면역관문억제제를 이용한 위장관암 치료

김진원

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 혈액종양내과

Gastrointestinal cancer treatment with immune checkpoint inhibitors

Jin Won Kim, MD

Division of Hematology and Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

Immuno-oncological treatment approaches, particularly with the use of immune checkpoint inhibitors such as anti-programmed death 1 (PD-1)/programmed death ligand 1 antibody or anti-cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 antibody, have become the standard treatment for gastrointestinal cancers. However, gastrointestinal cancers show an overall modest tumor response to immune checkpoint inhibitors. Nevertheless, subgroups such as tumors that are DNA mismatch repair-deficient or have high microsatellite instability particularly benefit from immune checkpoint inhibitors. Even in the first-line setting for colorectal cancer, the clinical efficacy of pembrolizumab, an anti-PD-1 antibody, was superior to that of chemotherapy. Recently, a combination of atezolizumab, an anti-programmed death ligand 1 antibody, and bevacizumab was approved as the first-line treatment for hepatocellular carcinoma, and was reported as superior to sorafenib. Nivolumab, an anti-PD-1 antibody that is added to chemotherapy as the first-line treatment for gastric cancer, resulted in longer survival compared with chemotherapy alone. Further studies are ongoing to investigate additional immune checkpoint inhibitors for other gastrointestinal cancers. This review aims to provide an overview of the results of clinical trials for immune checkpoint inhibitors in gastrointestinal cancers, including colorectal cancer, gastric cancer, hepatocellular carcinoma, pancreatic cancer, and biliary tract cancer.

Key Words: Gastrointestinal neoplasms; Treatment; Immune checkpoint inhibitors

서론

대장암, 위암, 간암, 췌장암, 담도암을 포함한 위장관암은

아직 세포독성 항암치료가 주된 치료제로 사용되고 있으며, 표적치료제도 도입되어 치료에 사용되고 있다. 최근 들어서는 면역항암제의 효과를 검증하는 연구들이 위장관암에서도 진행되었고 점차 세포독성항암제 및 표적항암제에 더해 면역항암제를 사용하기 시작하였다.

면역항암치료로 세포치료를 포함하여 여러 면역치료가 시도되고 있으나 최근에 크게 효과를 보이고 실제 진료에 도입되고 있는 치료제는 면역관문억제제이다. 우리 몸에는 면역반응이 너무 과하게 나타나지 않도록 조절하는 programmed death 1 (PD-1)/programmed death ligand 1 (PD-L1) 혹은

Received: April 5, 2021 Accepted: April 27, 2021

Corresponding author: Jin Won Kim

E-mail: kimjw05@snu.ac.kr

© 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.

은 cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4와 같은 ‘관문’이 있는데, 면역관문억제제는 이를 억제하는 역할을 한다. 암세포는 이러한 면역관문을 조종하면서 면역세포로부터 자신을 보호하는데, 면역관문억제제는 암세포가 면역세포를 피해 가는 기전을 억제함으로써 면역세포가 암세포를 공격하고 파괴할 수 있도록 한다. 현재 사용되고 있는 면역관문억제제는 항PD-1 항체로 nivolumab 및 pembrolizumab, 항PD-L1 항체로 atezolizumab 및 durvalumab, 항cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 항체로 ipilimumab 등이 임상에서 사용되고 있다. 이러한 면역관문억제제는 정상적으로 가지고 있는 면역반응을 조절하는 방법이라 치료 효과가 길게 지속된다는 것이 특징이다. 치료 반응은 보통 2개월 안에 나타나며 구역, 구토, 탈모 등 세포독성항암제로 인해 나타날 수 있는 일반적인 부작용이 없다. 때문에 비교적 안전하고 편하게 치료를 받을 수 있다. 다만 기전에 따라서는 암 외에 다른 장기에 염증을 일으키는 부작용이 발생할 수도 있는데, 약 20% 정도에서 약제 관련 부작용이 예상된다. 부작용으로는 갑상선 기능저하증이 가장 흔하며, 폐, 피부, 장 등에 염증을 일으키는 중증 부작용 발생률은 약 2% 미만 정도로 보고되고 있다. 이 논문에서는 위장관암 치료에 사용되는 면역관문억제제에 대한 최신 연구결과를 정리하였다(Table 1).

암종별 면역관문억제제 연구결과

1. 대장암

대장암에서는 면역관문억제제가 고빈도-현미부수체불안정성(microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(mismatch repair-deficient, dMMR) 환자들에서만 효과를 보이는데, 초기에 진행된 2상 연구인 KEYNOTE-028 결과를 보면, 항PD-1 항체인 pembrolizumab을 기존 치료에 진행한 대장암에서 사용하였을 때 MSI-H/dMMR을 보이는 환자들에서는 40%의 종양반응률을 보인 반면, 현미부수체안정성(microsatellite stability) 또는 일치 복구능력(mismatch repair proficient, pMMR)

환자들에서는 효과가 전혀 없었다[1]. 비슷한 2상 임상연구로 CheckMate-142에서는 기존 치료에 불응성 MSI-H/dMMR을 보이는 대장암 환자들을 대상으로 nivolumab을 치료하였고 31.1%의 종양반응률과 12주 이상 종양이 조절되는 환자 비율을 51%로 보고하였다[2]. Nivolumab에 ipilimumab을 병용한 경우에는 그 효과가 증가하여 55%의 종양반응률과 12주 이상 반응을 보이는 환자 비율을 80%로 보고하였다[3]. 이러한 결과를 바탕으로 MSI-H/dMMR이 있는 불응성 전이성 대장암에서 치료제로 사용되고 있다.

최근에는 MSI-H/dMMR이 있는 전이성 대장암 일차치료로 표준 항암치료와 비교하여 pembrolizumab이 더 효과적인지를 보는 3상 임상시험 결과가 발표되었는데, 표준 항암치료에 비해 무진행 생존율이 1년에 55% (vs. 37%), 2년에 48% (vs. 19%), 종양반응률 43.8% (vs. 33.1%)로 더 좋은 결과를 보고하였다[4]. 더욱이 반응을 보이는 환자들의 83%에서 2년 이상 반응기간을 유지하는 장기반응을 보고하였다. 3등급 이상의 중증 부작용의 발생도 표준 항암치료군에서 66%였으나 pembrolizumab을 사용한 군에서는 22%로 감소하였고, 삶의 질 또한 pembrolizumab군에서 표준 항암치료군에서 보다 호전되는 것을 보고하였다. 따라서 MSI-H/dMMR이 있는 대장암 환자들에서는 일차치료로 면역항암제인 pembrolizumab을 사용하는 것이 세포독성 항암치료를 하는 것보다 부작용 및 효과면에서 도움이 된다. 하지만 현미부수체안정성/pMMR 환자들에서는 면역관문억제제가 효과를 보이지 못하고 있다. 이를 극복하기 위해 여러 연구가 진행되고 있지만 아직 좋은 결과를 보여주고 있지 못하고 있다.

2. 위암

위암의 경우는 기존 치료에 저항을 보이는 환자들에서 nivolumab과 위약을 비교하는 ATTRACTION-2 3상 임상연구가 진행되었다. Nivolumab을 사용한 환자들에서 종양반응률을 11%로 보고하였고, PD-L1 발현 여부와 관계없이 12개월 전체생존율이 위약의 11%에서 26% (hazard ratio [HR], 0.63; $P < 0.0001$)로 더 향상된 결과를 보고하여, 현재 기존 치료에 불응성인 위암 치료에 사용되고 있다[5].

Table 1. Key clinical trial of immune checkpoint inhibitors in gastrointestinal cancer

Tumor type	Clinical setting	Trial name	Phase	Treatment and patients (no.)	Objective response rate (%)	Progression free survival (mo)	Overall survival (mo)
MSI-H/dMMR advanced noncolorectal cancer	Later line	KEYNOTE-158	2	Pembrolizumab (233)	34.3	4.1 (95% CI, 2.4-4.9)	23.5 (95% CI, 13.5-NR)
All cancer types	Later line	KEYNOTE-028	2	Pembrolizumab (10 in MSI-H/dMMR colorectal cancer, 18 in MSS/pMMR colorectal cancer, 7 in MSI-H/dMMR non-colorectal cancer)	40 (MSI-H/dMMR colorectal cancer) vs. 0 (MSS/pMMR colorectal cancer) vs. 71 (MSI-H/dMMR non-colorectal cancer)	NR vs. 2.2 vs. 5.4	NR vs. 5.0 vs. NR
Colorectal cancer (MSI-H/dMMR colorectal cancer)	Later line	CheckMate-142	2	Nivolumab (74)	31.1	14.3 (95% CI, 4.3-NR)	NR
Colorectal cancer (MSI-H/dMMR colorectal cancer)	1st line	KEYNOTE-177	3	Pembrolizumab (153) vs. chemotherapy (154)	43.8 vs. 33.1	16.5 vs. 8.2 (HR, 0.60; 95% CI, 0.45-0.80; $P=0.0002$)	-
Stomach cancer	1st line	CheckMate 649	3	Nivolumab/ chemotherapy (789) vs. chemotherapy (792), unselected but predefined analysis in PD-L1 CPS $\geq$ 5 and PD-L1 CPS $\geq$ 1	In PD-L1 CPS $\geq$ 5, 60 vs. 45, $P<0.001$	In all populations, 7.7 vs. 6.9, HR, 0.77; in PD-L1 CPS $\geq$ 5, 7.7 vs. 6.0, HR, 0.68, $P<0.001$; in PD-L1 CPS $\geq$ 1, 7.5 vs. 6.9, HR, 0.74	In all populations, 13.8 vs. 11.6, HR, 0.80; $P<0.001$; in PD-L1 CPS $\geq$ 5, 14.4 vs. 11.1, HR, 0.71; $P<0.001$; in PD-L1 CPS $\geq$ 1, 14.0 vs. 11.3, HR, 0.77; $P<0.001$
Stomach cancer	1st line	ATTRACTION-4	2/3	Nivolumab/ chemotherapy (362) vs. chemotherapy (362), unselected	57.5 vs. 47.8, $P=0.008$	10.5 vs. 8.3, HR, 0.68; 95.51% CI, 0.51-0.90; $P=0.0007$	17.5 vs. 17.2, HR, 0.90; 95% CI, 0.75-1.08; $P=0.257$
Hepatocellular carcinoma	2nd line (prior sorafenib)	KEYNOTE-224	2	Pembrolizumab (104)	18	4.9 (95% CI, 3.9-8.0)	12.9 (95% CI, 9.7-15.5)
Hepatocellular carcinoma	1st line or 2nd line	CheckMate-040	1/2	Nivolumab: dose escalation (48), dose expansion (214): sorafenib untreated, intolerant without viral hepatitis (56), sorafenib progressor without viral hepatitis (57), HCV infected (50), and HBV infected (51).	15 in dose escalation; 20 in dose-expansion phase	4.0 (95% CI, 2.9-5.4)	NR
Hepatocellular carcinoma	1st line	IMbrave150	3	Atezolizumab/ bevacizumab (329) vs. sorafenib (156)	27.3 vs. 11.9	6.8 vs. 4.3, HR, 0.59; 95% CI, 0.47-0.76; $P<0.001$	NR vs. 13.2, HR, 0.58 (95% CI, 0.42-0.79; $P<0.001$)

MSI-H/dMMR, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient; CI, confidence interval; NR, not reached; MSS/pMMR, microsatellite stability/mismatch repair proficient; HR, hazard ratio; PD-L1 CPS, programmed death ligand 1 combined positive score; HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus.

KEYNOTE-059 비무작위 2상 임상연구의 코호트1에서는 259명의 3차 이상 치료대상으로 환자들이 등록되었고, pembrolizumab의 효과를 시험하였는데, PD-L1이 양성인 경우 종양반응률이 15.5%, 반응기간이 16.3개월이었고,

PD-L1이 음성인 경우에는 종양반응률이 6.4%, 반응기간이 6.9개월이었다. 코호트2/3에서는 이전에 치료 받지 않은 위암 환자들을 대상으로 pembrolizumab 단독과 cisplatin/5 fluorouracil (5FU, capecitabine)과 병용한 약제를 시험하

였는데, PD-L1 (combined positive score [CPS] ≥ 1)이 양성인 환자에서 pembrolizumab 단독으로 26% 종양반응률을 보고하였고 항암치료와 병용한 군에서 60% 종양반응률을 보고하였다[6]. 이러한 결과를 바탕으로 3상 임상연구인 KEYNOTE-062 연구가 진행되었고, pembrolizumab 단독, pembrolizumab과 cisplatin/5FU (capecitabine) 병용, 혹은 cisplatin/5FU (capecitabine) 단독의 3군으로 1:1:1로 무작위 배정하여 비교하였다. 총 763명의 환자가 등록되었고, PD-L1 (CPS ≥ 1) 양성 환자에서 pembrolizumab은 cisplatin/5FU (capecitabine)에 비해 열등하지 않았고(중간 전체생존, 10.6 vs. 11.1개월; HR, 0.91; 99.2% confidence interval [CI], 0.69–1.18), PD-L1 CPS ≥ 10 인 경우에는 통계적으로 유의하진 않았지만 pembrolizumab 단독이 cisplatin/5FU (capecitabine) 단독군보다 전체생존이 좋았다(중간 전체생존, 17.4 vs. 10.8개월; HR, 0.69; 95% CI, 0.49–0.97). 하지만 기대를 모았던 pembrolizumab과 cisplatin/5FU (capecitabine) 병용군에서 cisplatin/5FU (capecitabine) 단독군에 비해 좋은 결과를 보이지 못했다(PD-L1 CPS ≥ 1 에서 중간 전체생존, 12.5 vs. 11.1개월; HR, 0.85; 95% CI, 0.70–1.03; $P=0.05$; PD-L1 CPS ≥ 10 에서 중간 전체생존, 12.3 vs. 10.8개월; HR, 0.85; 95% CI, 0.62–1.17; $P=0.16$) [7].

이와 비슷한 연구로 2020년 ESMO에서 세포독성 항암치료로 oxaliplatin/5FU (capecitabine)에 nivolumab을 추가하는 것에 대한 효과를 확인하기 위해 진행된 CheckMate-649 연구의 결과가 보고되었다. 1차요법으로 총 1,581명이 등록된 3상 연구로 진행되었고 PD-L1 발현유무에 관계없이 등록되었다. PD-L1 CPS ≥ 5 인 환자들에서 항암치료에 nivolumab을 추가한 경우 전체생존 및 무진행생존에 향상을 보였고(전체생존: HR, 0.71; 98.4% CI, 0.59–0.86; $P<0.0001$; 무진행생존: HR, 0.68; 98% CI, 0.56–0.81; $P<0.0001$), PD-L1 CPS ≥ 1 및 전체 환자들에서도 전체생존의 향상을 보였다. 또한 한국을 포함한 아시아를 대상으로만 진행된 2/3상 임상연구인 ATTRACTION-4에서도 일차요법으로 항암치료(oxaliplatin/S1 [capecitabine])에 nivolumab을 추가한 요법을 항암치료 단독과 비교하였

고, 724명의 환자가 등록되었고 nivolumab을 추가한 경우에 무진행생존을 증가시키는 결과를 보고하였다(HR, 0.68; 98.51% CI, 0.51–0.90; $P=0.0007$; 무진행생존, 10.5 vs. 8.3개월). 따라서 일차요법으로 항암치료에 nivolumab을 추가하는 것이 새로운 일차표준요법으로 사용할 수 있다.

위암에서도 PD-L1 발현정도뿐만 아니고 Epstein-Barr virus (EBV) 양성, MSI-H 및 종양변이 부담이 면역관문억제제의 반응을 예측할 수 있는 표지자로 알려져 있는데, KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, KEYNOTE-062 연구에 등록된 MSI-H 위암을 분석하면 치료라인에 관계 없이 pembrolizumab의 단독요법으로 50% 전후로 종양반응률을 보고하고 있다. 따라서 PD-L1 CPS가 높거나 MSI-H, EBV 양성 위암, 종양변이 부담이 높은 경우에는 면역관문억제제 사용을 고려해야 한다.

3. 간세포암

간세포암에서 시행된 CheckMate-040 연구에서 nivolumab 단독요법이 시험되었는데, 1/2상 임상연구로 48명을 대상으로 용량증가군에서 15% (95% CI, 6–28)의 종양반응률을 보였고, 214명의 환자를 대상으로 nivolumab 3 mg/kg에서 진행된 용량 확장군에서 20% (95% CI, 15–26)의 종양반응률을 보였다. 안전성 평가에서도 전체적으로 관리가 가능한 정도였고 추가로 우려할 만한 독성은 없었다[8]. Pembrolizumab도 KEYNOTE-224 연구에서 단독요법이 시험되었는데, 이전에 sorafenib에 진행한 104명의 환자를 대상으로 18%의 종양반응률을 보고하였다[9]. 이러한 결과를 바탕으로 2차 이상에서 nivolumab 또는 pembrolizumab을 20% 내외의 종양반응률을 기대하고 사용할 수 있다.

Atezolizumab/bevacizumab 병용요법을 시험한 Ib상 임상연구에서 간세포암의 일차요법으로 36% 종양반응률 및 7개월의 무진행생존율을 보였다[10]. 이러한 고무적인 결과에 근거하여 일차표준요법인 sorafenib과 atezolizumab/bevacizumab 병용요법을 비교한 3상 임상연구인 IMbrave150 연구가 진행되었다[11]. IMbrave150 연구에는 총 501명이 등록되어 atezolizumab/bevacizumab군 및

sorafenib군에 2:1로 무작위 배정되어 진행되었고 Child-Pugh A인 환자들만 대상으로 하였다. Atezolizumab/bevacizumab를 치료 받은 환자들에서 sorafenib을 치료 받은 환자들보다 전체생존이 길었으며(HR, 0.58; 95% CI, 0.42–0.79; $P<0.001$), 무진행생존도 6.8개월로 sorafenib군의 4.3개월보다 길었다(무진행생존: HR, 0.59; 95% CI, 0.47–0.76; $P<0.001$). 종양반응률 또한 atezolizumab/bevacizumab군에서 27.3%로 sorafenib군의 11.9%보다 높았다. 따라서 간세포암에서 새로운 1차 표준요법으로 atezolizumab/bevacizumab이 자리잡았다.

4. 췌장암

췌장암은 면역원성이 낮고, 면역억제 암 주변 환경(immunosuppressive microenvironment)으로 면역항암치료의 효과가 적은 것으로 알려져 있다. 췌장암에서도 MSI-H/dMMR 종양에서 면역관문억제제에 일부 반응을 보이는데, 전체 췌장암의 1% 정도에서만 MSI-H/dMMR을 갖고 있다[12]. 암의 종류에 관계없이 MSI-H/dMMR 환자들을 대상으로 한 KEYNOTE-158 연구를 보면 췌장암 환자가 22명 포함이 되었는데, 18.2%의 종양반응률과 2.1개월의 무진행생존, 4.0개월의 전체생존을 보여 MSI-H/dMMR을 갖는 다른 암에 비해 효과가 좋지 않았다[13].

5. 담도암

담도암 환자 13명을 등록하여 이차로 nivolumab을 시험하였으나 종양반응률이 20%, 무진행생존이 3.1개월로 저조한 성적을 보고하였다[14]. KEYNOTE-158과 KEYNOTE-028 연구에 등록된 128명의 담도암 환자들의 성적을 보면 이차 이상에서 pembrolizumab을 사용한 경우에서도 6%에서 13%의 종양반응률을 보고하였다[15]. 이러한 결과는 기대 이하인데, PD-L1 tumor proportion score $\geq 50\%$ 인 경우 종양반응률이 37.5%까지 증가하는 것을 보고하고 있어 PD-L1 tumor proportion score가 높은 환자들에서 효과를 더 기대할 수 있어 환자 선별이 중요하겠[16]. 최근에는 일차요법으로 gemcitabine/cisplatin에 면역관문억제제를 추가하는 경우 gemcitabine/cisplatin 단독

에 비해 그 효과가 증가되는지를 보는 여러 3상 임상연구들이 진행되고 있어 그 결과가 기대된다.

결론

최근 들어 위장관암에서 면역관문억제제를 적용하는 임상연구가 많이 진행되고 있고 일부 적응증에서는 이미 면역관문억제제를 사용하고 있다. 기존 항암치료에 저항을 보이는 위암, 간암, 담도암에서 면역관문억제제가 효과를 보여 사용해볼 수 있지만, 그 효과가 제한적이라 면역관문억제제로 효과를 볼 수 있는 환자를 선별하는 것이 중요하다. 암종 및 연구에 따라 다르지만 기본적으로 PD-L1의 발현이 높거나, EBV 양성, MSI-H/dMMR, 종양변이 부담이 많은 종양에서 그 효과를 기대할 수 있다. 특히 MSI-H/dMMR 위장관암에서 pembrolizumab 및 nivolumab이 암종에 관계없이 효과를 보이고 있는데, 최근에는 MSI-H/dMMR을 갖는 대장암의 일차치료에서도 항암치료보다 pembrolizumab이 더 효과적임이 증명되었다. 또한 위암에서는 일차치료로 항암치료에 nivolumab을 더한 경우가 항암치료 단독보다 더 효과가 좋았고, 간암의 일차치료로 atezolizumab/bevacizumab은 표준치료로 자리를 잡고 있다. 면역관문억제제를 사용하는 것으로 위장관암에서 표준치료가 바뀌고 있고, 추가적인 연구결과를 통해서 적응증이 더 확대될 것으로 기대된다.

찾아보기말: 위장관암; 치료; 면역관문억제제

ORCID

Jin Won Kim, <https://orcid.org/0000-0002-1357-7015>

Conflict of Interest

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

References

1. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhajee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA Jr. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.
2. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson M, Moss RA, Goldberg MV, Cao ZA, Ledine JM, Maglinte GA, Kopetz S, Andre T. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1182-1191.
3. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, Morse MA, Van Cutsem E, McDermott R, Hill A, Sawyer MB, Hendlish A, Neyns B, Svrcek M, Moss RA, Ledine JM, Cao ZA, Kamble S, Kopetz S, Andre T. 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.
4. Andre T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui MZH, Marinello P, Diaz LA Jr; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2207-2218.
5. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, Chung HC, Chen JS, Muro K, Kang WK, Yeh KH, Yoshikawa T, Oh SC, Bai LY, Tamura T, Lee KW, Hamamoto Y, Kim JG, Chin K, Oh DY, Minashi K, Cho JY, Tsuda M, Chen LT. 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.
6. Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, Muro K, Fuchs CS, Geva R, Hara H, Golan T, Garrido M, Jalal SI, Borg C, Doi T, Yoon HH, Savage MJ, Wang J, Dalal RP, Shah S, Wainberg ZA, Chung HC. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer* 2019;22:828-837.
7. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, Kudaba I, Garrido M, Chung HC, Lee J, Castro HR, Mansoor W, Braghiroli MI, Karaseva N, Caglevic C, Villanueva L, Goekkurt E, Satake H, Enzinger P, Alsina M, Benson A, Chao J, Ko AH, Wainberg ZA, Kher U, Shah S, Kang SP, Tabernero J. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:1571-1580.
8. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Trojan J, Welling TH Rd, Meyer T, Kang YK, Yeo W, Chopra A, Anderson J, Dela Cruz C, Lang L, Neely J, Tang H, Dastani HB, Melero I. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389:2492-2502.
9. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani S, Ogasawara S, Palmer D, Verslype C, Zagonel V, Fartoux L, Vogel A, Sarker D, Verset G, Chan SL, Knox J, Daniele B, Webber AL, Ebbinghaus SW, Ma J, Siegel AB, Cheng AL, Kudo M; KEYNOTE-224 investigators. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:940-952.
10. Lee MS, Ryoo BY, Hsu CH, Numata K, Stein S, Verret W, Hack SP, Spahn J, Liu B, Abdullah H, Wang Y, He AR, Lee KH; GO30140 investigators. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2020;21:808-820.
11. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim HY, Zhu AX, Cheng AL; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-1905.
12. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, Lu S, Kemberling H, Wilt C, Luber BS, Wong F, Azad NS, Rucki AA, Laheru D, Donehower R, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Greten TF, Duffy AG, Ciombor KK, Eyring AD, Lam BH, Joe A, Kang SP, Holdhoff M, Danilova L, Cope L, Meyer C, Zhou S, Goldberg RM, Armstrong DK, Bever KM, Fader AN, Taube J, Housseau F, Spetzler D, Xiao N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Eshleman JR, Vogelstein B, Anders RA, Diaz LA Jr. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
13. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghorri R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-

deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2020;38:1-10.

14. Gou M, Zhang Y, Si H, Dai G. Efficacy and safety of nivolumab for metastatic biliary tract cancer. Onco Targets Ther 2019;12:861-867.
15. Piha-Paul SA, Oh DY, Ueno M, Malka D, Chung HC, Nagrial A, Kelley RK, Ros W, Italiano A, Nakagawa K, Rugo HS, de Braud F, Varga AI, Hansen A, Wang H, Krishnan S, Norwood KG, Doi T. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: Results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies. Int J Cancer 2020;147:2190-2198.
16. Kang J, Jeong JH, Hwang HS, Lee SS, Park DH, Oh DW, Song TJ, Kim KH, Hwang S, Hwang DW, Kim SC, Park JH, Hong SM, Kim KP, Ryoo BY, Yoo C. Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with refractory advanced biliary tract cancer: tumor proportion score as a potential biomarker for response. Cancer Res Treat 2020;52:594-603.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 최근 종양내과 영역에서 획기적인 암 치료 방식의 변화를 가져온 면역관문억제제에 대해, 위장관암에서의 개발 현황과 임상적 효용에 대한 임상 연구 결과를 중심으로 소개하고 있다. 일부 위장관암 환자에서 면역관문억제제의 치료 효과가 분명히 나타나고, 부작용이 기존 항암치료에 비해 적으며, 효과가 있는 경우 오래 지속되는 장점이 있다. 위장관암 내에서도 각각의 암종 유형 및 생체표지자 정보에 따라 면역관문억제제에 대한 반응이 각각 다르다. 이 논문은 암종에 따라 또는 개별 분자병리학적 특성에 따라 면역관문억제제 항암치료의 역할에 차이가 있음을 체계적으로 정리하여 설명하고 있다. 최근 여러 소화기암 항암치료 지침에 빠르게 도입되고 있는 면역관문억제제 항암치료에 대한 이해를 높이는 데 많은 도움을 줄 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]