

## 대한간학회 교육자료 (41)

### - Sorafenib 치료에 실패한 진행성 간세포암종의 치료 -

66세 남자 환자는 8년전(2010년 9월)에 만성 B형 간염에 의한 간세포암종 진단받고 경동맥 화학 색전술을 12회 시행받고 완치를 목적으로 4년 전 (2014년 5월)에 우측 간엽 절제술 시행 받았다. 하지만 수술 이후 8개월(2015년 3월) 만에 간 내 재발 및 뼈, 폐전이 발생되어 간 내 재발에 대해 경동맥 화학 색전술 1회 추가로 시행하고, 전신 항암치료로써 sorafenib을 복용하면서 갈비뼈 전이에 대해 통증 조절 목적으로 방사선 치료를 시행 받았다. Sorafenib을 9개월 복용하였으나 임파선 전이 병변의 크기가 커지고 간 내 병변 수가 증가하여 epirubicin+cisplatin+5-FU 전신항암화학요법을 시작하였다(2016년 2월). 전신항암화학요법으로 간 내 병변은 사라졌고, 임파선의 크기도 감소되었지만, 폐전이의 크기 및 개수가 증가되었으며, 약물 부작용 우려로 인해 전신항암화학요법은 12차까지 치료를 하고 중단하였다. 환자의 혈액검사 및 영상검사는 다음과 같다.

#### 혈액검사

WBC 4,320 (60.0%)/ $\mu$ L, Hb 13.8 g/dL, Platelet  $118 \times 10^3$ / $\mu$ L, INR 1.03

Total protein 7.3 g/dL, Albumin 4.2 g/dL, Total bilirubin 1.35 mg/dL, AST 46 IU/L, ALT 50 IU/L

ALP 183 IU/L, AFP >3,000 ng/mL, PIVKA-II 124 mAU/mL

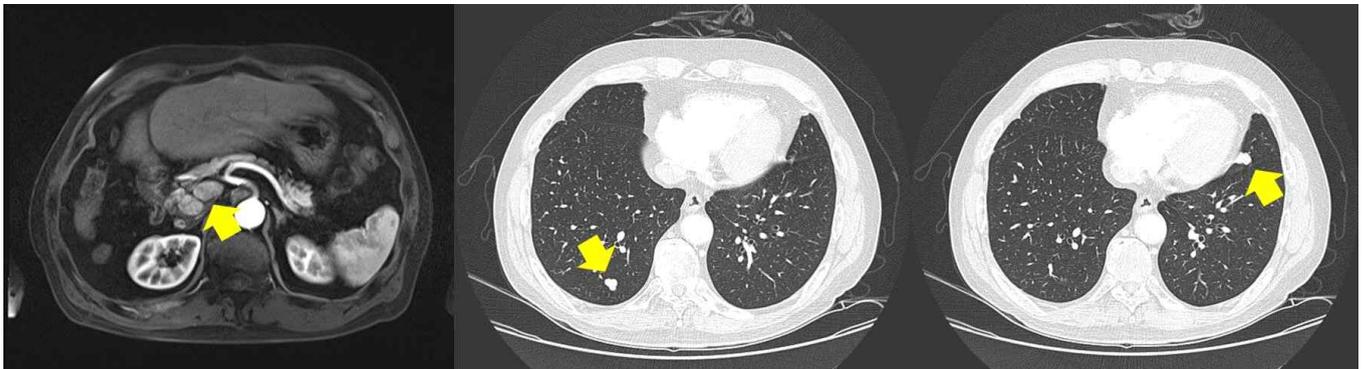


그림 1. 치료 전 복부 자기공명영상 및 흉부 전산화 단층 촬영 영상. 복부의 임파선에 전이 병변이 보이고 있으며, 흉부에도 전이 병변이 보이고 있다.

1. 이 환자에서 향후 고려할 수 있는 치료는?

환자는 간 내에는 뚜렷한 종양이 없지만 폐, 뼈 및 임파선에 전이 병변이 있는 진행성 간세포암종 환자이며 sorafenib 및 전신항암화학요법 치료에도 임파선 및 폐 전이가 증가하여 sorafenib 치료에 실패한 환자이다. 환자의 현재 간기능은 Child-Pugh score 5점으로 간기능은 양호하였으며, ECOG 1로 활동도도 좋았다.

현재 국내에서 sorafenib을 사용하고 진행한 간세포암종에서 2차 치료제로 사용할 수 있는 약제는 regorafenib과 nivolumab이다. Regorafenib은 multikinase 억제제로 VEGFR, PDGFR, TIE2, FGFR, RET, KIT, c-RAF/RAF-1, BRAF 등에 sorafenib보다 더 강력한 억제 효과를 보이는 약제다. Sorafenib 사용 후 진행한 간세포암종 환자를 대상으로 한 이중 맹검 무작위 대조연구(RESORCE 연구)에서 regorafenib은 위약군에 비해 사망률을 감소시켰고(HR = 0.46), 생존기간의 향상을 보였다 (10.6개월 vs. 7.8개월). 이러한 결과를 바탕으로 regorafenib은 진행성 간세포암종의 2차 치료제로 승인을 받았다. Nivolumab은 programmed cell death protein 1 (PD-1)에 대한 humanized monoclonal IgG4 항체로 암세포에 대한 면역반응을 저해하는 checkpoint를 억제하여 암세포에 대한 면역반응을 향상시키는 치료이다. Nivolumab은 진행성 간세포암종 환자를 대상으로 2상 연구(CHECKMATE-040 연구)가 이뤄졌다. 이 연구에서는 처음 진단된 환자뿐 만 아니라, sorafenib 치료에도 진행한 환자나 sorafenib 치료의 부작용으로 약제를 중단했던 환자도 모두 포함된 연구였다. 이 연구에서 nivolumab 치료는 반응률이 20%, 질병 조절률이 64%로 높았고, 9개월 생존률이 74%였다. 특히 nivolumab은 반응 지속기간이 9.9개월로 길었다. 이러한 결과를 바탕으로 nivolumab 역시 진행성 간세포암종의 2차 치료제로 국내에서 승인을 받았으며, nivolumab과 sorafenib을 1차 치료제로 비교하는 연구가 진행 중에 있다.

미국 종합암네트워크(NCCN) 가이드라인에서는 sorafenib 치료에도 진행되는 진행성 간세포암종 에서 regorafenib을 사용할 것을 권하고 있다. Nivolumab은 아직 2상 연구까지만 진행이 되어 가이드라인에 포함되지 않았다. (그림 2)

이 환자에서는 sorafenib 치료 이후 구제요법으로 regorafenib을 160mg/일로 시작하였다.

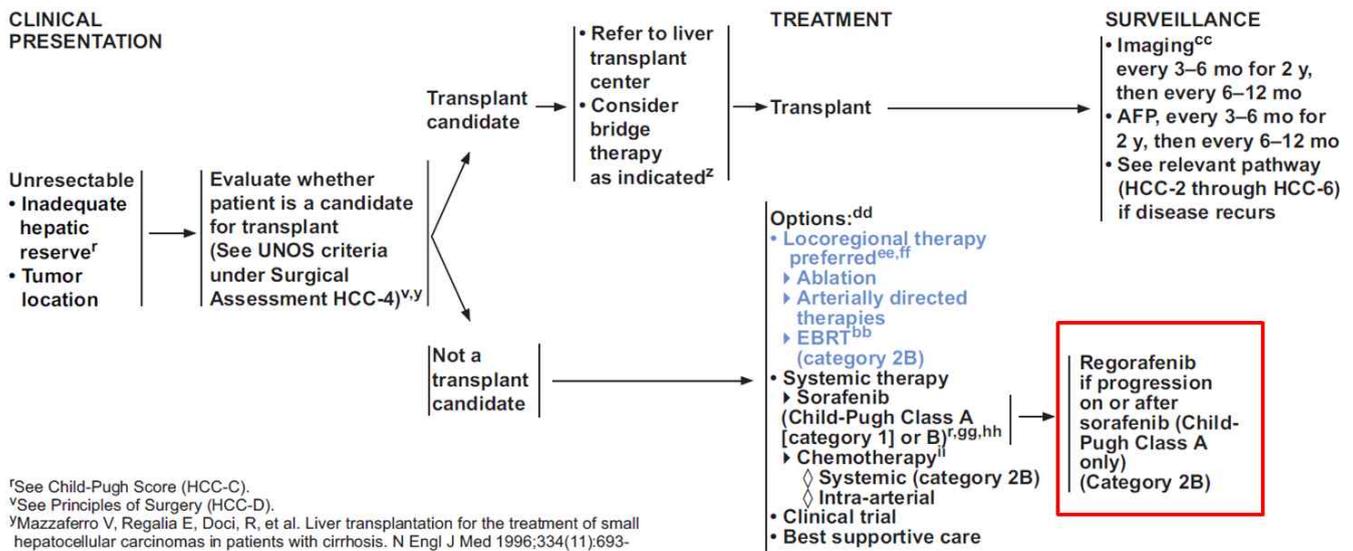


그림 2. NCCN 가이드라인

## 2. Regorafenib과 nivolumab 치료 시 고려해야 할 부작용은 무엇인가?

RESORCE 연구에서 regorafenib의 가장 흔한 부작용은 hand-foot skin reaction (53%), 설사 (41%), 피로 (40%), 고혈압 (31%), 식욕부진 (31%)이었으며, grade 3-4의 중증 부작용은 고혈압이 가장 많았고 (15%), hand-foot skin reaction (13%), 피로 (13%) 등이 있었다. Regorafenib의 부작용은 sorafenib과 비슷하지만 multikinase를 더 강력하게 억제하기 때문에 sorafenib보다 부작용의 빈도가 높다. RESORCE 연구에서도 sorafenib 치료에 진행한 환자들이 대상이고 sorafenib의 부작용으로 중단한 환자는 연구대상에 포함되지 않았다. 따라서 sorafenib의 부작용으로 치료가 어려웠던 환자에서 regorafenib 치료의 부작용 및 치료 효과는 아직까지 불확실하다. CHECKMATE 040 연구에서 nivolumab의 흔한 부작용은 피부발진(23%), AST 상승 (21%), ALT 상승 (15%), lipase 상승 (21%), 가려움증(19%), 설사(10%) 등이었으며, grade 3-4의 중증 부작용은 약 25%에서 발생했지만 치료로 인한 사망은 보고되지 않았다.

이 환자는 sorafenib 치료 중에 hand-foot skin reaction이 있었지만 약제를 감량할 정도로 심하지 않아 치료 순응도가 높았기 때문에 regorafenib의 치료에도 순응도가 높을 것으로 생각되었다. Regorafenib을 사용하면서 hand-foot skin reaction은 없었지만 고혈압이 발생하여 calcium-channel blocker를 사용하면서 혈압이 조절되었다. Regorafenib을 사용한지 2개월 후에 시행한 복부 전산화 단층 촬영에서 문맥 주변 임파선의 크기는 변화가 없었고, 폐 전이 병변은 크기가 감소되어 전체적으로는 부분 반응 소견을 보여 치료를 유지하고 있다 (그림 3).

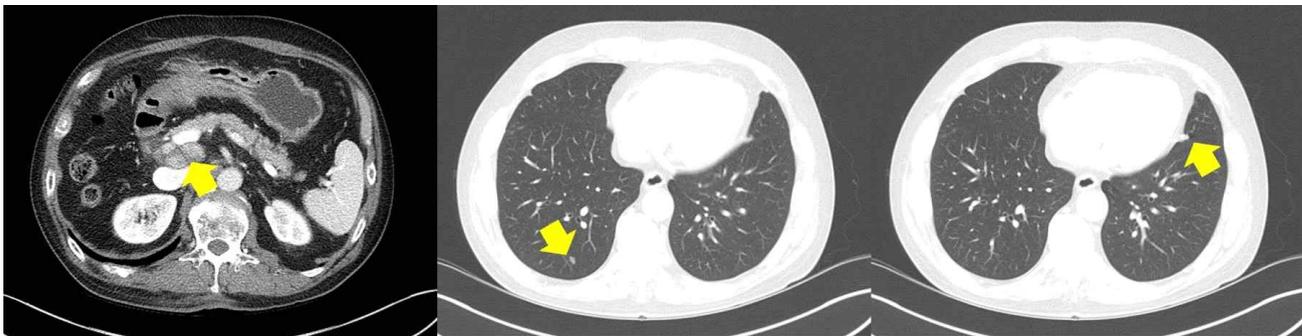


그림 3. Regorafenib 사용 2개월 후 복부 및 흉부 전산화 단층 촬영. 복부에서 문맥 주변 임파선은 변화가 없었고, 폐 전이 병변은 감소되었다.

## REFERENCES

1. NCCN guidelines, Hepatobiliary Cancers, Version 1.2017
2. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: 2017 update. Hepatol Int. 2017; 11: 317-370
3. 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
4. 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: 2492-502

소속: 가톨릭 의과대학 소화기내과학교실  
 성명: 송도선