

# 면책 조항

- 미승인 제품을 사용하거나 승인 제품을 미승인 용도로 사용할 수 있을지의 여부는 교수진과 의논해 결정할 수 있습니다. 이러한 상황은 하나 이상의 관할권에서의 승인 상태를 반영할 수 있습니다.
- 발표자로 나서는 교수진은 touchIME로부터 발표 시 참조로 제시하는 사례는 식별 가능한 라벨을 지정하지 않거나 미승인 용도임을 밝히는 표식을 하여 공개해야 한다는 주의 사항을 들었습니다.
- touchIME의 업무 활동에서 이런 제품이나 용도를 언급한다고 해서 미승인 제품이나 미승인 용도에 대해 touchIME가 보증하거나 그런 의도를 암시하는 것은 결코 아닙니다.
- touchIME는 오류나 누락에 대해 어떤 책임도 지지 않습니다.

# BTC에 대한 현재의 임상 환경

오도연 교수

대한민국 서울  
서울대학교병원  
종양전문의



# BTC의 전 세계적 부담

BTC의 전 세계 발병률은 매년 인구 10만 명당 0.3~6.0명임<sup>1</sup>



한국, 중국, 태국과 같은  
특정 지역에서는 발병률이  
더 높음<sup>1</sup>

BTC(biliary tract cancer).

1. Banales JM, et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020. doi: 10.1038/s41575-020-0310.z [Online ahead of print].

# BTC의 분자유전학은 원인 부위별로 다름

간내 담관암종과 담낭암의 *IDH*, *FGFR*, *HER2* 이상의 유병률 사례

## 담낭암

- *IDH1/2* 돌연변이: **1.5%**<sup>1</sup>
- *FGFR1-3* 융합, 돌연변이, 증폭: **3%**<sup>1</sup>
- *HER2* 과발현 또는 증폭: **10-16%**<sup>2</sup>

## 간내 담관암종

- *IDH1/2* 돌연변이: **4.9-36%**<sup>1</sup>
- *FGFR1-3* 융합, 돌연변이, 증폭: **11-45%**<sup>1</sup>
- *HER2* 과발현: **<5%**<sup>3</sup>

BTC(biliary tract cancer), FGFR(fibroblast growth factor receptor 2), HER2(human epidermal growth factor receptor 2), IDH(isocitrate dehydrogenase).

1. Valle J, et al. *Cancer Discov.* 2017;7:943-62; 2. Nam A-R, et al. *Oncotarget.* 2016;7:58007-21;

3. Galdy S, et al. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36:151-7.

# NCCN 지침: 절제 불가능/전이성 BTC에 대한 전신요법<sup>1</sup>

1차 선호 요법:  
젬시타빈 + 시스플라틴

차후 선호  
요법: FOLFOX

## 특정 상황에서 유용함:

- NTRK 유전자 융합 양성 종양 치료를 위한 엔트렉티닙 또는 라로트렉티닙
- MSI-high 또는 dMMR 종양 치료를 위한 펌브롤리주맙

## 특정 상황에서 유용함:

- NTRK 유전자 융합 양성 종양 치료를 위한 엔트렉티닙/라로트렉티닙
- MSI-high 또는 dMMR 종양 치료를 위한 펌브롤리주맙
- FGFR2 융합 또는 재배열이 있는 CCA 치료를 위한 페미가티닙
- IDH1 돌연변이가 있는 CCA 치료를 위한 아이보시데닙

## 기타 권장 요법:

- FOLFIRI
- 레고라페닙
- 절제 불가능 및 전이성 질환에 대한 선호 요법 및 기타 권장 요법, 5-FU 기반 요법을 포함

5-FU(5-fluorouracil), BTC(biliary tract cancer), CCA(cholangiocarcinoma), dMMR(deficient mismatch repair), FGFR(fibroblast growth factor receptor), FOLFOX(oxaliplatin, L-folinic acid and 5-fluorouracil), IDH(isocitrate dehydrogenase), MSI(microsatellite instability), NCCN(National Comprehensive Cancer Network), NTRK(neurotrophic tyrosine receptor).

1. NCCN 종양 임상 시험 관리기준. 간담도암. 버전 5.2020 - 2020년 8월 4일. 다운로드 위치: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf) (2020년 8월 24일 액세스).

# 진행 중인 임상 개발 사례

## 표적 항암제

- *HER2*: 트라스투주맙, 라파티닙 또는 퍼투주맙, 퍼투주맙 + 트라스투주맙, 트라스투주맙 데록스테칸, ZW25(자니다타맙)<sup>1-4</sup>
- *BRAF*: 베무라페닙, 다브라페닙 + 트라메티닙<sup>5</sup>

## 화학요법 조합

- 젬시타빈, 시스플라틴, 납-파클리탁셀<sup>4</sup>

## 면역요법 조합

- 면역요법과 세포독성화학요법 조합, 예: 더발루맙 + 젬시타빈, 시스플라틴(TOPAZ-1), 빈트라푸스 알파 + 젬시타빈, 시스플라틴<sup>7,8</sup>

BRAF(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1), HER2(human epidermal growth factor receptor 2).

1. Javle M, et al. *J Hematol Oncol*. 2015;8:58; 2. NCT02091141; 3. NCT04482309; 4. NCT04466891; 5. Wainberg ZA, et al. *J Clin Oncol*. 2019;37(Suppl 4):187; 6. NCT03768414; 7. NCT03875235; 8. NCT04066491. ClinicalTrials.gov(2020년 8월 21일 액세스)에 식별자를 기준으로 나열된 임상 시험.

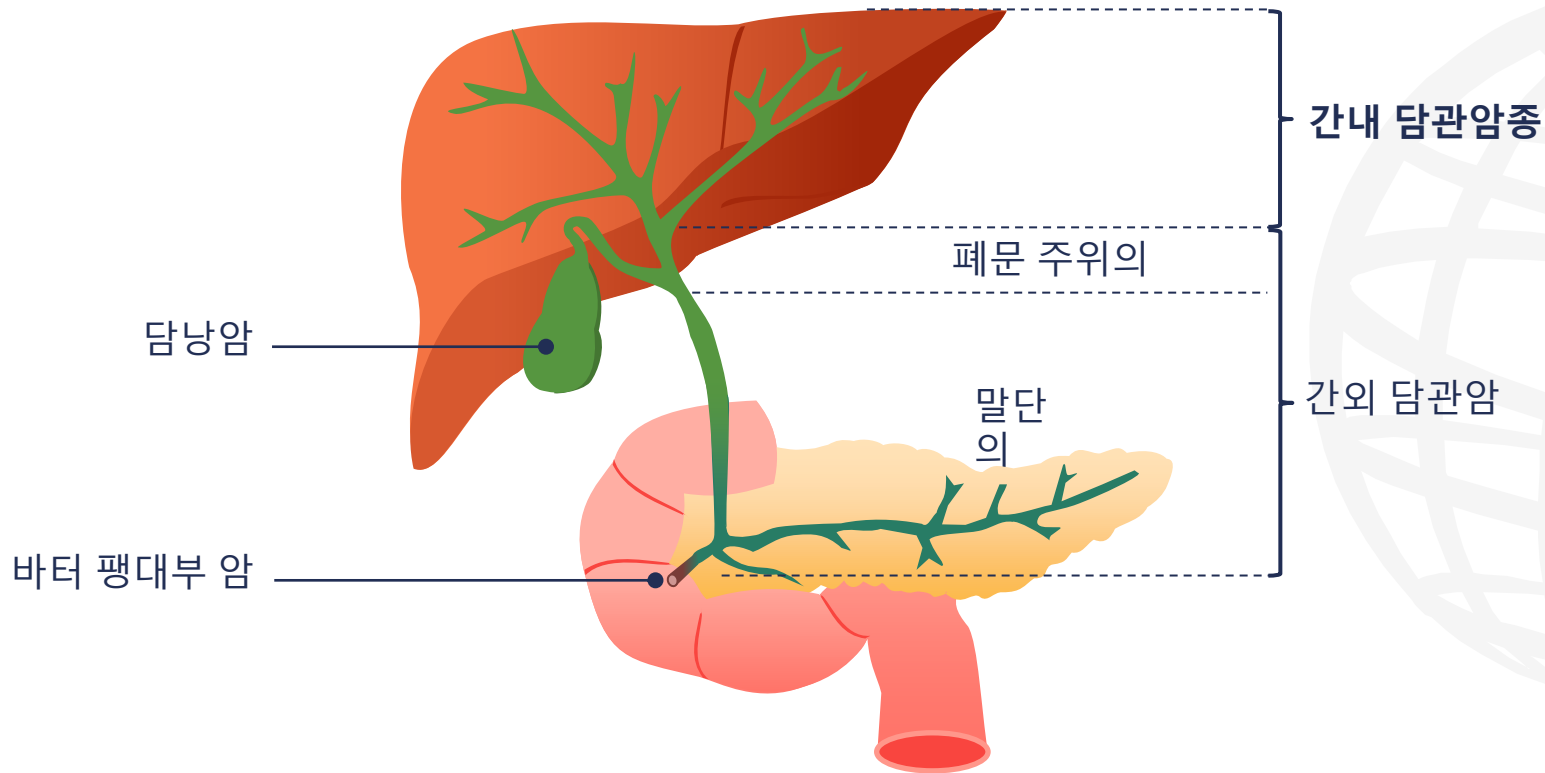
# 유전자 변형과 종양 미세환경이 새로운 요법 개발을 어떻게 이끌고 있는가

## Juan Valle 교수

의학 종양학 교수 겸 명예 컨설턴트,  
Christie NHS 재단 신탁  
맨체스터, 영국



# BTCs<sup>1</sup>의 해부학적 분류

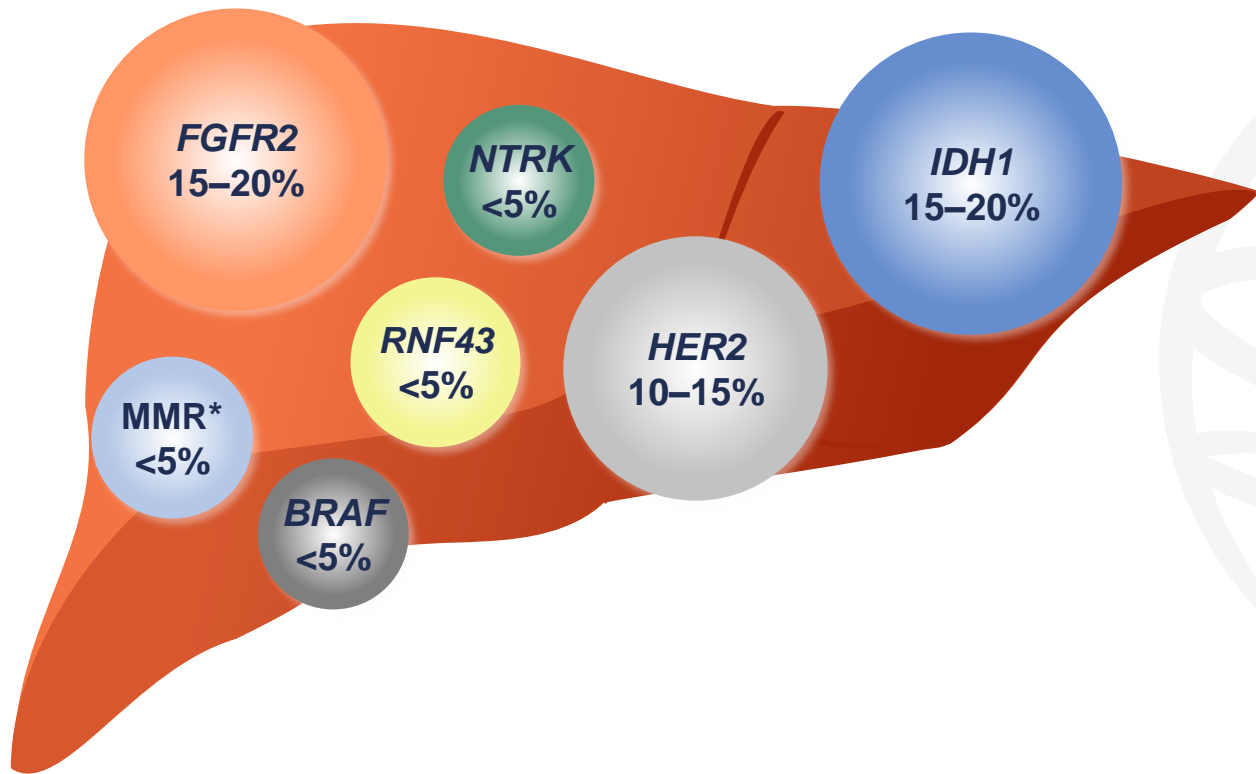


BTC, 담도암.

1. Tariq NU, et al. *Cancer Manag Res.* 2019;11:2623-42.



# BTCs<sup>1</sup>의 유전자 변형은

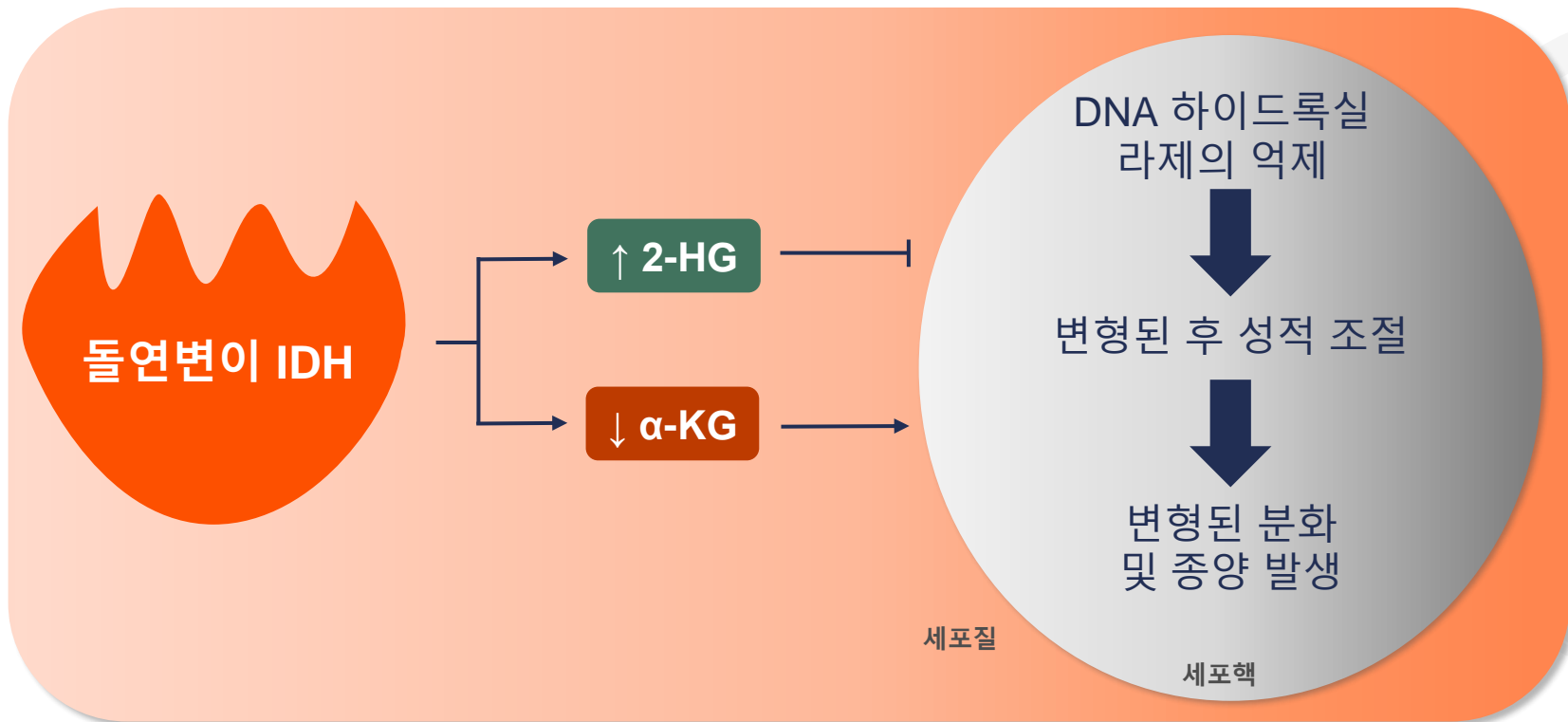


\*현미부수체 불안정성(microsatellite instability, MSI)을 포함합니다.

BTC, 담도암; FGFR2, 섬유 아세포 성장 인자 수용체 2; HER2, 인간 표피 성장 인자 수용체 2; IDH1, 이소시트르산탈수소효소 1; NTRK, 신경 영양 티로신 수용체 키나제; MMR, 부정합 치유 결핍; RNF43, 약지 단백질 43.

1. Lamarca A, et al. *J Hepatol.* 2020;73:170-85.

# BTCs<sup>1</sup>에서 표적으로 IDH1



2-HG, 2-히드록시글루타레이트; α-KG, α-케토글루타레이트; BTC, 담도 암; DNA, 데옥시리보핵산; IDH, 이소시트르산탈수소효소.  
1. Yang H, et al. *Clin Cancer Res.* 2012;18:5562-71.

# FGFR 억제제는 2상 연구에서 효능이 입증되었습니다



- 진행성 또는 전이성 담관암<sup>1-3</sup>
- ≥1 이전 치료에서 질병 진행<sup>1-3</sup>

인피그라티닙 전체  
반응률: **31.0%**<sup>1</sup>

페미가티닙 객관적 반응률:  
**35.5%**  
(n=38; 3 완전반응, 35 부분반응)<sup>2</sup>

푸티바티닙 객관적 반응률:  
**34.3%**  
(n=23; 모든 부분반응)<sup>3</sup>

젬시타빈  
및 시스플라틴 조합과 비교하여 1차 치료 환경에서 FGFR 억제제의 3상 시험이 진행 중입니다<sup>4-6</sup>

FGFR, 섬유아세포 성장 인자 수용체.

1. Javle M, et al. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2019;8(Suppl. 1):AB051; 2. Abou-Alfa GK, et al. *Lancet Oncol.* 2020;21:671-84; 3. Goyal L, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(Suppl. 15):108;

4. NCT03773302;

5. NCT03656536; 6. NCT04093362. ClinicalTrials.gov(2020년 8월 21일 액세스)에 식별자를 기준으로 나열된 임상 시험.

# BTC의 종양 불문 전략

## 현미부수체 불안정성 (microsatellite instability, MSI) 종양

- 면역 요법은 미스매치 회복 및 MSI 환자에 대해 역할을 합니다<sup>1</sup>
- 관문 억제제와 다른 면역 조절제의 조합을 포함한 시험이 진행 중입니다<sup>1</sup>

## NTRK 융합

- 진행성 TRK 융합-양성 고형 종양 (n = 159) 환자들을 대상으로 한 3건의 라르트렉티닙 시험에 대한 종합 분석: **OR = 79%** (16% 완전반응)<sup>2</sup>
- 전이성 또는 국소 진행성 NTRK 융합 양성 고형 종양 (n = 54) 환자들을 대상으로 진행 중인 3건의 엔트렉티닙 시험들에 대한 종합 분석: **OR = 57%** (완전반응 7% 및 부분반응 50%) 및 **반응 기간 중앙값은 10개월이** 있습니다<sup>3</sup>

## BRAF 돌연변이

- BRAF V600E 돌연변이<sup>4</sup>가 있는 고형 종양의 바스켓 시험에서 평가된 BRAF(다브라페닙) 및 MEK(트라메티닙)의 이중 억제
- BRAF V600E 돌연변이된 BTC를 가진 43명의 환자: **51%가** 조사자가 평가한 전체 치료 반응률을 달성했습니다<sup>4</sup>

BRAF\_v-raf 생쥐 육종 바이러스 종양 유전자 동족체 B1; BTC, 담도암; MEK, 미토겐-활성화 단백질 키나제 키나제; MSI; 현미부수체 불안정성; NTRK, 신경 영양성 티로신 수용체 키나제; 또는 객관적인 반응; TRK, 트로포 미오신 수용체 키나제.

1. Lamarca A, et al. *J Hepatol.* 2020;73:170-85; 2. Hong DS, et al. *Lancet Oncol.* 2020;21:531-40; 3. Doebele RC, et al. *Lancet Oncol.* 2020;21:271-82; 4. Subbiah V, et al. *Lancet Oncol.* 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30321-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30321-1) [인쇄 전 온라인].

# 새로운 치료법이 보여주는 새로운 희망

## Rachna Shroff 박사

애리조나대학교 암센터  
위장관 종양학과장 겸 부교수  
(미국 애리조나주 투손)



# BTC는 특성화된 암 유발 돌연변이(driver

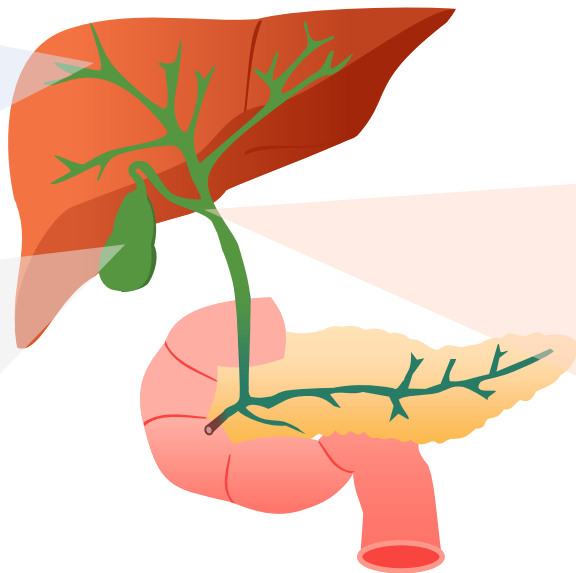
- 뚜렷한 이질적 BTC 발현 및 기능적으로 중요한 변경 사항
- 생물표지자 시험이 분자 표적 항암제에 대한 실행 가능한 변경 사항을 식별하는 데 도움이 될 수 있음

## ICC

표적 지정 가능한 GA	유병률
FGFR2 융합	10-20%
IDH1/2	22-28%
BAP1	15-25%

## GBC

표적 지정 가능한 GA	유병률
EGFR	4-13%
HER2(amp)	10-15%
PIK3CA	6-13%
HER3	0-12%
PTEN	0-4%



## EHCCA

표적 지정 가능한 GA	유병률
HER2(mut)	11-20%
PRKACA 및 PRKACB	9%
ARID1A	5-12%

Amp(amplification), ARID1A(AT-rich interaction domain 1A), BAP1(BRCA1 (breast cancer type 1 susceptibility protein) associated protein-1), BTC(biliary tract cancer), EGFR(epidermal growth factor receptor), EHCCA(extrahepatic cholangiocarcinoma), FGFR2(fibroblast growth factor receptor 2), HER2/3(human epidermal growth factor receptor 2/3), IDH1/2(isocitrate dehydrogenase 1/2), GA(genetic aberration), GBC(gallbladder carcinoma), ICC(intrahepatic cholangiocarcinoma), mut(mutation), PIK3CA(phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alpha polypeptide), PRKACA/B(protein kinase cAMP-activated catalytic subunit alpha/beta), PTEN(phosphate and tensin homolog).

1. Verlingue L, et al. *Eur J Cancer*. 2017;81:161-73; 2. Jain A, Javle M. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7:797-803.

# BTC에 대한 FGFR 억제제의 2상 임상 시험

## 인피그라티닙(BGJ398)<sup>1</sup>



인피그라티닙 125mg OD



FGFR2 융합 포함 진행성  
IHC(n=71)

## 페미가티닙(INCB054828)<sup>2</sup>



페미가티닙 13.5mg OD



FGFR2 전위  
및 융합이 있는 LA/전이성  
CCA(n=146)

## 푸티바티닙(TAS-120)<sup>3</sup>



푸티바티닙 20mg OD



FGFR2 재배열 및 융합이  
있는 LA/전이성  
ICC(n=103)

**31% ORR**

(95% CI 20.5–43.1%)

(확인 및 미확인)

**36% ORR**

(95% CI 26.5–45.4%)

(독립 검토를 기준으로  
RECIST v1.1에 따름)

**34% ORR**

(n=23, CI 미보고)

(독립적으로 검토된 중앙  
방사선학 결과 기준)

가장 일반적인 any-grade TEAE:

- 고인산증(73%)
- 피로(49%)
- 구내염(45%)

가장 일반적인 any-grade TEAE:

- 고인산증(55%)
- 탈모증(46%)
- 미각 이상(38%)

가장 일반적인 any-grade TEAE:

- 고인산증(79%)
- 설사(37%)
- 구강건조증(33%)

# ClarIDHy(3단계): 연구 설계 및 결과<sup>1</sup>

ClarIDHy: IDH1-돌연변이, 화학요법 불응성 담관암종에 아이보시데닙



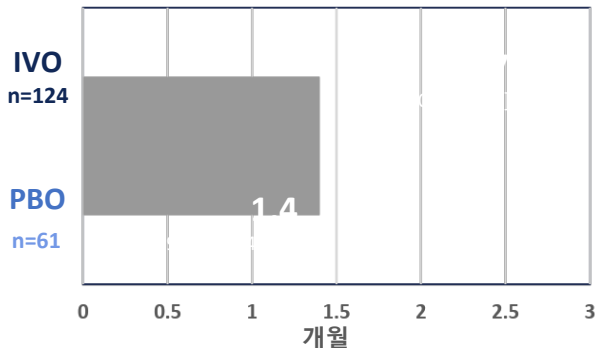
- 조직학적으로 확인된, 진행성, IDH1-돌연변이 담관암종이 있는 성인 환자 185명
- 진행성 질환에 대한 이전의 치료 요법 2가지 이하
- ECOG 수행도: 0 또는 1
- RECIST v1.1에 의해 정의된 측정 가능한 병변

2:1



28일 연속 주기로 경구용 아이보시데닙 500mg OD(또는 그에 상응하는 위약)

위약과 비교해 아이보시데닙 투여 시 PFS가 상당히 개선되었음



HR: 0.37  
(95% CI 0.25-0.54)  
p<0.0001



아이보시데닙으로 치료한 환자의 경우 EORTC QLQ-C30의 물리적 기능 보조 척도 저하가 기준선보다 상당히 낮아졌음(n=62)  
최소제공평균: -3.4(SE 1.81)



두 치료군에서 모두 가장 일반적인 등급 3-5 AE는 복수였음:  
위약: 4/59(7%)  
아이보시데닙: 9/121(7%)



# 전략적 FGFR 억제제 염기서열 결정으로 BTC의 획득 저항성을 극복할 수도 있음<sup>1</sup>

- 획득저항성은 종종 2차 *FGFR2* 키나아제 영역 돌연변이의 출현과 연관됨
- 이 환자들에게는 2차 FGFR 억제제를 이용한 치료가 임상적 유의성을 제공할 수 있음

<i>FGFR2</i> 융합	1차 FGFR 억제제	억제제 투여 간격(개월)	2차 FGFR 억제제	PFS(개월)	최적의 전반적 반응
<i>FGFR2-SORBS1</i>	인피그라티닙	1.2	푸티바티닙	15.8	-76.7%
<i>FGFR2-ZMYM4</i>	인피그라티닙	1.6	푸티바티닙	7.2	+8.3%
<i>FGFR2-INA</i>	Debio 1347	3.0	푸티바티닙	5.1	-22.1%
<i>FGFR2-NRAP</i>	인피그라티닙	7.4	푸티바티닙	17.2	-47.7%



4명의 환자가 2차 FGFR 억제제 푸티바티닙의 유의성을 얻은 것으로 나타남

- 2명에게서 부분 관해(PR) 확인
- 2명은 안정적인 질병 상태와 함께 5.1~17.2개월의 유의성 지속 기간을 보임

FGFR 억제제의 전략적 염기서열 결정이 *FGFR2* 융합 양성 ICC를 가진 환자에서 FGFR 억제제로 얻는 유의성의 지속 기간을 늘려줄 수 있음

# BTC에 대한 면역요법을 평가하는 진행 중인 임상 시험

## 체크포인트 억제제 단독요법

- 치료 요법 표준에 따라 진행된 절제 불가능한 BTC 및/또는 전이성 BTC에 **팜브롤리주맙** 사용 (NCT02628067, 2상)<sup>1</sup>
- 진행된 불응성 BTC에 **니볼루맙** 사용 (NCT02829918, 2상)<sup>2</sup>

## 복합 요법

- 진행성 절제 불가능 BTC에 1차 요법으로 **니볼루맙(젬시타빈 + 시스플라틴 포함)** 또는 **이필리무맙** 사용(NCT03101566, 2상)<sup>3</sup>
- 진행성 BTC에 **더발루맙 +/- 트레멜리무맙** 사용(NCT01938612, 1상)<sup>4</sup>

## 이중기능성 면역요법

- 2차 조절에서 국부 진행성/전이성 BTC에 **빈트라푸스 알파 단독 요법** 사용(NCT03833661, 2상)<sup>5</sup>
- 국부 진행성/전이성 BTC에 대한 1차 조절에서 **젬시타빈 + 시스플라틴 +/- 빈트라푸스 알파**(NCT04066491, 2/3상)<sup>6</sup>

BTC(biliary tract cancer), PD-L1(programmed death-ligand 1).

1. NCT02628067, 2. NCT02829918, 3. NCT03101566, 4. NCT01938612, 5. NCT03833661, 6. NCT04066491. ClinicalTrials.gov(2020년 8월 24일 액세스)에 식별자를 기준으로 나열된 임상 시험.