

RESEARCH UPDATE

미소위성체 불안정성 전이성 대장암에서 1차 치료로써 면역관문억제제의 효능

이종윤

동아대학교병원 소화기내과

The Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors as First-line Treatment in Microsatellite-in-stability-high Metastatic Colorectal Cancer

Jong Yoon Lee

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Dong-A University Hospital, Busan, Korea

Article: Pembrolizumab in Microsatellite-instability-high Advanced Colorectal Cancer (N Engl J Med 2020;383:2207-2218)

요약: Programmed death 1 (PD-1) 차단제는 미소위성체불안정(microsatellite-instability-high, MSI-H) 또는 부정합교정유전자소실(mismatch repair deficiency, dMMR) 대장암의 1차 항암화학요법의 실패 이후에 2차 치료로 효과적이다. 하지만 전이성 대장암에서 1차 치료로 기존의 항암화학요법과 비교하여 PD-1 차단제의 효능은 알려져 있지 않다. 저자들은 이전에 치료를 받지 않은 전이성 미소위성체 불안정성-부정합교정유전자소실(MSI-H-dMMR) 대장암 환자 307명을 무작위로 1:1 비율로 배정하고 3주마다 200 mg의 용량으로 PD-1 차단제인 pembrolizumab을 투여 받은 군, 그리고 2주마다 항암화학요법(bevacizumab 또는 cetuximab을 포함하거나 포함하지 않는 5-fluorouracil 기반 요법)을 투여 받은 군으로 나누어 비교하였다. 32.4개월(범위 24.0-48.3)의 평균 추적 관찰 후 pembrolizumab은 무진행 생존(progression-free survival, 16.5개월 vs. 8.2개월) 측면에서 항암화학요법보다 우수하였다(위험비 0.60; 95% 신뢰 구간 0.45-0.80; $p=0.0002$). 데이터 마감일 기준으로 pembrolizumab군 56명과 항암화학요법군 69명이 사망하였다. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

1.1로 평가한 전체 반응(완전 또는 부분 반응)은 pembrolizumab군 환자 43.8%, 항암화학요법군 33.1%에서 관찰되었다. 전체 반응을 보인 환자 중 항암화학요법군의 35%에 비해 pembrolizumab군의 83%가 24개월 동안 지속적인 반응을 보였다. 치료 관련 이상 반응 중 colitis는 7%, hepatitis는 3%로 pembrolizumab군에서만 보고되었지만 3등급 이상의 모든 치료 관련 이상 반응을 확인하였을 때, pembrolizumab군은 22%에서 발생한 것에 비하여 항암화학요법군에서는 사망한 환자를 포함하여 66%가 발생하였다. 결론적으로 pembrolizumab은 MSI-H-dMMR 전이성 대장암에 대한 1차 요법으로 투여되었을 때, 기존의 항암화학요법보다 무진행 생존을 연장시켰고, 치료 관련 부작용은 줄였다. 이에 저자들은 pembrolizumab이 MSI-H-dMMR 전이성 대장암에 대한 1차 요법으로 고려되어야 한다고 주장하였다.¹

해설: 대장암의 알려진 암화 경로로는 염색체 불안정성(chromosomal instability), CpG island methylator phenotype, 미소위성체 불안정성 등이 있지만 1차 치료는 경로와

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이종윤, 부산시 서구 대신공원로 26, 동아대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Jong Yoon Lee, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Dong-A University Hospital, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea. Tel: +82-51-240-5042, Fax: +82-51-242-5852, E-mail: ljyhateo@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6542-8062>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

무관하게 동일한 치료가 제시되고 있다. 절제가 불가능한 전이성 대장암의 치료로는 FOLFOX (oxaliplatin+5-FU/leucovorin)와 FOLFIRI (irinotecan+5-FU/LV) 요법을 기반으로 vascular endothelial growth factor의 표적 치료제인 bevacizumab이나 epidermal growth factor receptor의 표적 치료제인 cetuximab을 병합하는 항암화학요법이 1차 치료로 확립되어 있다.² 미소위성체 불안정성이란 부정합교정유전자의 미소위성체에 삽입, 탈락과 같은 체성 돌연변이가 일어나 DNA의 길이가 달라지는 것으로,³ 이러한 경로에 의해 발생하는 대장암에서는 다른 대장암에 비하여 기존의 항암화학요법에 효과적이지 않다는 연구들이 있다.^{4,5}

암세포는 T세포의 공격을 피하는 여러가지 면역관문(immune checkpoint)을 형성할 수 있다. Programmed death-ligand 1 (PD-L1), cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), PD-1과 같은 면역관문 단백질을 이용하는데, 면역관문억제제는 면역관문을 억제하는 단클론항체들을 이용하여 T 세포의 기능을 유지시켜 면역 세포가 암세포를 공격하도록 한다. 대표적인 면역관문억제제인 pembrolizumab이 2014년 전이성 흑색종의 치료로 Food and Drug Administration으로부터 처음 승인된 후 여러 면역관문억제제들의 개발과 적응증의 확대는 암 치료법의 패러다임을 바꾼 것으로 평가받고 있다. MSI-H-dMMR 전이성 대장암에서는 2차 치료로 pembrolizumab이 2017년 Food and Drug Administration으로부터 승인되었고 매우 효과적이라는 연구들이 제시되었다.^{6,7} 하지만 전이성 흑색종, 비소세포암 등에 이미 면역관문억제제가 1차 치료로 확립된 것과는 달리 대장암에서는 1차 치료로 아직 그 유용성이 확립된 바가 없었다. 이 연구는 MSI-H-dMMR 전이성 대장암의 1차 치료로 PD-1 차단제인 pembrolizumab이 기존 항암화학요법보다 무진행 생존 기간을 증가시키고 높은 안정성을 보여주었다는 점에서 기존 항암화학요법에 상대적

으로 효과적이지 않은 MSI-H-dMMR 대장암에서 pembrolizumab이 1차 치료의 가능성을 확인한 것으로 그 의의가 있다고 할 수 있다. 이 연구는 2차 중간 분석으로 추후 최종 분석 결과를 기대하게 하며, 다른 후속 연구들로 PD-1 차단제 뿐만 아니라 PD-L1 차단제, CTLA-4 차단제 등 면역관문억제제의 병용요법에 관한 연구들도 진행되고 있어 향후 대장암 치료에 있어 면역관문억제제의 역할을 주목해야 할 것이다.

REFERENCES

1. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020; 383:2207-2218.
2. NCCN clinical practice guidelines in oncology. [Internet]. Pennsylvania (IL): National Comprehensive Cancer Network; 2021 [cited 2021 Jan 21]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
3. de la Chapelle A. Microsatellite instability. *N Engl J Med* 2003; 349:209-210.
4. Taugeron D, Sueur B, Zaanan A, et al. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: an AGEO retrospective multicenter study. *Int J Cancer* 2020;147:285-296.
5. Innocenti F, Ou FS, Qu X, et al. Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome. *J Clin Oncol* 2019;37:1217-1227.
6. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
7. 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.