메타분석을 이용한 호르몬 수용체 양성/인체 상피세포 성장 인자 수용체 음성 진행성 유방암에서 사이클린 의존성 인산화효소 4/6 억제제와 방향화효소 억제제 병용요법과 방향화효소 억제제 단독요법의 임상적 유효성 및 안전성 비교 연구

김민지¹ · 김 경¹ · 조문경^{1,2} · 손기호¹ · 백인환^{1*}

¹경성대학교 약학대학, ²울산대학교병원 약제팀
(2019년 10월 22일 접수 · 2020년 1월 23일 수정 · 2020년 2월 17일 승인)

A Comparative Study on the Clinical Efficacy and Safety between Combination Therapy with CDK 4/6 Inhibitor and AI Versus AI Monotherapy in HR+/HER type2- Advanced Breast Cancer: Updated Meta-analysis

Min Ji Kim¹, Kyung Kim¹, MoonKyoung Cho^{1,2}, KieHo Sohn¹, and In-hwan Baek^{1*}

¹College of Pharmacy, Kyung Sung University, Busan 48434, Republic of Korea

²Ulsan University Hospital, Ulsan 682-714, Republic of Korea

(Received October 22, 2019 · Revised January 23, 2020 · Accepted February 17, 2020)

ABSTRACT

Objective: The aim of the study was to perform a meta-analysis of randomized clinical trials to compare the clinical efficacy and safety between combination of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors with aromatase inhibitors (AIs) and AIs alone in patients with hormone receptor+/human epidermal growth factor receptor type2-(HR+/HER2-) advanced breast cancer. **Methods:** Published clinical studies were identified through electronic database searches until February 2019. Literature qualities were assessed by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Checklist. Key endpoints of efficacy were progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR), and clinical benefit (CB). Endpoints of safety were adverse events (AEs) (neutropenia, leukopenia, any grade 3/4 AEs, and serious AEs) and on-treatment death. Meta-analysis was performed using the RevMan 5.3 software. **Results:** The selected five studies were evaluated as “good” in quality assessment. Compared to AIs alone, the combination therapy significantly improved PFS (pooled hazard ratio=0.55; 95% confidence interval (CI) 0.49–0.62), ORR (odds ratio=1.78; 95% CI=1.49–2.13), and CB (odds ratio=1.86; 95% CI=1.51–2.28). The prevalence of AEs was significantly higher in the combination group than in the AIs alone group. On-treatment death was greater in the combination group than in the AIs alone group, although insignificant. **Conclusion:** The combination therapy of CDK4/6 inhibitors with AIs was more effective for the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer, but less safe than AIs alone. The combination therapy should be effectively managed through patient monitoring, and further studies are needed to reduce AEs in the combination therapy of CDK4/6 inhibitors with AIs.

KEYWORDS: Meta-analysis, CDK 4/6 inhibitor, aromatase inhibitor, breast cancer

여성에게서 발생하는 암 중 유방암은 184개 국가 중 140개 국가에서 가장 높은 유병률을 보이며, 세계 전체 여성에게 발생하는 암의 25.2%를 차지한다.¹⁾ 미국 국립 암 연구소(National Cancer Institute, NCI)의 공식 홈페이지 자료에 따르면 2019년 현재 전 세계적으로 새로이 발병된 유방암 환자는

268,600명이고, 유방암으로 인해 사망한 환자는 41,760명으로 보고 되었다.²⁾ 또한 우리나라에서 유방암은 여성에게 두 번째로 많이 발생하는 암으로, 2017년에 발표한 보건복지부의 국가암등록사업 연례 보고서(2015년 암등록통계)에 따르면 유방암은 전체 여성 암의 20.8%를 차지한다.³⁾

*Correspondence to: In-hwan Baek, College of Pharmacy, Kyung Sung University, 309, Suyeong-ro, Nam-gu, Busan 48434, Republic of Korea

Tel: +82-51-663-4880, Fax: +82-51-663-4809

E-mail: baek@ks.ac.kr

유방암은 분자생물학적 특성에 따라 4가지 아형으로 분류된다. 그 중 가장 흔한 아형은 호르몬 수용체 양성/인체 상피세포 성장 인자 수용체 음성(hormone receptor+/human epidermal growth factor receptor type2-, HR+/HER2-)이며, 이들에게 사용하는 주요 치료방법으로 내분비 요법이 있다.^{4,5)} 내분비 요법에 사용되는 치료제에는 방향화효소 억제제(aromatase inhibitor, AI), 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(selective estrogen receptor modulator, SERM), 선택적 에스트로겐 수용체 저해제(selective estrogen receptor degrader) 등이 있다.^{4,5)} 이 중 에스트로겐의 생산을 억제하는 AI는 부신부전 및 알도스테론 억제제로 인한 부작용 때문에 1세대(aminoglutethimide)와 2세대(formestane, fadrozole) AI는 임상적으로 사용하지 않고, 3세대 AI (anastrozole, letrozole, exemestane)만 사용되고 있다.⁶⁾ 그럼에도 불구하고 3세대 AI 단독요법은 여전히 관절통 및 골절의 위험, 호르몬 차단 작용으로 인한 저항성 획득으로 인해 암의 재발과 사망의 위험성이 제기되고 있다.^{7,8)}

이에 따라 유방암 치료에는 AI 단독요법의 한계를 극복하기 위한 다양한 치료 요법들이 개발되고 있다. 그 중 사이클린 의존성 인산화효소(cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6)는 세포주기 조절에 관여하는 효소이며, CDK4/6 억제제(CDK4/6 inhibitor, CDK4/6 I) (abemaciclib, palbociclib, ribociclib)는 CDK4/6-cyclin D 복합체 형성을 차단하고 세포분열을 중지시킨다. 특히 HR+ 유방암에서는 cyclin D가 과발현 되어있는 경우가 많아 CDK4/6 I와 AI의 병용요법은 좋은 치료법으로 제안된다.^{9,10)}

미국 종합 암 네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)는 2015년에 발행된 가이드라인(버전 3.2015)에서 에스트로겐 수용체 양성/인체 상피세포 성장 인자 수용체 음성(estrogen receptor+/human epidermal growth factor receptor type2-, ER+/HER2-) 전이성 유방암을 가진 폐경 후 환자들을 대상으로 palbociclib과 letrozole의 병용요법을 1차 내분비 요법으로 최초 권고하였다.¹¹⁾ 이후 2019년 9월에 발행된 가이드라인(버전 3.2019)에서는 HR+/HER2- 전이성 유방암을 가진 폐경 후 환자 또는 황체형성호르몬분비호르몬(luteinizing hormone-releasing hormone) 작용제를 통해 난소 기능을 억제하거나 완전히 제거한 폐경 전 환자를 대상으로 환자 유형이 변경되었고, CDK4/6 I (abemaciclib, palbociclib, ribociclib)와 AI (anastrozole, letrozole, exemestane)의 병용요법을 권고함으로써 같은 계열에 포함된 모든 성분을 1차 권고 대상 약물로 확대하였다.¹²⁾

하지만 NCCN의 가이드라인은 이에 대하여 단 하나의 임상 2상 시험(PALOMA-1)만을 근거로 제시하고 있고, 이상반응이 CDK4/6 I와 AI의 병용요법에서 더 높은 빈도로 발생함에 따라 CDK4/6 I와 AI 병용요법에 대한 근거 마련 및 최적화 연구가 필요하다.^{12,13)} 또한 Ramos-Esquivel A 등(2018)은 비록

같은 계열이라 하더라도 성분에 따라 임상적으로 미치는 영향이 다르기 때문에 CDK4/6 I와 AI의 모든 성분에 대하여 병용요법의 임상적 유효성 및 안전성을 종합적으로 평가하여야 한다고 제안하였다.⁷⁾ 따라서 본 연구는 HR+/HER2- 진행성 유방암 환자를 대상으로 CDK4/6 I (ribociclib, abemaciclib, palbociclib)와 AIs (anastrozole, letrozole)의 병용요법과 AIs 단독요법의 임상적 유효성과 안전성을 비교하고자 임상 2상 및 3상 문헌을 조사하고 체계적 문헌고찰을 위한 메타분석을 시행하였다.

연구 방법

문헌 검색

CDK4/6 I와 AI 병용요법 대비 AI 단독요법의 유효성 및 안전성을 비교하는 문헌을 검색하기 위하여 PICO를 설정하였으며(Table 1), 이에 해당하는 문헌들을 미국립의학도서관 의학 정보 검색엔진(PubMed), CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), 코크란 라이브러리(The Cochrane Library), 그리고 Clinical Trials.gov를 통해 검색하였다(검색일 2019년 2월). 출판 언어는 영어로 제한하였고, 핵심 단어는 [advanced breast cancer]로 선정하였으며, 해당 단어를 모두 포함하는 문헌을 검색하기 위해 따옴표(“”)를 사용하였다. 그리고 NCCN 유방암 가이드라인에 명시된 CDK4/6 I의 성분명(palbociclib, ribociclib, abemaciclib)과 AI의 성분명(letrozole, anastrozole, exemestane)을 검색어에 포함하였고, 각각 CDK4/6 I와 AI의 성분을 OR로 연결하였다. 언급한 내용을 모두 종합하여 최종 검색어는 [“advanced breast cancer” AND (palbociclib OR ribociclib OR abemaciclib) AND (letrozole OR anastrozole OR exemestane)]로 입력하여 문헌을 조사하였다.

Table 1. Description of the population, intervention, comparison and outcome (PICO) for meta-analysis

PICO	Descriptions	
Population	Advanced breast cancer	
Intervention	Combination of CDK4/6 I with AI	
Comparison	AI alone or AI with placebo	
Outcome	Clinical efficacy	Progression free survival
		Objective response rate
		Clinical benefit
	Safety	Neutropenia
		Leukopenia
Grade 3/4 any adverse events		
	Serious adverse events	
	On-treatment death	

CDK4/6 I=Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor; AI=aromatase inhibitor

문헌 선정 기준

무작위 대조 시험(randomized controlled trial, RCT)으로서 임상 2상 또는 3상 시험이고, CDK4/6 I와 AI 병용요법과 AI 단독요법의 임상적 유효성 및 안전성 비교를 만족하는 문헌만을 최종 선정하였다.

문헌 선정

메타분석 대상 문헌을 검색하는 과정은 연구자 2인에 의해 독립적으로 수행되었으며, 문헌 선정 기준에 근거하여 전체 연구진이 함께 논의한 후 자료 선정을 진행하였다. 같은 임상 시험 자료가 선정된 경우 더 최근의 결과를 포함시켰다. 의견이 일치하지 않는 경우에는 연구 회의를 통해 일치된 결과를 이끌었다.

연구의 질 평가

최종 선정된 문헌들의 질 평가를 위하여 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)의 평가 목록 중 무작위 배정 비교 임상 시험의 타당도 평가를 위한 10가지 항목을 적용하였다.¹⁴⁾ 이 10가지 항목은 연구 질문의 적절성 및 명확성, 무작위 배정방법, 적절한 눈 가림법, 이중 맹검, 그룹간 기저 상태의 동질성, 비뚤림 여부, 결과 측정 방식, 탈락률, intention to treat 분석 수행 여부, 기관간 동질성 평가이다. 각 항목 별로 평가 기준을 세우기 위해 잘 수행됨(well covered, WC), 적절하게 수행됨(adequately addressed, AA), 빈약하게 수행됨(poorly addressed, PA), 다루어지지 않음(not addressed, NA), 보고되지 않음(not reported, NR), 적용 불가능함(not applicable, NAP)으로 구분하여 결과를 제시하였다.¹⁵⁾ 이를 바탕으로 WC와 AA로 평가된 항목이 5개 이상인 경우는 “좋음(good)”, 5개 미만인 경우는 “나쁨(poor)”으로 나타내었다.

결과 변수와 평가 유형

최종 선정된 5편의 문헌에서 CDK4/6 I와 AI 병용요법과 AI 단독요법의 임상적 유효성 및 안전성을 구분하여 결과변수를 설정하였다. 1차 결과변수(primary endpoint)는 추적기간동안의 무진행 생존(progression-free survival, PFS)으로 설정하였다. PFS는 항암 치료 중 환자의 상태가 악화되지 않는 기간으로 정의하였으며, RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) version 1.1에서 제시된 조건이 적용되었다.^{16,17)} 2차 결과변수는 RECIST 1.1 기준을 따르는 객관적 반응을(objective response rate, ORR)과 임상적 이득(clinical benefit, CB)으로 나타내었다. 객관적 반응률은 무작위로 선택된 환자의 완전 또는 부분적인 반응을 보이는 환자 수로 정의하였고, 임상적 이득은 완전 또는 부분 반응 또는 24주 이상의 안정적 질병을 보이는 환자 수로 정의하였다.¹⁶⁾

안전성을 평가하기 위한 변수로는 이상반응(호중구 감소증,

백혈구 감소증, 3/4등급의 이상반응, 중대한 이상반응)과 치료 기간(마지막 투여 종료 후 30일 이내) 중 환자 사망 수로 선택하였다. 3/4등급의 이상반응은 NCI에서 사용하고 있는 중증도 평가 기준인 Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0 (CTCAE 4.0)에 따라 3등급 및 4등급에 해당되는 모든 이상반응을 의미한다.^{18,19)}

문헌 통합 및 통계 분석 방법

유효성의 주요 변수인 PFS는 각 문헌의 PFS 위험도비(hazard ratio, HR)를 통합하여 메타 분석을 실시하였으며, 95% 신뢰구간에서 결합위험도비(pooled hazard ratio, pooled HR)로 나타내었다. ORR과 CB는 95% 신뢰구간에서 Mantel-Haenszel의 오즈비(odds ratio, OR)로 나타내었다. 또한 안전성의 변수(이상반응, 치료기간 중 환자 사망 수)는 95% 신뢰구간에서 Mantel-Haenszel의 상대위험도(risk ratio, RR)로 산출하였다. 본 메타분석에 포함된 개별 연구들간 통계적 이질성은 I^2 값으로 평가 하였으며, 50%를 기준으로 그 이하는 이질성이 없는 것으로 여겨지므로 고정효과모형(fixed-effect model)을 사용하였으며, 그 이상은 이질성이 있다고 판단되므로 랜덤효과모형(random-effect model)을 적용하였다.²⁰⁾ 또한 폐경 전 여성 환자군을 대상으로 한 MONALEESA-7과 폐경 후 여성 환자군을 대상으로 한 MONALEESA-2, MONARCH-3, PALOMA-1, PALOMA-2로 나누어 하위그룹 분석(subgroup analysis)을 시행하였다. 본 연구에서 수행한 모든 메타분석은 RevMan5.3 프로그램(Review manager version 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014)을 이용하였다.

연구 결과

문헌 선정

문헌 검색 결과 총 312편의 문헌이 검색되었다. 중복 문헌 11편과 본 연구의 문헌 선정 기준에 따라 296편의 문헌이 제외되어 최종적으로 총 5편의 문헌이 본 연구에 포함되었다. 해당 문헌들의 임상시험명은 MONALEESA-2²¹⁾, MONALEESA-7²²⁾, MONARCH-3²³⁾, PALOMA-1¹³⁾, PALOMA-2²⁴⁾이다(Fig. 1).

선정된 문헌의 질 평가

최종 선정된 5편의 문헌에 대해 SIGN의 평가 목록 중 무작위 배정 비교 임상 시험의 타당도 평가를 위한 10가지 항목 질 평가를 실시한 결과 MONALEESA-2, MONALEESA-7, MONARCH-3, PALOMA-1, PALOMA-2에 대해 각각 WC 및 AA의 개수는 10, 9, 9, 6, 8개로 나타났다. 따라서 메타 분석을 진행한 모든 문헌은 “좋음(good)”으로 평가되었다(Table 2).

Fig. 1. Clinical study search and selection process to conduct meta-analysis about CDK 4/6 inhibitor in advanced breast cancer.

Table 2. Quality assessment of literatures by SIGN Checklist

Study ID	Check item no.										Overall
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
MONALEESA-2	WC	WC	AA	WC	AA	AA	AA	AA	WC	AA	good
MONALEESA-7	PA	WC	AA	WC	AA	AA	AA	AA	WC	AA	good
MONARCH-3	WC	WC	AA	WC	AA	PA	AA	AA	WC	AA	good
PALOMA-1	WC	WC	NA	NA	PA	AA	AA	PA	WC	AA	good
PALOMA-2	WC	WC	AA	WC	AA	PA	AA	PA	WC	AA	good

SIGN=Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 1=Appropriate and clearly focused question; 2=Randomized assignment; 3=Adequate concealment; 4=Blinding of subjects and investigators; 5=Groups are similar at baseline; 6=The only difference between groups is treatment under investigation; 7=Standard, valid, and reliable measurement of outcome(s); 8=The dropout rate is acceptable and is comparable between the groups; 9=Intention-to-treat (ITT) analysis performed; 10=Comparable results for multiple study sites; WC=well covered; AA=adequately; PA=poorly addressed; NA=not addressed; NR=not reported; NAP=not applicable

선정된 문헌의 특징

모든 문헌은 CDK4/6 I (ribociclib, abemaciclib, palbociclib)와 AI (letrozole, anastrozole) 병용요법을 실험군으로 하였고, AI 단독요법은 대조군으로 설계하였다. MONALEESA-2에서는 실험군은 ribociclib과 letrozole을 투여하였고, 대조군은 letrozole을 사용하여 진행하였다. MONALEESA-7의 경우 대조군은 letrozole뿐만 아니라 같은 AI 계열인 anastrozole 또는 SERM 계열인 tamoxifen을 사용하였고, 실험군과 대조군 모두에 goserlin을 추가하여 3제요법으로 진행하였다. MONARCH-3에서는 abemaciclib과 letrozole 또는 anastrozole을 실험군에 사용하였고, letrozole 또는 anastrozole을 대조군에 투여하였다. 임상 2상 시험인 PALOMA-1과 임상 3상 시험인 PALOMA-2의 실험군은 palbociclib과 letrozole로 수행하였고, 대조군은 letrozole

로 진행하였다. 단, CDK4/6 I와 exemestane의 병용요법에 대한 문헌은 없었다. 5편 문헌의 약물 투여 후 추적 관찰 기간의 중앙값은 19.2개월부터 29.6개월이었다. PALOMA-1을 제외한 4건의 임상시험은 무작위 배정 이중맹검 위약 대조 연구 디자인으로 진행되었고, PALOMA-1은 위약 없이 무작위 배정 개방형 임상 연구로 수행되었다(Table 3).

선정된 문헌의 연구 대상자 특징

메타분석을 진행한 5편의 문헌에서 모집된 환자군은 HR+/HER2- 진행성 유방암 환자였다. 5편의 문헌을 통합한 결과, 분석 대상 환자수는 총 2664명이었으며 이 중 실험군에 속하는 환자수는 1525명이었고, 대조군에 속하는 환자수는 1139명이었다. 1차 결과변수인 PFS는 전체 환자를 대상으로 메타분

Table 3. Main characteristics of the randomized studies included in the present meta-analysis

Study ID	Design	Medication (Number of patients)		Primary endpoint	Median duration of follow-up
		Experimental group	Standard group		
MONALEESA-2	Double blind, Randomized, Phase III	Ribociclib+letrozole (n=334)	Letrozole+placebo (n=334)	PFS	26.4 months
MONALEESA-7	Double blind, Randomized, Phase III	Ribociclib+tamoxifen or AI (letrozole or anastrozole) +goserelin (n=335)	Tamoxifen or AI +goserelin+placebo (n=337)	PFS	19.2 months
MONARCH-3	Double blind, Randomized, Phase III	Abemaciclib+AI (letrozole or anastrozole (n=328)	AI+placebo (n=165)	PFS	26.7 months
PALOMA-1	Open label, Randomized, Phase II	Palbociclib+letrozole (n=84)	Letrozole (n=81)	PFS	29.6 months
PALOMA-2	Double blind, Randomized, phase III	Palbociclib+letrozole (n=444)	Letrozole+placebo (n=222)	PFS	23 months

PFS=Progression-Free Survival; AI=Aromatase inhibitor

Table 4. Patient and disease baseline characteristics of the studies included in the present meta-analysis

Characteristic	MONALEESA-2		MONALEESA-7		MONARCH-3 ²⁴⁾		PALOMA-1		PALOMA-2	
	CDK4/6 I +AI (n=334)	AI (n=334)	CDK4/6 I +AI (n=335)	AI (n=337)	CDK4/6 I +AI (n=328)	AI (n=165)	CDK4/6 I +AI (n=84)	AI (n=81)	CDK4/6 I +AI (n=444)	AI (n=222)
Median age	62	63	43	45	63	63	63	64	62	61
ECOG performance status										
0	205	202	245	255	192	104	46	45	257	102
1	129	132	87	78	136	61	38	36	178	117
2	0	0	0	1	0	0	0	0	9	3
missing	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0
Site of metastases										
Visceral	197	196	193	188	172	89	37	43	214	110
Bone only	69	78	81	78	70	39	17	12	103	48
Other	176	156	175	187	86	37	30	26	127	64
Previous treatment										
Chemotherapy	146	145	185	185	125	66	34	37	213	109
Endocrine therapy	175	172	127	141	151	80	27	28	249	126

CDK4/6 I+AI=CDK4/6 inhibitor plus aromatase inhibitor; AI=aromatase inhibitor

석을 진행하였다. 반면에 ORR과 CB의 경우 전체 환자 중 암 진행 정도를 측정할 수 있는 환자 수를 대상으로 메타분석을 진행하였기 때문에 실험군의 환자 수는 1196명이고, 대조군의 환자 수는 889명이었다. 안전성은 1523명의 실험군과 1127명의 대조군을 대상으로 메타분석을 진행하였다.

모집된 환자들의 인구학적 특징을 Table 4에 나타내었다. 5건 임상 연구의 환자 연령은 최저 23세부터 최고 91세까지 분포되어 있었고, 평균 연령은 58.9세이었다. 폐경 후 여성 환자만을 포함하는 4건의 연구에서는 62.6세이었으며, 폐경 전 및 주폐경기 여성 환자를 대상으로 한 MONALEESA-7 연구에서만 평균 연령은 44세로 낮았다. MONALEESA-2, MONARCH-3, PALOMA-1의 연구에서는 기능상태지수(Eastern Cooper Oncology Group performance status, ECOG performance

status)가 0 또는 1인 환자만을 포함하였으나, MONALEESA-7, PALOMA-2에서는 그 이상의 점수의 환자도 포함하였다. 선정된 문헌에서 CDK4/6 I와 AI 병용요법의 그룹과 AI 단독요법의 그룹간 평균 연령, 기능상태지수, 전이 부위, 과거 치료 경험 여부는 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다.

임상 효과 통합 결과

1차 결과변수인 무진행 생존(PFS)의 경우 CDK4/6 I와 AI의 병용요법이 AI의 단독요법보다 유의하게 향상되었으며(pooled HR=0.55; 95% CI=0.49–0.62), 문헌들 간의 이질성은 없었다($\text{Chi}^2=0.6$, $\text{df}=4$ ($p=0.96$), $I^2=0\%$). 또한 객관적 반응률(ORR)도 CDK4/6 I와 AI의 병용요법이 AI의 단독요법보다 유의하게 높았으며(OR=1.78; 95% CI=1.49–2.13), 이질성은 없었다

Fig. 2. Forest plots for Progression-free survival (A), Objective response rate (B), and Clinical benefit (C).

($\text{Chi}^2=0.87$, $df=4$ ($p=0.93$), $I^2=0\%$). 마지막으로 임상적 이득 (CB)은 CDK4/6 I와 AI의 병용요법이 유의하게 더 높았으며 (OR=1.86; 95% CI=1.51-2.28), 문헌간 이질성은 없었다 ($\text{Chi}^2=1.77$, $df=4$ ($p=0.78$), $I^2=0\%$) (Fig. 2).

CDK4/6 I와 AI 병용요법의 호중구 감소증(neutropenia)은 유

의하게 높은 발생율을 보였으며(RR=12.44, 95% CI=9.79-15.81), 이질성은 없었다($\text{Chi}^2=2.72$, $df=4$ ($p=0.61$), $I^2=0\%$). 백혈구 감소증(leukopenia)은 CDK4/6 I와 AI의 병용요법이 유의하게 더 높은 비율로 나타났으며(RR=8.51, 95% CI=6.27-11.54), I^2 은 43%로 낮은 이질성을 보였다($\text{Chi}^2=7.03$, $df=4$

Fig. 3. Forest plots for neutropenia (A), leukopenia (B), grade 3/4 any adverse events (C), and serious adverse events (D).

Fig. 4. Forest plot for on-treatment death.

($p=0.13$), $I^2=43\%$). 그리고 또한 CDK4/6 I와 AI 병용요법의 3/4 등급의 이상반응(grade 3/4 any adverse events) 발생 환자 수는 AI의 단독요법보다 더 많이 보여졌다(RR=2.68, 95% CI=2.42–2.95). 실험군과 대조군의 유의한 차이는 있었으며, 이질성은 낮았다(Chi²=5.14, df=4 ($p=0.27$), $I^2=22\%$). 그리고 CDK4/6 I와 AI 병용요법에서 유의하게 더 높은 비율로 중대한 이상반응(serious adverse events)이 관찰되었으며(RR=1.71, 95% CI=1.42–2.05), 이질성 또한 보이지 않았다(Chi²=2.75, df=4 ($p=0.60$), $I^2=0\%$) (Fig. 3). 마지막으로 CDK4/6 I와 AI 병용요법의 치료기간 중 환자 사망 수(on-treatment death)는 AI 단독요법보다 증가하였으나 유의한 차이가 없었으며 (RR= 1.52, 95% CI=0.82–2.83), 문헌간 이질성은 없었다(Chi²=2.04, df=3 ($p=0.56$), $I^2=0\%$). 단, PALOMA-1의 경우 실험군 및 대조군 모두 치료기간 중 환자 사망은 단 한 건도 없었다(Fig. 4).

고 찰

본 연구에서는 폐경 전, 주폐경기, 폐경 후의 HR+/HER2- 진행성 유방암 여성 환자를 대상으로 CDK4/6 I와 AI 병용요법과 AI 단독요법의 임상적 유효성 및 안전성을 비교하고자 체계적인 검색 전략에 따라 최종 선정된 5편의 문헌(MONALEESA-2, MONALEESA-7, MONARCH-3, PALOMA-1, PALOMA-2)을 통합하였다. 비록 Ramos-Esquivel A 등(2018)이 CDK4/6 I와 AI 병용요법과 AI 단독요법의 비교에 대한 메타분석을 수행한 바가 있으나 기존 연구에서는 MONALEESA-2와 MONARCH-3의 2018년 업데이트 내용이 반영되지 않았고, PALOMA-1을 메타분석에 포함하지 않았다.⁷⁾ 더욱이, 약물이상반응에 대하여 이질성이 높음(Chi²=8.36, df=2 ($p=0.02$),

$I^2=76\%$)에도 불구하고 고정효과모형을 적용하였을 뿐만 아니라 민감도 분석이나 하위그룹 분석 등을 통해 이질성에 대한 추가 조사를 수행하지 않았다.^{7,20)} 본 연구에서는 기존의 임상연구에서 2018년에 업데이트된 정보를 반영하였을 뿐만 아니라 2018년에 새로이 발표한 MONALEESA-7을 추가하였다. 또한 NCCN 가이드라인에서 CDK4/6 I와 AI 병용요법의 권고 시 근거로 사용한 PALOMA-1을 채택함으로써 더 신뢰할 수 있는 정보를 제공하였다.

최종 선정된 5편의 문헌에서 CDK4/6 I와 AI 병용요법은 AI 단독요법에 비해 임상적 유효성이 더 좋은 것으로 평가되었다. AI 단독요법의 무진행 생존기간 중앙값(median PFS, mPFS)은 10.2–16.0개월이었고, CDK4/6 I와 AI 병용요법의 mPFS는 20.2–28.2개월로 약 10.0–12.2개월이 향상되었다. 또한 5편 문헌에서 AI 단독요법의 ORR은 36.4–45.5% 인데 반해 CDK4/6 I와 AI 병용요법의 ORR은 50.9–61.1%로 약 14.5–15.6%가 향상되었다. CB의 경우에도 AI 단독요법은 67.3–72.7% 인데 반해 CDK4/6 I와 AI 병용요법시 79.0%–86.2%로 약 11.7%–13.5%가 상승하였다(Table 5). 비록 CDK4/6 I와 AI 병용요법의 임상적 유효성을 PFS, ORR, CB로 입증할 수 있었으나 무작위적 배정 단계부터 사망까지의 시간을 나타내는 지표인 전체 생존(overall survival, OS)에 대한 비교 연구가 필요하다.

본 연구에서 CDK4/6 I와 AI 병용요법과 AI 단독요법의 안전성을 비교 평가하기 위해 호중구 감소증(neutropenia), 백혈구 감소증(leukopenia), 3/4등급의 이상반응(grade 3/4 any adverse events), 중대한 이상반응(serious adverse events), 그리고 치료기간 중 환자 사망 수(on-treatment death)에 대하여 메타분석하였다. 이들 항목은 최종 선정된 5편의 문헌에서 모두 공통으로 포함되어 있으며, 특히 호중구 감소증과 백혈구 감

Table 5. Comparison of outcomes in combination therapy with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor and aromatase inhibitor versus alone therapy with AI

End point	MONALEESA-2		MONALEESA-7		MONARCH-3		PALOMA-1		PALOMA-2	
	CDK4/6 I +AI	AI	CDK4/6 I +AI	AI	CDK4/6 I +AI	AI	CDK4/6 I +AI	AI	CDK4/6 I +AI	AI
Median Progression-free survival	25.3 M	16.0 M	23.8 M	13 M	28.2 M	14.8 M	20.2 M	10.2 M	24.8 M	14.5 M
Objective response rate E/T	140/257 (54.5%)	95/245 (38.8%)	137/269 (50.9%)	100/275 (36.4%)	163/267 (61.1%)	60/132 (45.5%)	36/65 (55.4%)	26/66 (39.4%)	186/338 (55.0%)	76/171 (44.4%)
Clinical benefit E/T	206/257 (80.1%)	176/245 (71.8%)	215/269 (79.9%)	185/275 (67.3%)	211/267 (79.0%)	92/132 (69.7%)	56/65 (86.2%)	48/66 (72.7%)	285/338 (84.3%)	121/171 (70.8%)
Neutropenia E/T	257/334 (76.9%)	19/330 (5.8%)	254/335 (75.8%)	26/337 (7.7%)	135/327 (41.3%)	3/161 (1.9%)	62/83 (74.7%)	4/77 (5.2%)	353/444 (79.5%)	14/222 (6.3%)
Leukopenia E/T	110/334 (33.0%)	15/330 (4.5%)	105/335 (31.3%)	19/337 (5.6%)	68/327 (20.8%)	4/161 (2.5%)	36/83 (43.4%)	2/77 (2.6%)	173/444 (39.0%)	5/222 (2.3%)
Grade 3/4 any adverse events E/T	271/334 (81.1%)	108/330 (32.7%)	257/335 (76.7%)	100/337 (29.7%)	191/327 (58.4%)	40/161 (24.8%)	63/83 (75.9%)	16/77 (20.8%)	336/444 (75.7%)	54/222 (24.3%)
Serious adverse events E/T	85/334 (25.4%)	51/330 (15.5%)	60/335 (17.9%)	39/337 (11.6%)	89/327 (27.2%)	23/161 (14.3%)	7/83 (8.4%)	0/77 (0%)	87/444 (19.6%)	27/222 (12.2%)
On-treatment death E/T	7/334 (2.1%)	3/330 (0.9%)	5/335 (1.5%)	6/337 (1.8%)	11/327 (3.4%)	2/161 (1.2%)	0/83 (0%)	0/77 (0%)	10/444 (2.3%)	4/222 (1.8%)

CDK4/6 I+AI=CDK4/6 inhibitor plus aromatase inhibitor; AI=aromatase inhibitor; M=month; E/T=number of events/number of total

소증은 전체 환자 중 30% 이상이 발생한 주요 이상반응이었다. 또한 3/4등급의 이상반응과 중대한 이상반응은 사망을 초래하거나 생명을 위협할 수 있으며, 이는 치료기간 중 환자 사망 수와 매우 관련성 있는 지표라고 할 수 있다.

이상반응 중 호중구 감소증의 발생률은 AI 단독요법에서 평균 5.4%인데 반해 CDK4/6 I와 AI 병용요법에서는 평균 69.6%로 크게 증가하였다. 뿐만 아니라, 백혈구 감소증, 3/4등급의 이상반응, 그리고 중대한 이상반응 모두 AI 단독요법에 비해 CDK4/6 I와 AI 병용요법에서 증가하였다(Table 5). 비록 CDK4/6 I와 AI 병용요법이 AI 단독요법에 비해 HR+/HER2- 진행성 유방암을 잘 치료하지만, 이상반응이 증가하므로 최적의 CDK4/6 I와 AI 병용요법을 확립하기 위한 투여용량 조절과 이상반응의 세밀한 모니터링이 필요하다. 다만 치료기간 중 환자 사망 수는 AI 단독요법시 총 15명인데 반해 CDK4/6 I와 AI 병용요법시 총 33명으로 증가하였지만 통계적으로 유의하지 않았다. 따라서 이러한 이상반응 발생률의 증가가 환자의 사망에 기여하였는지는 추가 연구가 필요하다.

CDK4/6 I와 AI 병용요법에서 CDK4/6 I의 성분별 PFS, ORR, 그리고 CB의 차이는 없었으나 이상반응의 발생률에는 차이가 있었다. 호중구 감소증은 CDK4/6 I의 성분 중 ribociclib (MONALEESA-2=76.9%; MONALEESA-7=75.8%)과 palbociclib (PALOMA-1=74.7%; PALOMA-2=79.5%)에서 높게 나타났고, 상대적으로 abemaciclib (MONARCH-3=41.3%)에서 낮게 나타났다. 또한 백혈구 감소증은 palbociclib (PALOMA-1=43.4%; PALOMA-2=39.0%)에서 가장 많이 발생하였으며,

ribociclib (MONALEESA-2=33.0%; MAONALEESA-7=31.3%), abemaciclib (MONARCH-3=20.8%) 순으로 발생하였다. 3/4등급의 이상반응은 ribociclib (MONALEESA-2=81.1%; MONALEESA-7=76.7%)에서 가장 높은 빈도로 발생하였고, palbociclib (PALOMA-1=75.9%; PALOMA-2=75.7%), abemaciclib (MONARCH-3=58.4%)의 순서로 발생하였다. 그리고 중대한 이상반응(MONARCH-3=27.2%)과 치료기간 중 환자 사망 수(MONARCH-3=3.4%)는 abemaciclib에서 가장 높은 빈도로 발생하였다. CDK4/6 I의 성분별에 따라 이상반응 발생률의 차이가 있으므로 이를 고려한 이상반응 모니터링 방법과 약물요법 가이드라인이 필요하다.

결론

본 연구는 HR+/HER2- 진행성 유방암 환자를 대상으로 CDK4/6 I와 AI 병용요법과 AI 단독요법을 비교한 임상 시험 문헌을 조사하고 메타분석을 통해 유효성과 안전성을 비교 평가하였다. CDK4/6 I와 AI의 병용요법이 AI의 단독요법보다 임상적으로 유효성이 더 향상되었으나 이상반응의 발생 빈도는 CDK4/6 I와 AI 병용요법이 AI 단독요법에 비해 유의하게 더 많이 발생하였다. 따라서 HR+/HER2- 진행성 유방암을 치료하기 위한 CDK4/6 I와 AI 병용요법에서는 이상반응에 대한 세밀한 모니터링이 필요할 뿐만 아니라 최적화된 투여용량을 찾기 위한 추가 연구가 필요하다.

감사의 말씀

본 연구는 한국임상약학회 연구비 지원과 2019년도 BB21+ 사업에 의하여 수행되었습니다. 또한 이 논문은 2018년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업 입니다(NRF-2018R1D1A1B07048150).

참고문헌

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86.
2. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts :Female Breast Cancer. Available from <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Accessed May 2, 2019.
3. Korea Central Cancer Registry, National Cancer Center. Annual report of cancer statistics in Korea in 2015, Ministry of Health and Welfare, 2017. Available from <http://ncc.re.kr/cancerStatsList.ncc?searchKey=total&searchValue=&pageNum=1>. Accessed May 2, 2019.
4. Migliaccio I, Malorni L, Hart CD, Guarducci C, Di Leo A. Endocrine therapy considerations in postmenopausal patients with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor type 2 negative advanced breast cancers. *BMC Med* 2015;13:46.
5. Reinbolt RE, Mangini N, Hill JL, *et al.* Endocrine therapy in breast cancer: the neoadjuvant, adjuvant, and metastatic approach. *Semin Oncol Nurs* 2015;31(2):146-55.
6. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348(24):2431-42.
7. Ramos-Esquivel A, Hernández-Steller H, Savard MF, Landaverde DU. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials. *Breast Cancer* 2018;25(4):479-88.
8. Hadji P, Ziller M, Albert US, Kalder M. Assessment of fracture risk in women with breast cancer using current vs emerging guidelines. *Br J Cancer* 2010;102(4):645-50.
9. O'Sullivan CC. Overcoming endocrine resistance in hormone-receptor positive advanced breast cancer-the emerging role of CDK4/6 inhibitors. *Int J Cancer Clin Res* 2015;2(4):029.
10. Boyle F, Beith J, Burslem K, *et al.* Hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer: Impact of CDK4/6 inhibitors on the current treatment paradigm. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018;14(Suppl 4):3.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer Version3.2015. Available from http://www.consensocancermamario.com/guias/NCCN_2015.pdf. Accessed July 29, 2019.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Breast Cancer Version3.2019. Available from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed December 2, 2019.
13. Finn RS, Crown JP, Ettl J, *et al.* Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):67.
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal notes and checklists Methodology checklist2: randomised controlled trial. Available from <https://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>. Accessed August 15, 2018.
15. Choi YY, Sohn HS, Shin HT. Clinical benefits of self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Korean J of Clin Pharm* 2010;20(3):183-92.
16. Ministry of Food and Drug Safety. Easy-to-understand cancer glossary. Available from http://www.nifds.go.kr/brd/m_90/view.do?seq=23801&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1. Accessed July 29, 2019.
17. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
18. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. Available from http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Accessed August 15, 2018.
19. Thill M, Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1-10.
20. Wallace BC, Schmid CH, Lau J, Trikalinos TA. Meta-Analyst: software for meta-analysis of binary, continuous and diagnostic data. *BMC Med Res Methodol* 2009;9:80.
21. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, *et al.* Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29(7):1541-7.
22. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, *et al.* Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):904-15.
23. Johnston S, Martin M, Di Leo A, *et al.* MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019;5:5.
24. Finn RS, Martin M, Rugo HS, *et al.* Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925-36.
25. Baselga J, Segalla JG, Roché H, *et al.* Sorafenib in combination with capecitabine: an oral regimen for patients with HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(13):1484-91.
26. Keller AM, Mennel RG, Georgoulas VA, *et al.* Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3893-901.
27. Yardley DA, Hart L, Favret A, *et al.* Efficacy and safety of ribociclib with letrozole in US patients enrolled in the MONALEESA-2 study. *Clin Breast Cancer* 2019;19(4):268-77.
28. Mukai H, Shimizu C, Masuda N, *et al.* Palbociclib in combination with letrozole in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-2 subgroup analysis of Japanese patients. *Int J Clin Oncol* 2019;24(3):274-87.
29. Masuda N, Nishimura R, Takahashi M, *et al.* Palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: A Japanese phase II study. *Cancer Sci* 2018; 109(3): 803-13.