

Molecular Targeted Therapy of Head and Neck Cancer: Promising Molecular Targets of Post-Epidermal Growth Factor Receptor Era

Jae Won Chang¹ and Chul-Ho Kim²

¹Department of Otolaryngology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul; and ²Department of Otolaryngology, School of Medicine, Aju University, Suwon, Korea

두경부암의 표적치료: Epidermal Growth Factor Receptor의 한계 및 이를 극복하는 새로운 표적

장재원¹ · 김철호²

연세대학교 의과대학 이비인후과학교실¹, 아주대학교 의과대학 이비인후과학교실²

Received March 24, 2014

Accepted June 4, 2014

Address for correspondence

Chul-Ho Kim, MD, PhD

Department of Otolaryngology,

Aju University School of Medicine,

164 World cup-ro, Yeongtong-gu,

Suwon 443-380, Korea

Tel +82-31-219-5269

Fax +82-31-219-5264

E-mail ostium@ajou.ac.kr

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) affects over half a million people worldwide. Despite advances in biology and medicine, only half of the patients are alive in 5 years. The epidermal growth factor receptor (EGFR) is overexpressed in approximately 90% of HNSCC cases, and it is correlated with poor responses to therapy and worse prognosis. Multiple therapies targeting this pathway have been tested. However, only a minority of patients has showed meaningful responses to these agents and almost all who do develop acquired tumor resistance after a few months of treatment. Recently, a significant interest has focused on identifying mechanisms of acquired and *de novo* resistance of EGFR blockage. In addition, other inhibitors of EGFR that interfere with known molecular pathways activated in HNSCC have been studied extensively, either as single agents or in combination with other treatment modalities. Here we review some of EGFR resistance mechanisms and briefly discuss new molecular therapeutic strategies to overcome that resistance in HNSCC.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2014;57(9):575-83

Key Words EGFR inhibitor resistance · Head and neck squamous cell carcinoma · Molecular targeted therapy · Overcoming resistance.

서론

전 세계적으로 두경부암의 유병률은 연간 약 60만 명으로, 암 중에서 여섯 번째를 차지한다.¹⁾ 주로 술과 담배가 유의한 위험인자로 알려져 있으며, 최근에는 이 외에 인간유두종바이러스(human papilloma virus, HPV)도 구인두 편평세포암에서 흡연여부와 관계없이 위험인자로 보고되었다.²⁾ 반수 이상의 환자가 국소진행된 단계에서 진단되며, 지난 수십 년간, 치료로 대부분 수술, 방사선 및 항암치료를 병합하여 시행하고 있다. 그러나, 최근 의학의 발전에도 불구하고 5년 내에 반 이상의 환자가 사망하며, 재발된 환자 또는 원격전이를 동반하

는 환자의 경우 일년 이내에 사망하는 등, 생존율은 과거에 비해 현저히 개선되지는 못하고 있다.³⁾

기존의 항암요법이 가지는 여러가지 문제점들(제한적 효과, 비특이적 항암효과, 심각한 전신독성, field cancerization에 의한 이차암 발생)에 의해 새로운 치료법의 필요성이 대두되었고,⁴⁾ 최근 암의 발생에 대한 분자생물학적 기전과 신호전달 기전에 대한 이해가 증가하면서, 특정 분자를 표적으로 하는 암 치료, 이른바 분자표적치료(molecular targeted therapy)에 대한 관심이 높아졌으며, 두경부암에서도 암 발생에 영향을 주는 신호전달물질을 표적으로 하는 치료에 대하여 많은 연구가 이루어지고 있다.⁵⁻⁷⁾ 그 중에서 epidermal growth factor

receptor(EGFR/HER1/ERBB1)는 두경부암에서 가장 많은 연구가 이루어진 분자표적(molecular target)이다.⁸⁾

EGFR은 세포 내 영역에 타이로신 키나아제(tyrosine kinase) 효소활성을 지닌 부분을 가지는 170 kDa의 막횡단 당단백질(trans membrane glycoprotein)로 ErbB1 또는 Her1으로도 알려져 있으며, ErbB2(Her2 또는 Neu), ErbB3(Her3), ErbB4(Her4)와 함께 ErbB family를 구성한다.⁹⁾ 이들 ErbB family 들은 세포 내 활성효소 영역은 서로 유사하고 세포 외 영역에서 차이를 보이며, 리간드(ligand)가 결합하면 homodimer 또는 heterodimer를 형성하여 tyrosine residue가 인산화되면서 활성화 된다는 공통점을 가진다(Fig. 1).¹⁰⁾ 약 40~90%의 두경부암에서 EGFR mRNA와 단백질이 과발현되며, 대표적인 종양억제 유전자인 p53의 조절기전의 이상, EGFR 유전자 1번 인트론(intron)의 다형성(polymorphism) 또는 EGFR 유전자의 증폭으로 인하여 EGFR의 mRNA의 발현이 증가하는 것이

알려져 있으며, 이는 암세포의 성장, 전이, 항암방사선 치료에 대한 저항성 및 예후와 관련되어 있다고 알려져 있다.¹¹⁾

EGFR을 표적으로 하는 수많은 연구와 최적화 노력에도 불구하고 현재까지 개발된 약물들은 일부의 환자들에게만 효과가 있었다.¹²⁾ 단일요법으로 저분자 타이로신 활성효소 억제제(small-molecule tyrosine kinase inhibitors, gefitinib/erlotinib)나 EGFR에 대한 단일클론항체(monoclonal antibodies, cetuximab/panitumumab/zalutumumab)의 경우 그 효과가 제한적이었다.¹¹⁾

Cetuximab은 가장 먼저 개발되었으며, 가장 널리 연구된 대표적인 항EGFR IgG1 키메라 항체로 EGFR의 리간드인 EGF 또는 transforming growth factor alpha(TGF- α)와 유사한 친화도를 가지고 EGF와 결합하여 하위신호전달을 억제한다. 이를 통하여 세포주기를 G1기에 정지시키며, 세포자멸사(apoptosis)를 유발하고, 혈관생성을 억제하며, 종양세포의 침윤 및

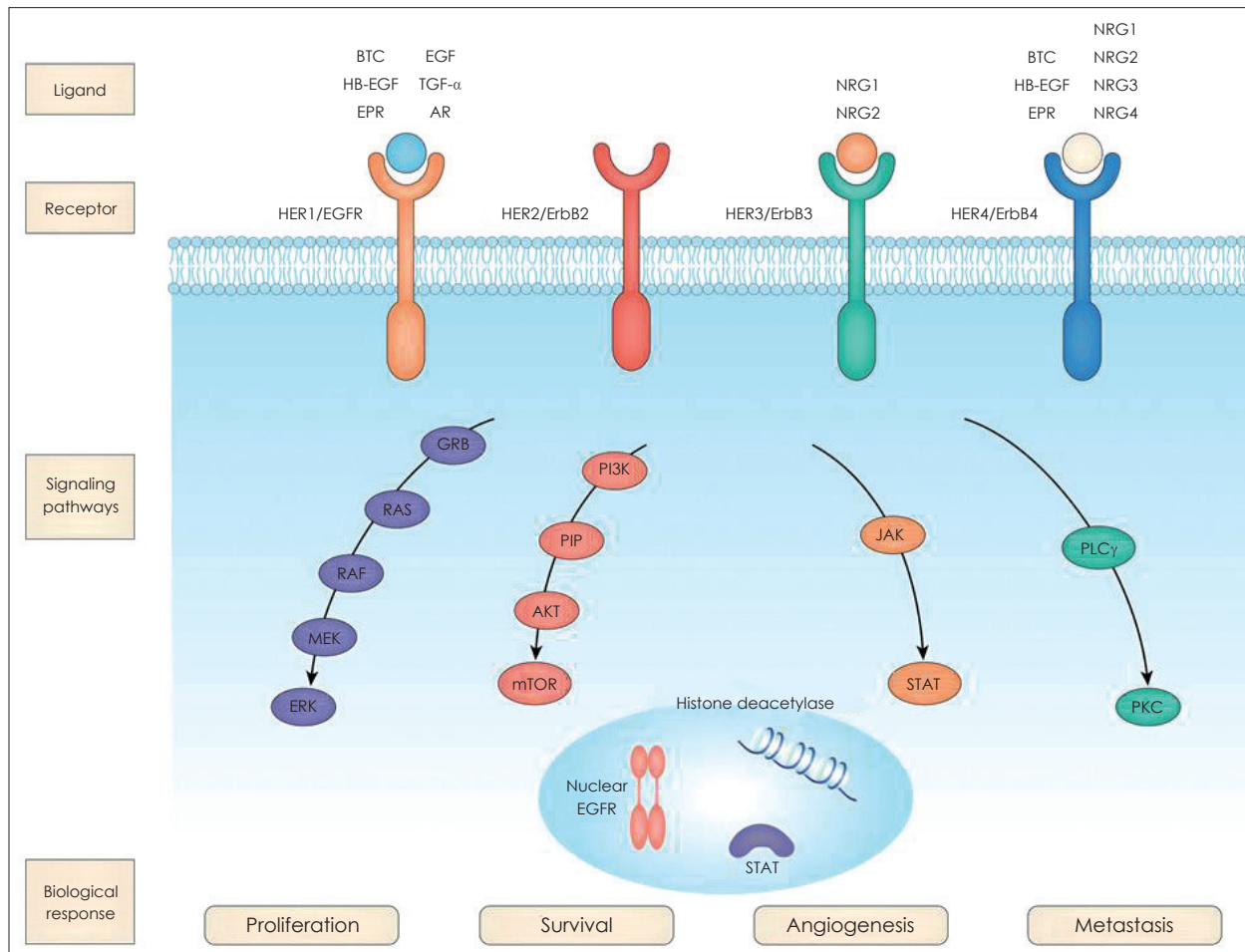


Fig. 1. EGFR family, receptor tyrosine kinase signaling pathways and cellular responses in head and neck cancer cells. EGFR: epidermal growth factor receptor, mTOR: mammalian target of rapamycin, TGF: transforming growth factor, STAT: signal transducer and activation of transcription, PI3K: phosphoinositide 3-kinase, BTC: beta-cellulin, AR: amphiregulin, NRG: neuregulin, EPR: epiregulin, MEK: mitogen activated protein kinase, PIP: phosphatidylinositol-phosphate, JAK: janus kinase, PLC: phospholipase-C, PKC: protein kinase-C.

본 론

전이를 억제한다.^{13,14} 또한 생체 내에서 antibody-dependent cellular cytotoxicity(ADCC) 반응을 일으켜 항암효과에 기여하기도 한다.¹⁵ Cetuximab은 현재 국소 또는 경부 진행된 두경부 편평세포암에서 방사선과 병합요법에, 그리고 항암 치료에 실패한 재발 또는 전이성 두경부 편평세포암에서 단독요법에 Food and Drug Administration(FDA)의 승인을 받았지만, 여러 연구에서 단독요법으로는 2~3개월의 제한된 기간 동안 13% 미만에서만 반응을 보여 적어도 현재까지는 단독으로 항암효과가 뛰어나다고 하기는 어렵다.¹¹

최근에는 EGFR 억제에 대한 저항성의 기전에 대한 연구들이 이루어지고 있으며, 이를 극복하기 위하여 EGFR 이외의 ErbB 수용체를 비롯하여 다양한 표적에 대한 연구를 통해 병합표적치료(combinational targeted therapy)의 개념이 대두되고 있다.^{11,16} 이에 현재 두경부암에서 EGFR의 저항성을 극복하기 위해 시도되고 있는 다양한 최신 표적치료의 연구 경향에 대해 알아보하고자 한다.

EGFR 저항성의 기전

EGFR 돌연변이

2004년 비소세포폐암(non-small cell lung cancer) 환자의 EGFR 수용체의 타이로신 활성효소 영역에서 돌연변이(mutations)가 관찰되었으며, 이것이 erlotinib이나 gefitinib과 같은 약물에 대한 저항성과 관련된다는 보고 이후 현재까지 이에 대하여 많은 전임상(preclinical) 또는 임상연구(clinical trials)가 이루어지고 있다.¹⁰ 그렇지만 EGFR 표적치료에 대한 반응을 정확하게 예측할 수 있는 EGFR 돌연변이는 알려져 있지 않으며, 이는 이 외에 다른 내인성(intrinsic) 혹은 획득성(acquired) 저항성 기전이 존재한다는 것을 의미한다(Fig. 2).¹⁷

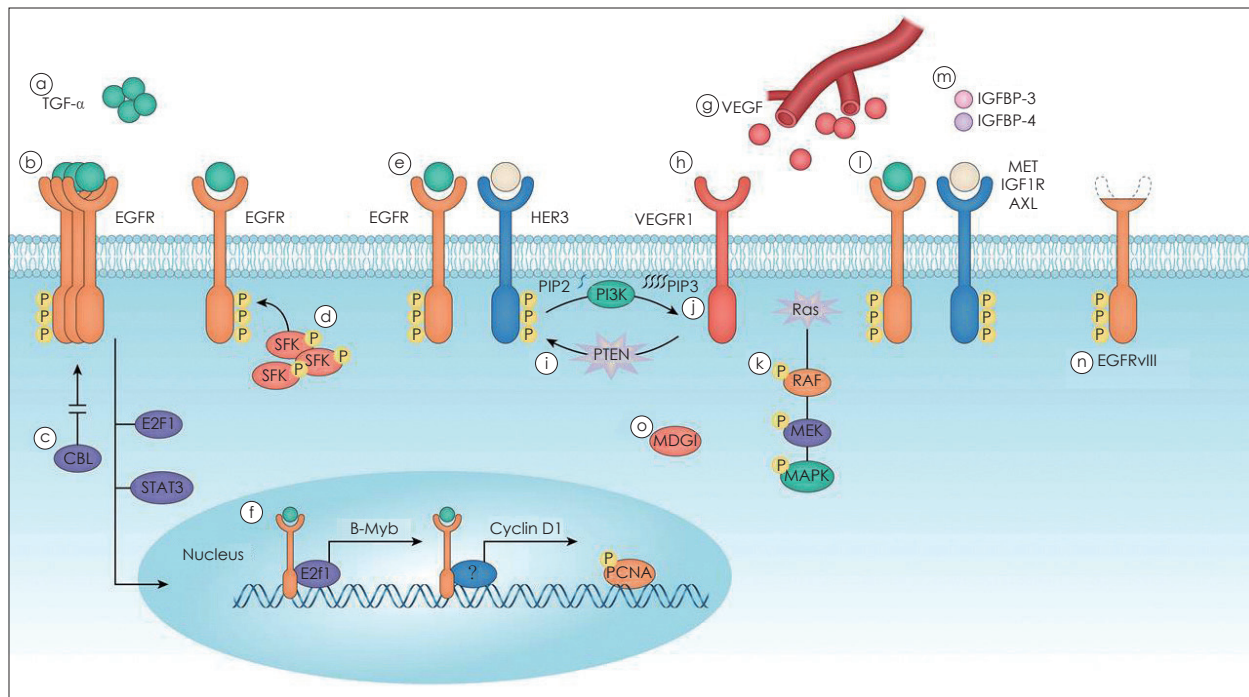


Fig. 2. Mechanisms of resistance to EGFR inhibitor. a: TGF- α overexpression. b: Overexpression of EGFR is implicated in the development of acquired resistance. c: Ub of EGFR is important mechanisms of escape to EGFR inhibitor. d: Modulation of EGFR by SFKs. e: The binding and activation of EGFR or HER2 to HER3, which allows sustained signals to the PI3K/AKT signal pathway. f: Translocation of EGFR to the nucleus. g: Increased VEGF production. h: VEGFR1 contributes to resistance to EGFR inhibitor. i and j: Mutations in both PTEN and Ras. k: Mutations in KRAS keep it in a constant active state, allowing it to send signals downstream independently from RTK activation. l: Oncogenic shift, which has been noted with several other RTKs, including HGF receptor, AXL and IGF1R. m: Downregulation of the IGF- binding proteins IGFBP3 and IGFBP4, is implicated in resistance to EGFR inhibitors. n: EGFRvIII a truncated form of EGFR that is constitutively phosphorylated in a ligand-independent manner. o: MDGI alters trafficking of EGFR, leading to resistance to EGFR inhibitor therapy. AXL: tyrosine-protein kinase receptor UFO (AXL oncogene), B-Myb: Myb-related protein B, CBL: E3 ubiquitin-protein ligase CBL, EGFR: epidermal growth factor receptor, HGF: hepatocyte growth factor, IGF1R: insulin-like growth factor 1 receptor, IGFBP: insulin-like growth factor-binding protein, MDGI: mammary derived growth inhibitor, P: phosphorylation, PCNA: proliferating cell nuclear antigen, PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase, PIP3: phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PTEN: phosphatase and tensin homolog, RTK: receptor tyrosine kinase, SFK: Src family kinase, STAT3: signal transducer and activator of transcription 3, TGF- α : transforming growth factor alpha, Ub: ubiquitylation, VEGF: vascular endothelial growth factor, VEGFR1: vascular endothelial growth factor receptor 1, EGFRvIII: EGFR variant III.

VEGF/VEGFR 발현의 변화

EGFR은 vascular endothelial growth factor(VEGF) 또는 fibroblast growth factor(FGF)와 함께 종양에서 혈관생성(angiogenesis)에 관여하는 인자들을 만드는 데 관여한다.¹⁸⁾ Ciardiello 등¹⁸⁾은 cetuximab 또는 gefitinib에 저항성을 가지는 GEO 세포주를 만들어 이 세포주들에서 각각의 약물에 저항성을 가지지 않는 세포와 비교하였을 때, mitogen-activated protein kinase(MAPK), COX-2, VEGF의 활성이 증가한다는 것을 발견하였으며, ZD6474라는 EGFR/VEGFR2 타이로신 활성효소 억제제를 이용하여 VEGF 신호전달경로를 동시에 억제하였을 때 cetuximab에 대한 저항성을 극복할 수 있다고 보고하였다.

Bianco 등¹⁹⁾은 cetuximab에 저항성을 가지는 세포주에서 VEGFR1의 발현이 증가한 것을 확인하였고, VEGFR1의 발현을 실험적으로 감소시켰을 때 cetuximab에 대한 저항성이 없어졌으며, cetuximab에 민감한 세포에 VEGFR1의 발현을 증가시켰을 때 저항성이 생기는 것을 보고하였다.

EGFRvIII

리간드 결합부위가 소실된 EGFR variant III(EGFRvIII) 수용체는 두경부암의 약 42%에서 발견되며, *in vitro*에서 세포의 증식과 *in vivo*에서 종양의 성장을 증가시키는 것과 관련된다는 것이 알려져 있다.¹⁷⁾ Sok 등²⁰⁾은 두경부암 세포주에서 EGFRvIII의 발현을 증가시켰을 때 cetuximab에 의한 세포사멸(apoptosis)이 감소하는 것을 증명하였다.

Ubiquitination of EGFR

Wheeler 등²¹⁾은 *in vitro*에서 cetuximab의 농도를 증가시키면서 지속적으로 세포에 처리하여 후천적 저항성을 가진 세포주를 만들었으며, 이 세포주에서 cetuximab에 대한 저항성이 EGFR의 internalization 및 degradation의 조절이 되지 않아 EGFR 신호전달이 지속되기 때문이라는 것을 밝혔다.

Lu 등²²⁾은 위와 유사한 방법으로 ubiquitinase인 casitas B-lineage lymphoma(CBL)이 EGFR의 ubiquitination을 증가시켜 억제한다는 것을 확인하였다. 또한 Wheeler 등²¹⁾은 cetuximab의 후천적 저항성이 Src family kinase(SFK)와 관련되며, 이는 HER3의 활성을 증가시키고, phosphoinositide 3-kinase(PI3K)/AKT 신호전달을 증가시켜 종양을 성장시킨다는 것을 확인하였다.

Cellular localization of EGFR

EGFR은 세포 표면의 수용체 역할 이외에도 핵에서 전사인자(transcription factor)로 작용하며,²³⁾ 이는 질병의 예후에도

영향을 준다는 것이 알려져 있다.²⁴⁾ Li 등²⁵⁾은 EGFR의 핵 내 분포는 cetuximab에 대한 저항성을 유발하며, 이는 G1/S 세포주기 조절에 관여함을 증명하였으며, EGFR의 핵 내 이동에 SFK가 중요한 역할을 한다고 보고하였다.

Epithelial-mesenchymal transition

Fuchs 등²⁶⁾은 12개의 세포주를 E-cadherin과 vimentin의 발현에 따라서 표피세포(epithelial cell)와 간엽세포(mesenchymal cell)로 나누었으며, 표피세포의 경우 간엽세포로 분류된 세포와 비교하여 EGFR 억제제에 대한 감수성이 높고, 간엽세포의 EGFR 억제제에 대한 저항성은 AKT와 signal transducer and activator of transcription 3(STAT3)의 발현과 관련되어 있음을 보고하였다.

AKT/mTOR 신호전달의 활성화

EGFR 억제제의 잘 알려진 저항기전 중의 하나로 세포의 생존을 증가시키는 것으로 알려진 AKT/mammalian target of rapamycin(mTOR) 신호전달이 있다.¹⁷⁾ PI3K는 phosphatidylinositol(4,5)-disphosphate(PIP2)를 phosphatidylinositol(3,4,5)-trisphosphate(PIP3)로 변환시키며, phosphatase and tensin homolog(PTEN)는 PIP3을 다시 PIP2로 변화시키는 탈인산화에 관여하는데 PTEN의 돌연변이 혹은 발현소실로 인하여 gefitinib이나 erlotinib과 같은 EGFR 저분자량 타이로신 활성효소 억제제에 저항성을 획득한다.²³⁾

또한 Engelman 등²⁷⁾은 EGFR 억제제에 대하여 저항성이 있는 세포에서는 HER3/PI3K/AKT 신호전달을 오래 지속시키는 MET의 발현이 증가되어 있으며, MET의 활성을 없앨 경우 gefitinib에 대한 감수성이 회복된다고 보고하였다. MET의 리간드인 hepatocyte growth factor(HGF)의 과발현 또한 gefitinib에 대한 후천적 저항성과 관련되어 있다고 알려져 있다.¹⁷⁾

IGF-1R

IGF-1 수용체[insulin like growth(IGF)-1R]는 암세포에서 보편적으로 발현되는 막성수용체 타이로신 키나아제(membrane-bound receptor tyrosine kinase)로 종양의 증식, 분화, 세포사멸, 전이와 관련되어 있다.¹⁷⁾ Guix 등²⁸⁾은 gefitinib에 저항성을 가지는 세포주들의 유전자 프로파일을 통해서 이 세포에서 IGF-1R의 리간드의 수위를 조절하는 IGF-binding proteins(IGFBP)3과 IGFBP4의 발현이 현저히 감소한 것을 확인하였고, 이로 인한 IGF-1R의 과발현 및 PI3K/AKT와 S6 kinase 신호의 지속적인 활성화가 약물저항성에 기여한다고 발표하였다.

두경부 암에서 항EGFR 표적치료에 대한 저항성 극복을 위한 전략

다발적 HER 수용체 억제(Blockage of multiple HER receptors)

EGFR이 HER2, HER3, HER4와 heterodimerization을 형성하는 것이 EGFR의 제한적 효과의 원인 중 하나이기 때문에 여러 종류의 HER 수용체를 동시에 억제하는 것은 EGFR의 저항성을 극복할 수 있는 좋은 전략 중 하나이다. Lapatinib은 EGFR과 HER2를 동시에 억제할 수 있는 경구강 가역적 타이로신 키나아제 억제제로 Harrington 등²⁹⁾은 진행성 두경부암 환자 67명에서 하루 1500 mg의 lapatinib을 cisplatin과 방사선 요법과 병행하여 6개월째 53%의 완전관해율(complete response rate)을 보고하였으며(대조군: 36%), 중앙 무진행생존(median progression free survival)의 lapatinib의 경우 20.4개월 이상, 대조군의 경우 10.9개월로 보고하였다. 현재 lapatinib에 대해서 몇 개의 phase II 임상연구가 진행 중이며, NCT00490061에서는 국소 진행성 두경부암에서 기존의 항암 치료에 효과가 없는 경우 방사선 치료와 병행요법으로 연구 중이며, TRYHARD(NCT01711658)에서는 HPV 음성 두경부암에서 방사선치료와 cisplatin 병행요법에 추가하는 방법으로 연구를 진행하고 있다.⁶⁾ 최근들어 afatinib과 dacomitinib 같이 ErbB family의 수용체와 공유결합을 형성하는 저분자량 비가역적 pan-HER 억제제가 새로 개발되어 연구가 진행 중에 있다.⁶⁾

이중표적단일클론 항체 또는 항체의 조합(Dual targeting mAbs or mixture of mAbs)

현재 두 개 이상의 수용체를 동시에 억제하거나 면역세포들을 자극하여 EGFR 단일표적항체들의 제한적 효과를 극복하고자 하는 목적으로 많은 종류의 이중표적단일클론 항체가 연구 및 개발 중에 있다.⁵⁾ MEHD7945A는 EGFR과 HER3 신호를 억제하며, 동시에 ADCC를 유도하는 것으로 알려져 있으며, 현재 phase II 임상연구가 진행 중이다.³⁰⁾ 또한 immune effector cell과 receptor specific effect를 강화시키는 개념으로 Schroeder 등⁶⁾은 catumaxomab(anti-EpCAM×anti-CD3), ertumaxomab(anti-HER2/neu×anti-CD3)에 대한 연구를 진행 중이며, EGFR의 서로 다른 epitope에 작용하는 두 개의 단일클론항체의 혼합물인 Sym04라는 약물에 대해서도 임상연구가 진행 중이다.

c-Met 억제제

c-Met은 주로 표피세포에 발현되며, 간엽세포에서 분비되는 HGF를 리간드로 하는 막횡단 타이로신 키나아제 수용체가

다. 이러한 표피세포와 간엽세포의 상호작용은 PI3K, phospholipase C- γ 1, STAT3, focal adhesion kinase, tyrosine phosphatase SHIP-2, MAPK, p38, c-jun N-terminal kinases, nuclear factor κ B와 같은 하위신호전달체계를 활성화시키며, 이는 암세포의 침습, 전이 및 혈관신생과 관련되며, EGFR 억제제에 대한 저항성에도 관련되어 있다.³¹⁾ Xu 등³²⁾은 c-Met 억제제(F2341066)와 gefitinib을 병용하였을 때 *in vitro*에서 두경부암세포의 증식과 침습이 감소하는 것을 보고하였으며, Knowles 등³³⁾은 두경부암의 xenograft 동물모델에서 c-Met 병합요법이 EGFR 단독에 비하여 효과가 있음을 보고하였다. 현재 재발/전이성 두경부암 환자에서 c-Met과 VEGFR2를 동시에 억제하는 foretinib에 대한 phase II 임상연구가 보고되어 있다.³³⁾

IGF-1R 억제제

IGF-1 수용체(IGF-1R)는 세포의 성장, 증식, 분화 및 세포 사멸억제 뿐만 아니라 신생혈관형성(neovascularization)에도 관여하는 것으로 알려져 있다.⁵⁾ IGF-1R은 두경부 편평세포암에서 IGF, EGF에 의해 자극받을 경우 과발현되며, EGFR과 IGF-1R이 서로 heterodimerization이 된다.¹⁶⁾ IGF-1R은 그 하위 신호전달경로로 MAPK 혹은 PI3K를 경유하여 작용한다.⁶⁾ Jun 등은 IGF-1R이 두경부암의 73%에서 과발현되며, 예후와 관련된다고 보고하여 IGF-1R이 두경부암 치료의 새로운 표적이 될 수 있는 가능성을 제시하였다.⁶⁾ Figitumumab(fully human monoclonal antibody IgG2 subtype targeting the IGF-1R)과 Cixutumumab(human IgG1 monoclonal antibody)에 대해서 phase II 임상연구결과가 보고되어 있으나, 만족할만한 결과를 얻지는 못하였다.^{6,34)}

혈관신생 억제제 및 다중 키나아제 억제제

혈관생성(angiogenesis)은 원발암의 성장과 증식 및 전이에 중요한 과정으로 저산소 상태(hypoxic condition)에서는 VEGF, platelet derived growth factor(PDGF), FGF-beta(FGF- β), TGF beta(TGF- β), placental growth factor, angiopoietin-2와 같은 다양한 성장인자(growth factor)들이 암세포에서 주위로 분비된다.⁵⁾

Bevacizumab은 humanized IgG1 monoclonal antibody로 VEGF-A와 결합하여 VEGF-A가 VEGFR에 작용하지 못하도록 한다. 최근 bevacizumab과 erlotinib의 병합요법에 대하여 phase II 임상연구가 진행되었으며, 46명의 환자에서 15 mg/kg로 3주마다 치료한 결과 중앙생존과 무진행생존율은 각각 7.1개월과 4.1개월이었다.³⁵⁾ 또한 기존의 cisplatin 항암요법에 bevacizumab을 추가하는 병합요법에 대한 연구가 진행

중이며, 현재까지 2년 무진행생존과 전체생존율이 각각 75.9%, 88%로 고무적인 중간결과가 보고되었다.³⁶⁾ Bevacizumab과 cetuximab의 병합요법의 경우에도 전임상뿐만 아니라 재발성/전이성 두경부암에서 무진행생존이 2.8개월, 전체생존이 7.5개월로 보고되었다.³⁷⁾ 현재 기존의 항암치료와 bevacizumab의 병합요법에 대한 phase III 임상연구가 재발성/전이성 두경부암 환자에서 진행 중에 있다(NCT00588770).⁶⁾

Sunitinib은 VEGFR에 대한 억제제이면서 동시에 platelet derived growth factor receptors(PDGF-Rs), c-kit, RET, colony stimulating factor 1 receptor, flt3 등 다양한 표적을 동시에 억제하는 다중 키나아제 약물이다. 38명의 재발성/전이성 두경부암에서 50%의 치료율을 보였으며, 중앙 무진행생존과 전체 생존율이 각각 2.0개월, 3.4개월로 보고되었다.³⁸⁾

Sorafenib은 VEGFR, PDGFR, Raf, c-kit kinase를 동시에 억제하는 다중 키나아제 억제제로 단독요법으로 41명의 항암 치료를 받지 않은 재발성/전이성 두경부암 환자에서 phase II 임상연구가 진행되었고, 반응률은 2%, 무진행생존과 전체 생존은 각각 4개월, 9개월로 보고되었다.³⁹⁾ 또한 Sorafenib을 기존의 carboplatin과 paclitaxel과 병합하여 재발성/전이성 두경부암 환자의 초치료로 사용한 경우, 치료율이 84%, 무진행생존율이 8.5개월, 전체생존율이 22.6개월로 고무적인 결과가 보고되었다.⁶⁾ 현재 cetuximab 단독과 sorafenib과의 병합요법에 대한 phase II 임상연구가 재발성/전이성 두경부암에서 진행 중에 있다(NCT00939627).³⁸⁾

Vandetanib은 VEGFR-2, EGFR, RET을 동시에 억제하는 타이로신 키나아제 억제제로 Sano 등⁴⁰⁾은 vandetanib의 단독의 항암효과 뿐만 아니라, vandetanib과 cisplatin을 병합하였을 때 *in vitro*와 *in vivo*(YCU-H891 xenograft model) 모두에서 방사선 치료에 대한 감수성을 유의하게 높였다고 보고하였다. 현재 vandetanib, cisplatin과 방사선의 병합요법에 대한 임상연구가 완료되어 결과보고를 기다리고 있다(NCT00720083, NCT00450138).²³⁾

Blocking the PI3K/AKT/mTOR pathway

두경부암의 90% 정도에서 EGFR 신호와 관계없이 AKT-mTOR 신호가 활성화 되며 어떤 경우에는 AKT와 관계없이 mTOR만 활성화 되기도 한다. 현재 3개의 PI3K 억제제(BKM120, BYL719, PX-866)가 재발성/전이성 두경부암 환자에서 기존의 cetuximab 혹은 docetaxel과 병합하는 요법에 대하여 phase II 임상연구가 진행 중에 있다(NCT01737450, NCT01602315, NCT01204099).⁶⁾

mTOR 억제제인 rapamycin은 EGFR 억제제나 bevacizumab과 병합하였을 때 상승(synergistic effect) 혹은 부가적

인(additive effect) 항암효과를 나타내는 것으로 알려져 있으며,⁴¹⁾ platinum 치료에 반응이 없는 진행성/전이성 두경부암 환자에서 erlotinib과 mTOR 억제제인 temsirolimus 병합요법에 대한 phase II 임상연구는 부작용이 커서 조기 종료하였지만, 다른 mTOR 억제제에 대한 단독 및 병용요법에 대한 임상연구들이 진행 중이다.⁴²⁾

STAT 경로 억제제[signal transducer and activation of transcription(STAT) pathway]

STAT 신호전달경로는 EGFR과 같은 세포막 수용체에 의해서 활성화 되는, 비수용체 세포질 타이로신 키나아제(nonreceptor cytoplasmic tyrosine kinase)인 Src에 의해서 활성화되며, 전임상 연구에서 STAT3이 방사선 치료와 cetuximab에 대한 저항성과 관련되어 있다고 보고되었다.⁴³⁾

Dasatinib은 c-Src의 억제제로 EGFR을 발현하는 두경부암 세포주에서 DNA 손상회복을 저해 및 세포사멸을 유도하는 것이 밝혀져 있으며, 방사선에 민감도를 높이는 것으로 보고되어 있으나,⁴⁴⁾ 임상시험에서 단독으로 만족할만한 효과를 보이지는 못하였다.⁴⁵⁾ 한 전임상 연구에서 dasatinib에 의한 항암효과가 EGFR 발현과 관련되어 있으며, EGFR이 활성화될 경우 dasatinib에 대한 저항성이 유발되는 것을 증명하여 병합요법의 가능성을 제시하였다.⁴⁶⁾

Targeting nuclear and regulatory mechanisms

Proteasome은 nuclear factor-kappa B(NF-κB)의 활성화에 중요하며, 평소에는 전구체 상태로 존재하다가 활성화 형태로 전환되어, Iκ-B를 분해하여 NF-κB를 활성화 시키고, 활성화된 NF-κB가 세포질에서 핵 내로 이동하여 전사인자(transcription factor)로 작용하여 세포의 생존과 증식에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.

Bortezomib은 proteasome 억제제로 몇몇 전임상 연구에서 두경부암에 대한 항암효과가 보고되었다. Chung 등⁴⁷⁾은 재발성/전이성 두경부암 환자에서 bortezomib과 docetaxel 병합요법에 대한 phase II 임상시험을 진행하였으며, 2%에서 부분반응(partial response), 48%에서 안정병변(stable disease)을 보고하였다. 그렇지만 방사선치료와 cetuximab과 bortezomib의 병합요법에 대한 phase I 임상시험은 예측하지 못하였던 진행성 병변으로 인하여 조기 종료되었다.⁴⁸⁾ Bortezomib과 irinotecan의 병합요법에 대한 phase II 임상시험에서는 bortezomib 단독에서의 반응률이 3%였던 것에 비해 병합군에서는 13%의 반응률을 보고하였다.⁴⁹⁾

Histone deacetylases(HDACs)는 염색질(chromatin)의 acetylation을 조절하여 유전자의 발현(gene expression)을

조절하는 효소이며, 전임상 연구에서 HDAC 억제제가 종양의 항암 및 방사선에 대한 민감도를 증가시킨다는 것이 알려져 있다.⁵⁰⁾ 그러나 아직까지 임상에서는 단독요법으로 그 효과가 제한적으로 보고되어 있다. 현재 국소진행성 두경부암에서 platinum 항암요법과 HDAC 억제제의 병합요법에 대한 임상 시험이 진행 중이며(NCT01064921, NCT01695122), erlotinib과 LBH589의 병합요법에 대한 phase I 임상시험이 진행 중에 있다(NCT00738751).⁶⁾

Heat shock proteins(HSP)는 단백질의 구조와 관련된 기능적 단백질로 세포가 스트레스를 받는 경우 그 발현이 증가하는 것으로 알려져 있다. HSP90의 억제제인 NVP-AUY922는 구강편평세포암에 대해서 항암효과가 있는 것으로 알려져 있는데 ErbB2, AKT, S6, hypoxia-inducible factor 1- α , VEGF에 대한 억제가 그 기전으로 알려져 있으며,⁵¹⁾ 특히 HSP90과 EGFR의 상호작용이 종양의 성장과 유지에 중요하다는 것이 알려지면서 두경부암의 치료표적으로 HSP90이 주목을 받기 시작하였다. 현재 cetuximab과 IPI-926이라는 HSP90 억제제의 병합요법에 대한 임상연구가 진행 중이다(NCT01255800).⁶⁾

Notch-1

최근 gene sequencing을 통해 두경부의 편평세포암에서 Notch-1의 돌연변이가 밝혀지면서 Notch-1이 두경부암 표적치료에서 주목을 받기 시작하였다. Notch-1은 4개의 Notch family 중의 하나로 세포와 세포 사이의 정보전달(cell-to-cell communication)에 중요한 역할을 하는 막횡단수용체(transmembrane receptor)이다. 아직까지 두경부암에서 Notch-1의 역할에 대해서 알려진 바가 많지는 않지만, Jagged-1과 Notch-1이 함께 과발현되는 것이 예후와 관련되며,⁵²⁾ STAT3과 Notch-1의 발현이 cisplatin 항암치료에 대한 저항성과 관련된다는 보고도 있다.⁵³⁾ Machiels 등⁵⁴⁾은 *in vitro*에서 Notch 신호전달을 억제할 경우 구강편평세포의 성장이 억제된다고 보고한 바 있다.

결론

EGFR 억제제에 대한 전임상 결과는 두경부암에서 표적치료의 가능성을 강하게 시사하였으며, 많은 연구의 결과로 항 EGFR 단일클론항체, 저분자량 타이로신 활성화효소 억제제, EGFR DNA 또는 mRNA에 대한 antisense oligonucleotide 등이 개발되어 임상에 적용되어 현재 심각한 부작용 없이 비교적 안전한 약제들이 상용화 되었으나,⁵⁾ EGFR 억제제 단독으로는 항암효과가 뛰어나다고 하기 어렵고, 더욱이 최근에는 EGFR의 내인성 및 후천성 저항성 및 그 기전에 대한 보고

들이 활발히 이루어지고 있어, 병합(combination) 및 단계적(sequential) 표적치료 요법의 필요성이 대두되고 있다.^{11,55)}

표적치료는 암세포의 발생과 성장에 가장 중요한 동인 돌연변이(driver mutation)를 차단하면 암세포를 사멸시킬 수 있을 것이라는 개념에서 비롯된 것이지만,⁵⁶⁾ 암세포는 다양한 유전적 배경을 가지고 있고, 같은 암이라도 환자마다, 한 환자에서도 원발부위에 따라서 다른 반응을 보일 수 있다. 심지어 한 환자에서 제거된 하나의 종괴 안에서도 유전자 변이의 양상이 다양하다고 알려져 있다.⁵⁷⁾ 그러므로 무작위적인 표적치료제의 조합보다는 환자 개개인의 종양에 대하여 발암기전과 관련된 분자적 특성 및 유전자형에 따라 다른 조합을 이용한 임상연구의 시도가 필요하다.

현재 EGFR의 저항성을 극복하는 다양한 새로운 분자표적에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있으며, 두경부암에서 새로운 표적을 억제하는 약물의 단독요법 혹은 EGFR 억제제와 이들 약물과의 병합요법이 시도되고 있어 결과가 주목된다.⁵⁵⁾ 그러나 전임상연구에서 효과가 좋았던 조합이 임상시험에서는 효과가 좋지 않아 실망을 안겨주는 경우도 적지 않다.⁶⁾ 그렇지만 이러한 경우에도 하위분석(subgroup analysis) 등을 통해서 그 이유를 규명하는 것이 중요하며, 이러한 연구들이 향후 임상연구들에서 표적치료를 위한 환자 선택에 있어서 도움을 줄 수 있고, 보다 의미 있고 진정한 의미의 환자 맞춤 치료(personalized medicine)를 가능케 할 수 있을 것이다.

REFERENCES

- 1) Simard EP, Torre LA, Jemal A. International trends in head and neck cancer incidence rates: differences by country, sex and anatomic site. *Oral Oncol* 2014;50(5):387-403.
- 2) Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363(1):24-35.
- 3) Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E; EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5: v184-6.
- 4) Jaiswal G, Jaiswal S, Kumar R, Sharma A. Field cancerization: concept and clinical implications in head and neck squamous cell carcinoma. *J Exp Ther Oncol* 2013;10(3):209-14.
- 5) Ward BB. Targeted therapy in head and neck cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2013;25(1):83-92, vi-vii.
- 6) Schmitz S, Ang KK, Vermorken J, Haddad R, Suarez C, Wolf GT, et al. Targeted therapies for squamous cell carcinoma of the head and neck: current knowledge and future directions. *Cancer Treat Rev* 2014;40(3):390-404.
- 7) Keysar SB, Le PN, Anderson RT, Morton JJ, Bowles DW, Paylor JJ, et al. Hedgehog signaling alters reliance on EGF receptor signaling and mediates anti-EGFR therapeutic resistance in head and neck cancer. *Cancer Res* 2013;73(11):3381-92.
- 8) Zhang L, Castanaro C, Luan B, Yang K, Fan L, Fairhurst JL, et al. ERBB3/HER2 signaling promotes resistance to EGFR blockade in head and neck and colorectal cancer models. *Mol Cancer Ther* 2014;

- 13(5):1345-55.
- 9) Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2(2):127-37.
 - 10) Cooper JB, Cohen EE. Mechanisms of resistance to EGFR inhibitors in head and neck cancer. *Head Neck* 2009;31(8):1086-94.
 - 11) Rabinowitz G, Haddad RI. Overcoming resistance to EGFR inhibitor in head and neck cancer: a review of the literature. *Oral Oncol* 2012; 48(11):1085-9.
 - 12) Gandhi MD, Agulnik M. Targeted treatment of head and neck squamous-cell carcinoma: potential of lapatinib. *Onco Targets Ther* 2014;7:245-51.
 - 13) Zalcman G. [EGFR pathway and mechanism of action of tyrosine kinase inhibitors]. *Rev Pneumol Clin* 2007;63(1 Pt 2):2S5-6.
 - 14) Lenz HJ. Anti-EGFR mechanism of action: antitumor effect and underlying cause of adverse events. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20(5 Suppl 2):5-13.
 - 15) Correale P, Marra M, Remondo C, Migali C, Misso G, Arcuri FP, et al. Cytotoxic drugs up-regulate epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in colon cancer cells and enhance their susceptibility to EGFR-targeted antibody-dependent cell-mediated-cytotoxicity (ADCC). *Eur J Cancer* 2010;46(9):1703-11.
 - 16) Ratushny V, Astsaturov I, Burtneess BA, Golemis EA, Silverman JS. Targeting EGFR resistance networks in head and neck cancer. *Cell Signal* 2009;21(8):1255-68.
 - 17) Wheeler DL, Dunn EF, Harari PM. Understanding resistance to EGFR inhibitors-impact on future treatment strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(9):493-507.
 - 18) Ciardiello F, Caputo R, Bianco R, Damiano V, Fontanini G, Cuccato S, et al. Inhibition of growth factor production and angiogenesis in human cancer cells by ZD1839 (Iressa), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res* 2001; 7(5):1459-65.
 - 19) Bianco R, Rosa R, Damiano V, Daniele G, Gelardi T, Garofalo S, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-1 contributes to resistance to anti-epidermal growth factor receptor drugs in human cancer cells. *Clin Cancer Res* 2008;14(16):5069-80.
 - 20) Sok JC, Coppelli FM, Thomas SM, Lango MN, Xi S, Hunt JL, et al. Mutant epidermal growth factor receptor (EGFRvIII) contributes to head and neck cancer growth and resistance to EGFR targeting. *Clin Cancer Res* 2006;12(17):5064-73.
 - 21) Wheeler DL, Iida M, Kruser TJ, Nechrebecki MM, Dunn EF, Armstrong EA, et al. Epidermal growth factor receptor cooperates with Src family kinases in acquired resistance to cetuximab. *Cancer Biol Ther* 2009;8(8):696-703.
 - 22) Lu Y, Li X, Liang K, Luwor R, Siddik ZH, Mills GB, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) ubiquitination as a mechanism of acquired resistance escaping treatment by the anti-EGFR monoclonal antibody cetuximab. *Cancer Res* 2007;67(17):8240-7.
 - 23) Wang SC, Hung MC. Nuclear translocation of the epidermal growth factor receptor family membrane tyrosine kinase receptors. *Clin Cancer Res* 2009;15(21):6484-9.
 - 24) Xia W, Wei Y, Du Y, Liu J, Chang B, Yu YL, et al. Nuclear expression of epidermal growth factor receptor is a novel prognostic value in patients with ovarian cancer. *Mol Carcinog* 2009;48(7):610-7.
 - 25) Li C, Iida M, Dunn EF, Ghia AJ, Wheeler DL. Nuclear EGFR contributes to acquired resistance to cetuximab. *Oncogene* 2009; 28(43):3801-13.
 - 26) Fuchs BC, Fujii T, Dorfman JD, Goodwin JM, Zhu AX, Lanuti M, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition and integrin-linked kinase mediate sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibition in human hepatoma cells. *Cancer Res* 2008;68(7):2391-9.
 - 27) Engelman JA, Jänne PA, Mermel C, Pearlberg J, Mukohara T, Fleet C, et al. ErbB-3 mediates phosphoinositide 3-kinase activity in gefitinib-sensitive non-small cell lung cancer cell lines. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(10):3788-93.
 - 28) Guix M, Faber AC, Wang SE, Olivares MG, Song Y, Qu S, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in cancer cells is mediated by loss of IGF-binding proteins. *J Clin Invest* 2008; 118(7):2609-19.
 - 29) Harrington K, Berrier A, Robinson M, Remenar E, Housset M, de Mendoza FH, et al. Randomised Phase II study of oral lapatinib combined with chemoradiotherapy in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: rationale for future randomised trials in human papilloma virus-negative disease. *Eur J Cancer* 2013;49(7):1609-18.
 - 30) Schaefer G, Haber L, Crocker LM, Shia S, Shao L, Dowbenko D, et al. A two-in-one antibody against HER3 and EGFR has superior inhibitory activity compared with monospecific antibodies. *Cancer Cell* 2011;20(4):472-86.
 - 31) Trusolino L, Bertotti A, Comoglio PM. MET signalling: principles and functions in development, organ regeneration and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010;11(12):834-48.
 - 32) Xu H, Stabile LP, Gubish CT, Gooding WE, Grandis JR, Siegfried JM. Dual blockade of EGFR and c-Met abrogates redundant signaling and proliferation in head and neck carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 2011;17(13):4425-38.
 - 33) Knowles LM, Stabile LP, Egloff AM, Rothstein ME, Thomas SM, Gubish CT, et al. HGF and c-Met participate in paracrine tumorigenic pathways in head and neck squamous cell cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(11):3740-50.
 - 34) Schmitz S, Kaminsky-Forreth MC, Henry S, Zanetta S, Geoffrois L, Bompas E, et al. Phase II study of figitumumab in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: clinical activity and molecular response (GORTEC 2008-02). *Ann Oncol* 2012;23(8):2153-61.
 - 35) Seiwert TY, Haraf DJ, Cohen EE, Stenson K, Witt ME, Dekker A, et al. Phase I study of bevacizumab added to fluorouracil- and hydroxyurea-based concomitant chemoradiotherapy for poor-prognosis head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1732-41.
 - 36) 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.
 - 37) 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.
 - 38) Machiels JP, Henry S, Zanetta S, Kaminsky MC, Michoux N, Rommel D, et al. Phase II study of sunitinib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: GORTEC 2006-01. *J Clin Oncol* 2010;28(1):21-8.
 - 39) Williamson SK, Moon J, Huang CH, Guaglianone PP, LeBlanc M, Wolf GT, et al. Phase II evaluation of sorafenib in advanced and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Southwest Oncology Group Study S0420. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3330-5.
 - 40) Sano D, Matsumoto F, Valdecana DR, Zhao M, Molkenhine DP, Takahashi Y, et al. Vandetanib restores head and neck squamous cell carcinoma cells' sensitivity to cisplatin and radiation in vivo and in vitro. *Clin Cancer Res* 2011;17(7):1815-27.
 - 41) Cassell A, Freilino ML, Lee J, Barr S, Wang L, Panahandeh MC, et al. Targeting TORC1/2 enhances sensitivity to EGFR inhibitors in head and neck cancer preclinical models. *Neoplasia* 2012;14(11): 1005-14.
 - 42) 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.
 - 43) Sen M, Joyce S, Panahandeh M, Li C, Thomas SM, Maxwell J, et al.

- Targeting Stat3 abrogates EGFR inhibitor resistance in cancer. Clin Cancer Res 2012;18(18):4986-96.
- 44) Raju U, Riesterer O, Wang ZQ, Molkentine DP, Molkentine JM, Johnson FM, et al. Dasatinib, a multi-kinase inhibitor increased radiation sensitivity by interfering with nuclear localization of epidermal growth factor receptor and by blocking DNA repair pathways. Radiother Oncol 2012;105(2):241-9.
- 45) Brooks HD, Glisson BS, Bekele BN, Johnson FM, Ginsberg LE, El-Naggar A, et al. Phase 2 study of dasatinib in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma. Cancer 2011;117(10):2112-9.
- 46) Lin YC, Wu MH, Wei TT, Chuang SH, Chen KF, Cheng AL, et al. Degradation of epidermal growth factor receptor mediates dasatinib-induced apoptosis in head and neck squamous cell carcinoma cells. Neoplasia 2012;14(6):463-75.
- 47) Chung CH, Aulino J, Muldowney NJ, Hatakeyama H, Baumann J, Burkey B, et al. Nuclear factor-kappa B pathway and response in a phase II trial of bortezomib and docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Ann Oncol 2010;21(4):864-70.
- 48) Argiris A, Duffy AG, Kummar S, Simone NL, Arai Y, Kim SW, et al. Early tumor progression associated with enhanced EGFR signaling with bortezomib, cetuximab, and radiotherapy for head and neck cancer. Clin Cancer Res 2011;17(17):5755-64.
- 49) Gilbert J, Lee JW, Argiris A, Haigentz M Jr, Feldman LE, Jang M, et al. Phase II 2-arm trial of the proteasome inhibitor, PS-341 (bortezomib) in combination with irinotecan or PS-341 alone followed by the addition of irinotecan at time of progression in patients with locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (E1304): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. Head Neck 2013;35(7):942-8.
- 50) Rikiishi H, Shinohara F, Sato T, Sato Y, Suzuki M, Echigo S. Chemosensitization of oral squamous cell carcinoma cells to cisplatin by histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid. Int J Oncol 2007;30(5):1181-8.
- 51) Okui T, Shimo T, Hassan NM, Fukazawa T, Kurio N, Takaoka M, et al. Antitumor effect of novel HSP90 inhibitor NVP-AUY922 against oral squamous cell carcinoma. Anticancer Res 2011;31(4):1197-204.
- 52) Lin JT, Chen MK, Yeh KT, Chang CS, Chang TH, Lin CY, et al. Association of high levels of Jagged-1 and Notch-1 expression with poor prognosis in head and neck cancer. Ann Surg Oncol 2010;17(11):2976-83.
- 53) Gu F, Ma Y, Zhang Z, Zhao J, Kobayashi H, Zhang L, et al. Expression of Stat3 and Notch1 is associated with cisplatin resistance in head and neck squamous cell carcinoma. Oncol Rep 2010;23(3):671-6.
- 54) Machiels JP, Schmitz S. Biologically based treatment in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Ann Oncol 2012;23(suppl 9):ix42-3.
- 55) Burtneis B, Bauman JE, Galloway T. Novel targets in HPV-negative head and neck cancer: overcoming resistance to EGFR inhibition. Lancet Oncol 2013;14(8):e302-9.
- 56) Martini M, Vecchione L, Siena S, Tejpar S, Bardelli A. Targeted therapies: how personal should we go? Nat Rev Clin Oncol 2011;9(2):87-97.
- 57) Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. N Engl J Med 2012;366(10):883-92.

정답 및 해설

답 ② (편두통성 어지럼)

해설 본 문제는 편두통성 어지럼을 진료하는 이비인후과 의사에게 편두통에 대한 기본적 이해와 지식을 고취시키기 위한 것이다. 어지럼과 두통은 각각 매우 흔한 증상일 뿐만 아니라 두 증상이 동시에 발생하는 경우도 자주 접하게 된다. 미국에서는 여성의 18%, 남성의 6%가 편두통을 앓고 있다. 유병률은 35세경 가장 높으며 30%의 여성이 편두통을 가지고 있다. 증상은 전조가 없는 편두통이 80%를 차지하며 전조를 동반하는 편두통이 20%이며 모두 어지럼을 동반할 수 있다. 오심, 구토 및 움직임에 예민한 증상을 동반할 수 있으며 광과민이 흔히 동반되며, 고성과민반응도 약 반수에서 관찰된다. 급성어지럼을 보이는 편두통 환자의 진찰시 발생하는 안진은 말초성 및 중추성 특성을 포함하여 다양하게 나타난다. Bickerstaff's syndrome(1961)이라고도 알려진 기저동맥 편두통(2013년에 개정된 ICHD-IIIβ 분류기준상 명칭변경됨)은 현훈감, 이명, 청력저하, 운동실조, 구음장애, 양측성 시야장애, 복시, 양측성 감각 이상 및 무력감, 의식저하 중 두 가지 이상의 증상을 동반하며 이후 박동성 두통이 발생한다. 편두통과 연관된 어지럼의 치료는 두통의 조절과 유사하며 재발을 예방하는 것이 중요하므로 유발인자 제거 및 예방적 약물치료가 활용된다. 초콜릿, 치즈, 술, MSG 등이 포함된 음식을 피하며, 식이습관을 개선한 지 1개월 후에도 증상이 조절되지 않으면 verapamil이나 propranolol 같은 약효가 오래 지속되는 베타차단제, 또는 성별이나 상황에 따라서 삼환계항우울제 등을 사용할 수 있다.