

고빈도-현미부수체 불안정성(High Microsatellite Instability) 위암 환자의 면역치료

이서영

연세대학교 강남세브란스병원 내과학교실

Immunotherapy for the Treatment of Gastric Cancer with High Microsatellite Instability

Seoyoung Lee

Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Received November 7, 2022, Revised November 15, 2022, Accepted November 15, 2022
Corresponding author: Seoyoung Lee, E-mail: sylee88@yuhs.ac, <https://orcid.org/0000-0001-6879-2479>

INTRODUCTION

현미부수체 불안정성(microsatellite instability, MSI)은 높은 돌연변이율과 frameshift-peptide neoantigens 생성을 특징으로 하며 이는 종양 주위와 종양에 침윤하는 림프구를 증가시켜 면역원성이 높은 환경을 조성한다[1]. 면역관문억제제인 pembrolizumab은 여러 다기관 임상시험에서 항암치료를 받았던 경험이 있는 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(mismatch repair-deficient)이 있는 진행성 위암 환자를 대상으로 2017년에 미국 식품의약국(Food and Drug Administration) 승인을 획득하였다[2]. 위암 또는 위식도 접합부암에서 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H)의 비율은 5%에서 20% 정도이기 때문에 이 집단에 대한 단독 임상시험을 수행하는 데에는 어려움이 있다[3]. 따라서 위암, 위식도 접합부암에 대한 면역관문억제제의 효과를 평가하는 대규모 연구에 포함된 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 환자의 데이터가 사용되고 있다.

최근 미국의사협회 종양학회지(JAMA Oncology)에 KEYNOTE-059, KEYNOTE-061 및 KEYNOTE-062

에 등록된 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 위암, 위식도 접합부암 환자의 사후 분석 결과가 보고되었다[4]. 이 연구들은 디자인과 치료가 각기 다양한데 KEYNOTE-059는 3차 이상의 pembrolizumab 단독 요법의 2상 연구, KEYNOTE-061은 2차 단독 항암화학요법(paclitaxel)과 pembrolizumab 단독 요법을 비교하는 3상 연구, KEYNOTE-062는 3차 pembrolizumab 단독 요법, 항암화학요법과 병용 요법, 항암화학요법 단독 요법을 비교하는 3상 연구이다. 전체 연구에서 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 환자의 비율은 KEYNOTE-059에서 4% (n=259), KEYNOTE-061에서 5% (n=592), KEYNOTE-062에서 7% (n=763)였다(총 1,614명의 환자 중 84명). 연구 모집단과 비교하였을 때, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 환자는 치료 차수에 관계없이 pembrolizumab 단독 또는 pembrolizumab과 항암화학요법을 병용하였을 때 모두 임상적 이점이 있었으며 치료 반응률은 KEYNOTE-059에서 57%, KEYNOTE-061에서 47%, KEYNOTE-062에서 57% (항암화학요법과 병용 시 65%)였다. 또한 pembrolizumab으로 치료를 받은 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 환자는 연구 모

집단과 비교하여 무진행생존기간과 전체생존기간이 향상되었으며 많은 환자가 2년 이상의 반응유지 기간을 달성하였다. 이것은 대장암과 같은 다른 종류의 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 종양에 대한 연구들에서 pembrolizumab이 치료 차수에 상관없이 좋은 반응을 보였던 것과 일치하는 결과이다[2].

The National Comprehensive Cancer Network 위암 가이드라인에서는 ERBB2 (이전의 HER2 또는 HER2/neu), programmed cell death ligand 1 (PD-L1), 현미부수체 불안정성(MSI)을 위암 또는 위식도접합부암 진단 시 미리 검사하도록 권고하고 있다[5]. 이전 연구들에 따르면 모든 전이성 위암 또는 위식도 접합부암 환자 중 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H)을 보이는 경우 1차 치료와 그 이후 차수에서 pembrolizumab 치료의 이점이 있었기 때문에 진단 시 현미부수체 불안정성(MSI) 상태를 평가하는 것이 의미가 있다고 볼 수 있다[4].

2020년 European Society for Medical Oncology conference에서 발표된 CHECKMATE-649 임상시험의 최신 데이터에 따르면, PD-L1 combined positive score가 5점 이상인 집단에서 1차 치료에서 항암화학요법과 면역관문억제제인 nivolumab을 함께 사용하였더니 항암화학요법 단독에 비하여 우월한 결과를 보였다 [6]. CHECKMATE-649 임상시험에서 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H)을 보이는 환자그룹에서도 항암화학요법과 면역관문억제제를 함께 투여한 경우 항암화학요법 단독과 비교하여 전체생존기간의 향상을 보였다. 또한, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H)을 보이는 환자들은 다른 환자군과 비교하였을 때 항암화학요법만 받은 경우 전체생존기간이 짧았고(8.8개월 vs. 11.1개월) 반면, 항암화학요법과 면역관문억제제를 함께 치료받은 경우 전체생존기간이 향상되는 것을 보여주었다(not reached vs. 14.4개월). 현재 진행중인 KEYNOTE-859 clinical trial (NCT03675737) 1차 3상 임상시험에서 항암화학요법 단독 환자와 항암화학요법에 면역관문억제제를 추가한 환자의 비교 결과가 곧 발표될 예정이다.

현미부수체 불안정성(MSI)을 조기 위암 또는 위식도 접합부암의 예후 마커로 사용하는 것에 대한 연구들도 최근에 발표되고 있다. 한 메타분석 연구에 따르면 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 환자들의 5년 무진행생존 확률은 현미부수체 불안정성(MSI)을 보이지 않는 환자들과 비교하였을 때 71.8% (95% confidence interval

[CI], 63.8–80.7%) vs. 52.3% (95% CI, 49.7–55.1%) 였다[7]. 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 환자들의 5년 무진행생존확률은 항암화학요법과 수술 대 수술 (70% vs. 77%, respectively; hazard ratio, 1.27; 95% CI, 0.53–3.04)이었고 이와 유사하게 5년 전체생존율 역시 낮은 것을 보여주었다. 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 조기 위암 또는 위식도 접합부 암이 있는 집단에서 관찰된 기존의 항암화학요법의 열등한 데이터는 이 집단에서 수술 전후 항암화학요법을 실시하는 현재의 표준 치료에 한계가 있을 수 있음을 보여주었다. 이러한 상황에서 면역요법의 잠재적인 이점에 대한 기대를 갖게 되는데, 이 그룹에 대한 치료 전략을 최적화하고 조기 단계의 질병의 예후 마커로서 현미부수체 불안정성(MSI)의 유용성을 더 잘 이해하는 데 도움이 되는 전향적 연구들이 더 필요하겠다.

KEYNOTE-059, KEYNOTE-061 및 KEYNOTE-062 연구에서 나온 데이터는 실제로 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 위 또는 위식도 접합부암이 있는 환자의 모든 치료 라인에서 pembrolizumab의 이점을 보고하고 있다. 또한, 조기 단계에서 항암화학요법과 관련하여 현미부수체 불안정(MSI)의 예후로서의 중요성에 관한 최근 데이터를 고려할 때, 결장직장암 및 자궁내막암 환자의 표준 진료와 같이 모든 위암 환자에서 치료단계에 관계없이 현미부수체 불안정성(MSI) 또는 불일치 복구(mismatch repair) 검사를 수행할 근거가 될 수 있다.

현재 진행중인 전향적 연구들의 데이터가 쌓이면 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 조기 위암 또는 위식도 접합부 암 그룹에 대한 개인화된 치료전략과 함께 항암화학요법 단독을 넘어 더 복잡한 치료 알고리즘을 생성할 수 있을 것으로 기대된다. 그 예로 이전에 항암치료를 받았던 적이 있는 ERBB2 증폭 환자를 대상으로 한 DESTINY-GASTRIC-01 (DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Expressing Gastric Cancer; NCT03329690) 임상 시험 결과를 기반으로 한 trastuzumab deruxtecan 치료가 최근 승인되었다. 또한 fibroblast growth factor receptor 2b 과발현이 있는 위암, 위식도 접합부암의 치료에서 이전 항암 치료 유무에 관계없이 bemarituzumab에 대한 FIGHT (FPA144 Combined With Modified FOLFOX6 in Gastric/Gastroesophageal Cancer; NCT03343301) 연구 결과가 최근 발표되었다.

고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 조기 위암 또는 위식도 접합부 암에 대한 면역관문억제제를 조기에 시작하는 치료 전략이 전통적인 항암치료로 달성하지 못했던 임상적으로 의미 있는 결과를 도출해 낼 것으로 기대되고 있다. 시간이 지남에 따라 이러한 치료 전략이 위암 또는 위식도 접합부암의 하위 그룹의 예후 마커를 발견하고 유익한 표적 치료법 개발을 통해 더 많은 환자에게 확장되기를 기대할 수 있겠다.

FUNDING

None.

CONFLICTS OF INTEREST

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

REFERENCES

1. Kloor M, von Knebel Doeberitz M. The immune biology of microsatellite-unstable cancer. *Trends Cancer* 2016;2:121-133. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.02.004>
2. Keytruda (pembrolizumab). Package insert. 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s0401bl.pdf (accessed January 26, 2021).
3. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 2016;22:1342-1350. Erratum in: *Nat Med* 2017;23:1241. Erratum in: *Nat Med* 2018;24:525. <https://doi.org/10.1038/nm.4191>
4. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al. Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability-high gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 clinical trials. *JAMA Oncol* 2021;7:895-902. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0275>
5. National Comprehensive Cancer Network. Gastric cancer version 4. 2020. <https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines> (accessed January 29, 2021).
6. Moehler M, Shitara K, Garrido M, et al. LBA6_PR nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): first results of the CheckMate 649 study. *Ann Oncol* 2020;31(Suppl 4):S1191. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2296>
7. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:3392-3400. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01124>