

What's new?

전이성 위암의 새로운 치료 요법

가톨릭대학교 의과대학 ¹인천성모병원 종양내과, ²의정부성모병원 종양내과

이희연¹ · 고윤호²

Novel Therapeutics for Recurrent or Metastatic Gastric Cancer

Hee Yeon Lee¹ and Yoon Ho Ko²

¹Division of Oncology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Incheon; ²Division of Oncology, Department of Internal Medicine, Uijeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Uijeongbu, Korea

Despite advances in cancer therapy, gastric cancer has a poor prognosis and high cancer-related mortality. Based on the molecular characteristics of cancer, specific targeted therapies have shown clinical benefits for various tumors. In addition, immunotherapy using immune checkpoint inhibitors has led to a paradigm shift in cancer treatment and shown remarkable results in some solid tumors. Although immunotherapy has been actively applied to gastric cancer, the efficacy is unsatisfactory compared with other solid tumors, such as melanoma and lung cancers. This is because of the complex mechanism of gastric cancer, tumor heterogeneity, heterogeneity among patients, and the absence of appropriate biomarkers to predict response. An effective new cancer treatment strategy that combines targeted therapies and various immunotherapies based on biological markers such as tumor mutation burden and microsatellite instability is urgently needed. Furthermore, customized treatment is necessary to overcome tumor heterogeneity. (Korean J Med 2018;93:14-24)

Keywords: Stomach neoplasms; Therapeutics; Molecular targeted therapies; Immunotherapy

서론

암 치료의 발전에도 불구하고 위암은 여전히 전 세계적으로 네 번째로 흔한 종양이며, 암 관련 사망률 또한 두 번째로 높다[1]. 국내에서는 검진 등에 의해 조기 위암 발생률이 증가하고 적극적 수술 및 약물 치료의 향상으로 5년 생존율이 1990년대 중반에는 43%에서 2000년대 중반에는 63%까지 증

가하였으나, 절제가 불가능한 국소 진행형 또는 전이성 위암은 여전히 불량한 예후를 보이고 있다[2].

이러한 환자군에서는 고식적 항암 화학요법이 주 치료이며, fluoropyrimidine, 백금 화합물, paclitaxel, irinotecan 등을 포함한 항암 화학요법은 환자의 생존을 연장하고 지지 치료군보다 삶의 질의 향상을 보였으나, 중앙 생존 기간은 9-13개월로 여전히 불량하다[3].

Correspondence to Yoon Ho Ko, M.D., Ph.D.

Division of Oncology, Department of Internal Medicine, Uijeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 271 Cheonbo-ro, Uijeongbu 11765, Korea

Tel: +82-31-820-3985, Fax: +82-31-847-2719, E-mail: koyoonho@catholic.ac.kr

Copyright © 2018 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

지난 십여 년간 여러 고형암 환자의 생물분자학적 특성을 이해함으로써 특정 표적 치료로 임상 이득을 얻을 수 있는 환자를 식별할 수 있게 되었다. 위암에서도 여러 분자 표적에 대한 다양한 임상 연구가 시행되었으며 인간 상피성장인자 수용체 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 혈관내피세포성장인자 수용체(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 등에 대한 표적 치료는 보존적 항암 화학요법을 하는 것에 비해 유의하게 생존이 연장됨을 보여 위암에서의 표준요법으로 사용되고 있다[4,5]. 그러나 그 외 다른 생체표지자(biomarker)들을 표적으로 하는 다양한 임상 시험이 진행되었지만 생존 연장 등의 임상 효능은 보여주지 못하였다[6-9]. 또한, 면역 관문(immune checkpoint)에 대한 단클론항체를 이용한 면역요법이 악성 흑색종을 비롯한 다양한 고형암에서 놀라운 성과들을 보여주면서, 암 치료의 패러다임 변화를 일으켰다[10,11]. 면역요법에 대한 임상 경험이 증가하고, 생체표지자 분석 및 전임상 모델의 향상으로 위암에서 면역요법의 잠재적인 역할이 강조되고 있다.

본 론

EGFR 표적 치료제

표피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)는 막관통 수용체 당단백질(transmembrane glycoprotein)로 티로신 키나아제 수용체(receptor tyrosine kinase)군에 속하며 HER1 (EGFR), HER2/neu (EGFR2), HER3 (EGFR3), HER4 (EGFR4)로 이루어진다. EGFR에 리간드(ligand)가 붙으면 동중이합체(homodimer)나 이질이합체(heterodimer)를 형성하여 세포의 증식과 분화, 생존, 조직 침범 등에 중요한 역할을 하는 RAS/RAF/MAP kinase나 PI3K/Akt/mTOR 같은 하부 경로를 활성화시킨다[12,13].

EGFR이나 HER2 과발현이 있는 위암 환자에서 침습적인 중앙 행동과 불량한 예후를 보이는 것이 밝혀지면서 이들을 치료표적으로 연구하기 시작하였다[12-14]. EGFR 길항제에는 두 가지 타입이 있는데, 수용체의 세포 밖 부위를 표적으로 하는 단클론 항체와 세포내 티로신 키나아제 부위를 표적으로 하는 저분자 억제제가 있다.

Cetuximab은 EGFR을 표적으로 하는 IgG1 단클론항체이다. 절제 불가능하거나 전이성 위암 환자를 대상으로 1차 항암 치료(epirubicin-cisplatin-fluorouracil, irinotecan-cisplatin, oxaliplatin-leucovorin-fluorouracil, capecitabine-oxaliplatin, cis-

platin-docetaxel, irinotecan-oxaliplatin-fluorouracil)에 cetuximab을 병합하는 요법에 대한 2상 연구들이 진행되었고, 반응률은 40-60%, 중앙 무진행 생존 기간은 4-8개월, 전체 생존 기간은 5-16개월로 확인되었다[15-18]. 이들을 근거로 904명을 대상으로 한 3상 연구인 EXPAND 연구가 진행되었다[6]. 절제 불가능하거나 전이성 위 또는 위식도접합부 선암 환자를 대상으로 1차 치료로 capecitabine, cisplatin 병합요법에 cetuximab을 추가하였을 때 효과를 평가하였고, 중앙 무진행 생존 기간이 cetuximab군 4.4개월 대 대조군 5.6개월($p = 0.32$), 중앙 전체 생존 기간 9.4개월 대 10.7개월($p = 0.95$)로 두 군 간 차이가 없어 cetuximab의 임상적 효용성을 증명하지 못하였다.

Panitumumab은 EGFR에 대한 인간 IgG2 단클론항체로, KRAS 야생형 대장암에서 oxaliplatin, fluorouracil, leucovorin (FOLFOX) 요법에 추가하였을 때 생존 기간의 향상을 보여주었다[19]. REAL3 연구는 절제 불가능하거나 전이성 위 또는 위식도접합부 선암 환자 503명을 대상으로 1차 치료로 epirubicin, oxaliplatin, capecitabine (EOC) 병합요법에 panitumumab을 추가하였을 때 효과를 평가한 3상 연구이다[7]. 이 연구에서는 panitumumab군이 대조군에 비해 짧은 중앙 생존 기간과 더 많은 독성을 보였다(8.8개월 대 11.3개월, $p = 0.013$). EGFR에 대한 또 다른 IgG1 단클론 항체인 matuzumab과 nimotuzumab에 대한 2상 연구도 진행되었으나 모두 실패하였다[20-22].

위암에서는 대장암과 달리 KRAS나 BRAF 돌연변이가 드물기 때문에 EXPAND와 REAL3 연구는 생체표지자를 이용한 환자 선별 없이 진행되었다. 이 두 3상 연구의 실패 원인이 정확히 규명되지 않았지만, 병용된 항암제(fluorouracil이 아닌 capecitabine), 위암의 이질성(heterogeneity), 반응을 예측할 수 있는 생체표지자의 부재 등이 관여하였을 것으로 추측하고 있다[6,7].

HER2 표적치료제

위암 환자의 6-23%에서 HER2 과발현이나 유전자 증폭을 보이며, 이는 불량한 예후와 연관이 있다고 알려져 있다[14]. HER2를 표적으로 하는 약제들은 모두 유방암에서 먼저 효능이 확인된 약제들이다[23,24]. 위암에서 HER2의 과발현은 면역화학염색에서 (+++)이거나 (++)이면서 HER2 fluorescence in situ hybridization (FISH) 양성인 경우로 정의된다[4].

Trastuzumab은 HER2에 대한 단클론항체이다. ToGA 연구는 HER2 양성인 위암 또는 위식도접합부 선암 환자 594명을

대상으로 cisplatin과 capecitabine 또는 fluorouracil 요법에 trastuzumab을 추가하여 효과를 확인한 3상 연구로, 중앙 전체 생존 기간이 trastuzumab군에서 13.8개월, 대조군에서 11.1개월 ($p = 0.0046$)로 trastuzumab군에서 생존 기간의 향상이 확인되었다. 이를 바탕으로 HER2 양성 위암 환자에서 항암 치료에 trastuzumab을 병합하는 요법이 1차 표준 치료로 자리잡게 되었다[4]. 최근, 1차 치료로 cisplatin, capecitabine, trastuzumab 병합요법을 시행하는 환자 248명을 대상으로 trastuzumab 표준 용량인 6 mg/kg과 고용량 8 mg/kg을 비교한 3상 연구인 HELOISE 연구 결과가 발표되었다[25]. 두 군 간 중앙 생존 기간의 차이가 없어서(표준 용량군 12.5개월 대 고용량군 10.6개월, $p = 0.2401$) 고용량 trastuzumab 요법의 근거를 제시하지는 못하였다.

Lapatinib은 EGFR과 HER2에 대한 경구 저분자 티로신 키나아제 저해제로 2개의 3상 연구가 진행되었다[26,27]. LOGiC 연구는 HER2 증폭이 있는 전이성 또는 절제 불가능한 위선암 또는 위식도접합부 선암 환자 545명을 대상으로 한 1차 치료로 capecitabine, oxaliplatin 병합요법에 lapatinib을 추가하여 효과를 확인한 3상 연구이다. 일차 유효성 평가 변수인 중앙 전체 생존 기간에서 두 군 간(lapatinib군; 12.2개월, 대조군; 10.5개월, $p = 0.3492$)의 차이가 없었다. 중앙 무진행 생존 기간과 반응률은 lapatinib군에서 우월한 성적을 보였고(5.4개월 대 6.0개월, $p = 0.0381$; 53% 대 39%, $p = 0.0031$), 하위 집단 분석에서 동양인과 젊은 환자군에서는 lapatinib군이 우월한 생존 기간을 보였다[26]. TyTAN 연구는 HER2 양성인 동양인 위암 환자 261명을 대상으로 한 3상 연구로, 2차 치료로 paclitaxel과 paclitaxel-lapatinib군을 비교하였다[27]. 중앙 전체 생존 기간은 lapatinib군에서 11.0개월, 대조군에서 8.9개월($p = 0.1044$), 중앙 무진행 생존 기간은 5.4개월 대 4.4개월($p = 0.2613$)로 두 군 간의 차이는 없었다. 추가적인 하위 집단 분석에서 HER2 면역화학염색 3+인 환자와 중국인 환자에서 생존 기간의 향상이 확인되었다.

Pertuzumab은 리간드가 결합하는 HER2 수용체의 세포 밖 부위에 붙어서 HER2가 다른 EGFR과 이합체를 형성하는 것을 막는 기전의 단클론항체이다. HER2 양성 유방암에서 docetaxel, trastuzumab 병용요법에 pertuzumab을 추가하였을 때 생존 기간의 향상을 보였으며[24], 이를 근거로 HER2 양성 위암 환자 30명을 대상으로 capecitabine, cisplatin, trastuzumab 병합요법에 pertuzumab을 추가하는 2상 연구인 JOSHUA 연구가 진행되었고 pertuzumab 용량이 3주 간격 840 mg으로 정

해졌다[28]. 현재 HER2 양성 위암 환자에서 1차 표준 치료인 capecitabine, cisplatin, trastuzumab 병용요법에 pertuzumab을 추가하였을 경우 효과를 확인하기 위한 3상 연구인 JACOB 연구(NCT01774789)가 진행 중이다[29].

Trastuzumab emtansine (T-DM1)은 항체약물복합체(antibody drug conjugate)로 trastuzumab에 세포독성항암제 emtansine이 결합된 형태로 trastuzumab이 HER2에 결합하면 T-DM1이 세포내 섭취(endocytosis)로 세포 내로 들어가고, lysosome에서 분해되면서 emtansine을 유출시켜 세포를 죽이게 된다[23]. GATSBY 연구는 1차 항암 치료에 실패한 HER2 양성 위암 환자 415명을 대상으로 taxane과 T-DM1을 비교한 2/3상 연구이다[30]. 중앙 생존 기간이 T-DM1군에서 7.9개월, taxane군에서 8.6개월($p = 0.86$)로 T-DM1의 우월성을 확인하는 데 실패하였다.

항신생혈관 억제 표적치료제

혈관형성(angiogenesis)은 종양이 자라고 침투하기 위해 필요한 과정으로, VEGF는 이 과정에서 혈관내피세포의 증식을 유도하고 혈관의 투과성을 증가시키는 역할을 한다. 위암에서는 VEGF의 발현 정도가 높고, 이는 종양의 침습성, 예후와 관련이 있는 것으로 알려져 있다[31]. VEGF나 VEGFR에 대한 항체, VEGF의 티로신 키나아제 활성을 저해하는 저분자 억제제 등 혈관 형성을 억제하는 기전의 치료제가 연구되어 왔다.

Bevacizumab은 VEGF에 대한 단클론항체로 대장암, 폐암, 유방암, 난소암 등에서 임상적 유용성이 확인된 약제이다. AVAGAST 연구는 진행성 위암 환자 774명을 대상으로 한 1차 치료로 capecitabine, cisplatin 요법에 bevacizumab을 추가하였을 때의 임상적 유용성을 확인하기 위한 3상 연구이다[8]. 일차 유효성 변수인 중앙 전체 생존 기간은 bevacizumab 추가군에서 12.1개월, 대조군에서 10.1개월로 유의한 차이가 없었다($p = 0.1002$). 반면, 중앙 무진행 생존 기간(6.7개월 대 5.3개월; 위험비 0.80, $p = 0.0037$)과 반응률(46.0% 대 37.4%, $p = 0.0315$)은 bevacizumab을 추가한 군에서 우월한 결과를 보였다. 하위 그룹 분석에서 지역적인 차이를 보였는데 서양인 환자에 비해 동양인 환자에서 bevacizumab을 추가하였을 때 임상적 이익이 더 컸다. 이런 지역적 차이를 근거로 같은 디자인의 202명의 중국인을 대상으로 한 3상 연구인 AVATAR 연구가 진행되었으나 capecitabine, cisplatin, bevacizumab군과 capecitabine, cisplatin 군의 차이는 없었다(중앙

전체 생존 기간 10.5개월 대 11.4개월, $p = 0.5567$) [32]. 또한, ST03 연구는 1,063명의 국소 진행성 위암 환자를 대상으로 수술 전후 항암 치료에 bevacizumab을 추가하였을 때 유용성을 확인하기 위한 2/3상 연구로 3년 생존율이 bevacizumab군에서 48.1%, 대조군에서 50.3% (위험비 1.08, $p = 0.36$)로 두 군 간 차이는 없었다[33].

Ramucirumab은 VEGFR-2에 대한 단클론항체이다. REGARD 연구는 백금계 항암제 또는 fluoropyrimidine계 항암제를 포함하는 항암 치료를 받은 위암 환자 355명을 대상으로 ramucirumab과 위약을 비교한 3상 연구이다. 중앙 전체 생존 기간이 5.2개월 대 3.8개월(위험비 0.776, $p = 0.047$)로 ramucirumab군의 효과를 확인하였다[34]. RAINBOW 연구는 1차 치료로 백금계 항암제와 fluoropyrimidine계 항암제 병합요법에 실패한 환자 665명을 대상으로 paclitaxel과 paclitaxel, ramucirumab 병합요법을 비교한 3상 연구이다. 중앙 전체 생존 기간 7.4개월 대 9.6개월(위험비 0.807, $p = 0.017$)로 2차 치료로 paclitaxel, ramucirumab 병합요법의 유용성을 입증하였다[5]. 그러나 1차 치료로 FOLFOX와 FOLFOX에 ramucirumab을 추가한 요법을 비교한 2상 연구($n = 168$)에서 중앙 무진행 생존 기간 6.7개월 대 6.4개월(위험비 0.98, $p = 0.886$), 중앙 생존 기간은 11.5개월 대 11.7개월(위험비 1.08, $p = 0.712$)로 차이가 없었다[35].

Apatinib은 VEGFR-2를 표적으로 하는 경구 저분자 티로신 키나아제 저해제로 2차 이상의 항암 화학요법에 실패한 267명의 위암 환자를 대상으로 apatinib과 위약의 효능을 비교하는 3상 연구가 진행되었다. 중앙 전체 생존 기간은 6.5개월 대 4.7개월(위험비 0.709, $p = 0.0149$), 중앙 무진행 생존 기간은 2.6개월 대 1.8개월(위험비 0.444, $p < 0.001$)로 apatinib군의 우월함을 보여주었다[36].

Sorafenib은 VEGFR, 혈소관유래성장인자(PDGFR), Raf를 억제하는 다중 키나아제 저해제(multikinase inhibitor)이다. Cisplatin과 fluoropyrimidine 병용요법에 실패한 위암 환자를 대상으로 2차 치료로 oxaliplatin과 sorafenib 병합요법에 대한 2상 연구가 진행되었고, 40명의 환자가 등록되었다. 치료의 안정성을 확인하였고 중앙 무진행 생존 기간은 3개월, 중앙 전체 생존 기간은 6.5개월이었다[37]. 1차 치료로 docetaxel, cisplatin, sorafenib 병합요법에 대한 2상 연구에서는 44명의 환자가 등록되어 안정성이 확인되었고 중앙 무진행 생존 기간은 5.8개월(90% 신뢰구간 5.4-7.4개월), 중앙 생존 기간 13.6개월(90% 신뢰구간 8.6-16.1개월)이었다[38].

Sunitinib은 VEGFR, PDGFR, rearranged during transfection (RET), Flt-3을 표적으로 하는 다중 키나아제 억제제로 이전 치료에 실패한 환자를 72명을 대상으로 sunitinib을 투여한 2상 연구가 진행되었다. 중앙 무진행 생존 기간 2.3개월(95% 신뢰구간 1.6-2.6개월), 중앙 생존 기간 6.8개월(95% 신뢰구간 4.4-9.6개월)로 확인되었다[39]. Sorafenib, sunitinib 이외에도 VEGFR을 포함하여 여러 개의 표적을 가지는 다중 키나아제 저해제로 regorafenib, pazopanib 등이 있으며, 이들의 유용성을 확인하기 위한 2상 연구가 진행되었지만 3상까지 진행된 연구는 없다[40,41].

FGFR 표적치료제

섬유아세포증식인자 수용체(FGFR)는 타로신 키나아제 수용체군에 속하며, 섬유아세포증식인자가 수용체에 결합하면 하부 신호 전달 체계인 PI3K/AKT, MAPK-ERK 경로를 활성화시켜 세포 증식과 분화, 혈관 생성, 조직 재생 등의 다양한 과정에 관여한다[42]. 여러 종양에서 FGFR 과발현이나 유전자 변이가 있는 경우 종양의 생성 및 진행과 연관이 있다는 것이 알려졌고 이를 치료 기전으로 이용하고자 하는 연구들이 진행되었다. 위암 환자의 5-10%에서 FGFR2 유전자 증폭이 있고 주로 미만성 타입(diffuse type)에서 관찰되는 것으로 알려져 있다[43,44].

AZD4547은 FGFR-1, 2, 3에 대한 타로신 키나아제 저해제이다. SHINE 연구는 1차 항암 치료에 실패한 위암 환자 중 FISH 검사로 FGFR2 다염색체성(polysomy) 혹은 유전자 증폭이 확인된 환자를 대상으로 AZD4547과 paclitaxel을 비교한 2상 연구로, 중간 분석 결과 AZD4547군이 대조군인 paclitaxel군보다 성적이 좋지 않아 환자 등록이 중단되었다[9]. 중앙 내 이질성과 FISH 결과(FGFR2 다염색체성이나 증폭)와 FGFR2 발현 사이의 불일치성 등을 실패 원인으로 분석하고 있고, FGFR 저해제의 효과를 예측할 수 있는 추가적인 예측 인자의 발굴이 필요하다.

FPA144는 FGFR2b에 대한 단클론 IgG1 항체로, 면역화학 염색으로 FGFR2 과발현이 있는 위암 환자를 대상으로 하는 1상 연구에서 반응률 19%, 질병 조절률 55.6%를 보여 추가 연구 결과를 기다려 보아야 하겠다[45].

Claudin 단백질 표적치료제

Claudin 단백질은 세포의 밀착연접(tight junction)의 중요한 구성요소로, 세포 간의 분자 흐름을 제어하는 세포 간 장

벽을 만든다. 다양한 조직에서 다른 종류의 claudin이 발현하며, 단백질의 변화된 기능은 각 조직의 암 형성과 관련이 있다. 위암에서는 claudin-18이 대표적인데, 그중 isoform 2 (CLDN18.2)는 위점막세포의 악성화 과정에서 발현되며 원격 전이 등에도 관여하는 것으로 알려져 있다. 특히, 미만성 위암에서 CLDN18과 RHOA 단백을 코딩하는 ARHGAP26의 반복적인 gene fusion이 관찰되었으며, 이는 상피세포암에서 상피-중간엽 전이(epithelial-mesenchymal transition, EMT)를 유발하는 것으로 알려져, 예후가 불량한 미만성 위암에서의 새로운 표

적으로 기대된다[46,47]. Claudiximab은 CLDN18.2에 특이한 새로운 chimeric IgG1 항체이며, 위암세포의 사멸과 성장억제를 유도하며 항체의존성 세포독성(antibody-dependent cytotoxicity)도 유도한다. 항암제 불응성 전이성 위암을 대상으로 claudiximab 단독요법의 초기 2상 연구에서 반응률 10%, 질병 조절률 30%의 효능과 허용될 만한 안전성이 보고되었고[48], 이를 근거로 1차 요법으로서 표준 항암 화학요법과의 claudiximab 병용요법에 대한 제 2b상 FAST 연구가 진행되었다[49]. 총 161명의 환자(위 80%, 위식도접합부 16%, 식도 4%)가

Table 1. Summary of clinical trials of targeted therapy for gastric cancer

	Phase	Line	Target	Patient selection	No of patients	Regimen	RR (%), <i>p</i> -value	PFS (m), <i>p</i> -value	OS (m), <i>p</i> -value	Toxicity
EXPAND [6]	III	1	EGFR	None	904	Cisplatin, capecitabine ± cetuximab	30 vs. 29, 0.77	4.4 vs. 5.6, 0.32	9.4 vs. 10.7, 0.95	Diarrhea, hypomagnesemia, hypokalemia, hand-foot syndrome, rash
REAL3 [7]	III	1	EGFR	None	503	Epirubicin, oxaliplatin, capecitabine ± panitumumab	46 vs. 42, 0.42	6.0 vs. 7.4, 0.068	8.8 vs. 11.3, 0.013	Diarrhea, rash, mucositis, ypomagnesemia, neutropenia
ToGA [4]	III	1	HER2	HER2 (+)	594	Cisplatin, capecitabine or 5-FU ± trastuzumab	47 vs. 35, 0.0017	6.7 vs. 5.5, 0.0002	13.8 vs. 11.1, 0.0046	Neutropenia, nausea, vomiting
LOGiC [26]	III	1	HER2	HER2 (+)	545	Oxaliplatin, capecitabine ± lapatinib	53 vs. 39, 0.0031	6.0 vs. 5.4, 0.0381	12.2 vs. 10.5, 0.3492	Diarrhea, nausea, vomiting, poor oral intake
TyTAN [27]	III	2	HER2	HER2 (+)	261	Paclitaxel ± lapatinib	27 vs. 9.0, < 0.001	5.4 vs. 4.4, 0.2613	11.0 vs. 8.9, 0.1044	Diarrhea, alopecia, neutropenia, rash, poor oral intake
GATSBY [30]	II/III	2	HER2	HER2 (+)	415	T-DM1 vs. paclitaxel	20.6 vs. 19.6, 0.8406	2.7 vs. 29, 0.31	7.9 vs. 8.6, 0.86	Anemia, neutropenia, thrombocytopenia
AVAGAST [8]	III	1	VEGF-A	None	774	Cisplatin, capecitabine ± bevacizumab	46 vs. 37.4, 0.315	6.7 vs. 5.3, 0.0037	12.1 vs. 10.1, 0.1002	Neutropenia, anemia, poor oral intake
AVATAR [32]	III	1	VEGF-A	None	202	Cisplatin, capecitabine ± bevacizumab	40.7 vs. 33.7, 0.348	6.3 vs. 6.0, 0.47	11.4 vs. 10.5, 0.55	Neutropenia, vomiting, hemorrhage
REGARD [34]	III	≥2	VEGFR-2	None	355	Ramucirumab vs. placebo	3.4 vs. 2.6, 0.76	2.1 vs. 1.3, < 0.0001	5.2 vs. 3.8, 0.047	Hypertension, hemorrhage
RAINBOW [5]	III	2	VEGFR-2	None	665	Paclitaxel ± ramucirumab	28 vs. 16, 0.0001	4.4 vs. 2.9, < 0.0001	9.6 vs. 7.4, 0.017	Neutropenia, hypertension, anemia
Li et al. [36]	III	≥3	VEGFR-2	None	267	Apatinib vs. placebo	2.84 vs. 0, 0.1695	2.6 vs. 1.8, < 0.001	6.5 vs. 4.7, 0.0149	Hand-foot syndrome, proteinuria, hypertension
SHINE [9]	II	2	FGFR	FGFR amplification or polysomy	71	AZD4547 vs. paclitaxel	2.6 vs. 23.3, 0.9970	1.8 vs. 2.1, 0.9581	5.5 vs. 6.6, 0.8156	Poor oral intake, asthenia, nausea, constipation, mucositis
FAST [49]	IIB	2	CLDN18	None	161	Epirubicin, oxaliplatin, capecitabine ± claudiximab		7.9 vs. 4.8, 0.0001	13.3 vs 8.4, < 0.001	Neutropenia, anemia, vomiting

RR, response rate; PFS, progression free survival; OS, overall survival; EGFR, epidermal growth factor receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; VEGF, vascular endothelial growth factor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor; FGFR, fibroblast growth factor receptor; CLDN18, claudin-18 isoform 2.

표준 epirubicin, oxaliplatin, capecitabine 병합요법 ± claudiximab (부하 용량 800 mg/m², 유지용량 600 mg/m², 첫 일, 매 21일)에 무작위 배정되었다. 중앙 세포의 40% 이상에서 CLDN18.2 단백 발현이 2+ 이상인 환자가 등록되었으며, 최근 발표된 보고에서는 일차 평가 기준인 무진행 생존 연장을 만족시켰다. Claudiximab과 EOC 병용요법은 EOC 단독에 비해 무진행 생존 기간(중앙값 7.9개월 대 4.8개월, 위험비 0.47, $p = 0.0001$)과 전체 생존 기간(중앙값 13.3개월 대 8.4개월, 위험비 0.51, $p < 0.001$)을 유의하게 향상시켰다. 이 치료법은 구토, 호중구감소증, 빈혈 등을 포함한 대부분의 부작용이 1-2등급으로 허용할 수 있는 범위 내였다. 추후 3상 임상시험을 표준요법으로서의 역할에 대한 답변을 제공할 것으로 기대된다(Table 1).

면역항암제의 현황

중앙 면역 치료는 암백신 치료(cancer vaccine therapy)부터 단클론항체 치료(monoclonal antibody therapy), 입양 면역 치료(adoptive cell therapy) 또는 세포 치료(cell therapy)까지 매우 광범위한 영역을 포함한다. 본 종설에서는 최근 임상 효능을 보이고 있는 단클론항체 치료에 대해서 논하고자 한다. 중앙은 면역 회피(immune escape) 전략의 하나로 면역 관문(immune checkpoint) 기능의 변화를 통하여 중앙 특이 T 림프구 세포의 기능을 억제한다. T 림프구의 cytotoxic T lymphocyte antigen (CTLA)-4나 PD-1 또는 리간드 PD-L1에 대한 단클론항체를 이용하여 그 기능을 억제함으로써 억제된 중앙 특이 T 림프구 세포 활성화 및 효과를 증강시킴으로써 여러 고형암에서 항중앙 효과를 보여주고 있다.

CTLA-4에 단클론항체인 ipilimumab의 경우 114명의 환자가 등록된 무작위 임상 연구(NCT01585987)에서 면역반응평가 기준 무진행 기간이 지지요법군 4.90개월에 비해 치료군 2.92개월(위험비 1.44, $p = 0.097$)로 일차 목표를 충족시키지 못하였지만, 중앙 생존 기간 16.8개월 대 12.1개월(위험비 0.874, $p = 0.64$)로 연장을 보였다. 이는 특정 하위 환자군에서 ipilimumab의 항암 효능이 오래 지속됨을 시사하였다[50].

PD-1에 대한 단클론항체로는 pembrolizumab과 nivolumab이 대표적이며 fully humanized IgG4 PD-1억제 단클론항체이다. 여러 고형암을 대상으로 한 pembrolizumab의 대규모 1상 연구인 KEYNOTE 012에는 39명의 위암 환자들이 포함되었다. 아시아 및 비아시아권 위암 환자가 등록되었고, 선별 검사된 환자 중 40%가 PD-L1 양성 환자였다. Pembrolizumab에

대한 중앙 반응은 22%에서 관찰되었으며 40주간의 반응 지속을 보였다. 특히, 중앙 생존 기간은 11.4개월로, 등록된 대부분의 환자가 2차 이상의 항암요법을 시행받은 점을 고려한다면 주목할 만한 생존 기간 연장 효과이었다[51]. 이러한 고무적인 1상 연구를 바탕으로 위암에서 여러 임상 연구가 진행되고 있다. 2상 연구인 KEYNOTE-059 코호트 1은 5-FU 및 백금계 항암제를 포함한 항암 화학요법 등 최소한 2회 이상 치료 후에도 병 진행을 보인 259명의 위암 또는 위식도접합부 선암 환자를 대상으로 진행되었으며, 55% (143명)의 PD-L1 양성 환자가 포함되었다. Pembrolizumab의 항암 효능으로 평균 반응률 11.6%, 평균 무진행 생존 기간 2개월, 평균 전체 생존 기간 5.6개월, 1년 전체 생존율 23.4%가 보고되었다. 이 연구에는 4% (7명)의 MSI-H (microsatellite instability-high) 환자가 포함되었는데, 이 그룹에서 57.1% 중앙 반응(완전 반응 14.3%) 등 주목할 만한 항중앙 효능을 보인 반면, 비 MSI-H 환자(167명)에서는 9%의 중앙 반응을 보였다[52]. 이러한 고무적인 결과를 바탕으로 일차 요법에 실패한 환자를 대상으로 3상 임상시험 KEYNOTE-061 (NCT02370498)과 KEYNOTE-063 (NCT03019588)이 진행 중이다[53,54]. 또한, 일차 요법으로서 PD-L1 양성 진행성 위암 환자에서 pembrolizumab 단독요법 혹은 항암 화학요법과 병용 투여하는 무작위 배정 3상 임상 시험인 KEYNOTE-062 (NCT02494583) 연구가 진행 중이다[55].

Nivolumab은 악성 흑색종에서 선행되었던 연구처럼, CHECKMATE-032 연구를 통해 위암 환자에서 nivolumab 단독요법과 nivolumab 및 ipilimumab의 병용요법을 평가하였다[56]. 위암 코호트에는 160명의 위암 환자가 등록되었고, nivolumab (3 mg/kg) 단일요법($n = 59$)과 2가지 스케줄의 nivolumab과 ipilimumab 병용요법(N1I3, nivolumab 1 mg/kg, ipilimumab 3 mg/kg; N3I1, nivolumab 3 mg/kg, ipilimumab 1 mg/kg)군으로 무작위 배정되었다. 각각의 중앙 반응률은 14% (nivolumab 단독), 26% (N1I3) 및 10% (N3I1)였으며, 중앙 반응 지속 기간은 7.1개월, 5.6개월이었고, N3I1군에서는 중앙값에 도달하지 못하였다. 6개월 무진행 기간율은 각각 18%, 24%, 9%였다.

최근에 3차 혹은 그 이상의 후속요법에서 nivolumab 단독 요법에 대한 3상 무작위 대조 임상 연구 결과가 보고되었다. 우리나라를 비롯한 아시아 위암 환자를 대상으로 한 ONO-12 (ATTRACTION-2) 연구는 총 493명의 환자가 2:1 방식으로 nivolumab 또는 위약으로 무작위 배정되었다.

Nivolumab 단독요법은 통계적으로 의미 있는 전체 생존 기간(위험비 0.63, 95% 신뢰구간 0.50-0.78, $p < 0.0001$), 무진행 기간(위험비 0.60, 95% 신뢰구간 0.49-0.75, $p < 0.0001$)의 연장 및 반응을 향상을 보였다. 또한 nivolumab과 위약에 대한 12개월째 전체 생존율은 각각 26.6%와 10.9%로 유의한 차이를 보였다[57]. 이러한 결과를 바탕으로 nivolumab은 국내에서도 3차 요법제로서는 사용할 수 있는 적응증을 획득하였다.

Avelumab (MSB0010718C)은 a fully humanized anti-PD-L1 IgG1 항체로서 진행성 위암의 1차 치료 후 유지요법과 2차 치료군으로 구성된 1b상 확장 코호트 JAVELIN 연구에서 항종양 효과가 평가되었다. 최근 발표된 2차 요법으로서 종양 반응 등의 결과는 기존의 nivolumab 및 pembrolizumab과의

결과와 유사하였다[58].

이러한 노력에도 불구하고 일부 그룹에서는 여전히 면역항암제에 대한 효능이 적어, 최근에는 약제 효능을 높이기 위해 기존 치료와의 병용요법 등도 활발히 연구되고 있다. 그중 한 방법으로 기존 표적치료제와의 병용요법이다. HER-2 양성 위암 환자에서 trastuzumab을 포함한 표준 치료에 pembrolizumab 추가한 연구(NCT02901301)도 진행 중이다[59]. VEGF에 의한 VEGFR-2 활성화는 수지상 세포가 성장하는데 방해하거나 수지상 세포막에 PD-L1의 발현을 유도하고 조절 T세포(regulatory T-cell)를 증강시킴으로써 항종양성 T세포 억제력을 유도하는 것으로 알려져 있다[60]. 대장암 동물 모델을 이용한 전임상 연구에서 항신생혈관 억제제와 항 PD-1 항체와의 시너지 효과를 보여주었다[61]. 이를 근거로

Table 2. Summary of clinical trials of immunotherapy for gastric cancer

Trial	Phase	Line	Target	Patient selection	No of patients	Regimen	RR (%), <i>p</i> -value	PFS (m), <i>p</i> -value	OS (m), <i>p</i> -value	Toxicity
NCT01585987 [50]	2	Mn	CTLA4	None	114	Ipilimumab vs. placebo		2.9 vs. 4.9, 0.097	16.8 vs. 12.1, 0.64	
KEYNOTE-012 (NCT01848834) [51]	1	≥ 2	PD1 (85%)	PD-L1 (+)	39	Pembrolizumab	20.5%	1.9	11.4	Fatigue, hypothyroidism
KEYNOTE-059 (NCT02335411) [52]	2	≥ 2	PD1	None	259	Pembrolizumab	11.6%	2	5.6	Fatigue, hypothyroidism, anemia
KEYNOTE-061 (NCT02370498) [53]	3	2	PD1	None → PD-L1 (+)	Ongoing	Pembrolizumab vs. paclitaxel				
KEYNOTE-063 (NCT03019588) [54]	3	2	PD1	PD-L1 (+)	Ongoing	Pembrolizumab vs. paclitaxel				
KEYNOTE-062 (NCT02494583) [55]	3	1	PD1	PD-L1 (+)	Ongoing	Pembrolizumab ± 5 FU, cisplatin				
CHECKMATE-032 (NCT01928394) [56]	1/2	≥ 2	PD1	None	Ongoing	Nivolumab, N1I3, N3I1	14%, 26%, 10%	7.1, 5.6, NR		
ATTRACTION-2 [57]	3	≥ 3	PD1	None	493	Nivolumab or placebo	11% vs. 0%	1.61 vs. 1.45, < 0.0001	5.26 vs. 4.14, < 0.0001	Diarrhea, fatigue
JAVELIN (NCT01772004) [58]	1b	2/Mn	PD-L1	None	74	Avelumab	18.2% PD-L1 (+); 9.1% PD-L1 (-)	6 w (2 L) vs. 12 w (Mn)		Fatigue, asthenia, increased LFT
NCT02901301 [59]	1b/2		PD1, HER2	HER2 (+)	Ongoing	Pembrolizumab+ trastuzumab + chemotherapy				
NCT02443324 [62]	1b Cohort A	Any	VEGFR-2 PD1	None	Ongoing	Ramucirumab + pembrolizumab				G3-4, 25%, colitis (7.5%) and hypertension (7.5%)
NCT02999295 [63]	1/2	≥ 2	VEGFR-2 PD1	None	Ongoing	Ramucirumab + nivolumab				
NCT02572687 [64]	1	≥ 2	VEGFR-2 PD-L1	None	Ongoing	Ramucirumab + durvalumab				

RR, response rate; PFS, progression free survival; OS, overall survival; Mn, maintenance; CTLA4, epidermal growth factor receptor; PD1, programmed cell death-1; PD-L1, programmed cell death protein 1; FU, fluorouracil; NR, not reached; LFT, liver function test; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

PD-L1 발현과 상관없이 고형암 코호트에서 항PD-1 항체와 ramucirumab 병용요법 1상, 2상 연구들(NCT02443324, NCT02999295, NCT02572687)이 진행 중이며[62-64], 최근 보고된 안전성 프로파일에 대한 중간 분석에서는 pembrolizumab과 함께 사용된 ramucirumab의 전 용량(full dose) 투여하여도 독성이 증가하지 않아 추후 항암 효능에 대한 결과도 기대된다(Table 2) [62].

결 론

위암에서 다양한 표적치료제에 대한 임상 연구가 이루어졌지만, 폐암, 대장암, 유방암에서의 표적치료제의 성공과 비교해보면 미약한 수준이다. 이는 위암의 복잡한 발병 기전, 종양내 이질성, 환자들 사이의 이질성, 반응을 예측할 수 있는 적절한 생체 표지자의 부재 등이 원인으로 생각되고 있다. 최근 다양한 암에서 차세대염기서열분석(next generation sequencing)을 통한 분자 분석 자료들(molecular analysis)이 축적되고 있고 이를 바탕으로 새로운 형태의 우산형(umbrella trial), 바스킷형 임상 연구들(basket trials; NCT02951091, NCT03281369, NCT02299648)이 진행 중이며 결과를 기다려 보아야 하겠다 [65-67]. 또한, 최근 1세대 세프독성항암제와 2세대 표적항암제에 이은 새로운 면역항암제가 새로운 암 치료 패러다임에 틀림이 없으나, 종양 이질성이 많은 것으로 알려진 위암에서 완벽하게 종양을 제거할 수는 없다. 종양 돌연변이가 중치(tumor mutation burden) 혹은 MSI 상태와 같이 면역항암제 효능을 가늠할 수 있는 생물학적 표지자의 적용과 맞춤형 치료와의 병용을 통해 종양 이질성을 극복할 수 있는 효율적인 새로운 암 치료 전략이 절실한 때이다.

중심 단어: 위암; 치료제; 표적치료제; 면역항암제

REFERENCES

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. National Cancer Information Center. Cancer incidence [Internet]. Goyang (KR): National Cancer Information Center, c2017 [cited 2017 Dec 21]. Available from: https://www.cancer.go.kr/doc-view/preview.do?attach_seq=8039.
3. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic

- review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24:2903-2909.
4. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697.
5. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-1235.
6. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:490-499.
7. Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:481-489.
8. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29:3968-3976.
9. Van Cutsem E, Bang YJ, Mansoor W, et al. A randomized, open-label study of the efficacy and safety of AZD4547 monotherapy versus paclitaxel for the treatment of advanced gastric adenocarcinoma with FGFR2 polysomy or gene amplification. *Ann Oncol* 2017;28:1316-1324.
10. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-135.
11. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:122-133.
12. Takehana T, Kunitomo K, Suzuki S, et al. Expression of epidermal growth factor receptor in gastric carcinomas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:438-445.
13. Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2001;7:2958-2970.
14. Tokunaga A, Onda M, Okuda T, et al. Clinical significance of epidermal growth factor (EGF), EGF receptor, and c-erbB-2 in human gastric cancer. *Cancer* 1995;75(6 Suppl):1418-1425.
15. Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: a randomized phase II study of three chemotherapy regimens plus cetuximab in metastatic esophageal and gastroesophageal junction cancers. *J Clin Oncol* 2016;34:2736-2742.

16. Kim C, Lee JL, Ryu MH, et al. A prospective phase II study of cetuximab in combination with XELOX (capecitabine and oxaliplatin) in patients with metastatic and/or recurrent advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2011;29:366-373.
17. Pinto C, Di Fabio F, Barone C, et al. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and docetaxel in patients with untreated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (DOCETUX study). *Br J Cancer* 2009;101:1261-1268.
18. Pinto C, Di Fabio F, Siena S, et al. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol* 2007;18:510-517.
19. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697-4705.
20. Du F, Zheng Z, Shi S, et al. S-1 and Cisplatin with or without nimotuzumab for patients with untreated unresectable or metastatic gastric cancer: a randomized, open-label phase 2 trial. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e958.
21. Rao S, Starling N, Cunningham D, et al. Matuzumab plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) compared with epirubicin, cisplatin and capecitabine alone as first-line treatment in patients with advanced oesophago-gastric cancer: a randomised, multicentre open-label phase II study. *Ann Oncol* 2010;21:2213-2219.
22. Satoh T, Lee KH, Rha SY, et al. Randomized phase II trial of nimotuzumab plus irinotecan versus irinotecan alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015;18:824-832.
23. Barok M, Joensuu H, Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res* 2014;16:209.
24. Swain SM, Kim SB, Cortes J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14:461-471.
25. Shah MA, Xu RH, Bang YJ, et al. HELOISE: Phase IIb randomized multicenter study comparing standard-of-care and higher-dose trastuzumab regimens combined with chemotherapy as first-line therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35:2558-2567.
26. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--A randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:443-451.
27. Satoh T, Xu RH, Chung HC, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol* 2014;32:2039-2049.
28. Kang YK, Rha SY, Tassone P, et al. A phase IIa dose-finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with HER2-positive advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2014;111:660-666.
29. Hoff P, Tabernero J, Shen L, et al. P-0111 Pertuzumab, trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer: an international phase III study (JACOB). *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 4):iv67-iv67.
30. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol* 2017;18:640-653.
31. Grigore D, Simionescu CE, Stepan A, et al. Assessment of CD105, α -SMA and VEGF expression in gastric carcinomas. *Rom J Morphol Embryol* 2013;54(3 Suppl):701-707.
32. Shen L, Li J, Xu J, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer* 2015;18:168-176.
33. Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:357-370.
34. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31-39.
35. Yoon HH, Bendell JC, Braithel FS, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Ann Oncol* 2016;27:2196-2203.
36. Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of

- the stomach or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 2016;34:1448-1454.
37. Martin-Richard M, Gallego R, Pericay C, et al. Multicenter phase II study of oxaliplatin and sorafenib in advanced gastric adenocarcinoma after failure of cisplatin and fluoropyrimidine treatment. A GEMCAD study. *Invest New Drugs* 2013;31: 1573-1579.
 38. Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, Catalano P, Ansari RH, Benson AB 3rd. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J Clin Oncol* 2010;28:2947-2951.
 39. Bang YJ, Kang YK, Kang WK, et al. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2011;29:1449-1458.
 40. Kim ST, Lee J, Lee SJ, et al. Prospective phase II trial of pazopanib plus CapeOX (capecitabine and oxaliplatin) in previously untreated patients with advanced gastric cancer. *Oncotarget* 2016;7:24088-24096.
 41. Pavlakis N, Sjoquist KM, Martin AJ, et al. Regorafenib for the Treatment of Advanced Gastric Cancer (INTEGRATE): a multinational placebo-controlled phase II trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2728-2735.
 42. Katoh M, Katoh M. FGF signaling network in the gastrointestinal tract (review). *Int J Oncol* 2006;29:163-168.
 43. Deng N, Goh LK, Wang H, et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. *Gut* 2012;61:673-684.
 44. Su X, Zhan P, Gavine PR, et al. FGFR2 amplification has prognostic significance in gastric cancer: results from a large international multicentre study. *Br J Cancer* 2014;110:967-975.
 45. Catenacci DV, Rha SY, Bang YJ, et al. Updated antitumor activity and safety of FPA144, an ADCC-enhanced, FGFR2b isoform-specific monoclonal antibody, in patients with FGFR2b+ gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(15 suppl):4067-4067.
 46. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513:202-209.
 47. Yao F, Kausalya JP, Sia YY, et al. Recurrent Fusion Genes in Gastric Cancer: CLDN18-ARHGAP26 Induces Loss of Epithelial Integrity. *Cell Rep* 2015;12:272-285.
 48. Schuler MH, Zvirbule Z, Lordick F, et al. Safety, tolerability, and efficacy of the first-in-class antibody IMAB362 targeting claudin 18.2 in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 2013;31(15 suppl):4080-4080.
 49. Al-Batran SE, Schuler MH, Zvirbule Z, et al. FAST: an international, multicenter, randomized, phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without IMAB362, a first-in-class anti-CLDN18.2 antibody, as first-line therapy in patients with advanced CLDN18.2+ gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34(18 suppl):LBA4001-LBA4001.
 50. Moehler MH, Cho JY, Kim YH, et al. A randomized, open-label, two-arm phase II trial comparing the efficacy of sequential ipilimumab (ipi) versus best supportive care (BSC) following first-line (1L) chemotherapy in patients with unresectable, locally advanced/metastatic (A/M) gastric or gastro-esophageal junction (G/GEJ) cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(15 suppl): 4011-4011.
 51. Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:717-726.
 52. Fuchs CS, Doi T, Jang RWJ, et al. KEYNOTE-059 cohort 1: Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(15 suppl):4003-4003.
 53. Ohtsu A, Tabernero J, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel as second-line therapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: phase 3 KEYNOTE-061 study. *J Clin Oncol* 2016;34(15 suppl):TPS4137-TPS4137.
 54. National Library of Medicine. Efficacy and safety study of pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel in Asian participants with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma who progressed after first-line therapy with platinum and fluoropyrimidine (MK-3475-063/KEYNOTE-063) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine, c2017 [cited 2017 Jan 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03019588>.
 55. Tabernero J, Bang YJ, Fuchs CS, et al. KEYNOTE-062: phase III study of pembrolizumab (MK-3475) alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line therapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34(4 suppl):TPS185-TPS185.
 56. Janjigian YY, Bendell JC, Calvo E, et al. CheckMate-032: phase I/II, open-label study of safety and activity of nivolumab (nivo) alone or with ipilimumab (ipi) in advanced and metastatic (A/M) gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 2016;34(15 suppl):4010-4010.
 57. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390:2461-2471.
 58. Chung HC, Arkenau H-T, Wyrwicz L, et al. Avelumab

- (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer from JAVELIN solid tumor phase Ib trial: analysis of safety and clinical activity. *J Clin Oncol* 2016;34(15 suppl):4009-4009.
59. National Library of Medicine. Pembrolizumab, trastuzumab, HER2 positive gastric cancer [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine, c2016 [cited 2016 Sep 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02901301>.
60. Motz GT, Coukos G. The parallel lives of angiogenesis and immunosuppression: cancer and other tales. *Nat Rev Immunol* 2011;11:702-711.
61. Yasuda S, Sho M, Yamato I, et al. Simultaneous blockade of programmed death 1 and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) induces synergistic anti-tumour effect in vivo. *Clin Exp Immunol* 2013;172:500-506.
62. Chau I, Bendell JC, Calvo E, et al. Interim safety and clinical activity in patients (pts) with advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma from a multi-cohort phase 1 study of ramucirumab (R) plus pembrolizumab (P). *J Clin Oncol* 2017;35(4 suppl):102-102.
63. National Library of Medicine. A phase 1/2 study of ramucirumab plus nivolumab in participants with gastric or GEJ cancer [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine, c2016 [cited 2016 Dec 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02999295>.
64. National Library of Medicine. A study of ramucirumab (LY3009806) plus MEDI4736 in participants with advanced gastrointestinal or thoracic malignancies [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine, c2015 [cited 2015 Oct 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02572687>.
65. National Library of Medicine. Biomarker-integrated umbrella, advanced gastric cancer [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine, c2016 [cited 2016 Nov 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02951091>.
66. National Library of Medicine. A study of multiple immunotherapy-based treatment combinations in patients with locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer (G/GEJ) (morpheus-gastric cancer) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine, c2017 [cited 2017 Sep 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03281369>.
67. National Library of Medicine. The screening protocol for the VIKTORY trial [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine, c2014 [cited 2014 Nov 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02299648>.