

## 제 8차 연례 위암 교육 심포지움

**화학치료, 표적치료, 면역치료**

**데니엘 카테나치 박사**

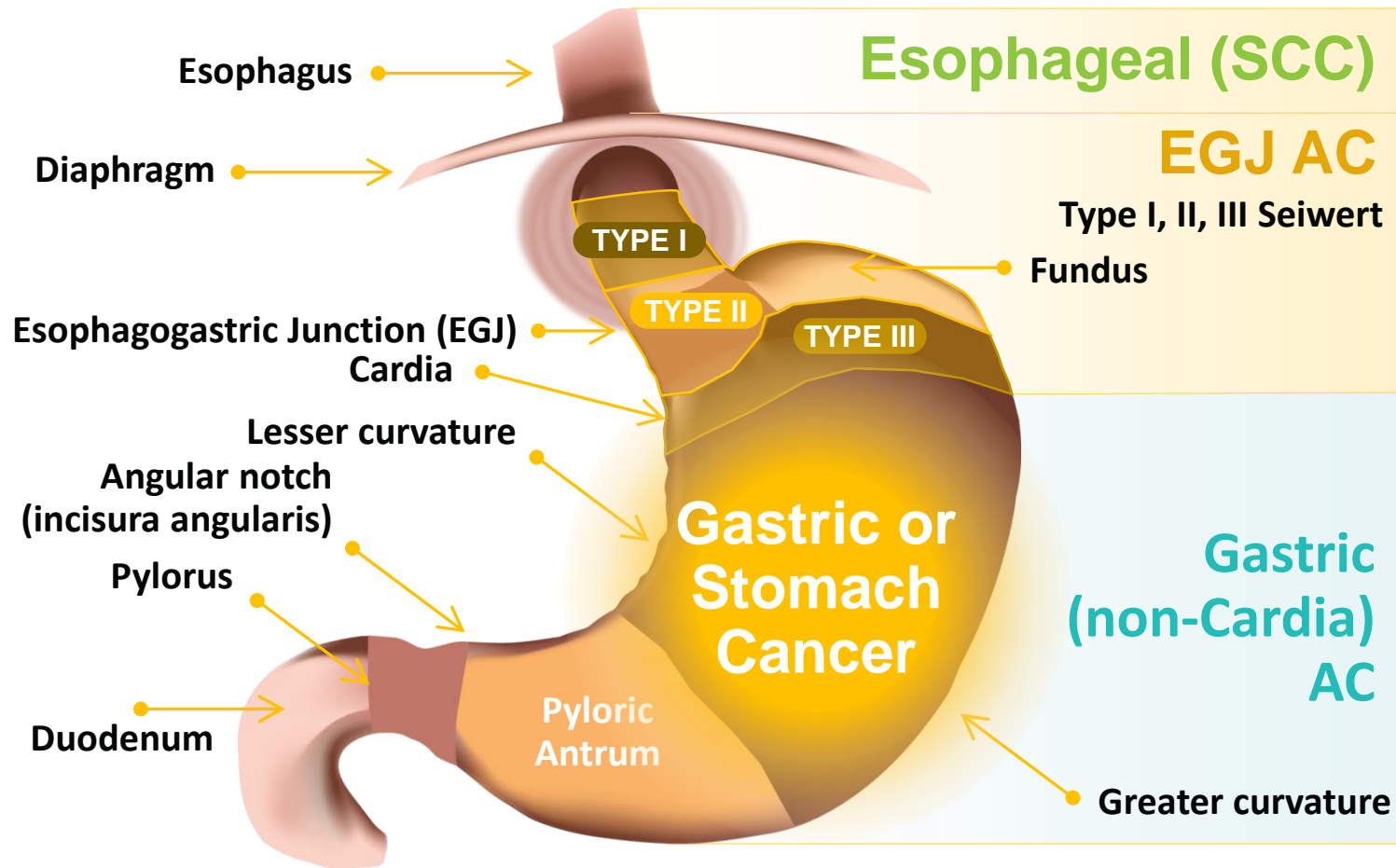
시카고 대학 조교수

데비의 꿈 재단 의료 자문단

# 개요

1. 배경 – 위암.위식도암
2. 화학치료란?
3. 표적치료란?
4. 면역치료란?
5. 요약 과 미래의 희망

# 배경 - 위암.위식도암



Esophageal vs. Gastric Adenocarcinoma  
7<sup>th</sup> edition 2010 AJCC/UICC Staging

Sehdev A, Catenacci D. *Discov Med* 2013

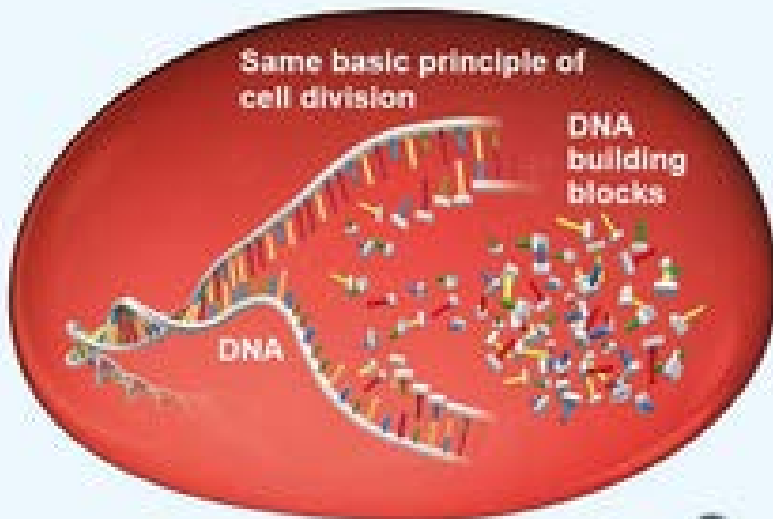
# 배경 - 4기 위암.위식도암 예후

- 전반적 생존률 중간값 (50% 가 아직 생존인 시간대)
  - 최적 케어 = ~3-6 달
  - 최적 화학치료 = ~10-12 달
  - 화학치료 생존률 향상
  - 무엇을? 언제? 화학치료 쓸까?

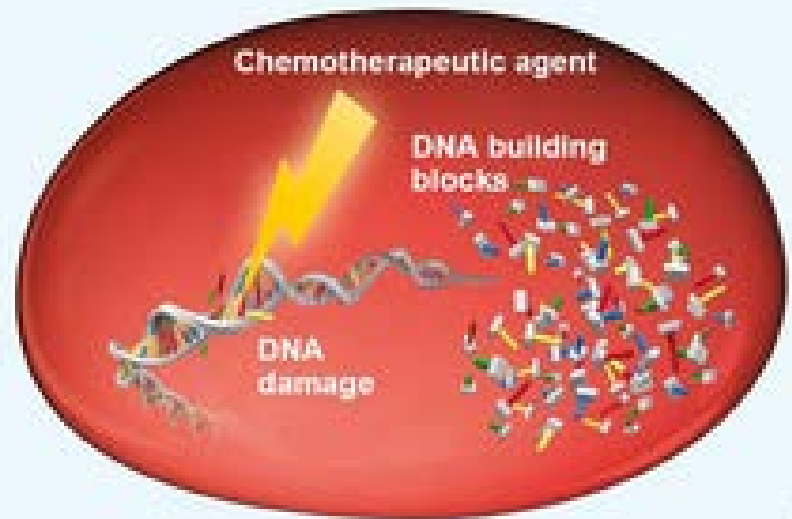
# 배경

## 화학치료는 세포 분열 방해

건강한 세포



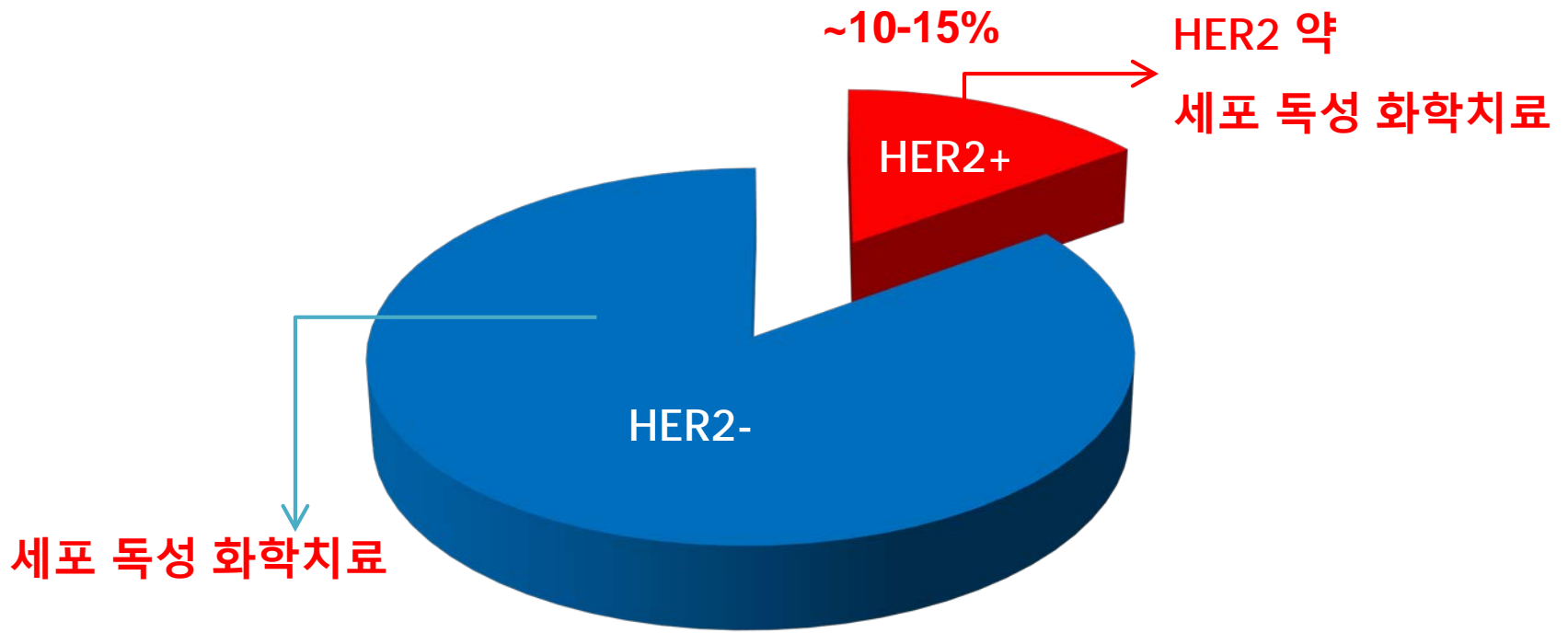
화학치료



# 배경 – 4기 위암.위식도암 예후

- **Median Overall Survival (time point where 50% still alive)**
  - best supportive care (BSC) = ~3-6 months
  - best chemotherapy treatments = ~10-12 months
  - Chemotherapy improves median overall survival time
    - But even more importantly, is **palliative**
      - (which means it improves quality of life – example decrease pain)
- What is, and how does chemotherapy work?
- 지난 ~30 년간 임상 시험의 결과, 더 나아진다고 함.

# 배경 - 위암 1라인 관리



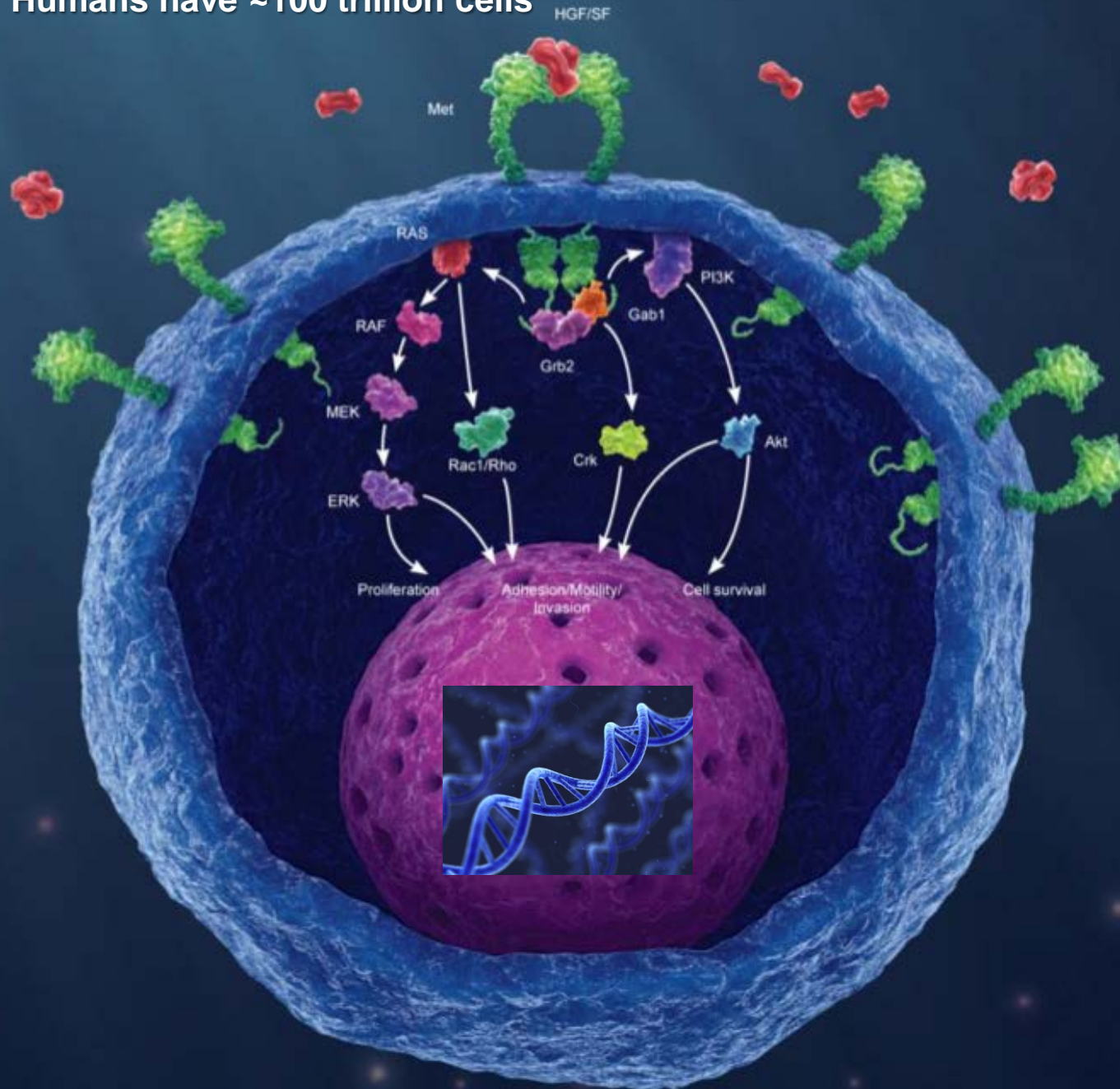
Platinum, Fluoropyrimidine,  
(Taxane, Irinotecan)

# 개요

1. 배경 – 위암.위식도암
2. 화학치료란?
3. 표적치료란?
4. 면역치료란?
5. 요약 과 미래의 희망



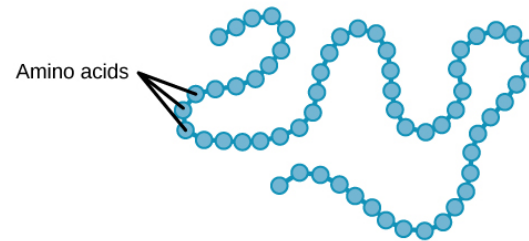
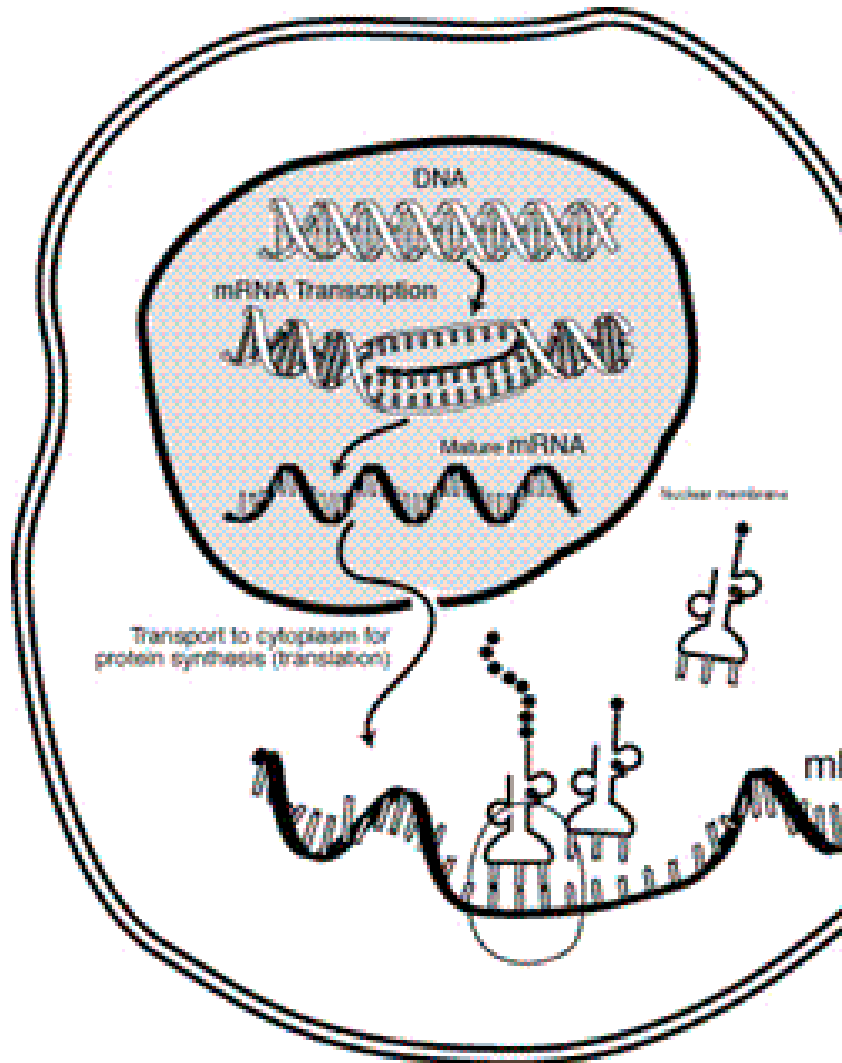
Humans have ~100 trillion cells



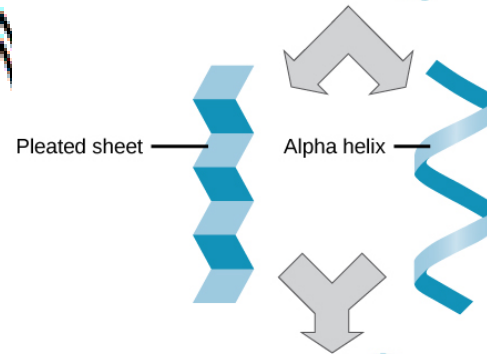
성장 유전자

죽음 유전자  
(세포 사멸)

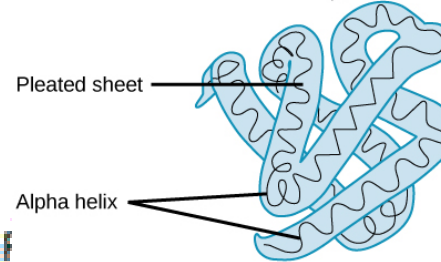
# 생물학의 핵심



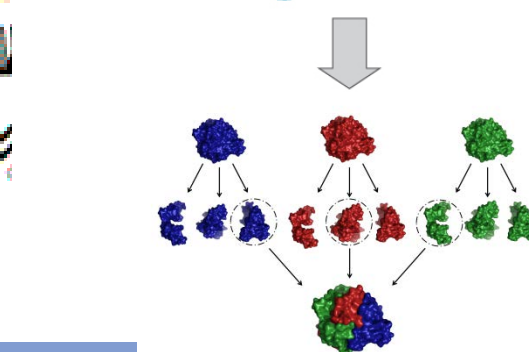
**Primary Protein structure**  
sequence of a chain of amino acids



**Secondary Protein structure**  
hydrogen bonding of the peptide backbone causes the amino acids to fold into a repeating pattern



**Tertiary protein structure**  
three-dimensional folding pattern of a protein due to side chain interactions



**Quaternary protein structure**  
protein consisting of more than one amino acid chain

# 우리의 암에 대한 이해는 계속 진화 중

## Etiology

### Environment



### Lifestyle

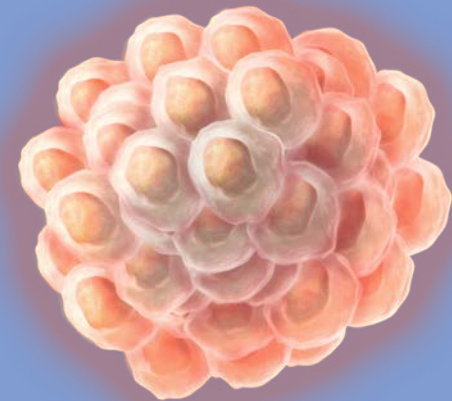


### Genetics and Family History



### Exposure to Carcinogens

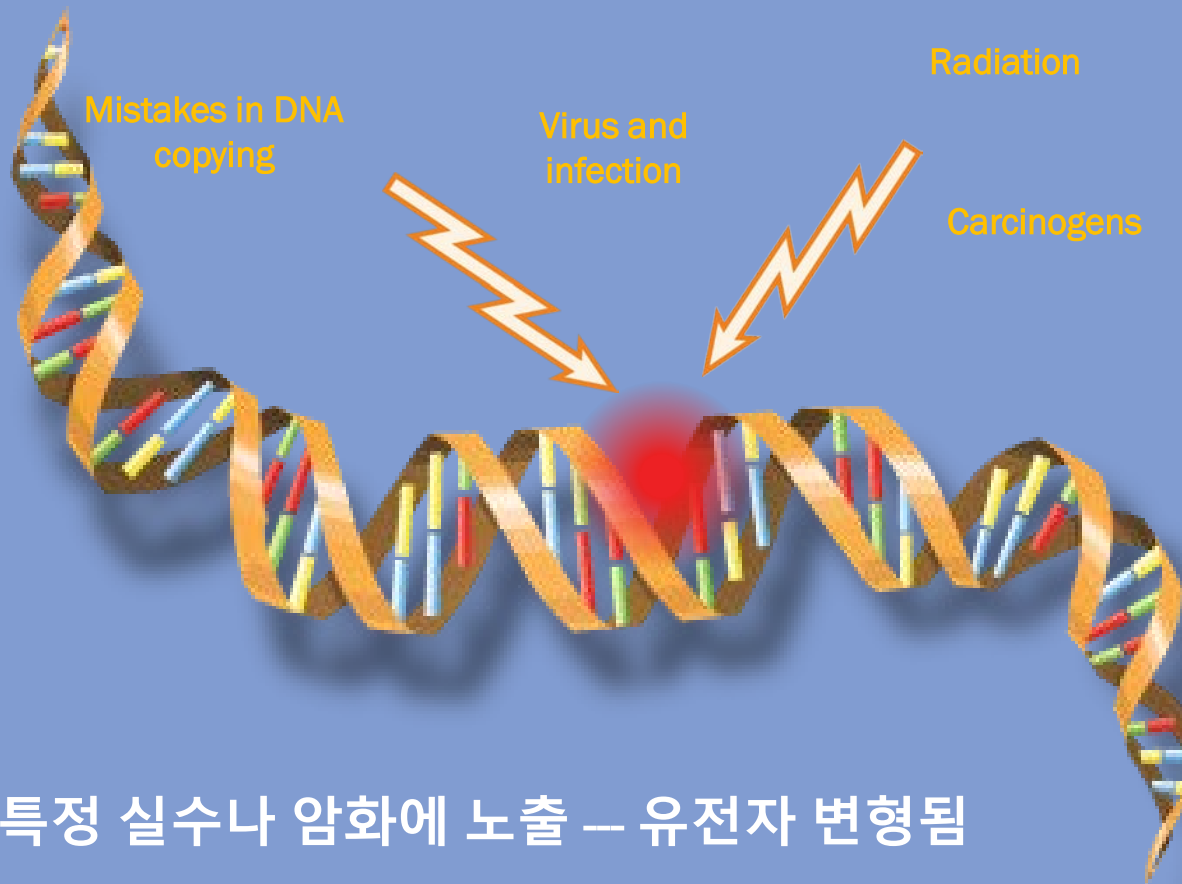
## Malignant Tumor



- 비정상적인 세포는 조절 안되게 분열한다.
- 다른 조직을 침투

# 암은 유전적 질환

변형은 다음과 같이.....

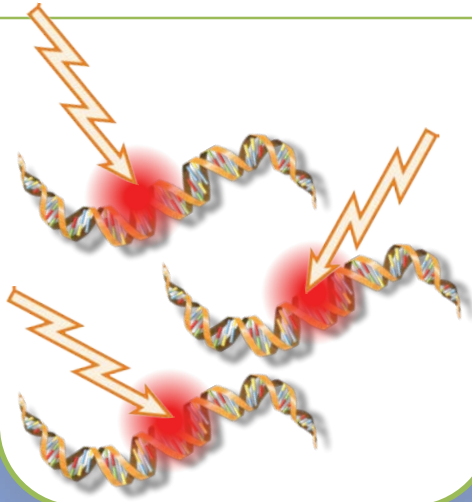


- 유전자 - 불특정 실수나 암화에 노출 — 유전자 변형됨

# 유전자 변형이 암 유발하는 기작

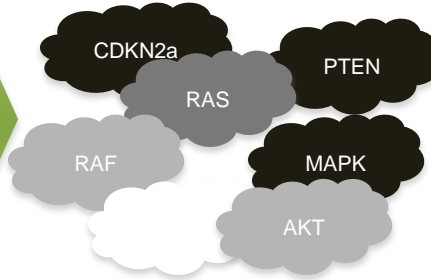
유전자 → 전이 → RNA → 전사 → 단백질

ALTERED  
GENES



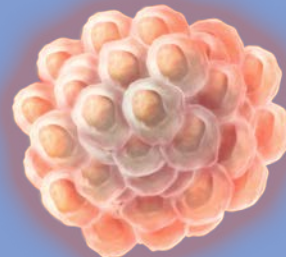
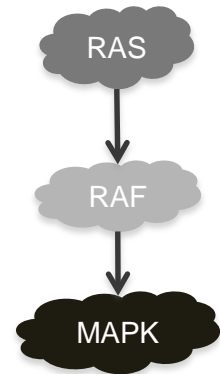
Code  
for

ALTERED  
PROTEINS



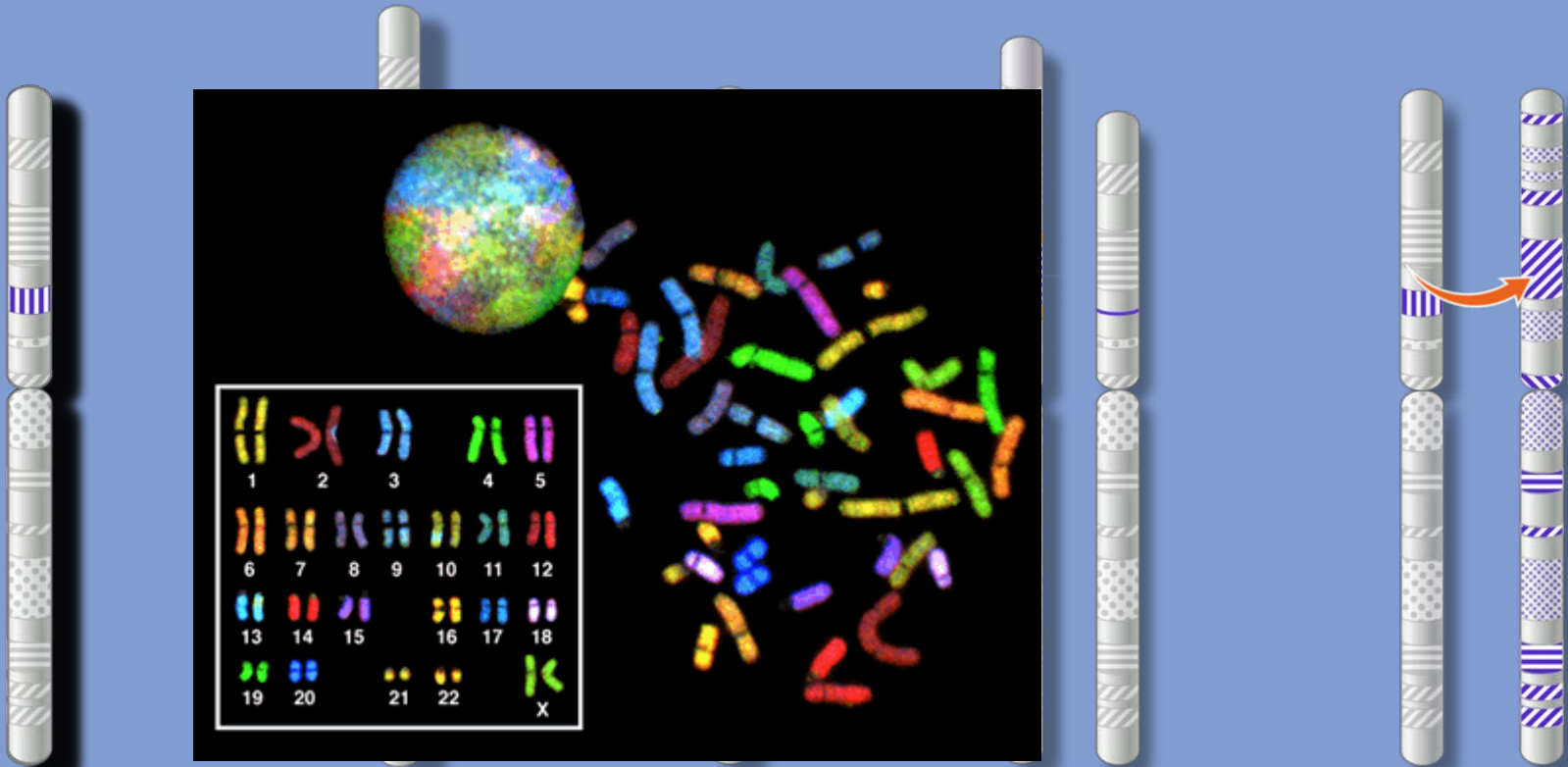
Resulting  
in

ALTERED  
PATHWAYS



CANCER

# 4 가지 주요 암 유전자 변형 타입



정상

카피  
넘버  
변화

대체

삽입 과  
제거

재 배열

# 신세대 시퀀싱

- 새로운 기술이 한번에 유전자를 테스트 할 수 있다.
- - 카피 넘버 변화 (HER2 증폭)
  - 돌연변이
  - 삽입 과 제거
  - 재 배열

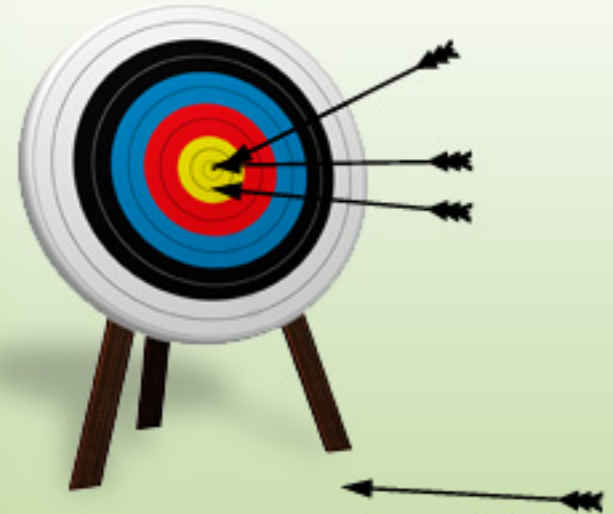
# 표적치료로 옮겨지고 있다.

## Chemotherapy



- Anticancer drugs may be highly effective in some tumor types, but less effective in others
- Patients encounter side effects which are often significant

## Targeted Therapy

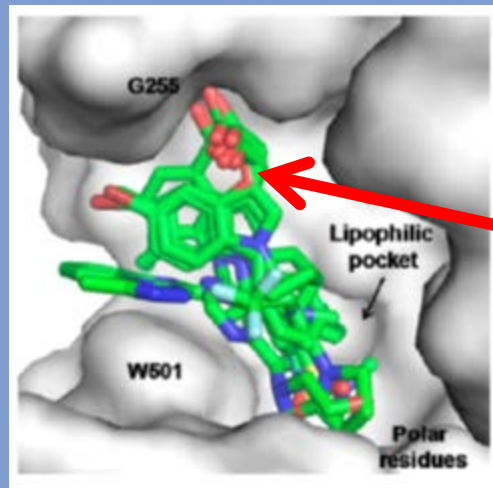
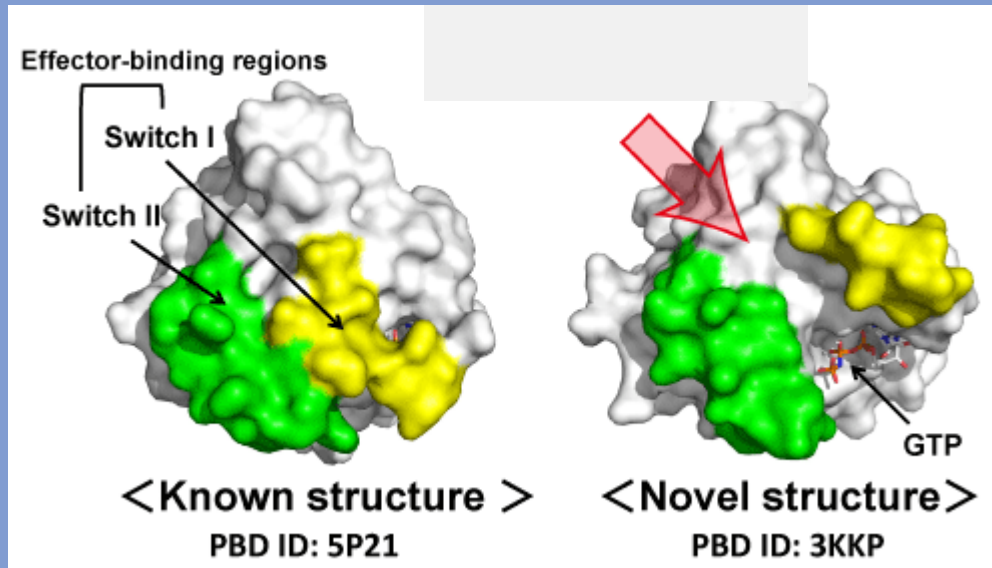


- In personalized medicine, clinicians use biomarkers to predict a patient's response to therapy
- Patients are more likely to get therapies with greater impact which often have fewer side effects



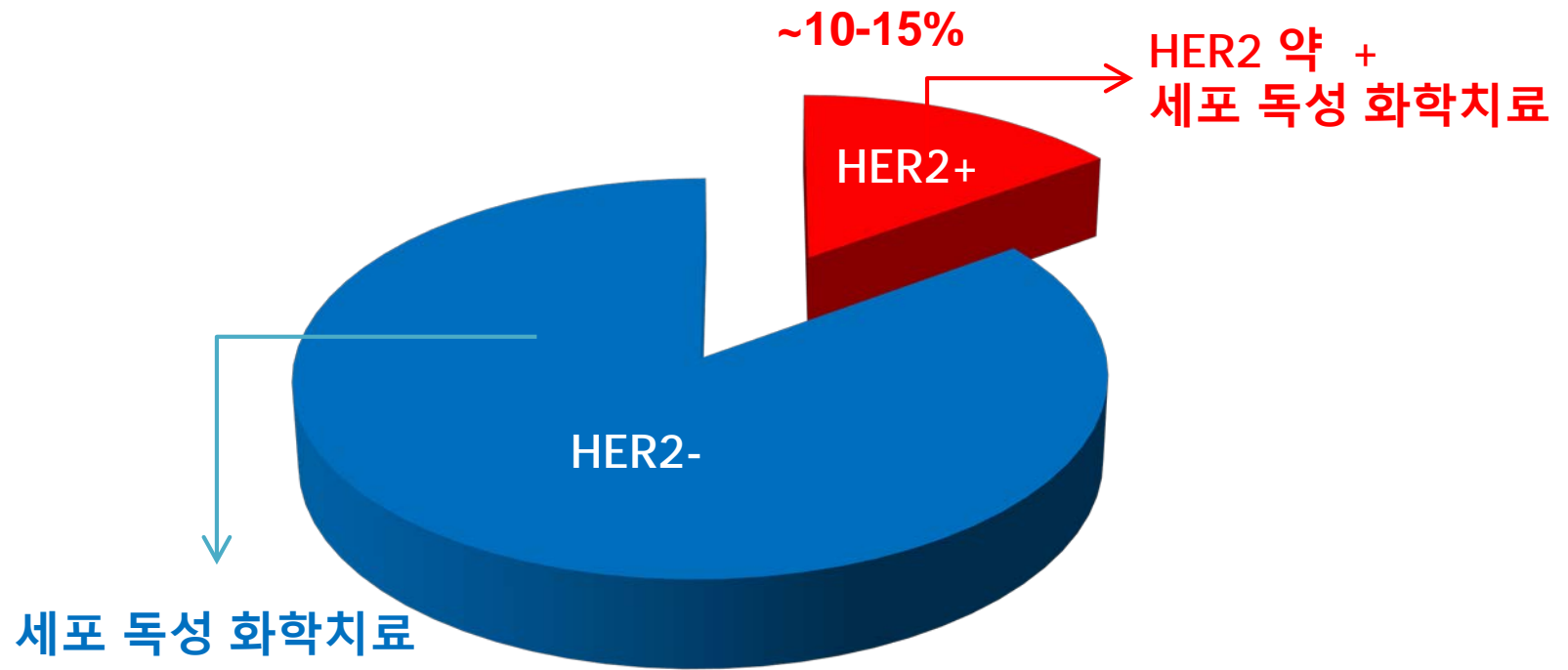
# 표적치료를 위한 유전자 변화와 그 의미

정상



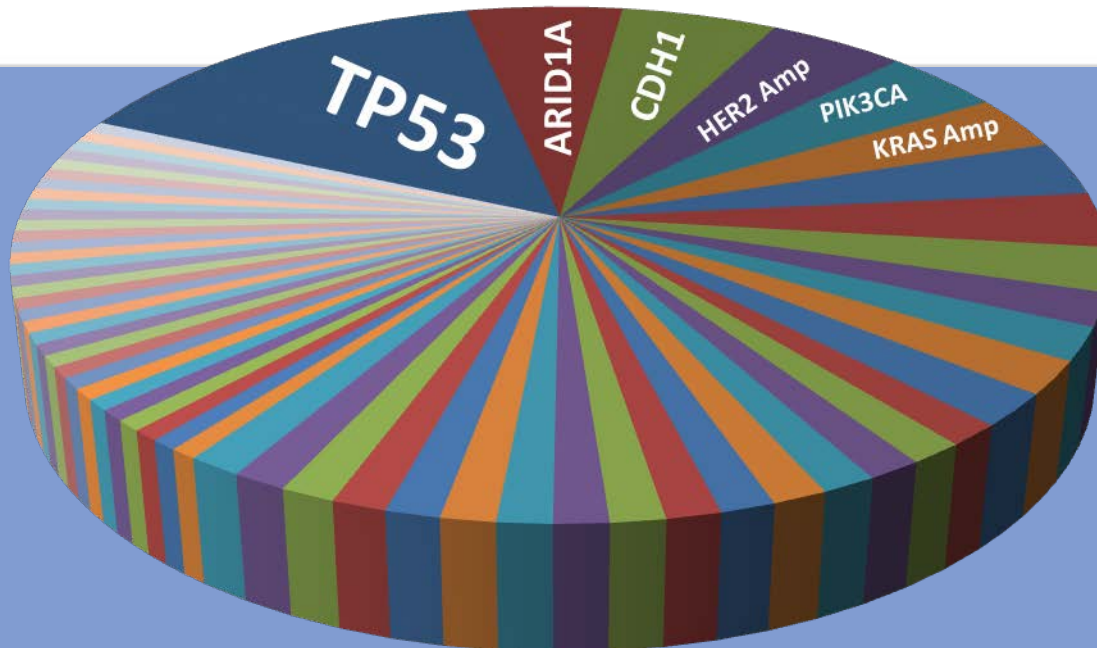
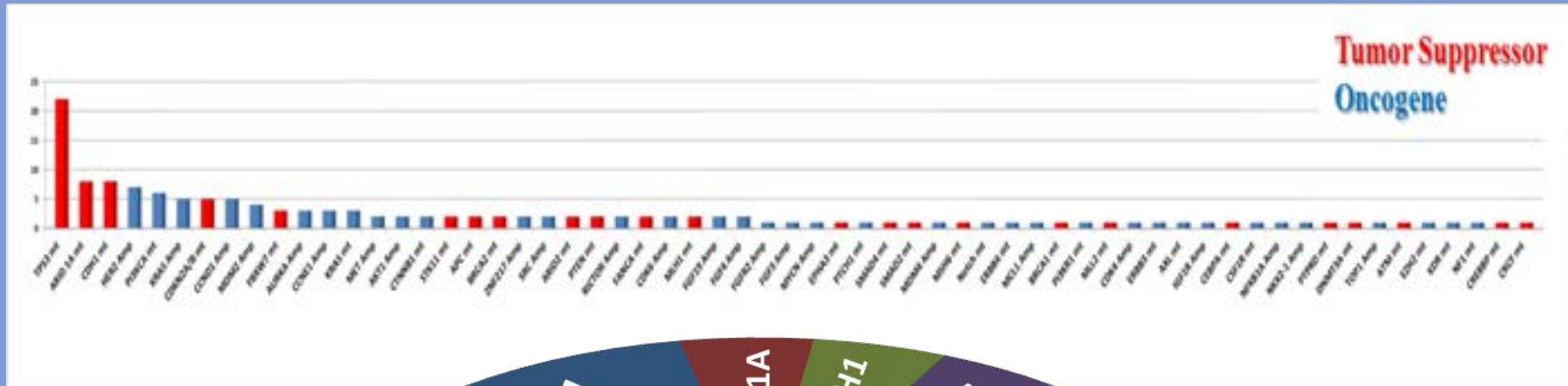
표적치료는 기능을 억제하는 포켓에 맞도록 함

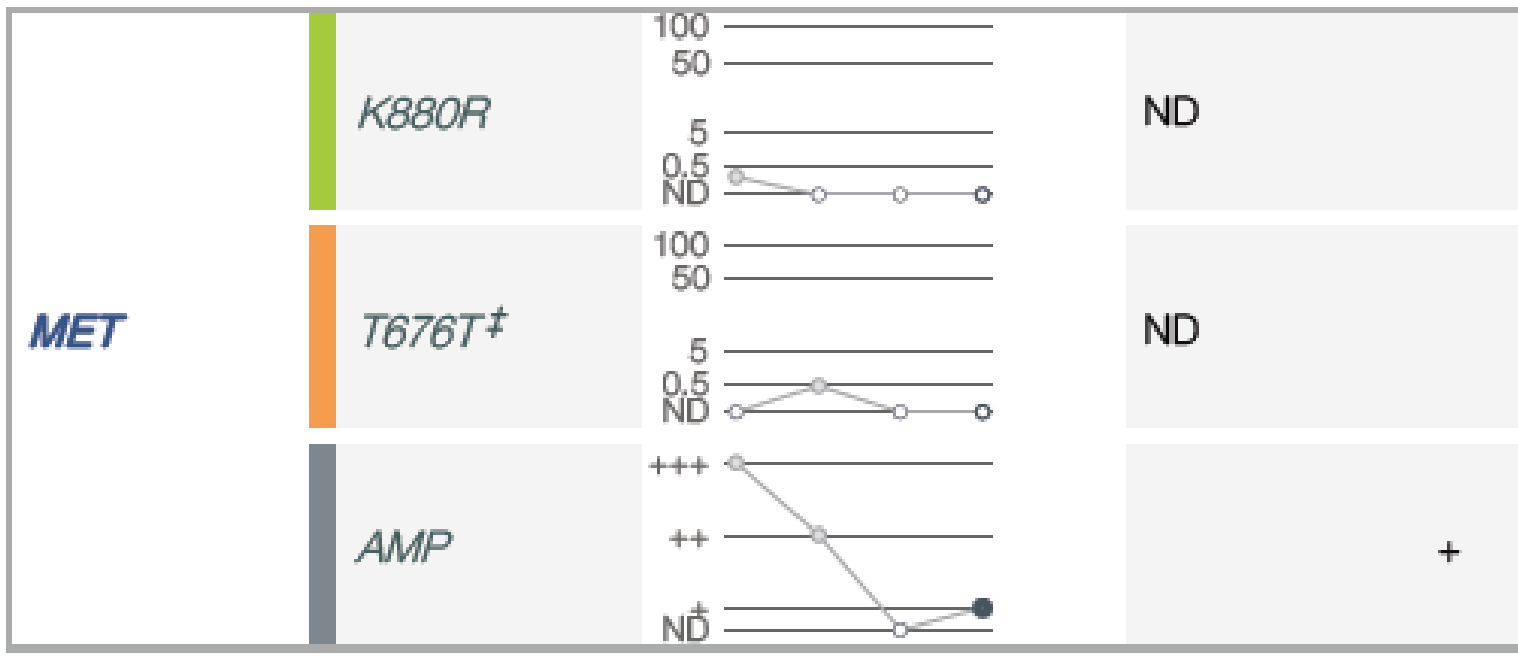
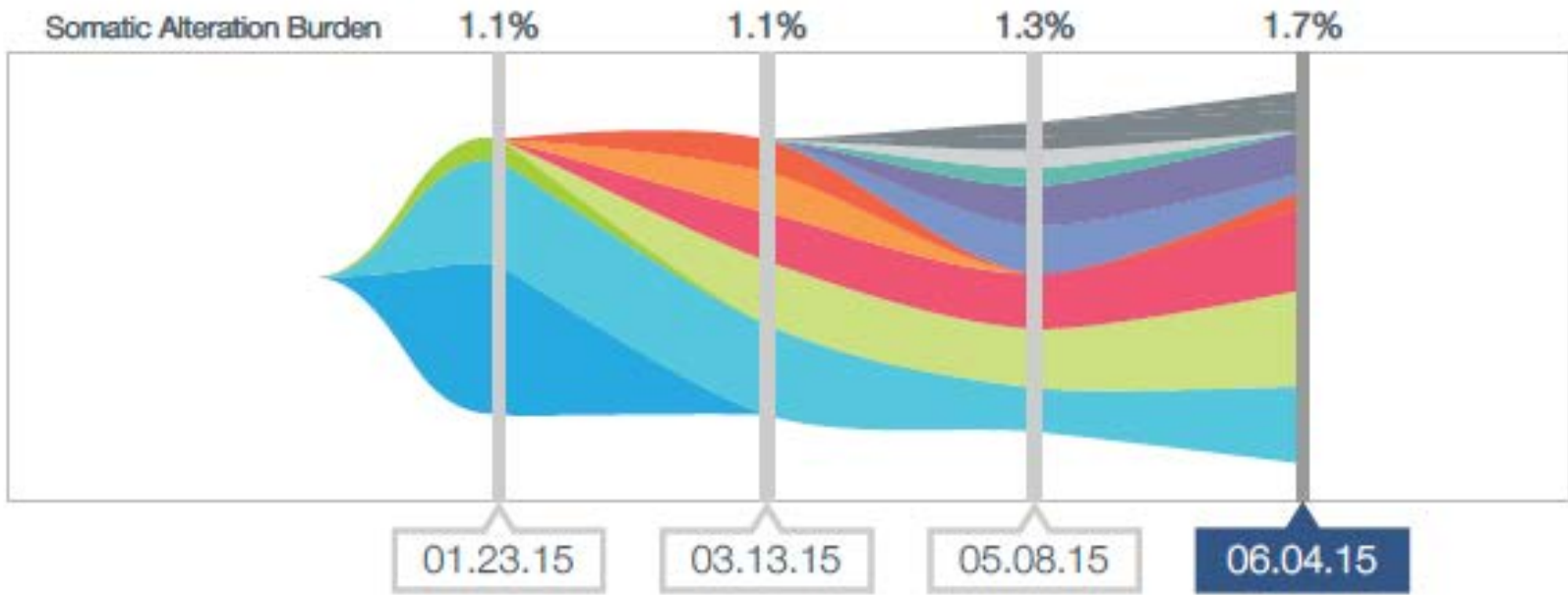
# 1차 라인 관리



# 환자 간 암 다양성

유전적 NGS – 315 ~genes





혈액에서 떠돌아 다니는 유전자를 시퀀싱

# 표적치료와 암 유전학 요약

- 새 기술 가능
  - 암의 유전적 변화를 빨리 볼 수 있음.
  - 모든 환자는 다름
- 위암: HER2 증폭 → 트라츄즈맵
- 새 표적 치료가 특별한 유전 변형과 관계
- 새로운 임상 시험
  - NCI-MATCH, PANGAEA 등.

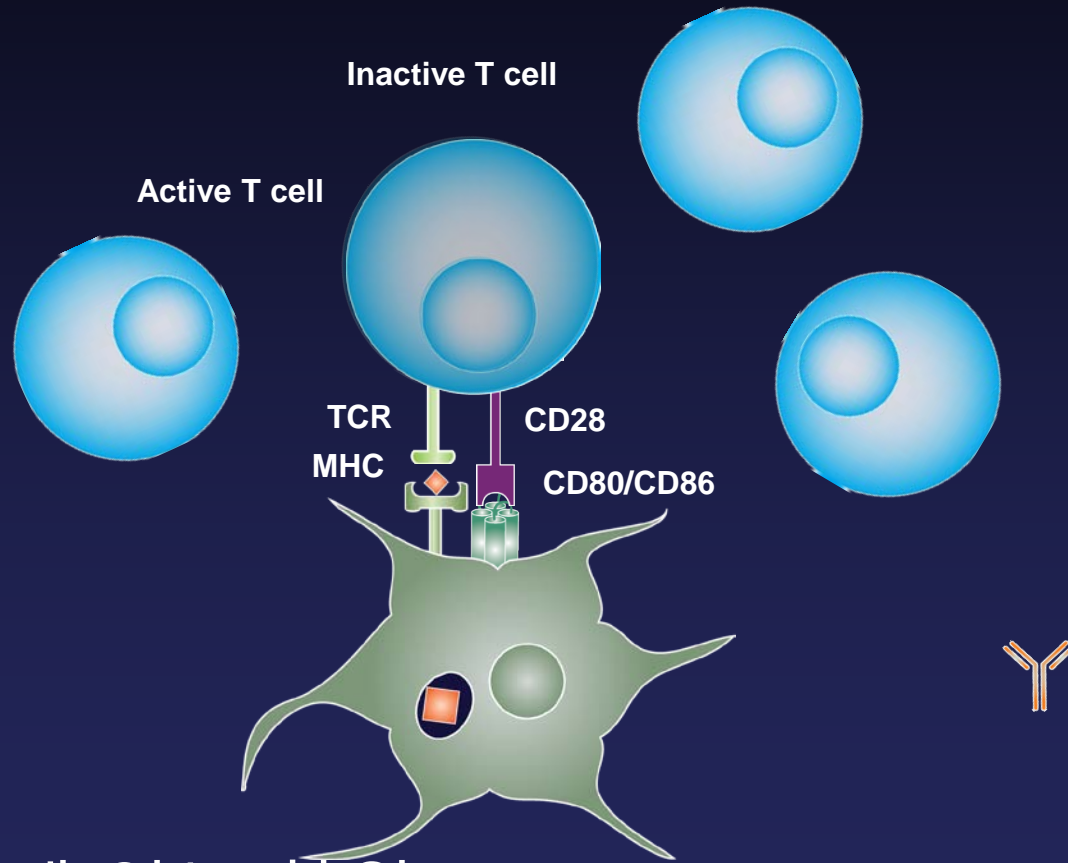
# 개요

1. 배경 – 위암.위식도암
2. 화학치료란?
3. 표적치료란?
4. 면역치료란?
5. 요약 과 미래의 희망

# 면역 치료

- 암세포는 면역계를 침투하는 방법을 배움
- 보통, 비정상적으로 인지함.
- 우리는 면역계가 암세포를 다시 정상적으로 인식 못하게 해서 암세포를 줄일 수 있는가?

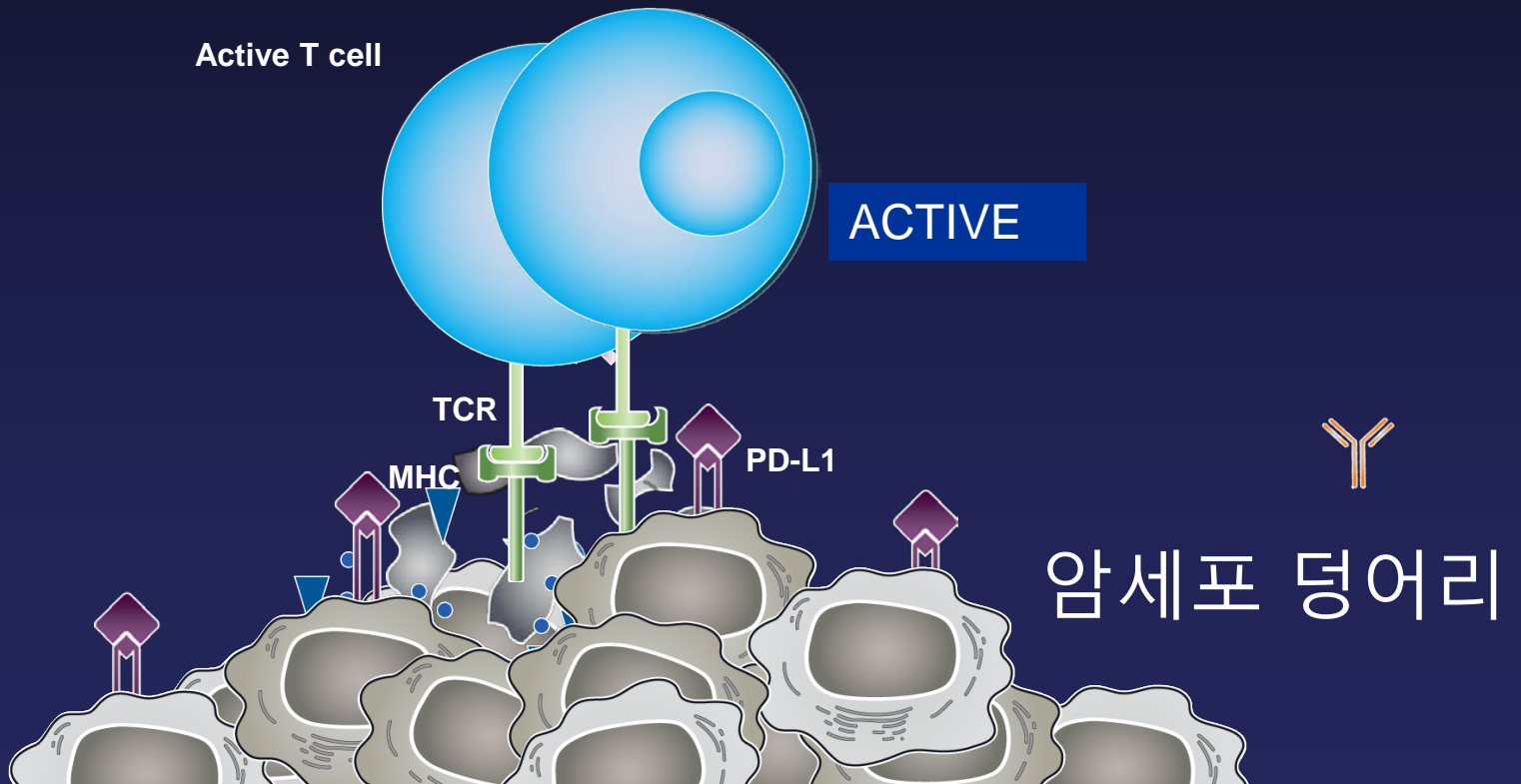
체크 포인트를 막아 T 세포의 활성화 프라이밍을 도와줌.



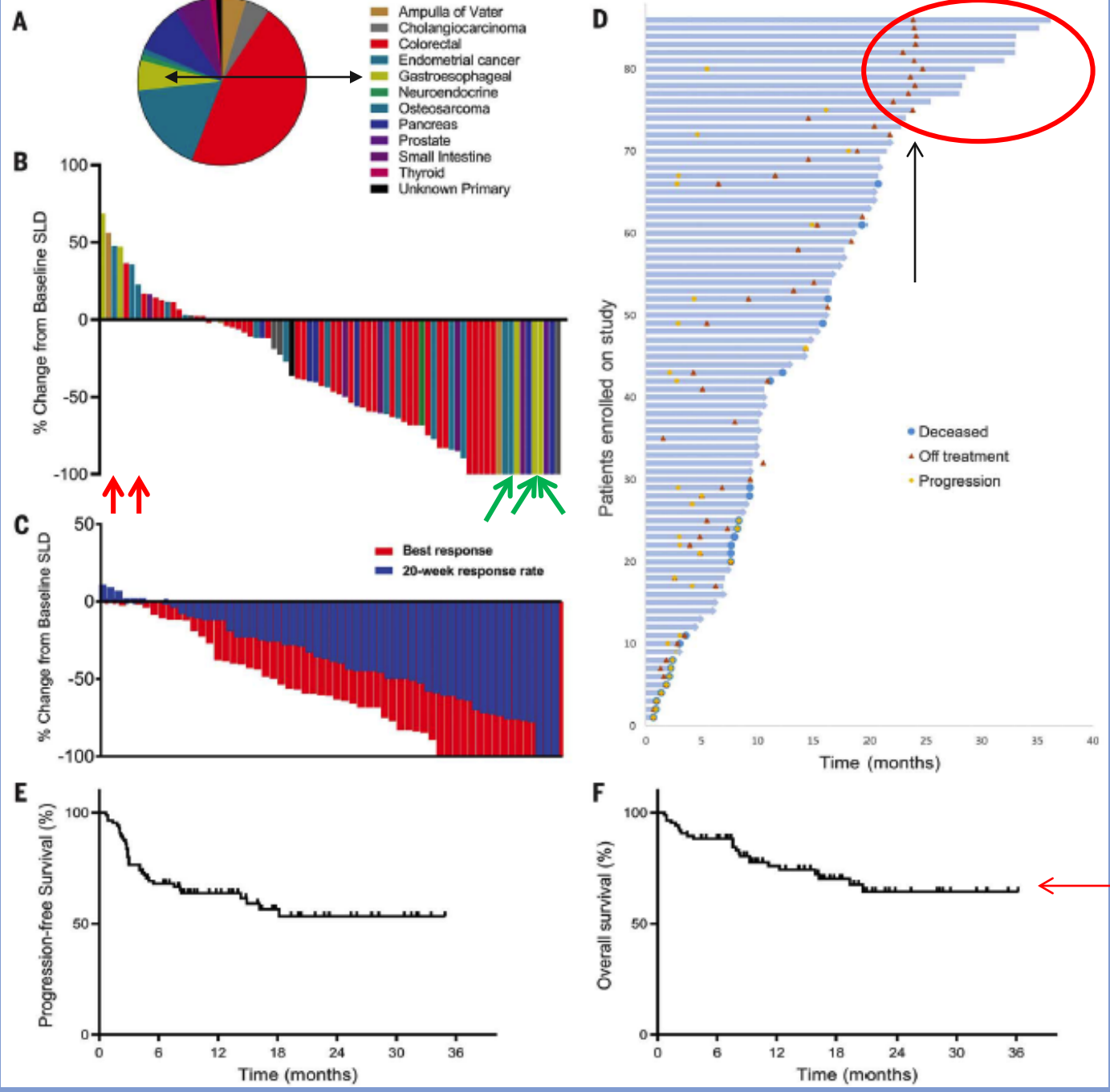
림프절에 있는 항원  
제시하는 세포



# PD-L1/PD-1 기작을 세포 독성 T 세포를 불활성화시킴



**N= 86 MSI-H pts**  
 12 different tumor types



GEA:  
 TCGA 23%  
 Stage IV <3%



- ORR 3/5 = 60%
- KN059  
 ORR 4/7 = 57%

# Keynote 059 3상: PD-L1 발현에 반응

Response*	PD-L1 positive ( n= 148)		PD-L1 negative (n = 109)	
	%	95% CI	%	95% CI
ORR	15.5	10.1-22.4	6.4	2.6-12.8
DCR‡	33.1	25.6-41.3	19.3	12.3-27.9
CR	2.0	0.4-5.8	2.8	0.6-7.8
PR	13.5	8.5-20.1	3.7	1.0-9.1

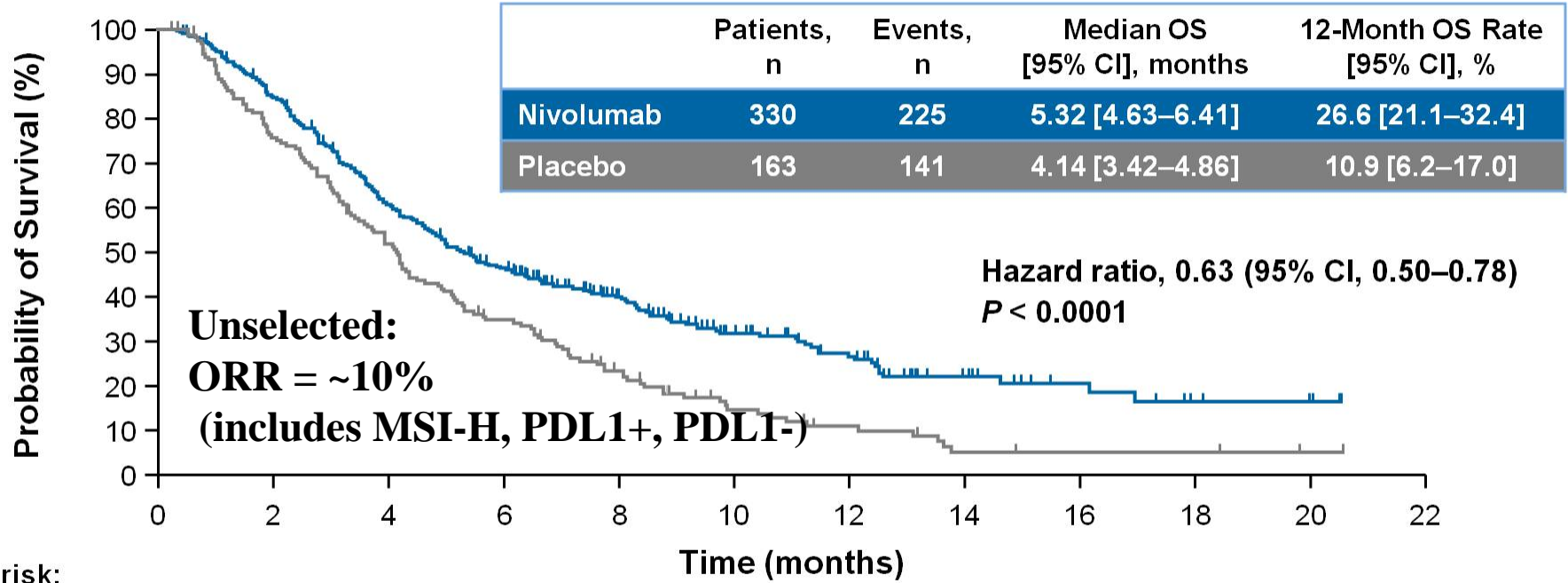
\* Includes MSI-High tumors (13.3% MSS/PDL1+; 2-3 patients out of 20)

FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for advanced 3L+ PDL1+ gastric cancer

<https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm577093.htm>

September 22, 2017

# Overall Survival



At risk:

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
Nivolumab	330	275	193	142	95	57	39	19	10	5	3	0
Placebo	163	121	82	53	32	16	10	4	3	3	1	0

# 펨브로리추맙 과 SOC 2L 3상 키노트-061

- 592명
- 위암 위식도암 2기
- 팍리텍실 대 펨브로리추맙

Merck Provides Update on KEYNOTE-061, a Phase 3 Study of KEYTRUDA® (pembrolizumab) in Previously Treated Patients with Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma.

<http://investors.merck.com/news/press-release-details/2017/Merck-Provides-Update-on-KEYNOTE-061-a-Phase-3-Study-of-KEYTRUDA-pembrolizumab-in-Previously-Treated-Patients-with-Gastric-or-Gastroesophageal-Junction-Adenocarcinoma/default.aspx>

December 14, 2017

# 아블루맙 대 SOC 3L 3상 자블린-300

- 371명
- 3 라인 위암 위식도암
- 팍리텍실/이리노테칸 대 아블루맙

Merck Provides Update on KEYNOTE-061, a Phase 3 Study of KEYTRUDA® (pembrolizumab) in Previously Treated Patients with Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma.

<http://investors.merck.com/news/press-release-details/2017/Merck-Provides-Update-on-KEYNOTE-061-a-Phase-3-Study-of-KEYTRUDA-pembrolizumab-in-Previously-Treated-Patients-with-Gastric-or-Gastroesophageal-Junction-Adenocarcinoma/default.aspx>

December 14, 2017

# 면역 치료 임상시험

## 몇가지 임상시험이 진행 중

- 1 라인
- 2 라인
- 3 라인

## 많은 회사들이 억제제 개발

- PD1/PDL1
- CTLA4
- 다른 면역계 체크포인트

# 면역 치료 임상시험

- 다른 종류 면역 치료제
  - 항원 (like Herceptin/Trastuzumab)
  - 백신
  - T 세포 – “CARTs”
  - NK 세포



# Outline

1. 배경 – 위암.위식도암
2. 화학치료란?
3. 표적치료란?
4. 면역치료란?
5. 요약 과 미래의 희망

# 요약 과 미래의 희망

- 결과를 향상시키는 치료
- 개척적인 임상시험
- 유전자 테스트 (조직, 피)
- 면역치료 희망적임.
- 임상시험 – 누구, 어떤 조합의?

감사합니다!

