

# Liver Update

33 Vol.9\_No.2\_April 2021



간암의 비수술적 치료 업데이트  
Non-surgical treatment update  
of Liver cancer

- 06 비수술적 국소치료의 최신지견
- 11 간세포암에 대한 경동맥색전술 치료의 최신 경향
- 16 간세포암종에서의 방사선치료
- 21 진행성 간세포암종의 전신 1차 항암치료
- 25 간세포암 2차 전신항암치료
- 29 진행성 간세포암에 다양한 전신 항암제를 적용한 증례 1례
- 33 코로나19 백신 길라잡이: 예방효과와 안전성

# Liver Update



움트의 매거진을 통해  
다학적 최신 지견을  
만나보세요!



UMT Medical Magazine 구독신청을 원하신다면,  
네이버에서 [움트매거진]을 검색해주세요!

움트매거진

Vol. 9 | No.2 | April  
33호 | 2021

본지는  
간전문가와 함께하는  
간 전문매거진입니다

## ADVISORY BOARD

서동진 교수	서울아산병원 명예교수	소화기내과
이관식 교수	연세의대 강남세브란스병원	소화기내과
변관수 교수	고려의대 고대구로병원	소화기내과
이명석 교수	한림의대 강남성심병원	소화기내과

## EDITORIAL BOARD

김연수 교수	가천의대 가천대 길병원	소화기내과
손주현 교수	한양의대 한양대구리병원	소화기내과
정숙향 교수	서울의대 분당서울대병원	소화기내과
배시현 교수	가톨릭의대 은평성모병원	소화기내과
최문석 교수	성균관의대 삼성서울병원	소화기내과
임영석 교수	울산의대 서울아산병원	소화기내과
임형준 교수	고려의대 고대안산병원	소화기내과
안상훈 교수	연세의대 세브란스병원	소화기내과

## 인사말

Liver Update 독자 여러분 안녕하십니까?

Covid 19 팬데믹 와중에도 어느새 봄이 우리 곁에 와있습니다.  
이번 33호 Liver Update 의 주제는 “간암의 비수술적 치료업데이트”입니다.

고주파열치료술 외에도 초단파소작술, 경피적무수알코올주입술 그리고 냉동소작술과 같은 국소치료는 소간암의 비수술적치료로 널리 사용되고 있습니다.

통상적 경동맥화학색전술은 색전물질로 리피오돌과 항암제를 사용했는데 치료효과를 높이기 위해 약물방출형 미세구 및 베타선을 방출하는 동위원소도 이용되고 있습니다.

최근에는 방사선 기술의 발전에 따라 통상적인 치료가 어려운 간암, 간내 주요혈관을 침범하거나 원격전이 있는 간암에서 방사선치료가 효과적으로 시행되고 있습니다.

또한 간암의 전신 항암요법도 비약적으로 발전되어 혈관침범 혹은 간의 전이를 동반한 진행성 간암에 사용되고 있습니다. 1차 약제로는 2007년 소라페닙이 처음 도입된 후 렌바티닙이 추가되었으며, 소라페닙 치료실패군을 위한 2차 치료제로는 레고라페닙, 니볼루맙, 카보잔티닙, 라무시루맙이 쓰이고 있습니다. 보다 높은 치료 효과를 위해 새로운 병용요법과 신약개발도 계속 진행 중입니다.

이번 33호가 간암의 비수술적 치료에 대한 최신지견을 독자 선생님들께 충분히 전달하리라 기대합니다. 계속되는 Covid 19 팬데믹에도 여러분의 건승을 빕니다.

감사합니다.



2021년 4월

리버업데이트 편집책임  
한국간재단 이사장



**Besivo**<sup>®</sup>  
Besifovir Dipivoxil 150mg tablets

## *A safe journey for lifelong HBV treatment*

The first developed nucleotide analogue in Korea.

### Antiviral effect of Besivo<sup>®1,2</sup>

- Besivo has antiviral efficacy comparable to that of TDF after 48 weeks of treatment, with durable effects for 192 weeks.

### Tolerance of Besivo<sup>®1,2</sup>

- Besivo had no drug-resistance mutation for 192 weeks.

### Safety data of Besivo<sup>®1-4</sup>

- Besivo has a better safety profile than TDF\*, in terms of bone and renal outcomes.

### Histological effect of Besivo<sup>®1-3</sup>

- Besivo showed a significantly higher proportion of patients with improved histological scores\*\* than TDF.

\* TDF: Tenofovir disoproxil fumarate, \*\* Ishak modified HAI(Histologic Activity Index) score

#### REFERENCE

1. MFDS Label (2020.10) 2. Besivo Phase III Clinical Trial. Protocol No. ID\_BVCL011 Clinical Study Report. 3. Ahn SH, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Aug;17(9):1850-1859. 4. Yim HJ, et al. Am J Gastroenterol. 2020 Aug 1;115(8):1217-1225.

**ILDONG**

Besivo<sup>®</sup> Tab. (Besifovir dipivoxil maleate 183mg [Besifovir dipivoxil 150mg])<sup>1</sup>

ETC

[Indication and Usage] Treatment of chronic hepatitis B in adults [DOSAGE AND ADMINISTRATION] One tablet containing 150 mg besifovir dipivoxil once daily orally with or without food in adults. When taking this medicine, take 660mg of L-Carnitine together to prevent a decrease in serum L-Carnitine level. [WARNINGS AND PRECAUTIONS] 1) Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogs alone or in combination with other antiretrovirals. Treatment should be suspended in any patient who develops clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity [which may include hepatomegaly and steatosis even in the absence of marked transaminase elevations]. 2) Discontinuation of anti-HBV therapy may be associated with severe acute exacerbations of hepatitis. Patients infected with HBV who discontinue Besivo should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment. If appropriate, resumption of anti-hepatitis B therapy may be warranted. 3) HIV-1 antibody testing should be offered to all HIV-infected patients before initiating therapy with Besivo. Limited clinical experience suggests there is a potential for the development of resistance to HIV if Besivo is used to treat chronic hepatitis B virus (HBV) infection in patients with HIV infection that is not being treated. Therapy with Besivo is not recommended for HIV/HBV co-infected patients. 4) Since this drug contains lactose, it should not be administered to patients with genetic problems such as galactose intolerance, Lapp lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption.

# CONTENTS



통권 제33호

발행일 2021년 4월 16일

발행인 신남철 ncshin@e-umt.com

발행처 움트(JMT) www.e-umt.com

T. 070-4818-8510

F. 02-6442-8528

구독 · 광고 협찬 및 제보 문의

움트CBO cbo@e-umt.com

디자인 모아베이

편집 편집위원회

편집책임

서동진(대항병원 원장)

편집위원

이관석(연세의대), 변관수(고려의대),

이명석(한림의대), 김연수(가천의대),

손주현(한양의대), 정숙향(서울의대),

배시현(가톨릭의대), 최문석(성균관의대),

임영석(울산의대), 임형준(고려의대),

안상훈(연세의대)

## 인사말

서 동 진 \_ 한국간재단 이사장 03

## Columns

비수술적 국소치료의 최신지견 06

김 연 수 \_ 가천의대 길병원

간세포암에 대한 경동맥색전술 치료의 최신 경향 11

천 호 중 \_ 가톨릭대학교 서울성모병원

간세포암종에서의 방사선치료 16

윤 상 민 \_ 울산의대 서울아산병원

진행성 간세포암종의 전신 1차 항암치료 21

이 해 원 \_ 연세의대 신촌세브란스병원

간세포암 2차 전신항암치료 25

김 보 현 \_ 국립암센터

진행성 간세포암에 다양한 전신 항암제를 적용한 증례 1례 29

배 시 현 \_ 가톨릭의대 은평성모병원

코로나19 백신 길라잡이: 예방효과와 안전성 33

최 원 석 \_ 고려대학교 안산병원



9 772466 118001  
ISSN 2466-118X

## 비수술적 국소치료의 최신지견



김연수  
가천의대 길병원

### AT A GLANCE

국소치료는 소간암의 비수술적 치료로 널리 이용되고 있다. 현재 가장 활발히 시행되고 있는 고주파열 치료술(radiofrequency ablation; RFA)을 비롯하여 초단파소작술(microwave ablation, MWA), 경피적무수알코올 주입술(percutaneous ethanol injection therapy, PEIT), 냉동소작술(cryoablation, CA) 등이 이용되고 있다. 각각의 치료법은 장단점이 있어 종양의 크기와 개수, 위치, 간기능 그리고 시술자의 경험과 숙련도 등을 고려하여 어떠한 치료법을 선택할지 결정하여야 한다.

### 서론

국소치료는 간절제술과 더불어 소간암의 근치적 치료법으로 활발히 시행되고 있다. RFA는 간절제술에 비하여 국소재발률이 높지만, 절제술과 대등한 생존율을 보인다. MWA는 RFA와 유사한 성적을 보이거나 괴사영역이 RFA보다 크고 RFA보다 직경이 큰 간암의 재발률이 낮다고 보고되고 있다. PEIT는 재발률이 높아 최근 국소치료로서 선호도가 낮아지고 있으나 RFA나 MWA의 열치료 합병증이 우려되는 환자에서 비교적 안전하게 시행할 수 있다. CA도 RFA

와 유사한 생존율을 보이며 열손상으로 인한 합병증이 우려되는 상황에서 선호된다.

국소치료의 목표는 합병증 없이 종양을 완전히 괴사시키고 재발위험을 최소화하기 위하여 종양주변의 소작경계(ablative margin)를 충분히 확보하는 것이다. Child-Pugh A나 B 등급의 환자로 장경 5cm 이하의 단일 간암이거나 3cm 이하 간암이 3개 이하 이면서 혈관침범이 없는 경우 적응증이 된다.

### 고주파열 치료술(radiofrequency ablation; RFA)

RFA는 종양내에 전극을 삽입하여 60도 이상의 마찰열을 발생 시켜 세포막 파괴와 단백질변성을 유발하여 조직을 괴사시킨다. 국소 재발률은 시행기관에 따라 차이를 보여 3년 재발률은 0.9내지 21.4%로 보고되고 있다. 일부의 보고는 RFA보다 간절제술의 생존율이 의미 있게 길다고 보고하나 대부분의 메타분석연구에서 3cm 이하 소간암의 경우 간절제술에 비하여 국소재발률은 높은 반면 장기 생존율은 유사하다고 보고되고 있다. 특히 2cm 이하(BCLC0) 간암에서는 5년 생존율이 80% 내외로 보고되고 있으며 만약 시술에 좋은 위치에 있는 종양이라면 수술과 대등하게 선호되고 있다. 그러나 3내지 4cm 의 간암에서는 간절제술이 우월하다고 보

고되는데 이는 종양의 직경이 클수록 기술적으로 소작경계(ablation margin)를 충분히 확보하기 어렵기 때문이다.

RFA 후 재발에 영향을 미치는 요소는 종양의 크기, 혈청 알파태아단백, MRI 상 문맥 침범을 시사하는 종양주변 저신호 강도(peritumoral hypointensity) 등을 들 수 있으며 재발위험이 높은 경우 RFA보다는 수술을 적극적으로 고려하여야 한다. 종양의 크기가 큰 환자에서는 RFA 단독치료보다는 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization, 이하 TACE)의 병합요법이 낮은 재발률을 보인다고 보고되고 있다. 3cm 이하의 간암에서는 RFA 단독치료와 RFA와 TACE 병합치료 성적이 차이를 보이지 않으나 3 내지 5cm의 간암에서는 병합치료 시 유의하게 재발률을 줄일 수 있다고 보고되고 있다. 또한 RFA와 PEIT 병합치료도 RFA 단독 치료보다 큰 괴사영역을 얻을 수 있고 생존율이 유의하게 길었다고 보고되고 있다.

일반적으로 RFA 후 CT나 MR을 시행하여 종양의 완전 괴사유무를 판정하나 최근 영상검사 소견과 병리 소견과는 상당한 괴리가 존재한다고 보고되고 있다. 즉 RFA후 간절제술이나 간이식을 받은 환자에서 절제간을 병리 분석하였을 때 2.7 내지 92%에서 잔여암이 존재하여 보고에 따라 많은 차이를 보이는데 대부분의 보고에서 20% 이상에서 잔여암이 존재하였다고 하였다. 종양의 직경이 클수록 그리고 3mm 이상의 혈관에 인접한 간암 치료 후 잔여암 존재율이 높았다고 보고되고 있다. 이는 RFA후 성공적인 시술 여부를 판단하는데 있어서 영상검사의 민감도가 낮음을 시사한다. 아울러 소작경계를 충분히 확보하지 못하고 종양이 괴사된 경우 잔여암이 존재할 가능성이 높으므로 종양외연으로부터 5 내지 10mm의 소

작경계를 확보하는 것이 중요함을 의미한다.

종양의 위치는 국소치료 결정에 중요한 요소이다. 종양이 피막하에 있거나 횡격막, 담낭, 심장, 위장관에 인접해 있으면 열치료시 합병증 발생위험이 증가하므로 주의를 요한다. 또한 종양이 직경 3mm 이상의 혈관에 인접해 있으면 혈관내의 혈액 흐름으로 인한 열싱크현상(heat-sink effect)으로 괴사영역의 크기가 감소하고 적절한 종양괴사가 일어나지 않아 고빈도의 재발을 보인다. 아울러 혈관손상으로 인하여 색전(infarction)이 유발되기도 한다. MWA는 RFA보다 열싱크현상의 영향을 덜 받는다고 보고되고 있으며 PEIT와 RFA 병합치료도 열싱크현상 방지에 도움이 될 수 있다.

간암이 횡격막이나 담낭, 위장관등에 인접한 경우 인공복수(5% D/W 주입)를 만들어 장기를 종양으로부터 분리시킨 후 시술하기도 한다. 종양의 크기가 너무 작거나 경계가 불분명하여 초음파로 종양이 잘 보이지 않는 경우 조영증강 초음파를 이용(그림 1A-D)하거나 CT나 MRI 영상을 초음파에 융합하여 병변을 확인하는 항법운항영상유도(virtual navigation-guided)하에 시술할 수 있다(그림 2A-C).

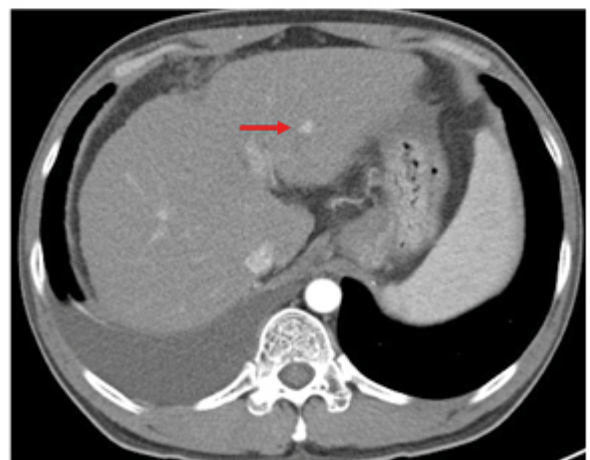


그림 1(A). 치료전 동맥기 CT. S2에 초음파검사상 보이지 않는 조영증강되는 1cm 이하의 간암이 관찰된다(화살표).

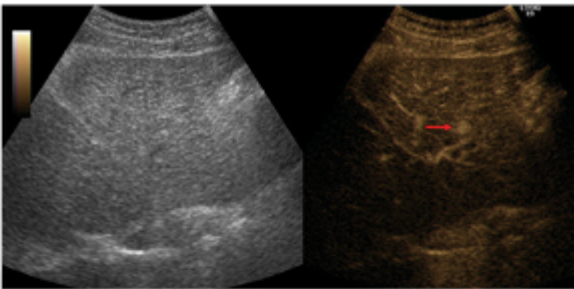


그림 1(B). 조영증강 초음파, B-mode 초음파상 보이지 않았던 간암은 Sonovue 2.4 mL을 주사후 동맥기에 조영증강되는 결절로 확인되었다 (화살표).

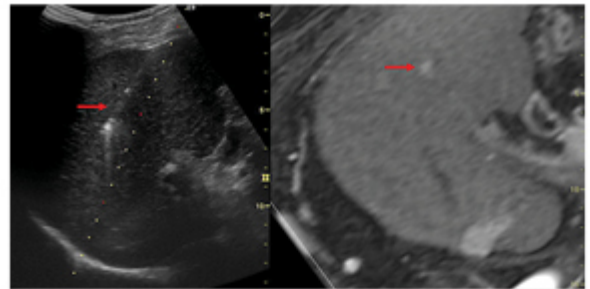


그림 2(B). 항법운항영상 유도하 RFA, 초음파로 보이지 않았던 간암은 MR 영상을 초음파에 융합시켰을때 병변이 확인되어(화살표) 전극을 삽입하였다.

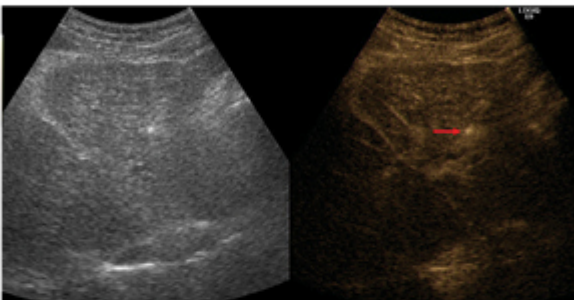


그림 1(C). 조영증강 초음파 유도하 RFA 전극삽입, 조영증강되는 간암을 향하여 전극을 삽입하고 있다 (화살표).

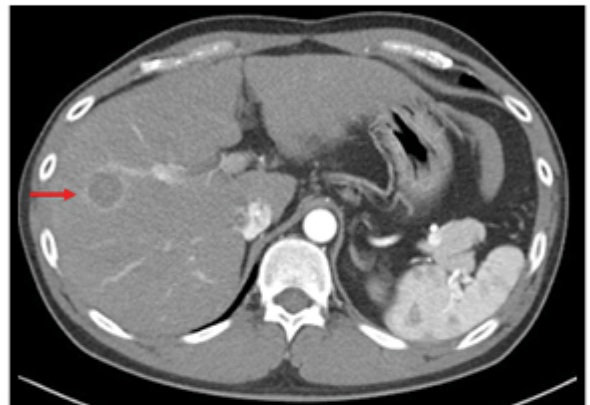


그림 2(C). RFA 후 CT, 종양과 주변조직의 완전괴사가 관찰된다.

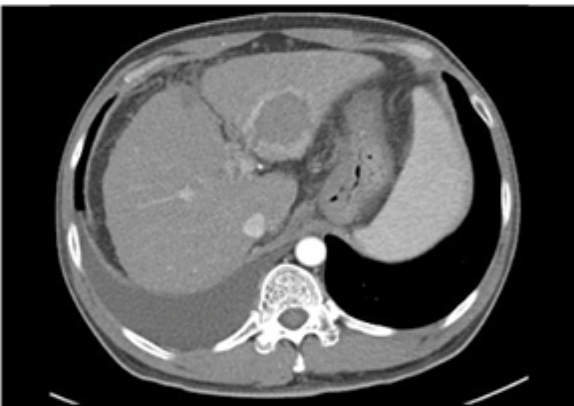


그림 1(D). RFA 후 CT, 종양은 완전괴사되고 소작경계도 충분히 확보되었다.

**초단파소작술(microwave ablation, MWA)**

RFA는 전자장(electrical field) 내의 조직을 괴사시키는 반면 MWA의 경우 전기자장(electromagnetic field)내에 있는 조직의 물분자를 진동(2450 MHz)시켜 발생한 열에너지로 조직을 괴사시킨다. MWA는 섭씨 100도 이상의 열로 짧은 시간 내에 RFA 보다 크고 균질한 괴사영역을 얻을수 있고 열췌장현상의 영향을 덜 받는다는 장점이 있어 점차 시술 기관이 늘고 있는 추세이다. RFA 후 괴사 영역이 예상보다 작거나 둥글지 않게 형성되는 경우를 종종 경험하는데 이는 전극을 중심으로 조직이 탈수되고 सूँ처럼 변하면서(charred) 열전도가 방해받거나, 열에너지가 주위조직으로 전파되면서 저항(impedance)이 높은 조직을 만나면서 열전도가 파급되지 못하기 때문이다. 반면 MWA의 경우 전극의 안테나를 중



그림 2(A). 치료전 동맥기 MR, S8에 초음파로 잘 보이지 않는 조영증강되는 1cm 이하의 소간암이 관찰된다(화살표).



심으로 형성된 전기자장내의 조직이 비교적 균질하게 열에너지를 받기 때문에 이러한 점에서 RFA보다 잇점이 있다.

3cm 이상의 간암을 대상으로 한 연구에서는 RFA보다 MWA가 국소재발률이 낮다고 보고되고 있다. 그러나 이러한 장점에도 불구하고 전반적인 생존율, 종양괴사효과나 안전성에 있어서 두 치료법은 유사한 결과를 보인다. 405명의 5cm 이하 원발간암 환자를 대상으로 간암의 완전괴사는 MWA 99.6%, RFA 98.8%로 차이를 보이지 않았고 5년 생존율은 각각 67.3%, 72.7%이었으며 5년 무병생존율 역시 36.7%, 24.1% 그리고 주 합병증율도 각각 3.4%, 2.5%로 유의한 차이를 보이지 않았다. 따라서 MWA의 장점에도 불구하고 현재로서는 RFA보다 우월하거나 대치할 수 있는 치료법으로 인정받기는 어려울리라 생각된다. RFA도 다수의 전극을 이용하거나 큰 직경의 전극, 비절연부위가 긴 전극을 이용하여 과거에 비하여 큰 괴사용적을 만들 수 있기 때문에 MWA에 비해 괴사용적이 작다는 단점을 보완할 수 있다.

MWA후 간절제나 간이식을 받은 환자에서 절제간을 병리 분석하였을 때 5 내지 43%에서 잔여암이 존재하였다고 보고되어 RFA보다 시술후 잔여암 존재율이 낮다고 보고된다. 이는 MWA가 RFA보다 큰 괴사영역을 만들어 완전 병리반응(complete pathological response)율이 높기 때문으로 생각된다.

#### 무수알코올 주입술

##### (percutaneous ethanol injection; PEIT)

PEIT는 RFA가 시행되기 전 가장 많이 이용되었던 국소치료이다. 2cm 이하의 소간암에서 90% 이상 완전괴사를 유도할 수 있다. 그러나 2cm 이상에서는 50% 정도에서 재발되어 크기에 따라 치료반응

에 차이를 보인다. RFA와 비교한 메타분석상 생존율이 의미 있게 낮고 국소재발률이 높아 현재 2cm 이상 간암의 1차 국소치료로는 선호되지 않는다. 이는 종양의 크기가 클수록 종양 내에서 알코올이 균질하게 확산되지 않을 가능성이 높고 종양내의 격벽(septum)이 알코올의 확산을 방해하며 영상검사상 보이지 않는 인접 미세전이를 해결할 수 없기 때문으로 추측된다. 다만 안전성 면에서는 RFA나 MWA보다 유리하므로 열손상으로 합병증 위험이 큰 부위, 즉 담낭, 횡격막이나 위장관에 인접한 종양 등의 국소치료에 선호된다. 현재 결구멍(side hole)이 있는 알코올 주입용 바늘의 국내수입이 되지 않는 상태여서 시술에 제한이 있는 실정이다.

#### 냉동소작술(cryoablation: CA)

CA는 압축된 알곤가스와 헬륨가스를 cryoprobe 내에 통과시키면서 조직을 급속냉동시켜 조직 괴사를 유도한다. 영하 40도 이하의 얼림과 녹임을 반복하여 세포가 탈수되면서 세포막을 파괴시키고 혈관손상을 유도하여 종양의 허혈을 초래한다.

CA는 RFA 나 MWA에 비하여 통증이 덜하며 혈관손상이나 담낭, 횡격막 손상의 위험성이 낮다는 장점이 있어 열손상으로 인한 합병증 위험이 높은 부위의 간암치료에 유용하다. 또한 소자중 얼음결정체 형성을 초음파화면을 통해 확인할 수 있으므로 시술자가 치료범위를 잘 관찰하면서 시술할 수 있다는 장점이 있다. 4cm 이하의 간암 환자 360명을 대상으로 RFA와 유사한 5년 생존율을 보고하였다. 종양의 완전 소작율이나 국소재발률도 RFA와 유사하며 주 합병증율도 3.9%(RFA: 3%)로 유사하게 보고되고 있다. 냉동소작술은 비교적 안전한 치료이나 드물게 마이오글로빈 혈중, 심한 혈소판 감소, 간부전증이 올 수 있다고 보고되고 있다.

현재 국내에서는 cryoprobe의 수입 문제로 활발히 시행되고 있지는 못하나 향후 간암의 유용한 국소 치료법으로 치료영역을 넓히려 생각된다.

### 결론

국소치료는 환자의 상태에 따라 신중히 결정하여야 한다. 시술자의 경험과 시술능력에 영향을 받는 시술이므로 전체적인 성적만을 고려하여 국소치료를 결정하는 것은 바람직하지 않다. 언급한 바와 같이 각각의 치료법과 종양의 특성을 고려하여 가장 적절한 국소치료법을 선택하여야 한다. 🍃

### References

1. Korean Liver Cancer Association (KLCA);National Cancer Center(NCC). 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. Korean J Radiol 2019;20:1042-1113
2. European Association for the Study of the Liver. EASL practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018;69:182-236
3. Habibollahi P, Sheth RA, Cressman ENK. Histological correlation for radiofrequency and microwave ablation in the local control of hepatocellular carcinoma(HCC) before liver transplantation: A comprehensive review. Cancers 2021;13:104
4. Yu J, Yu XL, Han ZY, et al. Percutaneous cooled-probe microwave versus radiofrequency ablation in early stage hepatocellular carcinoma: a phase III randomized controlled trial. Gut 2017;66:1172-3
5. Cho YK, Kim JK, Kim MY, et al. Systemic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated percutaneous ablation therapies. Hepatology 2009; 49:453-459
6. Wang C, Wang H, Yang W, et al. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. Hepatology 2015;61:1579-1590
7. Luo W, Zhang Y, He G, et al. Effects of radiofrequency ablation versus other ablating techniques on hepatocellular carcinoma: systemic review and metaanalysis. World J Surg Oncol 2017;15:126-141
8. Xu XL, Liu XD, Liang M, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma : systemic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. Radiology 2018;287:461-72

## 간세포암에 대한 경동맥색전술 치료의 최신 경향

천 호 종

가톨릭대학교 서울성모병원



### AT A GLANCE

간세포암 치료에 시행되는 경동맥색전술 치료는 통상적인 경동맥화학색전술 위주로 적용되어 왔으나 최근 새로운 색전물질의 도입으로 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술, 경동맥방사선색전술 등의 치료가 시행되어 간세포암 환자의 생존기간을 연장하고 삶의 질을 개선하는데 도움을 주고 있다.

### 서론

간세포암은 가장 흔한 원발성 악성 간종양이며 전세계의 암 관련 사망의 주요 원인 중 하나이다. 간절제술 및 간이식 등 수술적 치료가 근치적 치료법이지만 간세포암의 대부분은 수술적 치료가 어려울 정도로 진행된 상태에서 진단이 된다. 따라서 많은 환자들이 수술적 치료 이외에 경피적 색전술로 초치료를 시작하게 된다. 경동맥화학색전술(TACE, transarterial chemoembolization)은 간세포암이 주로 간동맥으로부터 혈류 공급을 받으므로 간동맥에 카테터를 삽입하여 간세포암으로 가는 혈류에 항암제를 주입하고 혈류를 차단하여 종양의 괴사가 이루어지는 원리의 치료법이다. 1980년 초부터 국내에 도입되어 활

발한 연구와 임상 경험이 이루어지고 있는데 전통적으로는 항암제와 리피오돌(Lipiodol)을 혼합하여 주입한 후 젤라틴 입자로 간동맥을 막는 통상적인 경동맥화학색전술(conventional TACE)이 치료의 주를 이루다가 최근 새로운 색전물질의 개발로 다양한 경동맥색전술 치료가 임상에서 적용되고 있다. 항암제가 서서히 방출되어 전신 독성을 줄일 수 있는 약물방출형 미세구(DEB, drug-eluting beads)를 이용한 경동맥화학색전술과 베타선을 방출하는 동위원소를 이용한 경동맥방사선색전술(TARE, transarterial radioembolization)이 대표적이다.

### 본론

#### 경동맥화학색전술

##### 1. 통상적 경동맥화학색전술

통상적 경동맥화학색전술은 방사선 비투과성이면서 미세색전효과의 특성을 가진 리피오돌이라는 양귀비 추출 오일에 독소루비신 등의 항암제를 혼합하여 에멀전 형태로 간세포암에 혈류를 공급하는 간동맥 영양분지에 미세카테터를 이용하여 주입한 후 젤라틴 입자로 그 분지를 색전하는 시술이다. 리피오돌과 혼합하여 투여된 항암제는 종양 내에서 리피오돌과 분리되어 항암효과를 나타내고 영양분지를 색

전하여 종양의 허혈성 괴사를 유발한다. 이러한 방식의 치료법은 그 효과와 안전성이 입증되어 간세포암의 국소 치료에 가장 많이 적용되어 왔다. 특히 BCLC(Barcelona-Clinic Liver Cancer) 분류의 중간병기에 표준치료로 확립되었고 그 외 병기에도 다양한 적응증으로 적용되고 있다.

최근 도입된 cone-beam CT를 이용하여 영양분지를 정확하게 파악한 후 초선택적 접근(superselective approach)을 적용하면 국소종양 효과를 극대화시킬 수 있다. 그러나 약동학적 연구에 의하면 리피오돌과 항암제는 종양 내에서 쉽게 분리되므로 항암제의 국소종양 효과가 저하되고 혈중농도가 높아져 전신독성을 유발할 수 있는 단점이 있다.

**2. 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술**

통상적 경동맥화학색전술의 약동학적 단점을 보완하기 위해 항암제를 미세구에 이온결합시킨 후 종

양 내에서 서서히 분리시키는 약물방출 기술을 응용한 새로운 경동맥화학색전술이 최근 도입되었다. 약물방출미세구를 이용한 이 경동맥 치료는 국내에 2010년부터 소개되었고 현재 70 μm 정도의 작은 크기의 미세구까지 도입되어 임상에 적용되고 있다. 이 치료법의 특징은 항암제로 인한 전신독성을 최소화하고 종양 내에서 장시간 항암효과를 발휘할 수 있다는 점이다(그림 1).

도입 초기에는 이와 같은 특징으로 국소종양효과와 생존기간을 증가시킬 수 있다고 기대하였으나 여러 차례의 무작위 대조연구에서 리피오돌을 이용한 통상적 방법에 비해 종양반응, 재발기간 및 생존기간 등에서 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다. 다만, 색전술 치료후 발생하는 색전후증후군 특히 복부통증이 통상적 방법에 비해 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술에 적게 발생하였고 시술후 입원기간도 짧았다. 이는 통상적인 방법에 이용되는 액

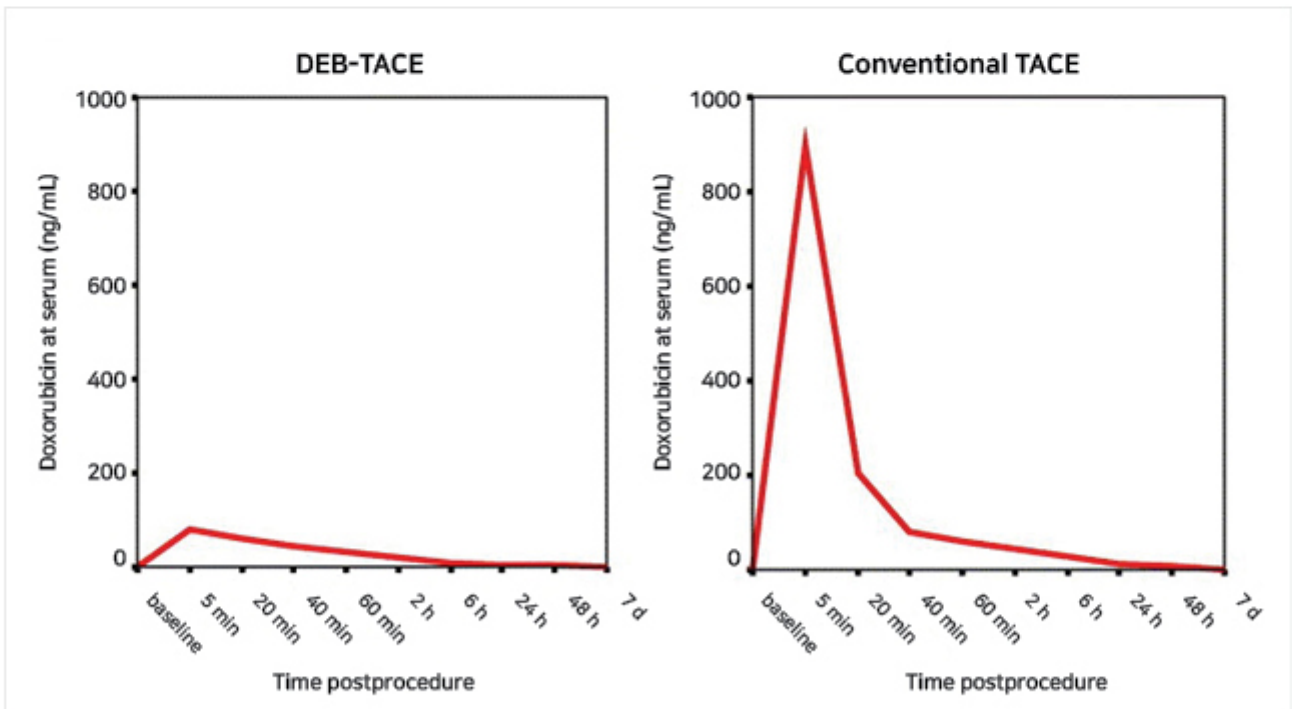


그림 1. Comparison of pharmacokinetics(serum level of doxorubicin over times) between DEB-TACE and conventional TACE

출처 : Varela M, et al. J Hepatol. 2007;46:474-81.

상물질인 리피오돌이 종양이나 정상간의 피막에 침착하여 허혈을 유발되는 통증이 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술에서는 거의 발생하지 않기 때문이라 생각된다.

효과적인 치료 결과를 얻기 위해서는 종양에 혈류 공급하는 간동맥 영양분지에 미세카테터를 wedging 없이 위치시켜 종양으로 가는 혈류를 유지시키면서 미세구를 주입하는 것이 기술적으로 중요한 점이다. 미세구가 혈관에서 응집되지 않고 종양 깊숙이 도달할 수 있도록 천천히 주입해야 하므로 비교적 시간이 오래 걸린다. 약물방출 미세구를 이용한 경동맥화학색전술로 치료한 간세포암은 CT 영상에서 특징적으로 조영이 되지 않는 저음영 종괴로 관찰되는데 이는 통상적 경동맥화학색전술로 치료한 간세포암이 리피오돌 침착으로 인해 강한 고음영 종괴로 관찰되는 것과 비교된다(그림 2). 시술후 합병증으로는 담도 손상이 있을 수 있는데 대부분 경도로 발생하고 초선택적 접근으로 시술하면 거의 문제가 되지 않는다.

#### 경동맥방사선색전술

경동맥화학색전술과 유사한 방식을 통해 간동맥에 고에너지의 베타선을 방출하는 동위원소를 주입하는 치료를 경동맥방사선색전술이라고 한다. 이 치료법은 간세포암 이외의 간전이암, 간내담도암 등

의 간에서 발생하는 모든 악성종양에 적용이 가능하다. 이 치료에 이용되는 동위원소는 이트륨( $^{90}\text{Y}$ )으로 64.2시간의 반감기를 가지고 있으며 고에너지의 베타선을 방출하는 반면 주위 조직 10 mm 이상을 투과하지 못하므로 정상간실질의 손상을 최소화하면서 간종양에 국한하여 고에너지의 방사선을 전달할 수 있다.

이 시술의 최대 단점은 고에너지의 동위원소가 간-폐단락(hepatopulmonary shunt)를 통해 폐실질에 도달하여 폐손상으로 인한 방사선 폐렴이 발생할 수 있다는 것이다. 따라서 반드시  $\text{Tc}^{99\text{m}}\text{-MAA}$ 를 이용한 사전 핵의학 영상검사를 통하여 단락양을 계산하여야 한다. 이 검사에서 20% 이상의 단락양이 측정되면 방사선 폐렴 발생 가능성이 높으므로 신중하게 시술을 결정하고 진행해야 한다. 또한 이 핵의학 영상검사는 치료부위에 투여할 방사선량을 계산하는데 있어서 반드시 필요하다.

이트륨을 운반하는 미세구는 그 크기가 20-60  $\mu\text{m}$  정도의 레진이나 유리미세구를 이용하는데 시술 후 이 미세구로 인한 색전효과는 거의 없다. 이러한 특징으로 색전후중후군(post-embolization syndrome)이 거의 발생하지 않으므로 고령의 환자나 종양의 크기가 큰 환자에서도 비교적 안전하게

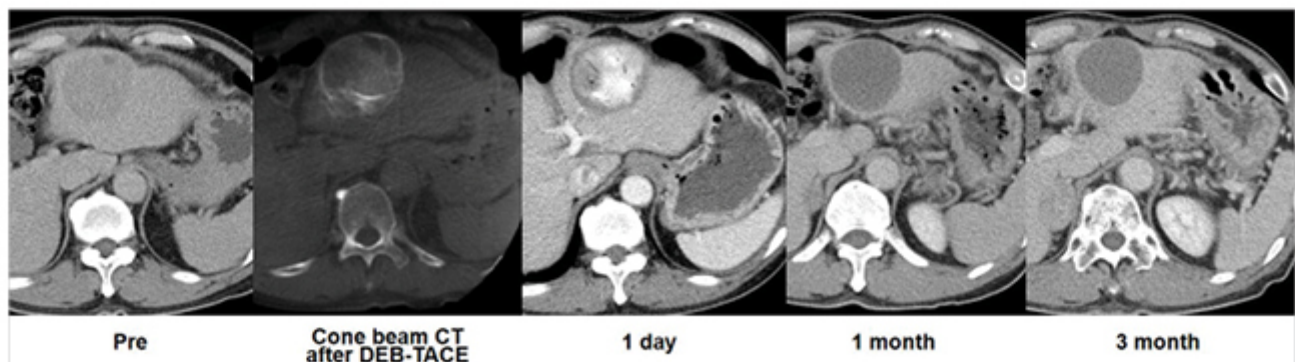


그림 2. Typical tumor change after DEB-TAE on CT

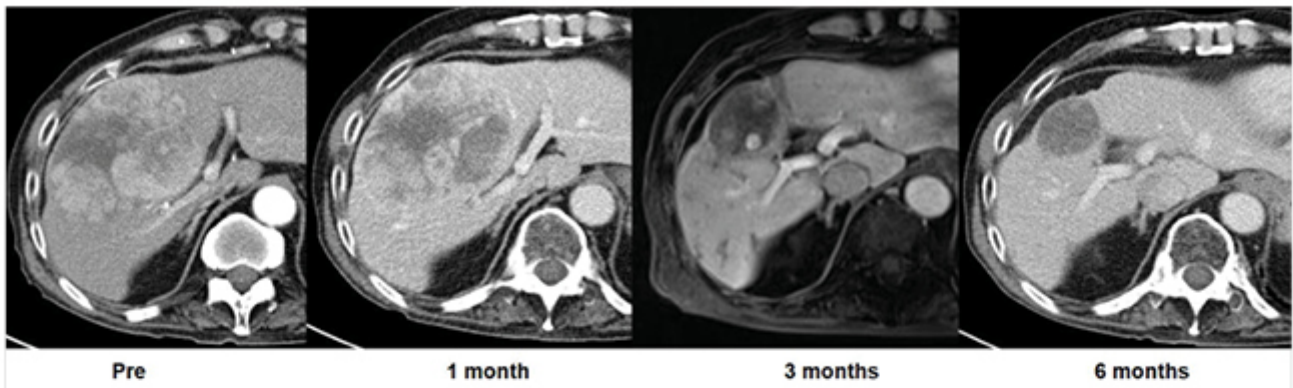


그림 3. Typical tumor change after TARE on CT and MR.

시술이 가능하다(그림 3). 또한 문맥침습이 있는 진행성 간암에서는 경동맥화학색전술이 간경색 등의 합병증을 유발할 수 있어 적용이 제한적이지만 색전 효과가 거의 없는 경동맥방사선색전술은 비교적 안전하게 적용이 가능하다.

경동맥방사선색전술은 혈관침습이 있는 진행성 간암환자에서 표준치료로 인정되고 있는 소라페닙과의 무작위 대조연구에서 생존기간은 큰 차이가 없었으나 종양반응물이나 진행까지의 기간 등에서는 우수하였다. 이러한 장점과 색전후중후군이 거의 발생하지 않는다는 점을 고려한다면 고령, 6 cm 이상 크기의 종양, 분절 이하의 문맥 침습 등의 간세포암 환자에서 선별적으로 적용이 가능하다.

일반적으로 종양에 150-200 Gy 이상의 방사선량이 도달하도록 선량을 계산해서 미세구를 주입한다. 이때 정상 간조직과 폐에 도달하는 방사선량이 이들 장기에 손상을 주지 않을 정도의 선량을 결정한다. 종양을 포함하는 분절 또는 엽 전체에 간실질 위축이 발생할 정도의 고선량을 주입하면 수술적으로 절제하는 효과를 나타내는데 이를 방사선분절제술, 방사선엽절제술(radiation segmentectomy, radiation lobectomy) 이라고 한다. 방사선 분절절

제술은 종양이 두 세분절에 걸쳐 있을 경우 이 분절들로 가는 영양분지에 종양뿐 아니라 해당 분절 간실질까지 위축시킬 정도의 고용량의 동위원소를 주입하여 국소항종양효과를 극대화시키는 치료법이다. 방사선엽절제술은 유사한 방법으로 한쪽 엽전체를 치료하는 방법으로 주로 수술전에 종양이 있는 엽을 위축시키고 수술 후 남길 정상엽은 상대적으로 비대시켜 수술후 간부전의 위험성 없이 안전하게 수술이 가능하게 된다.

이 시술의 합병증은 앞서 언급한 방사선 폐렴과 방사선색전술-유발 간질환(radioembolization-induced



그림 4. Radiation pneumonitis on plan radiography two months after TARE.

liver disease, REILD)이다. 두 합병증 모두 치명적인 결과를 초래하여 생존기간을 단축시킬 수 있으므로 정확하게 간-폐단락양을 측정하고 신중하게 방사선 선량을 결정하는 것이 중요하다(그림 4).

## 결론

통상적 경동맥화학색전술 외에 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술과 경동맥방사선색전술 등의 최신 치료는 간세포암에 대한 치료에 다양한 선택을 제공한다, 각 치료법의 장단점을 고려하여 환자의 상황에 맞는 경동맥 치료법을 선택하여 적용하면 국소종양효과와 생존기간을 증가시킬 수 있을 뿐 아니라 환자의 삶의 질 역시 개선시킬 수 있다. 🍃

## References

1. Pung L, Ahmad M, Mueller K, et al. The role of cone-beam CT in transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28:334-341.
2. Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol.* 2007;46:474-81.
3. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer.* 2014;111:255-64.
4. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al. SIRveNIB: selective internal radiation therapy versus sorafenib in asia-pacific patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018;36:1913-1921.
5. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1624-1636.
6. Riaz A, Gates VL, Atassi B, et al. Radiation segmentectomy: a novel approach to increase safety and efficacy of radioembolization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:163-71.
7. Gabr A, Polineni P, Mouli SK, et al. Neoadjuvant radiation lobectomy as an alternative to portal vein embolization in hepatocellular carcinoma. *Semin Nucl Med.* 2019;49:197-203.

## 간세포암종에서의 방사선치료



윤 상 민

울산의대 서울아산병원

### AT A GLANCE

최신 방사선치료 기법이 치료에 적용되면서 간암에서 방사선치료의 역할은 더욱 커지고 있다. 방사선치료는 초기 간암에서부터 진행된 전이암에 이르기까지 다양한 목적으로 이용되어 왔다. 최근에 보고된 전향적 임상연구 결과를 통해 간암에서 방사선치료의 의학적 근거도 높아질 것으로 기대한다.

### 서론

방사선은 공간 또는 매질에 발산(emission)과 전파(propagation)를 통해 에너지를 전달한다. 이렇게 몸 속에 흡수된 에너지는 전자의 여기(excitation) 또는 이온화(ionization)를 유발하고 이를 통해 DNA 이중나선구조를 손상시켜 세포 사멸을 일으키게 되는데 이것이 방사선치료의 원리이다. 이 과정에서 종양세포뿐 아니라 종양 주위에 있는 정상 조직의 손상도 발생할 수 있지만, 전산화단층촬영(CT) 영상을 기반으로 한 방사선치료의 기술의 발전으로 보다 정확한 치료가 가능해졌다(그림 1). 그 중에서도 간은 호흡으로 인해 움직임이 많은 장기이고 동시에 방사선에 민감한 장기이므로 최신 방사선치료

기법을 총동원하여 정확한 치료 계획을 수립하는 것이 필수적이라 할 수 있겠다.

### 간암에서 사용되는 방사선치료 기법

#### 방사선치료 중 호흡 조절

(respiratory control during radiotherapy)

간과 같이 호흡의 영향을 많이 받는 장기에 방사선치료를 하기 위해서는 호흡을 어떻게 조절할 것인가에 대한 계획을 함께 세워야 한다. 이를 위해 여러 호흡 주기에서 CT 영상을 얻은 다음 특정 호흡 주기의 영상을 획득할 수 있는 4차원 CT모의치료를 시행하고, 특정 호흡 주기에서만 방사선이 조사되고 나머지 호흡 주기에서는 방사선이 조사되지 않는 호흡동기방사선치료가 간암에서 널리 이용되고 있다(그림 2). 또한, 영상 보조 장치를 이용하여 일정한 구간에서 호흡을 참은 상태에서 방사선치료를 시행하거나, 종양의 움직임을 추적하여 그에 맞춰 방사선을 조사하는 호흡추적치료 등의 방법들도 치료에 이용되고 있다.

#### 세기조절방사선치료

(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)

정상 장기가 인접해 있거나 굴곡이 심한 종양체적인 경우에는 기존 3차원 방사선치료법으로 정밀한 치료계획을 수립하기 어려운데 이를 개선하기 위해



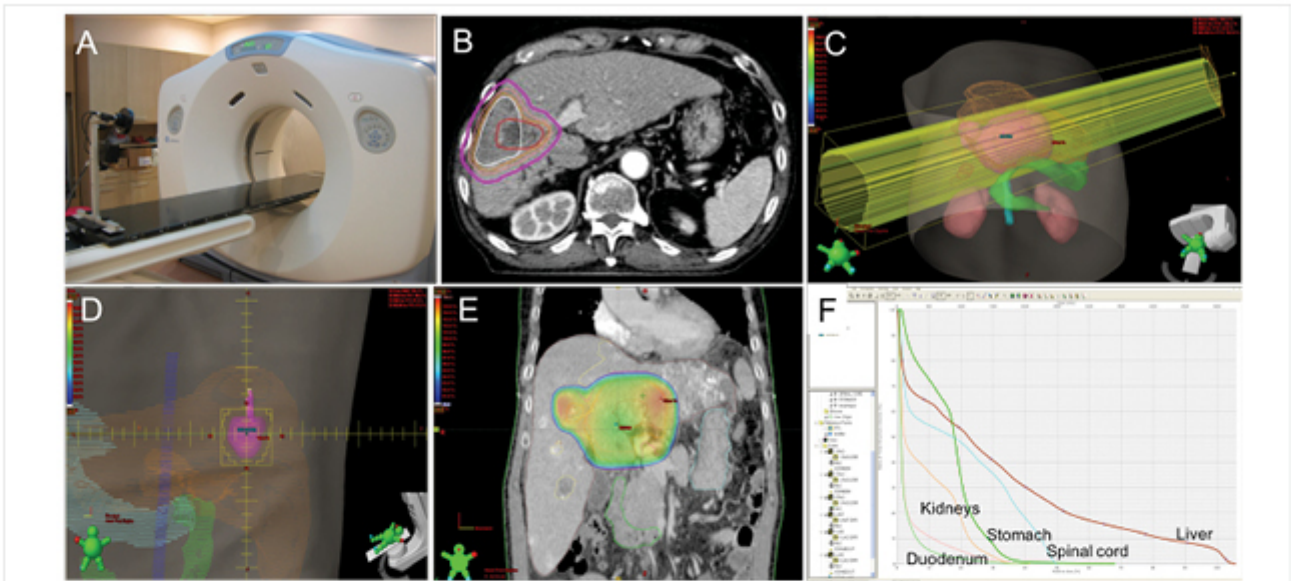


그림 1. 3차원입체조형치료의 기본적인 과정: (A) CT 촬영, (B) 치료체적 및 정상 장기 표기, (C-D) 방사선 계획 작업, (E) 선량 분포 확인, (F) 선량 체적 관계 확인.

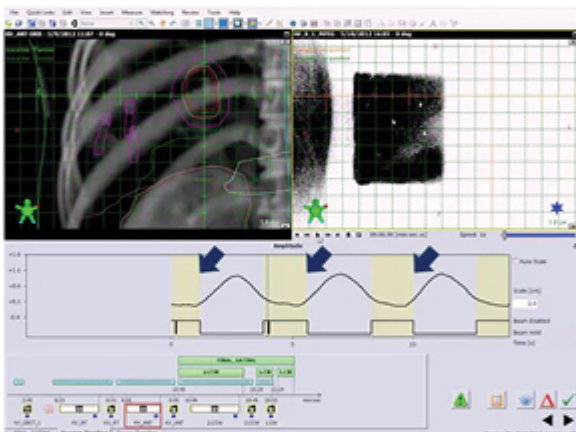


그림 2. 호흡동기방사선치료: 치료 중 환자의 호흡 주기를 파악하여 숨을 내쉬 때에만 방사선을 조사하여(파란색 화살표) 방사선 조사 범위를 줄임.

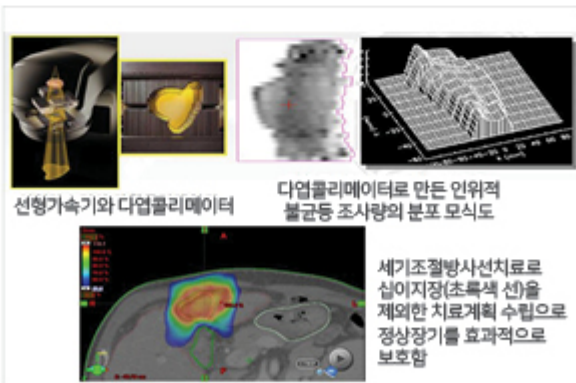


그림 3. 세기조절방사선치료 위한 다엽콜리메이터와 치료 적용 예

개발된 방법이 세기조절방사선치료다. 컴퓨터로 제어되는 다엽콜리메이터가 다양한 조사야(segment)를 만들고 이를 통해 인위적으로 불균등한 조사량을 만들어, 종양체적과 주변 정상 장기 분포에 가장 적합한 방사선치료 계획을 만드는 방법이다(그림 3).

### 영상유도방사선치료

(image-guided radiation therapy, IGRT)

매 치료 전에 방사선치료기에 장착된 콘빔 CT 영상을 얻고 이를 치료계획 CT와 비교하여 환자의 치료 자세의 정확도를 확인할 뿐 아니라 치료 중 종양의 움직임을 파악하여 정확한 방사선이 조사되도록 해 주는 치료 방법이다(그림 4).

### 체부 정위방사선치료

(stereotactic body radiation therapy, SBRT)

상기에 언급한 최신 방사선치료 기법을 이용하여 크기가 작은 간암에 4회 이내의 분할법으로 고정밀/고선량의 방사선을 조사하는 방법을 말한다(그림 5). 고선량의 방사선으로 치료 주변 부위에 국소적인 간

기능 저하가 발생할 수 있지만, 방사선이 조사되지 않은 정상 간을 통해 전체 간기능이 유지되면서 높은 국소제어율을 얻을 수 있는 치료법이다.

**양성자치료 및 중입자치료**

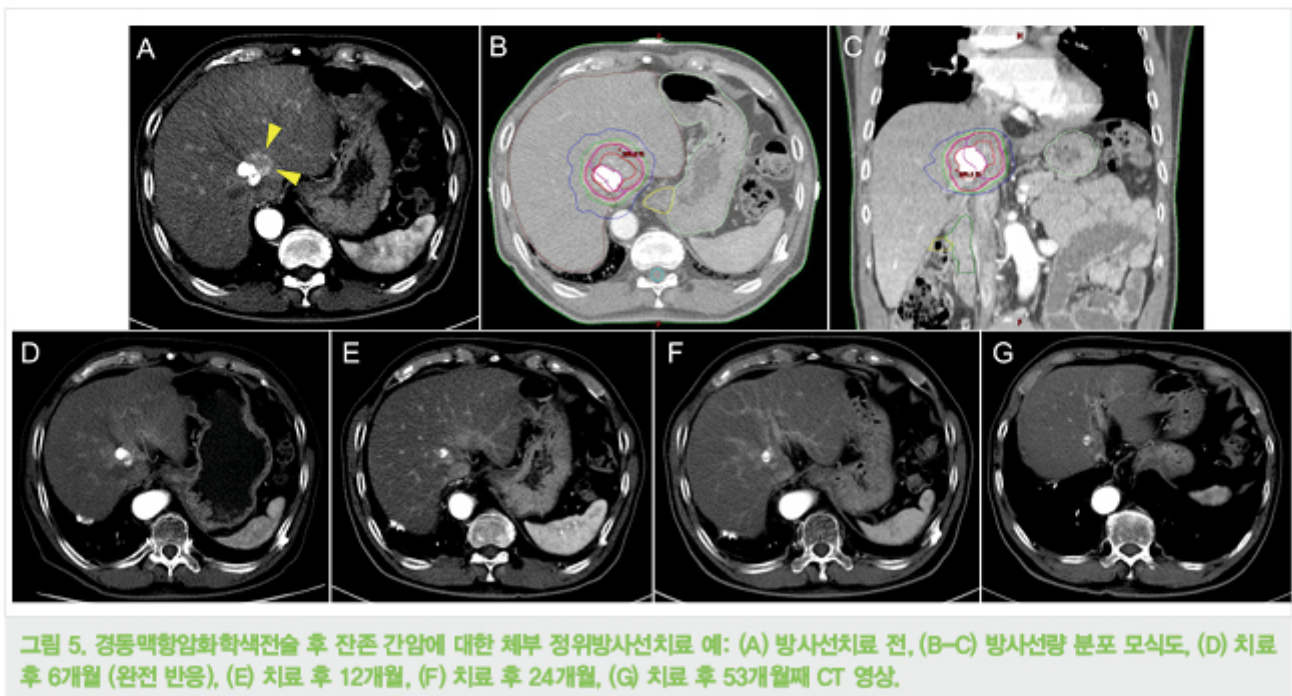
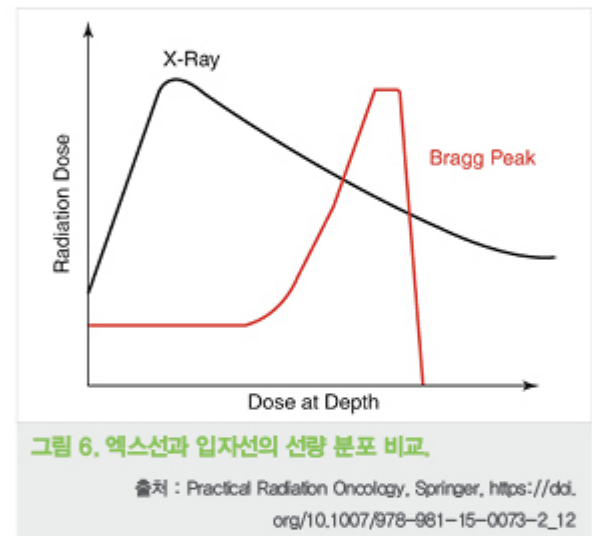
(proton beam therapy / carbon ion therapy)

일반적 방사선치료에 이용되는 광자선(photon, X-ray)에 비해 입자선(particle)은 인체의 일정 깊이에서만 방사선 에너지의 대부분을 전달하고 소멸

하는 특징(Bragg peak)을 가지고 있다(그림 6). 이를 이용하여 보다 높은 선량의 방사선을 종양 부위에 조사하며 주변 간 및 장기에 방사선 조사량을 최소화할 수 있는 치료법으로 간암에서 그 유용성이 커지고 있다.

**간암에서 방사선치료의 임상 적용**

방사선치료 기술의 비약적 발전과 방사선에 대한 반응 및 부작용 등에 대한 향상된 이해를 통해 간암의



치료 중 한 분야로 방사선치료가 많이 이용되고 있다. 비록 의학적 근거 수준이 높지 않아 표준치료로 인정되지는 않으나, 간암은 다른 종류의 암에 비해 방사선에 민감한 종양으로 알려져 있어 아래와 같은 임상적 상황에서 방사선치료가 고려 및 시행되고 있다.

### 간절제, 간이식, 국소치료 또는

#### 경동맥화학색전술이 어려운 간세포암종

초기 간암에서 간절제 및 간이식을 포함한 수술적 치료 또는 고주파열치료(radiofrequency ablation; RFA) 등의 국소소작술이 표준 치료로 인정되고 있다. 하지만, 간경변의 정도, 공여자의 부족, 종양의 위치로 인한 시술의 위험성 등으로 모든 환자에서 표준 치료를 시행하기 어려울 때가 많다. 이런 경우 경동맥화학색전술을 대안적으로 시행하고 있으나, 색전술을 시행하였더라도 간암이 잘 반응하지 않는 경우도 있다(그림 5). 초기 간암에서 표준 치료를 시행하기 어려운 경우에는 체부 정위방사선치료(SBRT)가 대안적 치료로 쓰여왔고 치료 후 높은 국소제어율을 얻을 수 있었다. 최근에 우리나라 국립암센터에서는 크기가 작은(3 cm 미만) 간암에서 고주파열치료와 양성자치료의 국소제어율이 차이가 없음을 3상 임상 연구 결과로 발표하기도 하였다.

#### 간내 주요 혈관 침범을 동반한 진행된 간세포암종

간문맥(portal vein), 간정맥(hepatic vein), 또는 하대정맥(inferior vena cava) 등의 간내 주요 혈관을 침범한 국소 진행된 간암은 예후가 매우 불량하다. 2008년에 소라페닙(sorafenib)이 표준 치료로 인정되었고 최근에 다수의 표적치료제 및 면역항암제가 이런 진행된 간암에서 표준 치료로 인정되고 있으나, 여전히 다소 만족스럽지 않은 반응률 및 생존율을 보이고 있다. 방사선치료는 혈관 침범을 보다 효과적으로 감소 시켜 간내 재발 및 원격 전

이를 줄여줄 뿐 아니라 간기능 유지에도 도움을 주어 이를 통해 생존율 향상에 기여하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 혈관 침범이 동반된 간암에서 방사선치료를 포함한 다른 국소 치료와의 병행 요법이 초치료(initial treatment)로 고려되어야 할 것으로 생각된다.

#### 다른 장기로의 전이가 동반된 간세포암종

간내 병변에 대한 방사선치료가 본격적으로 시행되기 전부터 간암에서 완화 목적의 방사선치료는 환자의 삶의 질 향상에 많은 역할을 해왔다. 진행된 간암은 폐, 뼈, 림프절, 부신, 복막, 신경계 등으로 전이가 빈번히 발생되므로 이에 대해 대증요법(supportive care) 중 하나로 방사선치료가 시행되고 있다. 최근에는 소수 전이(oligometastasis)에 대해 적극적 치료 방법 중 하나로, 앞서 언급한 체부 정위방사선치료가 폐, 림프절, 뼈 전이 등에 적용되고 있고, 이에 대한 임상 결과가 주목된다.

### 결론

이상에서와 같이 간암에서 방사선치료의 역할은 지속적으로 커지고 있다. 간암에서 적용될 수 있는 다양한 치료법 중 어떤 치료가 가장 적절한 것인지에 대해서는 다학제(multidisciplinary)적 접근을 통해 답을 찾을 수 있을 것으로 생각한다. 아울러 간암에서 방사선치료의 의학적 근거를 더욱 높일 수 있도록 좋은 임상 연구도 지속적으로 수행되어야 할 것이다. 🍀

## References

1. 2018 대한간암학회 – 국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인.
2. Kim TH, Koh YH, Kim BH, et al. Proton beam radiotherapy vs. radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial. *J Hepatol* 2021;74:603-612.
3. Park S, Jung J, Cho B, et al. Clinical outcomes of stereotactic body radiation therapy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:1953-1959.
4. Yoon SM, Kim SY, Lim YS, et al. Stereotactic body radiation therapy for small ( $\leq 5$  cm) hepatocellular carcinoma not amenable to curative treatment: Results of a single-arm, phase II clinical trial. *Clin Mol Hepatol* 2020;26:506-515.
5. Proton therapy. In: Mallick S, Rath G, Benson R (eds) *Practical Radiation Oncology*. Springer, Singapore. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-0073-2\\_12](https://doi.org/10.1007/978-981-15-0073-2_12).
6. Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization plus external beam radiotherapy vs sorafenib in hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:661-669.
7. Kim Y, Park HC, Yoon SM, et al. Prognostic group stratification and nomogram for predicting overall survival in patients who received radiotherapy for abdominal lymph node metastasis from hepatocellular carcinoma: a multi-institutional retrospective study (KROG 15-02). *Oncotarget*. 2017;8:94450-94461.
8. Jung J, Yoon SM, Park HC, et al. Radiotherapy for adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma: a multi-institutional retrospective study (KROG 13-05). *PLoS One* 2016;11:e0152642.
9. Yoon SM, Lim YS, Won HJ, et al. Radiotherapy plus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma invading the portal vein: long-term patient outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:2004-2011.

## 진행성 간세포암종의 전신 1차 항암치료



이혜원

연세의대 신촌세브란스병원

### AT A GLANCE

- 진행성 간세포암종의 전신 1차 항암치료로 소라페닙 또는 레고라페닙 치료가 가능하다.
- 소라페닙은 Child-Pugh A뿐 아니라 B7 그리고 ECOG 0-1의 양호한 전신상태의 간세포암 환자에게 투약 가능하다.
- 렌바티닙은 소라페닙에 비해 수족중후군은 적게 발생하였지만, 고혈압, 단백뇨, 발성 장애, 갑상선 기능 저하의 발생이 많았다.

### 서론

전신치료(systemic therapy)는 혈류를 통해 온 신체와 치료하고자 하는 목표 세포에 도달하는 물질을 사용하는 치료방법을 의미한다. 전신치료는 크게 암의 성장, 전이 등에 관여하는 세포 내 신호전달체계를 표적으로 하는 분자표적 치료(molecularly targeted therapy)와 암과 싸워 이길 수 있는 내재적 면역체계를 도와주는 항암 면역치료(immunotherapy)로 구분할 수 있다. 간세포암종(이하 간암)의 전신 항암치료는 2007년 분자표적 치료제인 소라페닙(sorafenib)의 도입과 함께 극적인 변화를 경험하였다. 2016년까지 여러 신약들이 임상시험에 실패함에 따라 소

라페닙이 유일한 전신 1차 항암치료제였으나 최근에는 렌바티닙(lenvatinib)이 또 다른 1차 항암치료제로 선택 사용이 가능하다. 본고에서는 간세포암종의 1차 전신 항암치료제의 현주소에 대해 살펴보고자 한다(표 1).

### 본론

#### 소라페닙

##### 효과

소라페닙은 vascular endothelial growth factor receptor 2(VEGFR-2)와 platelet-derived growth factor receptor(PDGFR), Raf-1, c-kit 등의 수용체를 표적으로 하는 경구용 multi-tyrosine kinase inhibitor이다. 두 개의 큰 3상 연구(SHARP와 Asia-Pacific trials) 결과 소라페닙이 대조군에 비해 전체 생존기간을 연장함을 보여주었으며 현재까지 표준치료로 사용되고 있다. SHARP 연구 결과를 통하여 간문맥침범이 있거나 간외전이가 있는 진행성 간암에서 소라페닙(400mg 하루 2번 복용)으로 치료한 경우 중앙생존기간은 10.7개월로 치료받지 않은 대조군의 7.9개월보다 유의하게 증가되었다(hazard ratio[HR] 0.69, 95% confidence interval[CI], 0.55-0.87,  $p < 0.001$ ). 또한 중앙진행까지의 시간

표 1. 진행성 간세포암종의 전신 1차 치료제

약물 이름	기전	분자 타겟	용량	복용방법	부작용
소라페닙	Multiple kinase inhibitor	VEGFR, KIT, RET, FLT-3, PDGFR-β, RET/PTC, MAPK	400mg 2회/일	경구	설사, 수족중후군, 탈모, 식욕감소, 체중감소
렌바티닙	Multiple kinase inhibitor	VEGFR, FGFR, PDGFR-α, RET, KIT	8mg/일 (60kg 미만) 12mg/일 (60kg 이상)	경구	고혈압, 단백뇨, 발성 장애, 갑상선 기능저하
*아테졸리주맙+ 베바시주맙	Monoclonal antibody	PDL-1, VEGF-A	1,200mg+15mg/kg	정맥주사	고혈압

\*간세포암 전신 1차 치료제로 적응증 확대를 신청한 상태.  
- 표 1은 참고문헌 7번에서 인용하였음.

을 의미하는 time-to-progression(TTP) 역시 소라페닙군 5.5개월, 대조군 2.8개월로 차이를 보였다. Asia-Pacific 3상 무작위 대조연구 또한 SHARP trial과 비슷한 치료 효과를 보여주었는데 소라페닙군의 중앙생존기간은 6.5개월로 대조군 4.2개월보다 유의하게 생존기간이 증가하였다(HR 0.68, 95% CI, 0.50-0.93, p=0.014).

이 두 임상연구에는 간기능이 보존된 Child-Pugh A와 일상수행능력이 좋은 환자들만 포함되었다. Real-world data를 반영한 GIDEON(global Investigation of therapeutic Decisions in hepatocellular carcinoma) 연구를 통하여 666명의 Child-Pugh B의 간기능을 가진 환자들도 포함되었는데 Child-Pugh A 환자와 비교하여 짧은 생존기간을 보였지만(5.2 vs 13.6개월) 유사한 안전성이 확인되었다. 복수가 있거나 Child-Pugh 점수에 따라 예후 결과가 달라질 수 있는데, 39개국의 3,371명의 소라페닙 투여자를 대상으로 한 대규모 관찰연구에서 전체적인 이상반응이나 약물 관련 이상반응은 간기능에 따라 차이가 없었지만, 중대한 이상반응(serious adverse events) 또는 약물관련 이상반응은 Child-Pugh B 그룹에서 더 많이 발생하였다. 현재 Child-Pugh B7 환자들도 소라페닙의 급여 투약이 가능하나 이상반응의 면밀한 모니터링이 요구된다.

**부작용**

소라페닙의 가장 흔한 부작용은 수족중후군(hand-foot skin reactions)과 설사이다. 수족중후군은 소라페닙을 복용한 지 3개월이 지나면 더 이상 악화되지 않는 경향이 있다. 수족중후군이나 고혈압이 생긴 경우 소라페닙의 좋은 치료 효과를 예측할 수 있다는 대리 지표의 가능성이 제시되면서 환자들의 투약이 중단되지 않도록 부작용을 잘 관리해주는 것이 중요하다. Urea가 함유된 크림을 사용하여 손발의 건조를 예방하고, 두터운 각질을 제거하며 쿠션이 좋은 편한 신발을 신도록 한다. 뜨거운 물의 사용은 피하고 증상에 따라 진통제 복용이 도움이 될 수 있다. 이 외에도 소라페닙의 투약으로 인하여 피로감, 피부 발진, 혈압 증가, 목소리 변성, 식욕감퇴, 체중 감소, 변비, 탈모 등의 부작용이 발생할 수 있다.

**렌바티닙**

**효과**

렌바티닙은 VEGFR-1/2/3, fibroblast growth factor receptor(FGFR)-1/2/3/4, PDGFR-α, RET, c-kit 등을 표적으로 하는 경구용 분자표적치료제이다. 특히 FGFR4의 강력한 억제제로 높은 암등급(high malignancy grade) 또는 잘 분화되지 않은 간암(poorly differentiated HCC) 치료에 효과적이다. 소라페닙 이후 10년 동안 다른 8개의 임상연구가 실패한 반면, 렌바티닙은 REFLECT trial

을 통하여 효과를 입증한 간암의 1차 전신치료제라는 점에서 많은 주목을 받았다. 비열등성 3상 무작위 대조연구에서 환자들은 lenvatinib군(체중 60kg 미만 8mg, 60kg 이상 12mg 복용)과 sorafenib군(400mg 하루 2번 복용)으로 1:1 배정되었고 인종(아시아인 또는 비아시아인), 혈관 침범 여부, 간외전이 여부, ECOG performance status, 체중(60kg 기준)에 따라 층화 분석하였다. 암이 전체 간의 50% 미만을 차지하고, 담도 침범이 없으며, 주 간문맥을 침범하지 않은 954명의 진행성 간암 환자에서 중앙생존기간은 렌바티닙군 13.6개월, 소라페닙군 12.3개월로 열등하지 않은 생존기간을 보였다(HR 0.92, 95% CI 0.79-1.06). 무진행생존기간(progression free survival, PFS) 역시 렌바티닙군 7.4개월, 소라페닙군 3.7개월로 차이를 보였다(HR 0.66, 95% CI 0.57-0.77,  $p < 0.00001$ ). 뿐만 아니라, 중앙진행까지의 시간인 TTP도 렌바티닙 8.9개월, 소라페닙군 3.7개월로 유의한 차이를 나타냈다(HR 0.63, 95% CI 0.53-0.73,  $p < 0.0001$ ). mRECIST로 정의된 반응 평가를 통한 객관적 반응률(objective response rate, ORR)의 경우 렌바티닙군 24.1%, 소라페닙군 9.2%으로 렌바티닙군이 높게 보고되었다(OR 3.13, 95% CI 2.15-4.56,  $p < 0.0001$ ). 두 군이 비슷한 생존기간을 보인 것을 고려할 때 높은 ORR은 매우 흥미로운데 이는 좀 더 강력한 VEGFR 억제제와 관련이 있을 것으로 생각된다. Child-Pugh B 환자의 렌바티닙 치료 결과가 아직 없으며 렌바티닙 이후 급여 적용이 가능한 2차 치료제가 아직 없는 상태이다.

### 부작용

중대한 유해 사례는 렌바티닙군 43%, 소라페닙군 30%로 렌바티닙군에서 좀 더 많이 보고되었다. 수족중후근은 렌바티닙군 27%, 소라페닙 54%로 렌

바티닙군에서 적게 보고되었지만, 고혈압(42 vs. 30%), 단백뇨(24 vs 11%), 발성 장애(24 vs 12%), 갑상선 기능저하(16 vs 2%)의 발생은 렌바티닙군에서 좀 더 빈번하였다. 특히, 고혈압은 렌바티닙군이 42%로 소라페닙군의 30%에 비해 많아 혈압 모니터링이 필요하다. 이 외에도 설사, 식욕감소, 체중감소, 피로감 등의 부작용이 발생할 수 있다.

### 아테졸리주맙-베바시주맙 병합치료

최근 Imbrave 150, 3상 연구에서는 면역치료제인 아테졸리주맙(atézolizumab)과 베바시주맙(bevacizumab)의 병용요법의 치료 성적을 소라페닙 단독군과 비교하였다. 병용요법군에서 소라페닙 단독군에 비해 생존기간(HR 0.58, 95% CI 0.42, 0.79,  $p < 0.001$ )이 향상되었고, PFS(6.8 vs 4.3개월, HR 0.59, 95% CI 0.47-0.76,  $p < 0.0001$ ), ORR(27 vs 12%), 질병통제율(disease control rate, DCR) 역시 좋아진다는 연구 결과가 있어 추후 1차 항암치료의 적용 가능성에 대해 주목을 받고 있다. 부작용 역시 소라페닙군에 비해 적었으며 면역 관련 부작용(자가면역 용혈성 빈혈, 부신 기능저하 등)도 다른 면역 치료제인 니볼루맙(nivolumab) 또는 펨브로리주맙(pembrolizumab)과 비교할 때 매우 적었다. 현재 국내에서는 동정적 사용승인 프로그램(EAP)을 통하여 약 300명의 초 치료 진행성 간암환자에서 아테졸리주맙과 베바시주맙의 병용치료가 진행 중으로 그 결과가 기대된다. 현재 국내 간암의 1차 치료제로 적용중 확대를 신청한 상태로 허가를 기다리고 있다. 🍀

## References

1. Association KLC. 2018 Korean Liver Cancer Association–National Cancer Center Korea practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. *Korean Journal of Radiology* 2019;20:1042.
2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England journal of medicine* 2008;359:378-390.
3. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet oncology* 2009;10:25-34.
4. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye S-L, Bronowicki J-P, Chen X-P, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: the GIDEON study. *Journal of hepatology* 2016;65:1140-1147.
5. Tohyama O, Matsui J, Kodama K, Hata-Sugi N, Kimura T, Okamoto K, et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *Journal of thyroid research* 2014;2014.
6. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2020;382:1894-1905.
7. Cerrito L, Santopaolo F, Monti F, Pompili M, Gasbarrini A, Ponziani FR. Advances in pharmacotherapeutics for hepatocellular carcinoma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2021. PMID:33637024



## 간세포암 2차 전신항암치료



김 보 현  
국립암센터

### AT A GLANCE

간세포암종(hepatocellular carcinoma, HCC)의 치료에서 사용할 수 있는 항암치료제가 점차 증가하였으며, 소라페닙(sorafenib) 실패 후 여러가지 약제를 사용할 수 있다. 분자표적치료제인 레고라페닙, 카보잔티닙, 라무시루맙 뿐 아니라, 면역관문억제제인 니볼루맙을 사용할 수 있으며, 최근 니볼루맙과 이필리무맙 병용요법이 우수한 효과를 보였다.

### 서론

전신요법(systemic therapy)은 혈액을 통하여 신체 전반과 목표 세포에 도달하는 치료방법을 통칭하는 용어로 항암제치료가 여기에 해당한다. 혈관 침범 혹은 간외 전이를 동반하는 진행성 간암(advanced hepatocellular carcinoma)의 경우 항암치료를 고려할 수 있다.

1차 치료제로서는 소라페닙(sorafenib), 렌바티닙(lenvatinib), 아테졸리주맙(atezolizumab, anti-PD-L1 monoclonal antibody)과 베바시주맙(bevacizumab, anti-VEGF monoclonal antibody) 병용요법이 가능하나, 2차 치료제로 언급되는 항암제들은 모두 소

라페닙 치료를 받았던 환자들만을 대상으로 연구가 되어 있다. 2차 치료제 임상시험들이 렌바티닙이나 아테졸리주맙/베바시주맙 병용요법 임상시험들과 비슷한 시기에 진행되어, 당시 유일한 1차 표준 치료제로서 소라페닙 치료를 받았던 환자만을 대상으로 하였기 때문이다(그림1). 현재 2차 치료제로 사용할 수 있는 약제에는 레고라페닙(regorafenib), 카보잔티닙(cabozantinib), 라무시루맙(ramucirumab), 니볼루맙(nivolumab), 이필리무맙(ipilimumab)과 니볼루맙 병용요법 등이 있다(표1).

### 본론

#### 분자표적치료제

##### 1. 레고라페닙

레고라페닙은 소라페닙과 유사한 분자구조를 가진 multiple tyrosine kinase inhibitor이다. 레고라페닙은 소라페닙 치료에도 진행한 간암환자를 대상으로 시행한 다국적 3상 임상연구에서 위약 대비 유의한 생존 기간 향상을 보였다.<sup>1</sup> 다빈도 부작용으로는 고혈압, 수족중후군 등이 있다. 다만, 소라페닙 복용이 일정량 이상 가능하였던(28일 중 최소 20일 이상 하루 400mg 이상 복용) 환자들만 임상시험 대상에 포함되어 있어, 소라페닙 부작용으로 약

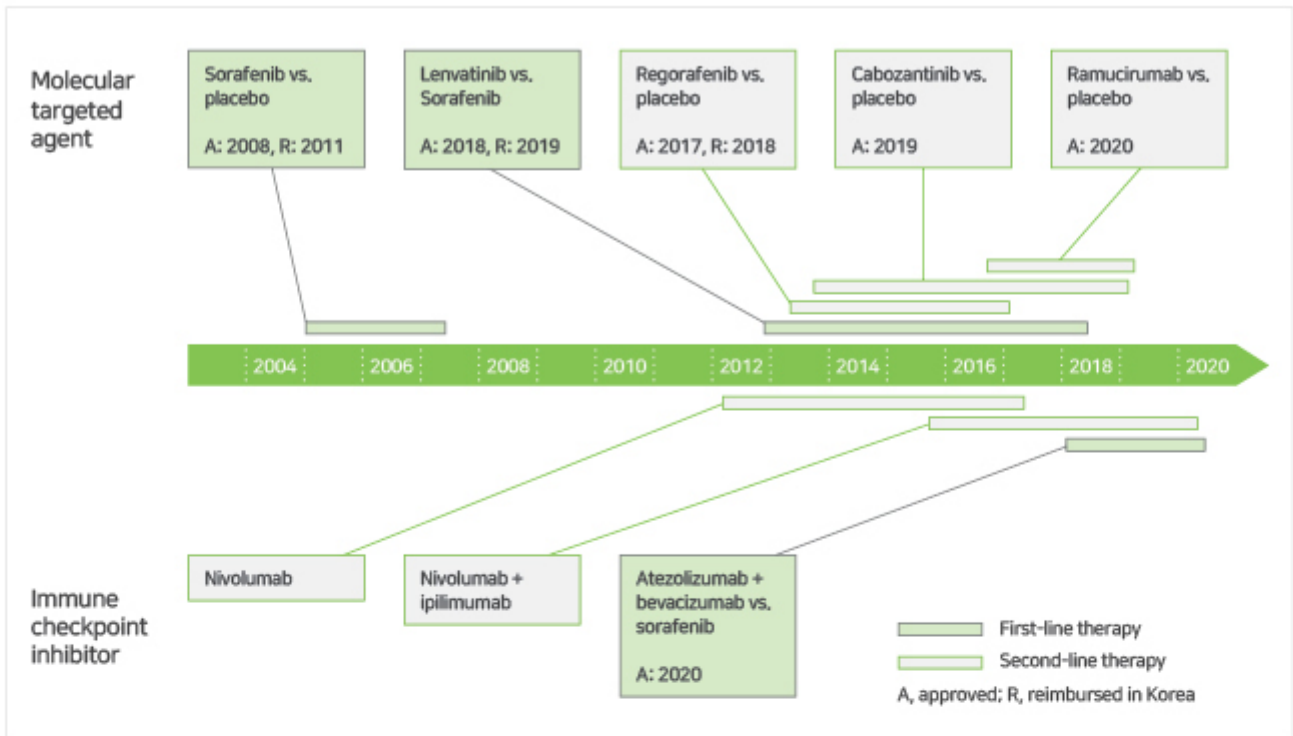


그림 1. Timeline of key trials of systemic therapy in advanced hepatocellular carcinoma

출처 : modified from Dong Y et al. Hepatol Int 2020; 14:638-651

표 1. Available 2<sup>nd</sup>-line systemic agents for hepatocellular carcinoma in Korea

Drugs	Outcomes	Adverse events (Any grade)
Regorafenib <sup>1</sup> (vs. placebo)	OS 10.6 mo (vs. 7.8 mo) PFS 3.1 mo (vs. 1.5 mo) ORR 11% (vs. 4%) DCR 65% (vs. 36%)	Hand-foot skin reaction 53% Diarrhea 41% Fatigue 40% Hypertension 31%
Cabozantinib <sup>2</sup> (vs. placebo)	OS 10.2 mo (vs. 8.0 mo) PFS 5.2 mo (vs. 1.9 mo) ORR 4% (vs. < 1%) DCR 64% (vs. 33%)	Diarrhea 54% Hand-foot skin reaction 46% Fatigue 45% Hypertension 29%
Ramucirumab <sup>3</sup> (vs. placebo)	OS 8.5 mo (vs. 7.3 mo) PFS 2.8 mo (vs. 1.6 mo) ORR 4.6% (vs. 1.1%) DCR 59.9% (vs. 38.9%)	Fatigue 28% Peripheral edema 26% Bleeding or hemorrhage 25% Hypertension 24%
Nivolumab <sup>4</sup> (Dose-expansion cohort)	9 mo survival rate 74% PFS 4.0 mo ORR 20% DCR 64%	Fatigue 23% Pruritus 21% Rash 15%
Nivolumab + ipilimumab <sup>5,6</sup>	OR 22.8 mo ORR 32% DCR 54%	Pruritus 45% Rash 29% Diarrhea 24% Hepatitis 20% Pneumonitis 10%

<sup>1</sup>Nivolumab 1mg/kg plus ipilimumab 3mg/kg every 3 weeks (4 doses) followed by nivolumab 240mg every 2 weeks

<sup>2</sup>OS, overall survival; TTP, time to progression; ORR, objective response rate (complete response + partial response); DCR, disease control rate (complete response + partial response + stable disease); PFS, progression-free survival; mo, months;

제를 일찍 중단하였던 환자에서 적용이 제한될 수 있다. 국내에서는 2017년 7월 승인을 받아 2018년 5월부터 간세포암종 치료제(2차 이상)로 보험 급여가 적용되었다.

## 2. 카보잔티닙

카보잔티닙은 소라페닙 치료에 실패(질환이 진행하거나 치료를 중단한 경우 모두 포함)한 환자들을 대상으로 시행한 다국적 3상 임상연구에서 생존 연장 효과를 입증하였다.<sup>2</sup> Multiple tyrosine kinase inhibitor로서 설사, 수족중후군 등의 부작용을 보였으며, 전체 임상시험 대상자 중 소라페닙을 포함하여 2가지 이상의 전신치료를 받았었던 환자가 27% 포함되어 있어 3차 치료제로서의 사용 가능성을 확인하였다.

## 3. 라무시루맙

소라페닙 치료에도 진행을 보였거나 부작용으로 치료를 중단한 간암 환자들 중 혈청 알파태아단백(alpha-fetoprotein)이 400ng/ml 이상인 환자들을 대상으로 시행한 다국적 3상 임상시험에서 유의한 생존 연장의 효과를 보였다. Anti-VEGFR2 monoclonal antibody로 tyrosine kinase inhibitor들이 흔히 보이는 수족중후군 등의 부작용은 보이지 않으나, 고혈압, 단백뇨, 출혈 등의 부작용이 발생할 수 있다.<sup>3</sup>

### 면역관문억제제

#### 1. 니볼루맙

니볼루맙은 anti-PD-1 monoclonal antibody로서 면역관문억제제이다. 진행성 간암 환자를 대상으로 시행한 다국적 1/2상 임상시험에서 객관적 반응률(objective response rate; complete response + partial response) 20%, 9개월 생존율 74%로, 무대

조 연구이긴 하나 기존의 분자표적치료제들(객관적 반응률 10% 이하)에 비하여 좋은 결과를 보였다.<sup>4</sup> 부작용은 대부분 경미하였고, 일부 환자에서 발진, 소양감 등이 발생하였다. 미국 식약청(Food and Drug Administration)에서 조건부 승인을 받았고, 국내에서도 사전신청 항암요법(항암요법 사전신청제도; 식품의약품안전처 허가사항에 포함되어 있지 않으나, 건강보험심사평가원의 승인을 받아 신청한 기관에 한정하여 사용할 수 있게 해주는 제도)으로 소라페닙 치료에 실패한 환자들에게 사용이 가능하다. 하지만, 1차 치료제로서 니볼루맙과 소라페닙을 비교하는 3상 임상시험에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않아 아직 국내 식품의약품안전처의 승인을 받지 못한 한계점이 있다.<sup>5</sup>

#### 2. 이필리무맙과 니볼루맙 병용요법

이필리무맙은 anti-CTLA-4 monoclonal antibody로 면역관문억제제의 일종이다. 최근 소라페닙 치료에 실패한 간암환자에서 니볼루맙과 이필리무맙 병용요법으로 치료를 받은 경우 32%의 객관적 반응률을 보이며 중앙 반응지속기간이 17.5개월로 오랫동안 반응이 유지되었다는 1/2상 임상시험 결과가 발표되었다.<sup>6</sup> 이 결과를 바탕으로 미국 식약청에서 조건부 승인을 받았고, 국내에서도 사전신청 항암요법으로 소라페닙 치료에 실패한 환자들에게 사용이 가능하다. 하지만, 니볼루맙 단독요법에 비하여 부작용의 빈도가 높으며, grade 3/4 pneumonitis도 6%에서 발생하여 주의 깊은 관찰이 필요하다. 1차 치료제로서 니볼루맙과 이필리무맙 병용치료에 대한 다국적 3상 연구가 진행되고 있다.

#### 임상시험 중인 약물들

니볼루맙과 이필리무맙 병용치료 이외에도 진행성 간암환자에서 면역관문억제제인 더발루맙(durvalumab,

anti-PDL1)과 트레멜리무맴(tremelimumab, anti-CTLA4)의 병용치료, 아테졸리주맴(atezolizumab, anti-PDL1)과 카보잔티닙 병용치료, 렌바티닙과 펨브롤리주맴(pembrolizumab, anti-PD1)에 대한 다국적 3상 연구가 진행중이나, 모두 1차 치료제로서의 효과 증명을 목표로 하고 있다. 최근 카보잔티닙 + 니볼루맴 +/- 이필리무맴에 대한 1/2상 임상시험(과거 소라페닙 치료 경험자까지 포함)에서, 카보잔티닙과 니볼루맴 병용요법의 객관적 반응률은 19%, 카보잔티닙, 니볼루맴, 이필리무맴 병용요법의 객관적 반응률 29%를 보였다고 보고된 바 있다.

## 결론

간세포암종(hepatocellular carcinoma, HCC)의 치료에서 사용할 수 있는 항암치료제가 과거에 비하여 증가하였으며, 소라페닙(sorafenib) 실패 후 분자표적치료제인 레고라페닙, 카보잔티닙, 라무시루맴 뿐 아니라, 면역관문억제제인 니볼루맴을 사용할 수 있으며, 최근 니볼루맴과 이필리무맴 병용요법이 우수한 효과를 보였다. 아직 약제간의 우월성이나 약제 사용의 순서 등에 데이터는 부족한 편이며, 부작용 측면에서는 레고라페닙, 카보잔티닙과 같은 tyrosine kinase inhibitor인 경우 수족중후군 등으로 환자들이 직접 체감하는 부작용의 빈도가 높은 편이며, 면역관문억제제는 전반적인 부작용은 경미한 편이나, 소수에서 면역관련 부작용(pneumonitis, hepatitis, colitis 등)이 발생할 수 있다. 간세포암종 항암치료제 임상시험은 활발히 진행중이며, 최근에는 단독제제보다는 면역관문억제제를 기반으로 한 병용요법에 대한 기대가 커지고 있다. 🍀

## References

1. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66.
2. Abou-Alfa GK, Borgman-Hagey AE, Kelley RK. Cabozantinib in Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:1384-1385.
3. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:282-296.
4. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389:2492-2502.
5. Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Annals of Oncology* 2019;30:v874-v875.
6. Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020.

## 진행성 간세포암에 다양한 전신 항암제를 적용한 증례 1례



배 시 현

가톨릭의대 은평성모병원

### AT A GLANCE

- 문맥침습이나 타장기 전이 진행성 간세포암(advanced hepatocellular carcinoma)의 예후는 불량한 것으로 알려져 있으며 기대수명은 1년 남짓한 것으로 보고되고 있다.
- 2008년 소라페닙(sorafenib) 이후 약 10여 년간 진행성 간세포암에 대한 추가 치료제가 허가되지 않았으나 최근 들어 렌바티닙(lenvatinib), 레고라페닙(regorafenib) 등의 수많은 1차, 2차 약제들이 개발되고 있다.
- 본 증례는 새롭게 발표된 많은 전신 항암제를 통하여 기대 수명 이상의 기간 동안 지속적인 치료를 받고 있는 진행성 간세포암 환자의 증례이다.

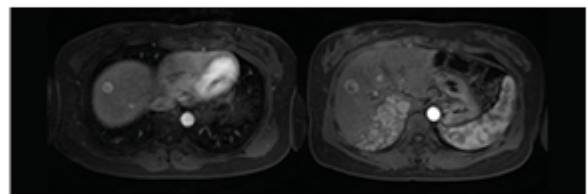


그림 1. 환자의 간세포암 진단 당시 간 MR 사진: 역동 조영 증강 영상 - 동맥 조영기

3등급의 수족반응(hand-foot skin reaction)이 발생하여 일주일 만에 약제를 중단하게 되었다. 환자는 간암의 간문맥 침범은 있었으나 주간문맥이 아닌 우엽후방문맥만이 침범된 상태임을 고려하여 2차 전신항암제로 진행하기에 앞서 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization, TACE)로 우선 치료하기로 결정하였다. 간문맥 침범에 대해서는 방사선 치료를 병용하기로 하였다. TACE는 총 3차례에 걸쳐 진행되었으며 방사선 치료는 45Gray를 5회에 걸쳐 분할 조사하였다. TACE 시행 중 일부 반응을 보이는 병변이 있었으나 총 3회의 치료 후에 새롭게 간내 병소가 발생하였으며(그림2), 이전 병소 또한 치료가 잘 이루어지지 않아 'TACE 불응성'으로 판단, 2차 전신항암제로 치료 방법을 바꾸기로 결정하였다.

### 소라페닙 이후의 2차 치료로는?

최근까지 소라페닙 치료 실패 이후 전신 항암제로 권

### 서론

42세 만성 B형 간염 여환이 건강검진에서 AFP 상승(373ng/mL) 소견이 있어 내원, 시행한 영상학적 검사에서 간암으로 진단받았다. 환자는 진단 당시 간문맥 침범을 동반한 침윤성 간세포암으로 확인되었으며(그림 1) 간기능은 Child-Pugh 등급 A(6)(표 1)로 비교적 보존된 상태였다. 환자는 진행성 간암에 대한 치료로 우선 소라페닙 복용을 시작하였으나

표 1. 간세포암 진단 당시 혈액 검사 결과

WBC	3400 (10 <sup>9</sup> /L)	Total bilirubin	0.78 (mg/dL)	HBs Ag/Ab	+/-
Hb	12.3 (g/dL)	AST	62 (U/L)	HBe Ag/Ab	-/+
Platelet	140 (10 <sup>9</sup> /L)	ALT	35 (U/L)	HBV DNA	1341 (IU/mL)
CRP	1.88 (mg/dL)	Albumin	3.34 (g/dL)	AFP	220.25 (ng/mL)
Creatinine	0.42 (mg/dL)	INR	1.15	PIVKA	489 (mAU/mL)

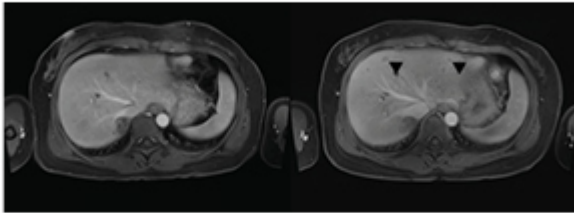


그림 2. 경동맥화학색전술 후 시행한 MRI 사진(좌측: TACE 2회 후의 동맥 조영기, 우측: TACE 3회 후의 동맥 조영기, 화살표: 새로 생긴 병변)

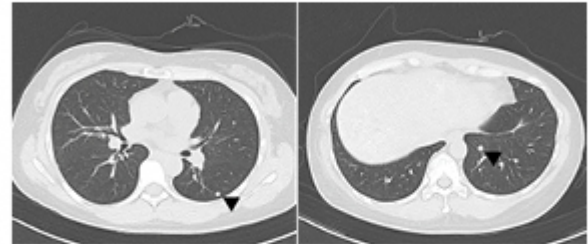


그림 3. Nivolumab 치료 이후 반응평가 위하여 시행한 흉부 CT

고되고 있는 허가 약제는 4가지(레고라페닙, 니블루맙(nivolumab), 라미시루맙(ramucirumab), 카보잔티닙(cabozantinib)가 있다. 최근 각종 후향적 연구에서 tyrosine kinase inhibitor의 치료 실패 이후로 같은 류의 tyrosine kinase inhibitor보다는 다른 기전인 immune checkpoint inhibitor가 효과적이라는 연구가 있었으며 소라페닙 치료 실패 이후 레고라페닙과 니블루맙을 분석한 국내 후향연구의 다변량분석에서 니블루맙이 레고라페닙에 비하여 생존물향상을 보인다는 보고<sup>1)</sup>가 있어 다음 치료제로 니블루맙을 시작하였다.

니블루맙은 immune checkpoint inhibitor(PD-L1 monoclonal antibody)로서 kg당 3mg의 용량을 한 시간 동안 주사하는 것을 기본 한 주기로 한다. 치료 주기는 2주 간격을 권고하고 있다. 환자는 총 3주기 진행 후 시행한 반응평가에서 폐 전이가 새롭게 확인되었고(그림3) 이에 진행성 병변으로 판단, 다음 치료로 레고라페닙을 복용하게 되었다. 레고라페닙은 경구약제로서 소라페닙과 비슷한 multiple tyrosine

kinase inhibitor 이다. 일반적으로 하루 1회, 160mg를 총 3주간 복용 하는 것이 한 cycle이며 이후 1주간 휴약하게 된다. 환자의 경우 역시 하루 160mg 용량으로 복용을 시작하였으나 복용 2주차에 3등급의 수족반응이 발생, 약제를 중단하기에 이르렀다.

**간 외 전이가 있는 진행성 간암에서**

**간내 병소 조절의 중요성**

비록 간 외 전이가 있기는 하나, 간내 병소에 대한 조절과 간기능의 보존이 생존율과 관련된 예후에 더 중요하다는 여러 보고 및 후향적 연구가 있으며 환자의 경우 레고라페닙 치료 이후 간외 병변의 악화는 확인되지 않아 우선 간내 병소 조절을 위한 간동맥화학 주입술(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)을 시작하였다. 간동맥 화학 주입술은 비록 주요 가이드라인에 등재되어 있지는 않으나 간문맥 색전으로 인하여 TACE가 어렵거나 다발성 간경변을 보이는 사례에서 한국과 일본을 중심으로 사용되고 있다. 총 3개월 동안 5회에 걸친 간동맥화학 주입술을 시행하였으며 이후 AFP는

441.29ng/mL 에서 245.36ng/mL로 감소하였다. 하지만 마지막 HAIC 이후 시행한 반응평가에서 간내 병소가 재차 악화되었으며 폐 전이 또한 진행하는 양상을 보여 더 이상 해당 치료를 지속해 나가기에는 무리가 있었다.

#### 전신 항암 치료로의 전환

남은 전신항암제로는 라미시루맵과 카보잔티닙이 있으며 두 약제 모두 tyrosine kinase inhibitor 이다. 라미시루맵의 경우 소라페닙 치료 실패환자 중 AFP 가 400ng/mL 이 넘는 경우로 사용허가가 되어 있다. HAIC 종료 당시 AFP 는 593.53ng/mL 였으며 이에 라미시루맵을 다음 치료제로 결정하였다. 라미시루맵은 VEGFR2에 작용하는 monoclonal antibody로 IV로 주입되며 kg당 8mg의 용량을 2주 간격으로 주사하는 것이 기본 용법이다. 환자는 라미시루맵을 2달에 걸쳐 총 4 차례 주사하였으며 이후 반응평가를 시행하였다. 뼈 스캔에서는 엉덩뼈 능선(ilial crest) 로 새롭게 발생한 뼈 전이가 의심되었으며 흉부 CT에서는 폐 전이가 악화된 것이 확인되어 진행성 병변을 보였다. 또한, 간내 생존 병소 역시 다소 악화된 양상을 보여 우선 TACE로 한 차례 간내 병소를 조절한 뒤 다음 전신 항암치료를 진행하기로 결정하였다.

#### 세포독성화학요법

가이드라인에는 등재되어 있지 않으나 간세포암의 전신 항암 요법에는 표적치료 외에도 세포독성화학요법 또한 과거부터 간헐적으로 사용되고 있다. Cisplatin-based 화학요법 인 ECF(Epirubicin, cisplatin, 5-Fluorouracil)는 HAIC 와 같이 주요 가이드라인에는 등재되지 않은 전신 세포독성화학요법이다. 한 후향적 연구에서는 12.9%의 objective response rate 를 보인 바 있다. 환자는 총 7회에 걸친 ECF 항암요

법을 받았다.<sup>5</sup> 비록 7 cycle 시행 이후 진행성 병변(progressive disease)로 평가 받아 항암치료는 중단되었으나 치료 중 시행한 반응평가에서 3차례 안정성 병변(stable disease)에 도달하였다.

#### 다시 표적 치료제로

ECF 세포독성화학요법 치료 종료 시점에서 국내에서 사용 가능한 표적 치료제는 카보잔티닙만 남아있는 상황이었다. 카보잔티닙은 Child 등급 A 에서 사용이 승인되어 있는 multiple tyrosine kinase inhibitor 로서 소라페닙 실패 환자에서 placebo와 비교하여 survival benefit을 확인한 2018년 Celestial trial 이후 2차 약제로 사용되고 있다. 경구약제로써 하루 1회 60mg 복용이 일반 용량이나 환자의 간기능, 부작용등을 고려하여 약 용량을 증감할 것을 권고하고 있다. 환자는 ECF 종료 시점 당시 서서히 간기능이 악화되어 가고 있었기에 하루 40mg 용법으로 해당약제를 시작하였다. 비록 사용 도중 간기능의 점진적 악화를 보이고는 있으나 치료 중 시행한 반응평가에서 안정성 병변을 보였으며 AFP는 7,473ng/mL에서 806.48ng/mL로 감소되는 효과를 보였다. 현재는 간기능 악화를 고려하여 하루 20mg 용법으로 감량하여 복용 중에 있다.

#### 단평

2008년 SHARP trial을 근거로 소라페닙이 첫 전신 표적 항암제로 승인된 이후 다양한 1차, 2차 전신 항암제가 발굴되어 왔으나 아직 진행성 간세포암의 중앙 생존율은 10.7-16.4개월에 그치는 것으로 보고 되고 있다.<sup>2-4</sup> 다만 2018년 소라페닙 대비 렌바티닙의 비열등성을 증명한 REFLECT trial, atezolizumab(PD-L1 inhibitor) 과 bevacizumab(VEGF inhibitor)의 병합요법이 소라페닙에 비하여 생존율 향상을 보인다는 IMbrave150 trial (2020년) 등이 발표되며 향후 간세포암의 생존율이 개선될 여지는 보이고 있다. 현

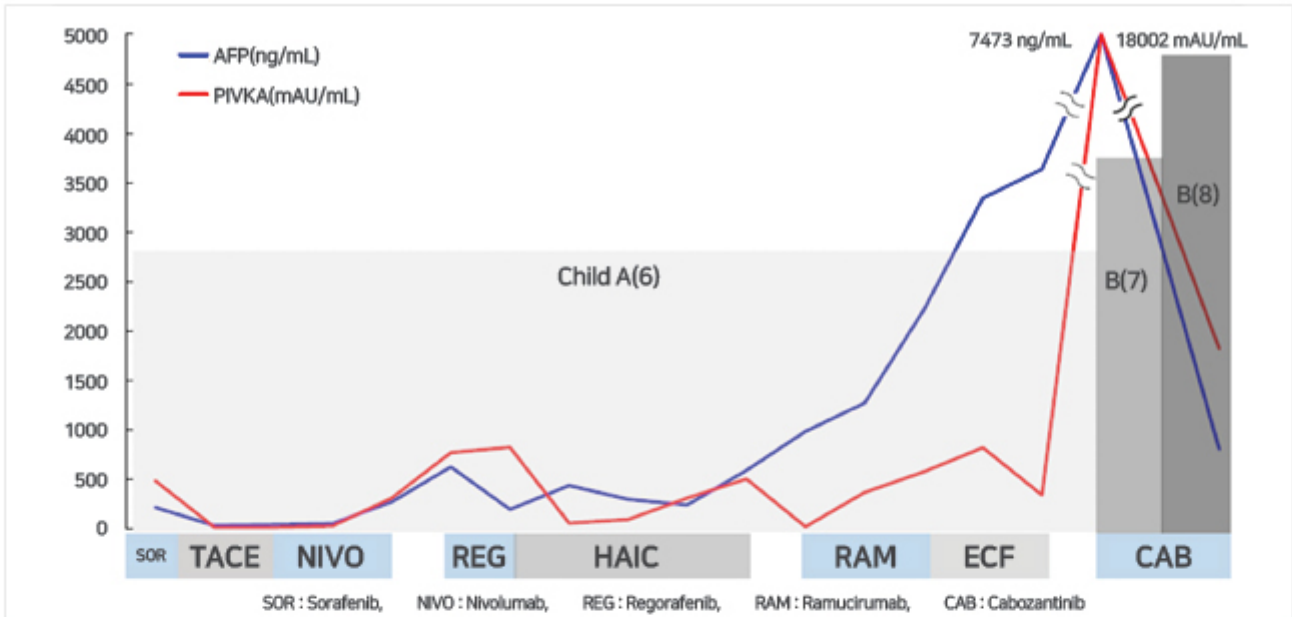


그림 4. 간세포암 진단 이후 치료 경과 모식도

제 1차 약제로는 소라페닙, 렌바티닙이, 소라페닙 치료 실패군에 대한 2차 약제로는 레고라페닙, 니볼루맙, 카보잔티닙, 라미시루맙이 허가되어 있다(렌바티닙 실패에 대하여 승인된 2차 치료제는 없는 실정이다). 최근에는 immune checkpoint inhibitor와 multiple tyrosine kinase inhibitor의 병합요법이 조명되고 있으며 3상 결과를 바탕으로 atezolizumab, bevacizumab이 1차약제로, 소라페닙 실패군에서 ipilimumab(PD-L1 monoclonal antibody), 니볼루맙 병합요법이 2차 약제로 추가 승인된 상태이다. 다양한 약제의 접근이 가능해진 만큼 환자의 상황에 맞는 적절한 치료가 생존율 향상에 큰 도움이 될 전망이다.

본 증례의 경우 다양한 전신 항암제와 요소마다 적절히 사용된 국소 치료를 통하여 첫 진단 이후 약 20개월이 넘는 기간 동안 치료를 유지하고 있다. 이와 같이 현재 활용되고 있는 전신 항암과 국소치료를 포함한 여러 치료법의 장단점과 적응증을 잘 이해하고 환자 개개인에 가장 적합한 치료법을 선택할 때 최선의 치료가 될 수 있을 것이라 생각한다. 🍀

### References

1. Lee CH, Lee YB, Kim MA, et al. Effectiveness of nivolumab versus regorafenib in hepatocellular carcinoma patients who failed sorafenib treatment. *Clin Mol Hepatol* 2020; 26: 328-339. 2020/05/29. DOI: 10.3350/cmh.2019.0049n.
2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390. 2008/07/25. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857.
3. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet* 2018; 391: 1163-1173. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)30207-1.
4. Phase III CheckMate 459 Trial in Unresectable HCC Misses Primary Endpoint | Targeted Oncology - Immunotherapy, Biomarkers, and Cancer Pathways Available at: <https://www.targetedonc.com/view/phase-iii-checkmate-459-trial-in-unresectable-hc-cmisses-primary-endpoint>. Accessed February 8, 2021
5. Lee JE, Bae SH, Choi JY, et al. Epirubicin, cisplatin, 5-FU combination chemotherapy in sorafenib-refractory metastatic hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):235-41.
6. 대한간암학회 간세포암종 진료 가이드라인, 2018



## 코로나19 백신 길라잡이: 예방효과와 안전성



최 원 석

고려대학교 안산병원

### AT A GLANCE

2021년 2월 26일부터 우리나라에서도 코로나19 백신 접종이 시작되었다. 현재 우리나라에서 도입 예정인 백신에는 아스트라제네카 백신(AZD1222), 화이자 백신(BNT162b2), 모더나 백신(mRNA-1273), 안센 백신(Ad26.COV2.S), 노바백스 백신(NVX-CoV2373)이 있다. 본고에서는 각 백신의 작용 기전, 예방효과 및 안전성에 대해 살펴보고자 한다.

### 코로나19 백신의 작용 기전

코로나19 바이러스(SARS-CoV-2)에 대한 면역력을 갖게 하기 위해서는 바이러스의 표면 단백질인 스파이크 단백질(spike protein)이 필요하다. 코로나19 백신은 이 스파이크 단백질을 직접 외부에서 투여해 주거나 스파이크 단백질의 설계도인 유전자를 투여하여 체내에서 직접 스파이크 단백질을 만들어 내게 한다. 코로나19 바이러스를 직접 불활화시켜서 백신을 만드는 방법은 시노팜, 시노백과 같은 중국계 제조사에서 주로 사용한 방법으로 이전부터 많은 백신 개발에 적용된 전통적인 방법이다. 그러나 백신의 제조 과정 중 일정 수준의 안전성(대개 BSL3 이상)을 확보할 수 있는 시설이 필요하다는

제한점이 있다. 또한 백신 관련 코로나19 질환 악화(vaccine-associated enhanced disease, VAED)와 같은 우려로 인해 주요 백신 제조사에서 코로나19 백신 개발 방법으로 불활화 백신의 형태를 피하기도 했다. 외부에서 스파이크 단백질을 합성하여 사용하는 재조합 단백질 백신은 노바백스와 같은 제조사에서 개발한 백신의 형태로 제조 시 안전성은 확보되어 있으나 면역증강제 사용이 필요할 수 있고 비용이 많이 소요되며 전 세계적으로 생산 능력을 늘리는 데 다소 한계가 있다. 바이러스 벡터를 활용한 방식은 아스트라제네카나 안센과 같은 제조사에서 사용한 방법이다. 사람에게 질병을 유발하지 않는 바이러스에 코로나19 바이러스의 스파이크 단백질을 코딩하여 체내에서 스파이크 단백질을 만들어 내도록 하는 방법이다. 대개 아데노바이러스가 벡터로 활용된다. 바이러스 벡터 백신은 유전자 전달이 매우 효율적이고 세포매개면역반응을 강하게 유도할 수 있다. 다만 바이러스 벡터 자체에 면역반응이 유발되는 경우 효과가 떨어진 가능성이 있다. 스파이크 단백질을 코딩하는 유전자를 직접 활용하는 백신은 크게 DNA 백신과 mRNA 백신으로 나뉜다. DNA 백신은 이노비오, 제넥신과 같은 제조사에서 개발한 형태이다. DNA 백신의 경우 백신 제조 시 안전성이 확보되어 있고 대량 생산이 가능하다는 장

점이 있지만 접종된 DNA가 세포 내로 전달되기 어렵기 때문에 전기천공기(electroporator)와 같은 장비가 추가적으로 필요하다. mRNA 백신은 화이자, 모더나와 같은 제조사에서 개발한 백신의 형태이다. mRNA 백신은 DNA 백신과 마찬가지로 백신 제조 시 안전성이 확보되어 있고 대량 생산이 가능하지만, mRNA 자체가 일반 환경에서 불안정하기 때문에 영하 20도에서 영하 70도에 달하는 낮은 온도에서 보관, 이송해야 하는 제한점이 있다.

### 코로나19 백신의 임상연구 결과: 예방효과 및 안전성

2020년 12월 Lancet을 통해 보고(Lancet 2020;397:99-111)된 아스트라제네카 백신(AZD1222)의 임상 2/3상 연구 중간결과에서는 백신 용량에 따라 다른 예방효과를 보고하였다. 23,848명이 참여한 임상 연구 결과, 첫 접종은 저용량, 두 번째 접종은 일반 용량으로 투여했을 때 예방효과는 90.0%(95% CI, 67.4-97.0), 첫 접종과 두 번째 접종 모두 일반 용량으로 투여했을 때 예방효과는 62.1%(95% CI, 41.0-75.7)였다. 두 가지 용량을 모두 합하여 평가한 예방효과는 70.4%(95% CI, 54.8-80.6)였다. 그러나 이후 다시 분석하여 제시한 결과(Lancet 2021;397:881-891)에서는 첫 번째 접종과 두 번째 접종 사이의 간격이 예방효과에 영향을 미치는 유의한 인자인 것이 확인되었다. 접종 간격에 상관 없이 분석된 예방효과는 66.7% (95% CI, 57.4-74.0)이었으나 접종 간격을 12주 이상 연장하였을 때 예방 효과는 81.3% (95% CI, 60.3-91.2)였다. 안전성 평가 결과, 중증 이상반응 발생률은 백신군과 대조군에서 유의한 차이가 없었다. 아스트라제네카 백신과 인과관계가 있을 것으로 평가된 중증 이상반응에는 횡단척수염(transverse myelitis) 1건, 40℃ 이상의 고열 1건이 있었다. 백신 접종군에서 1

건, 대조군에서 3건의 사망 사례가 보고되었으나 백신과 인과관계는 없는 것으로 평가되었다.

화이자 백신(BNT162b2)의 3상 임상연구 중간결과는 2020년 12월 NEJM을 통해 보고되었다(NEJM 2020;383:2603-2615). 43,548명이 참여한 임상 연구 결과, 3주 간격으로 2회 접종하였을 때 예방효과는 95.0% (95% CI, 90.3-97.6)였다. 백신 접종군은 위약 접종군에 비해 국소 및 전신 반응(local and systemic reactogenicity)이 많았으나 대부분 경증이었고 1~2일 내에 소실되었다. 백신 접종군의 0.3%에서 림프절병증(lymphadenopathy)이 관찰되었다. 백신과 인과관계가 있을 것으로 평가된 중증 이상반응에는 백신 투여와 관련된 어깨 손상, 우측 액와부 림프절병증, 발작성 심실성 부정맥(paroxysmal ventricular arrhythmia), 우측 다리 이상감각(paresthesia)이 있었다. 백신 접종군에서 2건, 대조군에서 4건의 사망 사례가 보고되었으나 백신과 인과관계는 없는 것으로 평가되었다.

모더나 백신(mRNA-1273)의 3상 임상연구 중간결과는 2021년 2월 NEJM을 통해 보고되었다(NEJM 2021;384:403-416). 30,420명이 참여한 임상 연구 결과, 4주 간격으로 2회 접종했을 때 예방효과는 94.1% (95% CI, 89.3-96.8)였다. 국소 및 전신 이상 반응은 백신 접종군에서 더 많았으나 중증 이상반응 발생률은 백신 접종군과 대조군에서 유의한 차이가 없었다. 백신 접종군에서 3건, 위약군에서 1건의 안면신경마비(Bell's palsy)가 확인되었다. 백신 접종군에서 2건, 대조군에서 3건의 사망 사례가 보고되었으나 백신과 인과관계는 없는 것으로 평가되었다.

얀센 백신(Ad26.COV2.S)의 3상 임상연구 중간결과는 미국 FDA의 자료를 통해 확인할 수 있다.

43,783명이 참여한 임상연구 결과, 예방효과는 66.3%(95% CI, 59.9–71.8)였다. 예방효과는 임상연구가 수행된 지역에 따라 차이가 있었으며, 미국 74.4%(95% CI, 65.0–81.6), 라틴아메리카에서 64.7% (95% CI, 54.1–73.0), 남아프리카공화국에서 52.0%(95% CI, 30.3–67.4)였다. 국소 및 전신 이상반응은 백신 접종군에서 더 많았으나 중증 이상 반응 발생률은 백신 접종군과 대조군에서 유의한 차이가 없었다. 백신 접종군에서 3건, 대조군에서 16건의 사망 사례가 보고되었으나 백신과 인과관계는 없는 것으로 평가되었다.

노바백스 백신(NVX-CoV2373)의 3상 임상연구 중간결과는 언론을 통해서 보고되었다. 영국에서 수행된 연구 결과 예방효과는 89%였으나 남아프리카공화국에서 수행된 연구 결과에서는 약 50~60%의 예방효과를 보였다. 구체적인 세부분석 결과나 이상반응 발생양상은 아직 공식적으로 알려지지 않았다.

## 결론

2021년 3월 초 현재 전 세계적으로 100개국 이상에서 2억 5천만 명 이상이 코로나19 백신 접종을 받았으며 우리나라에서도 31만 명 이상이 코로나19 백신을 접종받았다. 이에 따라 실제 임상현장에서 평가된 예방효과 및 안전성 연구 결과도 보고되고 있다. 임상현장에서 평가된 백신의 예방효과는 임상연구에서 보고된 결과와 유사하며 특히 중증으로 진행할 위험을 유의하게 감소시키는 것으로 확인되고 있다. 안전성에 있어서는 mRNA 백신 접종 후 아나필락시스 발생률이 다소 높은 결과를 보고하고 있으나 다른 이상반응 발생률은 임상연구 결과와 크게 다르지 않았다. 우리나라를 포함하여 몇 개 국가에서 코로나19 백신 접종 후 사망한 사례에 대한 보고가 있

으나 현재까지 백신과 인과관계가 확인된 경우는 없었다. 아직 백신의 장기예방효과 및 장기안전성에 대한 자료는 없는 상태이나 시간이 지남에 따라 이와 관련된 자료가 확보될 것으로 기대된다. 다만 변이를 가진 바이러스가 등장함에 따라 백신의 효과가 저하될 가능성이 제기되고 있으며 이로 인해 향후 변이에 맞추어 수정한 백신을 재접종해야 할 가능성도 있다. 그러나 변이가 발생한 경우에도 예방효과가 어느 정도 유지되거나 중증으로 진행할 위험을 낮추어 주는 효과는 여전히 유효할 가능성이 높다. 또한 향후 재접종이 필요한 경우라도 초기 접종이 되어 있는 군에서는 백신 접종 전략 수립이 훨씬 용이하기 때문에, 변이에 대한 대응을 고려한다면 오히려 현재 개발된 백신의 접종을 신속하게 진행할 필요가 있다. 🍀

# 믿음도 효능도 계속 커 가고 있습니다

한국인의 간을 지켜온 우루사/ 끊임없는 연구개발로  
효능에 대한 더 큰 믿음을 키워가고 있습니다

- Displacement of toxic bile acid
- Immunomodulatory effects
- Cytoprotective effects
- Stimulation of bile secretion

## 성분 · 함량

■ 1정종 - Ursodeoxycholic acid(KP) ..... 100mg, 200mg, 300mg

## 효능 · 효과 / 용법 · 용량

### 100mg정

■ 다음 질환의 보조 치료 - 담즙분비 부전으로 오는 간질환, 담도(담관, 담낭)계 질환  
 ■ 만성 간질환의 간기능 개선 ■ 소장 절제 후유증 및 염증성 소장 질환의 소화불량 ■ 담석증  
 ※1회 50 ~ 100mg, 1일 3회 복용 / 담석증 : 1회 200mg, 1일 3회 복용

### 200mg정

■ 담석증 : 1회 200 ~ 250mg, 1일 3회 복용  
 ■ 원발 쓸개관 간경화증(PBC) : 1회 200 ~ 300mg, 1일 3회 복용

### 300mg정

■ 원발 쓸개관 간경화증(PBC) : 1회 300mg, 1일 3회 복용

\* 제품에 대한 의문 사항이 있으시면 대웅제약 080-550-8308~9로 문의 바랍니다.



# 우루사®