

REVIEW ARTICLE

## 진행성 간세포암종의 새로운 전신 치료제

김도영

연세대학교 의과대학 내과학교실

### New Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma

Do Young Kim

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Since the approval of sorafenib for patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) in 2007, many drugs have failed in the first and second-line setting. Fortunately, during the recent 2 years, between 2017 and 2018, four drugs (regorafenib, lenvatinib, cabozantinib, and ramucirumab) were found to be effective and tolerable for patients with HCC as the first- or second-line therapy. Regorafenib, a multi-kinase inhibitor, has a similar structure to sorafenib, and was shown to improve the survival of patients who progressed after sorafenib treatment compared to the placebo control. According to the phase III trial of regorafenib, it became the first approved systemic therapy for patients with progression after sorafenib. Lenvatinib is also a tyrosine kinase inhibitor (TKI), and in a phase III trial comparing sorafenib and lenvatinib, the primary end-point of non-inferior survival was met. Based on the trial results, lenvatinib has become another systemic therapy for treatment-naïve patients with advanced HCC. Cabozantinib is a dual inhibitor of Mesenchymal-Epithelial Transition factor/Vascular Endothelial Growth Factor Receptor2, and was shown to prolong the overall survival in patients who progressed after sorafenib compared to the placebo. Ramucirumab is a monoclonal antibody to inhibit a single target of VEGFR2. First, this drug failed to improve the survival of patients who progressed after sorafenib failure. On the other hand, it was effective in patients with baseline AFP  $\geq 400$  ng/mL. In a subsequent clinical trial that enrolled only patients with AFP  $\geq 400$  ng/mL, ramucirumab was also found to improve the overall survival compared to placebo. Thus, ramucirumab became the first biomarker-driven systemic treatment. Another category of drugs that are attracting considerable interest are immune checkpoint inhibitors, such as anti-programmed cell death protein (PD) 1 or anti-PD-ligand 1. This review provides a synopsis of new systemic therapies, including TKI, monoclonal antibody, and immune-oncology drugs. (Korean J Gastroenterol 2019;73:10-15)

**Key Words:** Carcinoma, hepatocellular; Therapeutics; Oncology

## 서론

간세포암종은 원발성 간암의 90% 이상을 차지하는 고행암으로 재발이 흔하고, 동반될 수 있는 간경변증과 같은 만성 간질환으로 인하여 전체적으로 생존율이 1년을 넘지 못하는, 예후가 불량한 암종으로 잘 알려져 있다.<sup>1</sup> 특히, 고위험군에 대한 감시 검사가 시행되고 있음에도 불구하고, 근치적 치료가

가능한 초기 병기를 넘어선 진행성 간세포암종으로 진단되는 환자들이 여전히 많다. 일반적으로 진행성 간세포암종은 Barcelona Clinic Liver Cancer 병기 분류에 따라 문맥 침윤이 있거나 간외 전이가 동반한 경우로 정의된다.<sup>2</sup> 현재 진행성 간세포암종의 표준 치료는 전신 치료 또는 표적 치료로 불리는 tyrosine kinase inhibitor (TKI)인 sorafenib이다. 이 약물이 임상에 도입된 2007년부터 2016년까지 여러 종류의 새로운

Received December 10, 2018. Revised December 18, 2018. Accepted December 18, 2018.

© 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 © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김도영, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Do Young Kim, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea. Tel: +82-2-2228-1992, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: dyk1025@yuhs.ac, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8327-3439>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

표적 치료제가 개발되고 임상시험 단계까지 진입하였으나 그 효과와 안전성을 입증하지 못하였다. 그 이유는 간세포암종 발생 기전의 분자 신호전달 체계의 복잡성 때문인 것으로 설명된다. 그러나 다행스럽게 2017년부터 2018년까지 네 종류의 전신 치료제, 즉 regorafenib, lenvatinib, cabozantinib 그리고 ramucirumab이 진행성 간세포암종의 1차 또는 2차 치료제로서의 효능과 안전성을 검증 받아 승인되어 이미 사용 중이거나 승인 과정을 밟고 있다. 뿐만 아니라, 소위 면역관문억제제 (immune checkpoint inhibitor)로 불리는 면역 항암제가 새로운 계열의 간세포암종 전신 치료제로 등장하였고, programmed cell death protein 1 (PD-1) 또는 programmed cell death protein ligand 1 (PD-L1)을 표적으로 하는 인간화된 단클론 항체가 진행성 간세포암종의 1차 또는 2차 치료제로 각광을 받기 시작하였다. 이 글에서는 이와 같은 최근의 간세포암종 전신 치료제의 급격한 발전에 맞추어 sorafenib 이후 개발되어 새롭게 승인되었거나 승인이 유력시되는 항암 치료제, 즉 TKI와 면역 항암제를 소개하고자 한다.

## 본 론

### 1. Regorafenib

Regorafenib은 vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR1), platelet derived growth factor receptor- $\alpha/\beta$ , fibroblast growth factor receptor 등을 포함하는 다양한 분자를 표적으로 하는 경구용 TKI이다. Regorafenib의 분자 구조가 sorafenib과 유사하기 때문에 독성의 종류가 비슷하다. 따라서, sorafenib 치료에 따른 독성으로 치료를 중단하지 않았으나 효과면에서 불응인 환자들을 대상으로 하여 3상 임상시험이 진행되었고, 위약을 대조군으로 한 regorafenib의 2차 치료제로서의 효과와 안전성이 평가되었다(RESORCE trial).<sup>3</sup> 임상시험의 일차 목표인 전체 생존율(overall survival)은 regorafenib 투약군에서 10.6개월로 대조군의 7.8개월과 비교하여 유의하게 연장되었다. 뿐만 아니라, 무진행 생존 (progression-free survival)과 질환 진행까지의 시간(time to progression) 역시 regorafenib 투약군에서 더 길었다. 안전성 측면에서 regorafenib과 관련된 3등급 이상의 이상반응은 고혈압(15%), 수족 피부반응(13%), 피로감(9%), 설사(3%)의 순서로 나타났다. 이상의 임상적 효과와 안전성을 근거로 하여, regorafenib은 sorafenib 치료에 실패한 간세포암종 환자에서 최초로 2차 전신 치료제로 승인을 받아 국내에서도 이미 급여 약제로 사용되고 있다. 그러나 임상시험 디자인에서 sorafenib 부작용으로 중단한 환자들은 선정기준에서 제외되었기 때문에, sorafenib 독성으로 치료가 중단된 환자들에서의 적정 전신 치료는 아직 해결해야 할 부분이다. 이전의 다른 약물들

과 달리 regorafenib이 sorafenib 치료에 실패한 환자들에서 2차 치료제로 성공할 수 있었던 이유는 1) 전술한 바와 같이 sorafenib에 따른 독성으로 치료가 중단된 환자들은 제외하고 sorafenib 치료에 불응한 환자들만을 대상으로 한 점, 2) regorafenib군과 대조군 사이에 문맥 침윤이나 간외 전이의 요인을 어느 한 군으로 치우침 없이 각 요인을 개별적으로 층화하여 균형을 맞춘 점, 3) 알파태아단백(AFP)도 층화 요인으로 포함시킨 점, 4) 이전 sorafenib 복용 순응도가 어느 정도 확보된 환자들만을 연구에 참여시킨 점(마지막 sorafenib 복용 28일 중 최소 20일은 sorafenib 400 mg을 복용) 등이다. RESORCE trial에서 sorafenib-regorafenib 연속 치료에 의한 전체 생존율, 즉 sorafenib 치료부터 사망까지의 생존 기간은 26개월로, 이것은 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization)에 의하여 알려진 생존 기간과 유사한 것이다. 따라서, regorafenib은 진행성 간세포암종 환자에서 sorafenib 치료 실패시 사용할 수 있는 최초의 전신 치료제로서 유의하게 생존 기간을 연장시켰다는 데에 의의를 찾을 수 있다.

### 2. Lenvatinib

Lenvatinib은 VEGFR 1-3, fibroblast growth factor receptor 1-4, platelet derived growth factor receptor- $\alpha$  등의 여러 분자를 표적으로 하는 경구용 TKI이다. 1, 2상의 임상시험에서 lenvatinib의 간세포암종에 대한 안전성과 적정 용량을 확인한 후, sorafenib을 대조군으로 한 무작위 3상 임상시험이 진행되었다(REFLECT trial).<sup>4</sup> 연구의 설계는 sorafenib과 비교하여 lenvatinib의 효과가 열등하지 않다는 것을 증명하는 것이었다. 이전 전신 치료를 받은 적 없는 총 954명의 절제 불가능한 간세포암종 환자가 연구에 참여하였고, 478명은 lenvatinib(체중이 60 kg 이상이면 12 mg/day 투여, 체중이 60 kg 미만이면 8 mg/day 투여)을 투여받았다. 연구의 일차 목표인 전체 생존율은 sorafenib군에서 12.3개월(95% CI, 10.4-13.9개월)이었고, lenvatinib군에서 13.6개월(95% CI, 12.1-14.9개월)이었다. 위험비(hazard ratio, HR) 0.92 (95% CI, 0.79-1.06)로 비열등 경계인 1.08을 초과하지 않았기 때문에 비열등의 가정을 만족시켜 연구는 성공한 것으로 평가되었다. 뿐만 아니라, lenvatinib군에서 6명의 완전 반응, 109명에서 부분 반응이 나타났고, 연구자가 modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors에 따라 평가하였을 때 객관반응률(objective response rate)은 24%, 질환조절률(disease control rate)은 75.5%였다. 이에 반하여, sorafenib군에서의 객관반응률과 질환조절률은 각각 9.2%와 60.5%였다. 뿐만 아니라, 무진행 생존율도 lenvatinib군에서 7.4개월로 sorafenib군의 3.7개월보다 유의하게 길었다(HR, 0.66; 95% CI, 0.57-0.77;  $p < 0.0001$ ). REFLECT trial에서 가장 흔

하게 나타난 이상반응은 고혈압, 설사, 식욕부진이었고 수족 피부반응(hand foot skin reaction)은 sorafenib군에서 더 빈도가 높았다. 반면, 고혈압이나 단백뇨, 갑상선 기능 저하, 발성 곤란(dysphonia) 등은 lenvatinib군에서 더 흔하게 나타났다. Lenvatinib군에서 가장 흔하게 나타난 부작용은 고혈압으로 42%의 환자에서 관찰되었으나 조절이 가능한 수준이었다. 이상의 진행성 간세포암종 환자에서의 효과와 안전성에 관한 연구 결과를 근거로 하여 lenvatinib은 sorafenib에 이어 두 번째로 승인받은 TKI가 되었다. 국내에서도 승인이 되어 사용되고 있고, 급여 등재를 기다리고 있는 상황이다. Lenvatinib은 sorafenib과 비교하여 비열등성 기준을 만족시켰고, 반응률이나 무진행 생존율, 질한 진행까지의 시간 등 이차 목표에서 sorafenib보다 우수한 결과를 보여 주었다. 그러나 선정기준에서 광범위한 간세포암종을 가진 환자들(종양 부담 50% 초과 또는 중간문맥 침윤)을 제외하였기 때문에 이 환자들에 대한 적절한 치료는 여전히 해결해야 할 부분이 될 것이다.

### 3. Cabozantinib

Cabozantinib은 mesenchymal-epithelial transition factor와 VEGFR 1-3을 동시에 억제하는 표적 치료제로서 sorafenib 치료에 불응하여 진행된 간세포암종 환자에서 위약을 대조군으로 한 3상 임상시험이 진행되었다(CELESTIAL trial).<sup>5</sup> 총 707명의 환자들이 2:1의 비율로 cabozantinib 또는 위약에 배정되었는데, 환자들은 이전 sorafenib 치료에 실패하였고 다른 전신 치료를 1회 더 받은 환자들도 포함되었다. 연구의 일차 목표는 전체 생존율이었고 이차 목표는 무진행 생존과 객관반응률이었다. 연구가 진행되던 중의 이차 중간 분석에서,

cabozantinib의 중앙 생존 기간은 10.2개월이었고, 대조군의 중앙 생존 기간은 8.0개월이었다(HR, 0.76; 95% CI, 0.63-0.92; p=0.005). 중앙 무진행 생존 기간은 cabozantinib군에서 5.2개월이었고 대조군에서 1.9개월로 유의한 차이가 나타났다(HR, 0.44; 95% CI, 0.36-0.52; p<0.001). 객관반응률은 cabozantinib군에서 4%, 대조군에서 1%였다. 3 또는 4등급의 이상반응이 cabozantinib군에서는 68%, 대조군에서는 36%의 환자에서 발생하였다. 가장 흔한 이상반응은 수족 피부반응(cabozantinib군 17%, 대조군 0%), 고혈압(16% vs. 2%), 아미노전이효소 상승(12% vs. 7%), 피로감(10% vs. 4%), 설사(10% vs. 2%)의 순이었다. Cabozantinib은 regorafenib과 같은 TKI 계열의 표적 치료제로서, sorafenib에 실패한 간세포암종 환자에서 regorafenib에 이은 2차 치료제로의 승인을 기다리고 있다. 현재의 간세포암종 2차 전신 치료제인 regorafenib과 cabozantinib을 직접 비교할 수는 없으나, RESORCE와 CELESTIAL trial에서의 결과를 보면, 전체 생존율이나 객관반응률, 무진행 생존율 등에서 두 치료제의 성적이 비슷해 보이며 이상반응의 종류나 빈도 역시 비슷한 것으로 평가된다.

### 4. Ramucirumab

Ramucirumab은 VEGFR2를 선택적으로 차단하는 인간화 된 IgG1 단클론 항체이다. 따라서, 전술하였던 regorafenib이나 lenvatinib, cabozantinib 등과 계열이 다른 전신 치료제이다. Sorafenib 치료에 실패한 간세포암종 환자를 대상으로 위약을 대조군으로 하여 ramucirumab의 효과와 안전성을 평가한 3상 임상시험(REACH trial)에서 ramucirumab은 일차 목표인 생존율 증가를 보여주지 못하였다. 그러나 하위군 분석에

**Table 1.** New Targeted Agents Proved to be Effective in Advanced Hepatocellular Carcinoma

Drug	Regorafenib	Lenvatinib	Cabozantinib	Ramucirumab
Study name	RESORCE study	REFLECT study	CELESTIAL study	REACH-2 study
Class of drug	TKI	TKI	TKI	Monoclonal antibody
Target molecule	VEGFR1-3, PDGFR- $\alpha/\beta$ , FGFR, KIT, RET, RAF-1	VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR- $\alpha/\beta$ , KIT, RET	MET/VEGFR2	VEGFR2
Line of therapy	Second-line	First-line	Second-line	Second-line
Control arm	Placebo	Sorafenib	Placebo	Placebo
Study design	Superiority	Non-inferiority	Superiority	Superiority
Overall survival	Regorafenib 10.6 mo. Control 7.8 mo.	Lenvatinib 13.6 mo. Sorafenib 12.3 mo.	Cabozantinib 10.2 mo. Control 8.0 mo.	Ramucirumab 8.5 mo. Control 7.3 mo.
Frequent adverse event related to study drug	Hypertension, hand-foot-skin reaction, fatigue, diarrhea	Hypertension, proteinuria, hypothyroidism, dysphonia	Hand-foot-skin reaction, hypertension, transaminase elevation	Hypertension, bleeding, liver damage
US/Korean FDA approval	Yes/Yes	Yes/Yes	No/No	No/No

TKI, tyrosine kinase inhibitor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; FGFR, fibroblast growth factor receptor; KIT, v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog; RET, rearranged during transfection; RAF-1, v-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1; MET, mesenchymal-epithelial transition factor; mo., months; US, the United States; FDA, food and drug administration.

서 AFP  $\geq 400$  ng/mL인 환자들만을 대상으로 할 때, 대조군과 비교하여 ramucirumab은 유의한 생존 연장 효과를 보여주었다.<sup>6</sup> 이를 근거로 하여, sorafenib 치료에 실패하고 AFP  $\geq 400$  ng/mL인 간세포암종 환자를 대상으로 한 별도의 연구(REACH-2 trial)가 진행되었고, 그 결과가 2018년 미국임상종양학회(American Society of Clinical Oncology annual meeting)에서 발표되었다.<sup>7</sup> Ramucirumab군의 중앙 생존 기간은 8.5개월로 대조군의 7.3개월보다 유의하게 길었다(HR, 0.710; 95% CI, 0.531-0.949;  $p=0.0199$ ). 무진행 생존율의 비교에서도 ramucirumab군에서 2.8개월, 대조군에서 1.6개월로 통계적으로 유의한 차이가 있었다(HR, 0.452; 95% CI, 0.339-0.603;  $p<0.0001$ ). 종양 반응의 비교에서 ramucirumab군의 객관반응률이 4.6%, 대조군에서 1.1%로 두 군 사이에 차이가 없었다( $p<0.1697$ ). Ramucirumab은 VEGFR2의 단일 분자를 표적으로 하기 때문에 이상반응 빈도가 낮은 장점이 있다. 이상반응으로 인한 치료 중단율은 ramucirumab군에서 10.7%, 대조군에서는 3.2%로 나타났으며 용량 조절의 비율은 ramucirumab군에서 34.5%, 대조군에서 13.7%였다. 5% 이상의 환자에서 발생한 3등급 이상의 부작용은 고혈압(ramucirumab군 12.7%, 대조군 5.3%), 출혈(ramucirumab군 5.1%, 대조군 3.2%), 간 손상(ramucirumab군 18.3%, 대조군 15.8%)이었다. 간세포암종에서 ramucirumab의 2차 전신 치료제로서의 의의는 최초로 바이오마커를 기반으로 선택된 환자들(AFP  $\geq 400$  ng/mL)에서 그 효과가 입증되었다는 것에 있다. Table 1은 3상 임상시험을 통하여 진행성 간세포암종 환자에게 효과적인 치료제로 입증된 TKI와 단클론 항체를 정리한 것이다.

## 5. Nivolumab

면역관문(immune checkpoint)으로서의 PD-1은 1992년에 일본의 Tasuku Honjo 박사에 의하여 T세포 사멸을 유도하는 분자를 찾던 중 밝혀졌다.<sup>8</sup> 이후 PD-1은 면역 반응을 음의 방향으로 억제하는 수용체라는 것이 알려지게 되었다. 2000년도에 PD-1의 ligand인 PD-L1과 PD-L2가 발견되었고,<sup>9</sup> PD-1/PD-L1 경로를 차단하면 종양에 의하여 유발되는 면역 억제가 해제되어 면역 활성이 상승하게 됨으로써 종양 살상 효과가 나타난다는 것을 알게 되었다. PD-1, PD-L1/PD-L2로 대표되는 면역관문억제제의 개발로 인하여 암 치료는 획기적인 전기를 맞이하게 되었고, 수년 내로 면역 항암제가 가장 중요한 항암제가 될 것이라는 것에 이의를 제기하는 사람은 많지 않을 정도이다. Nivolumab은 최초로 개발된 사람 PD-1에 대한 IgG4 단클론 항체로, 진행성 간세포암종 환자를 대상으로 한 임상시험에서 좋은 결과를 보여 주었다. 1/2상의 임상 시험(Checkmate-040)이 완료되었는데, 간 기능이 보존되면서 절제 불가능한 간세포암종 환자가 참여하였고, 이전 sorafenib 치료력이 없는 환자(80명)와 sorafenib 치료력이 있는 환자(182명)가 모두 포함되었다. 연구의 일차 목표는 안전성과 객관반응률이었다. Nivolumab 치료에 의하여 sorafenib 치료력이 없는 환자의 29%와 치료력이 있는 환자의 18%에서 3/4등급의 이상반응이 나타났다. 가장 흔한 이상반응은 피로감, 소양감, 발진, 설사였다. Nivolumab 치료는 20%의 객관반응률과 67%의 질환조절률을 보여 주었으며, 2명의 환자에서는 완전 반응이 나타났다.<sup>10</sup> Nivolumab 치료의 특징은 객관적 반응이 나타난 환자에서는 그 반응의 기간이 길게 유지된다는

**Table 2.** Summary of Clinical Trial Data Related to Nivolumab and Pembrolizumab in Hepatocellular Carcinoma

Drug	Nivolumab	Pembrolizumab
Class of drug	Anti-PD1 inhibitor	Anti-PD1 inhibitor
Phase I/II trial		
Trial name	Checkmate-040	KEYNOTE-224
No of patients	262	104
Prior sorafenib therapy (%)	182 (69.5)	104 (100)
ORR/DCR (%)	Sorafenib-naïve 22.5/62.5 Sorafenib-experienced 18.7/62.6	17.3/61.5
TTP/PFS (months)	Sorafenib-naïve NR/NR Sorafenib-experienced NR/NR	NR/4.9
OS (months)	Sorafenib-naïve 28.6 Sorafenib-experienced 15.6	12.9
Adverse event	Fatigue, pruritus, skin rash, diarrhea	Fatigue, pruritus, skin rash, diarrhea
Phase III trial (ongoing)		
Line of therapy	First-line	Second-line (after sorafenib failure)
Control	Sorafenib	Placebo

PD1, programmed cell death protein 1; ORR, objective response rate; DCR, disease control rate; TTP, time to progression; PFS, progression free survival; NR, not reported; OS, overall survival.

것으로, 이것이 TKI 등의 다른 전신 치료와 구별되는 면역항암제 치료의 특이점이라고 할 수 있다. Nivolumab의 1/2상 임상시험 결과를 근거로 하여 2017년 9월, 미국 식품의약품안전처는 이 치료제를 간세포암종의 2차 치료제로 승인하였다. 우리나라에서도 nivolumab이 간세포암종에서 면역항암제로 처음 승인되어 sorafenib에 실패한 환자에서 2차 치료제로 사용되고 있다. 간세포암종의 1차 치료로 nivolumab과 sorafenib을 1:1로 비교하는 3상 임상시험이 진행 중에 있다. 이 연구의 결과에 따라, nivolumab을 진행성 간세포암종의 1차 치료제로 사용할 수 있을지가 결정될 것이다. 면역관문억제제 또는 면역항암제는 T세포의 기능을 향상시키는 것이므로 면역증가에 따른 부작용을 염두에 두어야 한다. 인체 대부분의 장기, 즉 폐, 간, 내분비기관, 장, 신경계 등에 면역항진에 따른 염증성 반응이 치료에 의하여 유도될 수 있다. 특히, 간질성 폐렴이나 척수염 등의 심각한 증상을 유발하며 사망까지 이르게 할 수도 있으므로 다양한 이상반응에 대하여 숙지하고 대처해야 한다.

### 6. Pembrolizumab

Pembrolizumab은 nivolumab과 같이 사람 PD-1에 대한 인간화된 IgG4의 단클론 항체이다. 간 기능이 보존되고 (Child-Pugh A class), 이전 sorafenib 치료에 실패한 간세포암종 환자에게 pembrolizumab의 안전성을 평가하는 1/2상 임상시험(KEYNOTE-224 trial)이 진행되었다.<sup>11</sup> 104명의 환자 중 1명에서 완전 반응이, 17명에서 부분 반응이 나타나 객관반응률은 17.3%였다. 중앙 무진행 생존과 중앙 생존 기간은 각각 4.9개월과 12.9개월이었다. 가장 흔하게 나타난 이상반응은 소양감, 피로감, 설사 그리고 발진이었다. 26명의 환자에서 3등급 이상의 이상반응이 나타났다. Nivolumab과 마찬가지로 pembrolizumab의 1/2상 임상시험 결과가 긍정적으로 나타남에 따라, sorafenib 치료에 불응하거나 부작용으로 중단한 환자를 대상으로 하여 pembrolizumab의 2차 치료제로서의 효과와 안전성을 평가하는 3상의 무작위 대조 연구가 진행되고 있다.<sup>12</sup> Table 2는 nivolumab과 pembrolizumab의 임상시험 결과를 정리한 것이다.

## 결론

고아암(orphan tumor)으로 불리던 간세포암종은 개발도상국에서 유병률이 높고, 상대적으로 서구에서 유병률이 낮아 다국적 제약회사에서 신약 개발에 적극적이지 않았다. 그러나 유럽과 미국에서의 간세포암종 발생률이 줄지 않았을 뿐 아니라, 전 세계에서 간세포암종 환자가 가장 많은 중국의 경제력이 향상됨에 따라 최근 TKI나 면역항암제를 간세포암종에

적용하려는 시도가 폭발적으로 늘고 있다. Sorafenib이 임상에 도입된 후 10년간 새로운 표적 치료제의 임상시험 결과가 실망스러웠으나 최근 수년간 간세포암종의 1차 또는 2차 치료제가 속속 도입되고 있을 뿐 아니라, 면역항암제 시대가 도래함에 따라 간세포암종에서도 향후 수년 내에 면역관문억제제가 가장 중요한 치료제가 될 전망이다. 그러나 간세포암종 발생 이전의 분자적 복잡성 때문에 어느 한 가지 약물로 완벽하게 치료할 수 있다는 기대를 크게 하기는 어려울 것이다. 이미 효과 입증에 성공한 신약이나 현재 임상시험 중에 있는 약물들의 조합으로 부작용 증가 없이 중양 반응이나 생존 기간 연장의 효과를 증가시키려는 노력이 진행되고 있다. 치료가 어려운 암종에 속하는 간세포암종 정복을 위한 꾸준한 발걸음이 이어지길 기대한다.

## REFERENCES

- Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012;32:348-359.
- Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2016;150:835-853.
- Bruix J, Qin S, Merle P, 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.
- 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.
- Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63.
- Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:859-870.
- Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. REACH-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. *J Clin Oncol* 2018; 36(Suppl):4003.
- Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992;11:3887-3895.
- Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol* 2007;19:813-824.
- 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.

11. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab (pembro) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): KEYNOTE-224 update. *J Clin Oncol* 2018;36:15\_Suppl:4020.
12. Finn RS, Chan SL, Zhu AX, et al. KEYNOTE-240: randomized phase III study of pembrolizumab versus best supportive care for second-line advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35:4\_Suppl:TPS503.