



진행성 위암에 대한 면역 요법의 최신 지견

손병석

인제대학교 의과대학 상계백병원 혈액종양내과

Recent Progress in Immunotherapy for Advanced Gastric Cancer

Byeong Seok Sohn

Division of Hemato-oncology, Department of Internal Medicine, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Received May 2, 2022
Revised May 17, 2022
Accepted May 18, 2022

Corresponding author:
Byeong Seok Sohn
E-mail: imbs@paik.ac.kr
<https://orcid.org/0000-0002-6294-9591>

Immune checkpoint inhibition has been established as a new treatment option for various types of carcinoma, and many clinical trials are being actively conducted as a treatment for advanced or metastatic gastric cancer, either as a monotherapy with an immune checkpoint inhibitor or as a combination therapy with standard chemotherapy. In the CheckMate-649 clinical trial to confirm the efficacy of the combination of nivolumab and chemotherapy (FP) in advanced gastric cancer and gastroesophageal junction cancer, nivolumab group showed improvement in overall survival in programmed death ligand 1-positive cancer patients compared with placebo group. Also, the combination therapy of pembrolizumab, trastuzumab and chemotherapy (FP) in first-line treatment was tested through the KEYNOTE-811 trial. The pembrolizumab group showed 22.7% of improvement in objective response rate compared with placebo group. Accordingly, the combination of nivolumab/pembrolizumab with standard chemotherapy was approved for the first-line treatment. In KEYNOTE-059 trials for patients with progressive disease after at least two lines of chemotherapy, pembrolizumab monotherapy showed improvement in objective response rate and overall survival, and the use of pembrolizumab was approved for the third-line or more treatment. In this article, we review the result of clinical trials related to immune checkpoint inhibitors that have been recently introduced in the treatment of gastric cancer.

Key Words: Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitor; Gastric cancer, biomarker; Programmed cell death 1; Programmed cell death ligand 1

INTRODUCTION

위암은 서구에서는 발생률에서는 5번째, 그리고 사망률로는 4번째에 해당하는 악성질환으로, 2019년 국가암등록통계 자료에 따르면 국내에서는 위암은 남녀를 합쳐 총 29,493건 발생하여 전체 암발생자수의 11.6%를 차지함으로써 발생률에서는 3번째, 그리고 암에 의한 사망 원인으로는 4번째에 해당하는 질환이다.

면역관문억제제는 전통적인 세포독성 항암화학제제를 기반으로 한 기존의 위암치료 방침에 빠르게 새로운 치료로 추가되고 있으며, 위암에서 유효성을 입증한 니볼루맙과 펌브롤리주맙 제제는 기존 항암화학요법과 병용 또는 단독요법으로 미국과 유럽에서 진행성 및 전이성 위암의 1차 항암치료와 3차 항암치료에 승인을 받았다. 국내에서는 펌브롤리주맙의 경우 이전 치료를 받은 후 진행하였고 대체 치료 옵션이 없는 고빈도-현미부수체 불안정



성(microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(mismatch repair deficient, dMMR)을 나타내는 진행성, 전이성 위암에 단독요법으로 사용 허가되어 있고, 니볼루맵은 진행성 또는 전이성 위선암, 위식도 접합부 선암의 1차 항암치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법으로 허가되어 있으며, 또한 이전 두 가지 이상의 항암화학요법 후에도 재발하거나 진행된 위선암 또는 위식도 접합부 선암의 치료에 단독요법으로 사용 허가되어 있다.

면역관문억제제가 작용하는 종양세포 및 면역세포의 표적 수용체로는 programmed cell death 1 (PD-1), programmed cell death ligand 1 (PD-L1), cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) 등이 있다(Fig. 1). 작용하는 표적 수용체에 따라 면역관문억제제를 분류하여 보면 면역세포(T-세포)의 표적 수용체인 PD-1에 작용하는 항-PD-1 항체(anti-PD-1 antibody)로 니볼루맵(nivolumab), 펌브롤리주맵(pembrolizumab), 도스타리맵(dostarlimab), 신틸리맵(sintilimab), 티스렐리주맵(tislelizumab), 레티판리맵(retifanlimab), 그리고 LAG-3와 PD-1을 동시에 표적으로 하는 테보텔리맵(tebotelimab)이 있고, 종양세포 또는 항원제시세포의 표적 수용체인 PD-L1에 작용하는 항-PD-L1 항체(anti-PD-L1 antibody)로는 아테졸리주맵(atezolizumab), 아

벨루맵(avelumab), 그리고 더발루맵(durvalumab)이 있다. T-세포의 또 다른 표적 수용체인 CTLA-4에 작용하는 항-CTLA-4 항체(anti-CTLA-4 antibody)로는 이필리무맵(ipilimumab)이 있다(Table 1).

진행성 또는 전이성 위암 환자에서는 human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 과발현이 15-20% 정도의 환자에서 관찰이 된다. HER2 양성 종양을 가진 환자에서는 1차 치료에서부터 HER2 수용체 신호를 봉쇄하기 위해 표적치료제인 트라스투주맵(trastuzumab)을 병용하는 것이 현재 표준치료로 정립되어 있다. 따라서, 전체 위암 환자를 대상으로 하는 임상 시험 이외에도 몇몇 2, 3상 임상시험에서는 HER2 양성 환자를 대상으로 하여 1차 치료에서 펌브롤리주맵, 니볼루맵, 그리고 이필리무맵 등을 트라스투맵과 항암화학제제와 병용하는 것에 대한 연구와 이후 후속 치료에 대한 연구가 현재 진행 중이다. 또한, 많은 수의 위암 환자가 1차 치료 이후 질병 진행을 경험하게 됨에 따라 2, 3차 이상의 치료에서 면역관문억제제의 역할에 대해서도 연구가 진행되고 있다.

이 종설에서는 현재까지 위암에서 진행되었거나 진행 중인 임상시험 중 3상 시험에 대해 주로 고찰하여 보고(Table 2), 임상에 면역관문억제제가 도입됨에 따라 변화될 환자치료 방침에 대해 미리 알아보고자 한다.

MAIN SUBJECTS

절제 가능한 위암에서 수술 전후의 면역관문억제

국내 위암의 5년 생존율(2015-2019년)은 75.8%이며, 다른 국가와의 비교를 위해 2010-2014년 자료를 비교하더라도 우리나라의 위암 5년 생존율은 68.9%로 미국과 영국의 각각 33.1%와 20.7%에 비해 높다. 이는 국가 간 압조

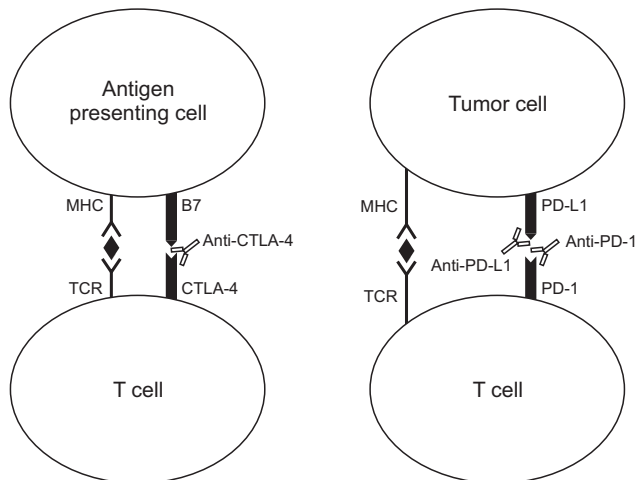


Fig. 1. Immune checkpoint inhibitors, anti-CTLA-4, anti-PD-1, and anti-PD-L1 inhibit the CTLA-4/B7 and PD-1/PD-L1 interactions, which block inhibitory signal to T-cell and restore T-cell anti-tumor activity. CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; MHC, major histocompatibility complex; PD-1, programmed cell death 1; PD-L1, programmed cell death ligand 1; TCR, T cell receptor.

Table 1. Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric Cancer

Target	Drugs
PD-1	Nivolumab, pembrolizumab, dostarlimab, sintilimab, tislelizumab, retifanlimab, tebotelimab*
PD-L1	Atezolizumab, avelumab, durvalumab
CTLA-4	Ipilimumab

CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; PD-1, programmed cell death 1; PD-L1, programmed cell death ligand 1. *Bispecific antibody independently blocks both PD-1 and LAG-3 checkpoint molecules.

Table 2. Clinical Trials of Immune Checkpoint Inhibitors for Gastric Cancer

Trial	Agents	Phase	Line	Experimental arm	Control arm
KEYNOTE-585	Pembrolizumab	III	Perioperative	Pembrolizumab + XP/FP//FLOT	XP/FP/FLOT
MATTERHORN	Durvalumab	III	Adjuvant	Durvalumab + FLOT	FLOT
CheckMate-649	Nivolumab	III	1st	Nivolumab + XELOX/FOLFOX	XELOX/FOLOX
ATTRACTION-04	Nivolumab	III	1st	Nivolumab + XELOX/SOX	XELOX/SOX
JAVELIN Gastric 100	Avelumab	III	1st	Avelumab	XELOX/FOLFOX/ BSC
ORIENT-16	Sintilimab	III	1st	Sintilimab + CapeOX	CapeOX
RATIONALE-305	Tislelizumab	III	1st	Tislelizumab + CapeOX/FP	CapeOX/FP
KEYNOTE-811	Pembrolizumab	III	1st	Pembrolizumab + Trastuzumab + XELOX/FP	Trastuzumab + XELOX/FP
INTEGA	Nivolumab + Ipilimumab	II	1st	Trastuzumab + Nivolumab + Ipilimumab Trastuzumab + Nivolomab + FOLFOX	-
MAHOGANY	Margetuximab	III	1st	Margetuximab + Retifanlimab Margetuximab + Retifanlimab + XELOX/mFOLFOX6 Margetuximab + Tebotelimab + XELOX/mFOLFOX6 Margetuximab + XELOX/mFOLFOX6	Trastuzumab + XELOX/ mFOLFOX6
KEYNOTE-061	Pembrolizumab	III	2nd	Pembrolizumab	Paclitaxel
ATTRACTION-02	Nivolumab	III	3rd or later	Nivolumab	Placebo
JAVELIN Gastric 300	Avelumab	III	3rd	Avelumab	Irinotecan/Paclitaxel/ BCS

BCS, best supportive care; CapeOX, capecitabine + oxaliplatin; FLOT, 5-FU + leucovorin + oxaliplatin + docetaxel; FOLFOX, 5-FU + leucovorin + oxaliplatin; FP, 5-FU + cisplatin; mFOLFOX6, 5-FU + leucovorin + oxaliplatin; SOX, S-1(Tegafur/gimeracil/oteracil potassium) + oxaliplatin; XELOX, capecitabine + oxaliplatin; XP, capecitabine + cisplatin.

직형, 발생 위치 등 종양의 생물학적인 면의 차이에 의한 것도 있지만, 국가검진 등에서 발견되는 조기위암 비율이 우리나라에서 상대적으로 높은 것도 한 이유가 될 수 있다. 근치적 수술 이후 진행성 위암에 대해서는 재발 방지를 위해 보조항암치료를 하는 것이 일반적이며 이러한 보조 치료로써 면역관문억제제의 역할에 대해 연구가 진행 중이다.

수술 후 보조치료를 대해 연구하고 있는 3상 임상시험을 살펴보면 KEYNOTE-585 임상시험과 MATTEHORN 임상시험이 있는데, KEYNOTE-585 임상시험에서는 기존의 보조항암화학요법(FP 또는 XP)만을 받는 환자군과 보조항암화학치료에 펌브롤리주맵을 병용하는 환자군을 비교함으로써 펌브롤리주맵이 보조치료를 병용됨에 따라 얻는 추가적인 이점을 확인할 예정이다[1]. MATTEHORN 임상시험에서는 더발루맵과 기존 보조항암화학요법의 병용 효과를 확인하기 위한 임상시험으로 수술 후 보조치료로 FLOT 요법(FLOT: 5-fluorouracil, folinic acid, oxaliplatin, docetaxel)만을 받는 환자군과 더발루맵 + FLOT 요법의 병용요법을 받는 환자군의 치료 성적을 비교할 예정이다[2].

이외 진행 중인 2상 시험으로는 수술 후 FLOT 요법과 아테졸리주맵을 병용하는 용법의 효과를 확인하기 위한 DANTE 임상시험이 있으며[3], 국소진행성 위암에 대해 선행항암화학요법으로 FLOT 요법을 시행하고, 수술 후 재발 고위험군 환자를 선정하여 선행항암요법과 동일한 FLOT 요법을 보조항암화학요법으로 받는 군과 니볼루맵 + 이필리무맵 이중면역관문억제제를 보조항암화학요법으로 받는 군을 비교하기 위한 VESTIGE 임상시험이 있다[4].

정리하면 수술 전후 선행항암화학치료와 보조항암화학치료에서는 현재 펌브롤리주맵, 더발루맵, 그리고 아테졸리주맵이 기존 항암화학치료와 병용요법으로 임상시험 중이며, 니볼루맵 + 이필리무맵의 이중 면역관문억제제 조합도 보조항암치료로 연구되고 있다. 그러나 아직까지는 위암에서 수술 전후의 보조치료로써 면역관문치료는 임상시험 단계에 머물러 있다.

수술불가 진행성, 전이성 위암환자에서 면역관문억제

1차 항암치료

기존 항암요법제제와 병용요법

CheckMate-649 임상시험에서 니볼루맙 + 이필리루맙 대 니볼루맙 + 항암화학요법(FOLFOX/XELOX) 대 항암화학요법군 간의 3군을 비교하는 임상시험이 시행되었다[5]. 1,581명이 참여한 이 임상시험에서 니볼루맙 + 항암화학요법으로 치료받은 환자군과 항암화학요법만을 받은 환자군의 비교에서는 니볼루맙 + 항암화학요법군이 전체 생존기간에서 13.8개월로 항암화학요법만을 받은 환자군의 11.6개월보다 우월하였으며(hazard ratio [HR] 0.80, $p = 0.0002$), PD-L1 combined positive score (CPS) ≥ 5 를 보이는 환자집단에서는 전체 생존기간에서 14.4개월로 항암화학요법만을 받은 환자군의 11.1개월보다 우월하였다(HR 0.71, $p < 0.001$). 또한 PD-L1 CPS ≥ 5 환자집단에서 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 종양을 가진 환자에서는 전체 생존기간에서 HR 0.33 (95% confidence interval [95% CI] 0.12–0.87)을 보여 면역관문억제제와 항암화학요법의 병용에 따른 임상적 이득이 더 컸다. 항암화학요법만이 병용되지 않고 면역관문억제제로만 구성된 니볼루맙 + 이필리루맙으로 치료 받은 군은 항암화학요법군에 비해서도 전체생존기간에서 명확한 이점을 보이지 않았다[6].

아시아 환자를 대상으로 한 ATTRACTION-04 임상시험에서는 진행성 또는 재발한 위암 환자에서 니볼루맙 + 항암화학요법(SOX/CAPOX)을 위약 + 항암화학요법군과 비교하였다. 니볼루맙 + 항암화학요법의 병용요법은 무진행 생존기간이 10.45개월로 항암화학치료군의 8.34개월에 비해 우월하였으나, 전체생존기간에서는 각각 17.45개월 및 17.15개월로 통계적인 차이를 보이지 않았다[7].

이외 1차 면역관문억제제의 효능을 비교하기 위한 3상 시험으로 중국에서 진행된 ORIENT-16 임상시험과 RATIONALE-305 임상시험이 있다. ORIENT-16 임상시험에서는 진행성 위선암종 환자 650명을 대상으로 하여 항암화학요법(CapeOX)에 신틸리맙(sintilimab)을 병용함으로써 얻는 임상적 이득을 확인하였는데, 전체 환자에서 신틸리맙 + 항암화학요법을 받은 환자는 전체생존기간에서 15.2개월을 보여 항암화학요법만을 받은 군의 12.3개월에 비해 우월하였으며(HR 0.766, $p = 0.0090$),

PD-L1 CPS ≥ 5 환자집단을 대상으로 하였을 때는 전체 생존기간에서 18.4개월로 항암화학요법만을 받은 군의 12.9개월과 비교하여 생존기간에 더욱 큰 차이를 보였다(HR 0.660, $p = 0.0023$) [8]. RATIONALE-305 임상시험에서는 국소 진행된 절제불가능 또는 전이성 위암환자를 대상으로 하여 또 다른 면역 관문 억제제인 티슬리주맙(tislelizumab)의 효능에 대해 연구 중이다. 997명의 환자가 항암화학요법(CapeOx 또는 FP) + 티슬리주맙군 또는 항암화학요법 + 위약군으로 무작위 배정되어 무진행 생존기간과 전체생존기간의 차이를 비교하고 있으며 현재 임상시험의 결과를 기다리는 중이다[9].

면역관문억제제 단독요법

1차 항암치료에서 펌브롤리주맙 단독요법으로써의 효능을 확인할 수 있는 임상연구인 KEYNOTE-062 임상시험에서는 763명의 환자를 펌브롤리주맙 단독요법, 펌브롤리주맙 + 항암화학요법(FP 또는 XP) 병용요법, 그리고 항암화학 단독요법군으로 무작위 배정하였는데, 펌브롤리주맙 단독요법은 PD-L1 양성(CPS ≥ 1) 진행성 위암을 가진 환자에서 기존 항암화학요법(FP 또는 XP) 대비 전체 생존기간에서 열등하지 않았고(10.6개월 대 11.1개월, HR 0.91, 99.2% CI: 0.69–1.18, non-inferior margin = 1.2), PD-L1 CPS ≥ 10 환자에서는 전체 생존기간에서 우월함을 보였다(17.4개월 대 10.8개월, HR 0.69, 95% CI 0.49–0.97) [10].

이외 1차 항암화학치료 이후 유지요법으로써 아벨루맙의 효과를 시험한 JAVELIN gastric 100 임상 시험이 있었는데 전체 생존기간 및 반응 유지기간에서 항암치료 유지군 또는 보존적 처치군과 비교하여 아벨루맙 유지요법의 이점을 증명하지는 못하였다[11].

면역관문억제제와 HER2 표적 치료의 조합

HER2 양성 환자를 대상으로 표준항암치료인 트라스투주맙 + 항암화학요법에 면역관문억제제를 병용하는 것에 대한 연구로 KEYNOTE-811이 시행되었다[12]. KEYNOTE-811에서는 HER2 양성 환자 중 글로벌 코호트 환자를 대상으로 트라스투주맙 + 항암화학요법(FP/CAPOX)에 펌브롤리주맙의 병용에 따른 임상적 이득을 확인하였다. 모집 초기 264명의 환자를 대상으로 한 분석에서 펌브롤리주맙 + 트라스투주맙 + 항암화학요법의 병용군은 위약 + 트라스투주맙 + 항암화학요법 군과 비교

하여 객관적 반응률에서 74.4% 대 51.9%로 중양 반응률에서 22.7%의 향상을 보였다($p = 0.00006$). 완전반응률(complete response, CR), 질병조절률(disease control rate, DCR) 및 질병조절기간(duration of response, DOR)에서도 11.3% 대 3.1%, 96.2% 대 89.3% 및 10.6개월 대 9.5개월로 각각 펌브롤리주맙 병용요법군이 표준 항암화학치료군에 비해 우월함을 보였다. 이 임상시험의 결과로 트라스투주맙 + 항암화학요법의 기존 일차 표준치료에 펌브롤리주맙을 병용하는 요법이 미국에서 승인 받게 되었다.

이외 진행 중인 2상 임상시험으로 INTEGA 임상시험에서는 HER2 양성 환자에서 표준 일차항암요법인 트라스투주맙 + 항암화학요법(FOLFOX)에 니볼루맙을 병용한 니볼루맙 + 트라스투주맙 + 항암화학요법(FOLFOX)을 트라스투주맙 + 이 중 면역관문억제제(니볼루맙 + 이필리무맙) 병용과 비교 평가하고 있다. 이 연구에서는 PD-L1 CPS 발현 정도와 상관없이 트라스투주맙, 니볼루맙 및 항암화학요법의 조합이 트라스투주맙 + 니볼루맙 + 이필리무맙에 비해 전체 생존율(모든 환자: 70% 대 57%) 및 무진행 생존율(모든 환자: 10.7개월 대 3.2개월)로 우월함을 보였다[13]. 이 연구에서는 항암화학요법이 포함된 조합이 항암화학요법이 포함되지 않은 요법과 비교하여 더 우월한 치료성적을 보여주었지만, 이 결과를 검증하기 위해서는 3상 임상시험 등 추가적인 연구가 더 필요하다.

요약하면, 위 및 위식도 접합부의 선암종에 대한 1차 항암치료에서 니볼루맙(CPS ≥ 5)과 기존 항암화학제제와 병용하는 용법이 미국에서 사용 승인되어 있으며, HER2 양성 환자에서는 기존 트라스투주맙 + 항암화학요법에 펌브롤리주맙을 병용하는 용법이 사용 승인되어 있다.

2차 항암치료

1차 항암화학요법 이후 질병 진행한 PD-L1 CPS ≥ 1 환자에서 펌브롤리주맙 단독요법 대 파클리탁셀을 비교한 KEYNOTE-061 임상시험에서는 전체 생존기간에서 9.1개월 대 8.3개월, 그리고 무진행 생존기간에서 1.5개월 대 4.1개월로 기존 파클리탁셀 항암화학치료에 비해 생존기간의 향상을 보이지는 못하였다. 또한, 생존곡선에서 두 군이 교차하는 양상으로 펌브롤리주맙군에서 파클리탁셀군에 비해 조기 사망이 더 많은 양상이 관찰되었다. 이 연구에서도 펌브롤리주맙군의 생존기간은 PD-L1

CPS 점수에 비례하는 경향이 있었다. PD-L1 CPS ≥ 10 환자집단에서 펌브롤리주맙군과 파클리탁셀군을 비교하면 전체 생존기간은 10.4개월 대 8.0개월로, PD-L1 CPS ≥ 1 환자군에서의 9.1개월 대 8.3개월에 비해 펌브롤리주맙 투약군이 좀더 나은 결과를 보여주었다[14].

이외 아벨루맙이 2상 임상시험인 RAP에서 기존 항암치료와 병용 요법으로 연구 중이다. 이 연구는 진행성 위암에서 표준 2차 항암화학요법 중의 하나인 라무시루맙(VEGF-표적치료제, ramucirumab)과 파클리탁셀 병용 요법에 아벨루맙을 병용함으로써 얻을 수 있는 추가적인 이점을 확인하고자 하는 임상시험으로 아직 임상시험 결과를 기다리는 중이다[15].

트라스투주맙이 포함된 선행치료에 실패한 HER2 양성 환자를 대상으로 하는 임상시험도 진행 중이다. 트라스투맙이 포함된 항암화학치료 이후 질병 진행된 환자에서 항체-약물 중합체인 trastuzumab-deruxtecan (antibody-drug conjugate, T-DXd)의 효능을 연구하는 임상시험이 있었고, 항암화학치료 단독군과 비교하여 객관적 반응률에서는 51% 대 14% ($p < 0.001$), 그리고 전체 생존기간에서는 12.5개월 대 8.4개월을 보여 치료 효과에서 우월함을 보였다(HR 0.59, $p = 0.01$). 이 임상시험의 결과를 바탕으로 미국에서는 T-DXd를 HER2를 표적으로 하는 2차 치료에 사용하는 것을 승인하였고, 최근에는 더발루맙과 T-DXd, 그리고 항암화학요법과의 비교 임상 시험으로 DESTINY-Gastric03 임상시험을 진행하고 있다. 또 다른 임상시험 중인 약제로 마게텍시맙(margetuximab)이 있다. 1/2b상 임상시험에서 펌브롤리주맙과 병용하여 객관적 반응률 18.48%, 질병 조절율 53%, 무진행 생존기간 2.73개월, 그리고 전체 생존기간 12.48개월을 보였으며, 최근 레티판리맙 또는 테보텔리맙 및 항암화학요법과의 병용에 대해 2/3상 시험에서 효능을 확인 중이다[16,17].

3차 이상의 항암치료

1차와 2차 항암치료에 실패한 위암 환자의 치료에 대한 니볼루맙의 효능 평가를 위해 ATTRACTION-02 임상시험에서 493명의 환자를 대상으로 연구가 진행되었다. 니볼루맙으로 치료받은 환자군의 전체 생존기간은 5.26개월로 위약군의 4.14개월에 비해 향상된 결과를 보여 주었고 ($p < 0.001$), 1년 생존율에서도 니볼루맙 치료군의 1년 생존율은 26.2%로 위약군의 10.9%에 비해 우월하였다[18].

펄브롤리주맵은 KEYNOTE-059에서 적어도 두 개의 항암치료 후에 질병 진행한 환자를 대상으로 연구되었다. 펄브롤리주맵은 PD-L1 양성(CPS ≥ 1) 환자에서 PD-L1 음성 환자에 비해 객관적 반응률에서는 15.5% 대 6.4%, 전체 생존기간에서는 5.8개월 대 4.6개월로 보다 향상된 결과를 보였다. 반응지속기간(DOR) 또한 PD-L1 양성 환자에서는 16.3개월로 PD-L1 음성 환자의 6.9개월에 비해 우월하였다[19]. 이 결과를 바탕으로 미국에서 3차 치료에 펄브롤리주맵 사용이 승인되었다.

JAVELIN Gastric 300 임상시험은 진행성 위암 환자를 위한 세 번째 라인 치료로서 아벨루맵 투여와 항암화학요법(의사의 선택)을 비교한 임상시험이다. 371명의 환자에서 전체 생존기간은 4.6개월 대 5.0개월(HR 1.1, $p = 0.81$)로 부작용에서 아벨루맵이 좀더 유리한 면이 있는 것 이외 다른 임상적인 이점을 증명하지는 못하였다[20].

면역관문억제제의 바이오마커

위암 치료에서 HER2 과발현이 트라스투주맵 사용의 예측 바이오마커인 것처럼 면역관문억제제에서도 바이오마커로써 PD-L1 CPS, tumor mutational burden (TMB), 그리고 MSI의 역할에 대해 연구되고 있다.

Programmed cell death ligand-1

PD-L1 발현도를 객관화하기 위해 CPS 점수를 사용하고 있다. CPS는 관찰된 양성 염색된 종양 세포 및 단핵 면역세포(림프구, 대식세포)의 개수를 종양 세포의 총 개수로 나눈 후 100을 곱한 수치로 이론적으로는 100점 이상이 가능하지만 가장 큰 점수는 100점으로 정의되어 있다. 면역요법의 효능 예측을 위한 최적의 PD-L1 CPS 점수는 아직 연구 중이고 면역관문억제제에 따라 상이하지만, 일반적으로 CPS ≥ 1 , CPS ≥ 5 , 그리고 CPS ≥ 10 이 주로 사용되고 있으며 CPS 점수가 높을수록 전체생존기간 등 면역관문치료에 더 높은 효과를 보는 경향이 있다. 니볼루맵에서는 PD-L1 양성 종양으로 CPS ≥ 5 를 기준으로 하고 있으며, 펄브롤리주맵에서는 일반적으로 CPS ≥ 1 을 PD-L1 양성 종양의 기준으로 하고 있다. 2022 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium에서 여러 바이오마커의 유용성을 비교한 연구 결과의 발표가 있었는데 CPS는 면역관문억제제의 효과를 예측하는데 MSI 다음으로 두번째 강력한 바이오마커로 제시되었다[21]. Na-

tional Comprehensive Cancer Network (NCCN) 가이드라인에서도 HER2 음성인 환자에서 1차 항암치료에서 니볼루맵 병용에 대해 CPS 점수에 따른 결정을 추천하고 있다.

현미부수체 불안정성(microsatellite instability)

진행성 위암에서도 MSI 상태가 면역관문요법에 대한 치료반응과 상관 관계가 있는 것으로 알려져 있다. 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR)을 가지고 있는 종양은 유전자 돌연변이가 지속해서 누적되고, 이것은 새로운 종양항원을 면역세포에 제시할 가능성을 높여 면역관문요법에 대한 민감도를 증가시킬 개연성이 있다. 2,545명의 위암 환자를 대상으로 한 메타분석에 따르면 항-PD-1항체 치료를 받았던 고빈도-현미부수체 불안정형 종양 환자에서는 전체 생존기간의 이득은 HR 0.34 (95% CI 0.21–0.54)인 반면, 현미부수체 안정형(microsatellite stable, MSS) 종양 환자의 경우에는 HR 0.85 (95% CI 0.71–1.00)이었다. 무진행 생존율과 종양반응 교차비(odds ratio, OR)에서도 고빈도-현미부수체 불안정형 종양 환자와 현미부수체 안정형(MSS) 종양 환자의 비교에서 각각 HR 0.57 (95% CI 0.33–0.97, $p = 0.04$) 및 OR 1.76 (95% CI 1.10–2.83, $p = 0.02$)을 보여 고빈도-현미부수체 불안정형 종양 환자에서 우월한 결과를 보였다[22]. NCCN 가이드라인에서도 2차 이상의 항암치료에서 도스타리맵 및 펄브롤리주맵 단독요법을 위암 치료로 고려할 때 MSI 상태에 따라 결정할 것을 추천하고 있다.

종양돌연변이부하(tumor mutational burden)

많은 돌연변이를 가지고 있는 종양은 많은 종양항원을 발현할 가능성이 있고 발현된 종양 신항원들은 면역세포(T-세포)의 반응성을 증가시킬 수 있다. 이러한 이유로 종양돌연변이부하(TMB)는 면역관문억제제 치료 효과에서 긍정적인 예측인자로 작용할 수 있고, 실제 높은 종양돌연변이부하(TMB-high)를 가진 종양 환자에서 면역관문억제 치료의 임상적인 이점이 더 크다는 것이 잘 알려져 있다. 일반적으로 높은 종양돌연변이부하(TMB-high)는 1메가베이스 당 검출되는 종양 돌연변이의 개수가 10개 이상인 경우로 정의한다.

KEYNOTE-158 임상시험에서 종양돌연변이부하 차이에 따른 펄브롤리주맵에 대한 치료 효과를 분석한 것이

있는데, 고도의 종양돌연변이부하(TMB-high)를 가진 환자군의 객관적 종양반응률은 29%로 종양돌연변이부하가 낮은 환자군(non-TMB-high)의 7%에 비해 높았다. 또한, 2년 무진행 생존율에서도 각각 22%와 7%로 고도의 종양돌연변이부하를 가진 군에서 우월한 결과를 보였고, 3년-전체 생존율에서도 32% 대 22%로 종양돌연변이부하에 따른 생존율의 차이가 있었다. 해당 연구에서 TMB 상태는 PD-L1 CPS 점수와 상관관계가 있지는 않았다 [23]. NCCN 가이드라인에서도 2차 이상의 항암치료에서 펌브롤리주맙 단독요법의 사용에 대해 TMB 상태에 따라 결정할 것을 추천하고 있다.

CONCLUSION

면역관문억제는 위암 치료 분야에서 빠르게 도입되고 발전하고 있는 분야로 위암 환자의 치료 성적 개선에 많은 긍정적인 변화를 가져오고 있다. 새로운 면역관문억제제가 지속적으로 임상으로 진출을 시도하고 있고, 임상에서 이미 선택 받은 면역관문억제제 들은 단독요법뿐만 아니라 기존 표준항암치료 약제들과 다양한 조합으로 다양한 치료 라인에서 2/3상 임상시험을 거치고 있다. 현재 발표를 기다리고 있는 임상시험들의 결과에 따라 기존 위암 항암치료에 면역관문억제제를 포함하여 다양한 새로운 약제가 도입될 것으로 기대할 수 있으며, 환자 중심의 정밀 의료의 관점에서는 이러한 새로운 약제와 치료가 어떤 환자에게 가장 큰 이점을 가져오는 지에 대해 충분한 이해도 필요하다. 추후 발표될 임상시험들의 새로운 결과들에 대해 면밀한 분석과 함께 위/위식도접합부의 선암종에서 면역관문요법에 의한 치료 방침의 변화에 대해 지속적인 추시가 필요하겠다.

FUNDING

None.

CONFLICTS OF INTEREST

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

REFERENCES

1. Bang YJ, Cutsem EV, Fuchs CS, et al. KEYNOTE-585: phase 3 study of chemotherapy (chemo) + pembrolizumab (pembro) vs chemo + placebo as neoadjuvant/adjvant treatment for patients (pts) with gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(15 Suppl):TPS4136.
2. Janjigian YY, Cutsem EV, Muro K, et al. MATTER-HORN: efficacy and safety of neoadjuvant-adjvant durvalumab and FLOT chemotherapy in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer- a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl):TPS4151.
3. Al-Batran SE, Lorenzen S, Thuss-Patience PC, et al. 1494P updated safety data of the DANTE trial: perioperative atezolizumab in combination with FLOT versus FLOT alone in patients with resectable esophagogastric adenocarcinoma- a randomized, open-label phase II trial of the German Gastric Group at the AIO and SAKK. *Ann Oncol* 2020;31(Suppl 4):S927-S928.
4. Smyth EC, Knodler MK, Nilsson M, et al. EORTC 1707 VESTIGE: adjuvant immunotherapy in patients with resected gastric cancer following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (ypN+ and/or R1): an open-label randomized controlled phase II study. *J Clin Oncol* 2020;38(4 Suppl):TPS467.
5. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:27-40.
6. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature* 2022;603:942-948.
7. Kang YK, Chen LT, Ryu MH, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*

- 2022;23:234-247.
8. Xu J, Jiang H, Pan Y, et al. LBA53 sintilimab plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (ORIENT-16): first results of a randomized, double-blind, phase III study. *Ann Oncol* 2021;32(Suppl 5):S1331.
 9. Xu R, Arkenau HT, Bang YJ, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line therapy in patients with locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38(4 Suppl):TPS458.
 10. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:1571-1580.
 11. Moehler M, Dvorkin M, Boku N, et al. Phase III trial of avelumab maintenance after first-line induction chemotherapy versus continuation of chemotherapy in patients with gastric cancers: results from JAVELIN gastric 100. *J Clin Oncol* 2021;39:966-977.
 12. Janjigian YY, Kawazoe A, Yanez PE, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Initial findings of the global phase 3 KEYNOTE-811 study. *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl):4013.
 13. Stein A, Paschold L, Tintelnot J, et al. LBA54- Ipilimumab or FOLFOX in combination with nivolumab and trastuzumab in previously untreated HER2 positive locally advanced or metastatic esophagogastric adenocarcinoma (EGA): results of the randomized phase II INTEGA trial (AIO STO 0217). *Ann Oncol* 2021;32(Suppl 5):S1283-S1346.
 14. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:123-133.
 15. Högner A, Breithaupt K, Stein A, et al. RAP: a phase II trial with ramucirumab, avelumab, and paclitaxel as second line treatment in gastro-esophageal adenocarcinoma of the arbeitsgemeinschaft internistische onkologie (AIO). *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl):TPS4148.
 16. Catenacci DVT, Kang YK, Park H, et al. Margetuximab plus pembrolizumab in patients with previously treated, HER2-positive gastro-oesophageal adenocarcinoma (CP-MGAH22-05): a single-arm, phase 1b-2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1066-1076.
 17. Catenacci DVT, Rosales MK, Chung HC, et al. Margetuximab (M) combined with anti-PD-1 (retifanlimab) or anti-PD-1/LAG-3 (tebotelimab) +/- chemotherapy (CTX) in first-line therapy of advanced/metastatic HER2+ gastroesophageal junction (GEJ) or gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 2021;39(3 Suppl):TPS264.
 18. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:2461-2471.
 19. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e180013. Erratum in: *JAMA Oncol* 2019;5:579.
 20. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* 2018;29:2052-2060.
 21. Yoon HH, Jin Z, Kour O, et al. Association of magnitude and consistency of PD-L1 expression and other variables associated with benefit from immune checkpoint inhibition (ICI): systematic review and meta-analysis of 14 phase 3 trials in advanced gastroesophageal cancer (GEC). *J Clin Oncol* 2022;40(4 Suppl):344.
 22. Pietrantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M, et al. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis

- of randomized clinical trials. *ESMO Open* 2021;6:100036.
23. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020; 21:1353-1365.