면역관문억제제를 이용한 진행성 비뇨생식기암 치료

정은 희 · 김 세 현

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 내과

Treatment of advanced urogenital cancers with immune checkpoint inhibitors

Eun Hee Jung, MD · Se Hyun Kim, MD

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

The development of immune checkpoint inhibitors has improved the long-term survival of patients with several types of cancers, including bladder and renal cell carcinomas. Atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 monoclonal antibody, became the first immune checkpoint inhibitor to receive the US Food and Drug Administration approval for the treatment of advanced bladder cancer in 2016. Four additional immune checkpoint inhibitors have shown a durable efficacy and have been approved for the treatment of metastatic bladder cancers with progressive disease after treatment with platinum-containing chemotherapy. Currently, trials are exploring the effectiveness of these immune checkpoint inhibitors for first-line or perioperative cancer treatments. The treatment paradigm for advanced and metastatic renal cell carcinomas has also evolved rapidly since the introduction of immune checkpoint inhibitors. Various combinations with immune checkpoint inhibitors, such as nivolumab plus ipilimumab and pembrolizumab plus axitinib, have shown better efficacy than the treatment with sunitinib as first-line treatment for metastatic renal cell carcinoma. The challenges include the development of biomarkers to guide the selection of optimal patients to receive the therapies, the optimization of the sequences of immune checkpoint inhibitors, and the determination of more effective combinations with immune checkpoint inhibitors.

Key Words: Urogenital neoplasms; Urinary bladder neoplasms; Renal cell carcinoma; Immune checkpoint inhibitors; Immunotherapy

서론

비뇨생식계에서 발생하는 악성종양은 기원하는 기관에 따라 매우 다양한 특성을 갖는다. 각각의 기원 부위에 따라 신

세포암, 방광암, 전립샘암 등으로 분류가 되며, 수술이 불가능한 진행성인 경우 전혀 다른 기전의 약제들로 치료받게 된다. 종양의 발생빈도로 비교하면 각각의 비뇨생식기암은 전 세계적으로는 약 200만 명 이상이 비뇨생식기암으로 진단받고 있으며, 전립샘암의 경우 서구권에서는 남성 암 중에 가장 발생률이 높다. 국내에서도 지속적으로 발생빈도가 증가하고 있으며, 2018년도에는 전립샘암에 의한 사망이 2017년 대비 9.4%가 상승하였다[1]. 수술이나 국소치료가 불가능한 진행성 또는 전이성 비뇨생식기암은 장기생존을 기대하기가 어려우며, 대부분 사망하게 되어 효과적인 치료와 치료법의 개발에 대한 연구가 필요한 분야이다.

Received: April 6, 2021 Accepted: April 27, 2021

Corresponding author: Se Hyun Kim
E-mail: sehyunkim@snuh.org

© 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.

면역관문억제제는 세포독성 항암제, 표적치료제에 이어서 개발되었고, 현재 다양한 암종의 임상시험 결과에서 효능을 입증하여 전이성 암 환자들의 치료에 사용되고 있다. 비뇨생식기암 분야에서도 전이성 방광암과 전이성 신세포암에서 허가되어 있으며, 전이성 전립샘암에 대해서도 임상연구가 진행 중이다. 이 논문에서는 과거에 시행된 비뇨생식기암 중 방광암과 신세포암의 대표적인 임상시험의 결과를 효능 위주로 정리해보고 향후 발전방향에 대해서 알아보고자 한다.

방광암의 면역관문억제제 치료

방광암의 90%는 병리학적으로 요로상피암에 해당하며, 이 중 근육침윤성 방광암은 피부암, 폐암과 더불어 종양의 돌연변이가 부담이 높게 보고된 암종들의 하나이다. 따라서, 면역관문억제제의 개발이 시작된 1상 임상연구에서부터 좋은 반응을 보여주었고, 이것을 토대로 대규모 3상 임상시험으로 빠르게 진행되어 시판허가를 받게 되었다. 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)에서는 다섯가지의 면역관문억제제(pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab)가 백금기반 항암치료를 받은 진행성 전이성 방광암 환자를 대상으로 허가되어 있다[2]. 이어서 백금기반 항암치료가 부적합한 환자의 일차요법 또는 일차요법 이후 백금기반 항암치료 이후 유지요법에서 연구를 진행하였고, 최근의 일부 연구들은 수술 전/후 보조요법으로써 그 유용성을 탐색하였다. 국내에서는 2021년 3월 현재 시판허가가 승인되어 건강보험 급여인정 치료로 처방되고 있는 atezolizumab을 기준으로 기술해보고자 한다.

Atezolizumab은 programmed death ligand 1 (PD-L1)에 작용하는 단클론항체이며, 전이성 방광암 환자들을 대상으로 IMvigor210 연구를 시행하여 2016년도에 미국 FDA에서 치료약제로 허가되었다. IMvigor210 연구는 단일군, 공개라벨 임상시험이었으며, cisplatin 투약이 적합하지 않은 환자군인 코호트1과 이전에 백금기반 항암치료를 받은 환자

군인 코호트2로 나누어서 진행되었다[3,4]. 백금기반 항암치료를 받은 코호트2의 임상적 효과를 확인해보면 전체 310명 환자의 객관적 반응률은 14.8% (95% confidence interval [CI], 11.1%–19.3%)였고, Ventana사의 SP142 항체로 측정된 종양 주변의 면역세포 PD-L1값이 5% 이상으로 발현이 높은 환자군(n=100)에서는 반응률을 26.0% (95% CI, 17.7%–35.7%)로 보고하였다. 약제의 반응이 있는 환자들 중 약 80% (37/46명)의 환자들은 6개월 이상 유지가 되는 지속적인 반응을 보고하였다. 안정성 측면에서 3명(0.9%)의 환자들에서 폐렴, 장염과 같은 면역학적 독성이 보고되었으나, 대다수의 환자는 약제 내약성이 좋았으며, 20% 이상 확인된 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 1–4도의 독성은 빈도별로 무기력감(52%), 식욕부진(26%), 구역감(25%), 비뇨생식기 감염(21%) 순이었다. 그 외의 면역학적 부작용은 다른 약제들과 다르지 않았다. FDA는 대체약제가 없는 전이성 방광암의 이차치료를 신속허가를 내주게 되었고 확증 임상시험의 결과를 제출할 것을 조건부로 요구하였다.

Atezolizumab은 IMvigor210의 코호트1의 결과를 토대로 2017년에는 cisplatin 투약이 적합하지 않은 요로상피암 환자들을 대상으로 미국 FDA의 허가를 추가로 획득하였다[4]. Cisplatin 투약이 적합하지 않은 환자는 다음 중 한 가지에 해당하는 것으로 정의된다. 1) 신기능의 저하(glomerular filtration rate >30 but <60 mL/min), 2) CTCAE 2도 이상의 청력저하, 3) CTCAE 2도 이상의 신경병증, 4) Eastern Cooperative Oncology Group 활동점수 2이다. 전체 119명의 환자 중 맹검된 독립적인 중앙평가 결과상의 객관적 반응률은 23.5% (95% CI, 16.2%–32.2%)였다. SP142 항체로 측정된 PD-L1 발현에 따라서 PD-L1 5% 미만 그룹의 반응률은 21.8% (95% CI, 13.7%–32.0%)였고, PD-L1 5% 이상 그룹의 반응률은 28.1% (95% CI, 13.8%–46.8%)였다. 전체 환자 중 8명(6.8%)의 환자가 완전반응을 경험한 것으로 보고되었다. 반응 지속기간의 중앙값은 도달하지 않았으며, 객관적 반응이 있는 환자의 82%가 6개월 이상 효과가 유지되었다. 본 연구결과를 토대로 미국 FDA에서는 cisplatin 투약에 적합하지 않으면서 PD-L1 발현값이 높은

환자에게 atezolizumab의 사용을 승인하였다[5]. 국내에서도 cisplatin 투약이 적합하지 않은 전이성 요로상피암 환자 중 SP142로 측정된 PD-L1 발현값이 5% 이상인 경우 atezolizumab을 사용할 수 있다.

KEYNOTE-045 연구와 KEYNOTE-052 연구는 항programmed death 1 (PD-1) 항체인 pembrolizumab의 효능을 전이성 요로상피암에서 확인하고자 하는 연구였다[6,7]. KEYNOTE-045 연구는 이전에 백금기반 항암치료 병합요법으로 치료받은 후 질병의 진행이 확인된 542명의 진행성 요로상피암 환자를 대상으로 pembrolizumab과 연구자가 선정한 항암치료(paclitaxel, docetaxel, vinflunine)와 비교를 하는 대규모 3상 임상연구이다. 일차목표인 전체 생존 기간은 pembrolizumab을 투약 받은 환자군에서 3개월 이상 유의하게 향상되는 결과를 보여주었다(전체생존 중앙값, 10.3개월 대 7.4개월). 또한, 22C3 항체로 측정된 PD-L1 단백발현의 통합 양성 스코어(combined positive score)가 10% 이상인 군에서 pembrolizumab 8.0개월(95% CI, 5.0–12.3) 대 연구자 선정 항암치료군의 5.2개월보다 향상되는 결과를 보여주었다(hazard ratio [HR], 0.57; 95% CI, 0.37–0.88; $P=0.005$). 본 3상 임상연구결과를 토대로 미국 FDA에서는 2017년 5월에 백금을 함유하는 병합요법을 받았거나 12개월 이내에 선행 또는 보조 항암요법으로 투약 받고 질병이 진행한 전이성 요로상피암 환자들을 대상으로 pembrolizumab의 사용을 정규 승인하였다.

이차요법 이상에서 항암효과를 보여준 면역관문억제제들은 일차요법 또는 유지요법에서 그 유용성이 탐색되었다. 대표적으로 JAVELIN Bladder 100 임상시험은 백금제제가 포함된 항암치료를 받은 후 질병이 진행되지 않은 요로상피암 환자들에서 항PD-L1 항체인 avelumab의 유용성을 보여준 연구이다[8]. 연구자들은 cisplatin 또는 carboplatin과 같은 백금제제가 포함된 항암치료를 4–6회 투약 받은 후 질병의 진행이 되지 않은 전이성 요로상피암 환자 700여 명을 1:1로 무작위 배정하여 avelumab 800 mg 매 2주 간격의 유지요법과 최고의 보존적 치료로 치료하였다. 그 결과, 전체 생존기간의 중앙값은 avelumab 유지요법군에서 21.4개월 대 최고의 보존적 치료군에서 14.3개월로 사망 위험비를

약 31% (HR, 0.69; 95% CI, 0.56–0.86; $P=0.001$) 개선하는 효과를 보고하였다. Ventana SP263 항체를 이용하여 25% 이상 PD-L1 발현이 있는 PD-L1 양성 환자군에서는 사망 위험비가 0.56 (95% CI, 0.40–0.79; $P<0.001$) 이었고, PD-L1 음성(25% 미만) 환자군의 사망 위험비는 0.85 (95% CI, 0.62–1.18)로 보고하였다. 2020년 6월 미국 FDA는 avelumab을 1차 백금제제를 포함한 항암치료 이후 진행하지 않은 요로상피암 환자의 유지요법으로 승인하였다.

전이성 방광암 환자에서 효과를 입증한 여러 면역관문억제제들은 수술이 가능한 환자들을 대상으로 후속 연구가 진행되었다. CheckMate 274, IMvigor010, AMBASSADOR 연구들은 각각 nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab의 근육침윤성 방광암 환자에서 수술 후 재발의 위험을 감소시킬 수 있는가를 탐색하는 연구이다. 먼저 발표된 IMvigor010 연구의 경우 이집게도 atezolizumab은 수술 후 방광암 환자에서 재발의 위험성을 낮추어주지 못하였으나, CheckMate 274 연구에서 nivolumab은 재발의 위험을 참여한 모든 환자에서 30%, 그리고 PD-L1 1% 이상의 환자에서 약 50% 감소시키는 결과를 보여주었다[9,10]. 그 외에도 단독요법이 아닌 다양한 약제들과의 병합요법 연구들이 진행되고 있어, 향후 방광암 환자들의 치료약제 반응과 생존율을 더욱 향상시킬 수 있을 것으로 기대한다(Table 1) [2,3,5,6,8–11].

신세포암의 면역관문억제제 치료

신세포암은 세포독성 항암치료에 저항성을 보이는 대표적인 암종으로 sunitinib과 같은 혈관내피성장인자억제제(vascular endothelial growth factor inhibitor)의 등장 전에는 high dose interleukin-2 (IL-2), interferon- α (INF- α) 등이 전신항암요법의 근간을 이루었다[12]. 원발 부위인 신장을 절제하였을 때 전이된 병소까지 사라지는 자연회화현상이 발생하거나 종양세포 주변에 cytokine을 분비하는 T세포가 침투되어 있다는 점을 바탕으로 신세포암에서 IL-2 혹은

Table 1. Clinical trials of immune checkpoint inhibitors in advanced urogenital cancers

Study	Drug	Patient	Results
IMvigor210 [3]	Atezolizumab	Platinum-ineligible (cohort 1) or platinum refractory (cohort 2)	ORR: 23.5% (28.1% in PD-L1 $\geq$ 5%) in cohort 1 14.8% (26.0% in PD-L1 $\geq$ 5%) in cohort 2
IMvigor211 [11]	Atezolizumab	Platinum refractory	Failed to confirm benefit of 2nd line efficacy
IMvigor010 [10]	Atezolizumab	Postoperative, high risk UC	Failed to improve DFS (HR, 0.89 in all; $P=0.2446$)
KEYNOTE-045 [6]	Pembrolizumab	Platinum-ineligible or refractory	Improved OS compared to cytotoxic chemotherapy (HR, 0.73; $P=0.002$)
KEYNOTE-052 [5]	Pembrolizumab	Platinum-ineligible	ORR: 24% (39% in CPS $\geq$ 10)
CheckMate 032 [2]	Nivolumab	Platinum-ineligible or refractory	ORR: 24% (15%-35%)
CheckMate 274 [9]	Nivolumab	Postoperative, high risk UC	Improved DFS (HR, 0.70 in all; HR, 0.53 in PD-L1 $\geq$ 1%)
JAVELIN Bladder 100 [8]	Avelumab	After 4-6 cycle of platinum-containing chemotherapy	Significantly prolonged OS, as compared with best supportive care alone (HR, 0.69; $P=0.001$)

ORR, objective response rate; PD-L1, programmed death ligand 1; UC, urogenital carcinoma; DFS, disease-free survival; HR, hazard ratio; OS, overall survival; CPS, combined positive score.

INF- α 등의 면역치료가 효과를 보일 것으로 생각하였고, 실제로 IL-2의 경우 단독 혹은 수술과의 병합치료를 통해 15% 내외에서 5년 이상의 생존율을 보여줄 뿐만 아니라 일부에서는 완전 관해에 가까운 반응을 보였다. 이러한 결과들을 바탕으로 신세포암에서의 면역치료가 표준치료로서의 역할을 하면서 이에 대한 활발한 연구가 최근 20년 사이 지속적으로 이루어졌다. 최근에는 PD-1/PD-L1 inhibitor, cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) inhibitor와 같은 면역관문 억제제가 등장함에 따라 신장암에서도 여러 연구가 진행되고 있고, 이에 대한 3상 임상연구 결과들이 보고되면서 국내에서도 허가를 받아 사용되고 있다.

신세포암의 면역관문억제제 단독요법

최근 여러 면역관문억제제 관련 임상연구들이 진행성/전이성 신세포암을 대상으로 효용성과 안정성을 입증하였다. 신세포암에서 가장 첫 번째로 연구가 이루어진 면역관문억제제는 CTLA-4 억제제인 ipilimumab으로 전이성 신세포암 환자를 대상으로 ipilimumab 3 mg/kg을 3주 간격으로 투약하였다[13]. 3주 간격으로 3 mg/kg을 투약한 전체 40명의 환자군 중 5명의 환자가 부분반응을 보여 12.5%의 객관적 반응을 확인할 수 있었으나, ipilimumab의 치료범위가 좁고, 다른 면역관문억제제와의 병용요법 등 새로운 치료전

략이 등장함으로써 단독치료로 권고되지는 않는다.

Ipilimumab 다음으로 신세포암에서 연구된 면역관문 억제제는 항PD-1 항체인 nivolumab이다. 296명의 진행성 고형암에서 nivolumab의 투약이 이루어진 CheckMate 003 연구에서는 34명의 신세포암 환자가 포함되었다[14]. Nivolumab 1 mg/kg 또는 10 mg/kg 투약군에서 객관적 반응률은 각각 24%, 31%였으며, 전체 생존기간의 중앙값은 22.4개월, 1년 및 2년, 3년 생존율은 각각 71%, 48%, 44%였다. 이를 바탕으로 진행된 2상 임상연구인 CheckMate 010은 이전 한 개 이상의 혈관내피성장인자억제제 치료를 받았던 168명의 전이성 신세포암 환자들을 3주 간격으로 nivolumab 0.3, 2, 10 mg/kg을 투약하도록 배정하였다[15]. 세 군에서의 객관적 반응률은 20%에서 22% 사이로 농도 반응 효과에서의 큰 차이를 보이지 않음을 알 수 있었다. 3상 임상연구인 CheckMate 025에서는 이전 치료를 받았던 진행성/전이성 신세포암 환자 821명을 대상으로 everolimus와 nivolumab 3 mg/kg을 2주 간격으로 투약하도록 배정하였는데, nivolumab 투약이 전체 생존기간의 중간값이 25개월로, everolimus의 19.6개월에 비해 우월한 생존기간을 보여주었고, 객관적 반응률 또한 25% 대 5%로 nivolumab 투약군이 더 높았다[16]. 뿐만 아니라, everolimus에 비해 비교적 안정적인 독성 profile을 보여주었는데 3등급 이상의 치료 관련 부작용은 nivolumab군에서 19%, everolimus군에서 37%를 보였고, nivolumab 투약과

Table 2. Comparison of pivotal clinical trials evaluating immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma

Study	Regimen	Comparison	Phase	Therapy setting	OS (HR, 95% CI)	Median PFS (HR, 95% CI)	ORR (%)	CR (%)	FDA approval
CheckMate 025 [16]	Nivolumab (second line)	Everolimus	II	Second line	60 mo: 26% vs. 18% (0.73, 0.62-0.85)	4.2 vs. 4.5 mo (0.84, 0.72-0.99)	22.9 vs. 4.9	1 vs. 0.5	Yes (second line)
CheckMate 214 [19]	Nivolumab+ ipilimumab	Sunitinib	III	First line	48 mo: 50% vs. 35.8% (0.65, 0.54-0.78)	11.2 vs. 8.3 mo (0.74, 0.62-0.88)	42 vs. 27	10 vs. 1	Yes (intermediate/poor risk)
KEYNOTE-426 [23]	Axitinib+ pembrolizumab	Sunitinib	III	First line	12 mo: 90% vs. 78% (0.53, 0.38-0.74; $P<0.0001$)	15.1 vs. 11.1 mo (0.69, 0.57-0.84)	59.3 vs. 35.7	5.8 vs. 1.9	Yes
Javelin Renal 101 [22]	Avelumab+ axitinib	Sunitinib	III	First line	12 mo: 86% vs. 83% (0.78, 0.55-1.08; $P=0.14$)	13.8 vs. 8.4 mo (0.69, 0.56-0.84)	55.2 vs. 25.5	3.4 vs. 1.8	Yes
IMmotion151 [21]	Atezolizumab+ bevacizumab	Sunitinib	III	First line	24 mo: 63% vs. 60% (0.93, 0.76-1.14; $P=0.4751$)	11.2 vs. 7.7 mo (0.74, 0.57-0.96)	43 vs. 25	9 vs. 4	Pending

OS, overall survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; PFS, progression free survival; ORR, objective response rate; CR, complete response; FDA, Food and Drug Administration.

관련된 가장 흔한 부작용은 피로(33%), 구역(14%), 그리고 소양감(14%) 순이었다. Nivolumab은 5개월 이상의 전체 생존기간 증진으로 FDA 승인을 받아 진행성/전이성 신세포암의 이차치료로 사용되고 있다.

또 다른 항PD-1 항체인 pembrolizumab은 2상 연구인 KEYNOTE-427를 통해 전이성 신세포암에서의 임상적 효과를 보여주었다[17]. 3주마다 pembrolizumab 200 mg을 이전 치료받은 적이 없는 투명세포신세포암 환자 110명과 비투명세포신세포암 환자 165명에게 투약하였고, preliminary data에서 객관적 반응률은 각각 38%, 24.8%를 보였고, 투명세포신세포암에서는 추적 관찰 기간의 중앙값인 12개월 동안 69%의 질병조절률을 보였다.

신세포암의 면역관문억제제 병합요법

1. PD-1과 CTLA-4 억제제의 병합요법

PD-1과 CTLA-4는 T세포 기능저하를 촉진하고 T세포의 활성을 막는 데 있어 상호보완적인 역할을 한다. 전임상 연구에서도 항PD-1 항체와 CTLA-4 억제제의 병합이 항암 효과의 상승을 일으킴을 확인할 수 있었고, 전이성 흑색종에서도 nivolumab과 ipilimumab의 병합요법이 각각의 단일제제 투약 시 효과가 높음이 밝혀졌다. 이러한 점을 바

탕으로 전이성 신세포암에서도 nivolumab과 ipilimumab의 병용요법의 효능을 확인하고자 1상 임상연구(CheckMate 016)가 진행되었는데, 3주 간격으로 nivolumab 3 mg/kg과 ipilimumab 1 mg/kg, nivolumab 1 mg/kg과 ipilimumab 3 mg/kg, 3주 간격으로 4주기까지 nivolumab 3 mg/kg과 ipilimumab 3 mg/kg 투여 이후 2주마다 nivolumab 유지요법을 시행한 세 군으로 나누어 투약하였다[18]. 투약 시 반응률과 2년간의 생존율은 세 군에서 유사하였으나 nivolumab 3 mg/kg과 ipilimumab 1 mg/kg 투약군에서 가장 양호한 이상반응 profile을 보였다. 이를 통해 결정된 병합요법의 용량으로 진행된 CheckMate 214 3상 임상연구는 이전 치료받지 않은 투명세포신세포암 환자를 대상으로 nivolumab 3 mg/kg과 ipilimumab 1 mg/kg 병용요법의 효능을 sunitinib 투약 효능과 비교하였다(Table 2) [16,19,21-23]. 최근 발표된 4년 추적 결과 상 중등도 혹은 고위험군의 환자들에게서 nivolumab과 ipilimumab의 병합요법이 sunitinib 투약에 비해 더 우월한 전체 생존기간의 중간값(48.1개월 대 26.6개월)과 높은 객관적 반응률(65% 대 50%), 완전관해율(10% 대 1%)을 보여주어 FDA 및 국내 허가를 받아 전이성/진행성 신세포암에서의 일차치료에 사용되고 있다.

2. 혈관신생억제제와 면역관문억제제의 병합요법

INF- α 단독 사용 시에 비해 혈관내피성장인자억제제인 bevacizumab과 병용 시 무진행 생존기간의 개선이 확인됨으로써 면역치료와 혈관내피성장인자억제제의 병합요법에 대해서도 여러 연구가 이루어져 왔다. 1상 임상연구에서 bevacizumab과 atezolizumab의 병합 시 bevacizumab이 세포독성 T세포의 이동을 촉진시켜 atezolizumab에 의해 유발된 면역반응을 증가시키는 것이 확인되었고, PD-L1이 발현된 전이성 신세포암 환자를 대상으로 진행된 IMmotion150 연구에서는 sunitinib 단독 사용에 비해 bevacizumab과 atezolizumab 투약에서 무진행 생존기간의 증가를 보여주었다[20]. 후속 3상 임상연구인 IMmotion151 연구 또한 PD-L1 양성 신세포암 환자들을 대상으로 sunitinib과 비교해 무진행 생존기간의 개선을 보여주었으나 중간분석에서 co-primary endpoint였던 전체 생존율의 개선을 보여주지 못하였다[21].

JAVELIN Renal 101 연구에서는 또 다른 표적치료제인 axitinib과 항PD-L1 항체인 avelumab 투약의 임상적 효용성을 sunitinib을 투약한 경우와 비교하였는데, PD-L1의 발현과 무관하게 axitinib과 avelumab의 투약군에서 더 우월한 객관적 반응률과(51.4% vs. 25.7%) 더 긴 무진행 생존기간의 중앙값(HR, 0.69; $P < 0.0001$)을 보여주어 FDA 허가를 받았다[22]. 또한 axitinib과 pembrolizumab의 병합요법을 대상으로 한 KEYNOTE-426 연구도 치료받지 않은 진행성 투명세포신세포암 861명 대상으로 sunitinib 투여군과 비교하여 효과를 입증하였다[23]. 1차 중간 분석에서 sunitinib 투여군에 비해 전체 생존율(HR, 0.53; 95% CI, 0.38–0.74; $P < 0.001$)과 무진행 생존기간(HR, 0.69; 95% CI, 0.57–0.84; $P < 0.001$), 객관적 반응률(59.3% vs. 35.7%, $P < 0.001$)의 우월함을 보여주어 FDA 승인 및 국내에서 사용허가를 인정받았다(Table 2) [16,19,21–23].

이외에도 면역관문억제제와 혈관내피성장인자억제제 병용요법 관련하여 여러 연구들이 진행되고 있는데 경구용 혈관내피성장인자억제제인 tivozanib과 nivolumab의 병합요법은 1b/2상 임상연구에서 56%의 객관적 반응률을 보여주었다. 또한 신세포암에서 승인받은 타이로신인산화효소억제제 (tyrosine kinase inhibitor) 중 하나인 cabozantinib과 병

용하여 nivolumab과 ipilimumab과 nivolumab, ipilimumab 그리고 cabozantinib 투약군을 비교하는 COSMIC-313 연구와 lenvatinib과 everolimus 병용, lenvatinib과 pembrolizumab의 병용과 sunitinib과의 치료 효과를 비교로 하고 있는 CLEAR 3상 임상연구도 진행 중에 있다.

3. 신세포암에서 진행 중인 면역관문억제제 관련 새로운 연구들

기존 알려진 CTLA-4, 항PD-1/PD-L1 억제제 외에도 자연살해세포나 활성화된 T세포에서 발현하여 주조직적합성복합체2형과 결합하는 transmembrane protein인 lymphocyte-associated gene 3이나 여러 면역세포에서 나타나 T세포의 활성화를 억제함으로써 면역 관용을 유발하는 T-cell immunoglobulin and mucin domain 3 등을 타겟으로 한 면역관문억제제들이 등장하고 있다. 이러한 약제들은 PD-1/PD-L1 항체들과 병용 시 상승효과가 있어 단독요법뿐만 아니라 spartalizumab과 같은 anti-PD1 약제와 함께 투약하여 치료효능을 확인하는 1/2상 임상연구가 현재 진행 중이다. 이 외에도 CD28 수용체군에 해당하는 inducible T-cell co-stimulator와 CTLA-4 억제제와의 병합, 기존 면역관문억제제의 이용에서 최근 각광받는 microbiome 역할에 대한 연구 또한 최근 신세포암에서 활발히 진행되고 있다.

지난 20–30년 동안 면역관문억제제의 발견과 여러 연구가 진행됨에 따라 신세포암을 비롯한 여러 암들의 치료 패러다임은 새로운 국면을 맞이하였다. 그러나 면역관문억제제의 작용 배경과 선천/적응 면역과의 상호작용들에 대해서는 여전히 밝혀지지 않은 부분이 많아 지속적인 연구가 필요하다. 새로운 타겟들에 대한 면역관문억제제의 개발과 더불어 이들과 기존 약들과의 병합요법은 CTLA-4나 PD-1/PD-L1을 타겟으로 하는 약제들의 사용에 따른 내성기전 극복과 더불어 기존 표준치료들에 비해 치료 효능을 포함한 더 큰 임상적 이점을 보여줄 것으로 기대된다.

결론

10여 년 전까지만 해도 진행성 방광암과 신세포암은 항

암치료제의 효과가 적어 매우 절망적인 질환이었다. 그러나, 최근 면역관문억제제를 이용한 여러 임상시험의 성공에 힘입어 치료율과 생존율이 눈부시게 향상되고 있다. 아직까지 면역관문억제제 단독요법에 반응을 보이는 경우는 암종이나 환자군에 따라 다르지만 일반적으로 전체 환자의 약 20–30%로 제한이 되며, 나머지 대다수의 환자는 치료 반응을 얻지 못하고 질병이 진행된다. 최근 방광암에서는 erdafitinib이나 enfortumab vedotin과 같은 신약들이 허가되어서 이러한 새로운 기전의 약제들과의 병합요법을 통해 더욱 효과적인 치료법을 개발할 수 있을 것이다. 또한, 진행성 신세포암에서도 기존의 혈관내피성장인자억제제나 타이로신인산화효소억제제와의 다양한 병합요법들의 효능이 확인되고 있으며 이들 약제들 간의 순차적인 사용에 따라서 생존기간을 더욱 향상시킬 수 있을 것이다. 그리고 치료받는 환자들의 종양 및 혈액 검체들을 이용한 중개연구를 수행하여 면역항암제 감수성 또는 내성과 관련한 기전을 확인하고 바이오마커를 발굴할 수가 있다면 가까운 미래에는 비뇨생식기암 환자들을 대상으로 개별 맞춤 면역치료가 가능해질 것으로 기대한다.

찾아보기말: 비뇨생식기암; 방광암; 신세포암종;
면역관문억제제; 면역치료

ORCID

Eun Hee Jung, <https://orcid.org/0000-0002-3057-4502>

Se Hyun Kim, <https://orcid.org/0000-0002-2292-906X>

Conflict of Interest

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

References

1. Vital Statistics Division, Statistics Korea, Shin HY, Kim J, Lee S, Park MS, Park S, Huh S. Cause-of-death statistics in 2018 in the Republic of Korea. *J Korean Med Assoc* 2020;63:286–297.
2. Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70:404–423.
3. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, Dawson N, O'Donnell PH, Balmanoukian A, Loriot Y, Srinivas S, Retz MM, Grivas P, Joseph RW, Galsky MD, Fleming MT, Petrylak DP, Perez-Gracia JL, Burris HA, Castellano D, Canil C, Bellmunt J, Bajorin D, Nickles D, Bourgon R, Frampton GM, Cui N, Mariathasan S, Abidoye O, Fine GD, Dreicer R. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909–1920.
4. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, Loriot Y, Necchi A, Hoffman-Censits J, Perez-Gracia JL, Dawson NA, van der Heijden MS, Dreicer R, Srinivas S, Retz MM, Joseph RW, Drakaki A, Vaishampayan UN, Sridhar SS, Quinn DI, Duran I, Shaffer DR, Eigl BJ, Grivas PD, Yu EY, Li S, Kadel EE 3rd, Boyd Z, Bourgon R, Hegde PS, Mariathasan S, Thastrom A, Abidoye OO, Fine GD, Bajorin DF; IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389:67–76.
5. Suzman DL, Agrawal S, Ning YM, Maher VE, Fernandes LL, Karuri S, Tang S, Sridhara R, Schroeder J, Goldberg KB, Ibrahim A, McKee AE, Pazdur R, Beaver JA. FDA approval summary: atezolizumab or pembrolizumab for the treatment of patients with advanced urothelial carcinoma ineligible for cisplatin-containing chemotherapy. *Oncologist* 2019;24:563–569.
6. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, Climent MA, Petrylak DP, Choueiri TK, Necchi A, Gerritsen W, Gurney H, Quinn DI, Culine S, Sternberg CN, Mai Y, Poehlein CH, Perini RF, Bajorin DF; KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015–1026.
7. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, Plimack ER, Hahn NM, de Wit R, Pang L, Savage MJ, Perini RF, Keefe SM, Bajorin D, Bellmunt J. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1483–1492.
8. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, Kalofonos H, Radulovic S, Demey W, Ullen A, Loriot Y, Sridhar SS, Tsuchiya N, Kopyltsov E, Sternberg CN, Bellmunt J, Aragon-Ching JB, Petrylak DP, Laliberte R, Wang J, Huang B, Davis C, Fowst C, Costa N, Blake-Haskins JA, di Pietro A, Grivas P. Avelumab maintenance therapy for advanced or

- metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383:1218-1230.
9. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend J, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, Bamias A, Lebreton T, Shariat S, Park SH, Ye D, Agerbaek M, Collette S, Unsal-Kacmaz K, Zardavas D, Koon HB, Galsky MD. First results from the phase 3 CheckMate 274 trial of adjuvant nivolumab vs placebo in patients who underwent radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39(6 Suppl):391.
10. Hussain MHA, Powles T, Albers P, Castellano D, Daneshmand S, Gschwend J, Nishiyama H, Oudard S, Tayama D, Davarpanah NN, Degaonkar V, Shi Y, Mariathasan S, Grivas P, O'Donnell PH, Rosenberg JE, Geynisman DM, Hoffman-Censits JH, Petrylak DP, Bellmunt J. IMvigor010: primary analysis from a phase III randomized study of adjuvant atezolizumab (atezo) versus observation (obs) in high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38(15 Suppl):5000.
11. Powles T, Duran I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, Oudard S, Retz MM, Castellano D, Bamias A, Flechon A, Gravis G, Hussain S, Takano T, Leng N, Kadel EE 3rd, Banchereau R, Hegde PS, Mariathasan S, Cui N, Shen X, Derleth CL, Green MC, Ravaud A. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:748-757.
12. Barata PC, Rini BI. Treatment of renal cell carcinoma: current status and future directions. *CA Cancer J Clin* 2017;67:507-524.
13. Yang JC, Hughes M, Kammula U, Royal R, Sherry RM, Topalian SL, Suri KB, Levy C, Allen T, Mavroukakis S, Lowy I, White DE, Rosenberg SA. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother* 2007;30:825-830.
14. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-2454.
15. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, Vaishampayan UN, Drabkin HA, George S, Logan TF, Margolin KA, Plimack ER, Lambert AM, Waxman IM, Hammers HJ. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase ii trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1430-1437.
16. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gauler TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-1813.
17. McDermott DF, Lee JL, Bjarnason GA, Larkin JMG, Gafanov RA, Kochenderfer MD, Jensen NV, Donskov F, Malik J, Poprach A, Tykodi SS, Alonso-Gordoa T, Cho DC, Geertsens PE, Climent Duran MA, DiSimone C, Silverman RK, Perini RF, Schloss C, Atkins MB. Open-label, single-arm phase II study of pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39:1020-1028.
18. Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, Rini BI, McDermott DF, Lewis LD, Voss MH, Sharma P, Pal SK, Razak ARA, Kollmannsberger C, Heng DY, Sprattlin J, McHenry MB, Amin A. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 Study. *J Clin Oncol* 2017;35:3851-3858.
19. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, Plimack ER, Barthelemy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Neiman V, Kollmannsberger CK, Salman P, Gurney H, Hawkins R, Ravaud A, Grimm MO, Bracarda S, Barrios CH, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Chen AC, Mekan S, McHenry MB, Wind-Rotolo M, Doan J, Sharma P, Hammers HJ, Escudier B; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277-1290.
20. McDermott DF, Huseni MA, Atkins MB, Motzer RJ, Rini BI, Escudier B, Fong L, Joseph RW, Pal SK, Reeves JA, Sznol M, Hainsworth J, Rathmell WK, Stadler WM, Hutson T, Gore ME, Ravaud A, Bracarda S, Suarez C, Danielli R, Gruenwald V, Choueiri TK, Nickles D, Jhunjhunwala S, Piau-Louis E, Thobhani A, Qiu J, Chen DS, Hegde PS, Schiff C, Fine GD, Powles T. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med* 2018;24:749-757.
21. Rini BI, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Suarez C, Bracarda S, Stadler WM, Donskov F, Lee JL, Hawkins R, Ravaud A, Alekseev B, Staehler M, Uemura M, De Giorgi U, Mellado B, Porta C, Melichar B, Gurney H, Bedke J, Choueiri TK, Parnis F, Khaznadar T, Thobhani A, Li S, Piau-Louis E, Frantz G, Huseni M, Schiff C, Green MC, Motzer RJ; IMmotion151 Study Group. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a

multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2019;393:2404-2415.

22. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, Venugopal B, Kollmannsberger C, Negrier S, Uemura M, Lee JL, Vasiliev A, Miller WH Jr, Gurney H, Schmidinger M, Larkin J, Atkins MB, Bedke J, Alekseev B, Wang J, Mariani M, Robbins PB, Chudnovsky A, Fowst C, Hariharan S, Huang B, di Pietro A, Choueiri TK. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380:1103-1115.
23. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulieres D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchhiellini D, Szczylik C, Markus M, McDermott RS, Bedke J, Tartas S, Chang YH, Tamada S, Shou Q, Perini RF, Chen M, Atkins MB, Powles T; KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380:1116-1127.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 진행성 비뇨기 암에서 최근 활발히 임상에 도입되고 있는 면역항암제인 면역관문억제제의 개발 현황, 효능, 주요 부작용에 대해 임상에서 적용할 수 있는 치료 약제 위주로 체계적으로 정리하여 제시해 주고 있다. 진행성 방광암과 신세포암의 경우 과거 치료 선택지가 많지 않고, 치료에 효과적이지 않은 암종이었으나, 면역관문 억제제를 비롯한 신약의 효과가 속속들이 입증됨에 따라 관심이 높아졌다. 전 세계적으로 많은 신약 임상 연구가 진행 중이며, 그에 따른 많은 결과가 쏟아지고 있는 상황에서, 이 논문은 주요 약제와 관련 효능에 대한 근거를 선별하여 체계적으로 기술하고 있다. 이 논문은 진행성 방광암과 신세포암에서 면역관문억제제 치료를 이해하고, 실제 국내 환자 치료에 적용하는데 좋은 정보를 제공할 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]