

비소세포폐암에서 표적항암제와 면역항암제의 바이오마커 비교 및 대조

박 상 민

한국한의학연구원

E-mail: kiro123@kiom.re.kr

요약문

암 환자들에 대한 개인 맞춤형 의학이 시작되면서 종양의 분자적 발암 경로 및 종양 유전자 증독(oncogene addiction)에 대한 바이오마커를 기반으로 특정 표적치료제 치료를 결정하는 것이 의무화되고 있다. 말기 비소세포폐암의 경우 최근 면역 치료의 혁명, 특히 면역관문억제제의 개발로 치료 환경이 획기적으로 바뀌었다. 본 총설 논문에서는 예측 바이오마커의 역할을 중심으로 비소세포폐암에 대한 면역요법과 종양 유전자 표적 치료의 임상 개발 현황을 비교 및 대조한다. 면역요법 바이오마커는 이진(binary)의 범주형 마커가 아닌 연속적인 값을 가지고 있고, 시공간적으로 가변적이며, 하나의 지배적인 결정요인보다는 다종의 복합 상호작용에 의존한다는 점에서 종양 유전자 바이오마커와는 근본적으로 다르다. 면역관문억제제에 대한 각 예측 바이오마커의 오차 요인을 줄이기 위해 서로 다른 마커를 함께 사용함으로써 예측 성능을 향상시킬 수 있다. 화학요법과 면역관문억제제의 병용 치료는 바이오마커 발견을 복잡하게 만들지만, 식별된 기존 마커는 여전히 유효하다. 면역 치료의 유익성을 완벽하게 예측하는 바이오마커를 동정할 가능성은 낮지만, 최소한의 유익성이나 심각한 독성 위험을 배제할 수 있는 바이오마커는 실현 가능하다. 이러한 바이오마커를 임상에서 채택하고 적용하게 될 가능성은 치료 단계와 다른 사용 가능한 치료 대안 그리고 경제적 고려사항에 따라 달라질 수 있다.

Key Words: 표적항암제, 면역관문억제제, 면역치료, 정밀의료, 환자맞춤형

본 자료는 Comparing and contrasting predictive biomarkers for immunotherapy and targeted therapy of NSCLC. *Nat Rev Clin Oncol* 16, 341-355 (2019).의 논문을 한글로 번역, 요약한 자료입니다.

목 차

1. 서론
2. TKI 치료에 대한 예측 바이오마커
3. 면역 치료에 대한 예측 바이오마커
4. 바이오마커의 비교 및 대조
5. 결론

1. 서론

비소세포폐암 NSCLC (non-small-cell lung cancer) 환자 개인별로 맞춤형 치료할 수 있는 의학의 혁명이 진행되고 있다. 예측 바이오마커를 사용하여 암이 증폭되어 있는 특정 분자적 발암경로 혹은 종양 전자(oncogene)를 확인하고, 표적치료제인 TKI (tyrosine kinase inhibitor)와 같은 적절한 약물을 사용하도록 임상에서 의사결정이 이루어지고 있다. 비록 현재 소수의 NSCLC 환자들에게만 맞춤형 치료가 적용 가능하지만, 이러한 패러다임은 큰 성공을 거두었고, 결국 특정 바이오마커를 분자적으로 확인하고 표적 치료법을 사용하도록 승인받게 되었다. 예를 들어 EGFR 돌연변이, ALK 재배열(ALK+), ROS1 재배열, BRAF^{V600E}-돌연변이를 가진 말기 NSCLC의 치료에는 특정 TKI를 선택적으로 사용하게 되었다. 최근에는 PD-1 (programmed cell death 1)과 PD-L1 (programmed cell death 1 ligand 1)을 표적 하는 항체를 사용하는 면역관문억제제인 ICI (immune-checkpoint inhibitor)의 개발 덕분에 면역 치료의 혁명도 시작되었으며, NSCLC의 치료 환경을 획기적으로 변화시켰다. 본 총설 논문에서는 임상에서 적용할 수 있는 예측 바이오마커의 역할을 중심으로 NSCLC에 대한 면역 치료와 종양 유전자 기반 표적 치료의 과거, 현재 그리고 가능한 미래의 임상 개발 현황을 비교 및 대조한다.

2. TKI 치료에 대한 예측 바이오마커

Erlotinib은 EGFR TKI 중에서 최초로 FDA의 완전한 승인을 받았으며, 처음에는 화학요법 진행 후 전이가 발생한 비특정 NSCLC 환자들에 대해 사용되었다. 이러한 승인은 BR.21 임상시험에서 관찰된 유의한 전체 생존률(OS, overall survival)의 증가를 바탕으로 이루어졌다. 이미 화학 항암요법으로 1차 또는 2차의 치료를 받았으며 추가 항암치료를 할 수 없는 환자 731명에서 시험 결과, OS는 위약군의 4.7개월 대비 Erlotinib 투여군은 6.7개월이었다(위험비(HR, hazard ratio) 0.70; $P < 0.001$). 객관적 반응률(ORR, objective response rate)과 무진행 생존율(PFS, progression-free survival)도 Erlotinib에 의해 증가하였다.

Erlotinib의 3상 임상시험 및 기타 EGFR TKI의 임상시험에서도 백금 기반 항암화학요법과 비교하여 우수한 ORR과 PFS를 보여주는 결과를 얻을 수 있었다. 그런데 이는 EGFR의 활성화 돌연변이를 가지고 있는 NSCLC 환자들 사이에서만 나타났다 (표 1). 하지만 EGFR 돌연변이 부분군에만 임상적인 효능이 있다는 것이 명시적으로 포함되기 위해서는 2004년 Erlotinib의 첫 승인 이후에도 몇 년의 연구가 더 필요했다. 또한 면역 조직 화학법(IHC, immunohistochemistry)를 이용한 EGFR 발현량 판별, 형광동소혼성화법(FISH, fluorescence in situ hybridization)를 이용한 EGFR의 복제수 변이 CNA (copy number alteration) 판별과 같은 다른 예측 마커들도 제안되었다.

표 1. NSCLC를 대상으로 단일 분자표적치료법의 임상 효능 결과.

임상 시험	NSCLC 환자군	치료 방법	ORR (%)	DoR 중앙값	PFS 중앙값(개월) (HR, 95% CI)	OS 중앙값(개월) (HR, 95% CI)
ALK 표적치료제						
PROFILE 1007	ALK ⁺	2차 항암 crizotinib v.s. docetaxel 또는 pemetrexed 항암화학요법	65 v.s. 20	32.1 주 v.s. 24.4 주	7.7 v.s. 3.0 (0.49, 0.37–0.64; P < 0.001)	20.3 v.s. 22.8 (1.02, 0.68–1.54; P = 0.54)
PROFILE 1014	ALK ⁺	1차 항암 crizotinib v.s. platinum-based 그리고 pemetrexed 항암화학요법	74 v.s. 45	11.3 개월 v.s. 5.3 개월	10.9 v.s. 7.0 (0.45, 0.35–0.60; P < 0.001)	도달하지 못함 (0.82, 0.54–1.26; P = 0.36)
EGFR 표적치료제						
LUX-Lung 3	EGFR 돌연변이	1차 항암 afatinib v.s. platinum-based 그리고 pemetrexed 항암화학요법	56 v.s. 23	11.1 개월 v.s. 5.5 개월	11.1 v.s. 6.9 (0.58, 0.43–0.78; P = 0.001)	도달하지 못함 (1.12, 0.73–1.73; P = 0.60)
ENSURE	EGFR 돌연변이	1차 항암 Erlotinib v.s. platinum-based 그리고 gemcitabine 항암화학요법	62.7 v.s. 33.6	보고되지 않음	11.0 v.s. 5.5 (0.34, 0.22–0.51; P < 0.0001)	26.3 v.s. 25.5 (0.91, 0.63–1.31; P = 0.607)
WJTOG 3405	EGFR 돌연변이	1차 항암 gefitinib v.s. platinum-based 그리고 docetaxel 항암화학요법	62.1 v.s. 32.2	보고되지 않음	9.2 v.s. 6.3 (0.489, 0.336–0.710; P < 0.0001)	30.1 v.s. 도달하지 못함 (1.64, 0.75–3.58; P = 0.211)

2013년이 되어서 erlotinib과 afatinib 모두 EGFR 엑손 19 결손 또는 21의 L858R 돌연변이를 가진 NSCLC의 1차 치료에 대하여 FDA의 승인을 받았다. 또한 개인화된 약물치료 접근법의 대대적인 채택과 일관되게, 알려진 EGFR 돌연변이가 없는 환자에 대한 EGFR TKI의 사용은 2015년 NCCN (National Comprehensive Cancer Network)의 지침에서 제거되기 시작했으며, 2016년 10월부터는 FDA도 마찬가지로 TKI를 EGFR 돌연변이 환자에게만 사용할 수 있도록 제한했다. 이후 주도적인 종양 유전자에 대한 후속 표적치료법들은 임상 시험에 들어가기 전에 미리 분자적으로 정의된 부분 환자군을 대상으로 개발되었다. 임상 전 데이터는 임상 의약품 개발 프로세스의 시작 단계부터 효능을 탐색할 특정 부분군을 정의하기 위해 사용되었다. 그 결과 ALK+, ROS1 재배열 또는 BRAF^{V600E} 돌연변이를 가진 NSCLC 환자에 대한 바이오마커 기반 의약품이 빠르게 승인되었다.

3. 면역 치료에 대한 예측 바이오마커

말기 NSCLC의 2차 항암 치료에서 항 PD-1 항체인 nivolumab과 pembrolizumab 그리고 항 PD-L1 항체인 atezolizumab에 대한 FDA의 승인은 docetaxel 치료 대비 OS의 증가 결과를 토대로 허가되었다 (표 2). 종양 세포 혹은 침투 면역 세포에 대한 PD-L1의 발현량은 대부분의 연구에서 IHC 기반 측정을 사용하여 정량화되었다. 22C3 PD-L1 IHC 분석으로 확인된 PD-L1의 TPS (tumour proportional score)가 1% 이상인 환자들에서 유의미한 결과를 얻었기에, FDA는 이러한 검사를 우선 수행하고서 면역관문억제제를 투여하도록 제한하였다.

다른 항 PD-L1 항체인 avelumab의 경우에는 JAVELIN Lung 200 임상 시험에서 docetaxel과 비교하여 1차 OS 종단점에서 유의미한 기준을 충족하지 못했다(HR 0.90, 96% 신뢰구간(CI, confidence interval) 0.72–1.12; P = 0.16). 그러나, PD-L1에 대한 IHC 검사를 사용하여 정의된 PD-L1 하위 그룹에 대한 분석에서는 PD-L1 발현 수준 50% 이상인 환자에서는 유의미한 OS 개선이 보고되었다(HR 0.67, 95% CI 0.51–0.89; P = 0.0052).

1차 항암 치료의 경우 nivolumab과 pembrolizumab은 EGFR 야생형 및 ALK 야생형 환자에 대한 백금 기반 이중 항암화학요법(platinum-doublet chemotherapy)과 비교되었다 (표 2). PD-L1의 TPS가 50% 이상인 환자가 참여하는 임상 시험 KEYNOTE-024에서 pembrolizumab은 ORR과 OS뿐만 아니라 PFS를 크게 개선했다. 대조적으로 CheckMate 026에서 nivolumab은 PD-L1 레벨이 5% 이상인 환자에서 PFS 개선이 나타나지 않았다.

4. 바이오마커의 비교 및 대조

TKI 치료를 위해 종양 유전자에 중독된 하위 유형의 환자를 선택하는 바이오마커와 PD-1 또는 PD-L1 억제제 치료에 임상적 이익을 얻는 환자를 선택하는 바이오마커에는 두 가지 주요한 차이가 있다. 첫째, 마커 자체의 속성이다. 전자는 이진(binary)의 범주형 마커이고 후자는 연속형 마커이다. 또한, 전자는 마커가 암의 구성요소인 반면 후자는 암에서 유도되는 요소이다. 둘째, 바이오마커를 활용해 선택되는 환자군의 약물 민감도를 예측하기 위해 만들어진 가정의 차이가 있다 (그림 1).

표 2. NSCLC를 대상으로 PD-1 과 PD-L1을 억제하는 단독 치료법의 임상 효능 결과.

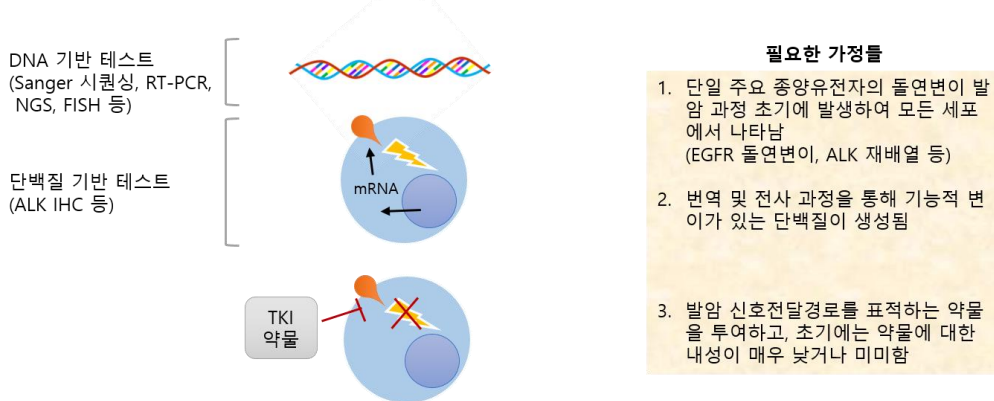
임상 시험	NSCLC population	Study interventions	ORR (%)	DoR 증양값	PFS 증양값(개월) (HR, 95% CI)	OS 증양값(개월) (HR, 95% CI)
PD-1 또는 PD-L1 억제제 단독치료						
KEYNOTE-001	PD-L1 ⁺ 또는 PD-L1 ⁻	Pembrolizumab 2 또는 10 mg/kg (다양한 치료법과 함께 병용)	19	12.5 개월	3.7 (비교 불가)	12 (비교 불가)
KEYNOTE-010	PD-L1 ⁺ (발현량 ≥ 1%)	2차 항암 pembrolizumab (2 mg/kg & 10 mg/kg 두 그룹) v.s. docetaxel	18 & 18 v.s. 9	도달하지 못함 v.s. 6 개월	3.9 (0.88, 0.74–1.05; P = 0.07) & 4.0 (0.79, 0.66–0.94; P = 0.004) v.s. 4.0	10.4 (0.71, 0.58–0.88; P = 0.0008) & 12.7 (0.61, 0.49–0.75; P < 0.0001) v.s. 8.5
KEYNOTE-024	PD-L1 ⁺ (발현량 ≥50%); EGFR 정상형과 ALK 정상형	1차 항암 pembrolizumab (200 mg) v.s. 백금 기반 이중 항암화학요법 + 필요시 pemetrexed 투여	44.8 v.s. 27.8	도달하지 못함 v.s. 6.3 개월	10.3 v.s. 6.0 (0.50, 0.37–0.68; P < 0.001)	도달하지 못함 (0.60, 0.41–0.89; P = 0.005)
KEYNOTE-042	PD-L1 ⁺ (발현량 ≥ 1%), EGFR 과 ALK 야생형	1차 항암 pembrolizumab (200 mg) v.s. 백금 기반 이중 항암화학요법, + 필요시 pemetrexed 투여	27.3 v.s. 26.5	20.2 개월 v.s. 8.3 개월	5.4 v.s. 6.5 (1.07, 0.94–1.21)	16.7 v.s. 12.1 (0.81, 0.71–0.93; P = 0.0018)
NCT00730639	이미 치료를 받은 NSCLC	Nivolumab 1, 3 또는 10 mg/kg (다양한 치료법과 함께 병용)	17	17 개월	2.3 (비교 불가)	9.9 (비교 불가)
CheckMate 017	편형 상피성(squamous) NSCLC	2차 항암 nivolumab (3 mg/kg) v.s. docetaxel	20 v.s. 9	도달하지 못함 v.s. 8.4 개월	3.5 v.s. 2.8 (0.62, 0.47–0.81; P < 0.001)	9.2 v.s. 6.0 (0.59, 0.44–0.79; P < 0.001)

CheckMate 057	비편형 상피성 (non-squamous) NSCLC	2차 항암 nivolumab (3 mg/kg) v.s. docetaxel	19 v.s. 12	17.2 개월 v.s. 5.6 개월	2.3 v.s. 4.2 (0.92, 0.77-1.11; <i>P</i> = 0.39)	12.2 v.s. 9.4 (0.73, 0.59-0.89; <i>P</i> = 0.002)
CheckMate 026	PD-L1+ 발현량 ≥ 5%), <i>EGFR</i> 과 <i>ALK</i> 야생형	1차 항암 nivolumab (3 mg/kg) v.s. 백금 기반 이중 항암화학요법+ 필요시 pemetrexed 투여	26 v.s. 33	12.1 개월 v.s. 5.7 개월	4.2 v.s. 5.9 (1.15, 0.91-1.45; <i>P</i> = 0.25)	14.4 v.s. 13.2 (1.02, 0.80-1.30)
POPLAR	PD-L1+ 또는 PD-L1 ⁻	2차 또는 3차 항암 atezolizumab v.s. docetaxel	15 v.s. 15	14.3 개월 v.s. 7.2 개월	2.7 v.s. 3.0 (0.94, 0.72-1.23)	12.6 v.s. 9.7 (0.73, 0.53-0.99; <i>P</i> = 0.04)
OAK	PD-L1+ 또는 PD-L1 ⁻	2차 항암 또는 3차 항암 Atezolizumab v.s. docetaxel	14 v.s. 13	16.3 개월 v.s. 6.2 개월	2.8 v.s. 4.0 (0.95, 0.82-1.10)	13.8 v.s. 9.6 (0.73, 0.62-0.87; <i>P</i> = 0.0003)
JAVELIN Lung 200	PD-L1+, <i>EGFR</i> 과 <i>ALK</i> 야생형	Avelumab v.s. docetaxel (백금 기반 이중 항암화학요법을 이용한 초기 치료 이후)	19 v.s. 12	도달하지 못함 v.s. 6.9 개월	3.4 v.s. 4.1 (1.01, 96% CI 0.80-1.28; <i>P</i> = 0.53)	11.4 v.s. 10.3 (0.90, 96% CI 0.72-1.12; <i>P</i> = 0.16)

FDA가 승인한 표적 항암 치료제를 사용하는 모든 NSCLC의 하위 유형은 근본적으로 유전적 변화로 구분된다. 바이오마커로써 각 돌연변이와 유전자 재배열을 테스트하는 경우 신호와 노이즈를 정확하게 구별하기 위해 어느 정도의 임계 값이 필요하다. 이 임계 값을 기준으로 테스트의 판단 결과는 이진적 범주형 값이 된다. 이상이 있거나 없거나, 둘 중 하나이다. 테스트에 사용되는 다양한 주요 종양 유전자는 FDA 승인된 혈장 검사를 포함하여 순환 무세포(cell-free) 종양 DNA에서도 검출될 수 있다. 이러한 테스트에서 해당되는 유전적 변화가 존재하는 경우, 검출된 유전적 변화가 종양 내 유전적 중독 상태를 나타낸다는 가정이 사실일 가능성이 높기 때문에, 해당 유전자에 대한 표적 치료법을 시행하면 임상에서 긍정적인 효과를 보일 가능성이 매우 높다.

이와는 대조적으로 NSCLC 환자에서 항 PD-1 또는 항 PD-L1 치료의 임상적 효능을 예측하는 잠재적 바이오마커에는 위험한 가정들이 내재되어 있다. PD-1 또는 PD-L1의 억제에 높은 효과를 보이기 위해서는 암에서 non-synonymous 돌연변이인 아미노산의 서열 변형을 초래하는 유전적 변화가 필요하다. 또한, 돌연변이 펩타이드들은 세포의 MHC 단백질에서 신생 항원(neoantigen)으로 면역체계에 제시될 수 있어야 한다. MHCI (MHC class I) 복합체가 항암 면역에 가장 일반적으로 관여되지만, MHCII (MHC class II) 복합체의 일부도 암에서도 이러한 역할을 수행할 수 있다. 그리고 PD-1과 PD-L1 억제에 대한 반응이 나타나기 위해서는 종양에 광범위하게 염증성, 투과성 면역 환경이 존재해야 하며, 다른 모든 관련 면역 체크포인트가 적절히 자극 또는 억제되어야 한다. 마지막으로, 이러한 모든 가정이 충족되더라도 종양 세포가 PD-1 축을 면역 회피의 가장 지배적인 메커니즘으로 이용하고 있어야만 약물이 효과적일 수 있다.

종양유전자 중독 NSCLC 환자에서 TKI 치료의 작용



암의 NSCLC 환자에서 PD-1 또는 PD-L1 억제 치료의 작용

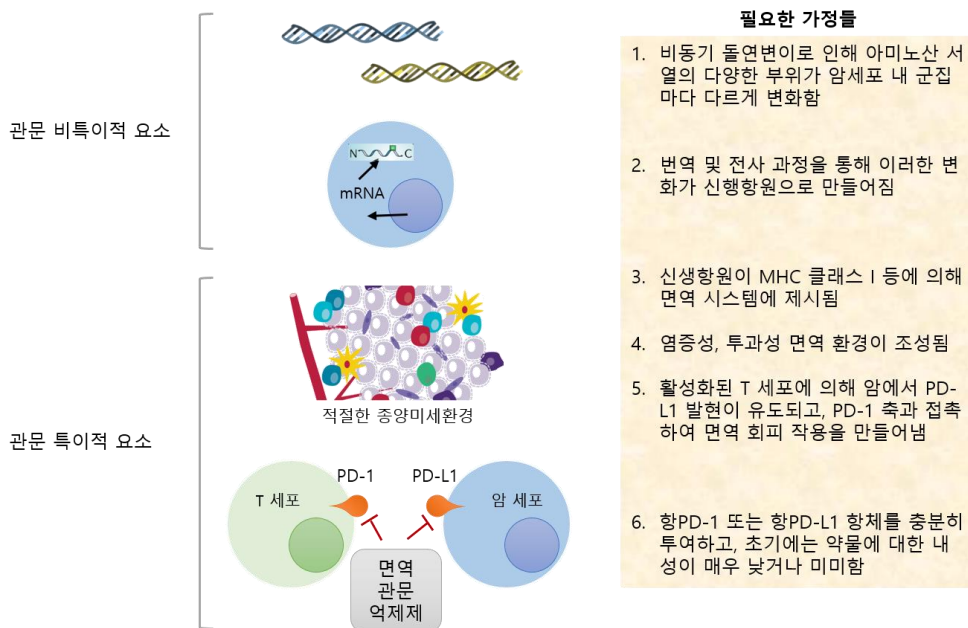


그림 1. TKI와 면역관문억제제 치료에서 바이오마커 적용을 위한 가정들.

약물의 표적인 PD-L1에 대한 IHC 측정으로 평가된 발현량 수준은 면역요법의 임상적 편익에 대한 주요 분자 결정요인이다. 하지만 PD-L1 염색이 전혀 되지 않는 종양에서도 면역요법 반응이 발생할 수 있으며, 반대로 종양 PD-L1 발현이 높은 종양에서도 반응이 없는 대신 오히려 명백한 질병 진행이 관찰되기도 하였다 (표 3). PD-1과 PD-L1 억제에 대한 반응에 PD-L1 발현이 필수적이지 않다는 사실은 3가지 주요한 이슈를 제기한다. 첫째로 PD-L1 발현에 대한 생물학적 이해, 둘째로 사용 중인 검사의 민감도, 셋째로 억제제가 관련된 다른 경로에 작용할 가능성이다. 예를 들어 PD-1의 억제제는 PD-L2에 의해 매개되는 면역 억제 신호전달경로에도 작용할 가능성이 존재한다.

표 3. PD-L1의 발현량이 PD-1과 PD-L1 억제제의 효능을 예측하지 못하는 이유에 대한 가설.

가설	증거	가능한 설명들
PD-L1 발현은 필요 조건이 아니다	IHC에서 PD-L1이 검출되지 않았지만, PD-1 또는 PD-L1의 억제가 임상적 효능을 나타냄	<ul style="list-style-type: none"> • PD-L1의 발현이 종양에서 시공간적으로 변화하기 때문에 샘플링의 문제 발생 • PD-L1을 검출하는 IHC의 민감도가 부정확하며 검출 방법에 따른 차이도 존재하기에 거짓 음성 결과 발생 • PD-1의 다른 리간드인 PD-L2이 우회 메커니즘을 통해 면역 억제에 기여하고 있기에, PD-L1- 종양에서도 항PD-1 항체에 대한 반응이 발생 (이론적으로 항PD-L1 항체에는 반응하지 않음)
PD-L1 발현은 충분 조건이 아니다	IHC에서 PD-L1이 검출되었지만 PD-1 또는 PD-L1의 억제가 임상적 효능을 나타내지 않음	<ul style="list-style-type: none"> • 면역과 상관없이 암세포 내재적인 요인으로 PD-L1이 발현됨 • PD-1과 PD-L1 축에 의한 면역 억제를 제외한 다른 면역 관문이 작용함 • 측정된 PD-L1의 양이 PD-1 또는 PD-L1 억제를 말하기에 충분하지 않음 (신생 항원의 다양한 종류와 면역 회피의 이질적인 메커니즘 때문에)

종양 세포에서는 PD-L1 단백질의 발현이 활성화된 T 세포에 의해 방출되는 IFN γ 에 대응하여 유도되는 것으로 간주되기에, PD-L1 발현량은 결과적으로 공간이나 시간적인 측면에서 모두 가변적인 것으로 알려져 있다. 따라서 IHC에 의한 PD-L1 체인의 부재는 화학요법이나 방사선요법으로 치료한 후 같은 병변의 다른 부분에서 동시에 또는 이후 시점에서 이 단백질이 발현할 수 있다는 사실을 배제하지 않는다.

분석 민감도 및 특수성의 문제를 고려할 때, nivolumab/ pembrolizumab/ durvalumab 3가지 약물을 사용한 시험에서 PD-L1을 검출하기 위해 사용된 다양한 IHC 검사는 서로 유사한 결과를 산출한다고 보여진다. 하지만 일부 IHC 테스트는 종양 세포를 염색으로 더 많이 얼룩지게 하는 반면, 다른 시스템은 이러한 검사보다 더 적은 수의 종양 세포를 지속적으로 얼룩지게 한다. 따라서 PD-L1+ 종양 세포의 비율이 같은 환자의 경우 다른 모든 변수가 동일할 경우 두 검진 방법이 다른 판단을 내릴 수 있게 된다.

PD-L1 작용 메커니즘과 관련하여 PD-L2는 PD-1의 대체 가능한 리간드로, 항암 면역 반응의 신호전달경로 조절을 위한 우회 메커니즘을 제공할 수 있다. PD-L2의 이러한 이론적인 활동은 항 PD-L1가 아닌 항 PD-1 항체에 대한 PD-L1- 종양의 치료 반응을 초래할 수 있다. 그러나 임상시험에서 나온 아무런 증거도 이 가설을 뚜렷하게 뒷받침하지 못한다. 그리고 PD-L2는 폐종양 세포에 대해 드물게 발현되어, 주로 전문 항원을 나타내는 세포로 제한된다.

PD-1과 PD-L1 억제의 유익성이 PD-L1을 표현하는 종양세포의 비율이 증가함에 따라 증가한다는 발견에서 가장 흥미로운 질문 중 하나는 '왜?'이다. 면역 반응은 주로 비주요 종양 돌연변이에 의해 영향을 받는 것으로 보인다. 결과적으로 비주요 돌연변이가 암의 면역인식을 유도하는 변화된 아미노산 서열의 기원이라면, 신생 항원은 동일한 개인 내 암세포의 부위에 따라 상당히 다를 가능성이 있다. 따라서 PD-L1을 발현하는 종양의 높은 비율은 PD-1과 PD-L1 축을 지배적인 면역 회피 메커니즘으로 공통적으로 사용하는 암세포의 비율이 암 군집 내에서 지배적이라는 것을 의미할 수 있다. ORR, PFS, OS와의 연관성을 넘어, PD-L1 양성 비율을 환자 반응의 정도와 지속 시간 둘 모두와 상호 연관시키는 것은 미래에 탐구해야 할 또 다른 흥미로운 과제가 될 것이다.

5. 결론

ALK+ NSCLC와 같은 일부 종양 유전자 중독 암의 경우, 심지어 1세대 예측 바이오마커도 특정 표적 치료법과 관련하여 효과적인 의사결정 도구로서 '주느냐 안 주느냐'로 충분히 수행할 수 있었다. 하지만 EGFR TKI와 같은 약물에 민감한 모집단에 대한 범위를 좁히는 것은 처음에는 임상적 특성에 기초한 반복적인 선별 과정이었고, 그다음에는 불완전하고 부분적으로 혼동된 일련의 분자 바이오마커들이 사용되었다.

면역요법을 위한 예측 바이오마커 역시 EGFR TKI와 동일한 느린 개발 경로를 따를까? 면역요법에 수반되는 각각의 가정과 관련된 위험도를 낮추기 위해서 면역 경로의 서로 다른 지점에서 이루어지는 평가를 결합하면 면역 치료 바이오마커의 예측 가능성을 개선할 수 있을 것이다. 이러한 개선을 통해 환자, 의사 또는 보건 시스템이 PD-1과 PD-L1 억제 그리고 다른 잠재적인 면역 치료의 조합이 특정 치료 라인을 대체하여 사용되어야 하는지를 보다 정확하게 결정할 수 있을 것이다. 하지만, 이 같은 면역항암제에 대한 정확한 예측 바이오마커의 개발은 아직 이루어지지 못하고 있다.

항암 면역 반응의 복잡성과 다원적 특성, 종양 면역 회피의 메커니즘을 고려한다면, 중독된 종양 유발 운전자를 타겟하는 단순한 치료에 비해 면역요법의 효능을 확실하게 보장하는 마커는 현재 거의 없어 보인다. EGFR TKI 치료 시에 KRAS 돌연변이 환자들을 초기에 배제하는 것과 유사하게 PD-1과 PD-L1 억제에 반응이 없는 환자군을 찾아내는 바이오마커를 정의하는 것이 치료 유익성을 보장하는 마커를 식별하는 것보다 더 쉽고 빠를 것이다. 비용 대비 면역치료의 효과를 고려하는 건강 경제학은 궁극적으로 면역요법에 대한 반응 가능성이 매우 낮아서 면역항암제를 '절대 주지 않는' 집단을 정의하는데 도움을 줄 수 있다. 예를 들어 PD-L1의 발현이 최소화되고, 면역 침투 또는 활성화의 증거가 없으며, 항원성(antigenicity)이 낮다는 복합적인 평가가 합쳐진 형태로 집단을 정의할 수 있다. 만약 건강 비용이 장벽이 아니라면, 그리고 더 나은 다음 단계의 대안이 없다면, 인간의 낙

관주의가 승리할 수도 있다. 예를 들어 현재까지 ALK+ NSCLC를 가진 환자의 항 PD-1 또는 항 PD-L1 단일면역요법에 대한 알려진 반응률은 다중 독립 연구에서 0%를 유지하고 있다. 이러한 사실에도 불구하고, 적어도 미국에서는 ALK+ NSCLC 환자들 가운데 높아진 PD-L1 레벨을 기반으로 TKI 치료 후 PD-1 또는 PD-L1 억제제 치료를 선호하고 있다.

만약 우리가 항 PD-1 또는 항 PD-L1 치료제를 주거나 주지 않거나 결정하는 최적의 예측 바이오마커를 정의한다면, 다른 두 가지 질문이 제시된다. 첫째, 바이오마커는 어느 시점에나 적용되겠는가, 아니면 한정적으로 주어진 시간에만 적용되겠는가? 둘째, PD-1 또는 PD-L1 억제제 단일요법에만 적용되는가? PD-1 또는 PD-L1 억제제와 함께 사용한 CTLA-4 억제제 조합 치료와 같이 주어진 면역요법-면역요법 조합에 민감할 사람을 정의하려고 할 때 동일한 난제가 계속 적용될 것이다.

제시 가능한 면역 유발 신생 항원의 존재 가능성과 같은 면역 체계의 상위 단계를 결정하는 바이오마커는 면역요법 자체의 실시 여부를 결정하는 데 더욱 유용할 것이다. 반면 PD-L1 표현과 같이 면역 체계의 하위 단계에 대한 바이오마커는 특정 약물 그룹이나 개별 면역 체크포인트에 훨씬 더 구체적인 의미를 줄 수 있을 것이다.

지금까지 연구를 통해 NSCLC의 하위 유형들을 새롭게 추가하고 치료 편익을 위한 예측 바이오마커에 대한 이해를 넓혀 왔듯이, 앞으로도 우리는 미래의 치료로 인해 누가 실제로 이익을 보고 있는지 그리고 어떤 조합 치료의 측면에서, 어떤 긍정적인 결과를 가진 면역요법 실험에서 사용되는지를 계속 질문해야 할 것이다. 또한 그 결과가 시너지 효과인지 중복된 치료 효과인지 그리고 그 효과가 누구에게 나타나는지 지켜보아야 할 것이다.

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

박상민(2020). 비소세포폐암에서 표적항암제와 면역항암제의 바이오마커 비교 및 대조. BRIC View 2020-R21
Available from <https://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=3540> (Jul. 09, 2020)

Email: member@ibric.org