RESEARCH UPDATE

진행성 간세포암종에서 면역관문억제제와 표적항암제 병합요법의 임상 성적: 소라페닙 시대가 저물다

허내윤

인제대학교 의과대학 인제대학교 해운대백병원 소화기내과

Outcome of Immune Checkpoint Inhibitor and Molecular Target Agent Combination for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Beyond Sorafenib Era

Nae-Yun Heo

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Article: Atezolizumab Plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (N Engl J Med 2020;382:1894-1905)

요약: 최근 진행성 간세포암종에 관하여 표적항암치료제와 면역관문억제제 병합요법이 환자 생존을 향상시킬 수 있을 것이라는 기대가 있었고, programmed death-ligand 1 (PD-L1) 억제제인 atezolizumab과 vascular endothelial growth factor (VEGF) 수용체에 관한 단일클론 항체인 bevacizumab 병합이 1b상 연구에서 효과와 안전성이 입증되어 이들 병합요법을 기존 표준 요법인 sorafenib과 비교하는 다기관 무작위 3상 연구가 진행되었다.¹ 본 연구는 18세 이상 국소적으로 진행된 전이성 혹은 절제 불가능한 간세포암종 환자를 대상으로 하여, 치료군은 atezolizumab 1,200 mg, bevacizumab 15 mg/kg을 매 3주마다 정맥 주사하였고, 대조군은 sorafenib 400 mg을 하루 2회 경구 투여하였다. 투약 기간은 부작용을 감당하기 어렵거나, 임상적 이득이 없다고 판단될 때까지로 설정하였다. 공통 일차평가지표는 전체 생존(overall survival)과 RECIST 1.1 기준에 따른 무진행 생존(progression-free survival)이었다. 2019년 8월 말까지 데이터로 1차 중간 분석을 한 결과

중양값 8.6개월 추적 후 치료군 336명 중 96명(29%), 대조군 165명 중 65명(39%)이 사망하였고(사망에 관한 위험비 0.58; 95% 신뢰구간 0.42-0.79; $p < 0.001$), 같은 기간 동안 중양이 진행하였거나 사망한 경우는 치료군 중 197명(59%), 대조군 중 109명(66%) (중양 진행 및 사망 위험비 0.59; 95% 신뢰구간 0.47-0.76; $p < 0.001$)으로 전체 및 무진행 생존 모두 치료군이 대조군에 비해 유의하게 높았다. 객관적 반응률은 RECIST 1.1 기준으로 평가할 때 치료군에서 27%, 대조군에서 12%, 변형 RECIST 기준으로 평가할 때 치료군에서 33%, 대조군에서 13%였고, 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 질병통제율(객관적 반응 및 안정 병변)은 치료군에서 74%, 대조군에서 55%였다. 삶의 질 평가 지표(EORTC QOL-C30) 악화까지 걸린 기간은 치료군에서 11.2개월, 대조군에서 3.6개월(위험비 0.63; 95% 신뢰구간 0.46-0.85)로 차이가 있었다. 투약기간의 중양값은 atezolizumab은 7.4개월, bevacizumab은 6.9개월, sorafenib은 2.8개월이었다. 치료군에서 가장 흔하게 발생한 3등급 혹은

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 허내윤, 48108, 부산시 해운대구 해운대로 875, 인제대학교 의과대학 인제대학교 해운대백병원 소화기내과

Correspondence to: Nae-Yun Heo, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 48108, Korea. Tel: +82-51-797-0661, Fax: +82-51-797-0941, E-mail: nyheo@hanmail.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6571-8935>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

4등급 이상반응은 고혈압으로 15%에서 발생하였다. 이상반응으로 인해 한 가지 이상 약제 투약이 중단된 경우는 치료군에서 15.5%, 대조군에서 10.3%였다.

해설: 간세포암종의 조기 발견을 위한 적극적인 감시 검사에도 불구하고, 상당수의 간세포암종 환자들이 완치적 절제가 불가능한 상태에서 진단된다. 다발성 간종괴 혹은 단일 종괴로서 크기가 5 cm 이상인 간세포암종 환자들을 치료하지 않고 추적한 코호트를 살펴본 결과에 따르면, 불량한 예후 인자 (Eastern Cooperative Oncology Group 수행도 점수 1-2, 전신 증상, 혈관 침범, 간외 전이)가 하나 이상 존재하는 군은 중앙 생존 기간이 5.4개월로써 그렇지 않은 군의 40개월보다 현저히 짧았다.² 이후 이러한 불량한 예후군은 통상적으로 진행성 간세포암종으로 분류되었고, Barcelona Clinic Liver Center (BCLC) 병기 C가 여기에 해당한다. Yoon 등³의 조사에 따르면, 국내 간세포암종 환자의 34%가 첫 진단 시 BCLC 병기 C로 나타나 국내에서도 진행성 간세포암종의 비중이 높음을 알 수 있다.

과거 진행성 간세포암종 환자에게 세포독성 항암제들이 투약되었으나, 실질적인 생존 향상이 확인되지 못했다. 2008년 발표된 SHARP 연구에서 tyrosine kinase inhibitor인 sorafenib은 대조군에 비해 전체 생존에 있어 유의한 향상을 보여 진행성 간세포암종의 표준요법으로 자리 잡게 되었으나, 대조군에 비해 생존 기간의 차이는 3개월 미만으로 만족스럽지 않았다.⁴ 이후 sunitinib, brivanib, linifanib 등 여러 표적항암제들이 sorafenib과 비교 연구를 진행하였으나, 치료 효과의 우월성을 보여주지 못하였다.⁵ 2018년 multi-kinase inhibitor인 lenvatinib은 절제가 불가능한 간세포암종 환자군에서 sorafenib과 비교하여 비열등함을 보여주어 sorafenib과 같이 일차 치료로 사용이 가능하게 되었다.⁶ 하지만 이 연구에서는 종양이 간 전체의 50% 이상을 침범하거나 담도 침범, 주 문맥 침범 환자들은 모두 제외하였기 때문에 진행성 간세포암종 중 예후가 불량한 군에서는 lenvatinib의 효과가 입증되지 못하였다. 한편, 면역관문억제제인 nivolumab은 sorafenib 경험군에 관한 1/2상 연구에서 객관적 반응률이 20%에 달하여 sorafenib 이후 2차 치료제로서 승인을 받았으나,⁷ sorafenib과 직접 비교한 연구에서는 우월성을 보여주지 못하였다.⁸

이번 호에 소개하는 IMbrave 150 연구는 진행성 간세포암종에서 sorafenib 이후 10여 년 만에 처음으로 이를 능가하는 효과적인 항암요법을 제시하였다는 점에서 큰 의의가 있다. 기존 표적항암제 혹은 면역관문억제제 단독요법의 제한점을 극복하기 위해 면역관문 중 하나인 PD-L1을 억제하는 atezolizumab과 기존 표적항암제의 표적인 VEGF 수용체에 관한

항체 bevacizumab의 병합요법을 시도한 결과 기존 표준요법인 sorafenib에 비해 전체 생존, 무진행 생존 호전에 있어 유의한 차이를 보였다. 더욱이 이 연구에서는 이전 유사 연구와는 달리 주문맥 침범 및 50% 이상 간 침범 환자들을 모두 포함하여 예후가 불량한 군에서도 atezolizumab과 bevacizumab의 병합요법이 효과가 있음이 증명되었다. Atezolizumab/bevacizumab군에서 가장 흔한 중증 부작용은 고혈압이었으나, sorafenib군에서 발생률과 비슷한 비율이었고, sorafenib 치료 시 흔히 문제가 되는 설사나 수족중후군은 atezolizumab/bevacizumab군에서는 발생률이 현저히 낮았다. 두 군 간 항암 효과 차이의 일부는 치료군이 대조군보다 중증 부작용 빈도가 낮아 투약 기간이 더 길었기 때문으로 보인다.

전이성 간세포암종 환자를 대상으로 한 연구에서 PD-L1 발현에 따른 무진행 생존은 sunitinib 치료군보다 atezolizumab/bevacizumab군에서 더 큰 차이를 보였으나,⁹ 간세포암종을 대상으로 한 본 연구에서는 PD-L1 양성률과 치료 효과 사이의 관계를 명확히 밝힐 수 없었다. 향후 치료 반응이 좋은 군을 선별하는 생체 표지자에 관한 연구가 필요하다. 현재 진행성 간세포암종을 대상으로 한 다른 3상 시험에서 lenvatinib/pembrolizumab, nivolumab/ipilimumab, cabozantinib/atezolizumab 등이 일차요법으로서 효과가 있는지 대조 연구가 활발하게 진행되고 있어 기대가 모아지고 있다.¹⁰

REFERENCES

1. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-1905.
2. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29:62-67.
3. Yoon JS, Lee HA, Park JY, et al. Hepatocellular carcinoma in Korea between 2008 and 2011: an Analysis of Korean Nationwide Cancer Registry. *J Liver Cancer* 2020;20:41-52.
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
5. Saffo S, Taddei TH. Systemic management for advanced hepatocellular carcinoma: a review of the molecular pathways of carcinogenesis, current and emerging therapies, and novel treatment strategies. *Dig Dis Sci* 2019;64:1016-1029.
6. 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. *Lancet* 2018;391:1163-1173.
7. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, 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.

8. Yau T, Park JW, Finn RS, et al. LBA38_PR - 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). *Ann Oncol* 2019; 30:v874-v875.
9. Rini BI, Powles T, Atkins MB, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393:2404-2415.
10. Finn RS, Zhu AX. Evolution of systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2021;73 Suppl 1:150-157.