

진화적 역학의 암 치료로의 통합

김 윤 섭

가톨릭대학교 의과대학

E-mail: kysbbubbu@hotmail.com

요약문

지난 수십년 간 전이암에 대한 치료제가 많이 개발되었음에도 불구하고, 전이암의 치료나 조절에 있어서 치료저항의 발생이 문제가 되고 있다. 치료저항을 극복하는 노력으로 치료저항의 분자적 기전을 억제하는 것은 임상적인 성공이 적었으며, 이는 아마도 암세포가 다른 진화적 치료 저항 기전을 거쳤기 때문일 것이다. 전이암의 큰 이질적 집단에서는 치료저항 세포는 거의 피할 수 없으며, 이러한 세포의 이후 운명(증식, 무활동 혹은 죽음)은 진화적 힘에 의해서 지배된다. 본 리뷰는 치료 내성 암세포의 생태-진화적역학(eco-evolutionary dynamics)을 견인하는 다윈과정(Darwinian process)에 집중하여, 억제내성의 진화적 기전을 예상하고 조절함으로써 암의 치료나 조절할 가능성을 높일 수 있는 암진화 요소를 포함한 전략을 제시한다. 요약하자면 적응치료(Adaptive therapy)는 치료민감성 세포군집을 유지함으로써, 치료저항 세포 군집에 대해 경쟁하게 하는 전략이며, 멸종 치료(Extinction therapy)는 암에서 치료민감성 세포군집이 없어진 이후에도 새로운 치료를 즉각적으로 사용하여 남아있는 치료저항성 세포군집이 멸종의 소용돌이에 빠지게 하는 것이다.

Key Words: cancer, evolution, resistance, cancer therapy

본 자료는 Integrating evolutionary dynamics into cancer therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 17, 675–686 (2020).의 논문을 한글로 번역, 요약한 자료입니다.

목 차

1. 서론
2. 다윈 원리(Darwinian principle)에 대한 소개
3. 진화론적 게임으로서의 암치료

4. 조절을 위한 진화론적 원칙
 - 4.1. 치료저항 관리를 위한 계획의 설계
 - 4.2. 치료저항성 집단의 조절
 - 4.3. 진화적 전략의 대안
 - 4.4. 진화에 기반한 임상시험 설계
5. 치료를 위한 진화론적 원칙
 - 5.1. 멸종(Extinction event)으로서의 치료
 - 5.2. 작은 집단의 새로운 역학: 멸종의 소용돌이(The extinction vortex)
 - 5.3. 인구학적, 환경적 확률성
 - 5.4. 유전적 확률성
 - 5.5. 엘리트효과(Allele effects)
 - 5.6. 생태계적 분리
 - 5.7. 작은 집단의 보조요법(Adjuvant therapy)
6. 전이암의 멸종치료(Extinction therapy)
7. 결론

1. 서론

특정한 부위에 국한된 암은 수술, 약제 혹은 방사선 치료로 완치될 수 있는 반면에 전이암의 이상적인 치료는 모든 암세포를 죽일 수 있으면서 비암세포는 보존하는 약제이다. 그간 전이암에서 의미있게 생존율을 높일 수 있는 약제들이 개발되어 왔지만, 약제 내성으로 인해 완치 혹은 장기간 질병 조절을 할 수 없으며, 여전히 대부분의 환자들이 전이암으로 인해 사망하게 된다. 지난 수 년 간 임상에서는 최대허용용량(Maximal tolerated dose, MTD)의 개념이 지배되어왔다. 이 견해에서는 환자가 약제 독성을 감당할 수 있는 최대한의 치료 용량의 한 개 혹은 여러 개의 약제를 투여함으로써 치료의 가능성이 높아질 수 있다는 것이다. 하지만, 이 견해는 임상 시험으로 증명되지 않았으며, 2-3개의 약제를 조합할 경우 치료반응률과 전체생존율을 높일 수는 있었으나, 완치율을 높일 수는 없었다. 또한 2개 이상의 약제 병용은 향상된 결과가 나오지 않으면서 오히려 독성의 위험을 높일 수 있다.

전이암의 낮은 완치율은 적어도 모든 가능한 전신 치료제나 이들의 조합에도 적어도 일부의 암세포가 저항을 보인다는 것이다. 치료 저항의 기전은 분자적, 세포적, 집단적 역학에 의한다. 예를 들어, 표적 치료제 치료 시에 암 조직의 수백억-수천억 개의 세포(1cm³ 육면체의 종양은 ~수십억 개의 암세포를 가질 수 있다)에서 발생하는 무작위적인 돌연변이의 축적으로 인해 표적 단백질의 분자적 다양성은 거의 피할 수 없다. 표적치료제 이외의 치료제는 특이적인 저항성 돌연변이는 없을 수 있으며, 세포독성 약제의 경우 막단백질 펌프, 전립선암에서 CYP17A1과 같은 기존에 발현되고 있던 야생형(wild-type) 단백질의 증가와 같은 간단한 기전으로 유발될 수 있다. 종양의 암세포 집단들은 면역관문 억제제 치료 시 집단적으로 Indoleamine 2,3-dioxygenase1 (IDO1)의 생산과 배출과

같은 앨리 효과(Allee effects)가 있다. 마지막으로, 일부 암세포는 환경적으로 특정한 주변미세환경(niches) 안에 위치함으로써 환경적으로 보호되며, 그에 해당하는 예로는 저산소 주변미세환경에서 무활동이나 저산소 유도인자(hypoxia-inducible factor, HIF)로 인한 다약제내성단백질의 발현이 있다.

암세포의 치료저항성을 극복하기 위한 기존의 시도는 화학요법이나 호르몬치료를 세포질에서 배출하는 막단백질의 억제와 같이 대개 치료저항의 분자적 기전을 방해하는데 집중되었다. 하지만, 이러한 전략의 결과는 실망스러웠으며 이에 대한 원인은 크게 3가지로, (1) 치료저항의 기전의 다양성, (2) 종양의 세포 집단의 크기 및 다양성, (3) 보호되는 생태적 주변미세환경(niche)로 추정된다. 대안은 저항성 표현형이 종양 진행에 필수적이지만, 종양 진행에 있어 반드시 충분하지는 않다는 것을 인식하는 것이다. 종양생물학 분야에서는 다윈 진화론에 인식이 높아지고 있지만, 치료저항성의 진화적인 관점에서의 접근한 임상시험은 총 임상시험 중 1% 미만이며 이러한 경향은 30년 넘게 지속되고있다.

본 리뷰에서는 암 치료 전략에 진화 역학(evolutionary dynamics)에 대한 고려를 추가할 때 치료결과가 좋아질 수 있다는 가설에 대해서 다룰 것이다. 완치가 불가능할 경우 치료의 목적은 삶의 질을 높게 유지하면서 여명을 늘리는 것이어야 한다. 이러한 목적을 위하여 현재 가능한 약제들로 장기간 종양을 조절하면서 치료저항성 집단의 증식을 느리게 하고, 가능한 한 적은 용량의 약제를 투여하는 진화 역학의 적용이 반드시 필요하다. 반면, 완치가 가능하다고 판단될 경우 수학적 모델링과 몇몇 임상적인 관찰로 멸종의 진화역학을 적용하는 것이 완치의 가능성을 높일 수 있음을 보여주며 이를 '멸종 치료(extinction therapy)'라 저자들은 명명하였다.

2. 다윈 원리(Darwinian principle)에 대한 소개

자연선택에 의한 진화는 세 가지 조건이 필요하다: (1) 유전적으로 다양한 표현형을 보이는 개개인의 집단, (2) 생태적 한계를 벗어난 집단의 성장 능력에 따른 생존경쟁('struggle for existence'), (3) 집단 내의 유전적 표현형 특성과 이와 환경적 성장 제한에 의한 선택힘(selection force)의 상호작용이 생존경쟁의 결과를 결정짓는다. 고전적인 시각에서는 암세포의 진화를 유전자의 돌연변이와 돌연변이 선택의 기전으로 설명하나, 이는 환경적 선택에 의한 선택힘(selection force) 및 개별 암세포 간 혹은 암세포와 비암세포 간의 복잡한 상호작용을 무시하는 것이다. 따라서 돌연변이가 유전적 표현형의 다양성에 기여하는 의미로 돌연변이 모델에 의한 진화는 정확하지만, 또한 불완전하다. 돌연변이 이외에 태아 발달이나 생체이물대사에 관계되는 유전자의 후성유전적인 변화도 표현형 다양성에 기여할 수 있다. 이러한 변화의 총합이 진화적으로 가능한 특성을 결정하고 자연선택의 연료가 된다. 즉, 생태학적 상황이 자연선택의 방향과 결과를 결정한다. 따라서 고전적인 다윈론적 시각에서는 암에서 보이는 관찰 가능한(혹은 잔여) 분자적 이질성은 혈류의 시간적 또는 공간적 이질성과 같은 환경적인 선택힘(selection force)의 다양성의 결과일 수 있다. 이에 따라 특정한 환경적 상황에서의 표현형 적응은 다른 유전자의 기능 획득 혹은 기능 손실 돌연변이를 선호한다. 즉, 관찰된 표현형과 이를 만드는 돌연변이 및 후성유전적 변화는 환경적인 진화의 원인이 아니라 결과이다. 유사하게, 세포독성 치료제에 의한 강한 선택압력(selection pressure)으로 치료저항의 발생 및 진화가 발생할 수 있다.

진화하는 집단은 2가지의 일반적인 기전으로 특정한 변화에 적응할 수 있다.

(1) 순응(Acclimation): 순응은 새로운 환경적 조건에 적응하여 집단의 세포들이 후성유전체적인 변화로 표현형을 바꾸는 것이다. 종양세포의 순응 전략의 범위가 표현형적 유연성(phenotypic plasticity) 혹은 진화생태학에서는 'reactive norm'으로 표현된다. 매우 유연적인 세포는 'generalist'이며 다양한 환경에 적응할 수 있으며, 반면 제한된 유연성을 가지는 세포는 'specialist'로서 단일 환경에 정교하게 적응이 되어있으며, 다른 환경에서는 적응하거나 살아남 수 없다. 일반적으로 'generalist'인 세포가 이질적인 환경에 잘 적응하지만, 'generalist'는 상대적으로 증식력이 떨어져서 환경이 비교적 안정적이면 'specialist'가 더 우세해진다.

(2) 적응(Adaptation): 표현형의 다양성과 환경적 이질성의 상호작용으로 집단은 하나 이상의 증식력에 있다. 그리고 유전적으로 다른 하위 집단을 포함한다. 특정한 환경적 상황에서 모든 유전적 표현형이 동등하게 증식력이나 생존력을 가지지는 않는다. 지속적인 세포 교체(분열 및 죽음)로 인해 환경에 잘 적응을 하는 유전적 표현형을 가진 세포가 더 빨리 증식하여 다른 세포들을 대체하게 된다. 이때 환경적인 요소도 중요한 역할을 하게 되는데 예를 들어, 세포독성 약제를 사용할 경우 억제내성 세포가 억제민감 세포에 비해 더 높은 생존력을 가지게 되어 증식하게 된다. 하지만, 세포독성 약제가 없어지면 치료저항의 분자적 기전을 합성, 유지, 작동하게 하는 것은 장점이 없게 된다.

암세포는 비암세포와 경쟁하는 것으로 여겨지나, 이는 종양의 종양의 경계에서만 옳은 말이 될 수 있다. 종양의 깊은 부위에서는 혈액 유래 영양소, 호르몬, 산소, 당, 성장인자의 시간적 공간적인 증감 그리고 면역 시스템에 의한 위험 등에 따라 종양세포는 주로 서로 간에 경쟁하게 된다. 이러한 종양내 생태-진화적 복잡성(eco-evolutionary complexity)에 추가로 암세포는 국소 환경의 혈관 생성이나 산성화와 같은 주변미세환경(niche) 건설 전략을 전개하게 된다. 변화된 미세환경에 덜 적응한 세포들을 희생하여 암세포들은 그들의 생존과 증식을 촉진하는 환경을 발달시킨다. 이러한 가능성은 딸세포들이 모세포들의 환경을 물려받으므로 생태적인 유전 또한 유전적 진화에 역할을 함을 보인다. 치료를 하게 되면 이러한 환경적 조건이 오랜 시간 지속되어서 국소 세포를 즉각적인 치료의 효과로부터 보호하게 된다. 이러한 세포들은 초기에 순응(acclimation) 및 궁극적으로 적응(adaptation)하도록 진화할 수 있는 시간을 가지게 된다. 진화적인 맥락에서 암 치료제의 사용은 종양을 구성하는 세포의 강한 선택적 압력을 부여하게 된다.

암 치료제의 사용은 또한 비암세포에도 같은 선택적 압력을 부여하게되나, 이들은 암세포와 같은 방식으로 치료저항성을 가지게 진화할 수는 없다. 비암세포는 특정 정도의 표현형의 다양성을 분명히 가지고는 있으나, 반응의 범위가 제한된다. 비암세포는 다윈 원리의 체성 돌연변이의 다양성으로 앞에서 서술한 다윈 원리의 1번 조건이 만족되고, 세포의 성장이 제한되어 2번 조건은 만족하나, 3번 조건이 만족되지 않는다. 따라서 진화적인 관점으로는 비암세포는 선택의 단위를 구성하는 것이 아니라 전체 생물의 프로그램의 일부로 선택의 단위가 구성된다. 다윈 원리는 체성세포가 생물 단위의 조절과 독립될 경우에 일어나며, 표현형과 환경적 선택 간의 상호작용에 의해서만 결정된다. 그러므로 아이러니하게 다세포 구조나, 기능을 허용하거나, 유지하는 조직 신호는 비암세포가 암 치료의 독성에 적응하는 것 또한 방해한다.

3. 진화론적 게임으로서의 암치료

암 치료를 게임 이론적으로 본다면 암과 종양학자 간의 경쟁으로, 종양학자는 치료제로서 암은 저항 전략을 배치하고 발전시키면서 게임을 한다. 게임의 구조상 종양학자는 2가지 장점을 가지고 있다. 첫째로, 암세포는 다른 진화적인 집단처럼 현재의 선택적 힘에 대해서만 적응할 수 있으며 향후 치료를 예측할 수 없다. 반면 종양학자는 지각이 있으며, 치료전략의 변화를 예상 및 계획할 수 있다. 둘째로, 종양학자는 항상 먼저 게임을 시작한다. 즉, 특정한 치료 전에는 종양 세포가 그들의 적응 전략을 시행할 수 없다.

전통적인 암치료 접근은 이러한 이론적인 장점을 이용하지 않았다. 예를 들어 현재 통상적인 프로토콜 상으로는 분명한 임상적인 진행의 증거가 있을 때까지만 단일 혹은 복수의 치료제를 최대 투여용량으로 투여한다. 하지만, 치료에 암세포가 적응 반응을 키울 때까지 기다리고, 질병이 진행될 때까지 기다림으로써 종양학자는 암에게 게임의 장점을 넘겨주게 된다. 종양학자는 다음 2차 치료제를 사용하게 되나, 암은 크기 및 다양성이 커지고 치료에 저항을 보일 수 있는 전략들을 배치하고 사용하게 된다. 종양이 진행되거나, 임상적으로 진단 가능한 병이 발생할 때만 치료를 바꿈으로써 종양학자는 주도권을 잃게 된다. 암의 성공적인 초기 치료 후에 살아남은 암세포는 거의 확실히 치료저항성을 보임으로, 같은 치료를 지속하는 것은 소용이 없다. 치료저항성 군집이 임상적으로 나타날 때까지 기다림으로써 종양학자는 큰 세포집단과는 다른 작은 세포집단인 최소잔여질병 상태 (minimal residual disease state)의 특이적인 취약성 취약성을 이용할 기회를 놓치게 된다. 현재 암을 완치시킬 수 있는 이러한 가능성은 인식은 되고 있지만, 흔히 사용되고 있지 않다.

4. 조절을 위한 진화론적 원칙

4.1. 치료저항 관리를 위한 계획의 설계

전통적인 관점에서는 암치료의 치료저항은 치료저항성 돌연변이에 주목해왔으나, 표적치료제 내성을 제외한다면 대부분의 암세포는 유전체 내부에서 적응하는 저항 전략을 찾게 된다. 치료저항 관리를 위한 계획은 저항의 기전과 이의 비용을 이해하는 것이 필요하다. 치료저항성은 몇몇 추가적인 분자적 기전의 합성 유지 작동이 필요하다. 예를 들어 막배출펌프 혹은 DNA 수선 단백질의 발현을 증가시킬 수 있다. 치료가 강한 선택적 압력을 부여할 때는 치료저항성 표현형의 이익은 분명 비용을 초월하나, 치료를 지속하지 않으면 특히 암과 같이 기질 제한적 환경에서는 치료민감성 표현형이 생존에 더 유리하게 된다. 치료 전 생검 샘플에서 치료민감성 표현형의 암세포가 가장 흔한 아형이라면, 치료를 하지 않을 때에는 치료민감성 표현형 아형이 작은 치료 저항성 아형에 비해서 유리해질 것이다. 예를 들어 tyrosine kinase inhibitor (TKI) 치료 후 기존 종양의 크기가 20% 감소했다면 EGFR T970M과 같은 저항성 표현형이 치료 전에는 드물며, 치료 전 민감성 표현형 보다 생존력이 떨어질 것으로 생각된다. Chimelecki 등의 연구에서도 정확한 기전은 모르나 TKI 민감성 표현형 세포 및 TKI 저항성 표현형 세포의 생존력의 차이를 *in vitro* 상에서 보임을 관찰하였다.

4.2. 치료저항성 집단의 조절

치료저항성 세포 및 치료민감성 세포의 생존력 차이를 이용해서 치료저항성 세포를 조절하는 진화 기반 전략을 설계할 수 있다. 몇 가지 가능한 전략이 있으며, '적응 치료(adaptive therapy)'로 명명한 전략은 치료 및 치료중단을 반복해서 사용하는 방식으로 이러한 간헐적 치료는 그동안 뚜렷한 성공을 거두지는 못하였다. 하지만 이들 임상시험의 실패는 다윈 원리에 입각한 정확한 이해에 기반한 치료전략의 설계가 중요함을 보여준다. 적응치료의 일반적 원리는 치료가 전체 암세포 집단을 특정 증상 이하로 줄이면서 치료저항성 세포의 상당수는 유지하는 것이다. 이 이론 상에서는 치료 약물의 용량은 가능한 한 최대량이 아니라 최소한의 필요량이다. 종양이 치료가 반응을 보이면 치료를 중단한다. 이러한 방식은 치료에 의한 선택적 압력이 없는 상태에서 치료 민감성 표현형이 치료 저항성 표현형에 비해 경쟁적 우위를 점하게 하는 것이다. 이의 결과로 원래의 크기로 종양이 돌아오게 되면 치료민감성 세포가 여전히 주된 집단을 차지하고 있을 것으로, 치료가 다시 성공적으로 적용될 수 있을 것이다. 임상에서 각 주기의 길이는 개개 환자 별로 상대적으로 일정하게 유지하는 경향이 있을 것이나 환자마다 종양의 아집단 크기, 증식속도, 아집단 간 경쟁의 강도에 따라 약 4개월에서 18개월 정도로 다를 것이다.

이는 지난 연구들에서 전이성 호르몬 민감성 전립선암에서 안드로겐 차단요법 (androgen-deprivation therapy, ADT)의 간헐적 투여가 지속적 투여에 비해서 왜 효과가 없다고 나왔는지 의문이 들게 한다. 지난 임상시험의 설계상 7-9개월 간의 안드로겐 차단요법이 연속적으로 최대허용용량이 투여가 되는 강제적인 유도기를 거친 이후에 PSA (prostate-specific antigen) 수치가 정상범위 이하로 감소하였을 경우에 안드로겐 차단요법의 간헐적 투여가 진행되었다. 진화적인 관점에서 보면, 치료민감성 집단이 없어지거나, 매우 감소 했으므로 좋은 결과를 얻기 위한 진화역학이 임상설계상 제거되었다.

진화에 기반한 치료적 전략이 효과적이라도 질병 조절의 기간은 제한될 것이다. 치료저항성 집단이 다수의 치료 주기마다 증가할 것이며, 결국 치료민감성 집단보다 커져서 질병이 진행할 것이다. 실제 이러한 진화에 기반한 치료전략을 사용한 파일럿 임상시험 상 11명 중 10명의 환자가 안정적인 종양부담을 보였으나, 중앙값 27개월 후에 질병이 진행되었으며, 이는 같은 기관에서 연속적인 치료를 받은 환자보다는 기간이 길었다. 따라서 비록 쥐 모델에서 전임상적 실험 결과와 달리 무기한적인 질병 조절은 적응치료에서는 현재 불가능함을 확인하였다.

마지막으로 저항의 진화역학의 상당수가 아직 연구가 되어야 하며, 치료 전략에 통합되어야 한다. 예를 들어 많은 치료저항의 기전이 세포를 치료민감성에서 치료저항성으로 바꾸는 알려지지 않은 기간 동안의 후성유전체적 변화를 포함한다. 진화역학의 모델링에는 표현형 변화에 걸리는 시간 및 다른 환경조건에서 변화의 대사적 비용에 대한 정보가 필요하다. 또한 치료저항성 표현형이 고정되더라도, 치료민감성 표현형에 비해 성공적인 우위를 점하게 위해 점차 저항의 비용을 가능하게 하는 추가적인 특성을 획득할 것이다.

4.3. 진화적 전략의 대안

적응치료는 단지 임상적으로 적용될 수 있는 진화론적 접근 중 하나일 뿐이다. Maley 등은 암세포와 비암세포의 경쟁에 기반한 전략을 세웠는데, 예를 들어 섬유아세포와 같은 비암세포의 성장인자의 선택적 투여로 섬유아세포가 암세포에 비해 경쟁적 우위를 가져 암세포를 제거하게 하는 방법을 제시하였으며, Merlo 등은 초기 치료로 종양 세포를 많이 죽이거나, 종양 세포를 직접적으로 조절하지 않고 가능한 치료에 취약해지게 하는 진화론적인 함정에 빠지게 하는 방법을 제안하였다. 특정한 예시로 Schweizer 등이 제시한 치료법으로, Castrate 저항성 전이 전립선암(Metastatic castrate-resistant prostate cancer, mCRPC)을 테스토스테론 수치가 정상 혹은 castrate와 유사한 상태로 빠르게 반복시켜서 치료하는 방법이다.

‘이중맹검’ 치료는 암세포가 하나 혹은 그 이상의 치료에 저항을 보이는 기전이 암세포가 다른 치료에 감수성을 보이게 하는 것을 이용한 전략이다. 약제를 병용투여하지 않고, 첫 번째 약제를 남은 암세포들이 치료 저항성을 보이거나 환자의 건강에는 영향을 미치지 않을 정도로 투여한다. 이러한 전략에서는, 두 번째 약제가 더 효과적이게 된다. 이론적으로 이차 약제에 저항을 보일수록 첫 번째 약제에는 더 민감해진다. 이에 대한 예시로 Antonia 등의 임상시험에서 많은 이전 치료를 거친 소세포 폐암 환자에서 바이러스 벡터로 전장 야생형 TP53 백신의 안정성과 효능을 본 연구에서, 57%의 환자에서 우수한 면역학적 반응을 관찰하였으며 단지 한 명의 환자에서 만 부분적 치료반응을 보였다. 이어진 화학요법(chemotherapy)의 반응 결과가 62%로 기존의 경험적인 반응율 ~5%에 비해 매우 높았다. 또한, 환자의 백신에 대한 면역학적 반응과 임상 경과가 잘 일치되었으며, 이는 항암 면역치료에 저항을 갖게 적응한 것이 화학요법의 감수성을 높이게 한 것임을 시사한다. 많은 종양들이 그들 고유의 성장인자를 생산하는데, 이러한 인자는 종양미세환경에서 암세포 간에 경쟁을 통해 자원을 고갈 시켜 암세포 집단을 줄일 수도 있으며, Archetti 등이 이러한 역학을 암치료에 적용할 수 있음을 확인하였다.

4.4. 진화에 기반한 임상시험 설계

암치료에서 진화적 원리의 초기 적용은 Castrate 저항성 전이 전립선암(Metastatic castrate-resistant prostate cancer, mCRPC) 환자에 대한 abiraterone 치료에 집중되었다. 복합적인 적응 시스템인 암 모델을 다루는 것은 힘들기 때문에, 종양 세포와 testosterone과 종양세포 간의 일반적인 상호작용만을 중요한 환경적 요소로 포함하는 모델을 만들었다. 3가지 경쟁적인 표현형으로 (1) 외부의 안드로겐을 필요로 하는 T+세포, (2) CYP17A1을 발현하고 테스토스테론을 생산하는 TP 세포, (3) 안드로겐과 관계없으며 abiraterone 저항성인 T-세포를 추정하였다. 각각의 표현형의 상대적인 집단 크기는 임상정보에서 CYP17A1과 안드로겐 수용체의 면역염색으로 측정할 수 있다.

모델상에서 TP세포가 생산하는 테스토스테론이 공공선으로 쓰이는 것을 제시되었고 테스토스테론은 T+세포에 의해서 사용되었다. Abiraterone에 의해 안드로겐 생산이 없어질 때 T+세포 및 TP세포가 영향을 받아서 집단의 극적으로 붕괴되고 PSA 수치가 빠르게 감소되었다. 모델 상에서 지속적인 abiraterone의 최대허용용량에 가까운 연속적인 투여가 치료 저항성 종양에서 빠른 질병 진행을 유발할 것으로 보였다. 모델 상에서 저용량 메트로놈 치료(metronomic therapy)를 사용하여 관

해유도없이 정해진 기간 동안 치료 및 중단을 반복하는 경우 20-40% 정도 더 길게 질병이 조절되는 것으로 나왔다. 표준화된 PSA 수치와 같은 환자 특이적인 측정법을 이용하여 PSA 수치가 치료 전 수치의 절반에 도달할 경우에 abiraterone 치료를 종료하여 치료민감성 세포가 보존되게 하는 적응치료를 사용하는 경우 가장 길게 종양 조절이 되었다. 치료 중단은 종양이 새로 자라게 하지만, 치료를 중단하면 치료민감성 세포가 생존력이 커져서 증식되게 된다. 그러므로 종양크기가 치료 전 크기에 도달할 경우, 치료에 거의 동등하게 민감성을 보이게 된다. 하지만, 이 모델은 각각의 주기에서 PSA 수치가 가장 낮게 되었을 때 T-세포의 빈도의 약간의 증가를 예상하였으며, 이는 질병이 궁극적으로는 조절되지 않을 수 있음을 의미하나, 최대허용용량에 비하면 질병조절 기간이 2-3배 더 길 것이다.

5. 치료를 위한 진화론적 원칙

5.1. 멸종(Extinction event)으로서의 치료

수십년 간의 경험에서 세포독성 약제가 최대허용용량으로 투여되는 것이 대개 효과적인 암세포의 멸종을 보이는 바람직한 결과를 보이지 않았다. 세포독성 약제에만 의존할 때 하나의 분명한 단계는 이런 치료가 비암세포에도 영향을 주는 광범위한 영향을 끼친다는 것이다. 저자들은 이러한 치료를 '배경 종말(background extinction)'이라고 부르고, 광범위한 멸종을 불러일으켜서 인류에 의해 많은 종이 멸종되고 있는 생물 생태계에 비유하였으며, 생물 생태계의 멸종과 관련된 연구들이 전이암 치료시에 다른 전략을 제시할 수 있음을 제안하였다.

5.2. 작은 집단의 새로운 역학: 멸종의 소용돌이(The extinction vortex)

생물 생태계에서 다양한 이유의 많은 단계의 방법으로 생물종이 멸종되고 있는데, 첫 과정은 집단의 크기, 이질성, 지정학적 분포를 줄이는 작은 변화이다. 중요한 것은 이 변화는 멸종을 유발하지는 않으나, 살아남은 집단이 작고, 균질하며 지질학적으로는 분해된 상태인 멸종의 소용돌이 상태로 만드는 것이며, 생물종은 기존의 집단에서는 영향이 없던 작은 확률적인 변화에도 취약한 생태가 된다. 멸종의 맥락에서 첫 과정의 결과는 마치 선행화학요법에서 원발암의 큰 세포 집단 감소를 유발하는 것과 유사한데, 이들에서는 치료에 반응을 보이면 거시적으로는 질병 크기의 감소를 보이나, 미시적인 관점에서는 암세포 집단이 매우 분해되어 살아남은 암세포가 섬유화 혹은 괴사에 둘러싸이게 된다. 이러한 변화된 환경은 추가적인 작은 변화에도 취약한 매우 불안정한 상태일 수 있다. 이에 대한 4가지 주요 역학에 대해서 후술하였다.

5.3. 인구학적, 환경적 확률성

집단에서 개개 생물의 출생 및 죽음은 확률적인데, 작은 출생 및 죽음의 변화는 큰 집단에서는 측정 가능한 효과는 작으나, 작은 집단에서는 작은 출생률의 저하와 작은 사망률의 증가가, 혈류의 시간적 변화 혹은 치료에 의한 영양분의 감소와 함께 큰 효과를 보일 수 있다.

5.4. 유전적 확률성

무작위적 돌연변이가 건이 유전자의 기능 증가를 일으켜, 세포 생존력을 증가시킬 수 있으나 대부분의 무작위적 돌연변이는 생존력에 영향이 없거나 나쁜 영향을 끼친다. 이러한 도움이 되지 않는 돌연변이가 작은 집단에서는 더 쉽게 쌓이고 지속될 수 있다. 이러한 역학은 단일가닥 DNA 파괴를 유발하는 PARP 저해제(poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor)가 이중 가닥 DNA 수선에 결함을 가지는 BRCA1, BRCA2의 기능 소실 돌연변이와 같은 돌연변이를 가지는 암에 투여될 경우에서 관찰될 수 있다. 이러한 유전적 결함의 축적이 생존력 저하를 일으키는 것을 유명하게 “오류 재난(error catastrophe)”라고 부른다.

5.5. 엘리 효과(Allele effects)

집단 내의 상호작용으로 개개인이 생존력의 증가를 보일 수 있으나, 개개인 간의 경쟁에 따라 진화가 일어난다. 엘리는 작은 집단에서 집단이 크고 밀도가 높아질수록 증식력이 흔히 증가함을 보였으며 이는 순수하게 경쟁 상황에서 기대되는 바와 반대이다. 비슷한 장점을 ‘종합 효과(Aggregation effect)’에서 볼 수 있으며, 이는 집단 내의 개인 간 상호작용이 외부 자극의 효과를 바꿀 수 있다는 것이다. 즉, 개개인에게는 치명적인 일이 개인이 집단일 경우에는 치명적이지 않을 수 있다는 것이다. 엘리 효과는 작은 집단에서 더 강화되며, 멸종을 일으키는 역치 이하라도 집단이 멸종에 이를 수 있다. 단일세포에서 암이 시작되지만, 종양은 암세포의 집단이기 때문에 집단역학을 보인다. 엘리효과는 암세포 집단에서도 *in vivo*, *in vitro* 상에서 볼 수 있으며, 세포가 많아질수록 개개 세포의 생존력 및 증식력이 증가하는 것이다. 많은 세포 간의 느슨한 협동으로 발생하는 혈관형성 및 일부 세포에서 생산하는 전이를 촉진하고 면역 회피를 유발하는 호르몬이나 성장인자로 인한 상호 간의 장점이 예시이다.

5.6. 생태계적 분리

생태계적 분리는 지리적으로 분리된 작은 집단이 멸종에 취약해질 수 있다는 것이다.

5.7. 작은 집단의 보조요법(Adjuvant therapy)

주장하건데 작은 집단의 역학은 암치료와 이미 연관되어 있으며, 작은 불명확한 암세포 집단을 제거하기 위한 보조요법에서 관찰할 수 있다. 예를 들어 임상적으로 국소적인 골육종 소아 환자에서 수술치료만 할 경우 80%에서 2년 내에 재발하나 수술 후 화학요법을 투여한 경우 전이를 일으킬 가능성이 10%까지 떨어진다. 유사하게 고위험 유방암 환자, 3기 대장암, 일부 2기 대장암에서 보조요법이 재발의 가능성을 줄여준다. 진화생태학적 관점에서 이러한 환자들에서 임상적으로 관측 가능하지 않은 미세 전이가 아마 존재할 것이며 치료하지 않으면 멸종되지 않은 일부가 남아서 증식하여 임상적으로 관찰되는 전이를 형성한다. 효과적인 보조요법은 모든 미세전이의 세포를 다 죽이지는 못할 것으로 생각되나, 모든 장소의 살아남은 집단의 크기가 역치 이하로 감소되어 멸종을 피할 수 없을 것이다.

선행화학요법에서 효과적인 치료 이후에 살아남은 암세포를 관찰할 수 있는데, 치료에 반응을 보이는 종양은 지속적인 종괴로 남아있지만, 섬유화나 괴사로 둘러싸인 작은 집단으로 나뉘게 되어 세포 이동을 통한 암세포 상호 간의 도움을 방해하거나 줄이게 된다.

6. 전이암의 멸종치료(Extinction therapy)

멸종 치료는 임상에서 현재의 치료와 다른 이론적인 모델을 제공하며 2가지의 중요한 차이가 있다. 첫째로 치료의 일차적 효과에도 불구하고 안정적인 초기 반응을 보인 이후에도 같은 치료를 지속하는 것은 남아있는 암세포들이 치료저항성이 되므로 임상적 효과는 없을 것으로 여겨진다. 둘째로, 질병 진행이 관찰될 때만 약제를 변경하는 것은 작은 집단의 특이적인 취약성을 이용할 수 없게 한다.

실제로 castration-민감성 전이 전립선암에 안드로겐 차단요법 치료나 전이성 소세포 폐암에서 백금 및 etoposide 치료는 초기 치료반응은 극적일 수 있으나, 거의 모든 환자에서 종양이 진행된다. 멸종 치료는 1차 치료가 종양 크기의 감소를 유발할 때 종양이 임상적으로 관찰되지 않아도 즉각적으로 2차 치료를 하는 것이다. 중요한 것은 이차 치료는 특정한 단일약제나 약물조합만이 아니라는 것이며 혈관생성억제제나 면역관문억제제나 CART 치료(chimeric antigen receptor T cell)와 같은 면역치료가 예시가 될 수 있다. 이러한 방식은 소아 급성림프구성백혈병에서 현재 쓰이고 있으며, 초기 관해제제 사용 이후에 즉시 다른 제제로 치료하는 것으로, 이러한 방식은 경험에 기반한 방식이나 멸종 역학의 장점, 특히 작은 집단의 취약성을 이용한 것으로 보여진다.

마지막으로, 저자들은 멸종의 소용돌이의 역학은 암치료의 효과를 평가 시에 상황에 따른 다른 방법이 필요함을 제시한다. 현재 약제 승인은 암의 부담이 클 때 초기 치료가 효과를 보이는 것을 요구한다. 하지만 1차 치료로는 효과가 없는 약제라도 2차 치료제로 사용될 경우 효과가 높거나, 적어도 충분히 효과적일 수 있다(작은 집단에서는 작은 성장이나 사망률의 변화도 멸종을 유발할 수 있음을 상기해보자). 즉, 1차 치료로는 효과를 보인 약제도 2차 치료에는 효과가 없을 수 있으며 그 반대도 마찬가지이다. 사용되지 않거나 다른 암에서만 쓰이는 점차 저렴해지는 오래된 약제가 2차 치료제의 좋은 후보일 수 있다. 더욱이, 1차 치료제 사용 이후 암이 진행된 이후에도 2차 치료제로 현재 효과적인 약제는 1차 치료 후 즉각적으로 사용될 경우에 2차 치료제로 매력적일 수 있다.

7. 결론

이상적인 암치료는 단일제제로서, 숙주는 보존하면서 모든 암세포를 죽일 수 있는 제제일 것이나 현재 사용 중인 대부분의 약제들은 약제저항성 표현형으로의 진화를 거의 피할 수 없다. 본 리뷰에서는 약제저항성 표현형의 증식을 일으키는 진화적 기전에 주목하였다. 이 분야에서의 시작점은 약제저항성의 분자적 기전을 가지는 것이 종양 진행에 있어서 필요하나 충분하지는 않다는 것을 인식하는 것이다. 저자들은 이러한 점을 반영한 2가지의 치료 접근으로 적응 치료(Adaptive therapy) 및 멸종 치료(Extinction therapy)를 제시하였으며 그림으로 요약하자면 아래와 같다.

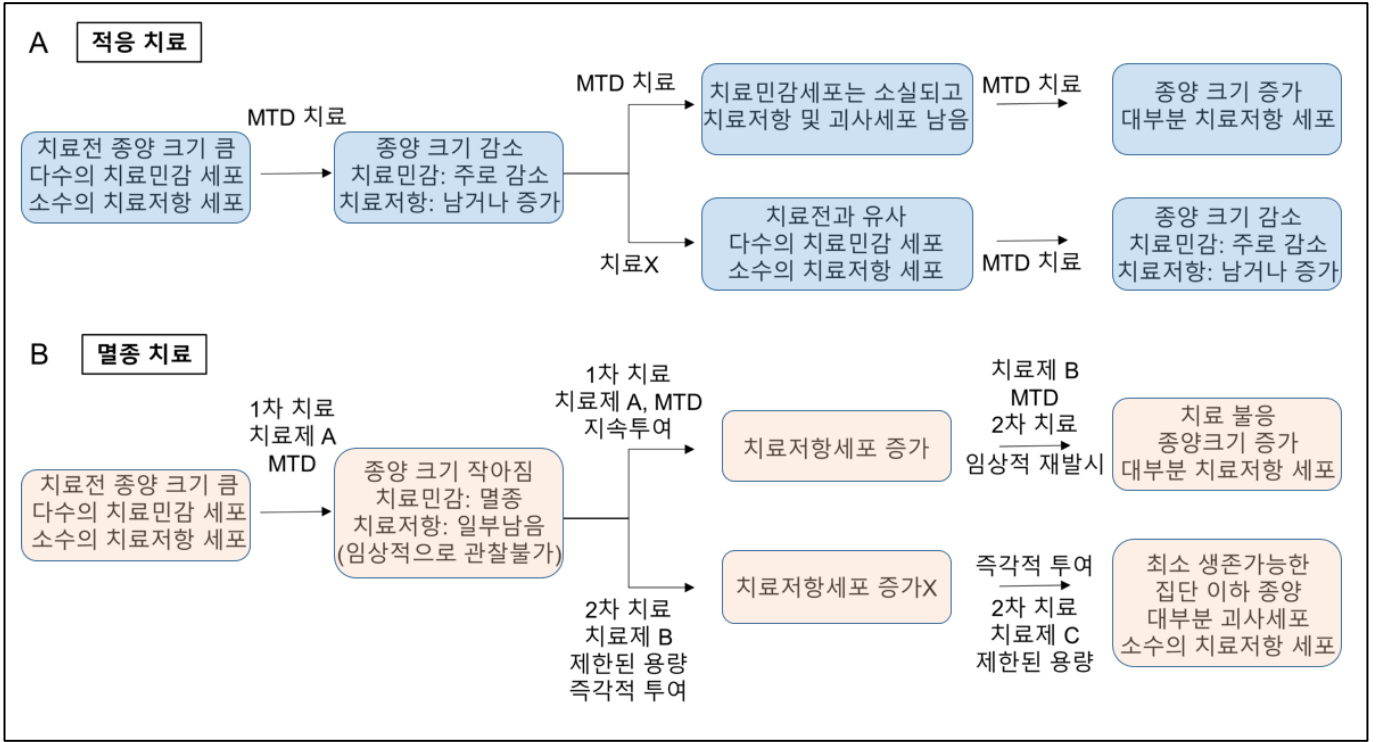


그림 1. 적응치료와 멸종치료의 요약.

(A) 윗줄은 최대허용용량으로 치료를 지속하는 경우이며, 치료저항군이 방해 없이 증식하게 되어서 질병 진행을 일으킨다. 아랫줄의 적응치료에서는 초기치료 후 치료를 중단함으로써, 종양이 다시 자라게 하지만, 치료저항군의 선택이 없어서 치료민감군이 치료저항군에 비해 생존력이 크므로 증식하게 되어 초기치료 전과 유사한 상태가 되므로, 치료가 다시 투여되면 초기 치료 때처럼 치료반응이 있으며 이러한 치료 주기를 반복하게 된다.

(B) 치료제 A의 몇 번의 주기적 치료 후 치료민감 세포가 멸종되어서 임상적으로 관찰불가능한 작은 크기의 치료저항군과 괴사세포가 남아있게 된다. 아랫줄에서는 새로운 치료가 즉각적으로(임상적으로 측정 가능한 병이 없더라도) 순서대로 투여되어 작은 집단의 취약성을 이용하여 종양이 멸종의 소용돌이에 빠지게 한다. 윗줄에서는 재발이 임상적으로 측정 가능할 경우에 치료제 B가 투여되는 데 이때는 작은 집단의 취약성을 이용하지 못하므로 질병이 진행된다. (*MTD: Maximal tolerated dose)

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

김윤섭(2020). 진화적 역학의 암 치료로의 통합. BRIC View 2020-R44
Available from <https://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=3665> (Dec. 31, 2020)

Email: member@ibric.org