54) Johnson DE, O'Keefe RA, Grandis JR. *Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15:234-248.*
 - 55) Cohen E, Harrington K, Hong D, Mesia R, Brana I, Segura PP, et al. *A phase Ib/II study (SCORES) of durvalumab (D) plus darvasitersen (DAN; AZD9150) or AZD5069 (CX2i) in advanced solid malignancies and recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (RM-HNSCC): Updated results. Ann Oncol. 2018;29:viii372.*
 - 56) Massard C, Michiels S, Fertié C, Le Deley MC, Lacroix L, Hollebecque A, et al. *High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: Results of the MOSCATO 01 trial. Cancer Discov. 2017;7:586-595.*
 - 57) Keam B, Kim HR, Yun HJ. *TRIUMPH trial: One small step could become one giant leap for precision oncology in head and neck cancer. Cancer Res Treat. 2019;51:413-414.*