

## 진행성 간세포암에 다양한 전신 항암제를 적용한 증례 1례



배시현

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.

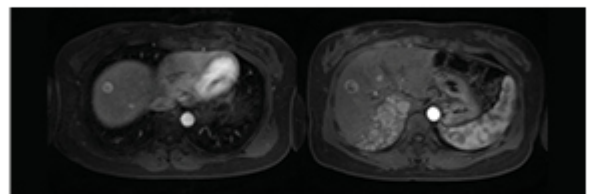


그림 1. 환자의 간세포암 진단 당시 간 MR 사진: 역동 조영 증강 영상 - 동맥 조영기

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)

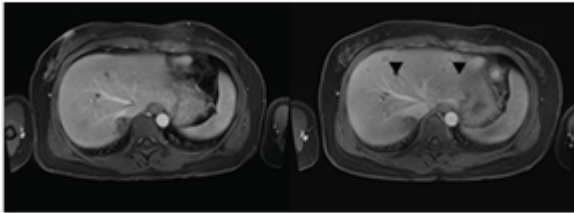


그림 2. 경동맥화학색전술 후 시행한 MRI 사진(좌측: TACE 2회 후의 동맥 조영기, 우측: TACE 3회 후의 동맥 조영기, 화살표: 새로 생긴 병변)

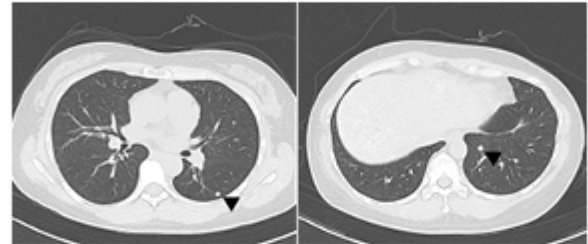


그림 3. Nivolumab 치료 이후 반응평가를 위하여 시행한 흉부 CT

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 진행되는 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

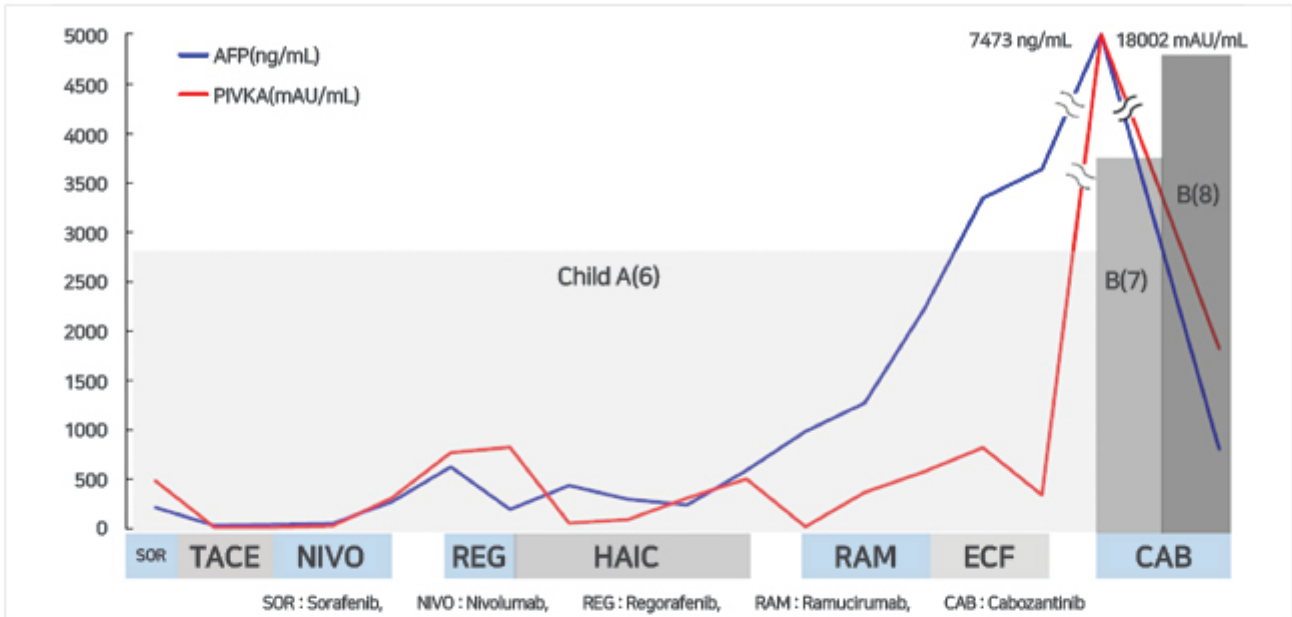


그림 4. 간세포암 진단 이후 치료 경과 모식도

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