



진행성/전이성 식도 편평상피세포암의 면역치료

김성은, 정경원, 박무인

고신대학교 의과대학 내과학교실

Immunotherapy for Advanced/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma

Sung Eun Kim, Kyoungwon Jung, Moo In Park

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Esophageal squamous cell carcinomas constitute a major proportion of esophageal cancers in Korea. Conventional chemotherapy and radiation therapy are the options for treating advanced/metastatic esophageal cancer, but the prognosis remains poor. Immunotherapy has significantly improved the prognosis of several advanced/metastatic cancers including esophageal squamous cell carcinoma. In Korea, immunotherapy is used to treat advanced/metastatic esophageal squamous cell carcinoma, and treatment results are expected to further improve. Immunotherapy is a term used to describe a treatment modality involving a biological/targeted agent that aims to enhance and restore the ability of the immune system to detect and destroy cancer cells by modifying or blocking co-stimulating signals. Immune checkpoint inhibitors have revolutionized cancer treatment with the administration of a single agent (monotherapy) or combinations of multiple agents, with the three approved agents being anti-PD-1 (programmed death 1), anti-PD-L1 (programmed cell death ligand 1), and anti-CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) monoclonal antibodies. Anti-PD-1 drugs including nivolumab and pembrolizumab have been mainly investigated for treating advanced/metastatic esophageal squamous cell cancer. Studies on their effectiveness in a neoadjuvant setting, a curative adjuvant setting, or as the first-line treatment for advanced or metastatic setting are ongoing. This review describes the principle of action, summary of existing clinical studies, and prospects for immune checkpoint inhibitors used in the treatment of advanced/metastatic esophageal squamous cell cancer.

Received July 8, 2024

Revised July 25, 2024

Accepted July 25, 2024

Corresponding author:

Moo In Park

E-mail: gimipark2003@naver.com

https://orcid.org/0000-0003-2071-6957

Key Words: Esophageal squamous cell carcinoma; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitors; Nivolumab; Pembrolizumab

INTRODUCTION

식도암은 전 세계적으로 흔히 발생하는 암이자 사망 원인들 중 하나이다[1]. 식도암은 조직학적으로 주로 선암과 편평상피세포암으로 이루어져 있다. 전 세계적으로 85% 이상이 편평상피세포암이며, 우리나라에서 발생하는 식도암의 90% 이상은 편평상피세포암이다[2,3]. 우리나라

에서는 2021년 한 해 동안 2,954명의 식도암 환자가 발생하였고, 인구 10만 명당 5.8명이 발생하는 것으로 집계되었다[4]. 식도암의 전반적인 5년 생존율은 20% 정도로 예후가 대단히 불량하다[5]. 절제 불가능한 국소 진행, 혹은 전이성 식도암 상태로 진단된 경우 전신 상태가 양호하면 고식적인 항암방사선치료를 시도해 볼 수 있으나 치료 효과는 만족스럽지 못하다[3,6].



1990년대 후반, 암 치료에 있어 면역 요법(immunotherapy)의 개념이 제시되면서, 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitors)가 식도암의 새로운 치료제로 임상에 도입되고 있다. 면역관문억제제는 식도암을 비롯한 여러 소화기암의 치료 성적을 크게 향상시키고 있다고 보고되고 있다[7]. 2010년도에 악성 흑색종의 치료제로 미국의 식약처(The Food and Drug Administration)에서 승인된 항세포독성 T-림프구 관련 단백질 4(anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 [CTLA-4])인 ipilimumab은 최초로 승인된 면역관문억제제이다[8]. 식도 편평상피세포암의 치료에 있어서 programmed death 1/programmed cell death ligand 1 (PD-1/PD-L1) 경로를 표적으로 하는 면역관문억제제들이 개발되어 임상에서 사용 중이며, 대표적인 약제로 항PD-1 항체(anti-PD-1 antibodies)인 nivolumab과 pembrolizumab이 있다. 본 고에서는 진행성/전이성 식도 편평상피세포암의 고식적 치료로써 새롭게 대두되고 있는 면역관문억제제들을 소개하고 그 치료 성적에 대하여 기술하면서 식도 편평상피세포암의 치료에 있어서 면역치료의 역할과 향후 전망에 대하여 기술하고자 한다.

MAIN SUBJECTS

면역치료의 원리

음주와 흡연 등 만성적인 자극에 의하여 유발된 만성 염증 변화는 식도 편평상피세포암의 발생과 상관이 있다고 보고되고 있으며, 이러한 자극은 높은 돌연변이율과 상관이 있다[9]. 면역체계는 자가 항원에 대해서는 작동하지 않으면서 외부 항원만 공격하도록 되어 있다. 이 반응은 CTLA-4 및 PD-1 같은 면역 억제와 자극 경로 사이의 균형에 의하여 조정된다[10]. 종양 미세환경(tumor microenvironment)은 종양 세포와 기타 구성 요소(면역 세포, 섬유 아세포, 주변 혈관, 림프 세포, 신호 분자 및 세포 외 기질 포함)가 존재하는 세포 미세환경이다[11]. 암세포는 종양 미세환경을 교란시켜 면역학적 감시를 피할 수 있는 능력이 있다. 종양 미세환경 균형의 붕괴는 세포 자멸사를 차단하고 면역 회피를 허용하며 혈관 신생, 증식 및 원격 전이를 촉진함으로써 종양 발생으로 이어진다[12].

면역 요법은 공동 자극 신호(co-stimulatory signal)

를 수정하거나 차단함으로써, 암세포를 검출하고 파괴하는 면역계의 능력을 증가시키고 회복시키는 것을 목표로 하는 모든 생물학적/표적 제제를 설명하는 데 사용되는 용어이다[13]. 면역관문억제제는 단일 요법 또는 다양한 병용 요법으로 암 치료에 혁신을 일으켰으며, 3가지 승인된 유형은 항PD-1, 항PD-L1, 및 항CTLA-4 단일클론항체이다[14]. 활성화된 CTLA-4, PD-1, 및 PD-L1 경로의 억제제는 조절 T세포 매개 면역 억제를 역전시킬 수 있다[15].

종양 세포는 세포 표면에 PD-L1을 과발현시키거나 숙주의 면역 세포에 PD-L1 발현을 유도하여 PD-1/PD-L1 경로를 이용하여 증식한다. PD-L1이 활성화되면 숙주 T세포 반응을 억제하고 소진시키는 능력이 있어 종양이 면역 감시를 피할 수 있다[16]. 이런 점에서 PD-1/PD-L1 복합체는 면역치료제의 이상적인 표적이 될 수 있다. PD-1과 PD-L1 사이의 연결을 저해하는 여러 약제들이 위장관 종양의 치료에 사용되고 있는데, 이 중에서도 식도암 치료에 사용되는 약물로는 항PD-1 항체인 nivolumab과 pembrolizumab 등과 항PD-L1 항체인 atezolizumab과 avelumab 등이 있다[14]. CTLA-4는 CD28 단백질의 상동체인 막횡단 단백질(transmembrane protein)로 활성화된 T세포에서만 독점적으로 발현된다. CTLA-4가 단백질과 결합하면 T세포가 다른 세포를 파괴하는 것을 막아준다[13]. 암세포는 CTLA-4 경로를 이용하여 면역 T세포에 대한 CTLA-4 상향 조절을 유도하여 종양의 성장을 촉진한다[17]. 소화기암 치료에서 CTLA-4의 상향 조절을 억제하는 약제로는 ipilimumab과 tremelimumab 등이 있다[17]. 최근 연구에 의하면 표준 세포 독성 치료는 면역 종양 미세환경 구성에 영향을 미쳐 식도암의 장기 예후에 영향을 줄 수 있다고 하며[18], 이는 면역치료의 역할이 더 중요해질 수 있음을 의미한다.

식도 편평상피세포암에서의 면역치료 성적

앞서 기술한 바와 같이, 면역항암제는 소화기계 암을 포함한 여러 암에서 좋은 치료성적을 보여주고 있는데, 식도암에서도 면역관문억제제와 같은 면역항암제가 효과가 있음이 보고되고 있다. 식도암에서 항PD-1 항체인 nivolumab과 pembrolizumab을 사용한 연구들, 그 중에서도 진행성이나 전이성 식도 편평상피세포암 환자들

을 위주로 진행된 연구들을 알아보았다(Table 1).

Nivolumab

진행성 또는 전이성 식도 편평상피세포암 환자들의 치료를 위해 platinum, fluoropyrimidine, 그리고 taxane 계열의 항암제가 흔히 사용되지만, 치료 효과에 있어 한계가 있는 것이 사실이다. 그래서, fluoropyrimidine, platinum, taxane을 기반으로 하여 항암치료를 반응하지 않았던 진행성/전이성 식도암 환자들을 대상으로 공개임상(open-label), 다기관, 단일군, 2상 시험이 일본에서 진행되었다[19]. 65명의 식도 편평상피세포암 환자들 이 연구에 참여하였고, 환자들은 nivolumab 3 mg/kg을 정맥 투여 방법으로 2주 간격 총 6회의 치료를 받았다. 타 장기 암이 있는 1명을 제외한 64명의 환자들을 분석하였는데, 중앙값 10.8개월(사분위수 범위: 4.9-14.3개월)의 경과 관찰 기간 동안, 17% (95% confidence interval [CI]: 10-28%)의 환자들에서 치료 효과를 보였다. Grade 3 또는 4의 부작용들은 있었으나 임상적으로 조절이 가능한 정도였고, 약제로 인한 사망 등의 심각한 부작용은 없어서 nivolumab은 기존의 항암치료를 반응하지 않는 진행성/전이성 식도 편평상피세포암 환자들에서 비교적 안전하게 사용할 수 있을 것으로 보였다.

기존의 치료에 실패한 진행성 또는 전이성 식도 편평상피세포암 환자들에게 nivolumab (240 mg, 2주 간격)과 paclitacel 단독(100 mg/m², 주 1회 6주 시행 후 1주 휴약) 또는 doxetaxel 단독(75 mg/m², 3주 간격) 치료를 비교한 ATTRACTION-3 연구 결과도 보고되었다[20]. 공개임상, 다기관, 무작위 배정, 3상 연구로 진행되었고, 우리나라를 포함한 덴마크, 독일, 이탈리아, 일본, 대만, 영국, 미국의 90개 기관의 419명의 환자들(nivolumab 군 210명, 항암치료군 209명)이 참여하였다. 관찰 기간 중 전체생존기간(overall survival)은 nivolumab군에서 10.9개월(95% CI: 9.2-13.3개월), 항암치료군에서 8.4개월(95% CI: 7.2-9.9개월)로 확인되었으며, 사망에 대한 위험비는 nivolumab군에서 의미 있게 감소한 것으로 나타났다(hazard ratio [HR]: 0.77; 95% CI: 0.62-0.96; p = 0.019). Grade 3 또는 4의 부작용은 nivolumab군이 18%, 항암치료군이 63%이었으며 치료로 인한 사망으로 고려되는 경우는 nivolumab군에서 2명, 항암치료군에서 3명이었는데, nivolumab에 속한 2명은 1명은 간질성 폐질환, 1명은 폐렴으로 모두 폐와 관련한 부작용이었다. AT-

TRACTION-3 연구진들은 nivolumab이 기존의 치료에 실패한 진행성/전이성 식도 편평상피세포암 환자들에게 안전하고 효과적인 치료법이 될 수 있을 것으로 제안하였다. ATTRACTION-3 연구의 연속선 상에서, ATTRACTION-3에 참여했던 환자들의 3년째 결과가 2022년에 보고되었는데, 3년 생존율이 nivolumab군 15.3%, 항암치료군이 8.7%인 것으로 나타났다. 부작용 측면에서도 nivolumab은 항암치료군보다 더 적은 것으로 확인되어(19.1% vs. 63.9%), nivolumab 치료 3년째의 효과와 안전성을 보여주었다[21].

지금까지의 연구들이 기존의 항암치료를 실패한 진행성/전이성 식도암 환자들에 대한 연구였다면, CheckMate 648 연구자들은 수술이나 항암치료를 받지 않은 진행성 또는 전이성 식도 편평상피세포암 환자들을 대상으로 일차 치료로써 nivolumab의 효과를 알아보려고 하였다. 공개임상, 3상 연구였고 970명의 환자들 이 참여하여 3군으로 나누어져 치료를 받았다(nivolumab + 항암치료군 vs. nivolumab + ipilimumab군 vs. 항암치료군) [22]. 13개월의 최소 경과 관찰 기간 동안 전체생존기간은 nivolumab + 항암치료군이 항암치료 단독군에 비해 의미 있게 길었으며(중앙값: 13.2개월 vs. 10.7개월; HR: 0.74; 95% CI: 0.58-0.96; p = 0.002), nivolumab + ipilimumab군 역시 전체생존기간이 항암치료 단독군에 비해 의미 있게 긴 것으로 나타났다(중앙값: 12.7개월 vs. 10.7개월; HR: 0.78; 95% CI: 0.62-0.99; p = 0.01). 이번 연구에서는 환자들의 PD-L1 발현을 확인하여 발현 정도에 따라 1% 이상과 1% 미만인 경우로 나누어 평가하였는데, 전체적인 결과들은 PD-L1의 발현이 1% 이상인 환자들에서 더 좋은 것으로 나타났다. 무진행생존기간(progression-free survival)의 경우, PD-L1의 발현이 1% 미만인 경우에는 각 군간의 차이가 없었으나, 1% 이상인 경우에는 nivolumab + 항암치료군이 항암치료 단독군에 비해 의미 있게 길었다(HR: 0.65; 95% CI: 0.46-0.92; p = 0.002). Grade 3 또는 4의 부작용은 nivolumab + 항암치료군은 47%, nivolumab + ipilimumab군은 32%, 항암치료군은 36%인 것으로 확인되어, nivolumab을 포함한 치료법들이 진행성 또는 전이성 식도 편평상피세포암의 일차치료제로 사용하였을 때에도 효과가 있음을 보여주었다.

최근 CheckMate 648 연구의 29개월 후속 연구가 보고되었다[23]. 29개월의 최소 경과 관찰 기간 동안 전체

Table 1. Pivotal Trials of Immunotherapy for Recurrent/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma

Study or principal investigator	Phase	Cell of origin	Treatment arm	Minimum previous line	Number (n)	ORR	PFS (mo)	mOS (mo)
Nivolumab								
Kudo [19]	2	ESCC: 64 (100%)	Nivolumab	2	64	17%	1.5	10.8
ATTRACTION-3 [20]	3	ESCC: 419 (100%)	Nivolumab vs. Chemotherapy	1	210	19%	1.7	10.9*
CheckMate 648 [22]	3	ESCC: 970 (100%)	Nivolumab + Chemotherapy vs. Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapy alone	Naïve	321 325 324	47% 28% 27%	5.8 2.9 5.6	13.2* 12.7* 10.7
(PD-L1 positive [PD-L1 expression ≥ 1%]:								
						53% 35% 20%)	6.9* 4.0 4.4)	15.4* 13.7* 9.1)
Pembrolizumab								
KEYNOTE-028 [24]	1B	ESCC: 18 (78%) EA: 5 (22%)	Single arm, pembrolizumab	1	23	30%	1.8	7.0
(PD-L1 positive [scoreable cells ≥ 1%]: 23 [100.0%])								
KEYNOTE-180 [25]	2	ESCC: 63 (52.1%) EA: 40 (33.1%) EGJA: 18 (14.9%)	Single arm, pembrolizumab	2	121	9.9% ESCC: 14.3% (PD-L1 positive [CPS ≥ 10]: 13.8%)	2.0 ESCC: 2.1	5.8 ESCC: 6.8
(PD-L1 positive [CPS ≥ 10]: 58 [47.9%])								
KEYNOTE-181 [26]	3	ESCC: 401 (63.9%) EA: 227 (36.1%)	Pembrolizumab vs. Chemotherapy	1	314 314	13.1% 6.7%	2.1 3.4	7.1 7.1
(PD-L1 positive [CPS ≥ 10]: 222 [35.4%])								
KEYNOTE-590 [27]	3	ESCC: 548 (73.2%) EAC: 110 (14.7%) EGJA: 91 (12.1%)	Pembrolizumab + 5-FU/cisplatin vs. Placebo + 5-FU/cisplatin	Naïve	373 376	45.0%* 29.3%	6.3* 5.8	12.4* 9.8
(PD-L1 positive [CPS ≥ 10]: 383 [51.1%])								

ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival; mOS, median overall survival; EGJA, esophagogastric junction adenocarcinoma; EAC, esophageal adenocarcinoma; ESCC, esophageal squamous cell carcinoma; EA, esophageal adenocarcinoma; 5-FU, 5-fluorouracil; PD-L1, programmed cell death ligand 1; CPS, combined positive score. *Difference is statistically significant.

생존기간은 nivolumab + 항암치료군이 항암치료 단독군에 비해 의미 있게 길었으며(중앙값: 12.8개월 vs. 10.7개월; HR: 0.78; 95% CI: 0.65–0.93), PD-L1 ≥ 1%인 군만을 분석하였을 때에는 nivolumab + 항암치료군이 항암치료 단독군에 비해 전체생존기간이 더욱 긴 것으로 나타났다(중앙값: 15.0개월 vs. 9.1개월; HR: 0.59; 95% CI: 0.46–0.76). Nivolumab + ipilimumab군 역시 전체생존기간이 항암치료 단독군에 비해 의미 있게 긴 것으로 나타났으며(중앙값: 12.7개월 vs. 10.7개월; HR: 0.77; 95% CI: 0.65–0.92), PD-L1 ≥ 1%인 군에서도 nivolumab + 항암치료군이 항암치료 단독군에 비해 전체생존기간이 더욱 길었다(중앙값: 13.1개월 vs. 9.1개월; HR: 0.62; 95% CI: 0.48–0.80). PD-L1 ≥ 1%인 군에서 무진행생존기간은 nivolumab + 항암치료군이 항암치료 단독군에 비해 의미 있게 길었으나(HR: 0.67; 95% CI: 0.51–0.89), nivolumab + ipilimumab군에서는 무진행생존기간의 차이가 없었다. Grade 3 또는 4의 부작용은 nivolumab + 항암치료군은 49%, nivolumab + ipilimumab군은 32%, 항암치료군은 36%인 것으로 확인되어, nivolumab을 포함한 치료법들이 진행성/전이성 식도 편평상피세포암 환자들에게 장기적으로도 효과가 있음을 보고하였다.

Pembrolizumab

다른 항PD-1 항체인 pembrolizumab을 이용한 몇몇 연구들도 보고되었다. 기존 항암치료에 실패한 진행성 또는 전이성 식도암 환자들 중 PD-L1 발현이 1% 이상인 환자들에게 pembrolizumab 10 mg/kg을 2주 간격으로 2년까지 투여한 다기관 1B상 시험이 시행되었다 [24]. 23명의 식도암 환자들 포함되었는데, 그 중 78%가 식도 편평상피세포암 환자였고, 87%는 2가지 이상의 항암치료에 실패한 환자들이었다. 객관적 반응율(overall response rate [ORR])은 30% (95% CI: 13–53%), 반응 지속기간 중앙값(median duration of response)은 15개월(범위: 6–26개월)이었다. 39%의 환자에서 부작용이 있었으나, grade 4의 부작용이나 약제로 인한 사망은 없었다.

이후, 2가지 이상의 항암치료를 받았던 진행성 또는 전이성 식도암 및 위식도접합부암 환자들에게서 pembrolizumab의 효과를 확인하기 위한 공개임상, 2상, 단일군 연구가 KEYNOTE-180이라는 이름으로 진행되었고,

121명의 환자(63명[52.1%]은 식도 편평상피세포암)가 포함되었다[25]. Pembrolizumab 200 mg을 3주 간격으로 2년까지 투여하였을 때, 식도 편평상피세포암 환자들의 ORR은 14.3% (95% CI: 6.7–25.4%)였다. PD-L1 양성(combined positive score [CPS] ≥ 10)인 환자들에서는 13.8% (95% CI: 6.1–25.4%), PD-L1 음성인 환자들에서는 6.3% (95% CI: 1.8–15.5%)인 것으로 나타나서, PD-L1 양성인 환자들에서 면역치료의 효과가 더 높음을 보여주었다. Grade 3 이상의 부작용은 12.4%의 환자들에서 발생하였고, 4.1%의 환자들만이 부작용으로 인해 치료를 중단하였다.

KEYNOTE-180의 후속으로 진행된 KEYNOTE-181은 하나 이상의 항암치료를 받았던 진행성 또는 전이성 식도암 환자들에서 pembrolizumab의 효과를 확인하기 위해 공개임상, 3상, 무작위 배정으로 진행되었다[26]. 628명의 환자들 참여하였으며, pembrolizumab 200 mg (3주 간격 2년까지 투여)이나 연구자들이 선택한 다른 항암요법들(paclitaxel, docetaxel, 또는 irinotecan)을 비교하였다. PD-L1 CPS 10 이상인 환자들을 기준으로 하였을 때, 전체생존기간은 pembrolizumab군이 항암치료군에 비해 긴 것으로 확인되었다(중앙값: 9.3개월 vs. 6.7개월; HR: 0.69; 95% CI: 0.52–0.93; p = 0.0074). 전체 환자의 63.9%가 식도 편평세포암 환자들이었는데, 식도 편평세포암 환자들의 전체생존기간은 pembrolizumab군이 8.2개월, 항암치료군이 7.1개월로 pembrolizumab군이 항암치료군에 비해 의미 있게 길었으나(HR: 0.78; 95% CI: 0.63–0.96; p = 0.0095), 식도 선암까지 포함한 전체 환자들에서는 차이가 없는 것으로 나타났다. Grade 3–5의 부작용은 pembrolizumab군이 18.2%, 항암치료군이 40.9%인 것으로 확인되어, pembrolizumab은 진행성/전이성 식도암 환자들의 이차치료제로 부작용은 적고 전체생존기간은 연장하였음을 보고하였다.

진행성 또는 전이성 식도암과 Siewert 1형 위식도접합부암 환자들의 일차 치료로써 pembrolizumab의 효과를 확인한 무작위 배정, 위약 대조군, 이중 맹검, 3상 연구 결과(KEYNOTE-590)도 보고되었다. 26개국 749명의 환자가 등록되었고, 전체 환자의 73%가 식도 편평상피세포암이었다. Pembrolizumab + 항암치료군은 Pembrolizumab 200 mg + FP (5-fluorouracil + cisplatin)를, 위약 + 항암치료군은 위약 + FP를 3주 간격으로 최대 35

회차까지 시행하였다[3,27]. 1차 중간 분석(중앙값: 22.6개월)에서 pembrolizumab + 항암치료군은 위약 + 항암치료군에 비해 식도 편평상피세포암 및 PD-L1의 CPS가 10 이상인 환자(중앙값: 13.9개월 vs. 8.8개월; HR: 0.57; 95% CI: 0.43–0.75; $p < 0.0001$), 식도 편평상피세포암 환자(중앙값: 12.6개월 vs. 9.8개월; HR: 0.72; 95% CI: 0.60–0.88; $p = 0.0006$), PD-L1의 CPS가 10 이상인 환자(중앙값: 13.5개월 vs. 9.4개월; HR: 0.62; 95% CI: 0.49–0.78; $p < 0.0001$), 및 모든 환자(중앙값: 12.4개월 vs. 9.8개월; HR: 0.73; 95% CI: 0.62–0.86; $p < 0.0001$)에서 전체생존기간이 의미 있게 길었다. 그리고, pembrolizumab + 항암치료군은 식도 편평상피세포암 환자(중앙값: 6.3개월 vs. 5.8개월; HR: 0.65; 95% CI: 0.54–0.78; $p < 0.0001$), PD-L1의 CPS가 10 이상인 환자(중앙값: 7.5개월 vs. 5.5개월; HR: 0.51; 95% CI: 0.41–0.65; $p < 0.0001$), 및 모든 환자(중앙값: 6.3개월 vs. 5.8개월; HR: 0.65; 95% CI: 0.55–0.76; $p < 0.0001$)의 무진행생존기간이 위약 + 항암치료군에 비해 의미 있게 우월한 것으로 나타났다. Grade 3 이상의 부작용은 pembrolizumab + 항암치료군이 72%, 위약 + 항암치료군은 68%로 보고되어 진행성 식도암과 Siewert 1형 위식도접합부암 환자들의 초치료로 pembrolizumab + 항암치료가 효과적임을 보여주었다.

하지만, 면역관문억제제 연구들에서 확인했던 PD-L1은 면역화학염색법으로 검사하기 때문에 검사 과정 중에 여러가지 변수가 작용할 수 있다는 제한점이 있다[28]. 이러한 점을 보완하기 위해 KEYNOTE-180, KEYNOTE-181, KEYNOTE-590 등의 연구에서 적용한 CPS 방법은 전체 살아있는 종양 세포의 수에 대한 PD-L1 양성종양의 수를 백분율로 평가하는 것이지만[25], CPS 방법도 현재까지는 표준화된 방법이 없다는 한계가 있어 향후 이에 대한 정립이 필요할 것으로 고려된다.

식도 편평상피세포암에서의 면역치료의 진행중인 연구

식도 편평상피세포암의 면역 요법에 대해 진행 중인 연구는 www.clinicaltrials.gov를 통해 검색하여 확인하였다. 앞서 언급했던 nivolumab이나 pembrolizumab과 같이 이미 식도 편평상피세포암에서의 면역치료 효과를 확인한 약제들도, 다른 약제를 병합한다거나 방사선 치료와의 동시 병용요법을 시행한 연구도 진행 중이다. 또한

nivolumab과 pembrolizumab과 같은 기전을 보이는 항PD-1 항체인 tislelizumab [29], toripalimab [30], camrelizumab [31], sintilimab [32,33]과 같은 약제들이 현재 식도 편평상피세포암의 치료 효과를 확인하는 과정 중에 있고, 항PD-L1 항체인 durvalumab [34], avelumab [35]과 같은 약제도 연구 진행 중이다. 전 세계적 임상연구를 진행하는 데이터베이스인 www.clinicaltrials.gov에서 진행 중인(active or recruiting) 식도 편평상피세포암의 면역치료를 찾아보면 현재 약 157건의 연구들이 확인되는데, 이 중 수술 가능한 식도암에 수술 전 요법, 수술 후 요법의 연구와 1상, 2상의 소규모 연구들을 모두 제외하고 나면 6건의 대규모 3상 무작위 연구가 확인된다. 이 연구들을 정리해보면 Table 2와 같다.

대체로 현재 진행 중인 진행성/전이성 식도 편평상피세포암의 면역치료를 살펴보면, 이전 치료의 과거력이 없는 환자들을 대상으로 하는 연구들이 대부분이다. 또한 면역치료제와 기존 항암 또는 항암 방사선 치료와의 병합요법을 비교하는 연구가 많았다. 앞으로 이러한 연구들의 결과에 따라서 향후 진행성 식도 편평상피세포암의 치료 수단으로써의 면역치료제 역할은 더욱 확대될 것으로 보이며, 다양한 면역치료제가 사용될 수 있을 것으로 판단된다.

향후 전망

진행성 식도 편평상피세포암의 면역치료 연구에서 PD-L1의 발현 여부 확인은 치료의 유용한 지표이지만 완전 치료 반응을 예측하기에는 불완전한 표지자이다. 특히, ATTRACTION-2 연구에서는 PD-L1의 발현 정도와 관계없이 유사한 임상적인 이점을 보여 이러한 PD-L1 발현이 임상적 반응 예측인자로의 불완전성을 보여주기도 하였다[36]. 하지만 최근에 전체 그룹에서는 생존기간의 차이를 보이지 않다가, PD-L1의 CPS를 통해 하위 그룹을 비교하였을 때 차이를 보인 KEYNOTE-181 [26] 연구를 비롯해서, 전체 그룹과 PD-L1의 CPS를 통한 하위 그룹 모두 차이를 보인 KEYNOTE-590 [27], Check-Mate 649 [22] 연구들을 통해서 PD-L1 발현 여부와 더불어 CPS 확인이 중요함이 확인되었다. 따라서 향후 면역치료를 계획하고 있는 진행성 또는 전이성 식도 편평상피세포암 환자에서는 치료 전 PD-L1 발현 여부 및 CPS를 반드시 확인한 후, 그 결과에 따라 면역치료 시행 여부를 결정하는 것이 환자들에게 도움이 될 것으로 보인다. 현

Table 2. Immunotherapy for Advanced/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Ongoing Phase 3 Trials

Study number by www.clinicaltrials.gov	Study end date	Phase	Number of enrollment	Minimum previous line	Treatment arm	Primary endpoint
NCT04949256	December 2025	3	862	Naïve	Pembrolizumab + Lenvatinib + Chemotherapy vs. Pembrolizumab + Chemotherapy	Dose-limiting toxicity, adverse event, OS, PFS
NCT03783442	August 2024	3	649	Naïve	Tislelizumab + Chemotherapy vs. Placebo + Chemotherapy	OS
NCT05737563	December 2026	3	380	Naïve	Teripulimab or Carrelizumab + mXELIRI vs. mXELIRI	OS
NCT03958890	December 2023	3	189	Naïve	HLX 19 + Cisplatin + Fluorouacil vs. Placebo + Cisplatin + Fluorouacil	PFS, OS
NCT06022861	December 2026	3	510	Naïve	LY01015 + Fluorouracil + Cisplatin vs. Nivolumab + Fluorouracil + Cisplatin	ORR
NCT04540211	August 2025	3	461	Naïve	Atezolizumab + Tiragolumab + Paclitaxel + Cisplatin vs. Placebo + Paclitaxel + Cisplatin	OS, PFS

OS, overall survival; PFS, progression-free survival; ORR, objective response rate.

재 수술이 불가능한 진행성/전이성 식도 편평상피세포암의 일반적인 표준 치료로 알려져 있는 항암방사선치료에 추가로 면역치료를 추가하는 것이 어떤 환자에서 좀 더 효과적인지에 대한 연구가 필요하며, 현재 이러한 부분에 많은 면역치료 연구가 진행 중이다. 앞으로 새로운 연구 결과에 따라 항암방사선치료 요법을 조정 및 최적화하고, 환자의 병기 및 진행 정도에 따른 계층화된 치료 방법이 필요할 것으로 판단된다.

면역치료제의 표지자와 계층화된 환자 선택 이후에도 해결해야 할 또 다른 문제는 적절한 면역 반응율을 보이지 않는 차가운 종양(cold tumor)을 확인하는 것과 이에 대한 1차 내성 기본 메커니즘을 식별하는 것이다[37]. 이러한 면역성 차가운 종양을 극복하기 위해 면역치료제를 병합하여 종양의 면역 억제를 중화시키는 방법이다[22]. 또한 방사선 치료도 국소 염증을 유도하여 면역치료제에 대한 반응을 향상시킬 수 있을 것으로 추측된다[33]. 또한 내피 성장을 표적으로 하는 티로신 키나아제 억제제나 혈관 내피 성장인자 수용체 2 항체와 조합한 면역치료-표적 치료 병합요법이 면역 반응과 더불어 종양의 혈관성을 변화시켜 효과를 보일 것으로 기대된다[38,39].

마지막으로, 새로운 면역치료 접근법에 대해 이야기할 때 가장 중요한 문제는 치료 비용이다. 아직 국내에서 허가사항으로 nivolumab이나 pembrolizumab을 사용할 수 있지만 현재 인정 비급여의 형태로 사용가능한 상태이다. 향후 지속적이고 획기적인 중요한 치료로 면역치료가

자리 잡기 위해서는 급여로 인정되는 문제가 해결되어야 할 것이다.

CONCLUSION

진행성 또는 전이성 식도 편평상피세포암의 치료를 위해 기존의 항암치료와 방사선 치료를 시도해 왔으나 예후가 좋지 않았다. 그러나, 최근에 도입된 면역 요법은 진행성/전이성 식도 편평상피세포암의 예후를 상당히 향상시키고 있다. 면역 요법은 공동 자극 신호를 수정하거나 차단함으로써 암세포를 검출하고 파괴하는 면역계의 능력을 증가시키고 회복시키는 것을 목표로 한다. 이를 위한 면역관문억제제는 단일 요법 또는 다양한 조합으로 투여될 수 있으며 3가지 승인된 유형은 항PD-1, 항PDL1, 및 항CTLA4 단일클론항체이다. 지금까지 진행성 또는 전이성 식도 편평상피세포암에 대하여 주로 항PD-1 단일클론항체인 nivolumab과 pembrolizumab의 효과에 관한 연구들이 많이 진행되었으며, 우리나라에서도 사용할 수 있게 되었다. 향후 식도 편평상피세포암의 새로운 치료제로서 면역관문억제제에 대한 연구가 더 진행될 것 기대하며, 여러 가지 임상 상황에서 환자의 예후를 호전시키는 데에 결정적인 역할을 해낼 수 있을지에 대한 추가 연구들이 시행되어야 할 것이다.

FUNDING

None.

CONFLICTS OF INTEREST

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

AUTHOR'S CONTRIBUTIONS

Conceptualization: Sung Eun Kim, Kyoungwon Jung, Moo In Park. Data curation: Sung Eun Kim, Kyoungwon Jung, Moo In Park. Investigation: Sung Eun Kim, Kyoungwon Jung, Moo In Park. Methodology: Sung Eun Kim, Kyoungwon Jung, Moo In Park. Project administration: Sung Eun Kim, Moo In Park. Supervision: Moo In Park. Writing—original draft: Sung Eun Kim, Kyoungwon Jung, Moo In Park. Writing—review & editing: Sung Eun Kim, Moo In Park.

ORCID

Sung Eun Kim, <https://orcid.org/0000-0002-1835-4830>

Kyoungwon Jung, <https://orcid.org/0000-0002-5324-7803>

Moo In Park, <https://orcid.org/0000-0003-2071-6957>

REFERENCES

- World Health Organization. Global Cancer Observatory. International agency for research on cancer. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/6-oesophagus-fact-sheet.pdf> (accessed July 1, 2024)
- Park SY, Kim DJ. Esophageal cancer in Korea: epidemiology and treatment patterns. *J Chest Surg* 2021;54:454-459. <https://doi.org/10.5090/jcs.21.039>
- Cho JH. A new chemotherapy paradigm in advanced esophageal cancer. *J Dig Cancer Res* 2022;10:43-45. <https://doi.org/10.52927/jdcr.2022.10.1.43>
- National Cancer Information Center. Esophageal cancer. 2013. https://www.cancer.gov/lay1/program/S1T211C223/cancer/view.do?cancer_seq=4277 (accessed July 1, 2024)
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018;103:356-387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
- Park MI. Chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2019;19:161-168. <https://doi.org/10.7704/kjhugr.2019.19.3.161>
- Shoji Y, Koyanagi K, Kanamori K, et al. Immunotherapy for esophageal cancer: where are we now and where can we go. *World J Gastroenterol* 2024;30:2496-2501. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i19.2496>
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>
- Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013;499:214-218. <https://doi.org/10.1038/nature12213>
- Shi T, Ma Y, Yu L, et al. Cancer immunotherapy: a focus on the regulation of immune checkpoints. *Int J Mol Sci* 2018;19:1389. <https://doi.org/10.3390/ijms19051389>
- Elpek KG, Cremasco V, Shen H, et al. The tumor microenvironment shapes lineage, transcriptional, and functional diversity of infiltrating myeloid cells. *Cancer Immunol Res* 2014;2:655-667. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0209>
- Whiteside TL. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene* 2008;27:5904-5912. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.271>
- Schizas D, Charalampakis N, Kole C, et al. Immunotherapy for esophageal cancer: a 2019 update. *Immunotherapy* 2020;12:203-218. <https://doi.org/10.2217/imt-2019-0153>
- Digkليا A, Duran R, Homicsko K, et al. Cancer immunotherapy: a simple guide for interventional radiologists of new therapeutic approaches. *Cardiovasc Intervent Radiol*

- 2019;42:1221-1229. <https://doi.org/10.1007/s00270-018-2074-1>
15. de Mello RA, Veloso AF, Esrom Catarina P, Nadine S, Antoniou G. Potential role of immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 2016;10:21-30. <https://doi.org/10.2147/OTT.S90459>
 16. Huang TX, Fu L. The immune landscape of esophageal cancer. *Cancer Commun (Lond)* 2019;39:79. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0427-z>
 17. Högner A, Thuss-Patience P. Immune checkpoint inhibition in oesophago-gastric carcinoma. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14:151. <https://doi.org/10.3390/ph14020151>
 18. Sudo T, Nishida R, Kawahara A, et al. Clinical impact of tumor-infiltrating lymphocytes in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3763-3770. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5796-4>
 19. Kudo T, Hamamoto Y, Kato K, et al. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:631-639. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30181-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30181-X)
 20. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30626-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30626-6)
 21. Okada M, Kato K, Cho BC, et al. Three-year follow-up and response-survival relationship of nivolumab in previously treated patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (ATTRACTION-3). *Clin Cancer Res* 2022;28:3277-3286. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0985>
 22. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2022;386:449-462. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111380>
 23. Kato K, Doki Y, Chau I, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab versus chemotherapy in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (CheckMate 648): 29-month follow-up from a randomized, open-label, phase III trial. *Cancer Med* 2024;13:e7235. <https://doi.org/10.1002/cam4.7235>
 24. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, et al. Safety and antitumor activity of the anti-programmed death-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2018;36:61-67. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.9846>
 25. 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. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5441>
 26. Kojima T, Shah MA, Muro K, et al.; KEYNOTE-181 Investigators. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:4138-4148. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01888>
 27. Sun JM, Shen L, Shah MA, et al.; KEYNOTE-590 Investigators. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01234-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4)
 28. Lee MA. Understanding immunochemotherapy. *J Kor Soc Health-syst Pharm* 2020;37:255-264.
 29. Shen L, Kato K, Kim SB, et al.; RATIONALE-302 Investigators. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-302): a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2022;40:3065-3076. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01926>
 30. Wang ZX, Cui C, Yao J, et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): a multi-center phase 3 trial. *Cancer Cell* 2022;40:277-288.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.02.007>
 31. Luo H, Lu J, Bai Y, et al.; ESCORT-1st Investigators. Effect of camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival and progression-free survival in patients with

- advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: the ESCORT-1st randomized clinical trial. *JAMA* 2021;326:916-925. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.12836>
32. Shen L, Lu ZH, Wang JY, et al. LBA52 Sintilimab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell cancer: first results of the phase III ORIENT-15 study. *Ann Oncol* 2021;32:S1330. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2132>
33. Lu Z, Wang J, Shu Y, et al.; ORIENT-15 study group. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ* 2022;377:e068714. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068714>
34. Park S, Oh D, Choi YL, et al. Durvalumab and tremelimumab with definitive chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2022;128:2148-2158. <https://doi.org/10.1002/cncr.34176>
35. 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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy264>
36. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31827-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31827-5)
37. Ochoa de Olza M, Navarro Rodrigo B, Zimmermann S, Coukos G. Turning up the heat on non-immunoreactive tumours: opportunities for clinical development. *Lancet Oncol* 2020;21:e419-e430. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30234-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30234-5)
38. 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>
39. Hironaka S, Kadowaki S, Izawa N, et al. A phase I/II study of nivolumab, paclitaxel, and ramucirumab as second-line in advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(4 Suppl):352. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.352