

# 두경부 종양의 치료와 연구를 위한 기본 요소

## Essentials for the Treatment and Research in Head and Neck Oncology

연세대학교 치과대학 구강악안면외과학교실  
전임강사 김 형 준

### 서 론

구강암의 치료에는 일반적으로 외과적 절제, 방사선치료 및 항암화학요법의 단독 혹은 복합적 요법이 적용되어진다. 그러나, 때로는 위에 열거한 어떠한 방법도 사용되어지기 어렵거나 일차 종양의 재발 혹은 2차 종양의 발병으로 인해 일차종양 치료에 이미 이용하였던 치료법의 재 도입이 곤란한 경우를 만나게된다. 이러한 환자들을 치료하기 위한 수단들로서 다양한 보조적 항암요법들이 시도되고 있으며 향후 구강암 치료의 기본요소로서 입지를 굳게 다져가고 있는 실정이다. 게다가 암예방 및 전암병소의 조기치료에 대한 관심과 치료 요구도가 증가함에 따라 보조적 항암요법의 임상적용은 필수요소로 간주되어지고 있다.

따라서 구강악안면외과 의사에게 구강암의 발생, 전이, 재발에 관한 총체적 이해와 전 과정에 걸친 적절한 치료방법의 습득은 기본 요소인 셈이다.

이에 저자는 보조적 항암요법을 간략히 소개하고 그 중 자가종양백신법(Autologous Tumor Vaccination)에 관하여 기술하고자 한다.

#### 보조적항암요법의 종류

- Autologous Tumor Vaccination
- Cytokine Therapy
- Antibody Therapy
- Systemic Enzyme Therapy

Organ Therapy : Thymus Therapy

Spleenpeptide Therapy

Organpeptide Therapy

Microbiological therapy

BCG Therapy

Thermotherapy : Passive Hyperthermic Therapy

Active Hyperthermic Therapy

Nutrition Therapy

Orthomolecular Therapy

Antioxidant Therapy

Vitamine-A Therapy

### Autologous Tumor Vaccination

다양한 종양들이 특별한 이유 없이 스스로 치유되는 현상은 오래 전부터 종양면역학에 대한 과학적 흥미를 유발하여왔으며 최근 들어 특히 악성흑색종과 같은 몇몇 특정한 종양의 면역학은 세밀히 밝혀지고 있다.

수술 중 환자에게서 떼어낸 종양을 체외에서 배양하여 얻은 제재인 자가종양백신을 수술 후 일정 기간이 지난 뒤 동일환자의 피부 또는 피하에 접종하는 술식이 자가종양백신법이다. 자가종양백신법은 특수 능동면역법(Active Specific Immunotherapy) 으로부터 기본틀이 도입되었다. 특수능동면역법은 감염학 분야로부터 우연히 파생되어진 것으로 세포의 면역 활성을 자극하기 위한 목적으로 능동면역(Active Immunization)을 유발하는 방법이다. 특수능동면역

법이 완전히 다른 면역요법의 항목들을 모두 포용해야 하는 데에서 오는 혼란을 자주 겪는 반면에 자가종양백신법은 상대적으로 단순하며 적용에 따른 혼란이 적다.

이전의 진부한 방법들로 치료하여 만족할 만한 결과를 얻지 못하는 종양들의 출현이 빈번한 반면 이러한 종양들의 복잡한 면역학적 구조망에 관한 이해의 심도가 깊어짐에 따른 부산물로서의 새로운 면역학적 치료법 즉 자가종양백신법이 갖는 의미는 크다 할 수 있다.

### 치료법과 역사

종양세포표본을 이용한 최초의 치료시도는 이미 1893년 Coley의 기록에서 기원을 찾을 수 있으며 이 시대에 Ehrlich와 Schoen도 종양세포현탁액(Tumor Cell Suspension)을 이용한 실험 기록을 남겼다. 1960년대에는 Sir MacFarlane Burnet, Foley, Prehn, Klein이 최초로 체계적인 면역학적 연구를 수행하여 종양거부항체(Tumor Rejection Antibody)를 발견하였으며 생체 내에 발생된 비정상세포의 제거에 미치는 T-림파구의 역할을 규명하였다.

70년대에는 스스로 생겨난 종양에 대한 면역억제 기전으로써 T-림파구를 통한 이식거부기전(Transplant Rejection Mechanism)이 소개되었다. Boon등은 종양거부항체의 면역기전 자극(Stimulation)에 관한 설명과 더불어 이 항체의 면역학적 공격목표로서의 의미를 규명하였으며 종양백신법과 관련된 중요한 체계적 연구들은 Sedlacek에 의하여 수행되었다.

### Tumor specific surface antigen

종양백신 연구 과정에서 또 다른 항체 구조인 종양표면세포가 밝혀졌으나 이로 인한 저항력은 면역적격세포(Immunocompetent Cell)가 인식하기에는 너무 드물게 표현됨이 밝혀짐에 따라 자가종양백신법의 목표가 종양특이성저항력(Tumor Specific Antigencity)을 증강함으로써 면역계가 종양을 인식하게 하고 저항하게 하는 데로 재설정 되었다.

자가종양백신법의 원리는 하나의 면역학적 자극을 피부와 같은 신체의 다른 부분에 종양병소 발병의 형태로 놓이게 하는 것이다. 즉, 수술 중 얻어낸 조직으로 종양세포현탁액을 조제하여 이를 불활성화(Devitalization) 시키고 미생물 첨가물을 부가 또는 배제한 상태로 환자에게 재 주입한다. 목적은 종양세포의 항체구조를 면역계가 알아채도록 하는 것이다.

Rothauge 등은 많은 부작용이 동반되기는 하였으나 적절한 성공 사례를 보고한 바 있으며 70년대와 80년대에 희망을 가지고 자가종양백신법의 면역변형개념을 도입하였으나 당시에는 커다란 학술적 의미를 부여 받지 못했다.

### Renaissance of Tumor Vaccination

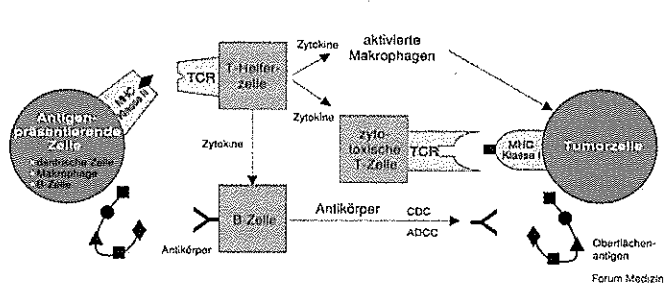
최근 20년 간의 면역학적인 기초 연구들로 인해 자가종양백신법은 독자적 위치를 가지게 되었으며 종양면역요법 이라는 또 하나의 분야를 탄생시켰다. 그 후로부터 자가종양백신법은 르네상스기를 맞게 되었으며 이 시기에 T-림파구로부터의 항원인식에 주 역할을 하는 분자로서의 Major Histocompatibility Complex-I (MHC-I)의 중요성이 밝혀졌다.

### Antigen presentation through MHC-Complexes

MHC-Complex(Major Histocompatibility Complex)는 하나의 유전자그룹에 의해 생성되며, 이식된 조직에 대한 면역계의 강력한 반응 기전을 연구하는 과정에서 그 존재가 밝혀졌다. 처음에는 HLA(Human Leukocyte Antigen)으로 불리다 후에 MHC로 개명되었다. 세포독성 T-림파구(Cytotoxic T-Lymphocyte)는 오로지 B-림파구와 같은 하나의 항원성을 가진 세포가 하나의 MHC-I 분자(Molecule)와 결합할 때에만 항원을 인식할 수 있다. 세포항원성에 관하여는 모든 체세포와 종양세포가 항원성을 가질 수 있음이 밝혀졌다.

### How the Tumor Cells elude Immune Control

종양세포는 T-림파구의 면역감시장치로부터 여러 가지 탈출기전(Tumor Escape Mechanism)에 의해



**Mechanismen der Tumorerkenung und -abstoßung**  
 TCR: T-Zellrezeptor, MHC: Major Histocompatibility Complex, ADCC: antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität, CDC: komplementabhängige Zytotoxizität

표 1. 종양의 인식과 제거 기전

벗어날 수 있다. 이 기전의 주요한 역할은 MHC-I Molecule이 담당하는데 이는 종양세포로부터 종종 너무 적거나 아예 MHC-I Molecule이 표현되지 않아 세포독성 T-임파구가 인식하여 제거할 수 있는 기준에 도달하지 못하기 때문이다. 그 의미는 종양세포가 원래 너무 적은 종양특이성항원(Tumor Specific Antigen)을 가지고 있다는 것은 아니며 MHC-I Complex를 통한 표현이 열악한 상태란 것이다.

원칙적으로 면역계는 MHC-I 표현(Expression)을 포착하지 못하더라도 NK-Cell(Natural Killer Cell)의 활성화로 종양세포를 제거할 수 있는 또 하나의 가능성을 가지고 있다. 또한 면역계는 Lipid-Associated Sialic Acid(LSA)의 강화에 의하여서도 종양세포를 제거할 능력을 가진다.

Method to strengthen the MHC-I Expression

위에 서술한 바와 같이 MHC-I Expression 의 강화와 연관된 종양세포 면역성의 증강이 종양치료에 흥미로운 부분 즉 자가종양백신법의 핵심이 될 수 있을 것으로 보인다.

MHC Expression의 강화는 체외에서 Interferone- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ) 또는 Interferone- $\gamma$  Gene의 주입같은 과정을 통해 이루어질 수 있다. 이는 MHC-I 과 MHC-II Expression이 Interferone의 영향으로 단백질

질과 mRNA 수준에서 강하게 표현된 실험으로 입증되었다. 이는 또한 Polymerase Chain Reaction(PCR)이나 동물실험을 통하여도 입증되었다 (Baskar et al., 1994, Pomer et al., 1995).

MHC-I alone is not sufficient

세포독성 T-임파구 반응에는 Antigen/MHC-I Expression 뿐만 아니라 Cytokine 이나 B7-molecule 같은 Co-Stimulatory Signal이 필요하다. 실험을 통해 증강된 MHC-I/B7 molecule의 표현이 특정 세포독성 T-임파구를 활성화 시켜 종양세포를 제거함이 알려졌다 (Denfeld et al., 1995, Heike et al., 1994)

Autologous Tumor Vaccination

종양백신은 기본적으로 다음의 세 그룹으로 나눌 수 있다.

1. Tumor Cell Suspension
2. Tumor Cell Lysate
3. Tumor Associated Antigens

이외의 다양한 종양백신이 갖는 특성들은 다음의 조건들에 의해 분류된다.

1. 구조 개편의 방법
2. 자극방법
3. 불활성화 과정
4. 첨가물 (박테리아, 바이러스, Cytokine 등)
5. 적용법
6. 동반된 치료
7. 투약상태

In vitro Procedure for preparing Autologous Tumor Vaccine

종양세포의 항원성을 증강시켜 면역적합세포의 인

지능을 향상시키기 위한 방법들은 매우 다양하다. 그 중 중요한 항목들은 다음과 같다.

1. Cytokine과 함께 종양세포를 자극하여 MHC-I Complex의 표현을 증강시켜 종양 항원성을 발현시킨다.
2. 항원구조의 Coexpression을 위해 종양세포를 Newcastle Disease Virus(NDV) 같은 Virus에 감염시킨다.
3. 종양세포 자체의 Cytokine 생산을 증가시키기 위하여 Cytokine 유전자를 종양세포 Genom에 이식한다.

#### Positive Effect

일치되지 못한 자가종양백신법의 병용과 적응증에 대한 비판이 있으나 최근의 출판물들을 보면 특정한 몇몇 종양에서 좋은 치료 결과들이 보고되었다 (Francini et al., 1993, Galligioni et al., 1993, Neidhardt et al., 1980, Tallberg et al., 1986, Pomer et al., 1995, Kirschner et al., 1995, McCune et al., 1981, Sahasrabudhe et al., 1986, Schaefer et al., 1989, Repmann et al., 1995). 향상된 삶의 질, 원격 전이율의 저하, Renal Cell Carcinoma에서 생존율의 증가 등이 자가종양백신법이 산출한 양성적 효과들이다. 좋은 치료결과를 위하여는 객관적으로 관리된 표준에 의한 연구가 필수 요건이다.

#### Risks and Complications in Clinical Application

자가종양백신법은 환자 자신에서 추출된 제재를 이용하는 것이므로 비교적 부작용이 적은 것으로 보고되고 있다. 알려진 것들로는 가벼운 감기와 같은 증상,

접종 부위의 발적, 발진, 피로감 등이 있으며, 드물게 체온상승이 나타난 것으로 보고되었으며 (Kirschner et al., 1995, Pomer et al., 1995, Galligioni et al., 1993, Schaefer et al., 1986, Repmann et al., 1995), 다른 보조적 종양 치료법들에 비하여 현저히 낮은 Risk/Complication 발현 빈도를 보이는 것이 자가종양백신법의 두드러진 장점이다.

#### Complete Devitalization secures Safety

종양세포의 불활성화는 환자에게 자가종양백신을 적용하기 전에 안전을 위하여 지켜야 할 필수 과정이다. 불완전한 불활성화로 초래된 합병증에 대하여 아직까지 보고된 바는 없으나 원론적으로는 최소한 접종부위에 종두상의 전이와 같은 현상을 유발시킬 수도 있다.

가능한 불활성화 과정은 다음과 같다.

1. 동결/해동
2. 동위원소 처리
3. Cytostasis

완전한 불활성화를 증명하기 위하여는 Trypanblue 염색법 이나 Flowcytometry 같은 검사를 시행한다.

#### 결 론

자가종양백신법은 보조적 항암요법의 한 분야로 악성흑색종과 같은 특이 종양의 치료에 활발히 이용되고 있으며 암환자의 생존율과 삶의 질을 향상시키는데 기여하고 있다. 이외에도 다양한 치료법들이 소개되어지고 있으며 이들에 관한 정보의 숙지는 구강암의 치료 및 연구의 기본요소로 자리매김 하고 있다.

참 고 문 헌

1. Anton P, Kirschner H, Jonas U, Atzpodien J. Cytokines and tumor vaccination. *Cancer Biother Radiopharmaceu.* 11(5):315-318(1996)
2. Arroyo PJ, Bash JA, Wallack MK. Active specific immunotherapy with vaccinia colon oncolysate enhances the immunomodulatory and antitumor effects on interleukin-2 and interferon- $\alpha$  in a murine hepatic metastasis model. *Cancer Immunol Immunother.* 31:305-311(1990)
3. Baskar S, Azarenko V, Garcia ME, Hughes E, Ostrand-Rosenberg S. MHC class II-transfected tumor cells induced long-term tumor-specific immunity in autologous mice. *Cell Immunol.* 155:123-133(1994)
4. Bellone M, Iezzi G, Manfredi AA, Protti MP, Dellabona P, Casorati G, Rugarli C. In vitro priming of cytotoxic T Lymphocytes against poorly immunogenic epitopes by engineered antigen-presenting cells. *Eur J Immunol.* 22:2691-2698(1994)
5. Berd D, Maguire Jr HC, McCue P, Mastrangelo MJ. Treatment of metastatic melanoma with an autologous tumor-cell vaccine: Clinical and immunologic results in 64 patients. *J Clinical Oncol.* 8:1858-1867(1990)
6. Boon T, Cerottini JC, Van den Eynde B, Van der Bruggen P, Van Pel A. Tumor antigens recognized by T lymphocytes. *Annu Rev Immunol.* 12:337-365(1994)
7. Brinckerhoff LH, Thompson LW, Slingluff Jr CL. Melanoma vaccines. *Current Opinion in Oncol.* 12(2):163-173(2000)
8. Bystryn JC, Ferrone S, Livingstone P. Specific immunotherapy of Cancer with Vaccines. *Annals of the New York Academy of Sciences.* Vol. 690 (1990)
9. Cassel WA, Murray DR, Torbin AH, Olkowski ZL, Moore ME. Viral oncolysate in the management of malignant melanoma. *Cancer.* 40:672-679(1977)
10. Cassel WA, Murray DR, Phillips HS. A phase II study on the postsurgical management of stage II malignant melanoma with a New castle disease virus oncolysate. *Cancer.* 52:856-860(1983)
11. Denfeld RW, Dietrich A, Wuttig C, Tanczos E, Weiss JM, Vanscheidt W, Schopf E, Simon JC. In situ expression of B7 and CD28 receptor families in human malignant melanoma; relevance for T-cell mediated anti-tumor immunity. *Int J Cancer.* 259-265(1995)
12. Dillman RO, Nayak Sk, Barth NM, DeLeon C, Schwartzberg LS, Spiliter LE, Church C, O'Connor AA, Beutel LD. Clinical experience with autologous tumor cell lines for patient specific vaccine therapy in metastatic melanoma. *Cancer Biother Radiopharmaceu.* 13(3):165-176(1998)
13. Francini M, Gagliioni E, Carbone A, Trovo MG, Di Donna D, Merlo A, Dal Bo V, Quaia M, Spada A, Crivellari D. Evaluation of the specific delayed cutaneous hypersensitivity response (DTCH) after specific active immunotherapy (SAI) using autologous tumor cells in patient operated upon for renal cell carcinoma. *Arch Ital Urol Androl.* 65:185-188(1993)
14. Gagliioni E, Francini M, Quaia M, Carbone A, Spada A, Sacco C, Favaro D, Santarosa M, Carmignani G, Di Donna D, et al. Randomized study of adjuvant immunotherapy with autologous tumor cells and BCG in renal cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 690:367-369(1993)
15. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *oral Oncology.* 36(2):152-169(2000)
16. Pomer S, Schirrmacher V, Thiele R, et al. Tumor response and 4 year survival date of patients with advanced renal cell carcinoma treated with autologous tumor vaccine and subcutaneous (-IL-2 and INF-alpha2b. *Intern J Oncol.* 6:947-954(1995)
17. Repmann R, Wagner S, Richter A. Adjuvant therapy of renal cell carcinoma with active specific immunotherapy (ASI) using autologous tumor vaccines. *Anticancer Res.* 15(A):2437(1995)
18. Rothauge CF, Altmannsberger M, Jans W, Kraushaar J, Prinz J. 10 Jahre Erfahrung mit der Autovakzination metastasierender Prostata- und Nierenkarzinome. *Urologe.* 30(B):146-150(1986)
19. Sedlacek HM, Seiler FR. Immunotherapy of neoplastic diseases with neuramidase: Contradictions, new aspects, and revised concepts. *Cancer Immuno Immunother.* 5:153-163(1978)
20. Tallberg T, Kalima T, Halttunen P, Mahlberg K, Tykkae H, Seiro J, Dabek J. Postoperative active specific immunotherapy with supportive biomodulating measures in patients suffering from malignant gastric tumors. *TumorDiagnostik & Therapie.* 8:49-53(1987)