



전이성 대장암에 대한 면역치료의 최신 지견

김성중, 이 준

조선대학교 의과대학 내과학교실

Recent Progress in Immunotherapy for Metastatic Colorectal Cancer

Seong Jung Kim, Jun Lee

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

A breakthrough in immunotherapy has changed the outlook for metastatic colorectal cancer (mCRC) treatment as the immune surveillance evasion mechanism of tumor cells has been continuously elucidated. Immune checkpoint inhibitors (ICI), such as pembrolizumab, nivolumab, and ipilimumab, which block immune checkpoint receptors or ligands have been approved for the treatment of mismatch repair deficient (dMMR)/microsatellite instability-high (MSI-H) mCRC based on numerous clinical studies. However, 50% of dMMR/MSI-H mCRC and most mismatch repair proficient/microsatellite stable mCRC remained unresponsive to current immunotherapy. Clinical trials on combination therapy that adds various treatments, such as target agents, chemotherapy, or radiation therapy to ICI, have been actively conducted to overcome this immunotherapy limitation. Further studies on safety and efficacy are needed although several trials presented promising data. Additionally, dMMR/MSI-H, tumor mutation burden, and programmed cell death ligand-1 expression have been studied as biomarkers for predicting the treatment response to immunotherapy, but the discovery and validation of more sensitively predictable biomarkers remained necessary. Thus, this study aimed to review recent studies on immunotherapy in mCRC, summarize the efficacy and limitation of immunotherapy, and describe the biomarkers that predict treatment response.

Received November 1, 2022

Accepted November 9, 2022

Corresponding author:

Jun Lee

E-mail: leejun@chosun.ac.kr

https://orcid.org/0000-0002-8060-9646

Key Words: Colorectal neoplasms; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitor; Biomarker

INTRODUCTION

2019년 국가 암통계에 따르면 우리나라에서 대장암은 전체 발생암의 11.4%를 차지하는 4번째로 흔한 암이고, 암에 의한 사망원인으로는 3번째에 해당하는 암이다 [1]. 최근 대장암의 발생률과 사망률은 지속적으로 감소하고 있음에도 불구하고, 전체 대장암의 약 25%에서 진단시 원격전이가 확인되었고, 원격 전이성 대장암은 5년 생존율은 20%, 평균생존기간은 30개월로 좋지 못한 예후를

보이고 있다[2].

1990년대 FOLFOX (Oxaliplatin + 5-FU/LV)와 FOLFIRI (Irinotecan + 5-FU/LV)의 도입 및 2000년대 표적치료제의 개발로, 전이성 대장암의 생존기간이 10개월 이상 향상되었으나[3,4], 종양이 진행함에 따라 종양내 새로운 변이가 발생하면서 기존의 항암화학치료에 표적치료제를 병합한 치료법으로는 좋은 치료효과를 기대하기 어려웠다. 최근 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor)가 개발되면서 전이성 고형암 치료에 많



은 발전이 있었다. 면역관문억제제는 종양세포 및 면역세포의 programmed cell death 1 (PD-1), programmed cell death ligand 1 (PD-L1), cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4)와 같은 표적수용체와 리간드들을 차단하여, 면역세포를 활성화 상태로 유지하여 암세포를 파괴하게 한다[5]. 지금까지 여러 면역관문억제제가 개발되었으며, 작용하는 표적수용체에 따라 anti PD-1 drug (nivolumab, pembrolizumab, dostarlimab, sintilimab, tislelizumab, retifanlimab, tebotelimab), anti PD-L1 drug (atezolizumab, avelumab, durvalumab), 그리고 anti CTLA-4 drug (ipilimumab)로 분류해 볼 수 있다. 면역관문억제제는 mismatch repair deficient (dMMR)/microsatellite instability-high (MSI-H) 전이성 대장암에서 좋은 치료효과가 입증되어, 다양한 종류의 약제들이 미국 및 유럽에서 dMMR/MSI-H 전이성 대장암의 1차 이상 항암치료제로 승인되었다. 국내에서는 pembrolizumab이 dMMR/MSI-H 전이성 대장암의 1차 이상 치료약제로 승인되었고, nivolumab은 2차 이상 치료에서 ipilimumab과 병합요법으로 허가되었다. 본고에서는 전이성 대장암에서 면역관문억제치료에 대한 최근 연구들을 살펴보고, 면역관문억제치료의 효과와 한계 및 향후 전망에 대해 알아보려고 한다.

MAIN SUBJECTS

dMMR/MSI-H 전이성 대장암에서 면역관문억제치료

dMMR은 MLH1, MSH2, MSH6, PMS2와 같은 유전자의 돌연변이에 의해 발생하며, 유전적 불일치가 축적되고, 현미경부수체(microsatellite)의 길이와 구성이 불안정해지면서 현미경부수체 불안정상태(microsatellite instability)가 된다[6]. dMMR/MSI-H 전이성 대장암은 mismatch repair proficient (pMMR)/microsatellite stable (MSS) 전이성 대장암에 비해 체세포 돌연변이가 10-100배 더 많으며, PD-1, PD-L1, CTLA-4와 같은 면역관문수용체와 리간드들이 과발현되어 있어, 면역관문억제치료에 좋은 적응증이 된다[7,8].

면역관문억제제 단독요법

41명의 dMMR/MSI-H 전이성 대장암, pMMR/MSS 전이성 대장암환자를 대상으로 pembrolizumab의 효과

를 평가한 연구에서 pMMR/MSS 전이성 대장암은 객관적 반응을 보이는데 실패한 반면, dMMR/MSI-H 전이성 대장암은 40%의 객관적 반응률, 78%의 무진행 생존율을 보였다[9]. KEYNOTE 164 임상시험은 63명의 dMMR/MSI-H 전이성 대장암 환자에서 pembrolizumab의 효과를 평가했으며, 각각 32%의 객관적 반응률, 4.1개월의 무진행 생존기간, 41%의 1년 무진행 생존율, 76%의 전체 생존율을 보고하였다[10,11]. KEYNOTE 177 임상시험은 dMMR/MSI-H 전이성 대장암에서 pembrolizumab 단독치료를 항암화학치료와 비교했으며, 32.4개월의 추적관찰 기간 동안 pembrolizumab 단독치료군의 무진행 생존기간은 16.5개월로 항암화학요법의 8.2개월에 비해 우월함을 보고하였다(hazard ratio = 0.60, p = 0.0002) [12]. 2020년 6월 pembrolizumab은 dMMR/MSI-H 전이성 대장암의 1차 치료약제로 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA) 승인되었다. Check-Mate142 임상연구는 74명의 dMMR/MSI-H 전이성 대장암 환자를 대상으로 nivolumab의 효과를 평가하였다. 12개월의 추적 기간 동안 31%의 객관적 반응률, 14.3개월의 평균 무진행 생존기간, 50%의 12개월 무진행 생존율, 73%의 전체 생존율을 보고하였으며[13], 이러한 임상적 효과를 고려하여, nivolumab은 dMMR/MSI-H 전이성 대장암의 치료약제로 FDA 승인을 받았다.

면역관문억제제 병합요법

CheckMate142 임상시험은 항암화학치료가 실패한 119명의 전이성 대장암 환자를 대상으로 nivolumab과 ipilimumab 병합요법의 임상적 효과를 평가하였다. 13.4개월의 추적관찰 기간 동안 객관적 반응률은 55%이었으며 약 80%의 환자에서 12주 이상 질병이 조절되었다. 12개월 무병 생존율은 71%, 12개월 전체 생존율은 85%로 매우 좋은 치료효과를 보였다[14]. 면역관문억제제 단독요법 연구와 비교하여, 상대적으로 높은 약제관련 부작용이 보고되었으나, 대부분 간효소수치의 상승(11%), 췌장효소수치의 상승(4%) 또는 빈혈(3%)과 같은 경미한 부작용 이었다[14]. 이러한 연구결과를 반영하여 2018년 dMMR/MSI-H 전이성 대장암에서 nivolumab과 ipilimumab의 병합요법이 신속승인 되었다. 2년 추적기간 데이터를 포함한 후속연구에서, 29개월의 추적기간 동안 69%의 객관적 반응률, 84%의 질병 조절률, 74%의 2년 무진행 생존율, 79%의 2년 전체 생존율의 좋은 치료효과

를 보고하였다[15]. 현재 dMMR/MSI-H 전이성 대장암에서 면역관문억제제 단독요법 및 병합요법에 대한 다수의 임상연구가 진행중이다(Table 1).

pMMR/MSS 전이성 대장암에서 면역관문억제치료

pMMR/MSS 전이성 대장암은 전체 전이성 대장암의 95%를 차지하며, 종양돌연변이와 면역관문수용체 발현이 적고, 반복서열불안정성(dMMR/MSI-H)이 없어 면역관문억제치료에 대한 치료효과가 없거나 미약하다. pMMR/MSS 전이성 대장암에서 치료효과를 향상시키기 위해, 면역관문억제치료에 표적치료제, 항암화학치료, 방사선치료 등을 병합하는 다양한 시도가 있었고, 어느 정도 향상된 치료효과를 얻을 수 있었다(Table 2) [16].

면역관문억제치료와 표적치료제의 병합요법

면역관문억제제에 vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 억제제, epidermal growth factor receptor (EGFR) 억제제 또는 mitogen activated protein kinase 억제제와 같은 표적치료제를 병합했을 때 종양의 면역원성이 증가되었다[17,18]. 또한, EGFR 활성 종양세포에서 EGFR 경로를 통해 PD-L1 발현이 증가하고, EGFR 경로를 억제했을 때, PD-L1 발현도 감소됨을 확인할 수 있었다[19]. 이러한 임상 전 연구의 성과

를 바탕으로 REGONIVO 임상 연구가 진행되었고, 50명의 진행성 위암 및 대장암 환자를 대상으로 nivolumab과 VEGFR 억제제인 regorafenib 병합요법의 효과를 평가하였다. 전체 환자 중 40%에서 객관적 반응이 있었고, 특히, 연구에 포함된 24명의 pMMR/MSS 전이성 대장암 환자 중 36%에서 객관적 반응을 확인할 수 있었다[20]. 2020년에 후속연구를 보고했으며, 7.9개월의 평균 무진행 생존기간(95% confidence interval [CI], 2.9-NR), 42%의 12개월 무진행 생존율, 그리고 68%의 전체 생존율을 보고하였다[20]. Nivolumab과 regorafenib 병합요법의 긍정적인 초기 임상결과를 바탕으로, 현재 장기효과를 평가하기 위한 REGONIVO 3상 임상연구가 진행중이다. REGOMUNE 임상연구는 48명의 pMMR/MSS 전이성 대장암 환자를 대상으로 avelumab과 regorafenib 병합요법의 효과를 평가했으며, 7.2개월의 추적관찰 기간 동안, 객관적 반응을 얻는 데는 실패했지만, 53.5% 환자에서 안정상태를 유지했고, 암이 진행 진행된 경우는 39.5%에 불과했다. 평균 무진행 생존기간은 3.6개월, 전체 생존기간은 10.8개월이었다[21]. IMblaze370 임상연구는 pMMR/MSS 전이성 대장암 환자를 대상으로, atezolizumab과 anti-MEK agent인 cobimetinib 병합요법의 임상적 효과를 atezolizumab군, regorafenib군과 비교했으며, 병합요법군에서 8%의 객관적 반응률 및 31%의 질병 조절률로 좋은 치료효과를 확인할 수 있

Table 1. Ongoing clinical trials investigating the efficacy of single/dual ICI in dMMR/MSI-H colorectal cancer

ICI	Trial	Treatment regimen	Phase	Primary endpoint	Result
PD-1					
Nivolumab	NCT02060188	Nivolumab ± Ipilimumab (CTLA-4) or Daratumumab (CD38) or BMS-986016 (LAG3)	II	ORR	ORR: 60%
Toripalimab	NCT03926338	Toripalimab ± Celecoxib	II	pCR	pCR: 65%
Pembrolizumab	NCT02460198	Pembrolizumab	II	ORR, PFS, OS	ORR: 32%
	NCT02563002	Versus standard of care chemotherapy	III	PFS, OS	ORR: 43.8%
PD-L1					
Atezolizumab	NCT02997228	Atezolizumab	III	PFS	Ongoing
Avelumab	NCT03150706	Avelumab	II	PFS, OS	PFS: 8.1 m
Durvalumab	NCT02983578	Durvalumab	II	DCR	Ongoing
Envafohimab	NCT03667170	Envafohimab	II	ORR	ORR:42.7%
PD1/L1 + CTLA-4					
Nivolumab	NCT04124601	Nivolumab and Ipilimumab + Chemoradiotherapy	II	Safety	Ongoing

ICIs, immune checkpoint inhibitors; dMMR/MSI-H, DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed cell death 1 ligand 1; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; DCR, disease control rate.

Table 2. Ongoing clinical trials investigating the efficacy of combination therapy in pMMR/MSS colorectal cancer

ICI	Trial	Combination therapy	Phase	Primary endpoint	Result	
PD-1						
Nivolumab	NCT03406871	Regorafenib (VEGFR)	Ib	Safety	ORR: 36%	
	NCT03388190	Oxaliplatin-based (FLOX)	Ib	ORR, PFS, OS	ORR: 48%	
	NCT02948348	Chemoradiotherapy	Ib/II	pCR	pCR: 30%	
	NCT03711058	Copanlisib (PI3K)	I/II	ORR	Ongoing	
	NCT02860546	Trifluridine/Tipiracil (TAS-102)	II	Safety, ORR	ORR: 0%	
	NCT03414983	Oxaliplatin or Irinotecan and Bevacizumab	II/III	PFS	ORR:60% PFS: 11.9 m	
	NCT04044430	Encorafenib (BRAF) and Binimetinib (MEK)	I/II	ORR, Safety	Ongoing	
	NCT03377361	±Ipilimumab and Trametinib	I/II	DLTs, ORR	Ongoing	
	Pembrolizumab	NCT03374254	FOLFOX (Cohort B) or FOLFIRI (Cohort D)	Ib	Safety, ORR	ORR: 9%/15%
		NCT02375672	FOLFOX	Ib	PFS, OS	ORR: 57% PFS: 8.8 m
NCT03396926		Capecitabine and Bevacizumab (VEGFA)	II	ORR	ORR 5%	
NCT03797326		Lenvatinib (VEGFR and KIT)	II	Safety, ORR	ORR 22% PFS: 2.3 m	
NCT03519412		Arethusa (TMZ)	II	ORR	Ongoing	
NCT02437071		Radiation (Cohort A) or Ablation (Cohort B)	II	ORR	Interim ORR (9/0%)	
NCT02981524		GVAX/Cy	II	ORR	ORR: 0%	
PD-L1						
Atezolizumab	NCT02788279	Cobimetinib (MEK)	III	OS	ORR: 2.7% OS: 8.9 m	
Avelumab	NCT02873195	Capecitabine and Bevacizumab (VEGFA)	II	PFS	Ongoing	
	NCT03475953	Regorafenib (VEGFR and KIT)	II	ORR	PR: 13.8%	
Durvalumab	NCT03608046	Cetuximab and Irinotecan (EGFR)	II	ORR	PR: 13.0%	
	NCT03102047	Chemoradiation	II	NAR Score	pCR: 22.2%	
	NCT03428126	Trametinib (MEK)	II	DLTs, ORR	ORR: 3.4%	
PD1/L1 + CTLA-4						
Nivolumab + Ipilimumab	NCT03104439	Radiation	II	DCR	DCR: 37%	
	NCT03442569	Panitumumab (EGFR)	II	ORR	ORR: 35%	
Durvalumab + Tremelimumab	NCT03007407	Radiation	II	ORR	Ongoing	
	NCT02888743	Radiation	II	Safety, ORR	PFS: 1.7 m	

pMMR/MSS, DNA mismatch-repair-proficient/microsatellite-stable; ICI, immune checkpoint inhibitor; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed cell death 1-ligand 1; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen-4; ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; DLTs, dose limiting toxicities; NAR Score, neoadjuvant rectal score; DCR, disease control rate.

었다[22]. 하지만 2019년 후속 3상 연구에서는 병합요법 군, atezolizumab군, regorafenib군 각각 8.9개월, 7.1개월, 8.5개월의 전체 생존기간을 보여, 전체생존기간에서 병합요법의 이점을 확인하지 못했고, 오히려 억제 관련 부작용은 증가했다[23].

면역관문억제치료와 항암화학치료의 병합요법

항암화학치료에 실패한 유방암, 위암, 위식도암, 비소세

포폐암 등의 고형암에서 면역관문억제치료에 항암화학치료를 병합하였을 때 치료효과가 향상되었다. 항암화학치료를 병합함으로써 종양 및 종양주위환경에 CD4 + T세포와 CD8 + T세포의 침윤을 증가시키고, regulatory T세포 및 myeloid derived suppressor cell (MDSCs)와 같은 종양에 대한 면역반응을 억제할 수 있는 세포의 활성을 저하시켜, 면역관문억제치료의 치료효과를 증가시킬 수 있다[24]. 30명의 pMMR/MSS 전이성 대장암 환자

를 대상으로 pembrolizumab과 mFOLFOX6 병합요법의 효과와 안정성을 평가한 연구에서, 19.9개월의 추적기간 동안 객관적 반응률은 57%이었고, 평균 치료 반응기간은 37.5주, 평균 무진행 생존기간은 8.8개월(80% CI, 7.7–11.3)이었다[25]. METIMMOX 임상연구는 pMMR/MSS 전이성 대장암의 1차 치료로 oxaliplatin을 기반으로 한 항암화학치료(FLOX)와 nivolumab 병합요법을 항암화학치료군과 비교했으며, 평균 무진행 생존기간은 각각 6.6개월(0.5–20개월), 5.6개월(0.5–15개월)이었고, 완전 관해율은 각각 16%, 0%, 객관적 반응률은 각각 32%, 23%로 병합요법군이 우월함을 확인할 수 있었다. 항암화학치료와 관련된 부작용은 차이가 없었고, 12명에서 면역관문억제치료 관련 부작용이 보고되었으나, 심각한 부작용은 아니었다[26]. 정리하면, pMMR/MSS 전이성 대장암에서 항암화학치료의 병합이 종양에 대한 면역관문억제치료의 반응성을 향상시킬 수 있음을 확인할 수 있었으며, 현재 추가적인 연구가 진행 중이다.

면역관문억제치료와 방사선치료의 병합요법

방사선치료는 종양 미세환경을 구성하는 여러 세포의 손상을 일으켜, PD-L1의 발현을 증가시키고, regulatory T세포 및 MDSCs를 억제하여, 종양 및 종양 미세환경에 CD8 + T세포 침윤을 증가시킨다. 결과적으로, 면역반응을 증가시켜, 면역관문억제치료에 대한 반응성을 향상시킬 수 있다[27,28]. 40명의 pMMR/MSS 전이성 대장암 환자를 대상으로 방사선치료와 면역관문억제치료(ipilimumab + nivolumab)의 병합요법에 대한 효과를 평가한 2상 임상연구(NCT03104439)에서 방사선치료와 면역관문억제치료의 병합요법은 17.5%의 질병조절률, 7.5%의 객관적 반응률을 보였고, 질병조절기간은 대장암이 진행했거나 방사선치료를 받지 않았던 환자는 70.5일이었으나, 병합요법군은 252일로, 병합요법군에서 우월한 임상 결과를 확인할 수 있었다[29]. 최근 보고된 후속결과에서는, 방사선치료를 병합한 군에서만 치료에 반응이 있었고, 27명의 방사선치료 병합 환자군에서 각각 37%의 질병조절률, 15%의 객관적 관해율, 2.5개월의 평균 무진행 생존기간 및 10.9개월의 전체 생존기간을 보고했다[30]. 긍정적인 초기 연구결과를 바탕으로 방사선 병합요법에 대한 연구가 활발히 진행 중이며, 후속 연구에서도 좋은 결과를 보인다면, 향후, pMMR/MSS 전이성 대장암에서도 면역관문억제치료에 대한 좋은 치료효과를 기대해 볼 수 있을

것이다.

면역관문억제치료의 생체표지자

모든 전이성 대장암에서 면역관문억제치료가 효과적인 것은 아니며, dMMR/MSI-H 전이성 대장암조차도 면역관문억제치료가 실패할 수 있다. 종양돌연변이 및 종양내부인자, 종양미세환경같이 다양한 인자들이 면역관문억제치료에 대한 반응에 영향을 미치기 때문에, 심지어 같은 종양에서도 지속적으로 반복적인 좋은 효과를 보이지 않을 수 있다. 따라서 어떠한 환자에서 면역관문억제치료를 도입하면 좋을지 예측할 수 있는 생체표지자(biomarker)를 발굴하는 것이 중요하며, 현재 반복서열 불안정성, 종양돌연변이부하(tumor mutation burden, TMB), PD-L1 발현 정도, tumor combined positivity score (CPS) 등의 다양한 생체표지자들이 연구되고 있다.

반복서열불안정성

대장암에서 dMMR/MSI-H은 유전성 비용종증대장암과 같은 유전성대장암 뿐만 아니라 산발성 대장암에서도 발생할 수 있다. Dmmr 상태는 암과 연관된 신생항원의 발현을 증가시키고, CD8 + 종양침윤림프세포의 종양 주위 침윤을 증가시켜, 종양에 대한 면역관문억제치료의 반응을 증가시킨다[31,32]. 15종류의 dMMR/MSI-H 전이성 고형암을 대상으로 진행된 5개의 임상연구에서 총 149명 환자를 대상으로 pembrolizumab의 효과를 평가하였다. 대부분 대장암, 자궁내막암, 소화기암 환자였으며, 39.6% (95% CI, 31.7–47.9)에서 객관적 반응을 보였고, 78% 환자에서 6개월 이상 관해가 유지되었다[33]. 이러한 효과와 안정성을 근거로, 2017년 FDA는 암종에 상관없이 dMMR/MSI-H 전이성 고형암에서 2차 이상 치료제로 승인했다. NCT01876511 2상 임상연구는 진행성 고형암에서 MMR 상태에 따른 anti PD-L1 drug (MK-3475)의 효과를 평가했으며, 41명의 환자를 MMR 상태에 따라 dMMR 전이성 대장암, pMMR 전이성 대장암, dMMR 고형암군으로 나누어 평가했고, 20주 후 객관적 반응률은 각각 40%, 0%, 71%이었고, 무진행 생존율은 각각 78%, 11%, 67%로, dMMR군에서 좋은 치료반응을 확인할 수 있었다[9].

종양돌연변이부하

TMB는 정량화 가능한 생체표지자로서 특정 범위 내 종양 DNA를 분모로 하고, 이 중 돌연변이가 일어난 숫자를 분자로 하여 계산한다. 종양의 크기나 위치 및 돌연변이 유형에 따라 측정값의 차이가 있을 수 있다. TMB가 많을수록 많은 돌연변이를 가지고 있고, 많은 종양 신생항원이 발현되어 면역관문억제치료에 대한 좋은 치료반응을 예측해 볼 수 있다[34]. 한 코호트 연구에서는 22명의 dMMR/MSI-H 전이성 대장암에서 TMB에 따라 anti-PD-1/PD-L1 면역관문억제치료에 대한 반응성을 평가하였다. 반응이 있었던 환자의 평균 TMB는 1메가베이스당 54 변이(54 mut/Mb)였고, 무반응군은 29 mut/Mb이었다. 또한 TMB에 따라 두 개의 군으로 나누어서 분석해 보았을 때, high TMB군에서는 모두 치료반응이 있었고, low TMB 9명의 환자 중 6명의 환자에서 암이 진행되었다. 치료반응과 관련 있는 TMB는 37-41 mt/Mb이었다[35]. CCTG CO.26 임상연구에서는 high TMB (> 28 mt/Mb)를 보인 환자가 면역관문억제치료에 좋은 반응을 있음을 확인할 수 있었고[36], REGONIVO 임상시험에서도 high TMB군이 전체 생존기간에서 4.6개월의 이점이 있음을 확인하였다[20]. 하지만 TMB는 검사가격이 비싸고, 방법이 표준화되어 있지 않아 검사방법에 따라 측정값이 달라질 수 있다. 또한, 고령일수록 측정값이 증가하는 경향을 보여 나이에 영향을 받는다는 제한점이 있다[37]. 전이성 대장암에서 TMB는 면역관문억제치료에 대한 치료반응을 예측할 수 있는 표지자로 판단되나, 추가적인 대규모 연구를 통해 유용성 확인이 필요하다.

종양의 PD-L1 발현 정도(expression of PD-L1)

종양세포 또는 종양침윤면역세포에서 PD-L1 발현을 확인하여, 치료반응을 예측할 수 있다. 발현 정도를 객관화하기 위해 CPS 점수를 사용하고 있으며, 점수가 높을수록 PD-L1 발현 정도가 많고, 면역관문억제치료에 좋은 치료반응을 보인다[38]. Pembrolizumab은 EGFR, ALK, ROS1 돌연변이가 없는 비소세포폐암에서 PL-L1 발현 정도가 > 50%일 경우, 1차 치료제로 사용해볼 수 있으며[39], 진행성 위암에서는 KEYNOTOE 509 임상시험을 근거로 항암화학치료에 반응이 없는 PD-L1 (+) 진행성위암환자에서 사용해 볼 수 있다[40]. 하지만 다른 고형암과는 달리 전이성 대장암에서는 일관된 좋은 예측결과를 보여주지 못했다. REGONIVO 임상시험에서 PD-L1 CPS

≤ 1인 환자군의 무진행 생존기간은 6개월이었으나, PD-L1 CPS > 1 환자군에서는 추적기간 동안 질병이 진행하지 않아, PD-L1의 발현이 많을수록 좋은 치료반응을 확인할 수 있었지만[20], KEYNOTE 016 임상연구에서는 PD-L1 발현 정도가 무진행 생존, 전체 생존과 연관이 없었고[9], CheckMate 142 연구에서도 dMMR/MSI-H군과 pMMR/MSS군 모두 면역관문억제치료에 대한 치료반응은 PD-L1 발현 정도와 상관이 없었다[15]. 종양간 이질성과 한 종양에서도 부위에 따라 PD-L1 발현이 다를 수 있으며, 각각의 치료에 따라 PD-L1 발현이 영향을 받는다는 제한점이 있어[41], 전이성 대장암에서는 향후 추가적인 유용성에 대한 연구가 필요하다.

CONCLUSION

종양세포의 면역감시 회피기전이 지속적으로 밝혀지면서 면역관문억제치료의 비약적인 발전이 있었고, 이는 전이성 대장암의 치료의 전망을 바꿔 놓았다. 많은 임상 연구를 바탕으로 PD-1, PD-L1, CTLA-4와 같은 면역관문수용체나 리간드들을 차단하는 pembrolizumab, nivolumab 및 ipilimumab과 같은 면역관문억제제들이 dMMR/MSI-H 전이성 대장암의 치료제로 승인되었다. 하지만 여전히 50%의 dMMR/MSI-H 전이성 대장암이 면역치료에 반응하지 않고, 전이성 대장암의 대부분을 차지하는 pMMR/MSS 전이성 대장암 또한 현재의 면역관문억제치료에 반응이 미약하다[42]. 이러한 면역관문억제치료의 한계를 극복하기 위해 표적치료제, 항암화학치료, 방사선치료 등 다양한 병합요법에 대한 연구가 진행되었고, 대부분 초기 연구이기는 하지만 향상된 치료 효과를 얻을 수 있었다. 또한, 면역관문억제치료에 대한 치료반응을 예측해 볼 수 있는 dMMR/MSI, TMB, PD-L1 발현과 같은 생체표지자가 연구되었으나, 치료반응을 좀더 민감하게 예측할 수 있는 생체표지자의 발견과 검증은 여전히 필요한 상태이다. 현재 전이성 대장암의 면역관문억제치료 분야에서 다양한 새로운 면역관문억제제와 기존치료제와의 조합, 치료반응을 예측해 볼 수 있는 생체표지자에 대한 많은 연구가 진행되고 있다. 이러한 연구의 결과들은 향후 전이성 대장암 환자에서 치료와 관련된 부작용은 줄이면서도, 최선의 약제선택과 조합을 가능하게 하여, 전이성 대장암의 치료와 예후를 향상시킬 것으로 예상된다.

FUNDING

None.

CONFLICTS OF INTEREST

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

AUTHOR'S CONTRIBUTIONS

Conceptualization: Seong Jung Kim, Jun Lee. Data acquisition: Seong Jung Kim, Jun Lee. Writing—original draft: Seong Jung Kim. Writing—review & editing: Seong Jung Kim, Jun Lee.

ORCID

Seong Jung Kim, <https://orcid.org/0000-0003-1456-941X>

Jun Lee, <https://orcid.org/0000-0002-8060-9646>

REFERENCES

- Hong S, Won YJ, Lee JJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2018. *Cancer Res Treat* 2021;53:301-315. <https://doi.org/10.4143/crt.2021.291>
- Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:177-193. <https://doi.org/10.3322/caac.21395>
- Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065-1075. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4)
- Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29:2011-2019. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.5091>
- Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov* 2018;8:1069-1086. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0367>
- Sinicrope FA, Sargent DJ. Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2012;18:1506-1512. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1469>
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487:330-337. <https://doi.org/10.1038/nature11252>
- Toh JWT, de Souza P, Lim SH, et al. The potential value of immunotherapy in colorectal cancers: review of the evidence for programmed death-1 inhibitor therapy. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15:285-291. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.07.007>
- 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>
- Le DT, Kavan P, Kim TW, et al. KEYNOTE-164. Pembrolizumab for patients with advanced microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(15 Suppl):3514. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3514
- 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02107>
- Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: the phase 3 KEYNOTE-177 Study. *J Clin Oncol* 2020;38(18 Suppl):LBA4. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA4
- Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient

- cient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1182-1191. Erratum in: *Lancet Oncol* 2017;18:e510. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30422-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30422-9)
14. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901>
 15. Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II checkMate 142 study. *J Clin Oncol* 2022;40:161-170. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01015>
 16. Ali SM, Gay LM, Elvin JA, et al. MSI-high and MSI-stable colorectal carcinomas (CRC): a comprehensive genomic profiling (CGP) study. *J Clin Oncol* 2018;36(15 Suppl):3574. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3574
 17. Akbay EA, Koyama S, Carretero J, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors. *Cancer Discov* 2013;3:1355-1363. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0310>
 18. Yang H, Lee WS, Kong SJ, et al. STING activation reprograms tumor vasculatures and synergizes with VEGFR2 blockade. *J Clin Invest* 2019;129:4350-4364. <https://doi.org/10.1172/JCI125413>
 19. Pozzi C, Cuomo A, Spadoni I, et al. The EGFR-specific antibody cetuximab combined with chemotherapy triggers immunogenic cell death. *Nat Med* 2016;22:624-631. <https://doi.org/10.1038/nm.4078>
 20. Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric or colorectal cancer: an open-label, dose-escalation, and dose-expansion phase Ib trial (REGONIVO, EPOC1603). *J Clin Oncol* 2020;38:2053-2061. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03296>
 21. Cousin S, Cantarel C, Guegan JP, et al. Regorafenib-avelumab combination in patients with microsatellite stable colorectal cancer (REGOMUNE): a single-arm, open-label, phase II trial. *Clin Cancer Res* 2021;27:2139-2147. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3416>
 22. Bendell JC, Bang YJ, Chee CE, et al. A phase Ib study of safety and clinical activity of atezolizumab (A) and cobimetinib (C) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2018;36(15 Suppl):560. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.560
 23. Eng C, Kim TW, Bendell J, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019;20:849-861. Erratum in: *Lancet Oncol* 2019;20:e293. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30027-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30027-0)
 24. Pfirschke C, Engblom C, Rickelt S, et al. Immunogenic chemotherapy sensitizes tumors to checkpoint blockade therapy. *Immunity* 2016;44:343-354. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.11.024>
 25. Herting CJ, Farren MR, Tong Y, et al. A multi-center, single-arm, phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in combination with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: HCRN GI14-186. *Cancer Immunol Immunother* 2021;70:3337-3348. <https://doi.org/10.1007/s00262-021-02986-5>
 26. Ree AH, Hamre H, Kersten C, et al. Repeat sequential oxaliplatin-based chemotherapy (FLOX) and nivolumab versus FLOX alone as first-line treatment of microsatellite-stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC): initial results from the randomized METIMMOX study. *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl):3556. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3556
 27. Gong X, Li X, Jiang T, et al. Combined radiotherapy and anti-PD-L1 antibody synergistically enhances antitumor effect in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2017;12:1085-1097. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.04.014>
 28. Sharabi AB, Nirschl CJ, Kochel CM, et al. Stereotactic radiation therapy augments antigen-specific PD-1-mediated antitumor immune responses via cross-presentation of tumor antigen. *Cancer Immunol Res* 2015;3:345-355.

- <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0196>
29. Parikh AR, Clark JW, Wo JYL, et al. A phase II study of ipilimumab and nivolumab with radiation in microsatellite stable (MSS) metastatic colorectal adenocarcinoma (mCRC). *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl):3514. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3514
 30. Parikh AR, Szabolcs A, Allen JN, et al. Radiation therapy enhances immunotherapy response in microsatellite stable colorectal and pancreatic adenocarcinoma in a phase II trial. *Nat Cancer* 2021;2:1124-1135. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00269-7>
 31. Thibodeau SN, French AJ, Cunningham JM, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1. *Cancer Res* 1998;58:1713-1718.
 32. Mathiak M, Rütten A, Mangold E, et al. Loss of DNA mismatch repair proteins in skin tumors from patients with Muir-Torre syndrome and MSH2 or MLH1 germline mutations: establishment of immunohistochemical analysis as a screening test. *Am J Surg Pathol* 2002;26:338-343. <https://doi.org/10.1097/00000478-200203000-00007>
 33. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA approval agnostic of cancer site- when a biomarker defines the indication. *N Engl J Med* 2017;377:1409-1412. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1709968>
 34. McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science* 2016;351:1463-1469. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1490>
 35. Schrock AB, Ouyang C, Sandhu J, et al. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2019;30:1096-1103. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz134>
 36. Chen EX, Jonker DJ, Loree JM, et al. Effect of combined immune checkpoint inhibition vs best supportive care alone in patients with advanced colorectal cancer: the Canadian Cancer Trials Group CO.26 study. *JAMA Oncol* 2020;6:831-838. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0910>
 37. Loibl S, Sinn BV, Karn T, et al. Exome analysis of oncogenic pathways and tumor mutational burden (TMB) in triple-negative breast cancer (TNBC): results of the translational biomarker program of the neoadjuvant double-blind placebo controlled GeparNuevo trial. *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl):509. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.509
 38. Yoon HH, Jin Z, Kour O, et al. Association of PD-L1 expression and other variables with benefit from immune checkpoint inhibition in advanced gastroesophageal cancer: systematic review and meta-analysis of 17 phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Oncol* 2022;8:1456-1465. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.3707>
 39. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-small cell lung cancer, version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:504-535. <https://doi.org/10.6004/jncn.2017.0050>
 40. Fuchs CS, Doi T, Jang RWJ, et al. KEYNOTE-059 cohort 1. Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(15 Suppl):4003. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4003
 41. Masarwy R, Kampel L, Horowitz G, Gutfeld O, Muhanna N. Neoadjuvant PD-1/PD-L1 inhibitors for resectable head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;147:871-878. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.2191>
 42. Endo E, Okayama H, Saito K, et al. A TGFβ-dependent stromal subset underlies immune checkpoint inhibitor efficacy in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high colorectal cancer. *Mol Cancer Res* 2020;18:1402-1413. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-20-0308>