JDCR
Journal of Digestive Cancer Research
https://doi.org/10.52927/jdcr.2022.10.1.43
pISSN: 2950-9394 eISSN: 2950-9505
Journal of Digestive Cancer Research 2022;10(1):43-45

RESEARCH TREND

진행성 식도암 항암치료의 새로운 패러다임

조장호

가톨릭대학교 인천성모병원 혈액종양내과

A New Chemotherapy Paradigm in Advanced Esophageal Cancer

Jang Ho Cho

Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Received April 26, 2022, Accepted May 13, 2022
Corresponding author: Jang Ho Cho, E-mail: wkdgh84@catholic.ac.kr, https://orcid.org/0000-0002-3429-4321

INTRODUCTION

식도암은 전세계 암종 관련한 사망 원인으로 여섯 번째를 차지하며, 우리나라에서도 과거에 비해 향상된 치료 성적에도 불구하고, 전체 5년 생존율이 약 40%에 불과한, 매우 불량한 예후를 가지는 암종이다[1]. 진행성 식도암 환자의 항암 치료에서 단일 표준 치료로 승인된 것은 아직 없다. 1차 표준 치료로서 세포독성 항암제 중 현재까지 fluoropyrimidine과 platinum (oxaliplatin 또는 cisplatin)의 병합 요법이 진행성 혹은 전이성 식도암 환자에게서 추천되며, 이 병합 요법이 주된 치료로 자리잡은 지 약 40년이 되었다. 그동안 항암치료 성적을 향상시키기 위한 많은 노력들이 있었지만 성공하지 못하였고, 따라서 더욱더 효과적인 1차 표준 치료를 위한 충족되지 않은 부분이 남아있었다.

최근 면역관문억제제가 여러 암종에서 치료 성적의 향상을 보고하였다. 절제 불가능한, 진행성 혹은 전이성 식도암에서도 2차 치료 이상에서 면역관문억제제의 효과를 보여준 바 있다[2-4]. 두 개의 임상연구 결과 (KEYNOTE-180 [3]과 KEYNOTE-181 [4])를 바탕으로, 진행성 혹은 전이성 식도암 환자의 2차 항암치료로서 pembrolizumab 약제가 2019년에 미국 식품의약국 (Food and Drug administration, FDA) 승인을 받았다. KEYNOTE-181 3상 연구에서 pembrolizumab은 단일 치료로서, PD-L1 combined positive score (CPS) 10 이상인, 식도 편평세포암 환자의 2차 치료에서 전체 생존기간 10.3개월로, 기존의 항암치료군의 6.7개월에 비해 우월한 성적을 보여 주었다 (hazard ratio [HR] 0.64 [95% confidence interval, 95% CI 0.46–0.90]) [4].

다양한 연구들에서 면역관문억제제와 세포 독성 항암제의 병합 요법의 효과가 입증되었으며, 비소세포폐암, 소세포폐암 등의 몇몇 암종에서는 이미 1차 표준 치료 요법으로 자리잡았다. 이를 바탕으로 최근 식도암에서도 1차 표준 치료로서 기존의 항암제와 면역관문억제제 병합 요법의 우월함을 입증한 KEYNOTE-590 3상 연구 결과가 발표되어 본고에서 소개하고자 한다[5].

KEYNOTE-590 연구는, 3상, 무작위 비교 연구로 전세계 26개국, 168개 센터에서 참여하였다. 조직 검사에서 확인된 진행성 혹은 전이성 식도암 혹은 Siewert type 1 위식도경계부 암이며 계측 가능한 병변을 가지고, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–1인 환자들이 PD-L1 수치에 상관없이 등록되었다. 등록된 환자들은 무작위 배정으로 pembrolizumab과 항암치료 병합 요법군 또는 항암치료 단독군으로 1:1 배정되었다. 투

Copyright © Korean Society of Gastrointestinal Cancer Research.
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.

여 방법은 pembrolizumab은 200 mg을 매 3주마다 추적하며 최대 35주기까지 치료를 진행하였고, 항암치료는 5-fluorouracil 800 mg/m^2 (D1-5)과 cisplatin 80 mg/m^2 D1을 최대 6주기까지 시행하였다. 이 연구의 1차 평가 변수는 전체 환자 및 식도 편평세포암, PD-L1 CPS 10 이상, 각각의 경우 전체 생존 기간 및 무진행 생존 기간이었다.

최종적으로 749명의 환자가 이 연구에 등록되었으며, 중간 추적기간은 22.6개월이었다. 전체 환자 연령의 중간값은 63세였으며, 아시아인이 53%, 남성이 64% 비율로 등록되었고, 조직학적으로 편평세포암이 73%, 선암이 27%였다. 연구 결과 pembrolizumab과 세포 독성 항암제 병합 요법군이 항암치료 단독군에 비해 전체 환자군에서 우월한 전체 생존기간을 보였으며(12.4개월 vs. 9.8개월; HR 0.73 [95% CI 0.62–0.86]; p < 0.0001), 그 중 식도 편평세포암이면서 PD-L1 CPS 10 이상인 환자 군에서는 더 큰 차이를 보였다(13.9개월 vs. 8.8개월; HR 0.57 [95% CI 0.43–0.75]; p < 0.0001). 또 다른 1차 평가변수인 무진행 생존기간 역시 병합 요법군이 단독군에 비해 우월한 결과를 보여주었다(6.3개월 vs. 5.8개월; HR 0.65 [0.55–0.76]; p < 0.0001). 치료와 연관된 부작용은 grade 3 이상이 병합 요법군에서 72%, 단독군이 68%로 나타났으며, 정도와 상관없이 가장 흔한 부작용은 오심, 식욕감소, 빈혈, 피로감, 호중구 감소증 등이 있었다.

종합해보면, 진행성 식도암 환자에서 pembrolizumab과 항암치료 병합 요법이 항암치료 단독군에 비해 우월한 성적을 입증하였으며, 이는 특히 식도 편평세포암이면서 PD-L1 CPS 10 이상인 환자들에게서 두드러지게 나타났음을 보여주었다. 최근 발표된 추가 분석에서 24개월 시점의 전체 생존율은 pembrolizumab 병합 요법군이 26.3%, 항암치료 단독군이 16.1%였으며, 2차 유효성 평가기준인 객관적 반응률 역시 병합 요법군이 51.1%로 대조군의 26.9%보다 2배가량 더 높았다. 반응 지속 기간 역시 pembrolizumab을 병합하였을 때 10.4개월로 항암치료 단독군의 5.6개월보다 2배가량 더 길었다. 이 연구를 바탕으로 올해 3월 식품의약품안전처는 수술이 불가능하거나 전이성 식도암 또는 위식도 접합부 암인 경우 PD-L1 CPS 10 이상인 환자를 대상으로 1차 병합 요법(pembrolizumab + 5-fluorouracil + cisplatin)을 승인하였다. 이는 국내 식도암 환자의 90%를 차지하는 식도 편평세포암의 진행성, 전이성 환자 1차 치료의 첫 면역항암제 승인이다.

Kaplan–Meier 곡선을 보면, 초기부터 두 그래프의 차이가 벌어지면서 겹치는 부분 없이 면역항암제 병합군의 생존 기간이 우월함을 보여주며, 또한 면역항암제 병합군 그래프 끝부분의 모양은 치료 반응이 장기간 지속되는 환자들이 존재함을 보여준다. 또한 양군에서 유사한 후속 항암치료를 비슷한 비율(45% vs. 48%)로 받았다고 하였기에, 이로 인한 생존기간 분석에 영향이 없음을 보여주었다.

이번 연구에서는 면역항암제 병합의 명백한 치료 효과 향상을 보여주었는데, 이는 기존의 2차, 3차 치료에서 약간의 효과만을 보여주었던 KEYNOTE-180 [3], KEYNOTE-181 [4] 연구와는 대조적이다. 이는 이미 이전에 면역항암제의 효과를 보여주었던 다른 암종에서도, 면역항암제를 1차에 빨리 사용할수록 더 뛰어난 효과를 보였으며[6-8], 아마도 기존 치료에 불응성인 상태에서 치료하는 것보다 면역억제 종양 미세환경이 좀 더 나은 치료 효과를 유발할 것으로 생각된다[9].

이 연구의 한계점으로는, 우선 등록 환자의 조직학적 아형에 편평세포암과 선암이 모두 포함되었다는 점이다. 하위 분석에서 선암 환자들은 생존기간이 늘어나는 경향은 보였으나 환자수가 적어 두 군 간의 유의한 통계적 차이를 보여주지 못했다. 또한, 위식도 접합부 암 환자의 34%에서 HER2 검사가 이루어지지 않았다.

PD-L1 CPS 10% 이상의 환자에서 확실한 효과를 보여준 연구였지만, 향후 Low PD-L1 환자 (PD-L1 CPS 10% 미만)에서는 어떤 치료 전략을 가져야 할지 아직 과제로 남았다. 다른 분석 연구에서 KEYNOTE 590 연구의 PD-L1 CPS 10 미만의 환자에서는 전체 생존기간 및 무진행 생존기간 모두 우월함을 입증하지 못하였다[10].

정리하자면, 이번 KEYNOTE 590 연구는 진행성 식도암 환자의 1차 치료로서, 세포독성 항암제 단독보다 면역항암제 pembrolizumab과 항암제 병합요법이 우월함을 보고하였으며, 관리 가능한 안전성을 보여줌으로써 이를 바탕으로 1차 치료의 변화를 가져오게 되었다. 현재 항암방사선치료를 받는 진행성 식도암 환자에서 pembrolizumab의 효과를 알아보는 KEYNOTE-975 연구, pembrolizumab과 항암제 병합요법에 lenvatinib 약제를 추가하여 효과를 알아보는 LEAP-014 연구 등이 진행되고 있어 향후 추가 연구 결과가 기다려진다.

https://doi.org/10.52927/jdcr.2022.10.1.43

FUNDING

None.

CONFLICTS OF INTEREST

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

REFERENCES

1. Kang MJ, Won YJ, Lee JJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2019. Cancer Res Treat 2022;54:330-344.
2. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:1506-1517. Erratum in: Lancet Oncol 2019;20:e613.
3. Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for heavily pretreated patients with advanced, metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus: the phase 2 KEYNOTE-180 study. JAMA Oncol 2019;5:546-550.
4. Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. J Clin Oncol 2020;38:4138-4148.
5. Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2021;398:759-771. Erratum in: Lancet 2021;398:1874.
6. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015;16:908-918.
7. Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. Gastric Cancer 2019;22:828-837.
8. 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.
9. Pacheco JM, Camidge DR, Doebele RC, Schenk E. A changing of the guard: immune checkpoint inhibitors with and without chemotherapy as first line treatment for metastatic non-small cell lung cancer. Front Oncol 2019;9:195.
10. Zhao JJ, Yap DWT, Chan YH, et al. Low programmed death-ligand 1-expressing subgroup outcomes of first-line immune checkpoint inhibitors in gastric or esophageal adenocarcinoma. J Clin Oncol 2022;40:392-402.