



오하이오 대학 방사선 종양과 위식도암 업데이트

에릭 밀러 박사
방사선 종양과 조교수

 **THE OHIO STATE UNIVERSITY**
WEXNER MEDICAL CENTER



오하이오 대학의 소화기 방사선 종양과



안드레아 아넷 박사



데이시 디아즈 파르도 박사



에릭 밀러 박사



테렌스 윌리엄스 박사

The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER



위식도암의 부담

- 위식도암 환자 대부분 진행된 상태 (림프절 전이된 T2이상)
- 환자 치료 과정 어렵다
- 화학요법, 방사선요법, 수술
- 많은 환자가 치료 중 몇 번 입원
- 치료를 끝낸 환자의 경우, 5년 생존률이 약 50%



The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER



위식도암에서의 방사선요법의 역할

- 위식도암 환자 대부분 수술 전 화학요법, 방사선요법 받음
- 위암에서 방사선요법은 보통 수술 다음 화학요법하고 같이 받음
- 문제는 이런 수술 다음 방사선 요법 할 때 힘들
 - 수술 후 느린 회복
 - 치료할 타겟이 불분명
 - 방사선 요법 넓게 하면 보통 조직에도
 - 요법에 견디기 힘들 때

The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER

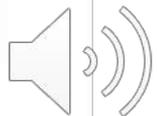


치료



The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER

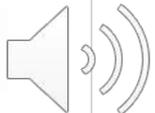


연구 중심 분야

- 정확한 병기와 치료 반응
 - 디지털 펫 영상
- 더 효과적인 치료 개발
 - 새 요법:
 - 방사선 센서타이저, 아다보서티브를 식도암 방사선 요법 시에 더 첨가
 - 위암에는 네오어드저번트 요법
 - 방사선요법 받음
- 단기와 장기 치료 독성 완화
 - 심장 독성

The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER



연구 중심 분야

- 정확한 병기와 치료 반응
 - 디지털 펫 영상
- 더 효과적인 치료 개발
 - 새 요법:
 - 방사선 센서타이저, 아다보서티브를 식도암 방사선 요법 시에 더 첨가
 - 위암에는 네오어드저번트 요법
 - 방사선요법 받음
- 단기와 장기 치료 독성 완화
 - 심장 독성

The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER



디지털 펫 영상 - 바이오메디컬 영상 라이트 혁신 센터



마이클 크눔 박사



카드유크 라이트 박사



케터린 빈젤 박사

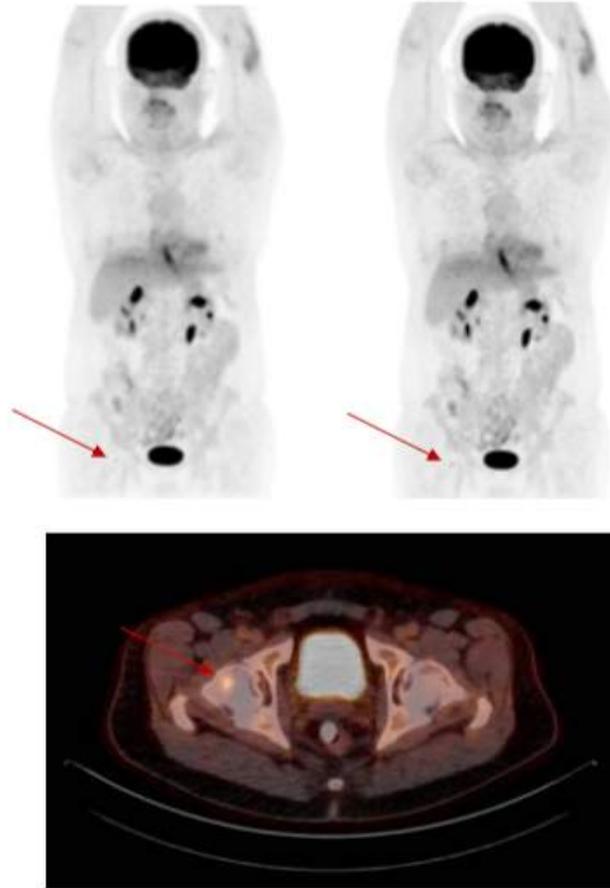
The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER

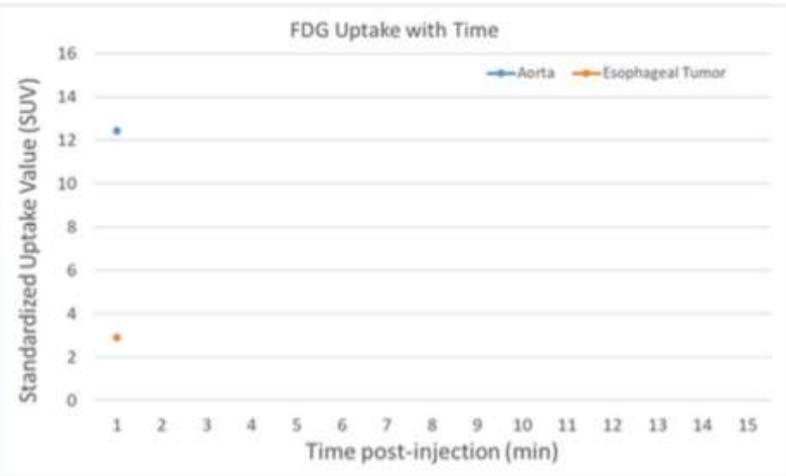
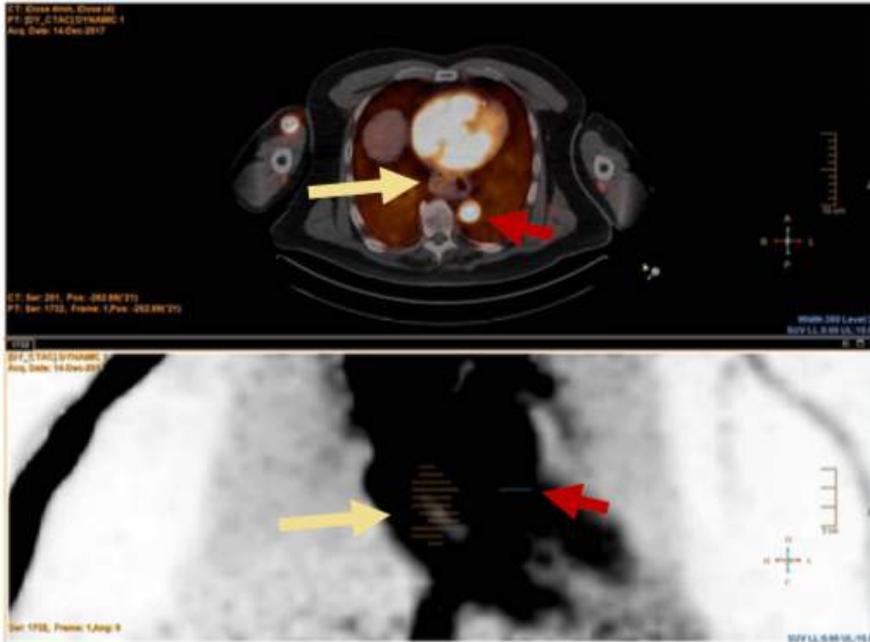


정확한 병기 진단

- 정확한 병기 진단은 치료 요법과 관련된 병적 상태와 사망률에 근거 정말 중요함
 - 최근 영상 방법은 전이를 찾기에는 불충분함
 - 치료 수술을 할 환자가 전이 없는지 확인하기에 충분할 만큼 민감한 영상법이 필요함



치료 반응 확인

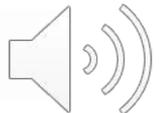


연구 중심 분야

- 정확한 병기와 치료 반응
 - 디지털 펫 영상
- 더 효과적인 치료 개발
 - 새 요법:
 - 방사선 센서타이저, 아다보서티브를 식도암 방사선 요법 시에 더 첨가
 - 위암에는 네오어드저번트 요법
 - 방사선요법 받음
- 단기와 장기 치료 독성 완화
 - 심장 독성

The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER



식도암에서의 방사선요법에 아다보서티브 참가 - 연구팀



에릭 밀러 박사
방사선 종양과



테렌스 윌리엄스 박사
방사선 종양과



사지드 잘릴 박사
소화기 내과



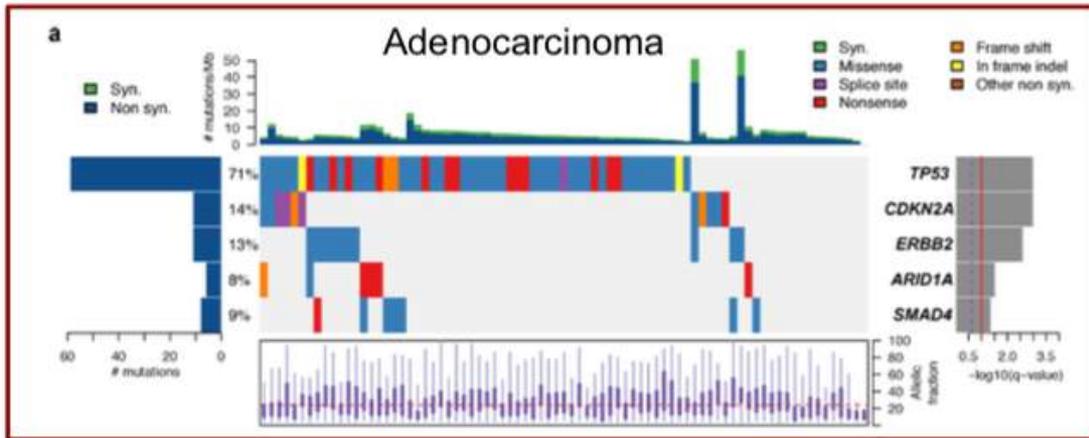
존 헤이스 박사
종양학



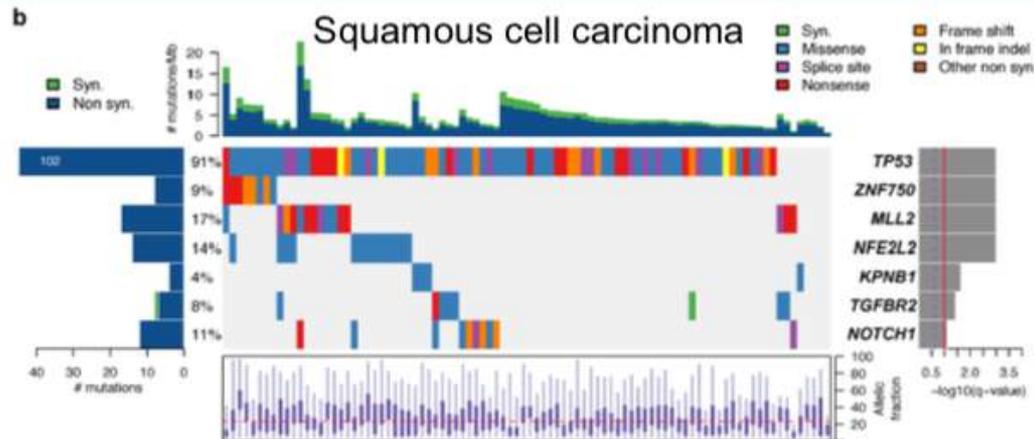
레이 웨이 박사
통계학



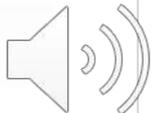
식도암에서 p53돌연변이 발현 높음



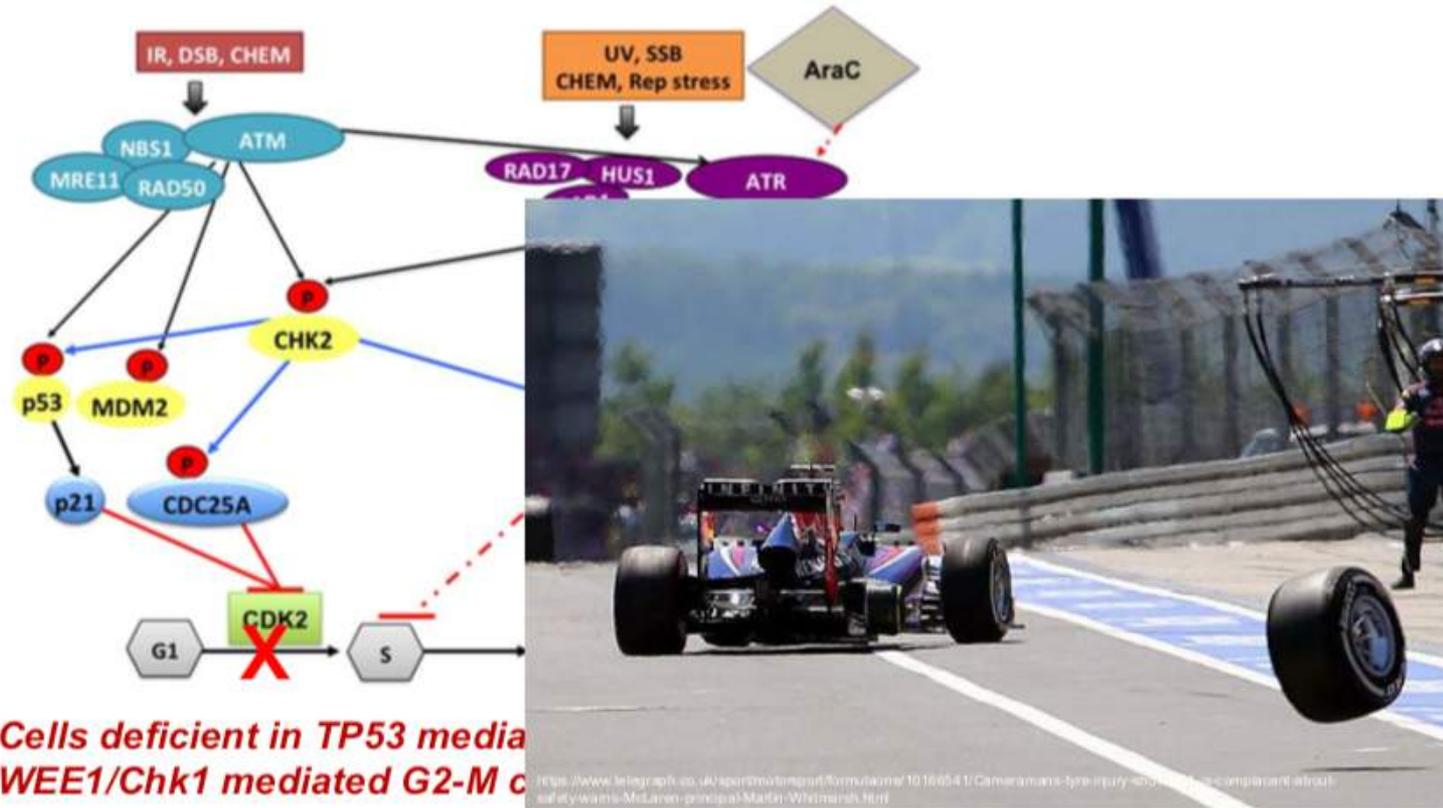
P53돌연변이율 71%



P53돌연변이율 91%



화학방사선 효과를 높이기 위해 세포 주기 체크 포인트 타겟



75):
ve small
of WEE1.

**Cells deficient in TP53 mediated
WEE1/Chk1 mediated G2-M c**

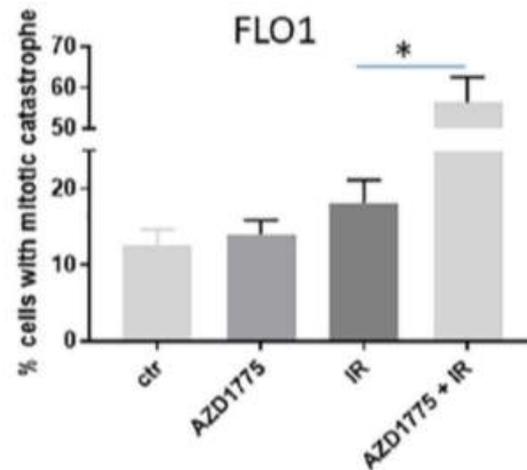
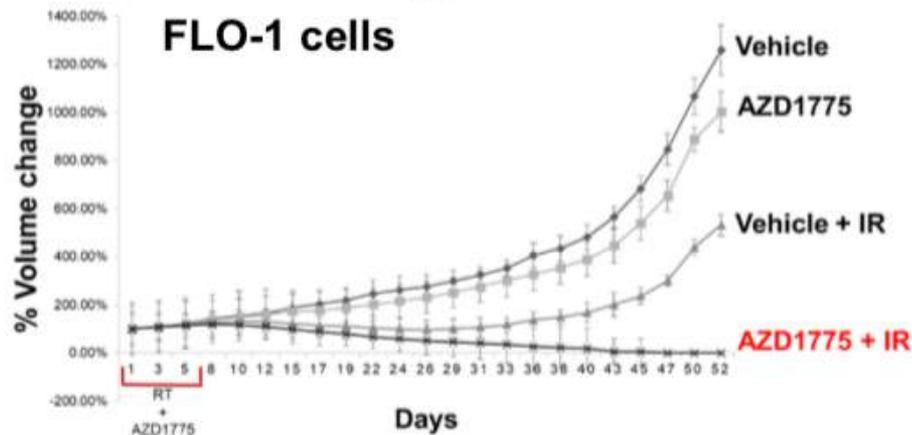
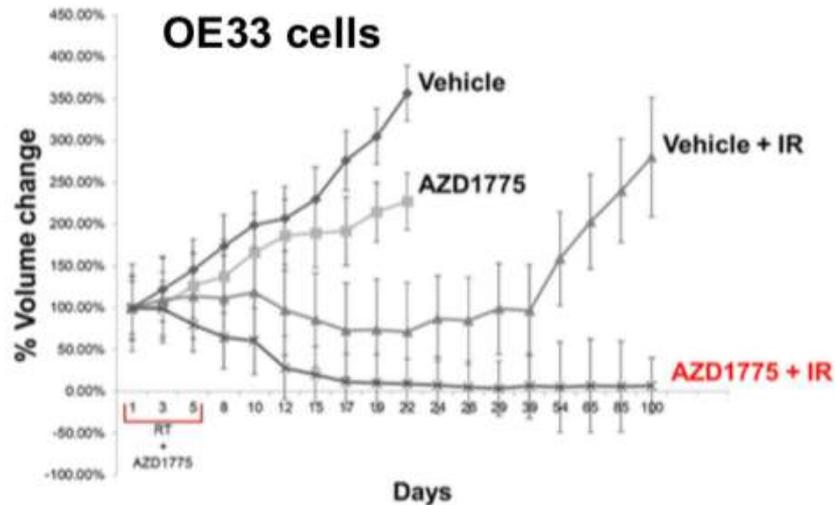
Aleem et al. Front in Cell/Developmental Biology 2015;3:1-22.
Gray et al. JCO 2017;35:e20.
Oza et al. JCO 2015;33;5506.

The James

THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER



식도암 세포에서 아다보서티브는 세포가 방사선요법에 민감하게 만듦



Yang, L. et al. Clin Cancer Res, 2020.

The James

THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER



연구의 이론적 해석

- 수술 불가능하거나 전이된 식도암 환자는 방사선요법이 암 때문에 삼키기 어려운 증상을 완화하고 삶의 질을 향상시키기 위해 실시
 - 시스템릭 요법을 못 받는 전이 안 된 환자는 방사선요법 자체로 전이에 영향 못 주는 듯
 - 같은 곳에서 재발하거나 완화 방사선 요법 후 진행되면 삼키거나 출혈 문제 있을 수 있다.
- 전이된 환자의 경우, 표적 면역 치료 포함해서 더 효과있는 시스템릭 요법 발달이 일차 암을 더 잘 컨트롤
 - 전이된 일차 암은 공격적 치료으로 더 나은 생존율

¹Zhu, L.L., et al. PLoS One, 2015. **10**(6): p. e0128616.

²Bang, Y.J., et al. Lancet, 2010. **376**(9742): p. 687-97.

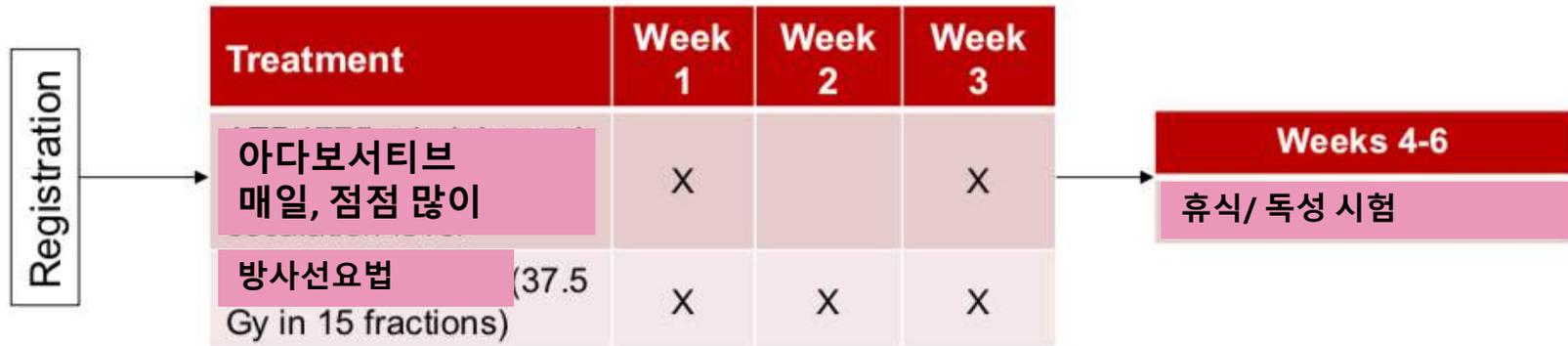
³Shah, M.A., et al. JAMA Oncol, 2018.

⁴Guttmann, D.M., et al. J Thorac Oncol, 2017. **12**(7): p. 1131-1142.

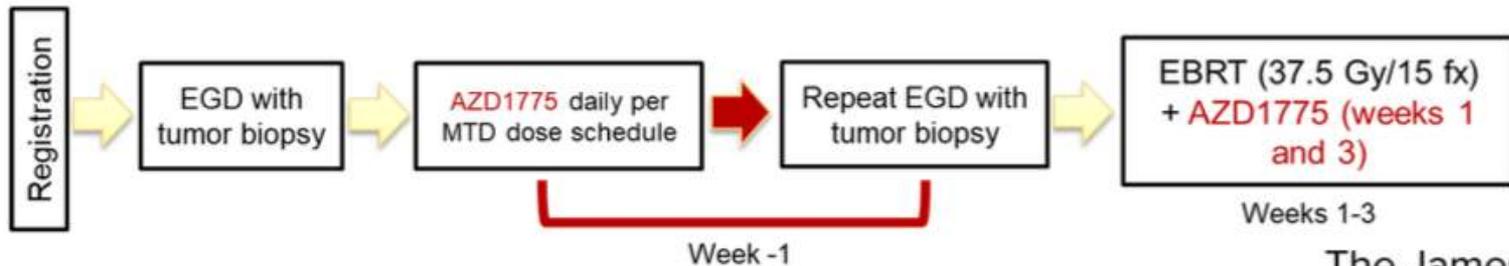


1상 임상 시험 – WEE 1 억제제 아다보서티브와 방사선 요법을 같이 전이된 혹은 수술 불가능한 그리고 화학요법에 부적합한 위식도암

1상 임상 시험



1상 임상 시험 후, 12명 환자로 안전성과 효과 검증



The James



목적

일차 목적

- 전이된 혹은 수술 불가능한 그리고 화학요법에 부적합한 환자에게 아다보서티브와 방사선 요법을 같이 쓸 때 어디까지 쓸 수 있는지 알기 위해

이차 목적

- 아다보서티브와 방사선 요법을 같이 쓸 때 이런 효과?
 - 치료 후 삼키기 어려운 증상 완화
 - 삼키기 어려운 증상 완화를 위한 방법을 쓸 수 있는 시간
 - 생존율
- 실험적 치료요법에 반응하는 것을 예측하는 바이오 마커 발견



포함 대상

- 생검으로 확인한 식도암, 시위트 위식도암 1형 2형
- 팀이 리뷰해서 수술 불가, 그리고 화학요법에 부적합하다고 나온 환자, 병리학적으로 확인, 영상이 전이로 나온 환자
- 18살 이상인 자
- ECOG 상태 0-1
- 환자는 알맞는 장기 기능 있을 것 - 백혈구 3,000이상, ANC 1500 이상, 헤모글로빈 9그램 이상, 빌리루빈 정상 상위 한계의 1.5배 이하고, AST/ALT 정상 상위 한계의 3배 이하 일 것 (콕크로프트-걸트 공식으로 계산 시)
- 환자는 임신이나 모유 수유 상태가 아니고. 가임 여성은 등록 1주 동안에 한 혈액이나 소변을 수임신 검사가 음성일 것.
- 동의서 서명 의사 있을 것
- 알약 삼킬 수 있을 것
- 전 혹은 현재 기록이 치료가 연구 약의 안전성이나 효과 평가를 저해할 가능성 없음

The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER



제외 대상

- 이 연구에 들어오기 전 4주안에 화학요법이나 방사선 요법을 받음.
- 전 항암 치료의 부작용에서 회복 전인 환자 (잔류 독성 1급 이상) -머리카락 빠지는 것 제외
- 전에 흉부나 복부에 방사선 요법을 받음
- 임신여성 제외
- 심장 질환자 제외
- AZD1775와 작용하는 약 복용자 제외

The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER



AZD1775 용량 증가 스케줄

Dose Level	Dose	
	AZD1775 (mg)	Radiation Therapy (Gy)
Level -1	150 mg QD on Days 3 and 5 of weeks 1 and 3	37.5 Gy/15 fractions
Level 1*	150 mg QD on Days 1, 3, and 5 of weeks 1 and 3	37.5 Gy/15 fractions
Level 2	200 mg QD on Days 1, 3, and 5 of weeks 1 and 3	37.5 Gy/15 fractions
Level 3	200 mg QD on Days 1-5 of weeks 1 and 3	37.5 Gy/15 fractions

* Starting dose

이 임상시험은 현재 개발 중이고 2020년 가을에 시작 예상

The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER



연구 중심 분야

- 정확한 병기와 치료 반응
 - 디지털 펫 영상
- 더 효과적인 치료 개발
 - 새 요법:
 - 방사선 센서타이저, 아다보서티브를 식도암 방사선 요법 시에 더 첨가
 - 위암에는 네오어드저번트 요법
 - 방사선요법 받음
- 단기와 장기 치료 독성 완화
 - 심장 독성

The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER



배경

위암 치료는 아직 밝혀지지 않음

수술 후 화학 방사선 요법은 수술 만 하는 거 보다 생존율을 높인다고 밝혀짐

많은 연구들이 수술 전 화학 요법을 쓰면 결과 좋다고 알려짐

디지털 페트 영상 쓰면 치료 시에 독성을 줄일 가능성 있음.

세균총은 어떤 암 치료 시에 반응하는 것에 역할이 있음. 위암에서의 역할을 테스트 할 예정.



목적

일차 목적

- 위식도암 환자에게 수술 전 맞춤형으로 타겟되는 화학요법 후에 화학 방사선 요법을 쓰는 것이 가능한지 알아봄.

이차 목적

- 콤비네이션 요법에 잘 반응하는 것과 관련된 세균총 종류를 알아봄
- 위암 치료 시에 페트 영상 이용한 페트 퍼퓨전의 역할을 알아봄



영상시험 디자인



*stool samples will be obtained at several timepoints to evaluate microbiome

The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER



포함 대상

- 형태적으로 위식도암 cT2N0-T4aN3M0 (TNM 8차)으로 확인된 환자
- 등록 전 EUS와 복강경 검사 권고
- 18살 이상인 자
- ECOG 상태 2 미만
- 환자는 알맞는 혈액, 신장, 간 기능 있을 것

The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER



최근 지역적으로 발전된 위암으로
최진단을 받으셨다면 이 임상시험에
등록을 고려해 보십시오

The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER



연구 중심 분야

- 정확한 병기와 치료 반응
 - 디지털 PET 영상
- 더 효과적인 치료 개발
 - 새 요법:
 - 방사선 센서타이저, 아다보서티브를 식도암 방사선 요법 시에 더 첨가
 - 위암에는 네오어드저번트 요법
 - 방사선요법 받음
- 단기와 장기 치료 독성 완화
 - 심장 독성

The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER



흉부 방사선 요법을 받은 환자의 심장 독성



데니얼 메디슨 박사
심장 종양과



에릭 밀러 박사
방사선 종양과



테렌스 윌리엄스 박사
방사선 종양과

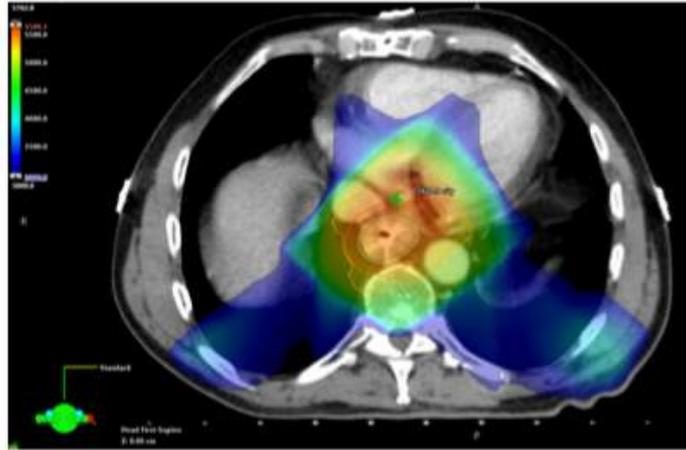
The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER

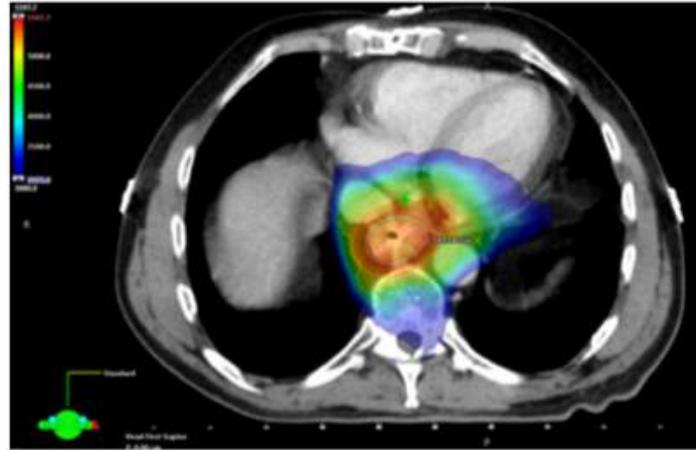


위식도암 심장 독성

3D Conformal



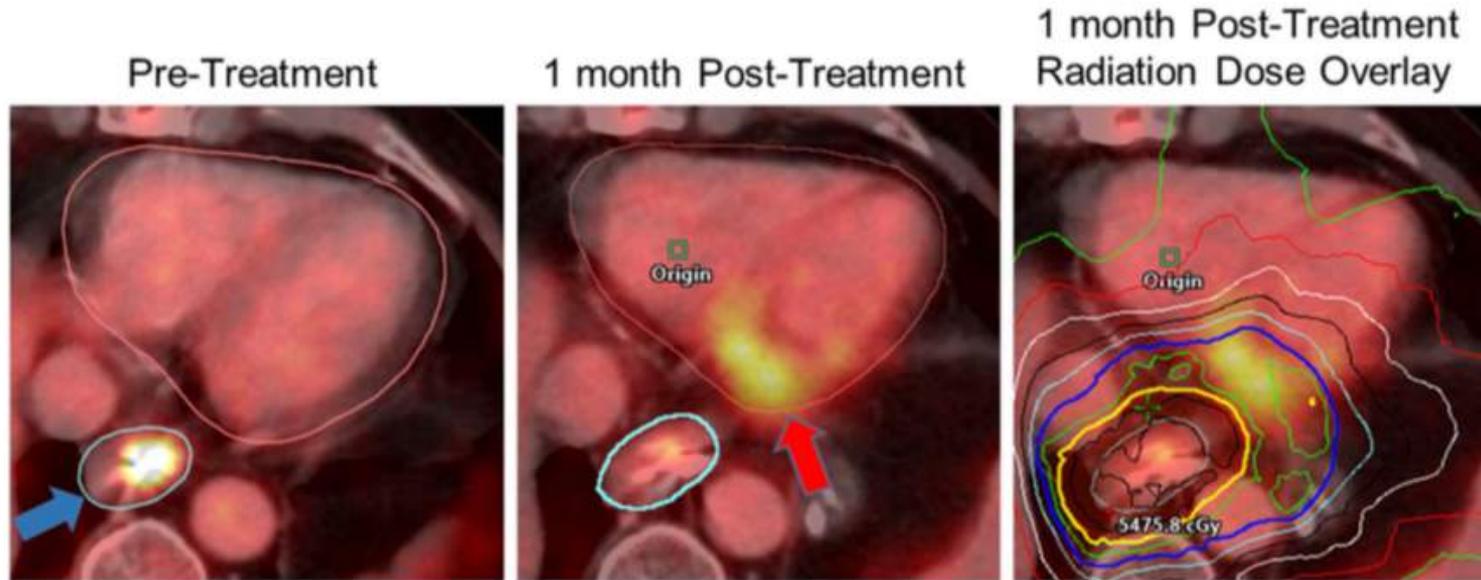
VMAT



- 현대적 치료 로 지역적 위식도암 환자의 생존율은 거의 2배.
 - 치료 지연으로 인한 부작용이 이른 사망으로 인해 전에는 걱정이 아니었는데, 치료의 발전으로 사망이 늦어짐에 따라 장기 생존자가 발생
 - 너무 많은 방사선이 심장에 노출되면 심장 부적응과 사망율이 높아짐. 흉부 방사선 요법으로 치료시 장기적인 심장 부적응과 사망율의 주요 요인이 됨.



위식도암 심장 독성



- 대부분의 식도암이 흉부 아래 식도에 위치. 환자가 방사선 요법에 특히 심장 독성에 약함.

The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER



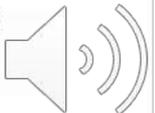
위식도암 심장 독성

- 2007-2017년 까지 계속되는 208명 위식도암 환자를 레트로 리뷰 를 함.
- 주 심장 혈관 부작용 (MACE) 관련 환자와 치료 요인 알아냄
- 결과
- 40% 환자 MACE 경험
- 원래 있던 심장 혈관 질환 다진 환자는 심각한 심장 혈관 부작용 인자있음 그러나 더 발전된 방사선 요법이 막을 수 있다.
- 심장 혈관 질환에 대한 기작 연구와 예방 기획은 필요.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER



위식도암 심장 독성 발견, 예방, 완화하는 미래 전략

- 발견을 위한 혁신 전략 개발
 - 심장 MRI
 - 페트
 - 혈액 바이오마커
- 예방을 위한 혁신 전략 개발
 - 약학
 - 더 발전된 방사선 요법 계획과 전달 (포톤 빔 요법)
- 완화를 위한 혁신 전략 개발
 - 항 염증
 - 항 섬유화

The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER



결론

- 정확한 병기와 치료 반응
 - 디지털 펫 영상
- 더 효과적인 치료 개발
 - 새 요법:
 - 방사선 센서타이저, 아다보서티브를 식도암 방사선 요법 시에 더 첨가
 - 위암에는 네오어드저번트 요법
 - 방사선요법 받음
- 단기와 장기 치료 독성 완화
 - 심장 독성

The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER



감사합니다

바이오 메디컬 이미징 라이트 혁신 센터

- 마이클 넙 박사
- 차드 라이트 박사
- 케티 빈젤 박사

방사선 종양과

- 테렌스 윌리엄스 박사
- 데이지 디아즈 파도

심장 종양과

- 데니얼 메디슨 박사



The James

 THE OHIO STATE UNIVERSITY
WEXNER MEDICAL CENTER

