



면역관문억제제를 이용한 폐암치료의 최신지견

이 경 원

경상국립대학교 의과대학 경상국립대학교병원 혈액종양내과

Current advances in the treatment of lung cancer with immune checkpoint inhibitors

Gyeong-Won Lee, MD

Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang National University College of Medicine, Jinju, Korea

Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide despite major advances in platinum-based chemotherapy and targeted therapy based on activating driving mutations. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have revolutionized the treatment paradigms in lung cancers. When used as a second-line or later treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC), ICIs improve overall survival and exhibit better safety profiles than the standard chemotherapeutic agent, docetaxel. In front-line treatment, ICI monotherapy is significantly associated with improved clinical outcomes and fewer adverse events than platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC, who express programmed death-ligand 1 in at least 50% of all tumor cells. Moreover, ICIs combined with platinum-based chemotherapy have become the standard first-line treatment for patients with metastatic NSCLC without sensitizing mutations in the epidermal growth factor receptor gene or translocation of the anaplastic lymphoma kinase gene, regardless of programmed death-ligand 1 expression. Additionally, maintenance treatment using ICIs has also been demonstrated to improve clinical outcomes in patients with stage III unresectable NSCLC following chemoradiotherapy. Recently, the addition of ICIs to chemotherapy as the first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer resulted in significantly longer overall survival and progression-free survival compared with chemotherapy alone. Although immune checkpoint inhibitors significantly improved overall survival and showed a durable response in lung cancer compared with platinum-based chemotherapy, we should foster further prospective studies to identify predictive biomarkers to determine those individuals who may benefit more from ICIs. It is also essential to overcome the development of drug resistance in patients treated with ICIs.

Key Words: Non-small-cell lung carcinoma; Small cell lung carcinoma; Treatment; Immune checkpoint inhibitors; Clinical trial

Received: February 13, 2021 Accepted: April 12, 2021

Corresponding author: Gyeong-Won Lee
E-mail: brightree24@gmail.com

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

폐암은 진단 당시 절제 불가능한 국소 진행성 혹은 전이성 질환으로 발견되는 비율이 높고 예후가 가장 불량한 암 중에 하나이다[1-3]. 하지만 폐암의 분자유전학적 이해가 심화되면서 지난 수십 년간 항암치료에서 일련의 진전이 이어져 왔

다[4]. 첫 번째 치료 패러다임의 변화는 백금화합물 근간의 항암화학요법이 진료현장에 적용되면서 유의한 생존향상을 가져왔다[5-7]. 그럼에도 불구하고 환자의 개인적 특성, 조직학적, 분자유전학적 차이에 대한 고려 없이 획일적인 항암 치료에 대한 미충족 수요가 증가되었다[1,5-7].

2000년도에 들어서면서 표피성장인자수용체(epidermal growth factor receptor)를 표적으로 하는 타이로신인산화 효소억제제(tyrosine kinase inhibitors)의 개발을 시작으로 폐암 환자에서 표현되는 여러 다양한 유전자 돌연변이들에 대한 연구들이 이루어졌고 표적치료의 적용을 통해서 두 번째 변화를 이끌었다[8-10]. 표적치료는 개인별 발암 유전의 특성에 따른 맞춤치료라는 새로운 개념을 정립하였다[8-10]. 하지만 발암유전자 중독을 통해서 폐암의 발생 및 진행되는 환자의 비율은 일부분이며 절반 이상의 폐암 환자들은 표적치료제의 적응증에 해당되지 못하는 한계가 존재한다[4,8-10].

최근 면역세포들과 암세포들 간의 상호작용에 대한 면역학적 이해를 통해서 대표적인 면역회피 유전자인 programmed death-ligand 1 (PD-L1)과 cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4)를 표적으로 개발된 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor)가 임상현장에 소개되었다[4,11-14]. 면역관문억제제는 폐암에서 새로운 치료방향을 제시하였고 다양한 임상연구를 통해서 그 역할을 더욱 공고히 하였다[4,11-20].

본문에서는 폐암 환자의 임상적인 특성과 병기, 조직학적 분류에 따라서 이루어진 면역관문억제제를 이용한 항암치료 임상연구들 중에서 2021년 현재 우리나라 진료현장에서 표주요법으로 사용되는 약제들을 중심으로 논의하고자 한다.

전이성 비소세포폐암

1. 백금화합물 근간의 복합항암화학요법에 불응 및 진행한 환자군에서 2차 이상으로 사용된 면역관문억제제

백금화합물 근간의 복합항암화학요법 이후 진행하거나 불응한 비편평상피 비소세포폐암 환자들을 대상으로 이루어

진 CheckMate 057 연구 및 편평상피 비소세포폐암 환자군을 대상으로 이루어진 CheckMate 017 임상연구에서 표준항암제 docetaxel을 투여 받은 그룹과 비교할 때 nivolumab을 투여 받은 환자군에서 통계적으로 유의하게 우월한 반응률, 무진행 생존율, 전체 생존율, 안전성 프로파일(safety profiles)을 관찰할 수 있었다[14-16].

한편 PD-L1 $\geq 1\%$ 으로 발견되며 이전에 치료받은 비소세포폐암 환자들을 대상으로 docetaxel과 pembrolizumab의 효능 및 안전성을 비교한 2/3상 임상시험인 KEYNOTE-010 연구에서는 pembrolizumab 투여군에서 투여용량(2 mg/kg 대 10 mg/kg)에 상관없이 docetaxel 투여군과 비교하여 통계적으로 우월한 무진행 생존율, 전체 생존율 및 안전성 프로파일을 확인하였다[12,17,18]. 또한 PD-L1 $\geq 50\%$ 고발현군에서, 저발현군을 포함한 전체 환자군과 비교할 때 통계적으로 우월한 임상결과를 제시하였고, 이를 바탕으로 PD-L1의 발현율이 반응률과 전체 생존기간과 유의미한 상관관계를 가질 수 있다는 증거를 제시하였다[12,17,18].

이후 PD-L1을 표적으로 개발된 atezolizumab을 이용한 3상 임상시험인 OAK 연구가 소개되었다[19]. 이전에 이루어진 3상 임상연구에서는 병리 검사상 PD-L1의 발현을 측정할 때 종양세포의 발현율로만 평가되었으나, OAK 연구의 특징은 Ventana사(Tucson, AZ, USA)에서 개발한 SP142 항체를 이용하여 종양세포뿐만 아니라 면역세포에서의 PD-L1의 발현율을 함께 측정하여 고발현군(종양세포3: PD-L1 $\geq 50\%$ 혹은 면역세포3: $\geq 10\%$)을 새롭게 정의하였다[19-21].

OAK 3상 임상연구는 이전 항암치료를 받은 후 진행 및 불응한 비소세포폐암 환자군에서 docetaxel 투여군과 비교할 때 atezolizumab 투여군에서 PD-L1의 발현 유무와 상관없이 통계적으로 유의하게 우월한 임상결과 및 안정성을 보여주었다[19-21].

결론적으로 pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab 등 PD-L1/programmed death 1 (PD-1)을 표적으로 개발된 면역관문억제제는 백금화합물 근간의 복합항암화학요법 이후 진행 혹은 불응한 비소세포폐암에서 일관되게 docetaxel 표주요법과 비교하여 통계적으로 우월한 임상결

Table 1. Summary of salvage treatment (second or later) with immune checkpoint inhibitors in previously treated non-small cell lung cancer

Agent	Study (phase)	Histology	Antibody (PD-L1 status)	Median OS (mo) (control vs. experimental arm)	Hazard ratio	P-value
Nivolumab	CheckMate 017 (III)	Squamous	28-8, Dako North America (all)	6.0 vs. 9.2 (docetaxel vs. nivolumab)	0.62 (0.47-0.80)	<0.001
Nivolumab	CheckMate 057 (III)	Non-squamous	28-8, Dako North America (all)	9.5 vs. 12.2 (docetaxel vs. nivolumab)	0.75 (0.63-0.91)	0.002
Pembrolizumab	KEYNOTE-010 (II/III)	NSCLC	22C3, Dako North America, TPS \geq 1%	8.5 vs. 2 mg/kg: 10.4, 10 mg/kg: 12.7 (docetaxel vs. pembrolizumab)	0.59 (0.44-0.78), 0.59 (0.45-0.78)	0.008, <0.0001
Atezolizumab	OAK (III)	NSCLC	SP142, Ventana Medical Systems Inc.	9.6 vs. 13.8 (docetaxel vs. atezolizumab)	0.73 (0.62-0.87)	0.0003

PD-L1, programmed death-ligand 1; OS, overall survival; TPS, tumor proportion score; NSCLC, non-small cell lung cancer.

Table 2. Summary of first-line monotherapy with immune checkpoint inhibitor in advanced or recurrent NSCLC

Agent	Study (phase)	Histology	PD-L1 (status)	Median OS (mo) (control vs. experimental arm)	Hazard ratio	P-value
Nivolumab	CheckMate 026 (III)	NSCLC	\geq 1%	13.2 vs. 14.4	1.02 (0.80-1.30)	NS
Pembrolizumab	KEYNOTE-024 (III)	NSCLC	TPS \geq 50%	14.2 vs. 30.0	0.63 (0.47-0.86)	0.002
Pembrolizumab	KEYNOTE-042	NSCLC	TPS \geq 1%	12.1 vs. 16.7	0.85 (0.71-0.93)	0.008
Atezolizumab	IMpower 110	NSCLC	TC or IC \geq 1%	14.1 vs. 17.5	0.83 (0.65-1.07),	NA
			TC \geq 50% or IC \geq 10%	13.1 vs. 20.2	0.59 (0.40-0.89)	0.010

NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-L1, programmed death-ligand 1; OS, overall survival; NS, not significant; TPS, tumor proportion score; TC, tumor cell; IC, immune cell; NA, not available.

과를 보고하였다(Table 1) [11-21]. 이러한 임상연구 근거로 현재 치료 가이드라인에서 표준요법으로 자리를 잡게 되었다.

2. 일차요법으로 면역관문억제제 단독요법

전이성 폐암 환자에서 일차요법으로 면역관문억제제 단독요법이 백금화합물 근간의 복합항암화학요법과 비교하여 우월성을 보여준 3상 임상연구는 Table 2와 같다[22-27]. KEYNOTE-024 연구는 PD-L1 50% 이상의 고발현을 보이면서 표적 치료의 대상이 되는 표피성장인자수용체 돌연변이 및 역형성림프종인산화효소 유전자재배열(anaplastic lymphoma kinase rearrangement)이 관찰되지 않는 환자들을 대상으로 일차요법으로 pembrolizumab 단독요법과 연구자 판단에 따라서 결정된 백금화합물 근간의 복합항암화학요법군으로 무작위배정이 되었다[22]. 표준치료군과 비교하여 pembrolizumab 단독투여군에서 통계적으로 유의하게 향상된 무진행 생존기간 및 전체 생존기간을 보여주었다[22]. 따라서 KEYNOTE-024 연구를 근간으로 일

차 항암제로 표적치료 적응증에 해당되지 않으면서 PD-L1 (pharmDx 22C3; Dako North America, Carpinteria, CA, USA) 발현이 50% 이상의 고발현을 보이는 환자군의 표준치료로 자리매김하게 되었다[22].

한편 KEYNOTE-042 연구는 조직학적 아형에 상관 없이 전이성 비소세포폐암 환자들 중 PD-L1 (pharmDx 22C3) 발현이 1% 이상인 환자군을 대상으로 일차 치료제로 pembrolizumab 단독요법과 백금화합물 근간의 복합항암화학요법을 비교하였다[23,24]. 중앙 전체 생존기간은 16.7개월과 12.1개월로 pembrolizumab 단독요법군이 백금화합물 근간의 복합항암화학요법군과 비교하여 통계적 우월성을 증명하였다[23,24]. 또한 PD-L1 저발현군과 비교할 때 고발현군에서 임상적 이득이 극대화되는 것을 확인되었다 [23,24]. 하지만 무진행 생존기간의 측면에서 관찰했을 때 PD-L1 20% 이상군과, 1% 이상군에서는 양군 간에 통계적으로 유의한 차이를 관찰할 수 없었다[23,24].

IMpower 110 연구에서도 PD-L1 고발현군에서 atezolizumab 투여군이 표준 항암제 투여군과 비교할 때 통계적

Table 3. Summary of first-line treatment with immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy in advanced or recurrent NSCLC

Agent	Study (phase)	Histology	Median OS (mo) (control ^{a)} vs. experimental arm)	Hazard ratio	P-value
Pembrolizumab	KEYNOTE-189 (III)	Non-squamous	10.6 vs. 22.0 ^{b)}	0.56 (0.46-0.69)	<0.001
Pembrolizumab	KEYNOTE-407 (III)	Squamous	11.3 vs. 15.9	0.64 (0.49-0.85)	<0.001
Atezolizumab	IMpower 150 (III)	Non-squamous, including EGFR/ALK+	14.7 vs. 19.2	0.78 (0.64-0.96)	0.020
Atezolizumab	IMpower 132 (III)	Non-squamous	13.6 vs. 18.1	0.81 (0.64-1.03)	0.0797
Atezolizumab	IMpower 131 (III)	Squamous	13.5 vs. 14.2	0.88 (0.73-1.05)	0.160

NSCLC, non-small cell lung cancer; OS, overall survival; EGFR, epidermal growth factor receptor; ALK, anaplastic lymphoma kinase.

^{a)}The control arm was treated with standard cytotoxic platinum-based chemotherapy. ^{b)}Updated at the 2020 American Society of Clinical Oncology annual meeting.

으로 우월한 전체 생존율 및 안전성 프로파일을 보고하였다 [25,26]. 반면에 CheckMate 026 연구에서는 PD-L1 5%를 기준으로 등록 환자의 층화 배정이 이루어지면서 PD-L1 저발현 환자들이 다수 포함되었고 다른 연구와 달리 일차 요법으로 면역관문억제제 단독요법의 통계적 우월성 증명을 실패하였다[27]. 하지만 본 연구는 종양 돌연변이 부담 (tumor mutational burden)에 따른 하위 분석 결과에서 높은 종양 돌연변이 부담을 가지는 환자군에서 통계적으로 유의하게 표준 항암제 투여군과 비교해서 nivolumab 투여군이 우월한 임상결과를 보고하였다[27].

이러한 연구결과들을 바탕으로 표적치료 적응증에 해당되지 않고 PD-L1 (pharmDx 22C3) 50% 이상의 고발현을 보이는 절제 불가능한 비소세포폐암 환자의 일차 표준치료 방법으로 면역관문억제제 단독요법을 사용할 수 있는 근거를 마련하게 되었다(Table 2).

3. 일차요법으로 면역관문억제제와 백금화합물 근간의 세포독성 항암제 복합요법 및 PD-1/PD-L1과 CTLA-4 억제제의 복합요법

KEYNOTE-189 및 KEYNOTE-407 연구는 표적치료 적응증에 해당되는 유전자 변이가 없는 전이성 비편평 비소세포폐암 환자군과 편평 비소세포폐암 환자군을 각각 임상연구 대상으로 등록하였다[28,29]. 두 연구 모두에서 pembrolizumab을 포함한 백금화합물 근간 항암화학요법을 함께 시행한 경우 표준항암제 치료군과 비교하여 PD-L1 발현율에 상관없이 통계적으로 유의하게 향상된 임상결과를 보고하였다[28,29]. 그럼에도 불구하고 PD-L1 고발현군이 저발현군 및 무발현군과 비교할 때 가장 큰 임상적인 이익을

얻었다는 사실은 일관되게 유지되었다[28,29]. 또한 안전성 측면에서 pembrolizumab을 추가한 치료군이 표준항암치료군과 비교 시 이상반응의 유의한 증가는 관찰되지 않았고, 면역 매개 이상반응도 pembrolizumab 단독요법과 비슷한 비율을 보고하였다[28,29].

한편 IMpower 150 연구는 이전에 항암치료 과거력이 없는 전이성 비편평 비소세포폐암 환자들을 대상으로 atezolizumab과 bevacizumab, paclitaxel 및 carboplatin을 이용한 4제 약제요법과 표준요법인 bevacizumab, paclitaxel, carboplatin을 포함하는 3제요법 및 atezolizumab, paclitaxel, carboplatin으로 조합한 또 다른 3제요법으로 각기 배정되어 임상적 유용성 및 안전성을 비교한 3상 임상연구이다[30,31]. 전체 환자군을 대상으로 이루어진 분석에서 PD-L1 발현 및 유전자 변이(표피생장인자수용체 돌연변이, 역형성림프종인산화효소 유전자재배열) 유무와 상관없이 4제요법군이 3제요법군과 비교하여 통계적으로 유의하게 향상된 무진행 생존 및 전체 생존기간을 보고하였다[30,31]. 하지만 하위그룹 분석결과를 보면 일관되게 PD-L1 고발현군이 저발현군보다 통계적으로 의미 있게 우월한 임상적인 이익을 얻게 됨을 재확인하였다[30,31]. 이러한 연구결과들을 바탕으로 PD-L1 발현율에 상관없이 전이성 비소세포폐암 환자에서 면역관문억제제와 백금화합물 근간 세포독성 항암제 복합요법이 일차 표준치료전략으로 권고될 수 있다 (Table 3) [28-33].

반면에 일차요법으로 PD-1/PD-L1과 CTLA-4 억제제를 함께 사용한 CheckMate 227 연구에서는 PD-L1이 1% 이상 발현되는 환자와 PD-L1이 발현되지 않는 환자로 구분되어 등록되었다[34]. 이 연구는 PD-L1 발현과 상관없이 백금화

Table 4. Summary of first-line treatment with dual immune checkpoint inhibitor (PD-L1/PD-1 and CTLA-4 blockade) in advanced or recurrent NSCLC

Agent	Study (phase)	Histology	Biomarker	Median OS (mo) (control ^a vs. experimental arm)	Hazard ratio	P-value
Nivolumab plus ipilimumab	CheckMate 227 (III)	NSCLC	PD-L1 \geq 1%	14.9 vs. 17.1	0.79 (0.65-0.96)	0.007
			High TMB \geq 10 mut/Mb	16.4 vs. 23.0	0.68 (0.51-0.91)	NA
Durvalumab \pm tremelimumab	MYSTIC (III)	Non-squamous	PD-L1	12.9 vs. 16.3 (D), 11.9 (D+T)	0.76 (0.56-1.02), 0.85 (0.61-1.17)	NS, NS
Nivolumab, ipilimumab plus chemotherapy ^b	CheckMate 9LA (III)	NSCLC	PD-L1, TMB	10.9 vs. 15.6	0.66 (0.55-0.80)	0.00065

PD-L1, programmed death-ligand 1; PD-1, programmed death 1; CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte antigen 4; NSCLC, non-small cell lung cancer; OS, overall survival; TMB, tumor mutational burden; NA, not available; NS, not significant.

^aThe control arm was treated with standard cytotoxic platinum-based chemotherapy. ^bHistology-based, platinum doublet chemotherapy.

합물 근간 표준 치료군과 비교 시 nivolumab과 ipilimumab을 함께 사용한 환자군에서 통계적으로 우월한 전체 생존기간을 보고하였으나, 2제 면역관문억제제 투여군에서 심각한 이상반응 발생률 및 치료 중단 비율이 높았다[34].

2제 면역관문억제제를 이용한 또 다른 3상 임상시험으로서 MYSTIC 연구는 durvalumab과 tremelimumab 복합요법이 백금화합물 근간 항암화학요법과 비교하여 우월성을 증명하지 못했다(Table 4) [35,36]. 이러한 연구결과를 바탕으로 PD-L1 발현과 상관없이 특별히 중양 돌연변이 부담이 높은 전이성 비소세포 폐암 환자들을 대상으로 nivolumab과 ipilimumab을 이용한 2제 면역관문억제제 복합요법을 고려할 수 있는 근거가 제공되었다[34-36].

가장 최근 발표된 CheckMate 9LA 연구에 따르면 nivolumab과 ipilimumab을 이용한 2제 면역관문억제제 복합요법과 2주기의 백금화합물 근간의 복합항암화학요법을 추가했을 때 표준치료군과 비교하여 유의하게 향상된 전체 생존기간을 보고하여 새로운 치료방법으로 제시되었다 [37].

국소 진행성 III기 비소세포폐암

PACIFIC 연구는 절제 불가능한 III기 비소세포폐암 환자들을 대상으로 동시 방사선 항암화학요법을 시행 후 질병의 진행이 없는 경우 durvalumab과 위약군으로 무작위배정하여 비교한 3상 임상연구이다[38-40]. 중양 무진행 생존기

간 및 중앙 전체 생존기간 등에서 통계적으로 유의하게 면역관문억제제를 사용한 환자군에서 우월한 임상결과를 보고하였다[38-40]. 이를 바탕으로 현재 절제 불가능한 국소 진행성 비소세포폐암에서 동시 방사선 항암화학요법 이후 유지요법의 durvalumab은 표준치료로 자리매김하게 되었다 [38-40].

소세포폐암

소세포폐암은 비소세포폐암과 비교하여 지난 30년 이상 치료의 발전이 없었고 일차요법으로 백금화합물 근간의 치료를 시행할지라도 예후가 매우 불량한 암종이다. 이러한 가운데 면역관문억제제의 적용을 통해서 치료의 불모지였던 소세포폐암에서 새로운 치료의 진전을 이루었다[41-44].

IMpower 133 및 CASPIAN 연구는 확장성 병기의 소세포폐암으로 진단받은 환자들을 대상으로 표준 항암화학요법인 etoposide와 백금화합물을 근간으로 면역관문억제제 및 위약군으로 무작위배정을 하여 임상적 효과 및 안전성을 비교한 3상 임상연구이다[41,42]. 두 연구에서 일관되게 면역관문억제제 추가군에서 통계적으로 우월한 전체 생존기간 및 무진행 생존기간을 보고하였다[41,42]. 안전성 측면에서도 예상 가능하고 조절 가능한 비율의 독성이 확인되었고 이전 보고와 다른 새로운 독성 증가는 관찰되지 않았다[41,42]. 이를 통해서 확장성 병기의 소세포폐암에서 백금근간 항암화학요법에 atezolizumab 혹은 durvalumab 등 면역관문억

Table 5. Summary of first-line treatment with immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy in extensive disease-SCLC

Agent	Study (phase)	Patients	Induction chemotherapy	Median OS (mo) (control ^a vs. experimental arm)	Hazard ratio	P-value
Atezolizumab	IMpower 133 (III)	ES-SCLC, relapsed LS-SCLC (4%-5%) Treated brain metastases only	Four cycles for all arms	10.3 vs. 12.3	0.70 (0.54-0.91)	0.007
Durvalumab	CASPIAN (III)	Treatment-naïve ES-SCLC asymptomatic/untreated or treated brain metastases	Four cycles for experimental arm and up to 6 cycles for control arm	10.3 vs. 13.0	0.73 (0.59-0.91)	0.0047
Pembrolizumab	KEYNOTE-604 (III)	Stage IV SCLC (AJCC 7th) treated brain metastases only	Four cycles for all arms	9.7 vs. 10.8	0.80 (0.64-0.98)	NS

SCLC, small cell lung cancer; OS, overall survival; ES, extensive stage; LS, limited stage; AJCC, American Joint Committee on Cancer; NS, not significant.
^aThe control arm was treated with standard cytotoxic platinum based chemotherapy.

제제를 추가하는 치료전략이 표준요법으로 자리잡게 되었다 (Table 5) [41-44].

결론

면역관문억제제는 전이성 비소세포폐암을 중심으로 3기 국소 진행성 비소세포폐암 및 확장성 병기의 소세포폐암으로 그 적응증이 점차 확대되어 임상현장에서 표준치료로 사용되고 있으며 향후 그 적응증은 더욱 확대될 것이라 예상된다. 하지만 PD-L1 유전자 이외에 더욱 신뢰할 만한 바이오마커에 대한 추가 연구들이 이루어져야 한다. 더불어 면역관문억제제에 대한 내성기전 및 극복방안에 대한 연구도 요구된다.

찾아보기말: 비소세포폐암; 소세포폐암; 치료; 면역관문억제제; 임상시험

ORCID

Gyeong-Won Lee, <https://orcid.org/0000-0002-1781-2262>

Conflict of Interest

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

Acknowledgement

This work was supported by the Ministry of Education of Republic

of Korea and the National Research Foundation of Korea (NFR-2019S1A5A2A03041296).

References

- Kim HC, Jung CY, Cho DG, Jeon JH, Lee JE, Ahn JS, Kim SJ, Kim Y, Kim YC, Kim JE, Lee B, Won YJ, Choi CM. Clinical characteristics and prognostic factors of lung cancer in Korea: a pilot study of data from the Korean nationwide lung cancer registry. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2019;82:118-125.
- Edwards BK, Noone AM, Mariotto AB, Simard EP, Boscoe FP, Henley SJ, Jemal A, Cho H, Anderson RN, Kohler BA, Ehemann CR, Ward EM. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer* 2014;120:1290-1314
- Shin HY, Lee JY, Song J, Lee S, Lee J, Lim B, Kim H, Huh S. Cause-of-death statistics in the Republic of Korea, 2014. *J Korean Med Assoc* 2016;59:221-232.
- Anagnostou VK, Brahmer JR. Cancer immunotherapy: a future paradigm shift in the treatment of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:976-984.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98.
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellemaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-3551.
- Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, Radosavljevic D, Paccagnella A, Zatloukal P,

- Mazzanti P, Bisset D, Rosell R; CISCA (CISplatin versus CARboplatin) Meta-analysis Group. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:847-857.
8. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, Johnson BE, Eck MJ, Tenen DG, Halmos B. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352:786-792.
 9. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167-2177.
 10. Janku F, Stewart DJ, Kurzrock R. Targeted therapy in non-small-cell lung cancer--is it becoming a reality? *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:401-414.
 11. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhaufl M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crino L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-1639.
 12. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G Jr, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-1550.
 13. D'Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V, Rossi E, Capodanno A, Landi L, Tibaldi C, Minuti G, Salvini J, Coppi E, Chella A, Fontanini G, Filice ME, Tornillo L, Incensati RM, Sani S, Crino L, Terracciano L, Cappuzzo F. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer* 2015;112:95-102.
 14. Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, Spigel DR, Steins M, Ready N, Chow LQM, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhaufl M, Rodriguez O, Burgio MA, Fayette J, Gettinger SN, Harbison C, Dorange C, Finckenstein FG, Brahmer JR. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2015;33(18 Suppl):LBA109.
 15. Spigel DR, Reckamp KL, Rizvi NA, Poddubskaya E, West HJ, Eberhardt WEE, Baas P, Antonia SJ, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse DM, Ready N, Gainor JF, Aren OR, Horn L, Paz-Ares L, Baudelet C, Lestini BJ, Brahmer JR. A phase III study (CheckMate 017) of nivolumab (NIVO; anti-programmed death-1 [PD-1]) vs docetaxel (DOC) in previously treated advanced or metastatic squamous (SQ) cell non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2015;33(15 Suppl):8009.
 16. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de Castro Carpeno J, Pluzanski A, Arrieta O, Frontera OA, Chiari R, Butts C, Wojcik-Tomaszewska J, Coudert B, Garassino MC, Ready N, Felip E, Garcia MA, Waterhouse D, Domine M, Barlesi F, Antonia S, Wohlleber M, Gerber DE, Czyzewicz G, Spigel DR, Crino L, Eberhardt WEE, Li A, Marimuthu S, Brahmer J. Five-year outcomes from the randomized, phase III trials checkmate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2021;39:723-733.
 17. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Cho BC, Gracia JLP, Han JY, Arvis CD, Majem M, Forster M, Monnet I, Novello S, Szalai Z, Gubens MA, Su WC, Ceresoli GL, Samkari A, Jensen E, Lubiniecki GM, Baas P. Long-term follow-up in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab (pembro) for advanced NSCLC, including in patients (pts) who completed 2 years of pembro and pts who received a second course of pembro [abstract]. *Ann Oncol* 2018;29 Suppl 10:X42-X43.
 18. Herbst RS, Baas P, Perez-Gracia JL, Felip E, Kim DW, Han JY, Molina JR, Kim JH, Dubos Arvis C, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, Surmont V, de Castro G Jr, Garrido M, Shentu Y, Emancipator K, Samkari A, Jensen EH, Lubiniecki GM, Garon EB. Use of archival versus newly collected tumor samples for assessing PD-L1 expression and overall survival: an updated analysis of KEYNOTE-010 trial. *Ann Oncol* 2019;30:281-289.
 19. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinarav F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-265.
 20. Vennapusa B, Baker B, Kowanetz M, Boone J, Menzl I, Bruey JM, Fine G, Mariathasan S, McCaffery I, Mocchi S, Rost S, Smith D, Dennis E, Tang SY, Damadzadeh B, Walker E, Hegde PS, Williams JA, Koeppen H, Boyd Z. Development of a PD-L1 complementary diagnostic immunohistochemistry assay (SP142) for atezolizumab. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2019;27:92-100.
 21. Gadgeel S, Kowanetz M, Zou W, Hirsch FR, Kerr KM, Gandara DR, Barlesi F, Park K, McClelland M, Koeppen H, Ballinger M, Sandler A, Hegde PS, Rittmeyer A. Clinical efficacy of atezolizumab (Atezo) in PD-L1 subgroups defined by SP142 and 22C3 IHC assays in 2L+ NSCLC: Results from the randomized OAK study [abstract]. *Ann Oncol* 2017;28 Suppl 5:V460-V461.
 22. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csozsi T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-1833.
 23. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G Jr, Srimuninnimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Lubiniecki GM, Zhang J, Kush D, Lopes G; KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab

- versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:1819-1830.
24. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, de Castro G. Jr, Srimuninnimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Caglevic C, Karaszewska B, Dang T, Yin L, Penrod J, Lopes G.. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1-positive locally advanced/metastatic NSCLC [abstract]. *Ann Oncol* 2019;30 Suppl 2:138.
 25. Spigel D, De Marinis F, Giaccone G, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Andric ZG, Geater S, Ozguroglu M, Mocchi S, McClelland M, Enquist I, Komatsubara KM, Deng Y, Kuriki H, Wen X, Jassem J, Herbst RS. IMpower110: interim overall survival (OS) analysis of a phase III study of atezolizumab (atezo) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment (tx) in PD-L1-selected NSCLC [abstract]. *Ann Oncol* 2019;30 Suppl 5:v915.
 26. Jassem J, Herbst RS, de Marinis F, Cadranel J, Csozsi T, Isla D, Chen G, Syrigos KN, Cortinovic D, Hida T, Mocchi S, Phan S, Enquist I, Patel H, Villalobos M, Wen X, Deng Y, Kuriki H, Spigel DR; Giuseppe Giaccone. IMpower110: clinical safety in a phase III study of atezolizumab (atezo) monotherapy (mono) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in first-line non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38:(15 Suppl):e21623.
 27. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, Felip E, van den Heuvel MM, Ciuleanu TE, Badin F, Ready N, Hiltermann TJN, Nair S, Juergens R, Peters S, Minenza E, Wrangle JM, Rodriguez-Abreu D, Borghaei H, Blumenschein GR Jr, Villaruz LC, Havel L, Krejci J, Corral Jaime J, Chang H, Geese WJ, Bhagavatheeswaran P, Chen AC, Socinski MA; CheckMate 026 Investigators. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:2415-2426.
 28. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-2092.
 29. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, Hermes B, Cay Senler F, Csozsi T, Fulop A, Rodriguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, Cheng Y, Novello S, Halmos B, Li X, Lubiniecki GM, Piperdi B, Kowalski DM; KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-2051.
 30. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodriguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, Finley G, Kelsch C, Lee A, Coleman S, Deng Y, Shen Y, Kowanetz M, Lopez-Chavez A, Sandler A, Reck M; IMpower150 Study Group. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288-2301.
 31. Reck M, Socinski MA, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskii D, Nogami N, Rodriguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, Finley G, Kelsch C, Lee A, Coleman S, Shen Y, Kowanetz M, Lopez-Chavez A, Sandler A, Jotte R. Primary PFS and safety analyses of a randomized phase III study of carboplatin + paclitaxel +/- bevacizumab, with or without atezolizumab in 1L non-squamous metastatic nsclc (IMPOWER150) [abstract]. *Ann Oncol* 2017;28 Suppl 11:XI31.
 32. Barlesi F, Nishio M, Cobo M, Steele N, Paramonov V, Parente B, Dear R, Berard H, Peled N, Seneviratne LC, Baldini E, Watanabe S, Goto K, Mendus D, Patel H, Deng Y, Kowanetz M, Hoang T, Lin W, Papadimitrakopoulou VA. IMpower132: Efficacy of atezolizumab (atezo) + carboplatin (carbo)/cisplatin (cis) + pemetrexed (pem) as 1L treatment in key subgroups with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *Ann Oncol* 2018;29 Suppl 8:VIII743-VIII744.
 33. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, Rodriguez-Abreu D, Hussein M, Soo R, Conter HJ, Kozuki T, Huang KC, Graupner V, Sun SW, Hoang T, Jessop H, McClelland M, Ballinger M, Sandler A, Socinski MA. Atezolizumab in combination with carboplatin and nab-paclitaxel in advanced squamous NSCLC (IMpower131): results from a randomized phase III trial. *J Thorac Oncol* 2020;15:1351-1360.
 34. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, Minenza E, Linardou H, Burgers S, Salman P, Borghaei H, Ramalingam SS, Brahmer J, Reck M, O'Byrne KJ, Geese WJ, Green G, Chang H, Szustakowski J, Bhagavatheeswaran P, Healey D, Fu Y, Nathan F, Paz-Ares L. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018;378:2093-2104.
 35. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, Lee KH, Luft A, Ahn MJ, van den Heuvel MM, Cobo M, Vicente D, Smolin A, Moiseyenko V, Antonia SJ, Le Moulec S, Robinet G, Natale R, Schneider J, Shepherd FA, Geater SL, Garon EB, Kim ES, Goldberg SB, Nakagawa K, Raja R, Higgs BW, Boothman AM, Zhao L, Scheuring U, Stockman PK, Chand VK, Peters S; MYSTIC Investigators. Durvalumab with or without tremelimumab vs standard chemotherapy in first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer: the MYSTIC phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:661-674.
 36. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, Lee KH, Ahn MJ, Luft A, van den Heuvel M, Cobo M, Smolin A, Vicente D, Moiseyenko V, Antonia SJ, Moulec SL, Robinet G, Natale R, Nakagawa K, Zhao L, Stockman PK, Chand V, Peters S. Durvalumab with or without tremelimumab vs platinum-based chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small cell lung cancer: MYSTIC [abstract]. *Ann Oncol* 2018;29 Suppl 10:X40-X41.
 37. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Lingua A, Salman P, Souquet PJ, De

- Marchi P, Martin C, Perol M, Scherpereel A, Lu S, John T, Carbone DP, Meadows-Shropshire S, Agrawal S, Oukessou A, Yan J, Reck M. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:198-211.
38. Gray JE, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, Cho BC, Planchard D, Paz-Ares L, Faivre-Finn C, Vansteenkiste JF, Spigel DR, Wadsworth C, Taboada M, Dennis PA, Ozguroglu M, Antonia SJ. Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC—update from PACIFIC. *J Thorac Oncol* 2020;15:288-293.
39. Horn L, Reck M, Mok TSK, Johnson M, Waterkamp D, Lam S, Tang X, Sandler A, Lopez-Chavez A, Giaccone G, Liu SV. A Phase III study of atezolizumab with carboplatin plus etoposide in patients with extensive-stage small cell lung cancer (IMpower133) [abstract]. *Ann Oncol* 2016;27 Suppl 6:VI496.
40. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeno J, Wadsworth C, Melillo G, Jiang H, Huang Y, Dennis PA, Ozguroglu M; PACIFIC Investigators. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-1929.
41. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, Reck M, Mok T, Lam S, Shames DS, Liu J, Ding B, Lopez-Chavez A, Kabbinar F, Lin W, Sandler A, Liu SV; IMpower133 Study Group. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2220-2229.
42. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, Hochmair MJ, Ozguroglu M, Ji JH, Voitko O, Poltoratskiy A, Ponce S, Verderame F, Havel L, Bondarenko I, Kazarnowicz A, Losonczy G, Conev NV, Armstrong J, Byrne N, Shire N, Jiang H, Goldman JW; CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:1929-1939.
43. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, Gottfried M, Peters S, Czoszi T, Cheema PK, Rodriguez-Abreu D, Wollner M, Yang JC, Mazieres J, Orlandi FJ, Luft A, Gumus M, Kato T, Kalemkerian GP, Luo Y, Ebiana V, Pietanza MC, Kim HR; KEYNOTE-604 Investigators. Pembrolizumab or placebo plus etoposide and platinum as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-604 study. *J Clin Oncol* 2020;38:2369-2379.
44. Rudin CM, Shen L, Pietanza MC. KEYNOTE-604: Phase 3 trial of pembrolizumab plus etoposide/platinum (EP) for first-line treatment of extensive stage small-cell lung cancer (ES-SCLC) [abstract]. *Ann Oncol* 2017;28 Suppl 5:V541.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 새로운 암 치료법으로 다양한 암종에서 점차 그 사용이 확대되고 있는 면역관문억제제를 이용한 폐암 치료에 대한 최신 지식을 정리하여 소개하고 있다. 다양한 면역관문억제제가 개발되고 있고, 치료제별로 다른 적응증과 치료법을 갖고 있으므로 적응증이 복잡하여 이에 대한 정리가 중요하다. 폐암에서 면역관문억제제의 적응증을 암종별, 병기별, 치료단계별로 나누어 잘 소개해 주고 있다. 특히, 비소세포폐암의 1차 치료는 PD-L1의 발현에 따라서 달라지는데 이를 잘 설명하고 있다. 폐암은 면역관문억제제 개발에 있어서는 시금석과 같은 역할을 하고 있으므로, 이 논문은 폐암 치료로서의 의미뿐 아니라 다른 암종을 포함한 고형암의 치료변화를 예측할 수 있는 좋은 정보를 제공해 줄 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]