

# 진행성 투명신세포암에서 1차치료의 최신 경향

강민용\*

성균관의대 삼성서울병원 비뇨의학과

\*Corresponding author: m79.kang@skku.edu

## 1. 서론

신장암의 90%는 신세포암(renal cell carcinoma, RCC)에 해당하며, 신세포암의 2021년 미국 내 발생률은 약 7만 6천명(남성 48000명, 여성 27000명)으로 남성암의 6위, 여성암의 8위 암에 해당한다 [1]. 국내의 경우, 2021년 신세포암 발생률은 약 6,200명(남성 4200명, 여성 1900명)으로 남성암의 9위, 여성암의 13위에 해당한다 [2]. 건강검진의 활성화 및 영상진단 기술의 발달로 무증상의 초기 진단이 대부분이나, 약 15-20%에서는 이미 전이가 발생한 상태에서 발견되고 있다 [3]. 최근 다양한 암종에서 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitors, ICIs)의 치료 효과가 입증되고 있으며, 전이신장암에서도 기존의 티로신 키나아제 억제제(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)를 중심으로 한 표적치료제 중심의 치료 패러다임이 크게 변화하고 있다 [4], [그림 1]. 특히, ICIs 병합 요법(ICIs + TKIs) 또는 ICIs와 TKIs 병합 요법이 1차 치료(first-line therapy)의 중심이 되고 있다. 본 장에서는 신세포암 중에서 75-85% 정도를 차지하는 투명신세포암(clear cell RCC, ccRCC)를 중심으로 전이 신장암에서의 최신 1차 치료 경향을 주요 3상 임상시험 결과 중, 현재 국내에서 급여 또는 허가를 받은 약제를 중심으로 살펴보고자 한다.

## 2. 본론

### 2.1. CheckMate 214 연구 [5]

ICIs 병합 요법의 pivotal trial인 CheckMate 214 연구는 이전에 치료받은 병력이 없는 1,096 명의 진행성 투명신세포암 환자를 대상으로 ipilimumab (human anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) monoclonal antibody; 예보이)과 nivolumab (human anti-programmed death 1 (PD-1) monoclonal antibody; 옵디보) 병합 요법(Ipi+Nivo, n=550)을 sunitinib 단독군 (n=546)과 비교한 무작위, 3상 임상시험이다. 공동 일차평가 변수(Co-primary endpoints)로 IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) 위험도 분류법 중, intermediate risk 및 poor risk 환자에서 약제에 대한 객관적 반응률(objective response rate), 무진행 생존(progression-free survival) 및 전체 생존(overall survival)으로 정의하였다. 추적 관찰 기간의 중위값 25.2 개월 동안, intermediate risk 및 poor risk 환자에서 18개월 전체 생존률은 ipi + nivo 군에서 75%로, sunitinib 군의 60%에 비해 15%가량 높았다. 전체 생존 중위값의



The Association of Korean Urologist  
3(2):53-57, 2022  
URL: www.urodigest.com

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 © 2022 by The Association of Korean Urologist. All Rights Reserved.

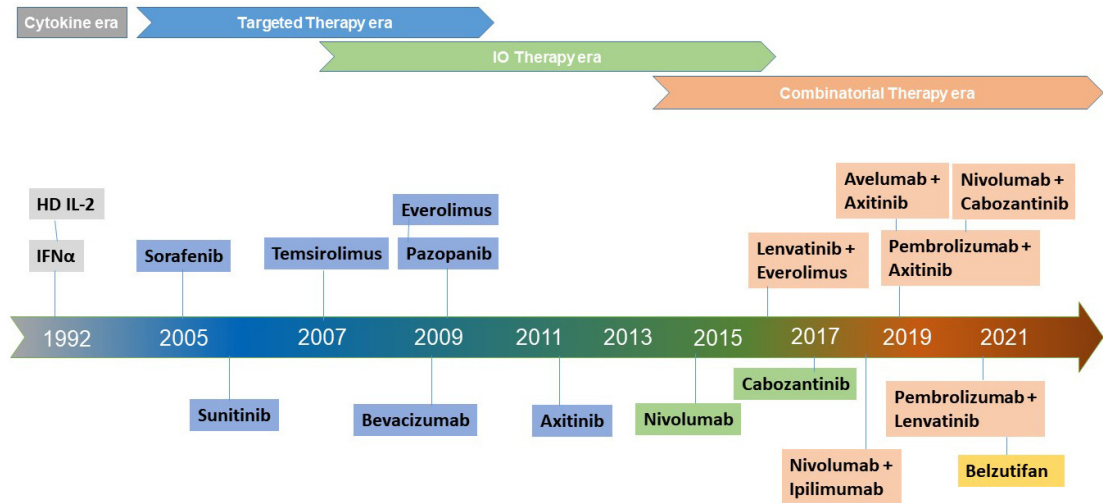


그림 1. 전이 신장암 1차 전신치료제의 패러다임 발전에 대한 모식도 [4]

경우에도, ipi + nivo 군이 sunitinib 군 대비 유의하게 길었으며(not reached (NR) vs. 26 개월), 객관적 반응을 또한 ipi + nivo 군에서 우수함이 입증되었다(42% vs. 27%). 특히, sunitinib 군에서의 완전 관해율(complete response rate)은 1%에 불과한 반면, ipi + nivo 군에서는 9%의 완전 관해율을 보여, 전이 신장암에서 10%대의 완치를 기대할 수 있다는 새로운 희망을 보여주었다. 다만, 무진행 생존 중위값은 ipi + nivo 군과 sunitinib 군에서 각각 11.6개월과 8.4개월이었으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 약제 부작용의 경우, 특히 3등급 이상의 중증 부작용이 sunitinib 군에서 63% 발생한 데 비해, ipi + nivo 군에서 46%로 보다 적게 발생하였는데, 혈중 리파제(lipase) 수치 상승(10%), 설사(4%), 피로감(4%) 순으로 흔하게 관찰되었다.

2021년 9월, 유럽종양내과학회(European Society of Medical Oncology)에서 CheckMate214 연구의 5년 추적 관찰 결과가 드디어 발표가 되었다 [6]. 공동 일차평가 변수에 해당하는 intermediate/poor risk 환자에서 5년 전체 생존률 및 무진행 생존률의 결과는 ipi + nivo 병합 군에서 각각 48% 및 30%로 sunitinib 군에서 각각 30% 및 14% 대비 우수한 생존향상 효과가 여전히 유효함이 입증되었다. 흥미로운 점은 무진행 생존률이 31%에 도달한 이후로는 60개월 이후에도 생존곡선이 plateau로 유지되는 장기 지속효과(durable response)의 특성을 보였다. Favorable risk 환자를 포함하는 치료의향분석(Intention to Treat, ITT)군에서도 5년 무진행 생존률의 경우 sunitinib 15% 대비 ipi + nivo 병합 군에서 30%로 향상된 경향성을 보였고, 전체 생존의 경우 약 18개월의 생존 기간 향상 및 28%의 사망 위험 감소 효과가 통계적으로 유의하게 관찰되었다.

국내에서도 비급여권이었던 ipi + nivo 병합 요법이 2021년 9월부터 급여로 전환되었으며, 급여대상은 CheckMate214 연구를 근거로 하므로, 투명신세포암이면서 IMDC intermediate/poor risk 그룹에 속하는 진행성 신세포암으로 정의된다. IMDC 위험도 분류법은 6가지 인자를 기준으로 평가를 하게 되는데, 진단에서부터 전신 치료(systemic therapy) 까지 기간이 1년 이내(1점), Karnofsky 수행도 80% 미만(또는 ECOG 수행도 2 이상, 1점), Hb 수치(12 g/dL 미만, 1점), 칼슘 수치(10.2 mg/dL 초과, 1점), 호중구 수치( $7.0 \times 10^3/L$  초과, 1점), 혈소판 수치(400,000 초과, 1점)의 총합에 따라 부여하여 판단한다. 위험 인자가 0개인 경우 favorable risk, 1-2개의 경우 intermediate risk, 3개 이상인 경우 poor risk로 정의한다. 투여방법은 ipilimumab 1 mg/kg + nivolumab 3 mg/kg 병합요법을 3주 간격 4 회 투여 후, nivolumab 3 mg/kg 단독요법으로 2주 간격 투여를 지속하게 된다. 1년간 급여가 보장되고, 임상과의 판단에 따른 소명을 할 경우 추가 1년 투여가 가능하다.

## 2.2. KEYNOTE 426 연구 [7]

ICIs와 TKIs 병합요법의 경우, 신생혈관 억제제(anti-angiogenic agents 또는 TKIs)가 수지상세포(dendritic cell)의 성숙을 통해 T 세포의 초회항원자극(priming) 및 활성화를 촉진시키는 작용과 함께, 종양 혈관을 정상화시킴으로써, T 세포의 종양 세포 내 침투를 증진시키고, 면역저하와 관련된 골수유래 면역억제세포(myeloid derived suppressor cells, MDSC) 및 조절 T 세포(Regulatory T cell, Treg)를 감소시키는 방향으로 종양미세환경을 변화시키는 기전을 통해 ICIs의 효능을 향상시키는 것으로 알려져 있다 [8-10]. 즉, 혈관내피세포성장인자 수용체 매개(VEGF-mediated) 면역저하 효과를 TKIs가 차단함으로써, ICIs 투여에 따른 T 세포 기능의 회복이 증폭되는 것이다. ICIs와 TKIs 병합요법의 pivotal trial 중 하나인 KEYNOTE-426은 이전에 치료받은 병력이 없는 861명의 진행성 투명신세포암 환자를 대상으로 pembrolizumab (humanized anti-PD-1 monoclonal antibody, 200 mg; 키트루다) 매 3주 간격 정맥 투여 및 axitinib (5 mg) 매일 2회 경구 투여 병합(pem + axi, n=432)을 sunitinib 단독군(n=429)과 비교한 무작위, 3상 임상시험이다. 공동 일차평가 변수는 치료의향분석군에서 전체 생존 및 무진행 생존으로 정의하였다. 주요 이차평가 변수(secondary endpoint)는 약제에 대한 객관적 반응률이었다. 추적관찰 기간의 중위값 12.8 개월 동안, pem+axi 군의 12개월 생존률이 sunitinib 군에 비해 유의하게 높았으며(89.9% vs. 78.3%; hazard ratio (HR)=0.53, 95% CI=0.38-0.74), 무진행 생존에서도 pem+axi 군이 sunitinib 대비 우수한 결과를 보였다(15.1 개월 vs. 11.1개월; HR=0.69, 95% CI=0.57-0.84). 특히, pem + axi의 효과는 IMDC 위험도 및 조직에서의 programmed death ligand 1 (PD-L1) 발현양에 관계없이 일관되게 관찰되었다. 3등급 이상의 중증 약제 관련 부작용이 pem+axi 군에서 75.8%, sunitinib 군에서 70.6%에서 발생하였는데, pem+axi 군에서 흔하게 관찰된 부작용은 고혈압(22%) 및 혈중 알라닌아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT) 수치 상승(13%) 이었다.

2021년 6월, 미국임상종양학회(American Society of Clinical Oncology)에서 KEYNOTE 426 연구의 42.8개월 장기 추적 관찰 결과가 발표가 되었다 [11]. Sunitinib 대비 pem + axi 군의 전체 생존 중위기간이 45.7 개월 대 40.1 개월로 4.6 개월의 유의한 생존 향상 및 27%의 사망위험률 감소 효과를 보였고(HR 0.73, 95% CI = 0.60 - 0.88), 무진행 생존의 중위값은 pem + axi 군 15.7 개월 대 sunitinib 군 11.1개월로 유의한 생존 기간 연장 및 32%의 위험률 감소 효과가 입증되었다(HR 0.68, 95% CI 0.58-0.80). 한편, 42개월 째의 전체 생존률의 경우, pem + axi 군 57.5% 대 sunitinib 48.5%, 무진행 생존률의 경우 pem + axi 군 25.1% 대 sunitinib 군 10.6%로 pem + axi 군에서 우수한 생존률 향상 효과가 여전히 유지되었다. 객관적 반응률은 pem + axi 60.4% 대 sunitinib 39.6%로 현저한 반응률 차이를 보였으며, 특히, 완전 관해율에서도 10.0% 대 3.5%로 pem + axi 군에서 우수한 효과가 확인되었다. 약제 부작용과 관련해서는 이전 보고에서와 다른 새로운 부작용은 나타나지 않았다. 이러한 결과를 바탕으로 pem + axi 요법은 2019년 9월 국내에서 허가되었으나, 아직은 비급여 처방만 가능한 상황이다.

## 2.3. CheckMate 9ER 연구 [12]

ICIs와 TKIs 병합요법의 또다른 pivotal trial 중 하나인 CheckMate 9ER 연구는 이전에 치료받은 병력이 없는 진행성 투명신세포암 환자를 대상으로 nivolumab (240 mg) 매 2주 간격 정맥 투여 및 cabozantinib (40 mg) 매일 1회 경구 투여 병합(nivo + cabo, n=323)을 sunitinib 단독군(n=328)과 비교한 무작위, 3상 임상시험이다. 일차평가변수는 무진행 생존으로 정의하였고, 이차평가변수는 전체 생존, 약제에 대한 객관적 반응률 및 안정성이었다. 추적관찰 기간의 중위값 18.1 개월 동안, nivo + cabo 군의 무진행 생존 중위값은 16.6 개월(95% CI, 12.5-24.9)이었던 데 반해, sunitinib 군에서는 8.3 개월(95% CI, 7.0 - 9.7)이었으며, nivo + cabo 군에서 49%의 위험도 감소 효과를 보였다(HR

for disease progression or death, 0.51). 한편, 12개월째 전체 생존률을 비교하였을 때, nivo + cabo 대 sunitinib 군이 각각 85.7% 대 75.6%로 전체 생존률에서도 nivo + cabo가 10% 정도의 우수한 효과를 보였다. 객관적 반응률의 경우, nivo + cabo 대 sunitinib 군이 각각 55.7% 대 27.1%로, 약 30%의 우수한 반응성을 보였으며, 특히 nivo + cabo 군에서는 8%의 완전 관해율을 보였으나, sunitinib 군에서는 4.6%에 불과하였다. 또한, nivo + cabo의 무진행 생존 및 전체 생존에 대한 효과는 IMDC 위험도, 조직에서의 PD-L1 발현양(양성 상태) 및 뼈전이 여부 등 다양한 하위 집단에 걸쳐 확인되었다는 점에서 nivo + cabo 병합 요법의 우수성이 입증되었다.

3등급 이상의 중증 부작용은 nivo + cabo 대 sunitinib 군에서 각각 75.3% 대 70.6%로 유사한 수준에서 관찰되었는데, nivo + cabo 군에서 가장 흔한 3등급 이상의 부작용은 고혈압(13%), 저나트륨혈증(9%), 수족 증후군(8%), 설사(7%) 및 혈중 리파제 수치 상승(6%)이었다. 이전 연구들과 마찬가지로, nivo + cabo 투여 군에서 sunitinib 대비 FCSI-19 로 측정 한 삶의 질(health-related quality of life)의 유의한 개선 효과를 보였다. Nivo + cabo 병합 요법은 2022년 3월 국내에서 허가되었으나, 아직 비급여 처방만 가능하다.

## 2.4. CLEAR 연구 [13]

ICIs와 TKIs 병합요법의 대표적인 pivotal trial 중 마지막으로 소개하고자 하는 연구는 Pembrolizumab 과 Lenvatinib (a multiple kinase inhibitor against the VEGFR1, VEGFR2 and VEGFR3 kinases) 병합요법에 대한 CLEAR 연구이다. CLEAR는 이전에 치료받은 병력이 없는 1,069명의 진행성 투명신세포암 환자를 대상으로 pembrolizumab (200 mg) 매 3주 간격 정맥 투여 및 lenvatinib (20 mg) 매일 1회 경구 투여 병합(pem + lenva, n=355), lenvatinib (18 mg) 및 everolimus (5 mg) 매일 1회 경구 투여 병합 요법(lenva + ever, n=357), sunitinib 단독 투여 군(n=357)을 각각 비교한 무작위, 3상 임상시험이다. 일차평가변수는 무진행 생존으로 정의하였고, pem + lenva군에서의 무진행 생존이 sunitinib 단독 투여 군에 비해 약 15개월 정도로 유의하게 향상되었으며(median, 23.9 vs. 9.2개월), 61%의 위험도 감소 효과를 보였다(HR for disease progression or death, 0.39). lenva + ever 그룹의 경우에도 sunitinib 대비 우수한 무진행 생존의 향상 효과를 보였다(median, 14.7 vs. 9.2 개월; HR, 0.65; 95% CI, 0.53 - 0.80). 다만, 전체 생존률의 경우에는 pem + lenva 그룹에서는 sunitinib 대비 유의한 향상 효과를 보였으나(HR for death, 0.66; 95% CI, 0.49 - 0.88), lenva + ever 그룹에서는 sunitinib과의 차이가 관찰되지 않았다(HR, 1.15; 95% CI, 0.88 - 1.50). 객관적 반응률은 pem + lenva (71.0%), lenva + ever (53.5%), sunitinib (36.1%) 순으로 높은 것으로 확인되었고, 특히 완전 관해율이 pem + lenva 그룹에서는 16.1%로 매우 높은 비율로 관찰되었으며, lenva + ever에서도 9.8%로 나타났으나, sunitinib 군에서는 4.2%에 불과하였다. 약물투여에 따른 3등급 이상의 중증 부작용은 pem + lenva 및 lenva + ever 그룹에서 각각 82.4% 및 83.1%로 sunitinib 군에서의 71.8%에 비해 다소 높은 것으로 나타났다. 특히, pem + lenva 그룹에서 가장 흔한 3등급 이상의 중증부작용은 고혈압(28%), 설사(10%), 체중 감소(8%) 및 단백뇨(8%) 순이었다. pem + lenva 병합 요법은 2022년 1월 국내에서 허가되었으나, 아직 비급여 처방만 가능하다.

## 3. 결론

이전에 치료받지 않은 진행성 투명신세포암에서의 1차 치료는 기존의 TKIs 요법에서 ICIs에 기반한 ICIs + TKIs (intermediate/poor risk) 또는 ICIs + TKIs (across all risk groups) 병합 요법으로 치료의 패러다임이 크게 변화하였다. 현재까지의 주요 pivotal trial의 결과를 요약해보면, ICIs + TKIs 병합요법의 장점은 전체 생존에서의 향상 효과, 가장 긴 추적 관찰 기간의 데이터(median OS=55.7 개월), 약제 반응성의 장기 지속효과, 12주 이후에는 nivolumab 단독

투여가 가능한 점 등이며, 단점은 높은 면역관련 부작용, ICIs + TKIs 제제 대비 다소 낮은 반응률(39%), 높은 내인성 약제 저항률(18%) 및 짧은 무진행 생존 기간(약 12개월)이다. ICIs + TKIs 병합요법의 장점은 전체 생존에서의 향상 효과, 높은 약제 반응률(55 ~ 71%), 낮은 내인성 약제 저항률, 긴 무진행 생존 기간(약 16 ~ 24개월) 및 낮은 면역관련 부작용 등이며, 단점은 장기간의 TKIs 사용에 따른 부작용, 비싼 약제 투여 가격 및 짧은 추적 관찰 기간에 따른 데이터의 미성숙 등이다. 아직까지 어떠한 약제 조합이 어떤 환자에서 더 적합한지에 대해서는 명확한 근거가 부족하며, 약제 반응을 치료 전에 정확히 예측할 수 있는 최적의 바이오마커 역시 부재한 상황으로, 향후 이에 대한 면밀한 연구가 필요하다.

## References

1. Siegel RL et al., Cancer Statistics, 2021
2. Jung KW et al., Prediction of Cancer Incidence and Mortality in Korea, Cancer Res Treat, 2021
3. Tran J et al., Clinical Review on the Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma, JCO Oncol Pract, 2022
4. Hutson T et al., The Current and Evolving Therapeutic Paradigm in the Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma, Kidney Cancer Journal, 2021
5. Motzer RJ et al., Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma, N Engl J Med, 2018
6. Motzer RJ et al., Conditional survival and 5-year follow-up in CheckMate 214: First-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC), Ann Oncol, 2021
7. Rini BI et al., Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma, N Engl J Med, 2019
8. Gabrilovich DI et al., Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells, Nat Med, 1996
9. Motz GT et al., Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors, Nat Med, 2014
10. Voron T et al., VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors, J Exp Med, 2015
11. Rini BI et al., Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426, J Clin Oncol, 2021
12. Choueiri TK et al., Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma, N Engl J Med, 2021
13. Motzer R et al., Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma, N Engl J Med, 2021