

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.¹ 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

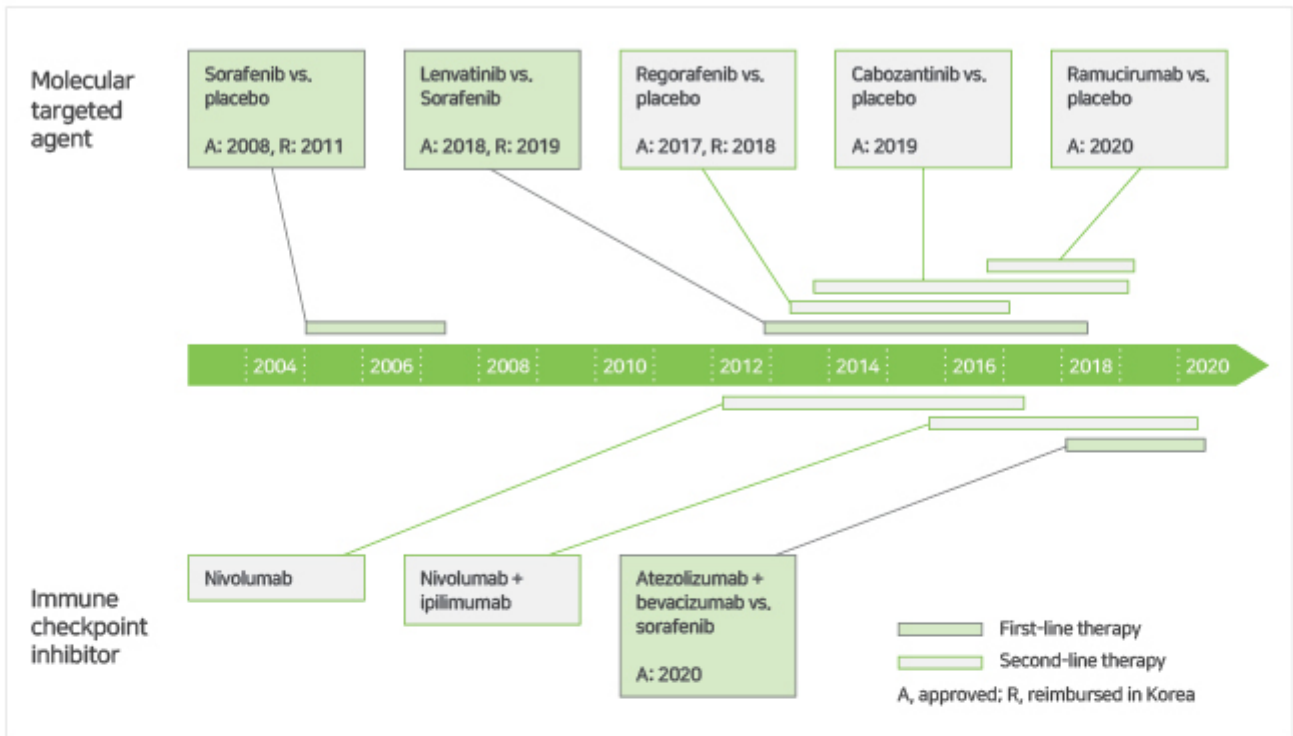


그림 1. Timeline of key trials of systemic therapy in advanced hepatocellular carcinoma

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

표 1. Available 2nd-line systemic agents for hepatocellular carcinoma in Korea

| Drugs | Outcomes | Adverse events (Any grade) |
|---|---|---|
| Regorafenib ¹ (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 ² (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 ³ (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 ⁴ (Dose-expansion cohort) | 9 mo survival rate 74% PFS 4.0 mo ORR 20% DCR 64% | Fatigue 23% Pruritus 21% Rash 15% |
| Nivolumab + ipilimumab ^{5,6} | OR 22.8 mo ORR 32% DCR 54% | Pruritus 45% Rash 29% Diarrhea 24% Hepatitis 20% Pneumonitis 10% |

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

²OS, 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.² 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.³

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.⁴ 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.⁵

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.⁶ 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 트레멜리무맙(tremelimumab, anti-CTLA4)의 병용치료, 아테졸리주맙(atezolizumab, anti-PDL1)과 카보잔티닙 병용치료, 렌바티닙과 펨브롤리주맙(pembrolizumab, anti-PD1)에 대한 다국적 3상 연구가 진행중이나, 모두 1차 치료제로서의 효과 증명을 목표로 하고 있다. 최근 카보잔티닙 + 니볼루맙 +/- 이필리무맙에 대한 1/2상 임상시험(과거 소라페닙 치료 경험자까지 포함)에서, 카보잔티닙과 니볼루맙 병용요법의 객관적 반응률은 19%, 카보잔티닙, 니볼루맙, 이필리무맙 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, 라무시루맙 뿐 아니라, 면역관문억제제인 니볼루맙을 사용할 수 있으며, 최근 니볼루맙과 이필리무맙 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.