

RESEARCH UPDATE

절제 불가능한 진행성 간암 환자에서의 Immune Checkpoint Inhibitor와 TKI 병용 요법

전혜연^{1,2}

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 용인세브란스병원 내과²

Systemic Chemotherapy with Combination of Immune Checkpoint Inhibitor and Tyrosine Kinase Inhibitor in Unresectable Hepatocellular Carcinoma

Hye Yeon Chon^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ²Department of Internal Medicine, Yongin Severance Hospital, Yongin, Korea

Article: Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study. (*Lancet* 2023;402:1133-1146)

요약: 최근 5년 동안 진행성 간암에서 PD-1/PD-L1 경로를 표적으로 하는 면역관문억제제(Immune check point inhibitor, ICI)가 새로운 치료 약제로서 대두되었다. 하지만 현재까지 진행성 간암에서 소라페닙(Sorafenib)과 렌바티닙(Lenvatinib)으로 대표되는 티로신 키나제 억제제(Tyrosine kinase inhibitor, TKI)와 ICI의 병합요법의 효과를 입증한 연구는 제한적이었다.¹

본 연구는 무작위, 공개 라벨, 다국적 3상 연구로서, 진행성 간암 환자를 대상으로, PD-1에 대한 단일 클론 항체인 캄렐리주맙(Camrelizumab)과 VEGFR2에 고도로 선택적인 TKI인 리보세라닙(Rivoceranib)을 병용 투약하여, 무진행 생존기간과 전체생존율을 소라페닙 투약군과 비교하였다.²

대상환자는 18세 이상의 조직학적으로 진단된 간암환자로, Barcelona Clinical Liver Cancer 병기 B또는 C이고, 이전에 전신항암치료를 받은 적이 없는 환자를 대상으로 하였다. 이전에 국소 치료를 시행하고 진행한 환자 또는 국소 치료를 시행할 수

없는 환자도 포함되었으며 RECIST 1.1을 기준으로 측정 가능한 병변이 한 개 이상인 경우의 환자를 대상으로 하였다. 간기능은 Child-Pugh class A이며, 전신상태 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance 0 또는 1이고 기대 여명이 3개월 이상인 환자들이 포함되었다. B형간염 환자의 경우, HBV DNA가 500 IU/mL 또는 2,500 copies/mL 이하를 만족하는 경우 포함되었으며, C형 간염 환자의 경우, RNA가 양성으로 보고되었더라도 항바이러스제 치료에 동의하는 경우 대상자로 포함되었다. 최근 6개월 이내에 위장관 출혈이 있거나, 위장관 출혈의 고위험군(예를 들어, 급성 위궤양, 심한 식도정맥류 등)인 경우, 조절되지 않는 고혈압 환자, 중추신경계 전이 동반 환자, 주요 기도 또는 혈관(대정맥 침범 또는 주간문맥 완전 폐쇄)을 침범한 환자, 자가면역질환이 있는 환자는 배제되었다.

2019년 6월 28일부터 2021년 3월 24일까지, 842명의 환자를 스크리닝하여, 총 543명의 환자가 1:1 무작위 배정되었고,

© 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 © 2024. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 전혜연, 16995, 경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 363, 연세대학교 의과대학 내과학교실, 용인세브란스병원 내과

Correspondence to: Hye Yeon Chon, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Department of Internal Medicine, Yongin Severance Hospital, 363 Dongbaekjukjeon-daero, Giheung-gu, Yongin 16995, Korea. Tel: +82-31-5189-8782, Fax: +82-31-5189-8567, E-mail: chen061922@yuhs.ac, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4009-8180>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

무작위배정은 주요혈관의 침범 여부 또는 간외 전이의 존재 여부, 아시아와 비아시아 지역, 기저 알파태아단백 수치 400 이상과 이하에 따라 시행되었다. 272명의 환자가 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약을 받았으며, 소라페닙군에는 271명이 배정되었고, 269명의 환자에게 소라페닙이 투약되었다. 캄렐리주맙은 2주 간격으로 200 mg이 정맥주사 되었으며, 리보세라닙은 400 mg을 하루 2회 경구 투약하였다. 치료 유지 여부는 28일 간격으로 질병의 진행 여부, 연구자의 결정, 동의서의 철회 여부, 독성 여부에 따라 결정되었다. 질병이 진행하였더라도, 임상적으로 이득이 있고 독성이 없는 경우 연구자의 결정에 따라 캄렐리주맙 단독 혹은 리보세라닙 병용 또는 소라페닙 투약을 지속할 수 있도록 하였다. 치료 연관 부작용으로 캄렐리주맙 또는 리보세라닙을 중단 한 환자는 단독 요법을 유지할 수 있도록 허용하였다. 리보세라닙과 소라페닙에 대해서는 치료 용량 감량을 할 수 있도록 하였다. 영상학적 치료 반응 평가는 치료 시작 전, 초기 1년 동안은 2달 간격, 이후로는 3달 간격으로 CT 또는 MRI로 시행하였다. RECIST 1.1, modified RECIST, immune-modified RECIST를 이용하여 치료 반응 평가를 하였다. 일차 주요평가변수는 무진행 생존율과 평균생존율로 하였다. 이차평가변수는 객관적 반응을, 질병조절률, 치료 반응 기간, 질병의 진행까지의 시간으로 하였다.

본 연구 환자의 36%가 알파태아단백 수치가 400 ng/mL 이상이었으며, 75%의 환자가 만성 B형 간염이었고, 74%의 환자가 주요 혈관 침범 및 간 외 전이가 동반되어 있었다. 2021년 3월 10일까지, 추적관찰 기간 중앙값은 7.8개월이었으며, 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약군 272명 중 158명(58%)과 소라페닙 투약군 271명 중 181명(67%)에서 질병이 진행 또는 사망하였다. 무진행생존기간은 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약군에서 5.6개월로 소라페닙 투약군의 3.7개월보다 유의미하게 길었다($p < 0.0001$). 중앙생존기간은 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약군에서 22.1개월로 소라페닙 투약군의 15.2개월보다 유의미하게 길었다. 객관적 반응률은 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약군에서 272명 중 69명(25%)이었으며, 이는 소라페닙 투약군의 6% (271명 중 16명)보다 유의미하게 높았다($p < 0.0001$). 치료 반응이 있는 환자에서, 중앙 치료 반응기간은 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약군에서 14.8개월이었으며 소라페닙 투약군에서는 9.2개월이었고, 치료 반응이 나타나기까지의 시간은 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약군에서 1.9개월, 소라페닙 투약군에서 3.7개월이었다. 질병조절률은 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약군에서 78%이었으며, 소라페닙 투약군에서 54%였다. 부분 반응 또는 완전 반응을 보인 환자는 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약군에서 35%였으며, 소라페닙 투약군에서는 9%였다.

캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약군의 97%와 소라페닙 투약군의 93%의 환자에서 한 가지 이상의 치료 연관 부작용이 보고되었으며, 3단계 이상의 부작용이 나타난 경우는, 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약군에서 81%이고, 소라페닙 투약군에서 52%였다. 가장 흔하게 나타나는 3단계 또는 4단계 치료 연관 부작용은, 고혈압, 수족증후군, 간효소수치의 상승이 있었다. 치료연관부작용으로 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약군의 24%와 소라페닙 투약군의 4%의 환자에서 투약을 중단하였으며, 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약군의 47%와 소라페닙 투약군의 32%에서는 투약 용량을 감량하였다. 치료 연관 중대 부작용은 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약군의 24%와 소라페닙 투약군의 6%에서 보고되었으며, 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약군에서 가장 흔한 치료 연관 중대 부작용은 간효소 수치의 상승과 위장관출혈이었다. 치료 연관 사망은 양 군에서 각각 1명씩 발생하였다. 면역 연관 부작용은 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약군의 57%에서 발생하였으며, 그 중 3단계 이상의 부작용은 17%의 환자에서 발생하였다. 흔한 면역연관 부작용은 반응성 피부 모세혈관 내피세포 증식과 갑상선 기능 저하증이었으며, 3단계 이상의 부작용은 간효소수치의 상승이었다. 16%의 환자에서 면역연관부작용의 치료를 위해 스테로이드 투약을 하였다.

해설: 본 연구는 PD-1에 대한 단일 클론 항체인 캄렐리주맙(Camrelizumab)과 VEGFR2에 고도로 선택적인 TKI인 리보세라닙(Rivoceranib)을 병용 투약하여 무진행생존기간과 평균생존율을 모두 높였으며, 소라페닙 투약군 대비 38%의 사망 위험도 감소 효과를 보여주었다. 또한 치료반응률과 질병조절률도 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약군에서 우수하였다. 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약군의 중앙생존기간은 이전의 다른 3상 연구들과 비교하여 길었으며, 소라페닙 투약군의 중앙생존기간은 SHARP와 REFLECT 이외 이전의 다른 연구들과 유사하였으며, 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약군에서는 33%, 소라페닙 투약군에서는 48%의 환자에서 2차 항암치료로 연계되었다. SHARP와 REFLECT에 비하여 소라페닙 투약군의 중앙생존기간이 길었던 것은 새로 허가된 2차 항암치료제의 등장과 기저질환에 대한 보존적치료 기술의 향상에 기인하는 것으로 생각된다.

이전에 시행된 면역항암치료제와 항혈관치료제의 병용요법 3상 연구결과를 살펴보면, 아테졸리주맙/메바시주맙 병용요법만이 소라페닙 대비 무진행생존기간과 평균생존율을 향상시켰으며,³ 아테졸리주맙/카보잔티닙 병용요법은 소라페닙 대비 무진행생존기간만을 연장시켰고,⁴ 펌브롤리주맙/렌바티닙 병용요법은 렌바티닙 대비 무진행생존기간과 평균생존율에 효과가 없었다.⁵ 본 연구는 이전의 3상 연구들과 비교하여 주간문맥침

범 환자와 이전 내시경 결과가 없는 환자들을 포함하는 넓은 범위의 환자들을 대상으로 하여 진행하였으며, 간 외 전이와 B형간염 연관 간암 등 예후가 좋지 못할 것으로 예상되는 환자군이 다수 포함되었음에도 생존율의 향상을 보고하였다는 데 강점이 있다.

또한, 본 연구는 비바이러스성 기저 간질환에 대한 하위분석에서도 생존율의 이득을 보여주었다. 질병조절률과 부분 또는 완전반응률이 높아 보다 넓은 범위의 환자들이 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약을 통해 임상적 이득을 얻을 수 있겠다. 리보세라닙은 다른 TKI 대비 VEGFR2에 대한 선택적이고 강력한 활성을 보이며 캄렐리주맙은 펌브로리주맙이나 니볼루맙과는 다른 PD-1과의 독특한 결합 에피토프를 가지고 있는 것이 이러한 임상적 효과를 나타내는 것으로 생각된다.

부작용 측면에서, 이전의 다른 ICI-TKI 병용 요법 연구들과 마찬가지로, 고혈압이 가장 흔하게 나타났으며, 대부분의 환자에서 조절 가능하였다. 소라페닙 단독 투약 대비 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약은 두 약제의 간독성이 겹치면서 간 효소수치의 상승이 더욱 뚜렷하게 나타났으나, 알부민-빌리루빈 점수로 대표되는 간기능은 치료 기간 동안 유지되었다. 본 연구에서 소라페닙 투약군의 치료연관부작용은 다른 3상 연구 대비 흔하게 나타났는데, 이는 본 연구의 대상 환자가 이전에 국소치료경험을 가진 환자들을 포함함에 따른 것으로 생각된다. 이러한 점은, 소라페닙 투약군뿐만 아니라 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약군에서의 간독성이 높게 나타난 데 영향을 미쳤을 수 있겠다. 본 연구는 공개라벨이라는 제한점이 있

으며, 동의서철회 또는 연구자에 의한 질병진행 진단 연관된 약제 투약의 중단율이 높았고, 아시아 환자의 비율이 높았다는 제한점이 있다.

본 연구의 결과에 따르면 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약은 소라페닙 투약 대비 유의미한 무진행생존기간과 평균생존율의 증가 효과를 보여, 앞으로 캄렐리주맙/리보세라닙 병용 투약이 이전 전신치료 과거력이 없는 절제불가능한 간암환자에서 1차 치료제로 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Sankar K, Gong J, Osipov A, et al. Recent advances in the management of hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2024; 30:1-15.
2. Qin S, Chan SL, Gu S, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study. *Lancet* 2023;402:1133-1146.
3. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382:1894-1905.
4. Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:995-1008.
5. Llovet JM, Kudo M, Merle P, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24:1399-1410.