간외 전이를 동반한 진행성 간세포암에서 자가유래 자연살해세포와 면역관문 억제제 병합치료 1예

우아라¹ · 김은주¹ · 신선영^{1,2} · 전홍재^{1,3} · 박하나^{1,2} · 전영은^{1,2} · 이윤빈^{1,2} · 황성규^{1,2} · 임규성^{1,2} · 이주호^{1,2}

차의과학대학교 분당차병원 ¹내과, ²간내과, ³종양내과

A Case of Management for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Extrahepatic Metastasis by Autologous Natural Killer Cells Combined with Immune Checkpoint Inhibitor

Ara Woo¹, Eun Ju Kim¹, Sun Young Shin^{1,2}, Hong Jae Jeon^{1,3}, Hana Park^{1,2}, Young Eun Chon^{1,2}, Yun Bin Lee^{1,2}, Seong Gyu Hwang^{1,2}, Kyu Sung Rim^{1,2}, Joo Ho Lee^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, ²Division of Hepatology and ³Division of Oncology, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

Hepatocellular carcinoma (HCC) has extremely poor prognosis. Immunotherapy has emerged as a new treatment for a number of cancers. Adoptive immunotherapy is one of the important cancer immunotherapy, which relies on the various lymphocytes including cytotoxic T lymphocytes, natural killer (NK) and cytokine induced killer cells. Also, there has been advance in techniques of NK cell activation to more effectively kill the cancer cells. Of note, recently the blocking antibodies targeting programmed cell death protein 1 (PD-1) have shown promising results in diverse cancers including HCC. We report our recent experience of a patient accompanying advanced HCC with extrahepatic metastases. Disease progression had occurred after sorafenib administration, while the patient showed local tumor control and tumor marker decrease by NK cell immunotherapy combined with PD-1 inhibitor therapy. Though, there was no definite survival advantage due to impaired liver function, which might be caused by treatment related toxicities as well as cancer progression. (*J Liver Cancer* 2018;18:67-74)

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Immunotherapy; Natural killer cells; Programmed cell death 1 protein

Received Oct. 21, 2017

Revised Dec. 8, 2017

Accepted Dec. 10, 2017

서 론

간암은 세계적으로 그 발생률이나 사망률이 높은 암종

중 하나로, 국내에서 암 발생빈도 5위, 암 사망률 2위의 악성 종양이다.^{1,2} 진행성 간암이란 일반적으로 문맥 침윤, 원격 전이, 혹은 림프절 전이가 존재하는 경우를 의미하며 진단 당시에 대부분 간경화증 동반, 잦은 재발, 그리고 다발성 발생 등의 이유로 완치를 기대하기 어려운 경우가 많다. 대표적인 간암의 병기 체계인 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 가이드라인에서는 원격전이나 림프절 전이가 있어서 경동맥화학색전술을 시행할 수 없는 C병기에서 Sorafenib을 일차 치료로 권고하고 있지만 그 결과가 만족스럽지 못한 실정이다.³ 최근에는 이러한 간암의 새로운 치

Corresponding author : Joo Ho Lee

Division of Hepatology, Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 13496, Korea
Tel. +82-31-780-1811, Fax. +82-31-780-1812
E-mail: ljh0505@cha.ac.kr
<http://orcid.org/0000-0002-2448-0163>

료법으로 다양한 면역치료가 소개되어 주목을 받고 있다.^{4,5}

종양세포 주위의 미세환경 내에는 조절 T 세포(regulatory T lymphocyte), 암 연관 대식세포, 그리고 골수유래 면역 억제 세포(myeloid derived suppressor cell) 등이 다수 존재함으로써 면역세포에 의한 종양 제거를 어렵게 한다.^{5,6} 또한 세포독성 T 세포(cytotoxic T lymphocyte)의 자멸사 및 항원 제시 세포의 종양항원 표현 기능의 저하와 같은 항암 면역 감시 기능의 이상은 암의 전이 및 암 치료 후 재발의 원인이 된다.⁶ 이와 같이 저하된 면역체계의 항암 면역기능을 다시 강화하여 암세포를 제거하고 종양의 성장을 억제하고자 하는 것이 항암 면역치료이다.^{6,7}

현재 가장 활발하게 연구가 진행되고 있는 면역항암제는 면역관문 억제제(immune checkpoint inhibitor)로 간암의 치료법으로도 국내외에서 임상연구가 진행 중이다. 면역관문 치료제의 타깃 중 하나인 programmed death protein-1 (PD-1)은 활성화된 T 림프구에 발현되어 있어 종양세포나 항원제시세포에 존재하는 상응 리간드인 PD-L1과 결합하면 T 림프구는 anergy 상태에 빠지거나 죽게 되어 항종양 면역반응은 둔화되고 종양의 성장은 촉진된다.⁸ 최근 이 PD-1 수용체에 대한 단클론항체인 nivolumab과 pembrolizumab 이 진행성 간암환자를 대상으로 sorafenib 또는 보조적 치료와 비교하는 제2상 및 3상 임상연구가 진행 중에 있다.⁹ 근래에는 국내에서 항CD3항체 및 interleukin (IL)-2와 같은 사이토카인을 처리하여 활성화된 자가유래 세포독성 T, 자연 살해(natural killer, NK) 세포 및 CD3+CD56+ 사이토카인 유래 살해(cytokine-induced killer, CIK) 세포를 사용하여 초기 간암 환자에서 근치적 치료 후 보조치료(adjunct therapy)로서 면역세포 치료를 시행한 결과, 무재발 생존율의 향상뿐만 아니라 전체 생존기간의 연장이 보고되어 간암에서 면역 보조치료의 가능성이 주목을 받았다.⁴

저자들은 경동맥화학색전술 등 국소치료 이후에 발생한 간 외 전이를 동반한 진행성 간암 환자에서 자가유래 활성화 NK 면역세포 치료와 PD-1 억제제 투여를 병행하여 비록 짧은 기간이나마 국소적인 종양반응과 더불어 혈청 종양 표지자의 감소를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

1. 임상소견

고혈압으로 약물 복용 중이며, 만성 B형간염으로 항바이

러스 치료 중인 65세 남자 환자가 타 병원에서 간암 치료 중 위약감과 식욕부진 등의 이유로 기존 치료를 중단한 채로 상담을 위해 본원에 내원하였다. 만성 B형간염에 의한 간경화증 동반 환자로 내원 7년 전부터 엔테카비어 0.5 mg 복용을 시작하여 유지 중이었다. 환자는 내원 4년 전 최초 간암 진단 후 경동맥화학색전술, 경피적에탄올주입술, 고주파열 치료술(radiofrequency ablation, RFA) 등의 국소치료를 시행받았으며 이후 안정 질환 상태로 지냈다. 첫 간암 진단으로부터 3년 6개월 후 간 내 재발 소견이 발견되어, 본원 내원 전 타 병원에서 sorafenib을 처방 받았다.

환자는 체중 61 kg, 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 57회/분, 체온은 섭씨 36.1°C로 안정되어 있었다. 시행한 신체검진에서 복부팽만이 있었으나 간초음파 검사상 복수를 시사하는 소견은 관찰되지 않았다. 시행한 일반 혈액검사에서 백혈구는 6,200/μL, 혈색소는 14.3 g/dL, 헤마토크리트 42.3%, 혈소판은 180,000/μL, 혈청 생화학검사에서 total bilirubin 0.89 mg/dL, aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) 54/45 IU/L, 총 단백 6.5 g/dL, 알부민 3.8 g/dL, 프로트롬빈 시간은 13.6초(74%)였으며, alkaline phosphatase 29 IU/L, gamma-glutamyl transpeptidase 88 IU/L였다. 종양표지자 검사에서 알파태아단백(alpha-fetoprotein, AFP) 278 ng/mL, Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II 586 mAU/mL였다. 바이러스 간염 표지자 검사상 HBsAg (+), anti-HBs (-), HBeAg (+), anti-HBe (-), Hepatitis B virus (HBV) DNA titer 38 IU/mL, Anti-hepatitis C virus (HCV) antibody (-)였다.

2. 영상소견

환자는 타 병원에서 총 8회의 경동맥화학색전술, 2회의 경피적에탄올주입술, 그리고 추가 1회의 RFA 시술을 받은 후 간암의 비진행 상태로 지내오다 본원에 내원하기 4개월 전에 시행한 복부 전산화단층촬영에서 간 내 재발 병변이 관찰되었다(Fig. 1). 이후 환자는 sorafenib 800 mg/day 복용을 시작하였으나 정도의 수족중후군(hand foot skin reaction)을 포함한 간헐적인 설사, 피로, 식욕부진 및 전신쇠약감 등이 지속되었고 용량 감량 이후에도 상기 증세가 악화되어 sorafenib 복용 시작 2개월 만에 투여를 중단하게 되었다. 내원 직전 타 병원에서 시행한 간 자기공명 촬영에서 간 분절 4번, 6번 및 8번 구역에 20분 지연영상에서 저신호강도를 보이는 재발성 간암 종괴가 다수 관찰되었으며, 복막

내 전이를 시사하는 소견도 함께 관찰되었다(Fig. 2). 동일한 간 자기공명 영상에서 우측 간문맥의 2nd order branch 원위부에 경미한 혈관 침범 소견이 의심되었으나, 이후 본원에서 시행한 복부 전산화 단층 촬영에서는 뚜렷한 혈관 침범의 증거는 관찰되지 않았다. 본원 내원 전 타 병원에서 경동맥화학색전술 등의 국소 치료를 고려하였으나, 이전 8회의 경동맥화학색전술로 인해 간암의 영양 동맥을 찾기 어렵고, RFA 또한 재발 병변이 횡격막 바로 아래에 위치하고 있어 불가능한 상태였다.

3. 진단 및 치료경과

임상 및 영상소견에 의해 B형간염 간경변 Child-Pugh A 등급, 간세포암종(modified International Union Against

Cancer [mUICC] stage IVB, BCLC stage C)으로 진단하였다. Sorafenib 복용을 중단한 상태에서 간암 병변의 진행이 관찰되었으나, 환자는 더 이상의 추가적인 세포 독성 항암 요법제 투여를 거부하였다. 이에 환자와 가족의 동의하에 본원에서 임상연구로 진행 중인 NK 세포를 근간으로 한 자가유래 활성화 면역세포(autologous activated natural killer cell, AKC) 치료를 시행하기로 하였다. 환자의 혈액으로부터 말초혈액단핵세포를 분리 후 IL-2, IL-15, 인터페론감마 및 Anti-NKp46 항체를 처리하여 2주간 배양한 후에 1회 주사량에 해당되는 $2-6 \times 10^9$ cell/100 mL AKC 세포를 수확하여 첫 번째 AKC 면역세포 치료를 시행하였다. 치료 시행 1개월 뒤 추적 시행한 복부 전산화단층촬영 영상에서 복강 내 전이의 진행 양상이 일부 관찰되었고(Fig. 3), 본 의료진은 해당 AKC 면역세포 치료의 지속이 진행성 간암의 억제 가능

Figure 1. Abdominal CT images after TACE and radiofrequency ablation. (A) Post-TACE necrotic change at S8 of liver with adjacent tumoral enhancement on S4 and S8 of liver. (B) Several hypovascular lesions (<2 cm) on S4, S6 and S7 of liver, probable premalignant lesions. CT, computed tomography; TACE, transarterial chemoembolization.

Figure 2. Liver MRI images after sorafenib discontinuation. MRI image on hepatobiliary phase showed about 1.6 cm defective lesion (arrow) at S4 of liver (A) and 0.9 cm defective lesion at S8 of liver (B), probable viable tumors, with small to tiny enhancing lesions at right perihepatic area, probable seeding lesions. MRI, magnetic resonance imaging.

Figure 3. Abdominal CT images during cellular immunotherapy. (A) Diffuse and irregular peritoneal thickenings and multifocal small to tiny seeding lesions in abdominal omentum, probable progression of peritoneal carcinomatosis. (B) Small hypervascular hepatocellular carcinoma lesion on S8 of liver, still noted. CT, computed tomography.

성이 낮음을 설명하였다. 이에 환자와 가족들이 면역관문 억제제 중 하나인 PD-1 단클론항체인 pembrolizumab을 외부 병원에서 투여 받기로 결정하였고, 외부 병원에서 pembrolizumab을 투여하면서 본원의 AKC 면역세포 치료를 병행해서 지속 투여 받기를 원하였다. 이에 본 의료진은 환자의 간기능이 Child-Pugh A 등급에 해당하고, 환자의 전신상태가 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 등급 1로 비교적 양호하였으므로 PD-1 억제제와 NK 세포 치료를 함께 병행하면서 약물 부작용 및 치료 반응을 면밀히 지켜 보기로 결정하였다.

환자는 3주 간격으로 pembrolizumab (200 mg, 정맥 투약, 고정 용량)을 총 3회 투여 받았으며, 이에 병행하여 총 3회의 자가유래 AKC 면역세포 치료를 시행 받았다. 치료 시작 2개월 뒤 시행한 복부 전산화단층촬영 추적검사서 복막전이를 포함한 간 내 전이 병소가 더 이상 진행하지 않고 다소간 감소한 양상이 관찰되었고(Fig. 4), 동시에 혈청 AFP 수치

도 함께 감소하는 양상을 보여주었다(Fig. 5). 하지만 치료 시작 4개월 뒤부터 혈청 크레아티닌 수치가 점진적으로 상승하면서 신기능 저하가 동반되었고(Fig. 6), 더 이상의 PD-1 억제제 투여가 불가능하여 함께 병행한 AKC 면역세포 치료도 중단하기로 결정하였다. 이후 시행한 혈액 검사에서 다시 혈청 AFP 수치의 다소간 증가가 관찰되었고(Fig. 5), 환자는 신기능 저하 및 간암에 대한 보존적 치료만 시행받다가 치료 시작 6개월 뒤 간기능 부전과 이에 따른 간신증후군의 합병으로 사망하였다.

고찰

간은 면역 장기의 하나로 알려져 있기에, 최근 소개되고 있는 면역치료가 간암 치료의 새로운 대안으로 떠오르고 있다. 이에 기존의 간암 치료법에 병합 또는 면역치료 단독으로 치료하여 기존 치료에 비해 향상된 치료 효과를 본 경

Figure 4. Abdominal CT images after cellular immunotherapy combined with PD-1 inhibitor. (A) No interval changes of omental smudges and peritoneal carcinomatosis. (B) Somewhat decreased size of small hepatocellular carcinoma lesion on S8 of liver. CT, computed tomography; PD-1, programmed death protein-1.

Figure 5. The schedule of NK cell immunotherapy combined with PD-1 inhibitor administration. The serum AFP level decreased after PD-1 inhibitor combination therapy. NK, natural killer; PD-1, programmed death protein-1; AFP, alpha-fetoprotein; PBMC, peripheral blood mononuclear cell; wk, week(s); Feb, February; Mar, March; Apr, April.

Figure 6. Serial laboratory data of serum creatinine during treatment. NK, natural killer; PD-1, programmed death protein-1.

우가 보고되고 있다.^{4,10} 기존의 수술적 치료 및 전신 항암치료 또는 국소치료의 효과를 극대화하려는 간암의 면역치료 임상연구 분야는 그 작용 기전에 따라 크게 4가지로 구분해 볼 수 있다: 1) 양자 세포 면역치료(adoptive cellular immunotherapy), 2) 암 치료 백신(therapeutic vaccine), 3) 면역관문 차단(immune checkpoint blockade), 그리고 4) 다른 치료와 병합요법(combination immunotherapy)이다.¹⁰

대표적인 세포 면역요법 중 하나인 양자 면역세포(adoptive immune cell) 치료는 환자 본인의 말초혈액 림프구를 분리하여 활성화된 세포독성 T 세포, NK 및 CD3+CD56+ CIK 세포 등의 면역세포를 good manufacturing practice (GMP) 내에서 선택적으로 배양 증식시킨 후 충분한 양의 면역세포를 다시 주입하여 항암 효과를 높이는 일종의 수동적 면역치료(passive immunotherapy) 법이다.

Takayama 등¹¹은 근치적 수술을 시행 받은 간암 환자의 말초 혈액으로부터 단핵구를 분리하여 IL-2, 항CD3 항체를 이용하여 2주간 체외 배양한 후 환자에게 주입하는 양자 면역세포치료의 효과를 분석했을 때, 대조군에 비해 무재발 생존율 및 질병 특이 생존율이 유의하게 향상됨을 보고하였다. 국내 연구진의 CIK 세포를 이용한 면역세포치료의 효과를 평가한 무작위 배정 비교대조군 임상시험 결과에서도, 초기 간암의 근치적 치료를 시행 받은 환자에서 보조치료로서 CIK 면역세포 치료제가 간암의 재발 위험도를 낮출 뿐 아니라 생존기간까지 연장시키는 것으로 확인되었다.⁴ 그러나 현재까지는 이러한 양자 면역세포치료의 효과는 초기 간암 환자에서 보조요법으로 시행하는 경우에 국한되어 있어 진행성 간암 환자에 단독으로 적용하기에는 무리가 있다. 본 증례에서도 NK 세포를 근간으로 한 CIK 면역세포 치료 단독으로는 간암의 진행을 억제하지 못하였고, PD-1 억제제와 병합치료를 시작하면서 일시적인 종양 반응 및

AFP 감소가 관찰되었다. 한편 PD-1 억제제의 투여 이후에 NK 세포가 주입되면서 그 이후 AFP 감소가 나타난 점을 고려할 때, PD-1 억제제에 의해 면역세포 치료의 면역 활성이 더욱 증폭되면서 종양 살상 효과가 배가된 것으로 판단하였다. 이와 같이 최근의 면역학적 치료는 과거와 같이 단순히 직접적인 면역세포를 주입하기보다는 병합치료 등을 통해 종양 주위의 면역학적 반응을 유도하고 이를 활용한 면역치료가 활발하게 시도되고 있다.⁹ Cui 등¹²도 면역세포 치료에 앞서 RFA 시술을 선행 후, 자가유래 NK 및 CIK 면역세포 치료를 병합하여 간암 환자의 무재발 생존율 향상을 보고한 바 있다. RFA의 경우 고온으로 종양 세포의 손상을 유발하여 다수의 종양관련 항원(tumor associated antigen, TAA)이 항원 제시 세포에 노출되면서 항종양 면역세포의 활성화를 유도하게 된다.¹⁰

CIK 세포와 함께 면역세포 치료제로 최근 각광을 받는 세포가 CD3-CD56+ NK 세포이다. NK 세포는 직접적으로 암 세포의 발생, 증식, 전이를 억제할 뿐만 아니라 암의 재발에 중요한 암 줄기세포(cancer stem cell)를 효과적으로 제거할 수 있어 항암면역치료제 개발 측면에서 많은 장점을 가지고 있다.¹³ NK 세포는 표면에 존재하는 다양한 면역수용체를 통해 암세포와 정상세포를 구분할 수 있으며, 케모카인(chemokine) 수용체를 가지고 있어 종양세포가 존재하는 부위로 이동하여 granzyme B, perforin 그리고 인터페론감마를 강력하게 분비하여 종양세포를 제거한다. 간암을 포함한 다양한 암환자에서 NK 세포의 수나 항암 활성에 결함이 발견되어, 이러한 NK 세포의 기능 이상이 다양한 암 발생기전과 밀접한 관련을 가진다고 알려져 있다.^{10,13} 아울러 NK 세포는 거의 부작용을 유발하지 않고, 해당되는 암세포만을 선택적으로 사멸시키는 기전을 가지고 있어서 매우 안전한 형태의 면역세포 치료제이다. 최근 여러 임상연구에

서 혈연관계가 없는 건강 공여자에서 분리한 NK 세포를 환자에게 도입했을 때 T 세포 등의 다른 면역세포와 달리 면역억제 반응이 극히 적어 세포치료제로서 안정성이 확립되고 있다.¹³ 간암 환자의 말초혈액 및 종양 조직 내의 NK 세포 수가 많을수록 환자의 장기 생존율이 높아진다는 보고와 함께, 진행성 간암 환자에서는 NK 세포 활성화의 저하가 보고된 바 있다.¹⁰ 국내에서 개발된 정상인의 말초혈액에서 분리한 타가 NK 세포 치료제인 'MG4101'은 재발의 위험 요소가 높은 간암 환자에서 수술적 간암 절제 후 보조치료로서 안전성을 확인하는 1상 임상연구(NCT02008929)를 성공적으로 종료하고, 현재 수술이 불가능한 간암 환자를 대상으로 경동맥화학색전술 후 병용 투여하는 2상 임상연구(NCT02854839)를 활발히 진행하고 있다.

PD-1/PD-L1 및 세포 독성 T 림프구 연관 항원-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)는 가장 잘 알려진 면역억제성 면역관문 조절단백으로서 종양의 대표적인 면역회피 기전이다. 간암에서도 종양세포 주위의 면역억제성 미세환경을 극복하고 면역세포의 활성을 유도하여 암세포를 제거하는 면역관문 차단제가 주목을 받고 있다.⁹ PD-L1은 종양세포의 세포 표면 및 세포질 내에 분포하며, 간암에서 PD-L1의 발현은 약 45-100%에서 나타나고 주로 Kupffer 세포나 종양유래 대식세포 등 간암의 미세환경에서 발현된다. 간암 환자에서 간암의 수술적 절제 이후에 종양 조직 내의 PD-1 및 PD-L1 발현이 높을수록 간암의 재발률이 높고, 무재발 생존율이 저하됨을 보고하였다.^{14,15} 간암에서 가장 먼저 진행된 면역관문 차단제의 임상연구는 CTLA-4 억제제 중 하나인 tremelimumab으로, Sangro 등¹⁶은 17명의 만성 C형간염 간암 환자를 대상으로 한 연구를 통해 17.6%의 객관적 치료반응률(objective response rate, ORR)과 76.4%의 질환조절률(disease control rate, DCR)을 보고하였으며 질환의 진행까지의 중간값은 6.5개월로 우수한 결과를 보여주었다.

PD-1 단클론항체인 nivolumab과 pembrolizumab에 대한 연구가 간암에서도 활발히 진행되어 그 결과들이 발표되고 있다. Nivolumab은 47명의 간암 환자 대상 용량증량 임상시험인 CheckMate-040 연구의 중간분석결과에서 ORR은 15%였으며 DCR은 58%로 보고되었다.¹⁷ 동일한 연구로 함께 진행된 nivolumab 고정용량(3 mg/kg) 투여군의 연구에서도 20%의 ORR과 64%의 DCR를 보여주고 있다.¹⁷ 이런 치료반응은 PD-L1의 발현 여부에 따라서는 의미있는 차이가 없는 것으로 확인되었다. Nivolumab 용량증량 연구의 9개월 및 12개월 생존율은 각각 66%와 62%였고, 고정용

량 연구의 6개월 생존율과 9개월 생존율은 각각 83%와 74%였다.⁹ 치료와 관련된 grade 3/4의 이상반응은 25%에서 나타났으며, 치료와 관련된 이상반응으로 발진(23%) 외에 AST 증가(21%), ALT 증가(15%), lipase 증가(21%) 등이 있었으나, 가장 염려가 되었던 자가 면역관련 이상반응(immune-related adverse effect)이나 심각한 간부전은 보이지 않았다. 이상반응의 발생 빈도는 간암에 대한 CTLA-4 억제제 연구보다는 낮은 빈도를 보였다.⁹

면역관문 차단제는 비특이적인 면역 활성화로 인해 기존의 항암화학 요법과는 다른 면역관련 이상반응이나 자가 면역관련 이상반응을 유발할 수 있다는 문제점도 가지고 있다. 특히 임상적으로 문제가 되는 이상반응은 설사, 장염 등의 소화기계 이상반응으로, 설사의 경우 치료와 연관된 사망으로 이어진 경우도 보고되어 있어 주의가 필요하다. 면역치료 시 발생하는 이상반응에 대해서는 면역치료를 일시적으로 보류하거나, 심한 경우 부신피질스테로이드(corticosteroid)를 주 치료로 사용할 수 있다.⁸ 이런 경우 HBV나 HCV 등 간염바이러스에 영향을 미칠 수 있어서, 기저 간경화증을 동반하고 있는 간암 환자들에서는 면밀한 관찰이 필요하며 HBV에 대해서는 예방적 항바이러스제 치료가 필요하다.¹⁸ 본 증례의 환자는 이전 3종류 이상의 국소치료 및 sorafenib 사용에도 진행한 진행성 간암 환자로 상기 언급한 두 가지 방법의 면역치료를 병합하여 치료하였다. 환자는 면역병합 치료 중 신기능 저하로 인해 항암치료를 중단하였고, 이후 보존적 치료 중 사망하였다. 이러한 신기능의 저하는 기저 간 기능의 저하가 선행 요인으로 작용하여 간신증후군으로 진행한 것으로 생각하였다. PD-1 억제제 투여를 중단한 이후 AFP 수치의 상승이 다소 있었으나 치료 전 기저치에 비해 낮았던 점을 감안하면(Fig. 5), 환자의 간기능 저하는 종양의 일부 진행과 더불어 면역치료 약제에 의한 가능성을 배제할 수 없을 것으로 보인다. 최근 이러한 면역관문 차단제의 간암 관련 임상연구가 활발히 진행되면서, 표적치료제나 기타 간암의 국소치료 또는 다른 면역치료제와의 병합요법에 대한 전임상 및 임상연구가 시도되고 있으나, 아직까지 병합치료와 관련된 치료관련 이상반응의 문제는 여전히 해결되어야 하는 과제이다.⁹

Cui 등¹²의 연구에서와 같이 간암에서 RFA나 방사선 치료 등의 사전 치료를 병행할 경우, 암세포의 염증성 손상을 유발하여 TAA가 간세포 밖으로 유출되면서 항원제시 세포에 의한 자가면역 및 획득면역의 활성화가 유도되고, 종양 주위로 유효한 항암 면역세포의 침윤이 더욱 증가하게 된다. 이

러한 항종양 세포독성 T 세포의 활성을 유도하고, 종양 미세환경 내에 유효 살상세포의 수를 증가시키기 위한 또 하나의 방법으로 CTLA-4 억제제를 투여하면서 동시에 PD-1 억제제를 병합투여하는 I/II상 임상연구가 간암 환자를 대상으로 진행되고 있다.⁹ 이와 같은 면역 병합치료가 성공적인 효과를 나타내기 위해서는 병용하는 치료에 의해서 종양의 면역원성이 증가되고, 이로 인해 종양 미세환경 내에서 면역 억제성 신호를 극복할 수 있는 동시자극 면역관문 단백질과 같은 면역 활성화 유발인자의 발현이 필수조건이다.¹⁰ 다양한 임상연구를 통해 이러한 항종양 면역 활성화 유도에 가장 효과적인 병합치료 약제와 병합투여 방법을 찾고, 동시에 항암 면역치료 반응을 미리 예측할 수 있는 생체표지자의 개발도 필요할 것이다. 현재 가능성 있는 치료반응 예측 생체표지자로 는 종양 내 종양침윤성 림프구의 수, 면역활성과 연관된 유전자 변화(mutanome analysis), T세포 수용체나 면역관련 사이토카인의 유전자 변화(immunome analysis) 등이 제시되고 있으며 이들의 조합을 통한 예측모델의 개발이 가능하리라 기대되지만, 추가적인 연구가 필요하겠다.⁹

현재 우리는 간암의 전신치료 및 다학제적 치료의 패러다임 전환기에 있으며, 이러한 면역치료가 새로운 간암 치료의 핵심적인 역할을 하게 되리라는 것에 대해 의심의 여지가 없다.⁹ 다른 많은 고형 암에서도 기존 치료법과 면역치료를 병행한 병합요법이 빠른 속도로 발전하고 있으며,^{6,18} 간암에서도 이러한 병합요법에 대한 초기 임상연구를 통해 면역치료 관련 이상반응, 적절한 용량과 투여 스케줄, 타 치료법과 병합요법 시 면역치료를 의한 일시적인 종양 증대 이후 종양반응의 치료평가 문제 등을 하나씩 해결해 나간다면 간암의 새로운 치료 전략을 발전시키는 데 큰 도움이 될 것으로 사료된다.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors contributed equally to this paper.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG); National Cancer Center, Korea (NCC). 2014 KLCSG-NCC Korea Practice Guideline for the man-

- agement of hepatocellular carcinoma. *Gut Liver* 2015;9:267-317.
2. Kim DY, Kim HJ, Jeong SE, Kim SG, Kim HJ, Sinn DH, et al. The Korean guideline for hepatocellular carcinoma surveillance. *J Korean Med Assoc* 2015;58:385-397.
3. Yim SY, Seo YS, Jung CH, Kim TH, Lee JM, Kim ES, et al. The management and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma: what has changed in 20 years? *Liver Int* 2016;36:445-453.
4. Lee JH, Lee JH, Lim YS, Yeon JE, Song TJ, Yu SJ, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015;148:1383-1391.e6.
5. Koh S, Shimasaki N, Suwanarusk R, Ho ZZ, Chia A, Banu N, et al. A practical approach to immunotherapy of hepatocellular carcinoma using T cells redirected against hepatitis B virus. *Mol Ther Nucleic Acids* 2013;2:e114.
6. Guo Y, Han W. Cytokine-induced killer (CIK) cells: from basic research to clinical translation. *Chin J Cancer* 2015;34:99-107.
7. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011;480:480-489.
8. Chung MK, Kim BY. Recent updates in cancer immunotherapy. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2015;58:449-455.
9. Kudo M. Immune checkpoint inhibition in hepatocellular carcinoma: basics and ongoing clinical trials. *Oncology* 2017;92 Suppl 1:50-62.
10. Liu D, Staveley-O'Carroll KF, Li G. Immune-based therapy clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Clin Cell Immunol* 2015;6. pii: 376. Epub 2015 Dec 10.
11. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:802-807.
12. Cui J, Wang N, Zhao H, Jin H, Wang G, Niu C, et al. Combination of radiofrequency ablation and sequential cellular immunotherapy improves progression-free survival for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2014;134:342-351.
13. Kim HS. Natural Killer Cell and Cancer Immunotherapy. *Hanyang Med Rev* 2013;33:59-64.
14. Gao Q, Wang XY, Qiu SJ, Yamato I, Sho M, Nakajima Y, et al. Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:971-979.
15. Shi F, Shi M, Zeng Z, Qi RZ, Liu ZW, Zhang JY, et al. PD-1 and PD-L1 upregulation promotes CD8(+) T-cell apoptosis and postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma patients. *Int J Cancer* 2011;128:887-896.
16. Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Iñarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013;59:81-88.
17. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, 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.

18. Gosalia AJ, Martin P, Jones PD. Advances and future directions in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2017;13:398-410.