KSMO KOREAN SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY 대한종양내과학회

제 2회 항암치료의 날
대한종양내과학회 기자간담회

항암치료의 최신 경향 소개

- 일시: 2018년 11월 21일 (수) 11:00
- 장소: 쉐라톤 서울 팔래스 강남 호텔 3F 체리룸

발표1. 유방암의 최신 치료요법

이대목동병원 혈액종양내과

이경은 교수

1. 호르몬수용체양성, HER2음성 전이성/재발성 유방암

- 유방암의 75%에서 호르몬 수용체를 발현함
- 그렇기에 호르몬 치료는 병기에 상관없이 주요 치료 옵션이 됨
- 최근 전이성 호르몬수용체양성, HER2음성 전이성/재발성 유방암에서 새로운 약제 개발이 이루어졌음
- CDK4/6 억제제 3가지
  - **팔보시클립(Palbociclib),** 상품명: 입랜스(Ibrance), PALOMA 연구
  - **리보시클립(Ribociclib),** 상품명: 키스칼리(Kisqali), MONALEESA 연구
  - **아베마시클립(Abemaciclib),** 상품명: 베르제니오(Verzenio), MONARCH 연구

Finn R, et al. NEJM. 2016;375(20):1925–1936, Hortobagyi G, et al. NEJM. 2016;375(18):1738–1748, Goetz et al. 2017 J Clin Oncol 35:3638-3646.

새로운 약제에 의한 무진행생존기간의 연장

Trial	Date	타목시펜	아로마타제 억제제	아로마타제 억제제 +풀베스트란트	풀베스트란트	CDK4/6 억제제
타목시펜 vs. 레트로졸	2001	6.0	9.4	-		
타목시펜 vs. 엑서메스텐	2008	5.8	9.9	-		
아나스트로졸 vs 아나스트로졸+풀베스트란트	2012	-	13.5	15.0		
아나스트로졸 vs 아나스트로졸+풀베스트란트	2012	-	10.2	10.8		
아나스트로졸 vs. 풀베스트란트	2016	-	13.8	-	16.6	
(PALOMA 2) 레트로졸 vs. 팔보시클립 + 레트로졸	2016		14.5			24.8
(MONALEESA 2) 레트로졸 vs. 리보시클립 + 레트로졸	2017		16.0			25.3
(MONARCH 3) 아로마타제억제제 vs. 아베마시클립 + 아로마타제억제제	2017		14.7			NR
Range		6–8	8–13	10–15	16.6	24~25

Finn R, et al. NEJM. 2016;375(20):1925–1936, Hortobagyi G, et al. NEJM. 2016;375(18):1738–1748, Goetz et al. 2017 J Clin Oncol 35:3638-3646.

폐경 후 호르몬수용체양성, HER2음성 전이성/재발성 유방암

- 전이성유방암에서 첫 번째로 호르몬 치료(내분비요법)을 CDK4/6 억제제와 아로마타제 억제제의 병합요법으로 시행했을 때 무진행 생존기간이 10년 전 수준인 10개월 정도에서 현재 2년 정도까지 연장됨
  - PALOMA-2 연구, MONALEESA-2 연구, MONARCH 3 연구
- 1차 약제로서 뿐 아니라, 1차 약제 치료 후 진행하고 나서 2차 약제로 풀베스트란트와 함께 CDK4/6 억제제를 써도 무진행 생존기간의 연장을 확인할 수 있었음
  - PALOMA-3 연구, MONALEESA-3 연구, MONARCH 2 연구

Finn R, et al. NEJM. 2016;375(20):1925–1936, Hortobagyi G, et al. NEJM. 2016;375(18):1738–1748, Goetz et al. 2017 J Clin Oncol 35:3638-3646.

폐경 전 호르몬수용체양성, HER2음성 전이성/재발성 유방암

- 우리나라에는 상대적으로 서양보다 폐경 전 여성 유방암 환자가 흔함

- **MONALEESA-7** 임상시험, 672명의 환자. 아시안계 30%
  - 국내 연구자도 많이 참여함
  - 폐경 전/주폐경기 여성에서 호르몬요법의 1차 치료로 **리보시클립** +아로마타제억제제(또는 타목시펜)+고서렐린 vs. 아로마타제억제제(또는 타목시펜)+고서렐린의 비교 연구임
  - 폐경 후 여성에서와 마찬가지로 무진행생존기간을 연장시킴 (23.8개월 vs. 13.0개월, HR 0.553, p<0.005)

무진행 생존기간	리보시클립 +아로마타제억제제 (또는 타목시펜) 335명	아로마타제억제제(또는 타목시펜) 337명
중앙 무진행생존기간	23.8 개월	13.0 개월
Hazard ratio (95% CI)	0.553 (0.441–0.694)	
One-sided p value	0.0000000983	

Lancet Oncol 2018; 19: 904–15

2. BRCA 배선돌연변이양성 유방암

- BRCA1 과 BRCA2 유전자는 DNA 손상 복구 과정, 특히 상동 재조합에 중요한 역할을 담당하는 암 억제 유전자임
- BRCA 배선돌연변이(Germline Mutation)에 의한 유방암은 5~10%
- BRCA 배선돌연변이 전이성 유방암에서의 새로운 약제 개발
  - 올라파립(Olaparib, 상품명 린파자), OlympiAD 연구
    - 전이성유방암에 대해 화학요법을 2회 이하로 받은 환자군을 대상으로 올라파립 단독요법과 의사선택 단일화학요법을 비교한 3상 임상시험
    - 올라파립군의 무진행생존기간이 우월함(7.0개월 vs. 4.2개월, HR 0.58)하였고, 독성도 경미했음
  - 탈라조파립(Talazoparib), EMBRACA 연구
    - 무진행생존기간 8.6개월 vs. 5.6개월, HR 0.54

N Engl J Med 2017; 377:523-533

발표2. 폐암의 최신 치료요법

- 절제불가능한 Ⅳ기 비소세포 폐암 환자에서 1차 요법으로
  '면역 관문 억제제' 와 '백금화학물 근간 항암화학요법 '의 복합 요법

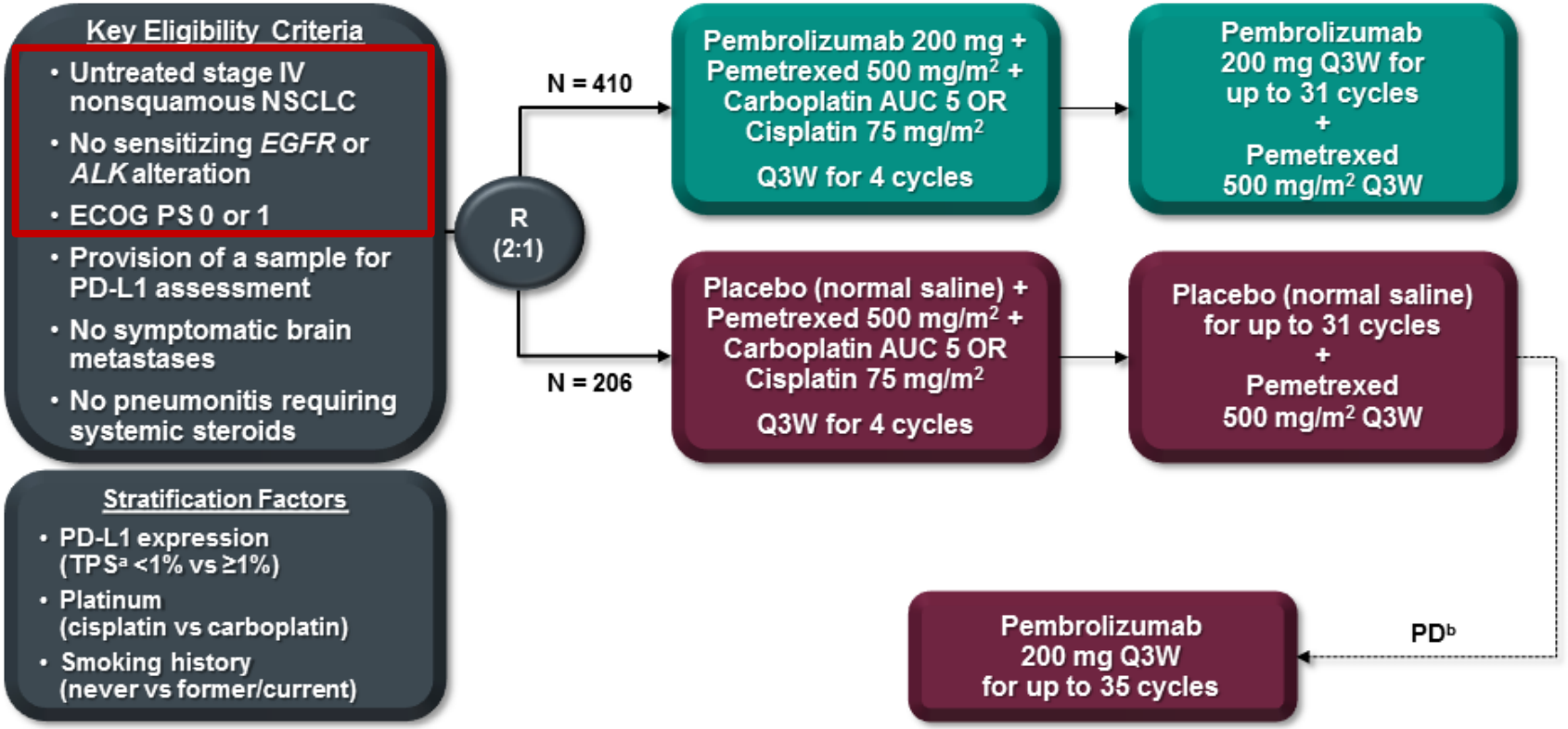
경상대병원 혈액종양내과

이경원 교수

폐암의 최신 치료

Gandhi KN189
AACR 2018

KEYNOTE-189 Study Design (NCT02578680)

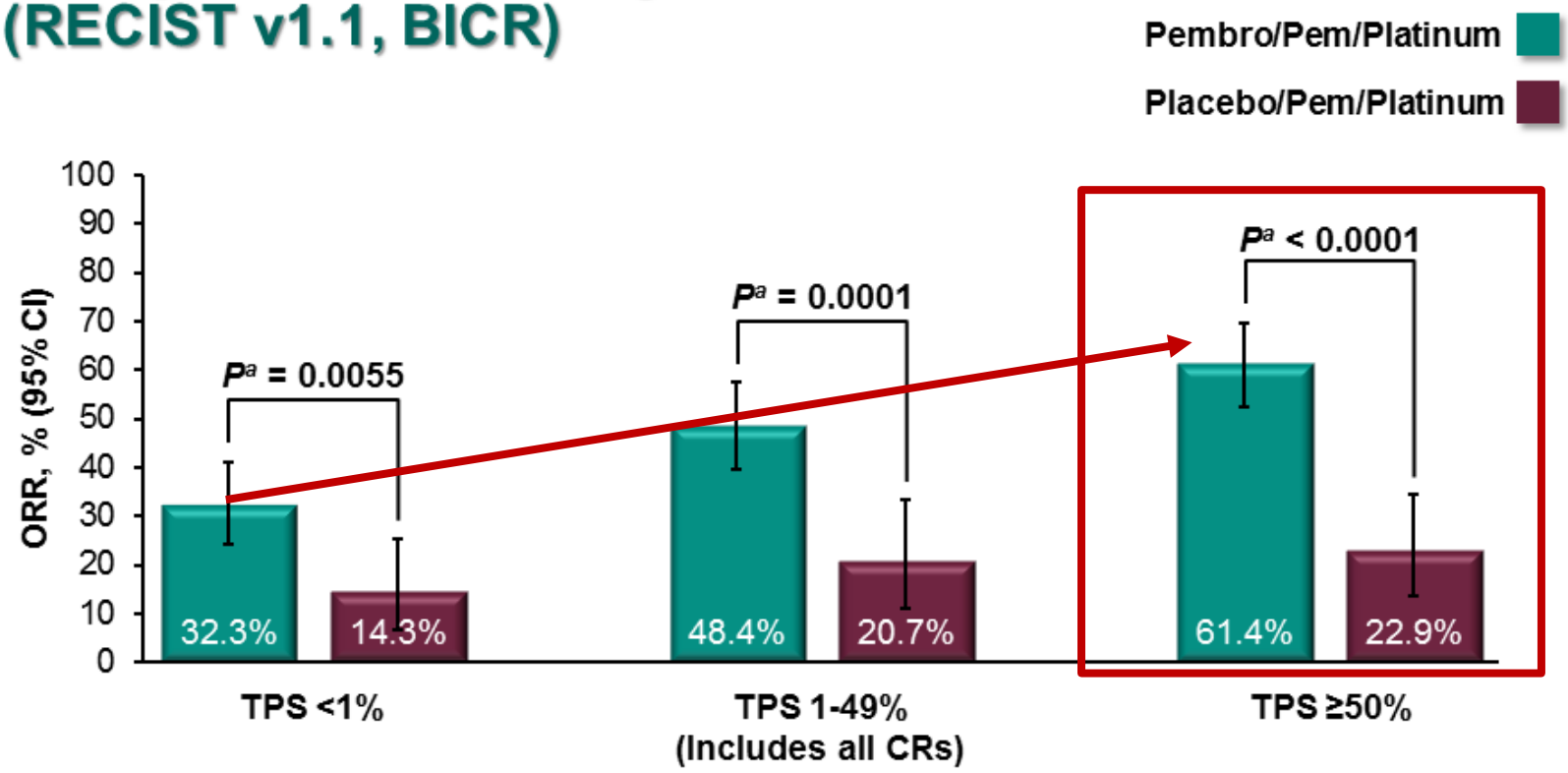


[a]Percentage of tumor cells with membranous PD-L1 staining assessed using the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay. [b]Patients could crossover during the induction or maintenance phases. To be eligible for crossover, PD must have been verified by blinded, independent central radiologic review and all safety criteria had to be met.

폐암의 최신 치료

Gandhi KN189
AACR 2018

Response Rate by PD-L1 TPS
(RECIST v1.1, BICR)

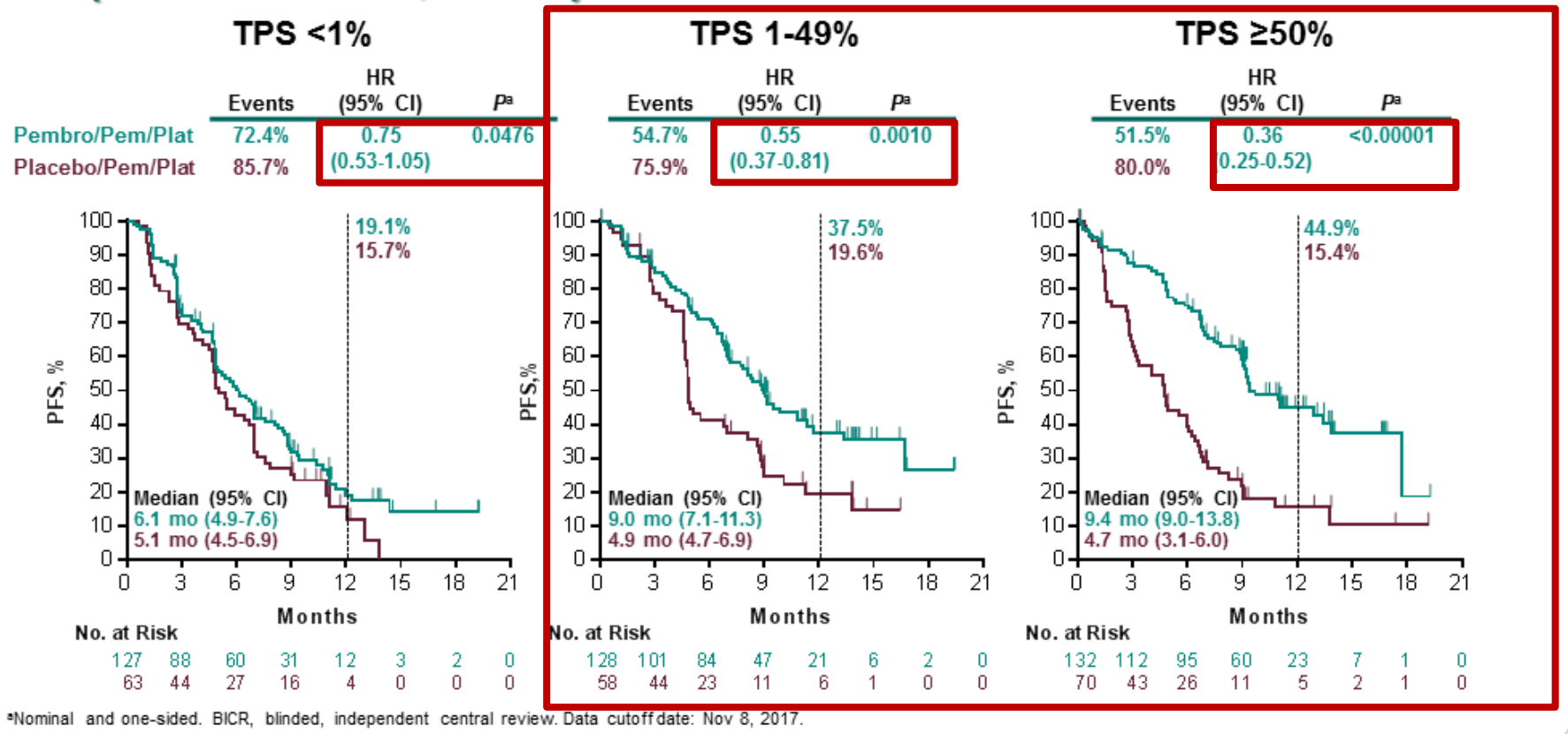


[a]Nominal and one-sided.
BICR, blinded, independent central review. Data cutoff date: Nov 8, 2017.

폐암의 최신 치료

Progression-Free Survival by PD-L1 TPS (RECIST v1.1, BICR)

Gandhi KN189
AACR 2018

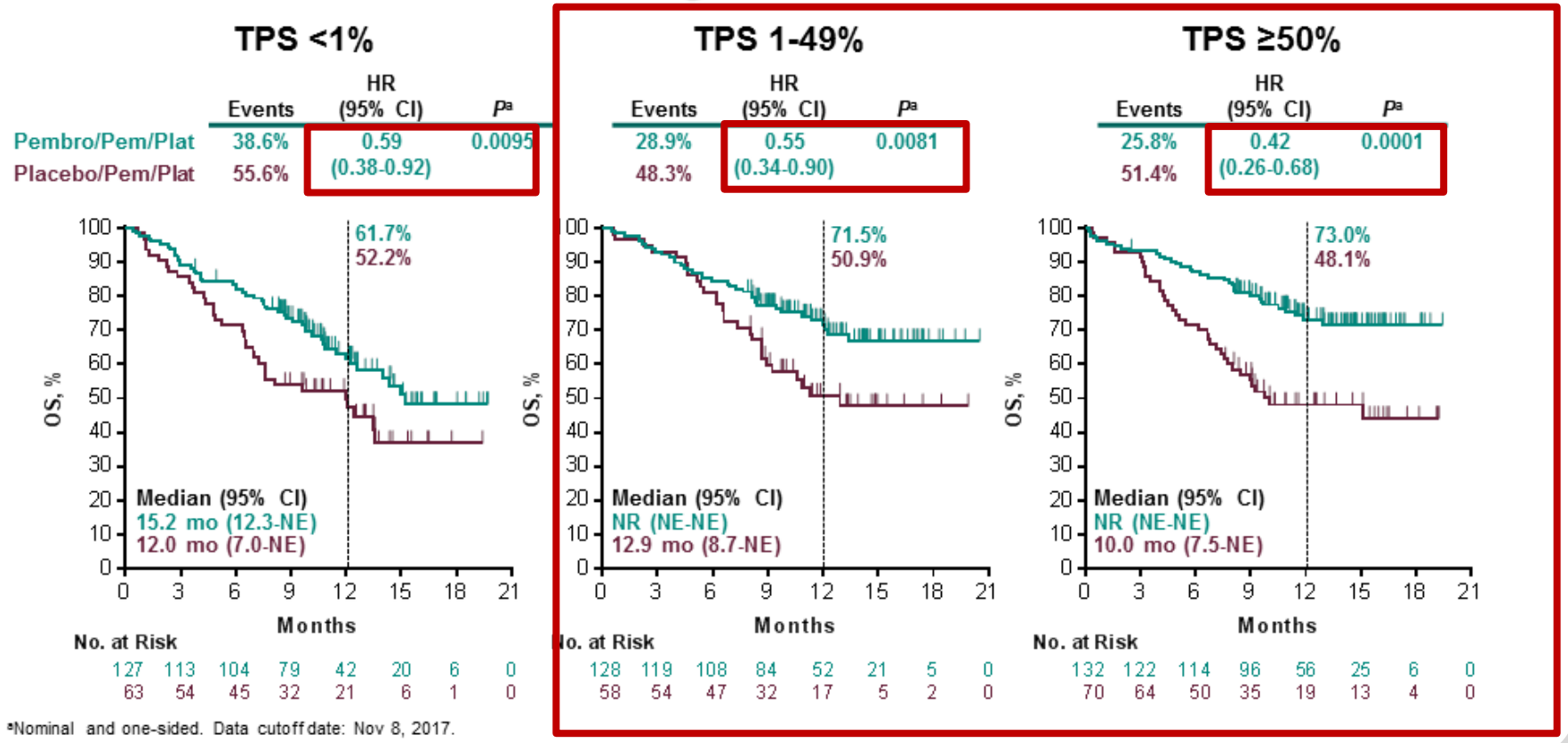


[a]Nominal and one-sided. BICR, blinded, independent central review. Data cutoff date: Nov 8, 2017.

폐암의 최신 치료

Gandhi KN189
AACR 2018

Overall Survival by PD-L1 TPS



[a]Nominal and one-sided. Data cutoff date: Nov 8, 2017.

폐암의 최신 치료

Comparison of response rate (CR+PR)

Concurent Immuno+Chemo vs. Chemo vs. Monotherapy

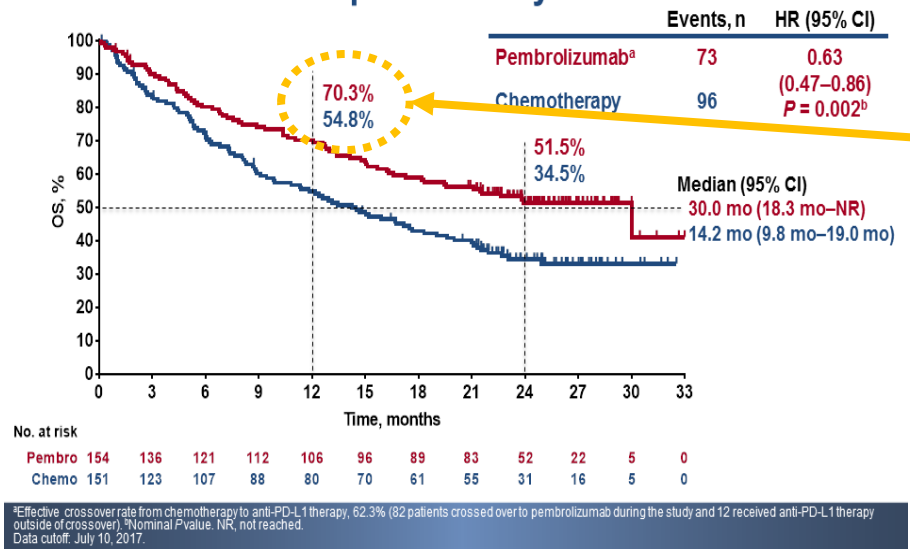
KN-189			
PD-L1 status	**< 1%**	**1-49%**	**≥ 50%**
Combo	32.3%	48.4%	**61.4%**
Chemo alone	14.3%	20.7%	22.9%
KN-042			
PD-L1 status	**≥ 1%**	**≥ 20%**	**≥ 50%**
Mono	27.3%	33.4%	**39.5%**
Chemo alone	26.5%	28.9%	32.0%
KN-024			
PD-L1 status			**≥ 50%**
Mono			**45.5%**
Chemo alone			27.8%

폐암의 최신 치료

KNT024

Brahmer WCLC 2017

Overall Survival: Updated Analysis

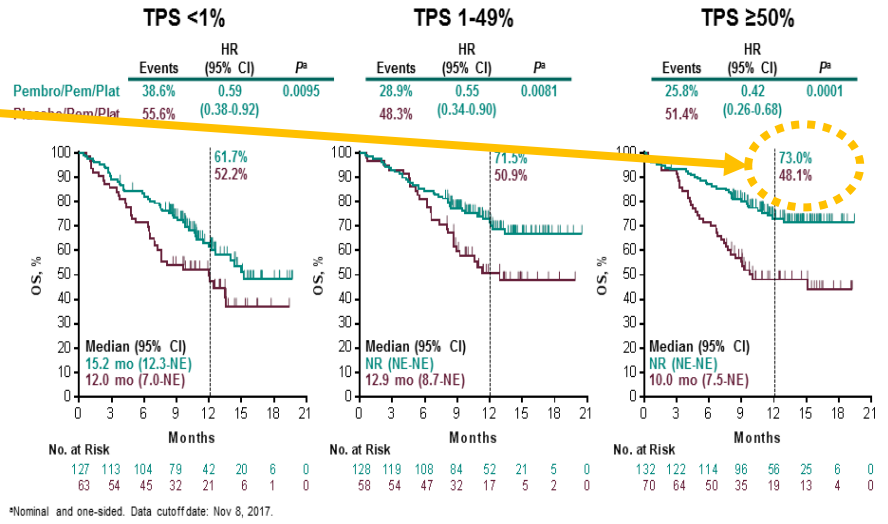


[a]Effective crossover rate from chemotherapy to anti-PD-L1 therapy, 62.3% (82 patients crossed over to pembrolizumab during the study and 12 received anti-PD-L1 therapy outside of crossover). [b]Nominal *P* value. NR, not reached.
Data cutoff: July 10, 2017.

KNT189

Gandhi KN189
AACR 2018

Overall Survival by PD-L1 TPS



[a]Nominal and one-sided. Data cutoff date: Nov 8, 2017.

IMpower150: Overall Survival Analysis of a Randomized Phase III Study of Atezolizumab + Chemotherapy ± Bevacizumab vs Chemotherapy + Bevacizumab in 1L Nonsquamous NSCLC

Mark A. Socinski,[1] Robert Jotte,[2] Federico Cappuzzo,[3] Francisco Orlandi,[4] Daniil Stroyakovskiy,[5] Naoyuki Nogami,[6] Delvys Rodríguez-Abreu,[7] Denis Moro-Sibilot,[8] Christian A. Thomas,[9] Fabrice Barlesi,[10] Gene Finley,[11] Claudia Kelsch,[12] Anthony Lee,[12] Shelley Coleman,[12] Yijing Shen,[12] Marcin Kowanetz,[12] Ariel Lopez-Chavez,[12] Alan Sandler,[12] Martin Reck[13]

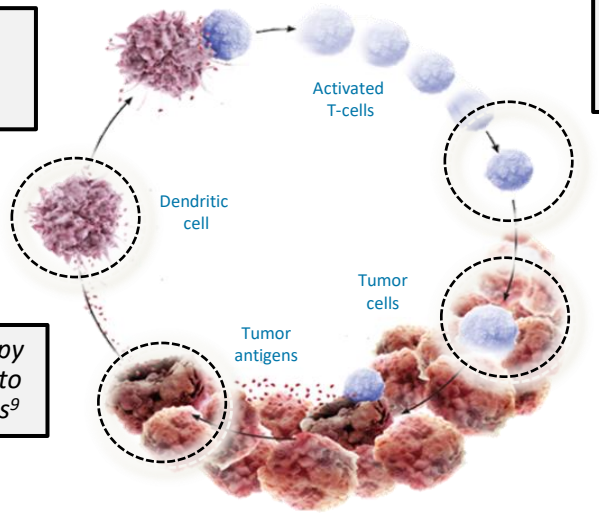
[1]Florida Hospital Cancer Institute, Orlando, FL; [2]Rocky Mountain Cancer Centers, Denver, CO and US Oncology, Houston, TX; [3]Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna, Ravenna, Italy; [4]Instituto Nacional del Torax, Santiago, Chile; [5]Moscow City Oncology Hospital, Moscow, Russia; [6]National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Matsuyama, Japan; [7]Complejo Hospitalario Univesitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain; [8]Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble Alpes, Grenoble, France; [9]New England Cancer Specialists, Scarborough, ME; [10]Aix Marseille University, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, France; [11]Allegheny Health Network Cancer Institute, Pittsburgh, PA; [12]Genentech, Inc., South San Francisco, CA; [13]Lung Clinic Grosshansdorf, Airway Research Center North, German Center of Lung Research, Grosshansdorf, Germany

폐암의 최신 치료

Rationale for the Combination of Atezolizumab + Bevacizumab + Chemotherapy

- In addition to its known anti-angiogenic effects[1], bevacizumab's inhibition of VEGF has immune modulatory effects[2]

Inhibition of VEGF can promote T-cell priming and activation via dendritic cell maturation[2-4]



Normalization of the tumor vasculature through VEGF inhibition increases T-cell tumor infiltration[2,5-8]

Tumor cell killing by chemotherapy may expose the immune system to high levels of cancer cell antigens[9]

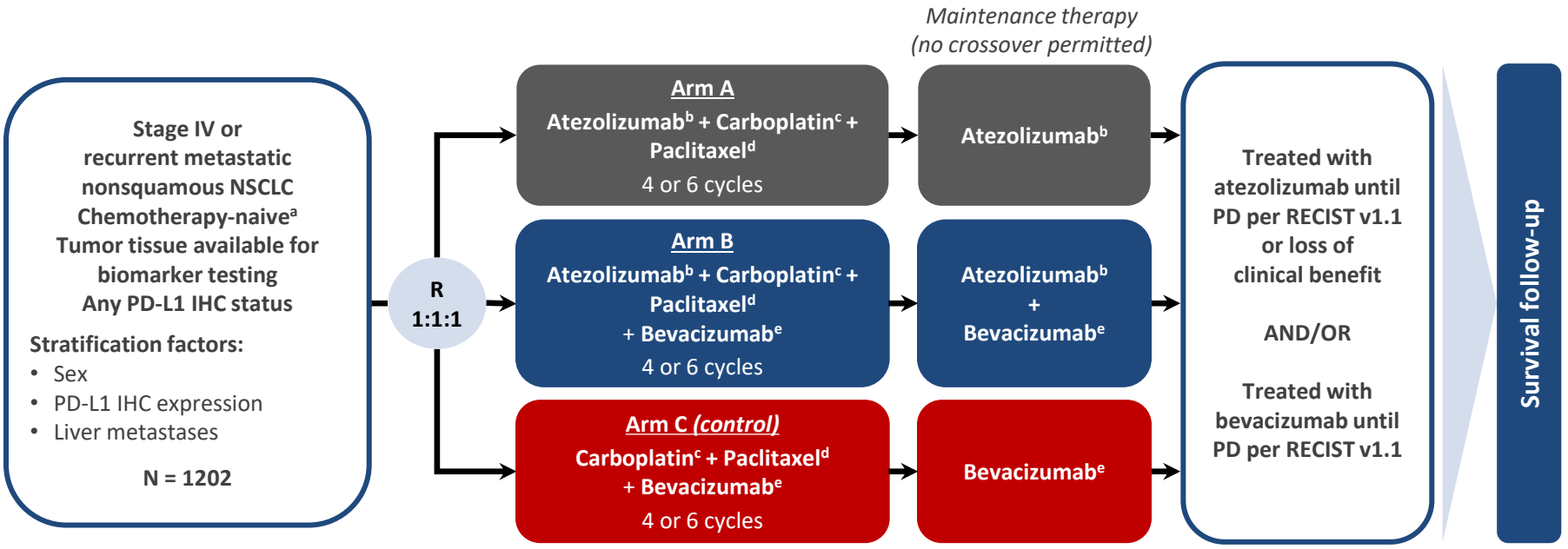
VEGF blockade can establish an immune-permissive tumor microenvironment by decreasing myeloid-derived suppressor cell and regulatory T cell populations[2,8,10-13]

- Atezolizumab's T-cell mediated cancer cell killing may be enhanced through bevacizumab's reversal of VEGF-mediated immunosuppression

1. Ferrara N, et al. *Nat Rev Drug Discov*, 2004. 2. Hegde PS, et al. *Semin Cancer Biol*. 2017 . 3. Gabrilovich DI, et al. *Nat Med*, 1996. 4. Oyama T, et al. *J Immunol*, 1998. 5. Goel S, et al. *Physiol Rev*, 2011. 6. Motz GT, et al. *Nat Med*, 2014. 7. Hodi FS, et al. *Cancer Immunol Res*, 2014. 8. Wallin JJ, et al. *Nat Commun*, 2016. 9. Zitvogel L, et al. *Immunity*, 2013. 10. Gabrilovich DI, Nagaraj S. *Nat Rev Immunol*, 2009. 11. Roland CL, et al. *PLoS One*, 2009. 12. Facciabene A, et al. *Nature*, 2011. 13. Voron T, et al. *J Exp Med*, 2015. Figure adapted from Chen DS, Mellman I. *Immunity*, 2013.

폐암의 최신 치료

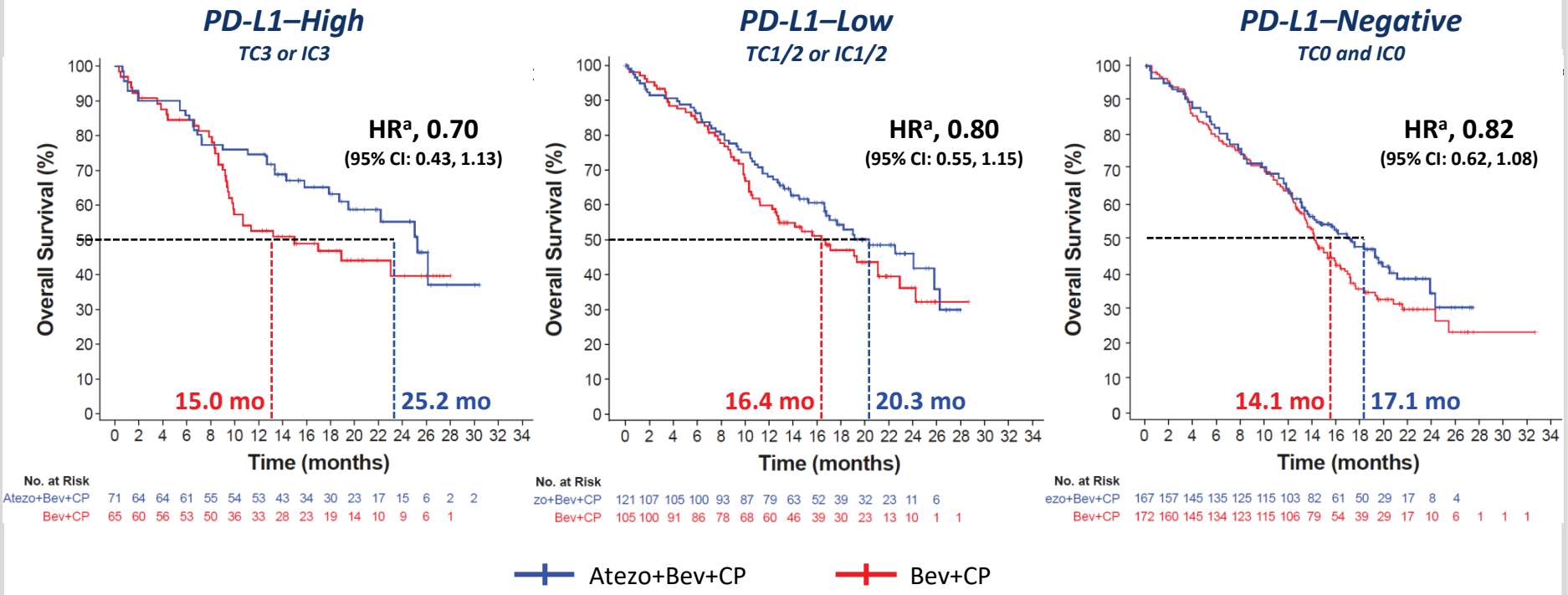
IMpower150 Study Design



[a] Patients with a sensitizing *EGFR* mutation or *ALK* translocation must have disease progression or intolerance of treatment with one or more approved targeted therapies.
[b] Atezolizumab: 1200 mg IV q3w. [c] Carboplatin: AUC 6 IV q3w. [d] Paclitaxel: 200 mg/m^2 IV q3w. [e] Bevacizumab: 15 mg/kg IV q3w.

폐암의 최신 치료

Survival Benefit Was Observed Across All PD-L1 Subgroups in the ITT-WT (Arm B vs Arm C)



[a] Unstratified HR.
Data cutoff: January 22, 2018

Summary

절제 불가능한 4기 비소세포폐암 환자들에게 면역 관문 억제제+ 백금 근간 항암화학요법의 병용요법이라는 새로운 표준 치료가 제시됨

- 절제 불가능한 4기 비소세포 폐암에서 1차 요법으로 표준 백금 근간 항암화학요법(Platinum Based Chemotherapy)과 비교해 **면역 관문 억제제인 펨브롤리주맙(Pembrolizumab)과 백금화학물 근간의 병용요법**을 시행할 경우 통계적으로 **유의하게 우월한 임상 결과**(반응률, 무질병 진행 생존 및 전체 생존) **나타냄** (Keynote 189, keynote 407)

- 비편평세포암종 및 편평세포암종 모두에서 1차 요법으로 **면역 관문 억제제인 펨브롤리주맙 (Pembrolizumab)과 백금화학물 근간의 병용요법**이 백금 근간 항암화학요법 단독과 비교하여 **우월함을 증명함**

- 면역조직검사를 통한 PD-L1 점수가 증가할 수록 절대적인 생존 이득(Absolute Survival Benefit)이 증가했으며, **독성면에서는** 면역 관문 억제제인 펨브롤리주맙(Pembrolizumab)과 백금화학물 근간의 **병용요법과** 백금 근간 항암화학요법 **단독요법 간에 유의한 차이 보이지 않음**

Summary

절제 불가능한 4기 비편평 비소세포폐암 환자들에게 PD-L1 발현률에 상관없이 면역 관문 억제제 병용요법이라는 새로운 표준 치료가 제시됨

- 절제 불가능한 4기 비편평 비소세포 폐암에서 표준 1차 요법인, 신생혈관 억제제가 포함된 베바시주맙(Bevacizumab)+ 파클리탁셀(Paclitaxel)+카보플라틴(Carboplatin(BPC))과 비교하여 면역 관문 억제제인 아테롤리주맙(Atezolizumab)을 BPC요법에 추가했을때 통계적으로 유의하게 우월한 임상 결과(반응률, 무질병 진행 생존 및 전체 생존) 나타냄(IMPOWER 150)
- PD-L1 점수에 상관없이 복합요법군이 일관되게 임상적인 우월성을 보여주었음. 한편, PD-L1 점수 값이 증가할수록 일관되게 절대적인 생존 이득(Absolute Survival Benefit) 역시 증가함
- EGFR, ALK돌연변이 유무, 간 전이 유무와 상관없이 면역 관문 억제제인 아테롤리주맙 (Atezolizumab)을 BPC요법에 추가한 경우, BPC 단독군에 비해서 유의하게 우월한 임상 결과 나타냄

발표3. 간암 및 췌장암의 최신 치료요법

서울성모병원 종양내과

이명아 교수

Ⅰ. 간암

Lenvatinib (렌비마)

대상 환자

- 수술 불가능한 간세포암
- 이전에 전신치료 받은 적 없음
- BCLC stage B or C
- Child-Pugh A

무작위배정 1:1
(N=954)

Lenvatinib (렌비마)
8 mg or 12 mg
(n=478)

Sorafenib (넥사바)
400 mg PO BID
(n=476)

1차 목표

- 전체 생존기간

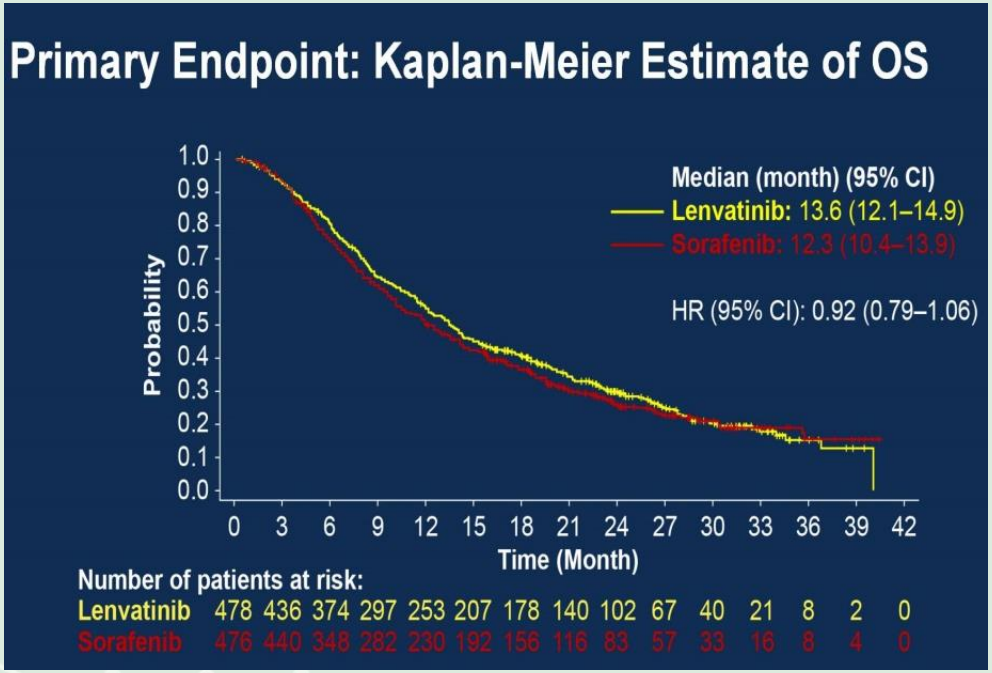
2차 목표

- 무진행생존기간
- 진행병변까지의 시간
- 전체 반응률
- 삶의 질 변화

Cheng et al, 2017 ASCO meeting

Lenvatinib (렌비마)

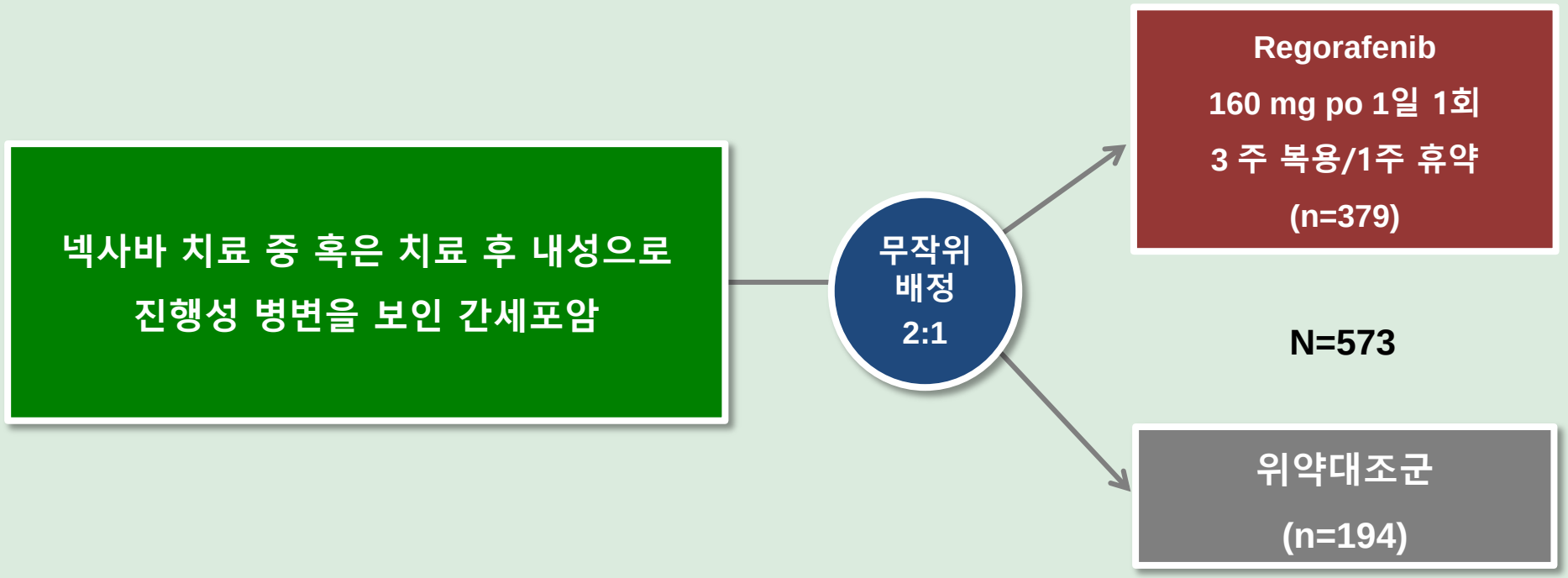
국소치료가 불가능한 간세포암의 1차 전신 치료제



	Lenvatinib	Sorafenib
전체 생존기간 중앙값	13.6 개월	12.3 개월
HR (95% CI)	0.92 (0.79-1.06) P=0.81	
무진행 생존기간 중앙값	**7.4 개월**	3.7 개월
HR (95% CI) P-value	0.66 (0.57−0.77) P<0.00001	
전체 반응률	**24.1%**	9.2%
Odds ratio (95% CI) P-value	3.13 (2.15-4.56) P<0.00001	
질병조절률	**75.5%**	60.5%

Cheng et al, 2017 ASCO meeting

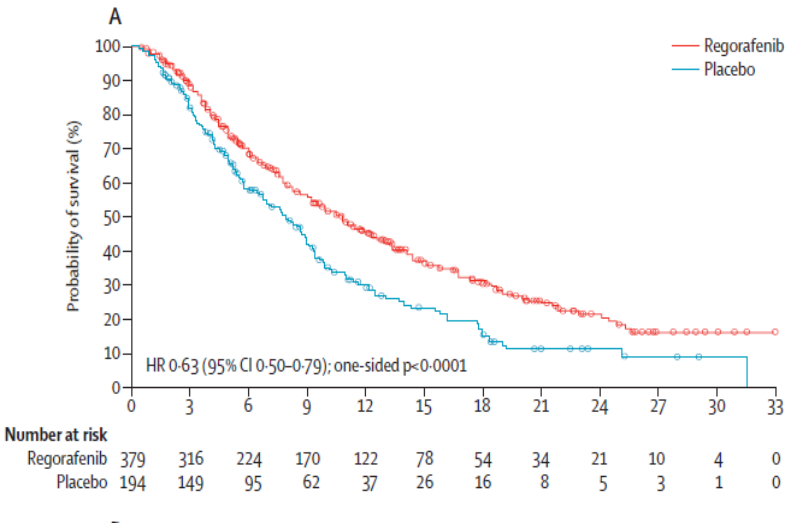
Regorafenib (스티바가)



북미, 남미, 유럽, 호주, 아시아 국가 21개국, 152개 센터

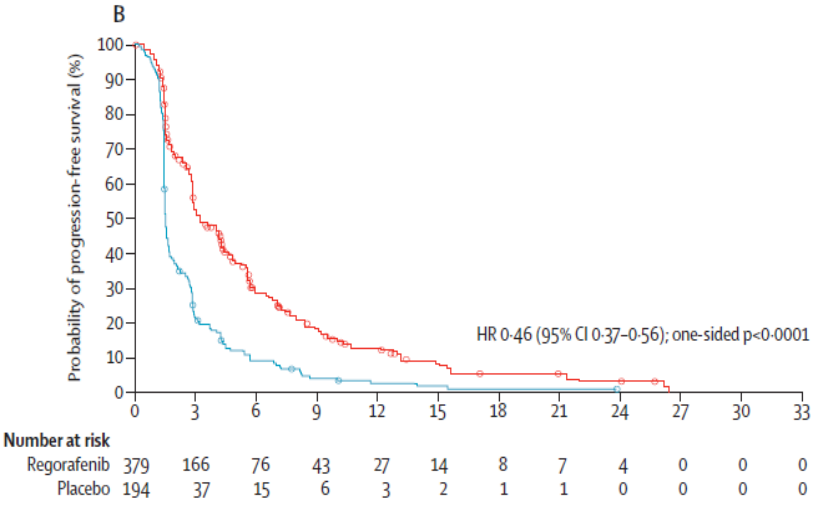
생존기간

전체 생존기간



10.6개월 VS. 7.8 개월

무진행생존기간

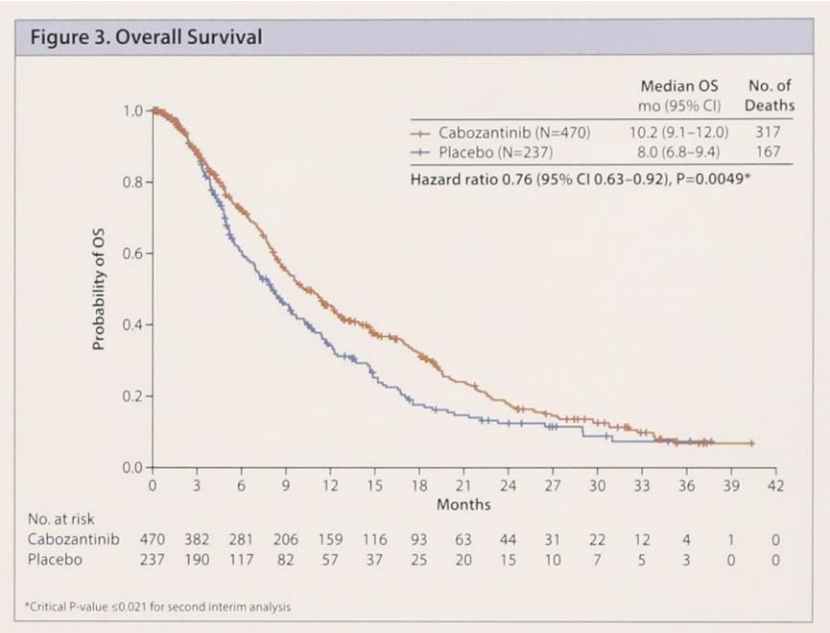


3.1개월 VS. 1.5 개월

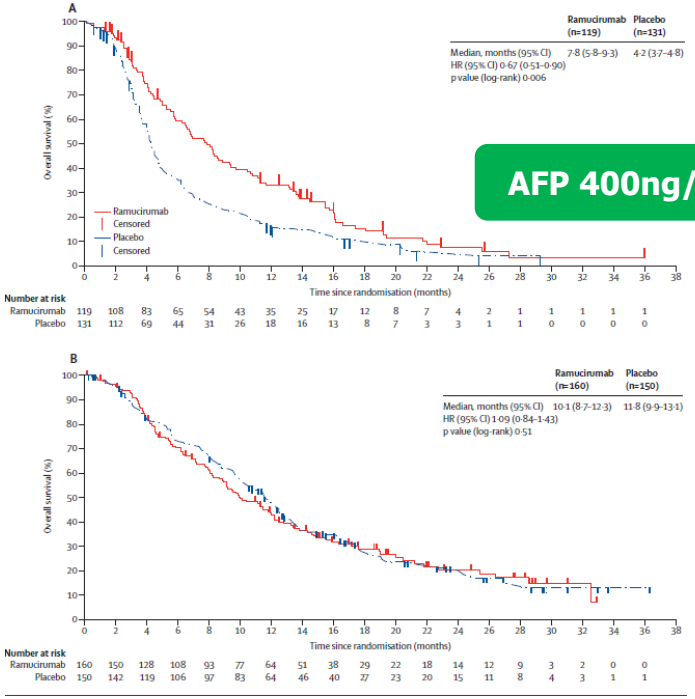
Bruix et al, Lancet, 2017

간암의 2차 치료제 후보

Cabozatinib



Ramucirumb (사이람자)

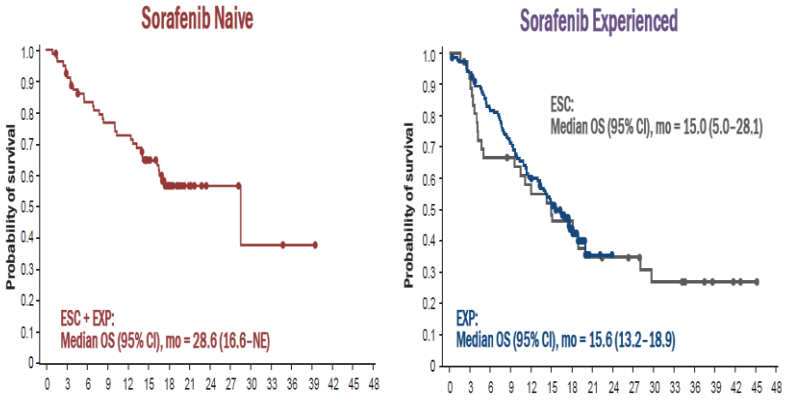


AFP 400ng/ml 이상

Abou-Alfa, N Engl J Med, 2018; Zhu et al, Lancet Oncol, 2015/2018 ASCO meeting

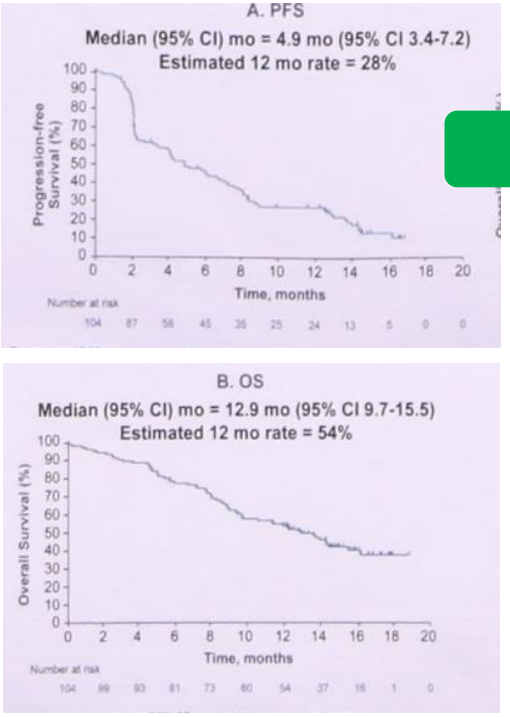
면역항암제

Nivolumab (옵디보)



2차 치료로 FDA 승인

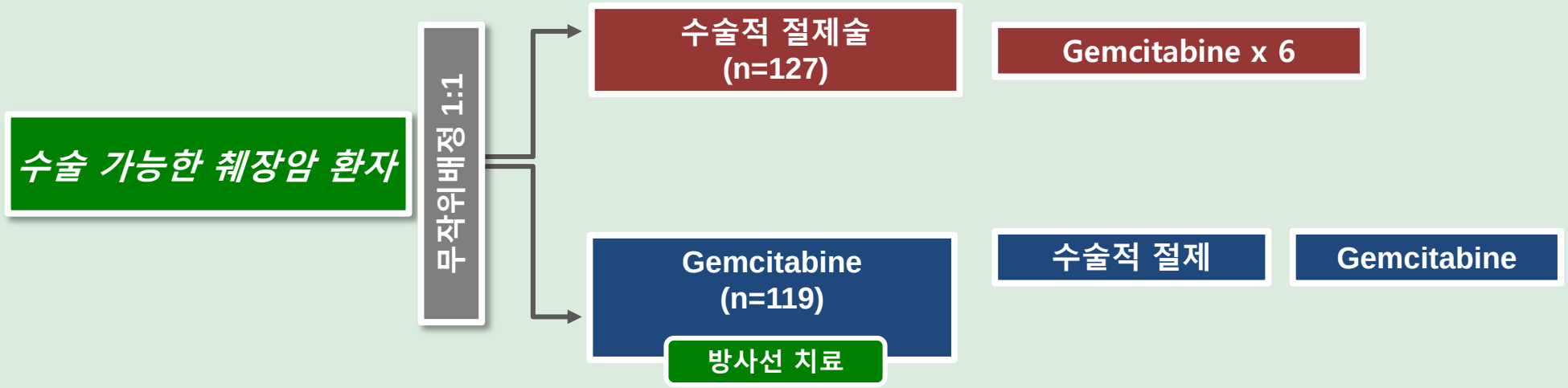
Pembrolizumab (키트루다)



비교 3상 연구 중

Ⅱ. 췌장암

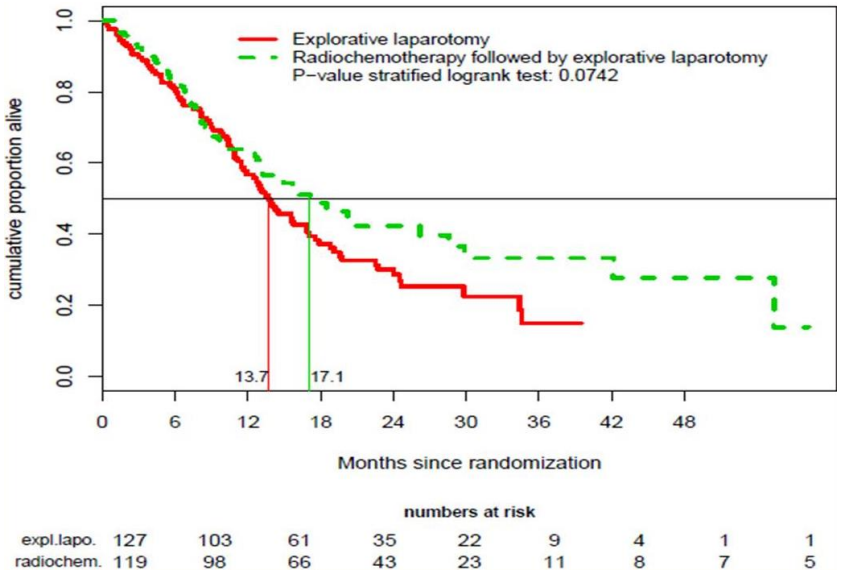
췌장암의 수술 전 선행화학요법



- 네덜란드 11개 센터 246명 환자

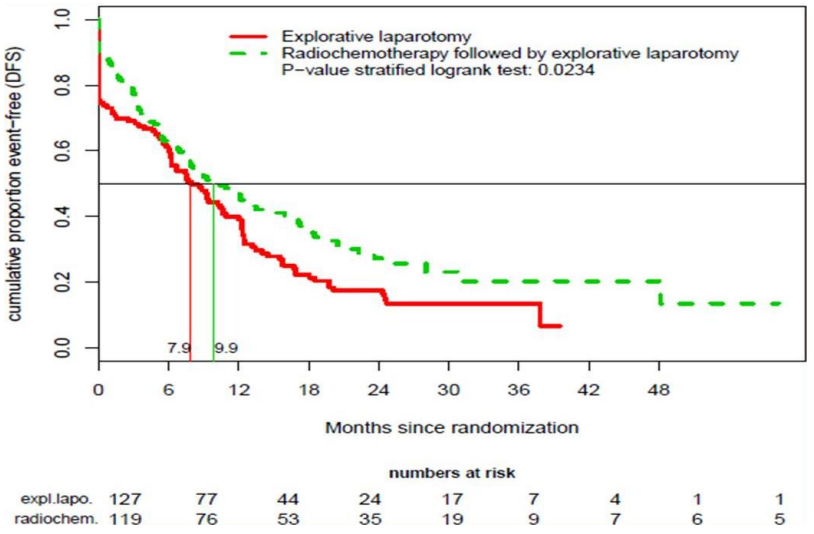
생존기간

전체 생존기간



13.7개월 VS. 17.1 개월

무병생존기간



7.9개월 VS. 9.9 개월

Versteijne al, 2018 ASCO meeting

췌장암의 수술 후 보조요법

대상 환자

- *수술로 절제한 췌장암 환자*
- *완전 절제*
  /절제 단면 미세 잔류암

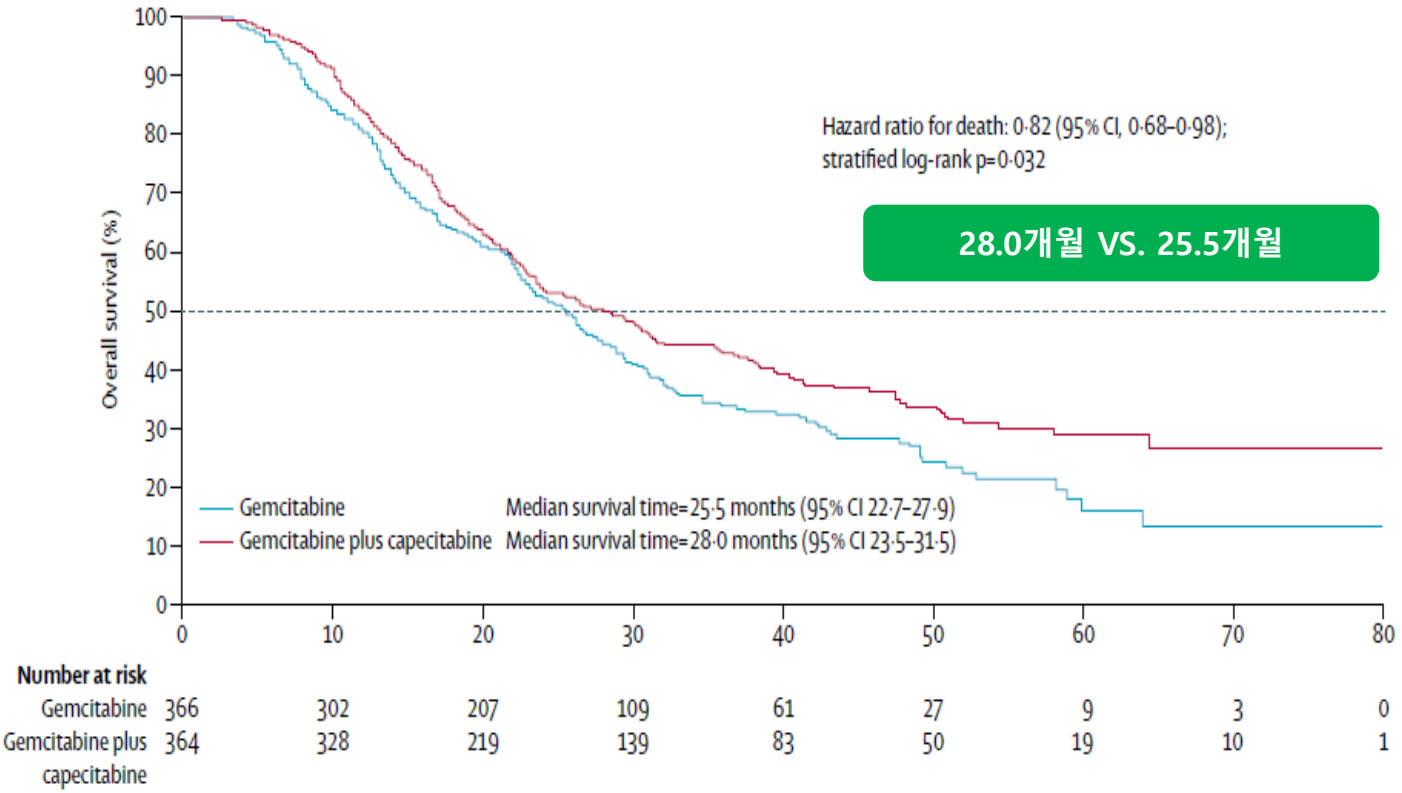
무작위배정 1:1

Gemcitabine/Capecitaibne
(n=365)

Gemcitabine
(n=367)

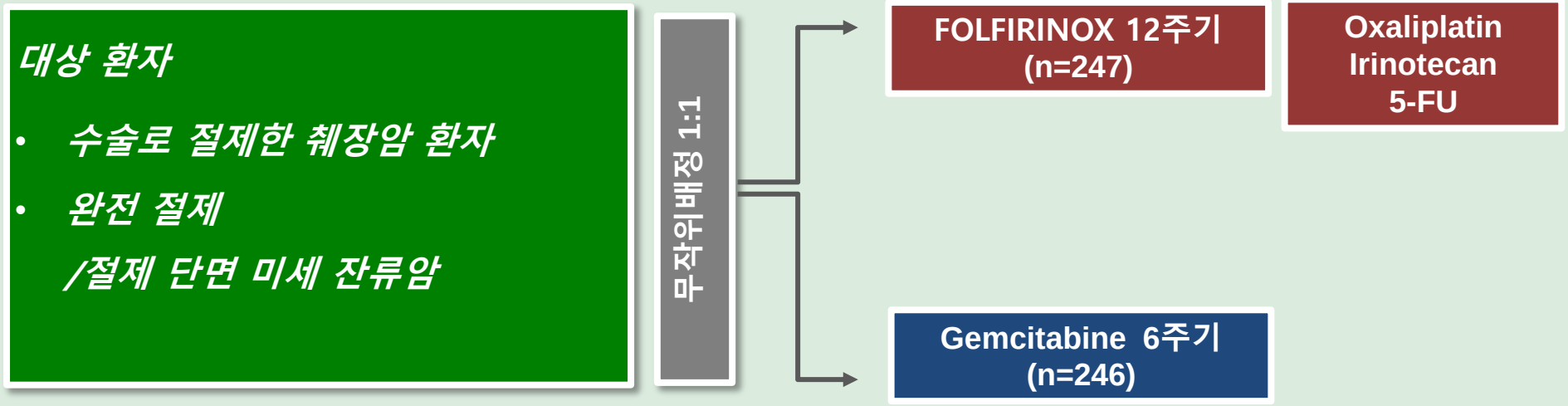
- 유럽 92개 센터 732명 환자
- 1차 목표
  - 전체 생존기간

전체 생존기간



Neoptolemos al, Lancet 2017

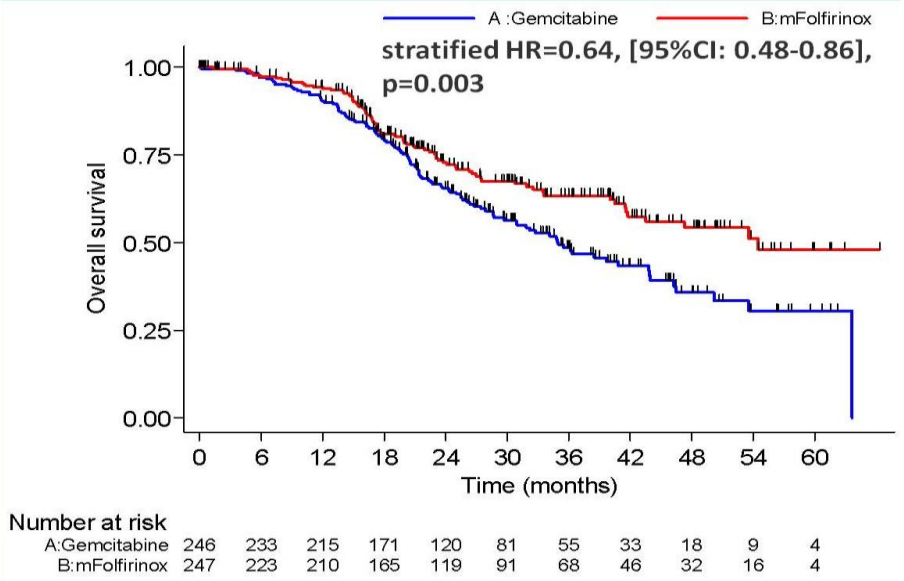
췌장암의 수술 후 보조요법



- 캐나다, 프랑스 77개 센터 493명 환자
- 2012년 4월-2016년 10월
- 1차 목표
  - ➢ 무병생존기간
- 2차 목표
  - ➢ 전체 생존기간, 독성, 무전이 생존기간

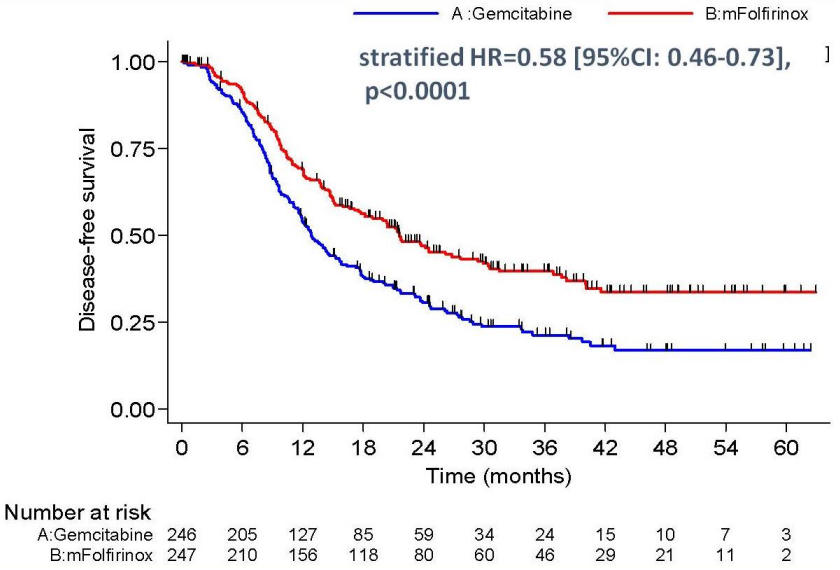
생존기간

전체 생존기간



54.4개월 VS. 35.0개월

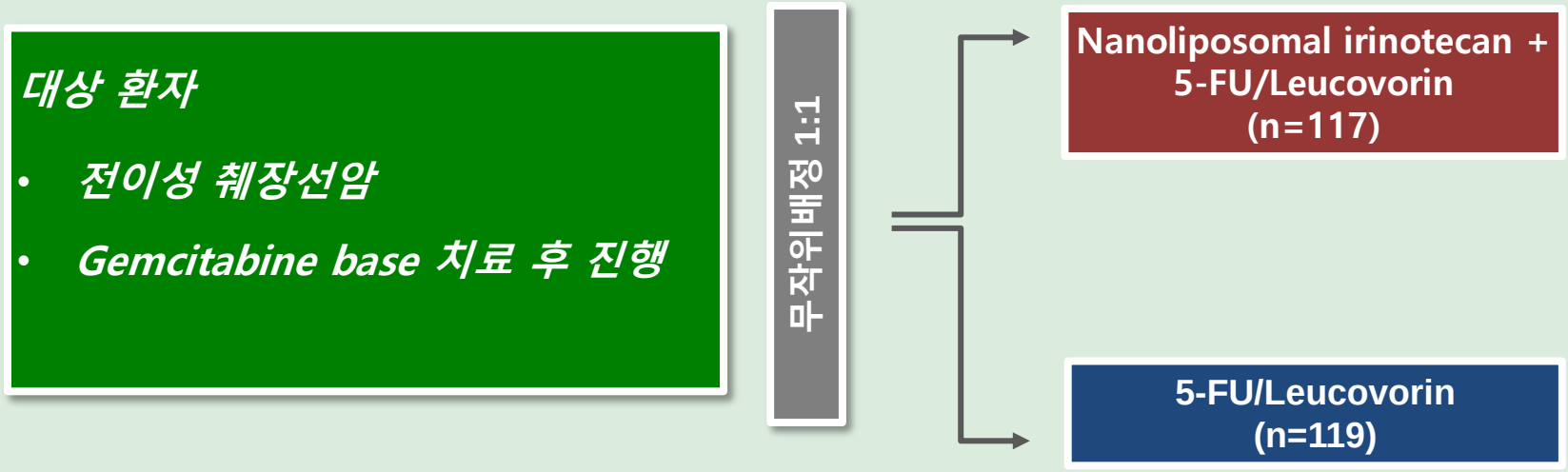
무병생존기간



21.6개월 VS. 12.8 개월

Conroyet al, 2018 ASCO meeting

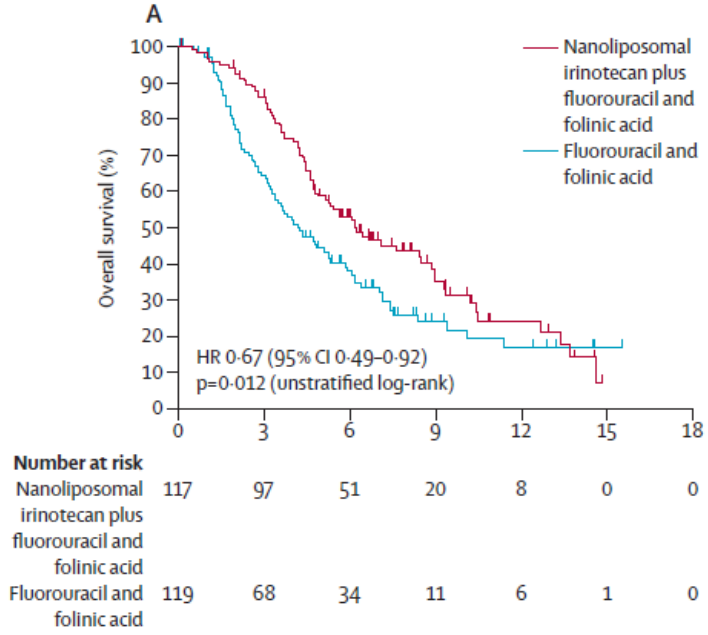
전이성 췌장암의 2차 요법



- 미국,유럽, 아시아 14개국 76 개 센터
- 2012년 4월-2013년 9월
- 1차 목표
  - ➢ 전체 생존기간

생존기간

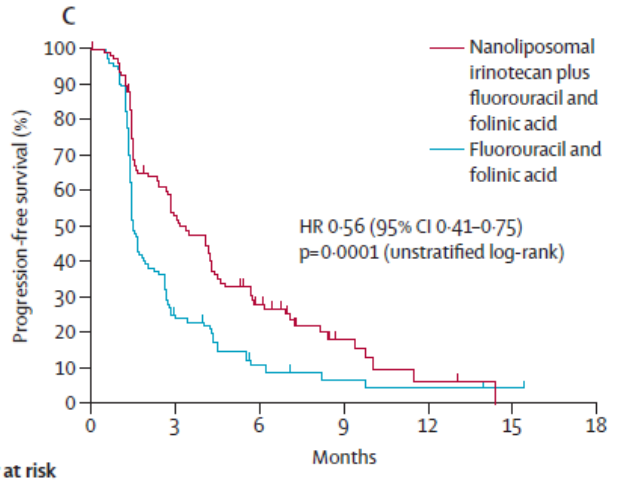
전체 생존기간



Number at risk							
Nanoliposomal irinotecan plus fluorouracil and folinic acid	117	97	51	20	8	0	0
Fluorouracil and folinic acid	119	68	34	11	6	1	0

6.1개월 VS.4.2개월

무병생존기간



Number at risk							
Nanoliposomal irinotecan plus fluorouracil and folinic acid	117	50	22	7	2	0	0
Fluorouracil and folinic acid	119	23	8	3	2	1	0

3.1개월 VS. 1.5 개월

Wang –Gillam et al, Lancet 2016

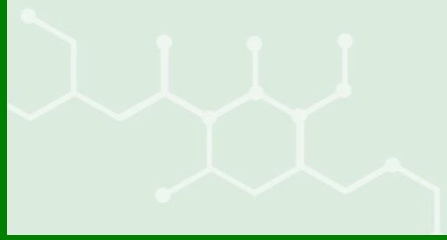
Summary

- 간세포암에서, 넥사바 뿐 아니라 렌바티닙(Lenvatinib)이 인정되면서 표준 치료 선택의 폭이 넓어짐

- 면역항암제인 니볼루맙(Nivolumab), 펨브롤리주맙(Pembrolizumab)의 임상 연구에서 좋은 연구결과를 기대할 수 있으며 그 외에도 좋은 효과를 기대할 수 있는 신약들이 임상연구 중에 있어서 좀더 향상된 생존율을 기대할 수 있음

Summary

췌장암은 진행된 상태에서 진단되기 때문에 항암제로 치료해도 효과는 없이 힘들기만 하다는 과거의 개념과 달리,
젬시타빈/납-파클리탁셀(Gemcitabine/Nab-paclitaxel) 이라든가 폴피리녹스(FOLFIRINOX) 복합요법이 표준치료로 이용되면서 생존기간을 포함한 치료 성적이 눈에 띄게 향상되었음

뿐만 아니라 독성이 덜하면서 질병 진행을 조절하는 새로운 약제가 소개되었고 활발하게 임상연구가 진행되고 있어서 앞으로 더 좋은 결과를 기대하고 있음

감사합니다