진행성 직결장암에서의 면역관문억제제의 효과

천재경

차의과학대학교 의학전문대학원 분당차병원 혈액종양내과

Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Colorectal Cancer

Jaekyung Cheon

Department of Medical Oncology, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Seongnam, Korea

Received October 21, 2021, Revised November 21, 2021, Accepted November 22, 2021

Corresponding author: Jaekyung Cheon, E-mail: cheonjk0526@chamc.co.kr, <https://orcid.org/0000-0001-8439-1739>

직결장암은 전 세계적으로 세 번째로 흔한 암종이며, 암 중 관련한 사망 원인으로는 두 번째를 차지한다[1]. 전이되거나 재발한 진행성 직결장암에서는 고식적 항암치료가 치료의 근간이 된다. 세포독성 항암제로는 fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin (FOLFOX) 혹은 fluorouracil + leucovorin + irinotecan (FOLFIRI) 요법, capecitabine + oxaliplatin, capecitabine 단독 요법 등, fluorouracil 계열의 항암제가 주로 쓰인다. 표적 치료제의 발전으로, vascular endothelial growth factor (VEGF)를 억제하는 bevacizumab, ramucirumab, aflibercept 그리고 epidermal growth factor receptor (EGFR)를 억제하는 cetuximab을 추가하여 투여할 경우 세포독성 항암제만 투여했을 때보다 반응을 및 생존기간의 향상을 보여주어 특별한 금기가 없는 한 진행성 직결장암에서는 세포독성 항암제와 표적항암제를 병합하여 투여하는 것이 현재의 표준치료이다. 그러나, 진행성 직결장암 환자의 예후는 여전히 불량하며 새로운 치료제의 개발이 시급하다.

최근에는 면역관문억제제가 여러 암종, 예를 들어 비소세포폐암, 흑색종, 간세포암종, 위암 등에서 생존기간의 연장을 보고하였다. 암세포는 다양한 기전을 통하여 체내의 면역 감시를 회피하면서 증식하며, 그 기전들 중에는 면역관문을 활성화시켜 종양에 대한 면역반응을 억제하

는 것도 포함된다. 이러한 면역관문을 억제할 경우 다시 면역반응을 증강시켜 암세포를 사멸시킬 수 있게 되는데, 주로 암 치료에 이용되는 면역 관문에는 programmed cell death protein 1 (PD-1), programmed cell death-ligand 1 (PD-L1), cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4 (CTLA-4)가 있다. PD-1 혹은 PD-L1 억제제는, 암세포의 PD-L1과 T cell의 PD-1 결합을 저해하여 T 세포가 암세포를 발견하여 사멸시키도록 하며, PD-1 억제제로는 pembrolizumab, nivolumab, PD-L1 억제제로는 atezolizumab, durvalumab이 있다. CTLA-4 억제제인 ipilimumab의 경우에는 대식세포의 CD80/CD86과 T 세포의 CTLA-4 간의 결합을 저해하여 T 세포를 활성화시켜 암세포를 사멸시킨다.

그러나, 이러한 면역관문억제제는 모든 환자에서 효과가 있는 것은 아니며, 종양조직에서 microsatellite instability (MSI)-high 혹은 deficient-mismatch repair (dMMR)인, 또는 tumor mutation burden (TMB)-high를 보이는 환자에서 효과가 나타난다고 알려져 있다 [2]. MMR 단백질은 DNA 복제과정에서 DNA strand 간의 base 짝이 안 맞을 경우, 인식하고 교정하는 역할을 하는데, 이 MMR을 담당하는 유전자 이상이 생길 경우 (dMMR), 체세포 돌연변이가 더 많이 발생하고, 종양 항원 발현이 많아져 면역반응을 활발히 유도할 수 있다. 현

미부수체(microsatellite)는 유전체 전체에 걸쳐 1-10개의 짧은 DNA 서열이 반복되어 있는 것을 말하는데, 현미부수체에 일어난 돌연변이가 MMR 유전자 결함 때문에 복구되지 않으면 DNA 서열 반복 횟수에 변화가 생기고 (MSI-high), 그 길이가 정상 세포와는 다르게 되어 이 또한 면역반응을 활발히 일으킬 수 있게 된다. 종양세포 내의 유전자 돌연변이 수가 많을 경우(유전자 1 megabase 당 10 mutation 이상, TMB-high) 역시 면역반응을 잘 일으킬 수 있다고 알려져 있다.

최근 진행성 직결장암에서도 면역관문억제제의 효과를 증명한 임상시험 결과가 있어 본고에서 소개하고자 한다. 가장 먼저 직결장암에서 면역관문억제제의 효과를 보고한 연구는 KEYNOTE-016 연구이다(Table 1). KEYNOTE-016 연구는 다기관 2상 연구자 주도 임상시험으로서 전이성 직결장암 외의 다양한 고형암 환자를 대상으로 진행되었으며, 이 중에서 dMMR 전이성 직결장암 환자 11명, mismatch repair-proficient (pMMR) 전이성 직결장암 환자 21명, 그리고 dMMR인 여러 종류의 고형암 환자 9명을 대상으로 pembrolizumab 10 mg/kg를 2주마다 투여한 결과가 2015년에 발표되었다[2]. 본 연구에서 반응 평가가 진행된 환자들 중에서, MSI-high였던 직결장암 환자에서는 반응률 40% (4/10), microsatellite stable (MSS)였던 직결장암 환자 18명에서는 반응률 0% (0/18)로 유의한 차이를 보였다. MSI-high 환자들에서는 무진행 생존기간 및 전체 생존기간이 중앙값에 도달하지 않아 장기적으로 생존하였음을 유추해볼 수 있으며, MSS 환자군에서 무진행 생존기간 및 전체 생존기간이 2.2개월, 5.0개월이었다. 이 KEYNOTE-016 연구에

서는, MSI-high인 전이성 직결장암 환자에서 pembrolizumab 치료가 효과적이었다는 희망적인 결과를 보여주었다.

이후 진행된 KEYNOTE-164 연구 결과 또한 pembrolizumab의 효과를 다시금 증명하였다. 124명의 기존에 항암치료를 받은 적이 있는 MSI-high 혹은 dMMR인 전이성 직결장암 환자를 대상으로 pembrolizumab 단독 치료를 진행하였다. 이 연구에서, 기존 2가지 이상의 항암치료를 받은 환자들을 대상으로 한 cohort A에서는 반응률 33%, 무진행 생존기간 2.3개월 및 전체 생존기간 31.4개월이었다. 기존 1가지 이상의 항암치료를 받은 환자들에서는(cohort B) 반응률 33%, 무진행 생존기간은 4.1개월이었고 전체 생존기간은 아직 중앙값에 도달하지 않았다[3]. 이 KEYNOTE-164 연구에서 pembrolizumab은, 1가지 혹은 2가지 기존 항암치료를 실패한 MSI-high 혹은 dMMR인 전이성 직결장암 환자군에서 30% 이상의 반응률과 장기 생존을 보고하여 고무적인 결과를 보여주었다.

또 다른 PD-1 inhibitor인 nivolumab 또한 pembrolizumab과 마찬가지로 고무적인 결과를 보여주었다. CheckMate 142 연구는 기존 항암치료력이 있는 MSI-high 혹은 dMMR이었던 전이성 직결장암 환자들을 대상으로 하였으며, nivolumab 단독치료는 반응률 31%, 무진행 생존기간 14.3개월, 전체 생존기간은 중앙값에 도달하지 않았다[4]. 이 연구에서 nivolumab + ipilimumab 병합치료는 기존 치료력이 있는 환자에서는 반응률 55%였고 기존 치료력이 없었던 초치료 환자에서는 69%의 반응률을 기록했으며, nivolumab + ipilimumab 군 전체

Table 1. Clinical Trial Data of Immune Checkpoint Inhibitors in Microsatellite Instability-high or Deficient Mismatch Repair Metastatic Colorectal Cancer

Name of trial	Agent(s)	Phase	Prior treatment	No. of patients	Objective response rate	Median PFS	Median OS
KEYNOTE-016	Pembrolizumab	2	≥ 2	11	40%	N-R	N-R
KEYNOTE-164	Pembrolizumab	2	≥ 2 (Cohort A)	61	33%	2.3 months	31.4 months
			≥ 1 (Cohort B)	63	33%	4.1 months	N-R
CheckMate 142	Nivolumab	2	≥ 1	74	31%	14.3 months	N-R
	Nivolumab + Ipilimumab	2	≥ 1	119	55%	N-R	N-R
	Nivolumab + Ipilimumab	2	-	45	69%	N-R	N-R
KEYNOTE-177	Pembrolizumab	3	-	153 (vs. 154: MSS or proficient MMR)	43.8% (33.1%)	16.5 months (8.2 months)	Not reported (Not reported)

PFS, progression-free survival; OS, overall survival; N-R, not reached; MSS, microsatellite stable; MMR, mismatch repair.

에서 무진행 생존기간 및 전체 생존기간은 중앙값에 도달하지 않았다[4-6]. CheckMate 142 연구에서 nivolumab 단독치료 및 nivolumab과 ipilimumab 병합치료는 기존 치료력이 없거나 기존에 항암치료를 받았던 MSI-high 혹은 dMMR이었던 전이성 직결장암 환자를 대상으로 30-69%의 높은 반응률과 장기생존을 보고하였다.

가장 최근에 연구가 진행된 것은, MSI-high 혹은 dMMR이었던 전이성 직결장암 환자를 대상으로 한 1차 치료제로서 pembrolizumab의 효과를 보여준 3상 임상시험인 KEYNOTE 177 연구이다[7]. 고식적 항암치료를 받은 적이 없는 307명의 환자들이 이 임상연구에 등록되었으며, 이 임상시험에서는 1:1 비율로 무작위 배정되어 pembrolizumab 혹은 세포독성 항암치료(5-fluorouracil 기반으로 한 항암치료 ± bevacizumab)를 받았다. 이 연구에서, 32.4개월의 추적관찰 기간 동안, pembrolizumab군은 의미 있게 향상된 생존기간을 보고하였다(무진행 생존기간, 16.5 vs. 8.2개월, hazard ratio [HR] 0.60, 95% confidence interval [CI] 0.45-0.80, $p = 0.0002$). 반응률 또한 43.8%로, 33.1%였던 세포독성 항암치료군에 비하여 향상된 결과를 보였다. 치료 관련한 3등급 이상의 부작용은 Pembrolizumab군에서 22%, 세포독성 항암치료 군에서 66%였다. Pembrolizumab군에서 주로 발생한 3등급 이상의 부작용으로는 고혈압(7%), 설사(6%), 복통(5%), 빈혈(5%), 쇠약감(4%)이었다. 면역관련 부작용은 pembrolizumab군 31%에서 발생했으며, 장염(3%), 간염(3%)이 주요 부작용이었다. 이 KEYNOTE-177 연구에 참여했던 환자를 대상으로 한 삶의 질 분석에서, pembrolizumab군에서는 삶의 질 저하까지의 시간(median time to deterioration)이 세포독성 항암치료군에 비하여 유의하게 길었고(HR 0.61, 95% CI 0.38-0.98, $p = 0.019$), 신체기능(HR 0.50, 95% CI 0.32-0.81, $p = 0.0016$), 사회적 기능(HR 0.53, 95% CI 0.32-0.87, $p = 0.0050$), 쇠약감(HR 0.48, 95% CI 0.33-0.69, $p < 0.0001$) 영역에서 유의하게 더 좋은 결과를 보였다[8].

MSI-high/dMMR인 진행성 직결장암 환자에서 면역관문억제제는 향상된 반응률과 생존기간 연장을 보여주었으며, 삶의 질에 있어서도 기존 세포독성 항암치료에 비하여 더 나은 결과를 보여주었다. 그러나, 진행성 직결장암 환자의 4% 정도만이 MSI-high/dMMR이고, 대부분의 환자는 면역관문억제제에 반응하지 않는다는 것이

현재의 한계이다. 이렇게 면역관문억제제에 반응하지 않는 환자들을 대상으로 새로운 기전의 면역관문억제제의 병합치료나, 기존 면역관문억제제와 바이러스 주입 병합치료 등 면역항암제의 효과를 높이기 위한 임상시험들이 진행되고 있다.

정리하자면, 소수의 MSI-high/dMMR 진행성 직결장암 환자에서는 면역관문억제제가 효과적이며 삶의 질에 있어서도 우월한 결과를 보고하였다. 비록 소수이지만, MSI-high/dMMR이 확인된 진행성 직결장암 환자에서는 초치료로 면역관문억제제 사용을 고려해볼 수 있겠다.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

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. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372:2509-2520.
3. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 2020;38:11-19.
4. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1182-1191.
5. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:773-779.

6. Lenz HJ, Lonardi S, Zagonel V, et al. Nivolumab (NIVO)+low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): two-year clinical update. *J Clin Oncol* 2020;38:4040.
7. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2207-2218.
8. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:665-677.