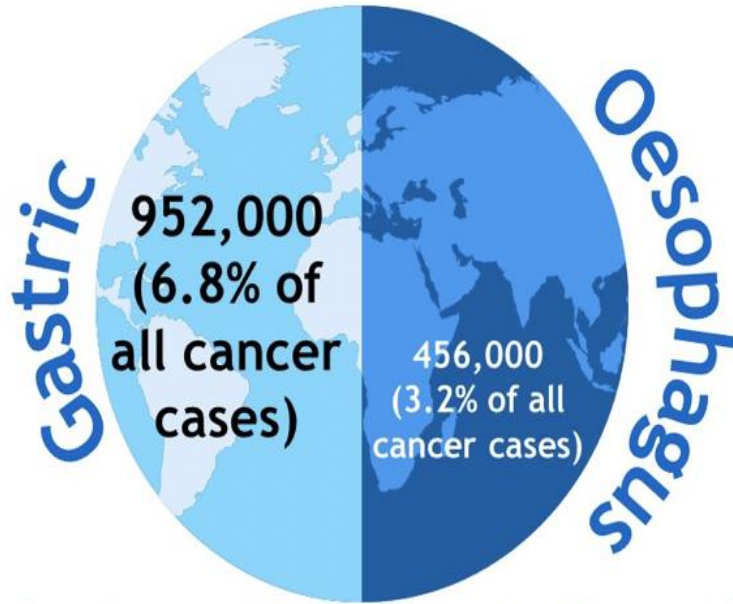


위암 : 화학 요법 및 면역 요법의 발전

안토니오 어카 박사
위장관 종양학
침례 병원-마이애미 암 연구소

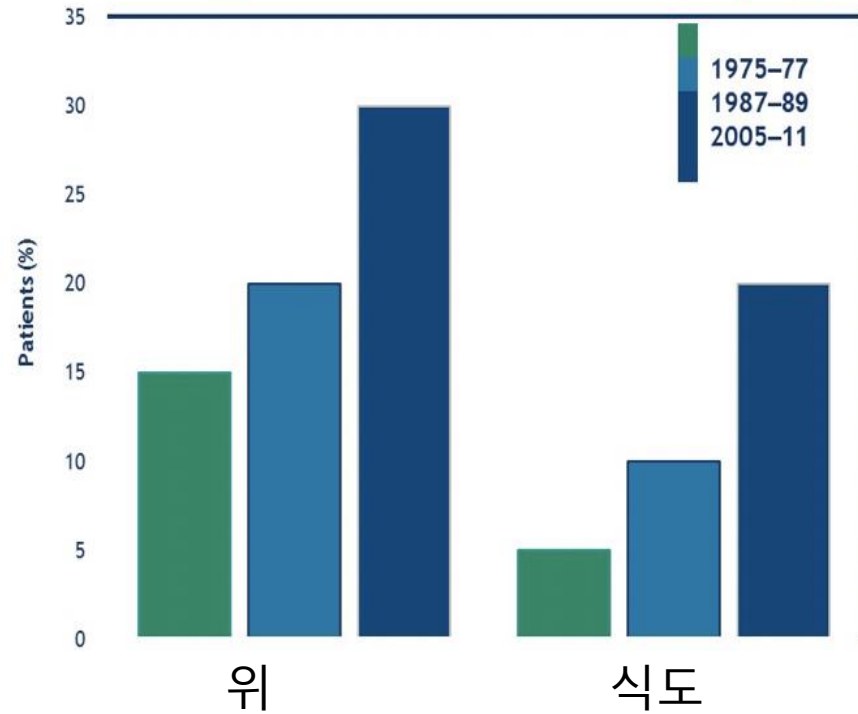
식도와 위암

2021년 세계적 발병율



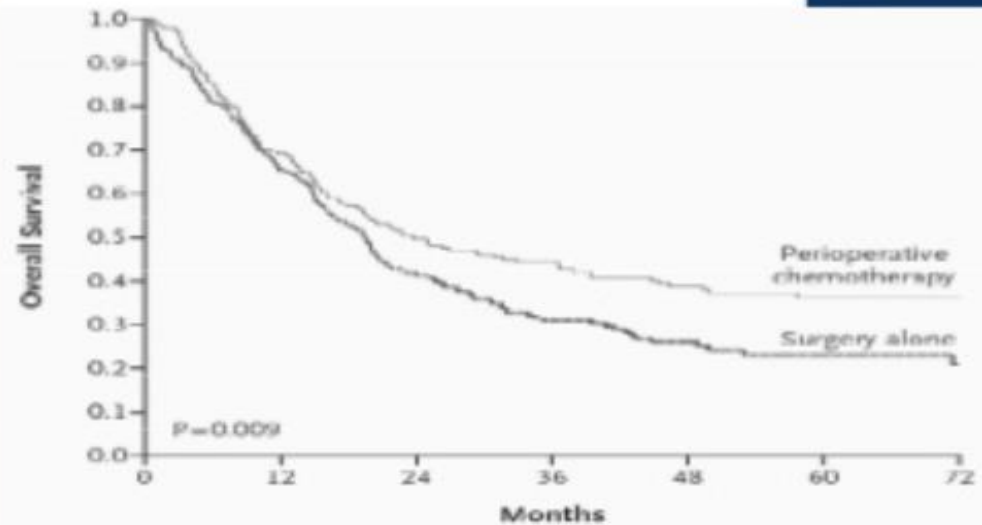
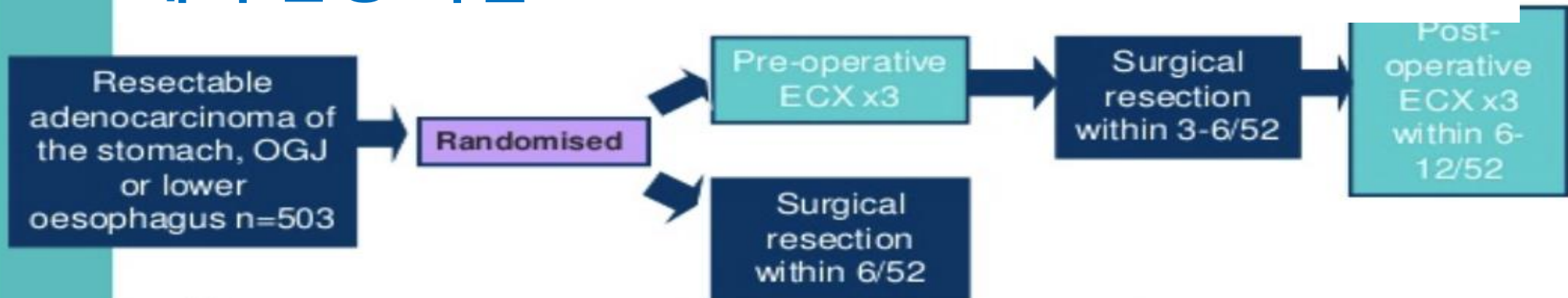
위암 발병율의 감소
식도, 위식도 접합, 카디아 아데노 증가

5년 간 비교적 생존율 (미국)



수술 시 화학 요법

메직 임상 시험

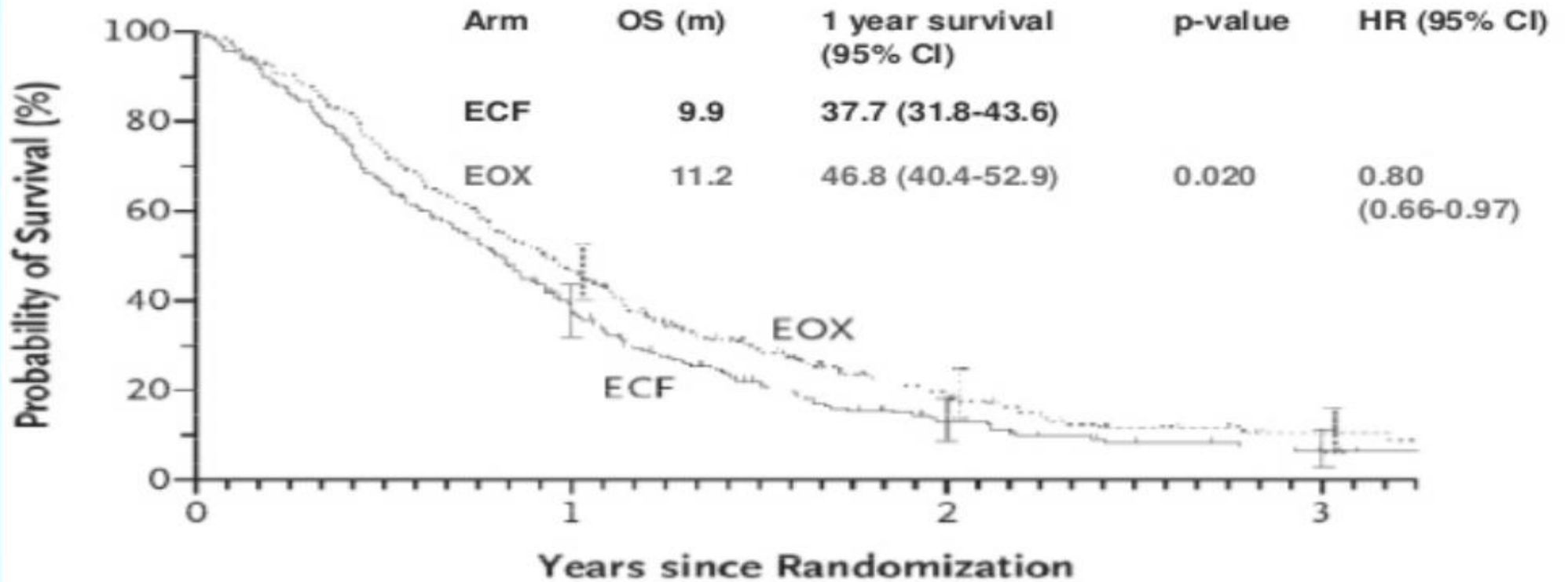


Median OS: 24 v 20 months
5 yr OS: 36% v 23%
13% OS benefit for ECF

HR for death 0.75, p=0.009

Pre-op chemo well tolerated (5% did not complete pre-op Rx due to toxicity)
No increase in post-op complications

생존율: ECF 대 EOX



ECF의 생존율에 비해 EOX이 좋음
 이제 EOX가 처음 요법으로 받아들여짐

수술 시 화학 요법

장점

- 암 병기/크기 줄여서 제거 치유율 증가
- 마이크로 전이 근절
- 화학 반응율 증명
- 수술 후 요법에 더 잘 견딤 -메직
- 91% 환자가 수술 전 요법 완료
- 66% 환자가 수술 후 요법 완료

단점

- 수술 전 치료 동안 병의 진행될 위험
- 심각한 독성 있으면 수술이 지연될 가능성 있음
- 수술 전 후 이동성 위험 증가 - 메직 시험에서는 안 보임

수술 전 후 화학 요법은 유럽에서는 기본 케어

플로트4 임상 시험

Docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) for resectable esophagogastric cancer: updated results from multicenter, randomized phase 3 FLOT4-AIO trial (German Gastric Group at AIO)

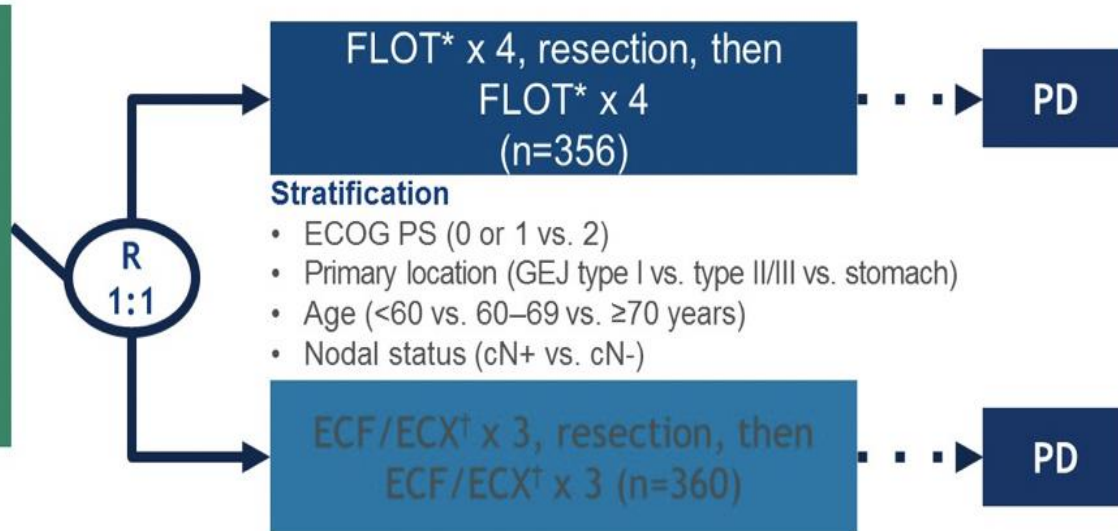
Study objective

- To provide updated efficacy and safety data from the phase 3 FLOT4-AIO study in patients with oesogastric cancer

Key patient inclusion criteria

- Gastric cancer or adenocarcinoma of the GEJ type I–III
- Medically and technically operable
- cT2-4/cN-any/cM0 or cT-any/cN+/cM0

(n=716)



PRIMARY ENDPOINT

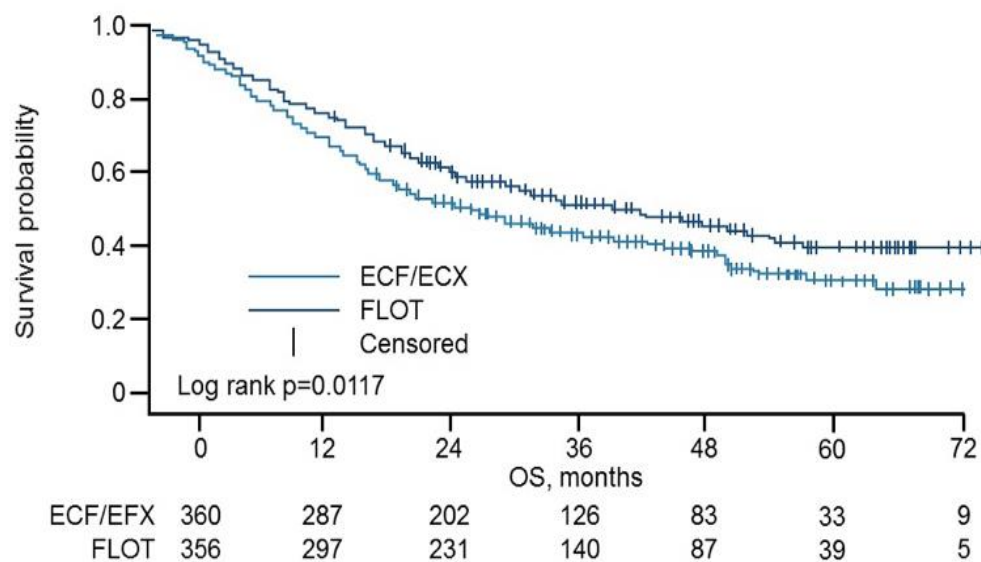
OS

SECONDARY ENDPOINTS

PFS, safety

*Docetaxel 50 mg/m² D1 + 5FU 2600 mg/m² D1 + leucovorin 200 mg/m² D1 + oxaliplatin 85 mg/m² D1 q2w; †Epirubicin 50 mg/m² D1 + cisplatin 60 mg/m² D1 + 5FU 200 mg/m² (or capecitabine 1250 mg/m² po divided into two doses D1–21) q3w

FLOT4 는 ECX에 비해 전반적 생존율을 향상



	ECF/ECX	FLOT
mOS, months	35	50
(95%CI)	(27, 46)	(38, NE)
HR (95%CI)	0.77 (0.63, 0.94)	
Log-rank p-value	0.012	

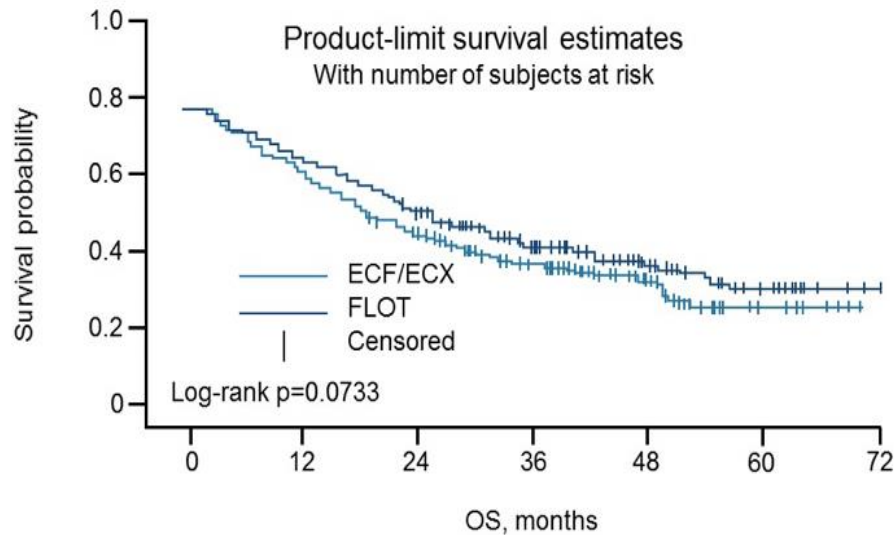
	OS rate*, %	ECF/ECX	FLOT
2-year		59	68
3-year		48	57
5-year		36	45

Median follow-up for surviving patients: 43 months in both arms

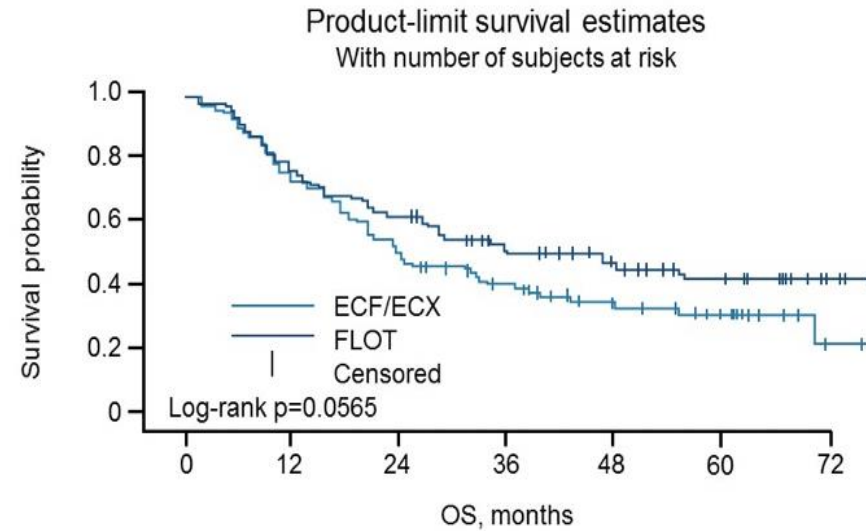
시그넷 셀 암이 명백한 혜택을 냄

시그넷 셀 없는 환자의 생존율

$p = 0.0733$



시그넷 셀 있는 환자의 생존율



위암의 티시지에이

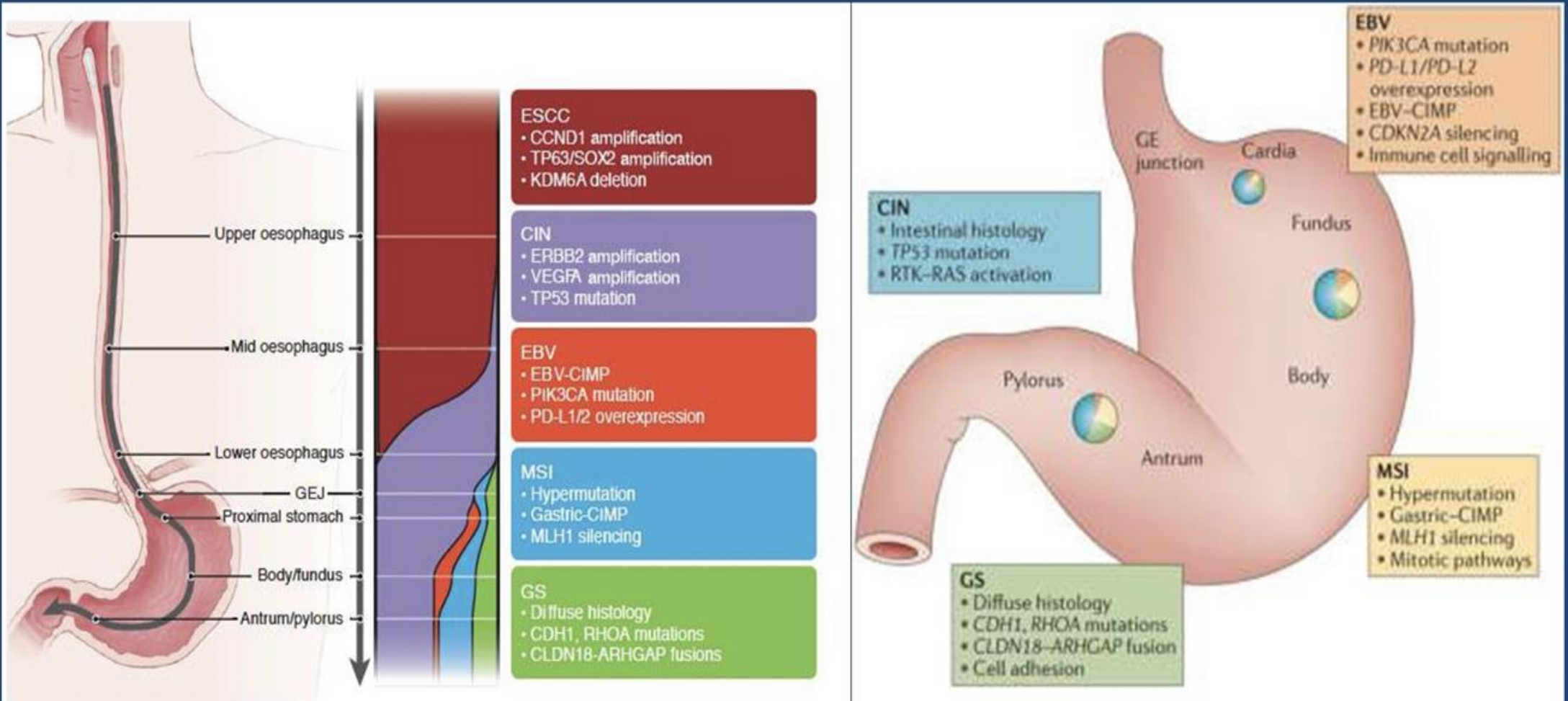
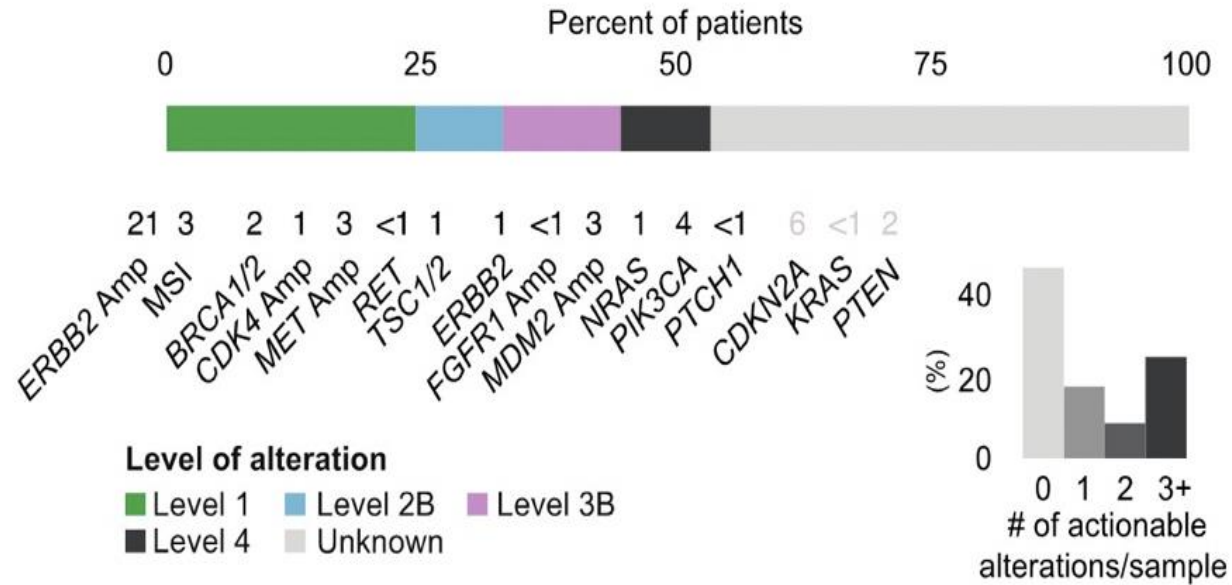
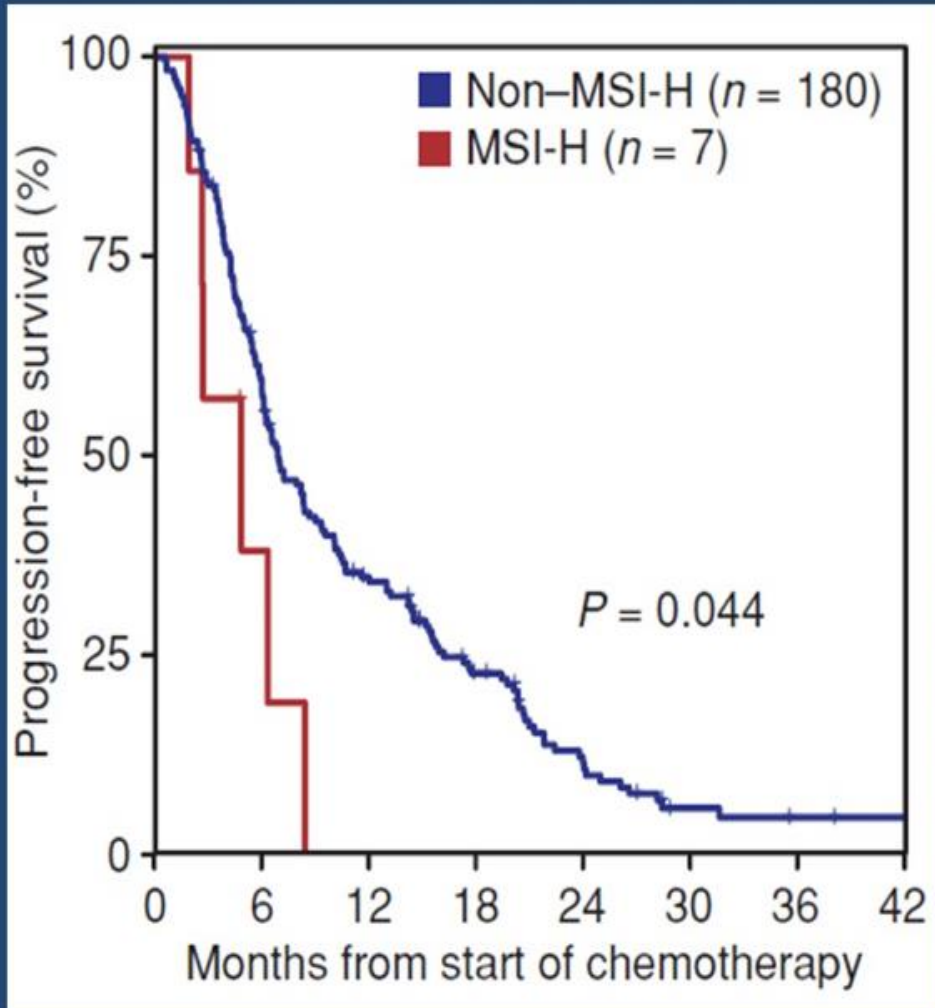


Image Credit: Toshinori Hinoue, Ryo Sakai, Peter W. Laird

전이 식도암의 50% 는 타겟이 가능한 변이가 있다



위암 – MSI와 완화 화학 요법



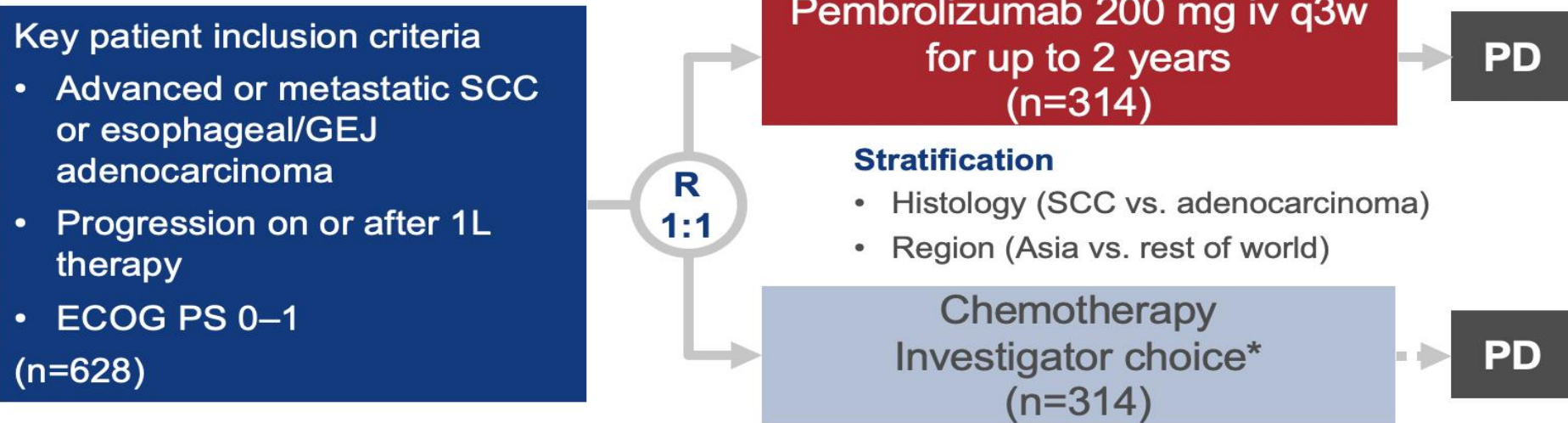
MSKCC 코호트
진행성 위암을 위한 화학 요법

MSI 높은 환자는 화학 요법 효과 없음

2: 진행성 식도암을 위한 이차 라인으로서의 펌브로리추맙 대 화학 요법: 3상 키노트-181 연구 - 코지마 등

연구 목적

- 진행된 혹은 전이된 SCC 나 식도암 환자를 위한 2라인 치료로 펌브로리추맙의 안전성과 효과를 알기



PRIMARY ENDPOINT

- OS in PD-L1 CPS ≥ 10 , SCC, total population

SECONDARY ENDPOINTS

- PFS, ORR (RECIST v1.1), safety

*Paclitaxel 80-100 mg/m² D1, 8, 15 q4w; docetaxel 75 mg/m² q3w; or irinotecan 180 mg/m² q2w

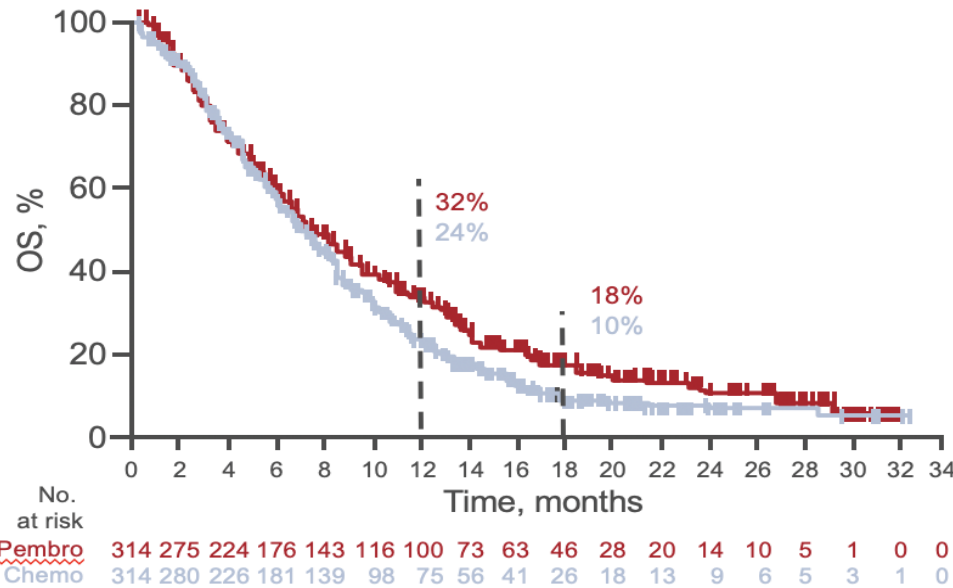
Kojima T, et al. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):Abstr 2

2: 진행성 식도암을 위한 이차 라인으로서의 펌브로리추맙 대 화학요법: 3상 키노트-181 연구 - 코지마 등

주요 결과

전체 인구에서 생존율

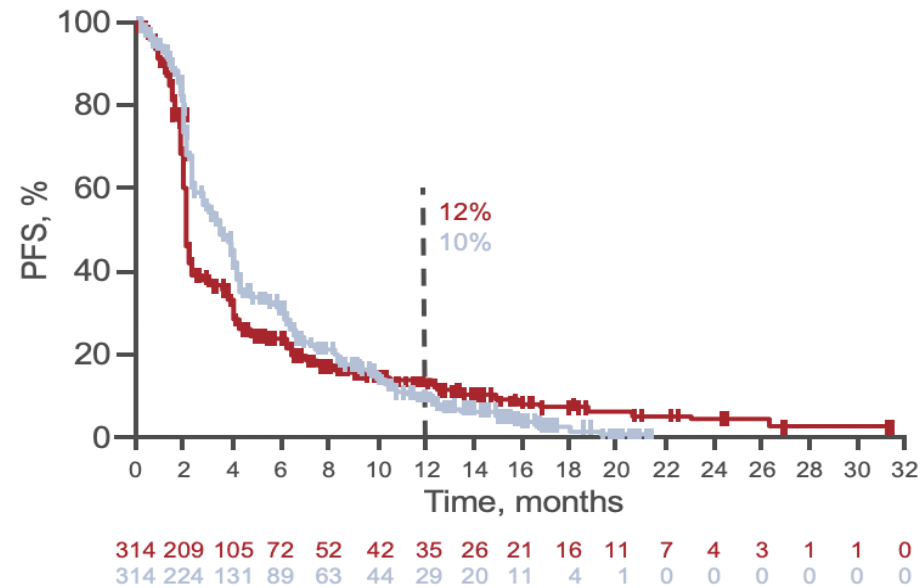
	Events, n	Median, mo (95%CI)	HR ^a (95%CI)	p-value
Pembrolizumab	314	7.1 (6.2, 8.1)	0.89 (0.75, 1.05)	0.0560
Chemotherapy	314	7.1 (6.3, 8.0)	—	



^aBased on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by region and histology

전체 인구에서 질병 없는 생존율

	Median, mo (95%CI)	HR (95%CI)
Pembrolizumab	2.1 (2.1, 2.2)	1.11 (0.94, 1.31)
Chemotherapy	3.4 (2.8, 3.9)	



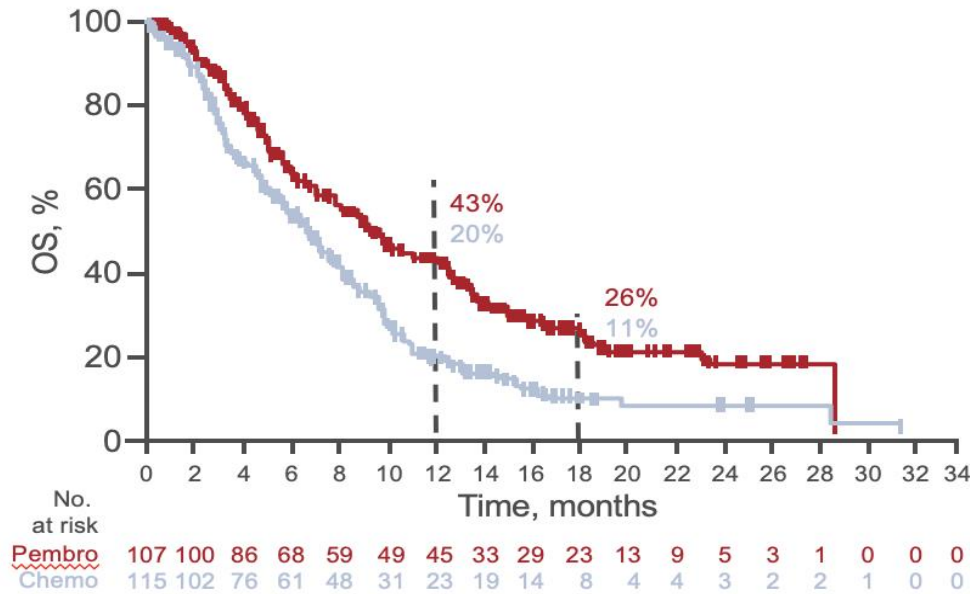
Kojima T, et al. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):Abstr 2

2: 진행성 식도암을 위한 이차 라인으로서의 펌브로리추맙 대 화학 요법: 3상 키노트-181 연구 - 코지마 등

주요 결과

PD-L1 CPS 10 이상에서 생존율

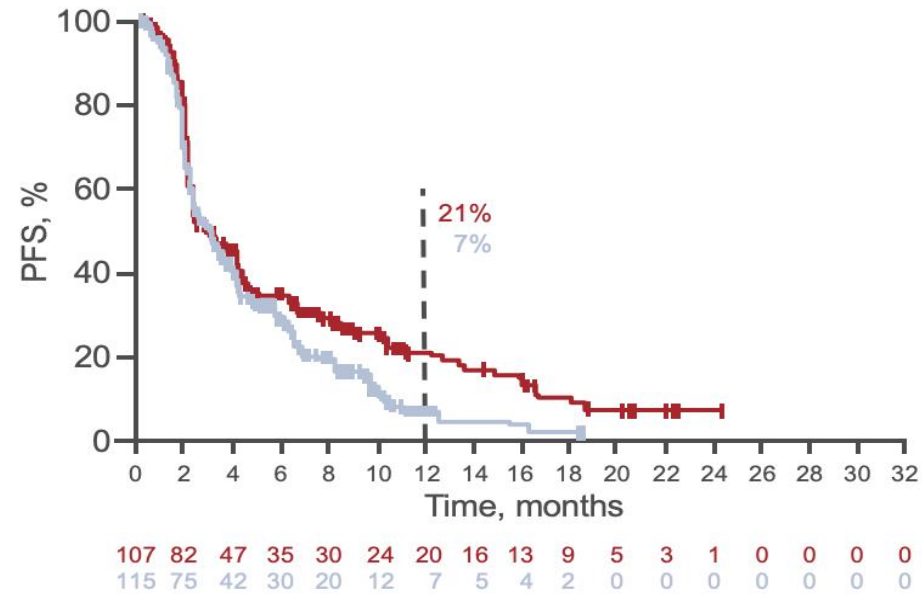
	Events, n	Median, mo (95%CI)	HR ^a (95%CI)	p-value
Pembrolizumab	107	9.3 (6.6, 12.5)	0.69 (0.52, 0.93)	0.0074
Chemotherapy	115	6.7 (5.1, 8.2)	-	



^aBased on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by region and histology

PD-L1 CPS 10 이상에서 에서 질병 없는 생존율

	Median, mo (95%CI)	HR (95%CI)
Pembrolizumab	2.6 (2.1, 4.1)	0.73
Chemotherapy	3.0 (2.1, 3.7)	(0.54, 0.97)



Kojima T, et al. J Clin Oncol 2019;37(Suppl):Abstr 2

2: 진행성 식도암을 위한 이차 라인으로서의 펌브로리추맙 대 화학 요법: 3상 키노트-181 연구 - 코지마 등

주요 결과

ORR, %	Pembrolizumab	Chemotherapy	p-value
Total population	13.1	6.7	0.0037
PD-L1 CPS ≥10	21.5	6.1	0.0006
SCC	16.7	7.4	0.0022

TRAE, n (%)	Pembrolizumab (n=314)	Chemotherapy (n=296)
Treatment-related	202 (64.3)	255 (86.1)
Grade 3-5	57 (18.2)	121 (40.9)
Led to discontinuation	19 (6.1)	19 (6.4)
Led to death	5 (1.5)	5 (1.7)

결론

- 진행성 식도암이고 PD-L1 CPS 가 10이상인 한번의 전 요법 후 진행된 환자들에서, **펌브로리추맙 이 화학 요법 보다 생존율과 ORR 높임**
- **펌브로리추맙 안전성 프로파일은 화학 요법 보다 좋음**
- 전이된 PD-L1 CPS 가 10이상인 식도암 환자들에게 **펌브로리추맙이 새 2차 기준 치료**이 될 수 있음

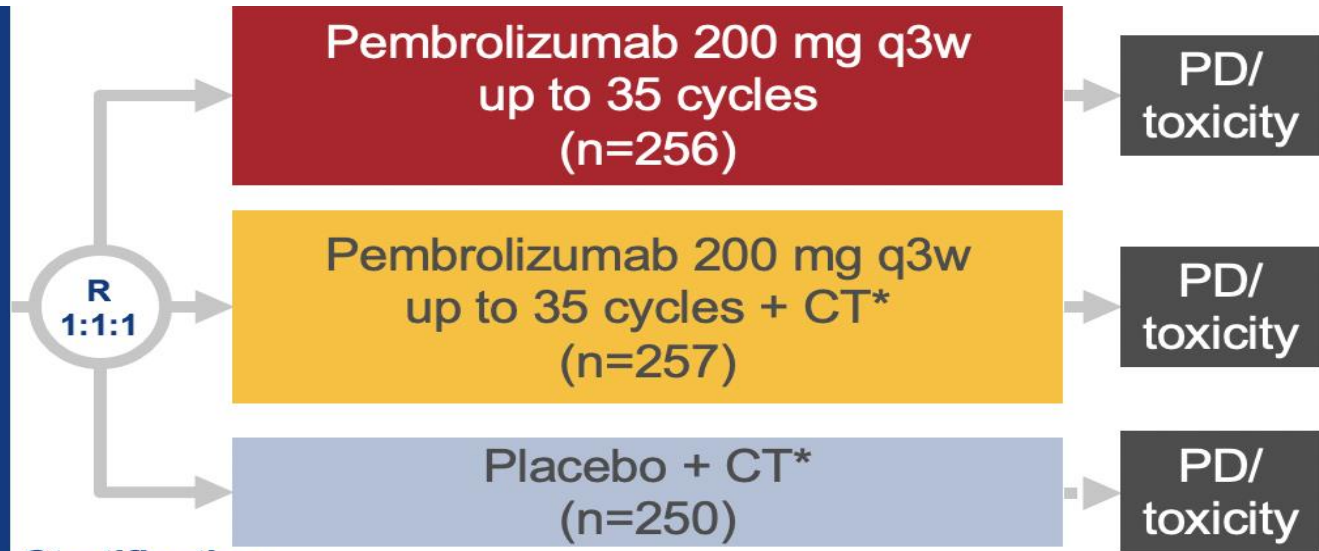
LBA4007: 진행성 위암 혹은 식도암을 위한 화학 요법 이 있거나 없는 펌브로리추맙 : 3상 키노트-062 연구 - 타버네로 등

연구 목적

- 진행된 혹은 전이된 SCC 나 식도암 환자에 펌브로리추맙이 CT 있을 때와 없을 때, 그리고 CT 만 쓸 때의 안전성과 효과를 알기

Key patient inclusion criteria

- Locally advanced, unresectable or metastatic gastric and GEJ adenocarcinoma
 - HER2/neu negative, PD-L1-positive disease (CPS ≥ 1)
 - ECOG PS 0-1
- (n=763)



Stratification

- Region; locally advanced or metastatic disease; 5FU or capecitabine

PRIMARY ENDPOINTS

- OS, PFS

*Cisplatin 80 mg/m² q3w + 5FU 800 mg/m²/day for 5 days q3w (cisplatin may be capped at 6 cycles per country guidelines) or capecitabine bid D1-14 q3w

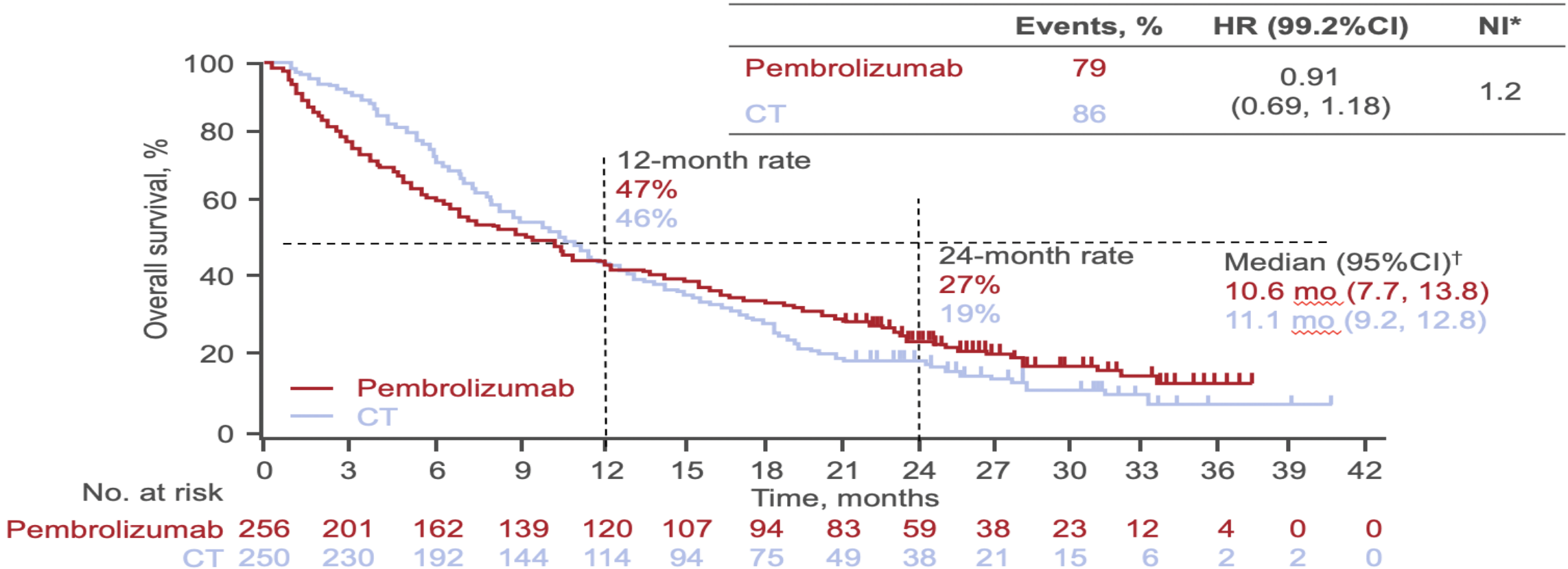
SECONDARY ENDPOINTS

- ORR, safety

LBA4007: 진행성 위암 혹은 식도암을 위한 화학 요법 이 있거나 없는 펌브로리추맙 : 3상 키노트-062 연구 - 타버네로 등

주요 결과

OS (CPS ≥1) for pembrolizumab vs. CT



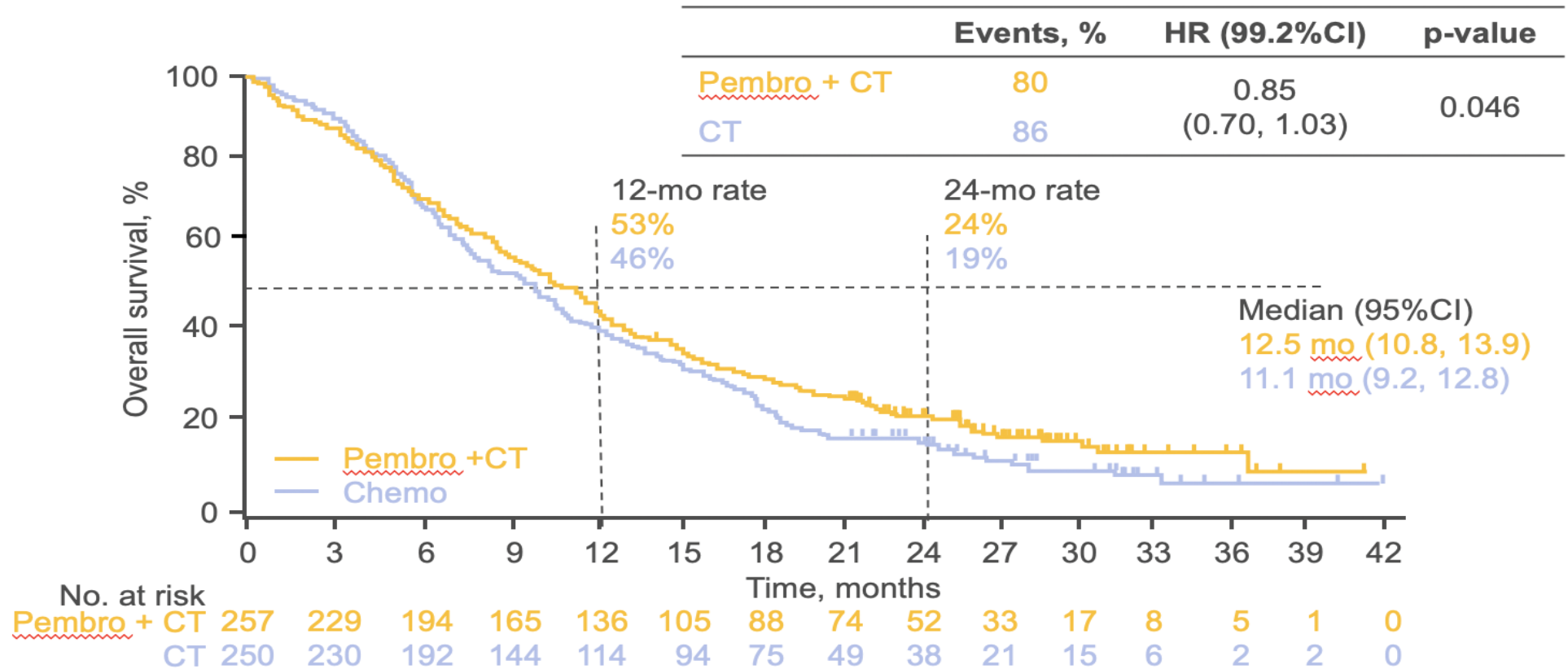
*Non-inferiority margin; [†]HR 0.91 (95%CI 0.74, 1.10)

Tabernero J, et al. J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr LBA4007

LBA4007: 진행성 위암 혹은 식도암을 위한 화학 요법 이 있거나 없는 펌브로리추맙 : 3상 키노트-062 연구 - 타버네로 등

주요 결과

OS (CPS ≥1) for pembrolizumab + CT vs. CT



LBA4007: 진행성 위암 혹은 식도암을 위한 화학 요법 이 있거나 없는 펌브로리추맙 : 3상 키노트-062 연구 - 타버네로 등

주요 결과

Outcomes	CPS ≥1			CPS ≥10		
	<u>Pembro</u>	<u>Pembro + CT</u>	CT	<u>Pembro</u>	<u>Pembro + CT</u>	CT
OS						
Events	79	80	86	66	76	83
HR (95%CI) vs. CT	0.91 (0.69, 1.18)	0.85 (0.70, 1.03)	-	0.69 (0.49, 0.97)	0.85 (0.62, 1.17)	-
<u>mOS, mo</u> (95%CI)	10.6 (7.7, 13.8)	12.5 (10.8, 13.9)	11.1 (9.2, 12.8)	17.4 (9.1, 23.1)	12.3 (9.5, 14.8)	10.8 (8.5, 13.8)
PFS						
Events	88	83	89	80	79	89
HR (95%CI) vs. CT	1.66 (1.37, 2.01)	0.84 (0.70, 1.02)*	-	1.10 (0.79, 1.51)	0.73 (0.53, 1.00)	-
<u>mPFS, mo</u> (95%CI)	2.0 (1.5, 2.8)	6.9 (5.7, 7.3)	6.4 (5.7, 7.0)	2.9 (1.6, 5.4)	5.7 (5.5, 8.2)	6.1 (5.3, 6.9)
ORR, %	14.8	48.6	37.2	25.0	52.5	37.8
<u>DoR, mo</u> (range)	13.7 (1.4+–33.6+)	6.8 (1.4+–34.7+)	6.8 (1.4+–30.4+)	19.3 (1.4+–33.6+)	8.3 (1.6+–34.7+)	37.8 (1.5+–30.4+)

*p=0.039

Tabernero J, et al. J Clin Oncol 2019;37(suppl):abstr LBA4007

LBA4007: 진행성 위암 혹은 식도암을 위한 화학 요법 이 있거나 없는 펌브로리추맙 : 3상 키노트-062 연구 - 타버네로 등

주요 결과

TRAEs (CPS ≥1), %	Pembrolizumab (n=254)	Pembrolizumab + CT (n=250)	CT (n=244)
Any	54	94	92
Grade 3–4	16	71	68
Led to discontinuation	4	27	18
Led to death	1*	2†	1‡
Immune-mediated events and infusion reactions	21	24	8

결론

- 진행성 위암이나 식도암이고 CPS 가 1이상인 환자들에서, 일차 라인 펌브로리추맙 이나 화학 요법 을 받은 사람에서 생존율 높게 보임. CPS 가 10이상인 환자들에서는 약한 생존율 향상만 보임.
- 펌브로리추맙 과 화학 요법 같이 하면 화학 요법 만 하는 것 보다 혜택.

*Pneumonitis, malignant neoplasm progression, pericardial effusion (n=1 each); †febrile neutropenia, myocardial ischaemia, colitis, sepsis, malignant progression; ‡multiple organ failure, pneumonitis, pulmonary embolism (n=1 each)

[Tabernero J, et al. J Clin Oncol 2019;37\(suppl\):abstr LBA4007](#)

62: 일차 라인 허투 양성이며 전이성 식도 아데노카시노마 에 펌브로리추맙, 트라추맙, 카피기타빈, 옥사리플라틴 : 잔지기안 등

연구 목적

- 허투 양성이며 전이성 식도 아데노카시노마 에 펌브로리추맙에 화학 요법과 트라추맙 의 안전성과 효과를 알기

Key patient inclusion criteria

- Stage IV esophagogastric adenocarcinoma
- HER2 IHC 3+ or IHC 2+/ FISH >2.0 irrespective of PD-L1 status
- Treatment naive
(n=37)

Pembrolizumab
200 mg iv +
trastuzumab
8 mg/kg
1 cycle

Pembrolizumab 200 mg +
trastuzumab 6 mg/kg + CAPOX
(oxaliplatin 130 mg/m² q3w +
capecitabine 850 mg/m² D1–14)
(n=24)

PRIMARY ENDPOINT

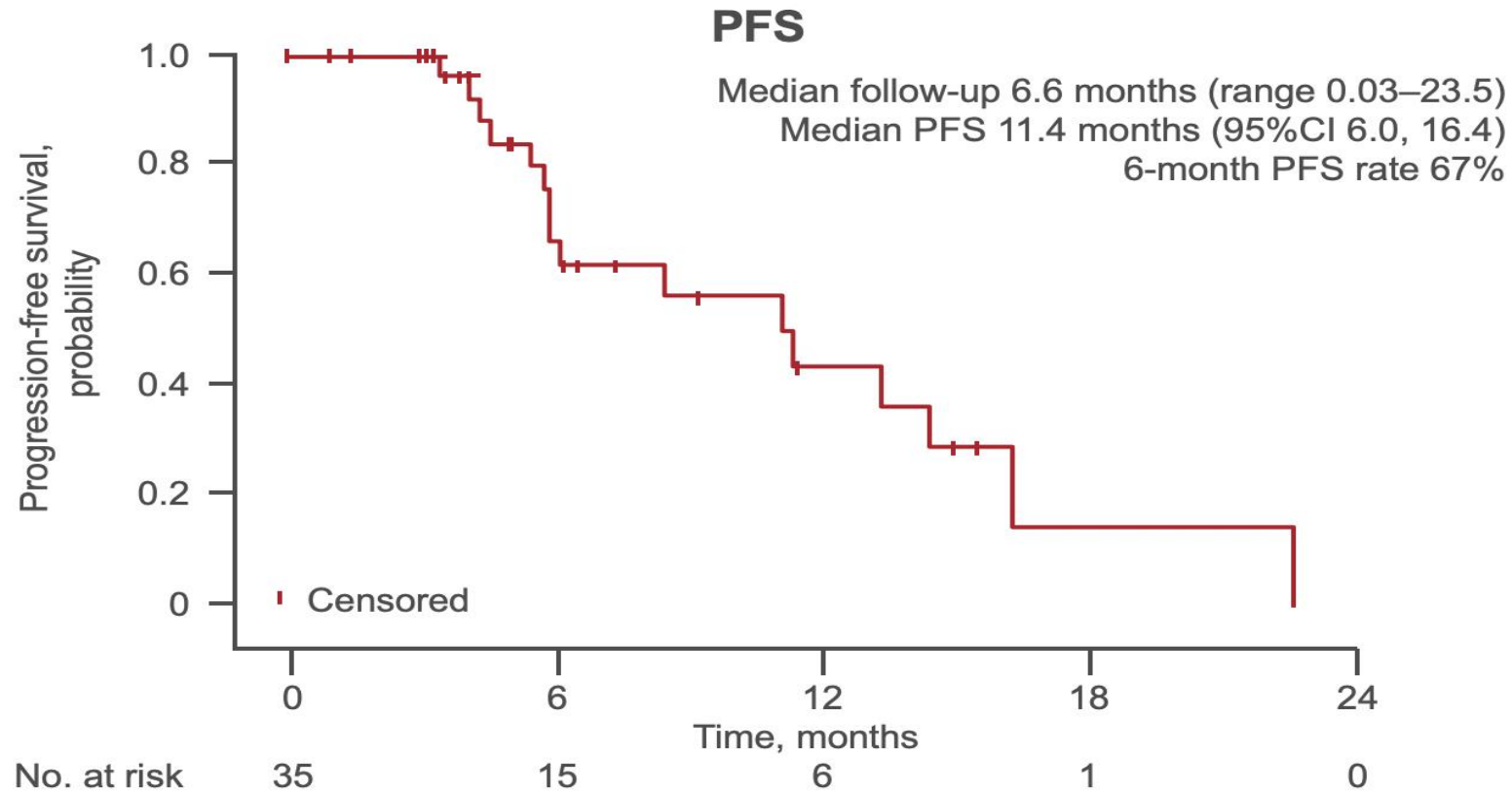
- 6-month PFS

SECONDARY ENDPOINTS

- OS, ORR, DCR, safety, biomarker analysis

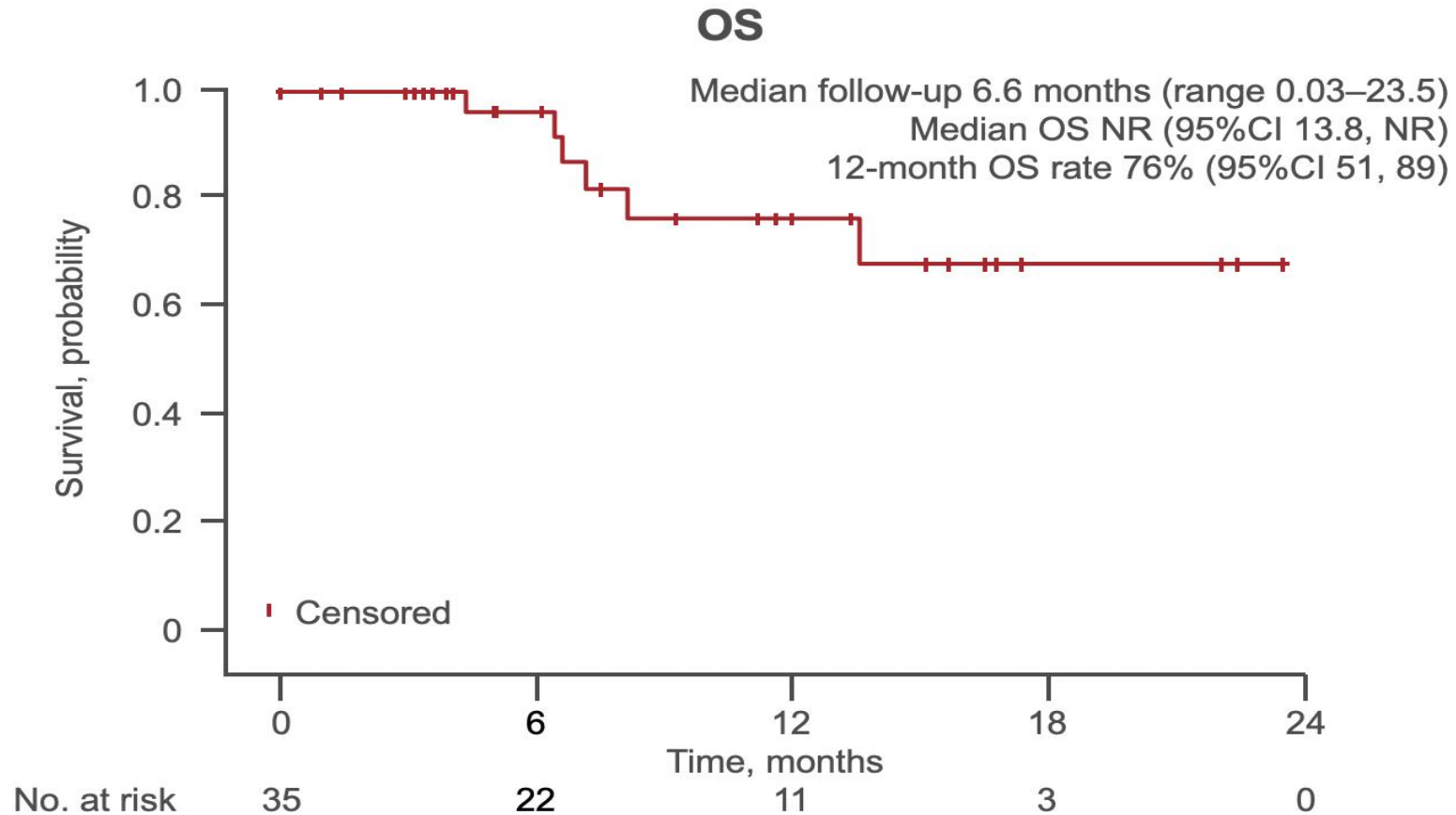
62: 일차 라인 허투 양성이며 전이성 식도 아데노카시노마 에 펌브로리추맙, 트라추맙, 카피기타빈, 옥사리플라틴 : 잔지기안 등

주요 결과



62: 일차 라인 허투 양성이며 전이성 식도 아데노카시노마 에 펌브로리추맙, 트라추맙, 카피기타빈, 옥사리플라틴 : 잔지기안 등

주요 결과



62: 일차 라인 허투 양성이며 전이성 식도 아데노카시노마 에 펌브로리추맙, 트라추맙, 카피기타빈, 옥사리플라틴 : 잔지기안 등

주요 결과

TRAEs occurring in $\geq 10\%$, n (%)	Grade 3	Grade 4
ALT/AST increased	1 (3)	
Anemia	2 (6)	
Diarrhea	1 (3)	
Dry skin/maculopapular rash	1 (3)	
Lymphocyte count decreased	3 (9)	1 (3)
Mucositis oral	1 (3)	
Nausea	2 (6)	
Immune-related		
Colitis	1 (3)	0 (0)
Interstitial nephritis	0 (0)	2 (3)
AST/ALT elevation	4 (11)	1 (3)

결론

- 허투 양성 전이 식도암 환자들에서, 펌브로리추맙 + 트라추맙 + 카폭스 가 좋은 반응을 보이고 대체적으로 잘 견딤.
- 3상 연구 (키노트-811) 이 진행 중

66: MSI-GC-01: 4개의 무작위 임상 시험에서 MSI 와 위암의 개인 환자 데이터 메타 분석 - 피어트란토티오 등

연구 목적

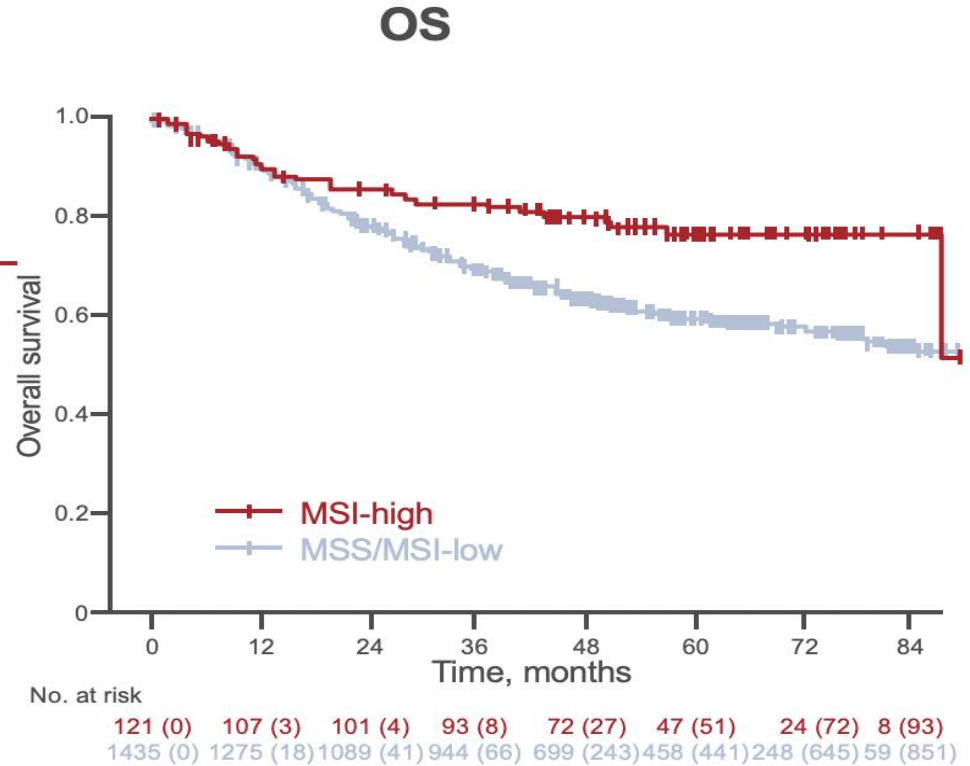
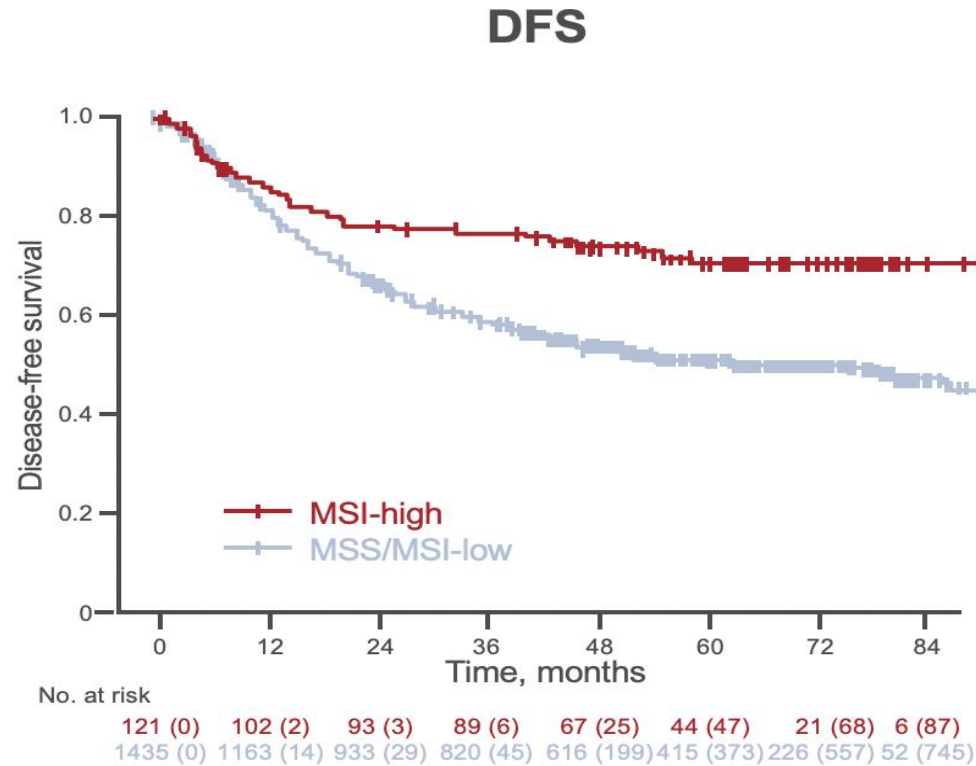
- 위암 환자에서 MSI 의 예후 와 예측성 영향 분석

방법

- 4개의 임상 시험 (메직, 클래식, 아티스트, 이타카-에스)에서 1522명의 절제 가능한 위암을 가진 환자 데이터를 모음
- 다음 데이터를 모음: 환자 특성 (나이, 성별, 인종), 일차 지역 (위 대 접합), 조직형 (위장 대 다른), 병기 (7차 TMN), 받은 치료 (여러 요법 대 수술 만) 그리고 MSI
- 일차 그리고 다차 변이 분석을 질병 없는 생존율과 전반적 생존율로 함
- 받은 치료에 따른 MSI 예측 역할을 전체 그리고 수술만 한 2차 임상 시험에서 분석해 봄.

66: MSI-GC-01: 4개의 무작위 임상 시험에서 MSI 와 위암의 개인 환자 데이터 메타 분석 - 피어트란토티오 등

주요 결과



66: MSI-GC-01: 4개의 무작위 임상 시험에서 MSI 와 위암의 개인 환자 데이터 메타 분석 - 피어트란토티오 등

결론

- 제거 가능 위암 환자인 경우, MSI 가 독립적인 예후 마커이고, 나중의 시험에서 분리 요소로 고려되어야 한다
- MSI 가 높은 위암 환자들에서, 재발의 위험에 따라 화학요법 없이 그리고/혹은 면역 체크 포인트 억제제 에 대해 더 많은 연구가 필요함.

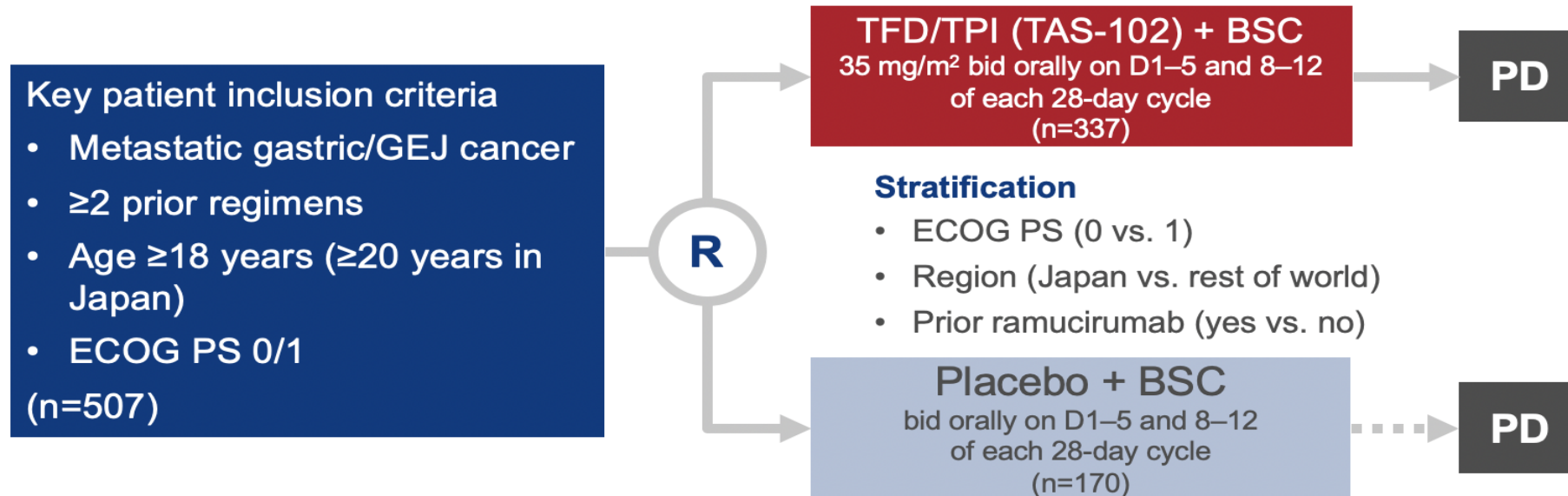
위암이나 식도암의 면역 요법 치료를 조합한 주요 임상 시험

- NCT03382600 위암에서 1 차 화학 요법으로서 티타늄 실리케이트 / 시스플라틴 또는 티타늄 실리케이트 / 옥살리플라틴과 조합한 펌브롤리 주맙의 안전성 및 효능을 평가하는 2상 시험.
- NCT03342937 위암에서 펌브롤리주맙, 옥살리플라틴 및 카페시타빈의 조합을 평가하는 2 상 시험.
- NCT03281369 국소 진행성 절제 불가능 또는 전이성 위암 또는 식도암 환자를 대상으로 한 복합 면역 요법 기반 치료의 I/II 상 연구 (8 개 치료군).
- NCT02689284 HER2 양성 위암에서 HER2에 대한 키메라 면역 글로불린 G 단일 클론 항체인 펌브롤리주맙과 마르게톡시맙의 조합을 평가하는 2 상 시험.

LBA25: TAGS: 3상, 무작위, TAS-102 대 위약 비교 이중 블라인드 연구, 재발된 전이 위암 - 아케나우 등

연구 목적

- 이미 많이 치료한 위식도암 환자에서 TFD/TPI 의 안전성과 효과를 알기



PRIMARY ENDPOINT

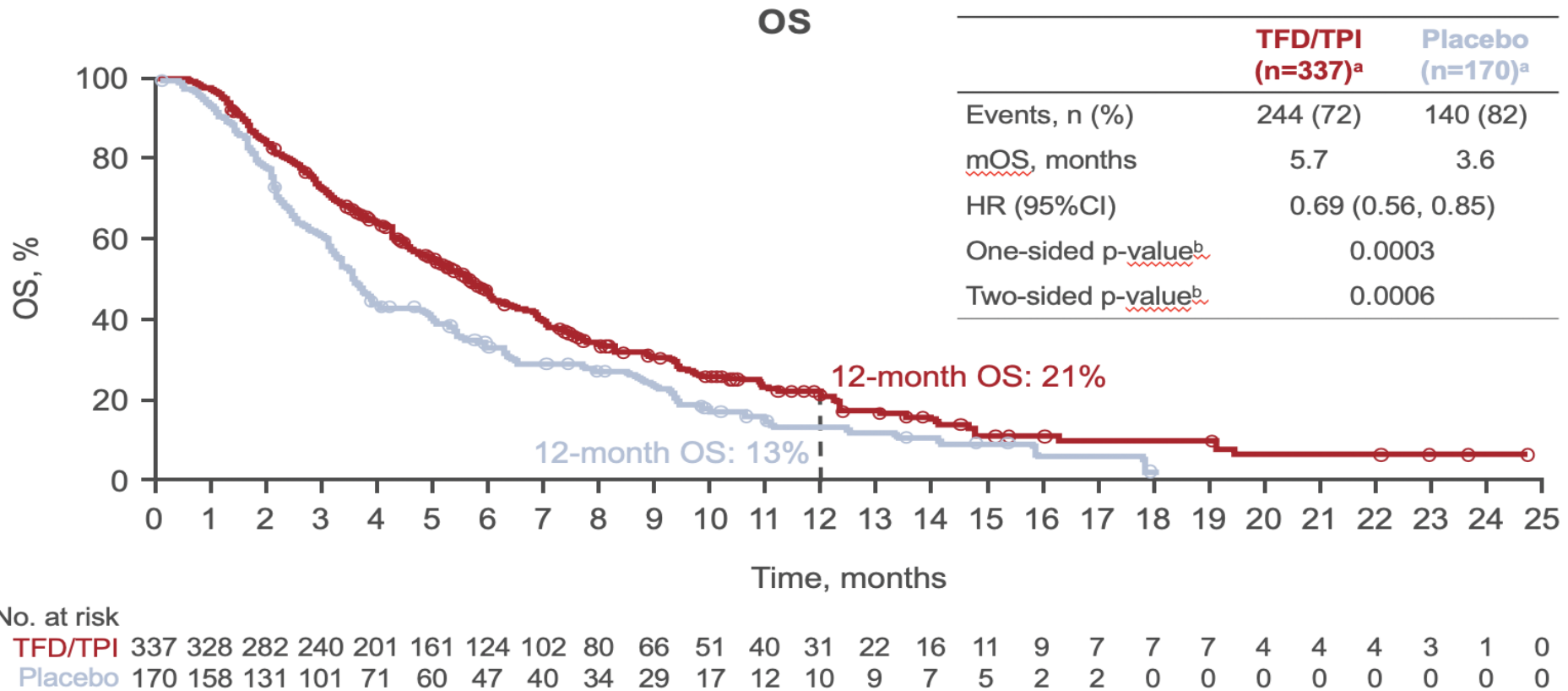
- OS

SECONDARY ENDPOINTS

- PFS, ORR, DCR, QoL, time to ECOG PS ≥ 2 , safety

LBA25: TAGS: 3상, 무작위, TAS-102 대 위약 비교 이중 블라인드 연구, 재발된 전이 위암 - 아캐나우 등

주요 결과

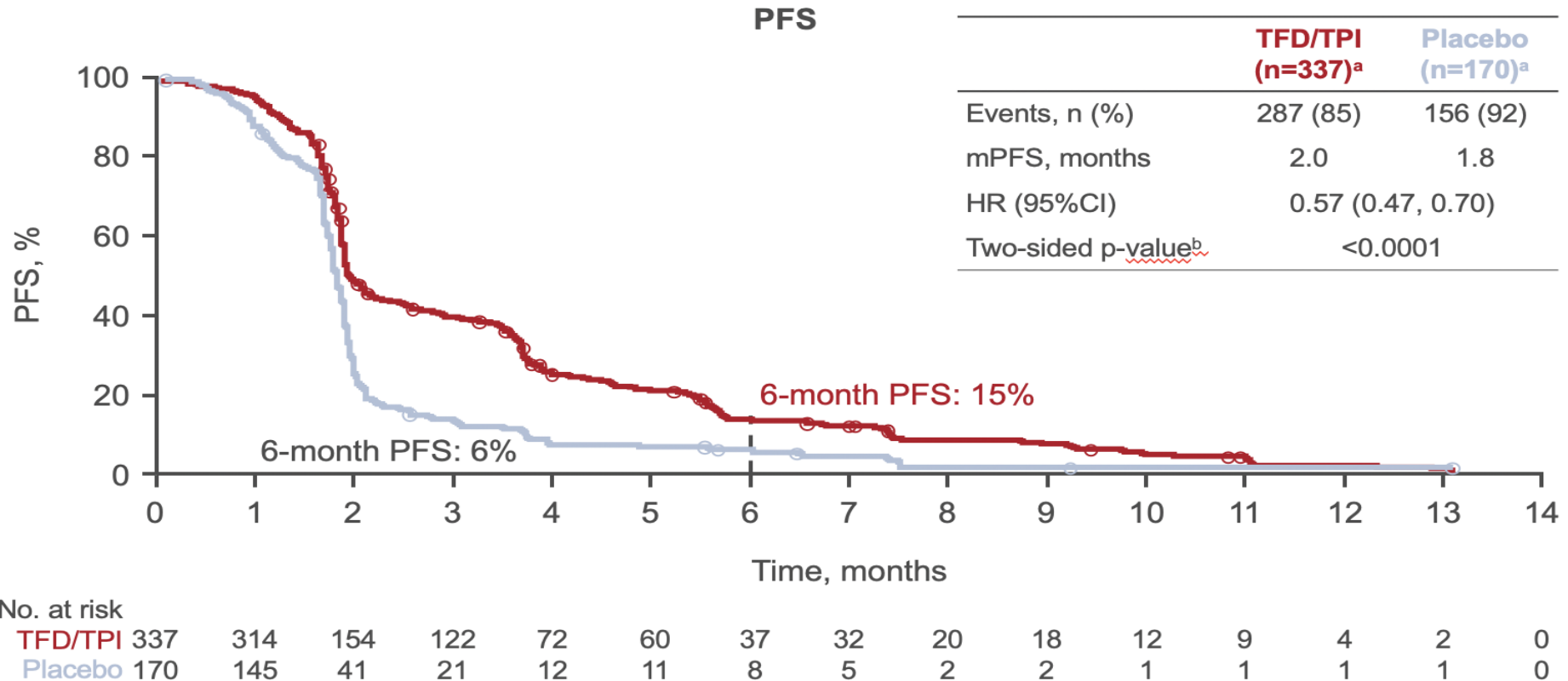


^aITT population; ^bstratified log-rank test

Arkenau H, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA25

LBA25: TAGS: 3상, 무작위, TAS-102 대 위약 비교 이중 블라인드 연구, 재발된 전이 위암 - 아캐나우 등

주요 결과



^aITT population; ^bstratified log-rank test

Arkenau H, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA25

LBA25: TAGS: 3상, 무작위, TAS-102 대 위약 비교 이중 블라인드 연구, 재발된 전이 위암 – 아케나우 등

주요 결과

- TRAE은 위약그룹 (57%) 보다 TFD/TPI (81%) (57%)에서 더 흔함 . 왜냐면 3기 이상의 TRAE 에서 53% 그리고 13% 였음
- TFD/TPI 있는 환자의 10% 이상에서 일어나는 3이상의 부작용은 호중구 감소증 (34%) 과 빈혈증 (19%) 임.

결론

- 심한 전치료가 있었던 위암이나 식도암 환자인 경우, TFD/TPI 이 효과적인 새 치료 옵션으로 생각됨
- 위약에 비교해 TFD/TPI 는 의학적으로 의미있고 통계적으로 중요한 생존율과 DCR 이 향상되고 EXOG PS 악화 위험을 낮춤.
- TFD/TPI 의 안전성 프로파일은 메니지할 정도였고 전의 발견과 비슷함

결론

- 식도암은 치료 혁신과 후기 시스템적 요법 환자를 위한 새로운 옵션 측면에서 새 시대에 직면.
- MSI-H 종양 (5 %)은 인상적인 ORR (53 %)에서 알 수 있듯이 면역 요법, 특히 펌브롤리주맙의 강력한 혜택 있음
- MSI 및 EBV 양성 종양 (5 %)은 풍부한 면역 침투를 가지고 있어서, ICI에 더 잘 반응함.

결론 (계속)

- 펌브롤리주맙 치료 효과는 CPS가 10 이상 (19 %) 인 PD-L1 양성 종양에서 더 큰 것으로 보입니다.
- HER2가 위암 소집합의 드라이브로 밝혀짐에 따라 HER2 표적 항체 트라스투주맙이 쓰이게 되고 따라서 HER2 양성 종양 환자의 결과가 개선되었습니다.
- 다른 약제 (트라스투주맙, 베바시주맙, 라파티닙 및 화학 요법) 와 면역 요법의 조합은 면역 반응과 함께 시너지 효과를 가질 수 있습니다.