

<국외논문 논평(The Korean Journal of Hepatology Elsewhere)>

진행성 간세포암종 환자에서 소라페닙의 치료 효과와 안정성

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실

허 정

Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma

Jeong Heo, M.D.

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.

(Reprinted with permission from Elsevier B.V.
Copyright© 2009 by Elsevier B.V.)

초 록(Abstract)

Background: Most cases of hepatocellular carcinoma occur in the Asia-Pacific region, where chronic hepatitis B infection is an important aetiological factor. Assessing the efficacy and safety of new therapeutic options in an Asia-Pacific population is thus important. We did a multinational phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of sorafenib in patients from the Asia-Pacific region

with advanced (unresectable or metastatic) hepatocellular carcinoma. **Methods:** Between Sept 20, 2005, and Jan 31, 2007, patients with hepatocellular carcinoma who had not received previous systemic therapy and had Child-Pugh liver function class A, were randomly assigned to receive either oral sorafenib (400 mg) or placebo twice daily in 6-week cycles, with efficacy measured at the end of each 6-week period. Eligible patients were stratified by the presence or absence of macroscopic vascular invasion or extrahepatic spread (or both), Eastern Cooperative Oncology Group performance status, and geographical region. Randomisation was done centrally and in a 2:1 ratio by means of an interactive voice-response system. There was no predefined primary endpoint; overall survival, time to progression (TTP), time to symptomatic progression (TTSP), disease control rate (DCR), and safety were assessed. Efficacy analyses were done by intention to treat. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00492752.

Findings: 271 patients from 23 centers in China, South Korea, and Taiwan were enrolled in the study. Of these, 226 patients were randomly assigned to the

Key Words: Carcinoma, Hepatocellular; Tyrosine kinase inhibitor; Sorafenib

◇ Corresponding author: Jeong Heo, E-mail: jheo@pusan.ac.kr; Phone: (051) 240-7869; Fax: (051) 244-8180
주소: 부산 서구 아미동1가 10, 부산대학병원 소화기내과 (우)602-739

experimental group (n=150) or to the placebo group (n=76). Median overall survival was 6.5 months (95% CI 5.56-7.56) in patients treated with sorafenib, compared with 4.2 months (3.75-5.46) in those who received placebo (hazard ratio [HR] 0.68 [95% CI 0.50-0.93]; $P=0.014$). Median TTP was 2.8 months (2.63-3.58) in the sorafenib group compared with 1.4 months (1.35-1.55) in the placebo group (HR 0.57 [0.42-0.79]; $P=0.0005$). The most frequently reported grade 3/4 drug-related adverse events in the 149 assessable patients treated with sorafenib were hand-foot skin reaction (HFSR; 16 patients [10.7%]), diarrhoea (nine patients [6.0%]), and fatigue (five patients [3.4%]). The most common adverse events resulting in dose reductions were HFSR (17 patients [11.4%]) and diarrhoea (11 patients [7.4%]); these adverse events rarely led to discontinuation. **Interpretation:** Sorafenib is effective for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma in patients from the Asia-Pacific region, and is well tolerated. Taken together with data from the Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomised Protocol (SHARP) trial, sorafenib seems to be an appropriate option for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma.

논 평(Comments)

간세포암종(hepatocellular carcinoma, HCC)은 아시아-태평양 지역에서 가장 높은 빈도로 발생하며,¹ 진단된 예의 약 반수가 절제 불가능하거나 전이를 동반한 진행성 간세포암종으로 기존 항암제로는 생존율을 증가시키는 표준화된 치료법이 없다.

근래 분자생물학의 발전으로 종양 성장과 침윤에 관련된 성장인자 또는 성장인자 수용체에 대한 저해제인 표적항암제(targeted therapy)가 연구되어 임상에 적용되고 있다. 간세포암종에 대해서는 다른 암종보다 비교적 늦게 표적항암제가 시도되었으며 가장 많이 연구된 제제가 소라페닙(sorafenib, BAY 43-9006, NexavaTM; Bayer HealthCare Pharmaceuticals, West Haven, CT, USA)이다. 소라페닙은 종양세포나 종양혈관에 과발현할 것으로 예상되는 수용체 tyrosine kinase인 VEGFR-2, platelet-derived growth factor recep-

tor(PDGFR)- β , c-kit와 더불어 신호전달경로의 serine/threonine kinase인 Raf kinase를 동시에 저해하는 경구용 표적항암제이다.²⁻⁴ 최근 진행성 간세포암종 환자를 대상으로 소라페닙에 대한 대규모 3상 임상연구(SHARP trial)가 진행되어 대조군에 비해 투약군에서 유의한 생존기간 연장이 증명되었다.⁵ 그리고 이 결과를 근거로 2007년 11월 소라페닙은 미국 식약청으로부터 절제수술이 불가능한 간세포암 치료제로 승인받았다.

그러나 SHARP trial은 유럽, 오스트레일리아와 아메리카 지역을 대상으로 진행된 연구로서 그 결과를 아시아-태평양 지역인 우리나라에서 받아들이기에는 제한점이 있다. 간세포암종의 치료법 선택과 예후는 잔존 간기능과 암종의 위치 등과 같은 다양한 인자가 영향을 미친다.^{6,7} 또한 간세포암종의 원인, 임상양상과 치료법은 국가나 지역에 따라서 다양하다.⁶⁻⁸ 이번 에 소개하는 논문은 우리나라를 포함하는 아시아-태평양 지역의 진행성 간세포암종 환자를 대상으로 소라페닙의 안전성과 효과를 평가하기 위해 시행된 대규모 3상 임상연구(ORIENTAL trial)로서 주목할 만한 결과를 보여준다.⁹

ORIENTAL trial은 중국, 한국, 대만 등의 아시아-태평양 지역 환자 226명을 대상으로 SHARP trial과 동일한 방식으로 진행되었으며, 환자들은 무작위로 소라페닙 투약군(n=150) 또는 위약군(n=76)에 배정되었다. 소라페닙 투약군과 위약군 간에 기저 임상 소견 및 간세포암종의 병기에 있어 유의한 차이는 없었으며, 대부분의 환자에서 활동도는 Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) 등급 1이었고, 간외전이를 동반하였으며, 기저 간질환은 주로 만성 B형간염(73.0%)이었다.

중앙생존기간(overall survival, OS)은 위약군에서 4.2개월(3.75~5.46), 소라페닙군에서 6.5개월(95% 신뢰구간 5.56-7.56)로 두 군 간에 유의한 차이를 보였다[위험률(HR) 0.68(95% 신뢰구간 0.50~0.93); $P=0.014$]. 6개월 생존율은 소라페닙군에서 53.3%, 대조군에서 36.7%였다. 중앙 진행까지 걸린 기간(time to progression, TTP)은 중앙값이 위

약군이 1.4개월(1.35~1.55), 소라페닙군이 2.8개월(2.63~3.58)이었다[HR 0.57(0.42~0.79); $P=0.0005$]. 증상 진행까지 걸린 기간(time to symptomatic progression, TTSP)은 양 군 간에 유의한 차이가 없었다($P=0.50$). 질병 조절률(disease control rate, DCR)은 소라페닙군의 경우 부분반응(partial response, PR)이 3.3%(5/150), 안정 병변(stable disease, SD)이 54.0%(81/150)였고, 대조군의 경우는 PR이 1.3%(1/76), SD가 27.6%(21/76)로 소라페닙군에서 대조군에 비해 DCR이 유의하게 높았다($P=0.0019$). 불량한 예후와 연관을 보이는 인자는 높은 점수의 ECOG 활동도, 65세 이상의 고령, 큰 혈관의 침범 여부, 간외전이 여부(혹은 두 가지 모두)와 만성 B형간염의 존재 등이었으며, 이들 인자들을 보정하더라도 대조군에 비해 소라페닙군에서 유의한 임상적 이득이 있었다.

안전성 분석 결과, 소라페닙군과 대조군에서 모두 유해 사례의 빈도가 높았다(98% vs 94.7%). 하지만 약과 관련된 부작용은 소라페닙군과 대조군에서 각각 81.9%, 38.7%로 소라페닙군에서 위약군보다 더 많았으며, 정도는 주로 1/2등급이었다. 소라페닙과 관련된 빈번한 부작용은 수족피부반응(hand-foot skin reaction, HFSR) 45.0%, 설사 25.5%, 탈모증 24.8%, 피곤감 20.1%, 피부발진 혹은 탈락 20.1%, 고혈압 18.8%와 악액질 12.8% 등이었다. 심각한 유해 사례의 전체 빈도는 소라페닙군과 대조군에서 각각 47.7%, 45.3%로 비슷하였다.

소라페닙을 투여받은 환자에서 가장 빈번하게 보고된 3/4등급 약물 관련 부작용은 HFSR 10.7%, 설사 6.0%와 피로감 3.4%였다. 용량 감소를 야기한 가장 흔한 부작용은 HFSR 11.4%와 설사 7.4%였지만 이러한 부작용으로 투여가 중단된 예는 드물었다.

ORIENTAL trial은 SHARP trial에 비해 소라페닙군과 대조군 모두 생존기간이 짧았는데 이는 ORIENTAL trial에서 더 많은 환자가 간외전이, 많은 수의 간내종양, 나쁜 ECOG 활동도와 높은 혈청 알파태아단백치를 보인 것과 관련이 있는 것으로 생각되며, 일반적으로 이들 인자는 진행성 간세포암종 환자에서 불량한 예후와 관련이 있다.^{10,11} 하지만 ORIENTAL trial에서도 여전히 소라페닙이 대조약에 비해 진행성 간세포암종 환자의 OS를 유의하게 연장시키고 DCR 상승의 효과를 갖고 있음이 확인되었다(표 1). 한편, 안전성과 관련하여 3/4등급의 심한 부작용은 SHARP trial에서는 설사 39%였으나 ORIENTAL trial에서는 HFSR 10.1%였다.

상기 두 임상연구에서는 Child-Pugh 등급 A인 대상성 환자들만을 등록하여 Child-Pugh 등급 B, C 환자에 있어 소라페닙의 임상적 효용성은 증명되지 못하였다. 그러나 비대상성 간경변증 환자를 포함하여 진행성 간세포암종에 대한 소라페닙의 효과를 조사한 임상연구의 결과를 살펴보면, 소라페닙은 용량에 따른 부작용의 빈도 차이는 있지만

Table 1. The comparisons of efficacy measures in SHARP trial and ORIENTAL trial

	SHARP trial ⁵		ORIENTAL trial	
	Sorafenib (n=299)	Placebo (n=303)	Sorafenib (n=150)	Placebo (n=76)
Median OS* (months)	10.7	7.9	6.5	4.2
Median TTP [†] (months)	5.5	2.8	2.8	1.4
Level of response (%)				
Complete response	0.0	0.0	0.0	0.0
Partial response	2.0	1.0	3.3	1.3
Stable disease	71.0	67.0	54.0	27.6
Disease control rate (%)	43.0	32.0	35.3	15.8

*OS, overall survival; [†]TTP, time to progression.

양호한 내약성과 안전성을 보였고, Child-Pugh 등급 A와 B 환자에서 임상적으로 유의한 약동학적 차이는 없었다.^{12,13} 하지만 이들 연구는 1, 2상 임상연구로서 소규모 환자를 대상으로 하였으므로 향후 추가적인 대규모 임상연구가 필요하다. 또한, 만성 B형간염의 빈도는 SHARP trial의 경우 12.0%였으나 ORIENTAL trial의 경우 73.0%로 높았으며, 만성 C형간염의 빈도는 각각 30%, 8.4%로 후자에서 더 낮았다. 만성 B형간염이 있는 간세포암종 환자에서 기존 항암화학요법 시 B형간염바이러스에 대한 예방적 항바이러스요법은 예후를 좋게 하므로,^{14,15} 표적치료에서도 예방적 항바이러스요법에 대한 역할이 검증되어야 할 것이다. 그리고 ORIENTAL trial에서도 소라페닙의 효과를 미리 알아볼 수 있는 생물학적 예측자(biomarker)나 임상소견을 제시하지는 못하였다. 통상적인 RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) 기준으로는 소라페닙의 종양반응을 평가하기 어렵기 때문에 변형된 RECIST 기준이 제안되고 있다.¹⁶

요약하면, 아시아-태평양 지역의 간장애가 없는 진행성 간세포암종 환자를 대상으로 시행된 대규모 3상 임상연구에서 소라페닙은 종양의 원인이나 인종에 상관없이 양호한 내약성, 안전성 및 항종양 효과를 보였다. 그러나 비용-효과면에서는 소라페닙 단독치료는 다소 미흡하다고 판단되므로 향후 다른 항암제와의 병합/연속요법 혹은 다른 치료에 부가하여 치료 효과를 개선하기 위한 임상연구가 필요하다고 생각한다.

색인단어: 간세포암종, 타이로신 키나제 저해제, 소라페닙

참고문헌

1. GLOBOCAN 2002 database. Available at <http://www-dep.iarc.fr/>
2. Wilhelm S, Chien DS. BAY 43-9006: preclinical data. *Curr Pharm Des* 2002;8:2255-2257.
3. Hotte SJ, Hirte HW. BAY 43-9006: early clinical data in patients with advanced solid malignancies. *Curr Pharm*

- Des 2002;8:2249-2253.
4. Huynh H, Nguyen TT, Chow KH, Tan PH, Soo KC, Tran E. Over-expression of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) kinase (MEK)-MAPK in hepatocellular carcinoma: its role in tumor progression and apoptosis. *BMC Gastroenterol* 2003;3:19.
5. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
6. Primary malignant of tumors of the liver. In: Okuda K, Mitchell DG, Itai Y, Ariyama J, eds. *Hepatobiliary Diseases: Pathophysiology and Imaging*. London: Blackwell Science, 2001:343-389.
7. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430.
8. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519-524.
9. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
10. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62-67.
11. Cantarini MC, Trevisani F, Morselli-Labate AM, Rapaccini G, Farinati F, Del Poggio P, et al. Effect of the etiology of viral cirrhosis on the survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2006;101:91-98.
12. Furuse J, Ishii H, Nakachi K, Suzuki E, Shimizu S, Nakajima K. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008;99:159-165.
13. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, De Greve J, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293-4300.
14. Hiraoka A, Michitaka K, Kumagi T, Kurose K, Uehara T, Hirooka M, et al. Efficacy of lamivudine therapy for decompensated liver cirrhosis due to hepatitis B virus with or without hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2005;13:1159-1163.
15. Kuzuya T, Katano Y, Kumada T, Toyoda H, Nakano I, Hirooka Y, et al. Efficacy of antiviral therapy with lamivudine after initial treatment for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1929-1935.
16. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698-711.