

간세포암종의 표적치료제 Sorafenib

(Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2008;359:378-390)

요약: 진행된 간세포암종 환자에서 효과적인 전신 항암치료제는 현재까지 보고되지 않았다. 최근 진행된 간세포암종 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 VEGF 수용체, PDGF 수용체와 Raf를 모두 억제하는 multi-kinase 억제 효과를 가진 경구용 약물인 sorafenib이 간세포암종의 치료에 효과적임이 보고되었다.¹

본 연구는 SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) trial로 명명된 연구로 이전에 전신항암요법을 시행 받은 병력이 없고, 수술 및 고주파열소작술 등의 국소 치료에 부적합하거나 치료 후 질환이 진행된 간세포암종 환자를 대상으로 하였고, 2005년 3월부터 2006년 4월까지 21개 국가에서 121개의 센터들이 참여한 다기관, 3상, 이중맹검, 위약대조 임상시험이었다. 대상환자는 이전에 전신항암치료 경험이 없었던 602명의 간세포암종 환자였으며 이들은 무작위로 sorafenib 투여군(n=299, 1회 400 mg, 1일 2회 경구 복용) 혹은 위약대조군(n=303)으로 배정되었다. 치료는 증상이 있으면서 영상학적으로 간세포암종이 진행될 때까지 지속하였다. 1차 유효성 평가 변수는 전체생존기간과 질환진행까지의 기간(time to symptomatic progression)이었고, 2차 유효성 평가 변수에는 영상학적 질환 진행, 치료반응 및 안전성이 포함되었다. 중앙의 평가는 CT 혹은 MRI로 치료 전과 치료 중 6주마다 분석하였다.

Sorafenib 투여군과 위약대조군 사이에 나이, 성별, 간질환 원인, 이전 치료 종류, ECOG 점수, 종양병기 등에 차이는 없었고, 97%에서 Child-Pugh A였다. Sorafenib군에서 143명, 위약대조군에 178명이 사망한 시점에서 계획된 중간 분석을 시행하였고, 이후 연구는 중단되었다. 중앙생존기간은 sorafenib군에서 10.7개월, 위약대조군에서 7.9개월이었다 (sorafenib군에서 hazard ratio, 0.69; 95% confidence interval, 0.55 to 0.87; p<0.001). 1년 생존율은 sorafenib 군에서 44%, 위약대조군에서 33%였다(p=0.009). ECOG 점수, 간외전이, 육안적 혈관침습에 따른 subgroup 분석에서도 sorafenib 투여군에서 생존기간이 유의하게 증가하였다. 양 군 간에 증상이 동반된 질환진행까지의 기간은 차이를 보이지 않았다(중앙값; 4.1개월 vs. 4.9개월, p=0.77). 영상학적으로 질환진행까지의 시간은 sorafenib군에서 5.5개월, 위약대조군에서 2.8개월이었다(p<0.001). 치료반응을 분석하였을 때 sorafenib

군에서 7명(2%)과 위약대조군에서 2명(1%)에서 부분반응을 보였고, 완전반응은 양 군에서 없었다. 완전반응, 부분반응 및 안정병변을 1달 이상 유지하는 경우를 통틀어 질환조절률(disease control rate)로 정의할 때 질환조절률은 sorafenib 군(43%)에서 위약대조군(32%)보다 높았다(p=0.002). 부작용으로는 설사, 체중감소, 손발피부발진(hand-foot skin reaction)과 저인산혈증이 sorafenib군에서 더 흔했다. 간기능장애, 출혈, 신부전, 심근허혈 등 심각한 약물부작용은 양 군에서 차이가 없었다. 결론으로 진행된 간세포암종 환자에서 sorafenib 투여군은 위약대조군에 비해 중앙생존기간 및 영상학적으로 간세포암종 진행까지의 기간이 약 3개월 연장되었다.²

해설: 간세포암종의 예후가 나쁜 것은 간암세포가 성장과 침윤이 빠르고, 항암화학요법에 반응이 좋지 않으며, 대부분의 간세포암종 환자가 만성 간염 및 간경변증을 동반하고 있기 때문이다. 지난 30년간 보고된 약 100개의 무작위 배정 연구에서 전신항암요법 및 간동맥내 항암제주입요법을 포함하여 간세포암종에서 생존연장 효과가 반복적으로 증명된 항암제는 없었다.^{3,4} 최근 간세포암종의 발병 기전에 대한 분자생물학적 연구의 발전에 힘입어 간암세포의 성장, 침윤 및 혈관 생성 등과 연관된 신호전달체계를 겨냥한 분자생물학적 표적치료제들이 개발되고 있다. 이들은 성장인자 혹은 성장인자 수용체, 세포 내 신호전달에 관여하는 특정 물질에 작용하여 정상세포에 대한 영향을 최소화하고 선택적으로 암세포의 성장을 억제하여 치료 효과 증대 및 독성 감소가 기대되며, 현재 간세포암종에서 가장 주목을 받는 약제는 sorafenib이다.

Sorafenib은 암세포 및 종양혈관을 표적으로 하는 경구용 multi-kinase 억제제로 serine/threonine kinase인 Raf-1, B-Raf 및 VEGF 수용체와 PDGF 수용체 β 의 receptor tyrosine kinase 활성도를 억제하여 암세포의 성장 및 혈관생성을 억제한다.^{5,6} 137명의 진행된 간세포암종 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 sorafenib을 단독으로 투여했을 때 중앙생존기간이 9.2개월, 질병진행까지의 기간이 5.5개월로 간세포암종의 치료에 효과를 보였다.¹ 특히 이번 연구에서 sorafenib 치료는 불량한 예후를 가진 간세포암종 환자인 ECOG 1, 2 환

자, 육안적 혈관침습, 간외전이와 같은 환자에서도 생존기간을 증가시켰다. 이번 임상시험 결과를 근거로 미국 FDA는 진행된 간세포암종 환자에서 사용되는 전신 항암제로 sorafenib을 승인하였다. Sorafenib의 흔한 부작용은 간세포암종 환자에서 2상 연구 결과와 같이 설사, 체중감소와 손발 피부발진이었다.¹ 이 중 grade 3의 부작용은 설사와 손발 피부발진이었고 sorafenib 투여군에서 모두 8%의 빈도로 관찰되었다.² 그러나, 출혈 및 심근허혈 등 우려했던 중한 부작용은 없었다.

이번 연구에서 대부분의 대상환자들이 간기능이 비교적 잘 보존된 Child-Pugh A 환자들이었으므로 추후 Child-Pugh B 혹은 C의 간기능을 가진 간세포암종 환자를 대상으로 sorafenib의 안전성 및 생존연장 효과에 대한 임상연구 결과가 필요하다. 본 SHARP trial의 결과인 sorafenib의 생존연장 효과는 간세포암종 환자에서 분자생물학적인 표적치료제의 치료효과에 대한 기대를 한껏 높였으며, 현재 다른 표적치료제인 EGF 수용체 억제제(ertotinib⁷), VEGF에 대한 단클론항체(bevacizumab⁸) 등의 약물이 2상 시험을 마쳤거나 진행 중이다.

요약하면 진행된 간세포암종 환자에서 sorafenib 투여는 약 3개월간 생존기간을 연장시켰고 질환진행까지의 기간 역시 연장시켰다. 향후 간세포암종의 국소치료 후 보조요법으로 sorafenib의 효과 및 다른 표적치료제와 병합치료의 효과에 대한 전향 연구가 필요하다.

(정리: 아주대학교 의과대학 소화기내과학교실 정재연)

참고문헌

1. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293-4300.
2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
3. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-442.
4. Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma-an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1535-1547.
5. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64:7099-7109.
6. Chang YS, Adnane J, Trail PA, et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59:561-574.
7. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6657-6663.
8. Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1898-1903.