



## 새 SIRFLOX 분석 결과, SIR-Spheres(R) Y-90 수지 마이크로스피어에 대한 간 전이 대장암 환자의 종양 반응 깊이가 유의하게 증가한 것으로 나타나

(바르셀로나, 스페인 2016년 7월 1일 PRNewswire=연합뉴스) 유럽의료종양학회의 제18회 세계위장암회의에서 Dr. Volker Heinemann 교수가 구두로 초록의 새로운 데이터를 발표했다. 그에 따르면, 최근 발표된 SIRFLOX 연구에서 mFOLFOX6와 SIR-Spheres Y-90 수지 마이크로스피어를 혼합한 1차 치료를 받은 간 중심 전이성 대장암(mCRC) 환자가 화학요법만 받은 환자보다 치료에 대한 간 반응이 훨씬 더 심층적이었다고 한다.[1]

(로고: <http://photos.prnewswire.com/prnh/20150119/724485> )

(로고: <http://photos.prnewswire.com/prnh/20160629/385027LOGO> )

초기 전이성 대장암(mCRC) 연구에서 전체 생존기간(overall survival, OS) 및 진행 후 생존(post-progression survival)과 상관관계에 있는 것으로 보고된 비교적 새로운 방법론인 반응 깊이(Depth of Response, DpR) 분석에 따르면[2], 화학요법과 결합한 SIR-Spheres Y-90 수지 마이크로스피어 치료를 받은 환자의 반응 깊이가 유의하게 더 높았다고 한다(75.0% vs. 67.8% 간 종양 부하 평균 감소;  $p=0.039$ ). 그뿐만 아니라, 화학요법만 받은 환자보다 반응 깊이(DpR) 또는 최대 종양 축소까지 2개월 더 길었으며, 이는 통계적으로 유의했다(중간값 266 vs. 206일;  $p<0.001$ ).

또 다른 분석 결과에 따르면, 기초선 간 종양 부하가 큰 상태(간의  $>12\%$ 가 종양으로 대체됐다. 이는 반응 깊이(DpR)의 잠재적인 예측 인자를 파악하기 위해 미리 정한 통계적 차단점이다)로 연구에 참여한 환자에서 SIR-Spheres Y-90 수지 마이크로스피어의 치료 효과가 가장 분명했다고 한다. 이와 같은 환자 집단은 면역 반응이 제대로 되지 못하는 정도가 컸는데, 이들이 SIRFLOX 연구에서 절반 이상을 차지했다. 또한, 이 환자 집단은 화학요법만 받은 환자보다 반응 깊이(DpR)이 통계적으로 유의하게 20% 더 컸고(77.5% vs. 57.2%;  $p=0.003$ ), 반응 깊이(DpR)까지 3개월 이상이 더 길었다(중간값 298 vs. 196일;  $p<0.001$ ). 이들 환자에서 SIR-Spheres Y-90 수지 마이크로스피어는 경쟁 위험 분석(27.2 vs. 13.1개월;  $p=0.003$ )에 의해 간에서 무진행

생존(Progression-Free Survival, PFS) 중간값이 두 배로 증가하는 것과 관련이 있는 것으로 나타났다.

반대로 간 종양 부하가 작은 상태( $\leq 12\%$ )로 연구에 참여한 환자는 화학요법만 받은 환자보다 SIR-Spheres Y-90 수지 마이크로스피어 치료 후 모든 간 종양이 완전하게 반응하거나 사라질 가능성이 여섯 배 이상 높았다(11.3% vs. 1.7%;  $p=0.003$ ).

독일 뮌헨 루드비히-막스밀리언 대학의 포괄적 암센터 의료 종양학 교수이자, SIRFLOX 연구의 유럽 수석연구원인 Heinemann은 “지난 20년 사이 전이성 대장암 치료법이 개선됐고, 그 결과 기대 수명도 네 배로 증가했다. 그러나 이와 같은 생존율 증가는 새로운 치료법이나 치료법 조합에 대한 효능 증거 장벽을 높이는 결과를 가져오기도 했다”고 말했다.

Heinemann 교수는 “그 동안 종양학자들이 관찰한 바에 따르면, 무진행 생존 또는 무진행 생존(PFS)이 전이성 대장암 환자들의 전체 생존기간(OS)을 항상 정확하게 예측하지는 않는 것으로 나타났다”며 “이는 생물학적 제제를 사용한 일부 연구에서 보고한 바와 같다”고 언급했다. 그는 “이런 이유로 최근에는 특히 환자의 반응 깊이 치료 효과와 관련해 전이성 대장암(mCRC) 환자의 전체 생존기간(OS)에 대한 더 나은 대리 표지자를 찾는 활동이 크게 증가했다”면서 “SIR-Spheres Y-90 수지 마이크로스피어 치료 후에 반응 깊이와 최대 반응까지의 기간이 증가한 것과 더불어, 간에서 무진행 생존(PFS)이 증가한 결과는 매우 고무적이며, 이는 2017년에 나올 생존 데이터에 대한 기대를 더욱 높인다”고 설명했다.

반응 깊이(DpR) 개념과 방법론은 뮌헨에서 Heinemann 교수와 그의 동료들이 대장암 치료 전문가들과 힘을 모아 개발한 것이다. SIRFLOX 반응 깊이(DpR) 분석에서는 특이한 용적 모델을 이용해 각 환자의 구형 간 종양 부피를 추정했다. 이 때 환자의 기초선 및 추후 방사선 사진 이미지를 중앙식의 독자적인 맹검 방식으로 검토하는 과정에서 선택한 최대 5개의 목표 간 종양의 길이를 바탕으로 추정했다. 그런 다음, 종양이 최저점에 다다를 때까지 종양 축소를 추적함으로써 반응 깊이(DpR)를 측정했다. 생물학적 제제 cetuximab를 이용한 기존 FIRE-3 연구에서 반응 깊이(DpR) 분석을 실시한 Heinemann 교수는 반응 깊이(DpR)와 전체 생존기간(OS) 사이에 통계적으로 유의한 상관관계가 있다고 보고했다.[2] 이 결과는 TRIBE 연구 평가로 지지를 받았다.[3]

Heinemann 교수는 “첫 SIRFLOX 방법론에서 전통적인 RECIST 기준을 이용해 치료 반응을 파악하고자 방대한 양의 방사선 사진 데이터를 포함함으로써, 이번 반응 깊이(DpR) 분석을 완료할 수 있었다”며 “이것이 바로 이 방법론의 묘미”라고 말했다. 그는 “데이트 세트만 충분하면 부피를 추정하고, 처음 결과와 관련해 잠재적으로 중요한 새로운 결과를 보고하기 위해 새로운 정보를 확보할 필요가 없는 것”이라고 덧붙였다.

간 전이 대장암의 1차 치료로 mFOLFOX6와 SIR-Spheres Y-90 수지 마이크로스피어를 결합한 SIRFLOX, FOXFIRE 및 FOXFIRE Global 연구에서 2017년 전체 생존기간(OS) 데이터를 발표하면, 이 접근법의 예측치를 입증할 수 있을 것으로 기대된다.

## SIRFLOX 소개

SIRFLOX 연구는 세계에서 가장 큰 규모의 무작위 중재 방사선 종양학 연구로서 530명의 환자가 이 연구에 등록했다.[4] SIRFLOX는 최근에 장에서 간으로 암이 전이된 비절제성 대장암 종양 진단을 받은 환자를 대상으로, 현재 표준 치료인 화학요법에 SIR-Spheres Y-90 수지 마이크로스피어를 결합한 1차 치료를 적용하고 그 결과를 조사했다. 이 전향적 개방형 다센터 무작위 대조연구는 호주와 뉴질랜드, 유럽, 중동 및 북미 내 여러 곳에서 진행됐다.

SIRFLOX의 1차 종점은 부위에 상관없이 무진행 생존(PFS)으로 설정됐으며, 이는 CT나 MRI 스캔을 중앙식의 독자적 이미지 검토법으로 파악했다. 무진행 생존(PFS)의 경우, 암이 더 이상 진행되지 않고 환자가 얼마나 오래 생존하느냐를 측정한다. 장에서부터 2차로 종양이 전이된 환자의 경우, 무진행 생존(PFS) 증가가 전체 생존기간(OS) 증가와 상관관계에 있는 것으로 알려져 있다.[5]-[7] 무진행 생존(PFS)은 SIRFLOX에서 중요한 2차 종점으로도 설정됐다. 기타 종점으로는 간에서의 종양 반응을, 부위에 상관 없는 종양 반응을, 간 절제율, 간 및 간외 재발률, 건강 관련 삶의 질, 독성과 안전성 및 전체 생존기간(OS) 등이 설정됐다.

SIRFLOX 연구에 등록된 환자들은 비절제성 간 전이 대장암 진단을 받았다. 이 중 약 40%는 폐 및/혹은 림프절로 암이 전이됐고, 45%는 원발성 대장 종양이 그대로 남아 있다. 이들 환자 중 약 90%가 동시 다발성 질환을 앓고 있다. 동시 다발성 질환이란, 원발성 종양 진단을 받은 시점에서 암의 원거리 전이가 확인된 경우를 말한다. 동시 다발성 질환이 발생한 환자는 원발성 종양을 진단받고 외과적으로 제거한 후 다른 부위로 암이 전이된 환자보다 나쁜 예후를 보인다.[8]

SIRFLOX 연구 결과에 따르면, 화학-방사선 요법을 받은 환자에서는 부위에 상관없이 무진행 생존(PFS)에 유의한 차이가 발견되지 않았다고 한다. 이 결과가 놀랍지 않은 이유는 SIR-Spheres Y-90 수지 마이크로스피어는 간을 대상으로 하는 치료법이고, 간 외에 다른 전이 부위에 영향을 미치지 않기 때문이다. 그러나 경쟁 위험 분석 결과, 간에서 무진행 생존(PFS)이 유의하게 증가했다고 한다. 대조군의 중간값 12.6개월에 비해 SIR-Spheres Y-90 수지 마이크로스피어 치료군은 20.5개월( $p=0.002$ )을 기록했다. SIR-Spheres Y-90 수지 마이크로스피어 치료법이 종양을 치료하는 기관인 간에서 진행 위험이 31% 감소한 것이다.

두 건의 추가적인 무작위 대조 연구에서 나오는 데이터까지 고려한 후 종합적인 생존 분석을 실시하고, 그 결과를 바탕으로 전체 생존기간(OS)을 보고할 예정이다. SIRFLOX와 아주 유사한 설계에 기반을 둔 두 건의 추가 연구는 영국에서 진행되는 FOXFIRE와 국제적으로 진행되는 FOXFIRE Global이다. SIRFLOX와 별개로, 이 두 연구는 총 573명의 환자를 등록했다. 1천100명이 넘는 환자로부터 도출한 데이터를 통합함으로써, 현 화학요법에 SIR-Spheres Y-90 수지 마이크로스피어를 추가하는 치료법의 생존 효과를 조사할 수 있는 충분한 통계적 검증력을 확보할 수 있을 전망이다. 이 세 연구에서 나오는 생존 데이터는 2017년에 발표될 예정이다.

#### SIR-Spheres Y-90 수지 마이크로스피어

SIR-Spheres Y-90 수지 마이크로스피어는 아르헨티나, 호주, 브라질, 유럽 연합(CE 마크), 스위스, 터키 및 일부 아시아 국가에서 비절제성 간 종양 치료로 승인을 받았다. 미국에서는 FDA로부터 시판 전 사전 허가(Pre-Market Approval, PMA)를 받았고, FUDR (Floxuridine)의 간내 동맥 화학요법(intra-hepatic artery chemotherapy, IHAC)의 보조로 원발성 대장암에서 전이된 비절제성 간 종양 치료에 사용 가능하다.

#### Sirtex 소개

Sirtex Medical Limited (ASX:SRX)는 암 환자의 치료 결과를 개선하고자 노력하는 호주 기반의 국제적인 건강관리 기업이다. 현재 Sirtex의 주요 제품인 SIR-Spheres Y-90 수지 마이크로스피어는 간암 치료를 위한 선택적 방사선 치료제다. 간암 환자 치료를 위해 40개국 이상에서 1,000개가 넘는 의료센터에 6만1천 건이 넘는 투여량을 공급했다. 추가 정보는 웹사이트 <http://www.sirtex.com>을 참조한다.

SIR-Spheres(R)는 Sirtex SIR-Spheres Pty Ltd.의 등록 상표다.

## 참고문헌

1. Heinemann V, van Hazel GA, Sharma NK et al. Evaluation of depth of response within a volumetric model in patients with metastatic colorectal cancer: Results of the SIRFLOX study. *Annals of Oncology* 2016; 27 (Suppl 2): Abs. O-014.
2. Heinemann V, Stintzing S, Modest DP et al. Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *European Journal of Cancer* 2015; 51: 1927-1936.
3. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C et al. Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Annals of Oncology* 2015; 26: 1188-1194.
4. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK et al. SIRFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34: 1723–1731.
5. Sherrill B, Kaye J, Sandin R et al. Review of meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in oncology. *OncoTargets and Therapy* 2012; 5: 287-296.
6. Shi Q, de Gramont A, Grothey A et al. Individual patient data analysis of progression-free survival versus overall survival as a first-line end point for metastatic colorectal cancer in modern randomized trials: Findings from the analysis and research in cancers of the digestive system database. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33: 22-28.
7. Petrelli F, Barni S. Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in advanced colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2013; 24: 186-192.
8. Kumar R, Price TJ, Beeke C et al. Colorectal cancer survival: An analysis of patients with metastatic disease synchronous and metachronous with the primary tumor. *Clinical Colorectal Cancer* 2014; 13: 87-93.

342-EUA-0616

출처: Sirtex Medical Limited