

## 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 환자들과 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 환자들의 경우에도 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 암 등급(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 펌브로리주맙(pembrolizumab)과 비교할 때 매우 적었다. 현재 국내에서는 동정적 사용승인 프로그램(EAP)을 통하여 약 300명의 초치료 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