



고령 암환자에서의 nivolumab과 pembrolizumab의 유효성과 안전성 평가

김혜성^{1,2} · 정효근² · 심미경^{1,3*}

¹차의과학대학교 임상약학대학원, ²보훈공단 중앙보훈병원 약제실, ³차의과학대학교 약학대학
(2019년 8월 29일 접수 · 2020년 2월 24일 수정 · 2020년 2월 26일 승인)

Evaluation of Efficacy and Safety of Nivolumab and Pembrolizumab in Elderly Cancer Patients

Hye Sung Kim^{1,2}, HyoKeun Jeong², and Mi Kyong Shim^{1,3*}

¹Graduate School of Clinical Pharmacy, Cha University, Gyeonggi-do 11160, Republic of Korea

²Veterans' Health Service Medical Center, Seoul 05368, Republic of Korea

³College of Pharmacy, Cha University, Gyeonggi-do 11160, Republic of Korea

(Received August 29, 2019 · Revised February 24, 2020 · Accepted February 26, 2020)

ABSTRACT

Background: Nivolumab and pembrolizumab are antagonists of the programmed death–ligand 1 (PD–L1) receptor that function as immuno–oncological agents. This study aimed to evaluate the safety and efficacy of nivolumab and pembrolizumab in elderly patients in outpatient settings. **Methods:** The safety and efficacy of nivolumab and pembrolizumab were compared retrospectively among patients at the Veterans Health Service (VHS) Medical Center in Seoul, South Korea, from September 1, 2017 to August 25, 2018. **Results:** Eighty–seven patients were selected for the study. The median progression–free survival was 63 days for nivolumab (95% confidence interval (CI), [14 to 282]) vs. 243 days for pembrolizumab (95% CI, [22 to 348]) ($p=0.04$). The objective response rate (ORR) was 0% in the nivolumab group vs 5.6% in the pembrolizumab group ($p=0.310$). All the patients exhibited treatment–related adverse effects. More than 89% of the patients exhibited diseases of the gastrointestinal (GI) tract. Pneumonia, of grades three or higher, was the most common adverse effect, followed by weakness and anorexia. **Conclusions:** There was no statistically significant difference between the nivolumab group and the pembrolizumab group with respect to the ORR. The incidence and severity of the adverse effects in this study were higher than those of previous studies; however, these adverse effects are generally manageable in a real–world clinical setting. Further randomized controlled studies will be necessary to confirm these results in elderly patients.

KEYWORDS: Nivolumab, pembrolizumab, immune–oncology therapy, adverse events, elderly patients

암은 성장이 제어되지 않는 비정상세포들의 증식과 확산으로 인해 생기는 질병으로, 많은 환자들이 암으로 인해 사망한다.¹⁾ 국내 통계 자료에 의하면 2012년부터 2015년까지의 암 발생률은 소폭 감소하였으나, 65세 이상의 고령층에서는 암으로 인한 신규환자가 꾸준히 증가하고 있다고 한다.²⁾ 다양한 종류의 암의 치료법은 기원세포나 병기에 따라 다르지만, 현재까지 고전적인 수술을 비롯해 항암화학요법, 방사선요법, 호르몬치료, 조혈모세포 이식이나 이들의 병용요법을 시행하고 있으며 최근에는 정밀의료라는 개념이 도입되

어 유전자형에 따른 치료 및 면역항암요법이 개발 응용되고 있다. 이 중 면역항암요법(cancer immunotherapy)이란, 인체 내 면역체계를 이용하여 면역세포들로 하여금 암세포를 억제하는 새로운 개념의 항암 요법으로 이를 바탕으로 여러 면역 항암제들이 개발되고 있다. 이들 면역 항암제는 기존 항암제들의 문제점인 정상세포 손상이나 내성이 덜 발생하는 것처럼 보이지만, 면역과 관련된 특이 이상반응이 나타나는 것으로 보고가 되어 있다.³⁾

2018년 12월을 기준으로 국내에 허가된 면역항암제는 총

*Correspondence to: Mi Kyong Shim, College of Pharmacy, Cha University, Haeryong-ro 120, Pocheon-si, Gyeonggi-do 11160, Republic of Korea

Tel: +82-31-881-7172, Fax: +82-31-850-9316

E-mail: pharmsuni@cha.ac.kr

4개의 품목으로 임핀지[®], 옵디보[®], 키트루다[®], 티센트릭[®]이 여기에 속한다. 국내에서 시행된 후향적 연구에서 nivolumab의 치료 성과를 분석한 결과 비소세포폐암(non-small-cell lung cancer, NSCLC) 환자의 반응률은 CheckMate 017, CheckMate 057 연구 결과와 비슷한 것으로 나타났다.⁴⁾ 또한 진행성 위암과 위 식도 접합 암에 대한 nivolumab 투여군은 위약 투여 군보다 전체생존기간이 유의하게 증가하는 것으로 확인되었다.⁵⁾ Pembrolizumab의 경우, docetaxel과 비교 분석한 임상연구(KEYNOTE 010)에서 pembrolizumab 투여군의 전체생존기간이 더 길었으며 이익 대 위험 비율 면에서도 이익이 더 많은 것으로 분석되었다.⁶⁾ 그러나 고령의 노인 환자는 일반 환자와 달리 면역체계에 변화가 생기므로 면역항암제에 대한 반응도 다를 것으로 예상되며 다양한 기저질환을 가지고 있는 것이 면역항암제에 어떠한 영향을 미치는지 잘 알려져 있지 않으며 대부분의 연구가 폐암과 흑색종에 국한되어 있다.⁷⁾

따라서 본 연구를 통하여 고령 환자들에게서 nivolumab과 pembrolizumab의 신장암, 간암, 위암 등의 다양한 암 종에서의 효과와 이상반응을 평가하고 어떠한 요인들이 그 결과에 영향을 미치는지 분석하고자 한다.

연구 방법

환자선정

본 연구는 전자의무기록을 활용한 후향적 연구로 서울 중앙 보훈병원에서 시행되었다. 한국 보훈복지의료공단 중앙 보훈병원 의학연구심의위원회[Institutional Review Board (IRB), No. BOHUN 2018-09-009]로부터 승인을 받아 진행하였으며 연구의 속성상 동의서는 면제되었다. 연구대상은 만 60세 이상의 고령 환자들로 2017년 9월 1일부터 2018년도 8월 25일까지 전자의무기록상 중앙보훈병원에서 nivolumab과 pembrolizumab을 투여 받은 환자를 대상으로 하였다. 환자의 상태에 대한 객관적 평가기록이 없는 경우 본 연구에서 제외시켰다.

자료 수집

병원 내 전자의무기록을 토대로 환자의 성별, 나이, 몸무게, eastern cooperative oncology group (ECOG) performance status, 암종과 병기, programmed death-ligand 1 (PD-L1) 발현율(% , tumor cells) 등의 자료를 수집하였고 Microsoft office 365 excel을 사용하여 입력하고 관리하였다. 또한 환자의 전이유무와 그 부위, 변이 유전자 유무 및 그 종류, 이전 항암치료 횟수와 종류, 또한 방사선 요법의 기존 시행여부와 시행 횟수를 조사하였다. PD-L1 발현율을 측정하기 위해 nivolumab은 IHC 28-8 PharmDx과 VANTANA PD-L1 (SP263)을 이

용하였고, pembrolizumab은 IHC 22C3 PharmDx와 VANTANA PD-L1 (SP263)을 이용하였으며 본 연구는 위의 방법으로 측정된 발현율을 수집하였다. 환자 별 투약과 관련된 세부사항으로 이전 자가면역질환의 여부와 면역항암제를 쓰게 된 이유 및 nivolumab과 pembrolizumab의 투약력, 용량과 용법, 투약 간격, 총 투약 기간, 중단했다면 그 사유 등에 대하여 조사하였다. 환자의 혈액 검사 수치로는 eosinophil, neutrophil, white blood cell, hemoglobin, platelet, creatine, absolute neutrophil count (ANC), mean cell volume (MCV), mean cell hemoglobin (MCH), erythrocyte sedimentation rate (ESR), c-reactive protein (CRP), t-bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), calcium, thyroid stimulating hormone (TSH), Free T4, lactate dehydrogenase (LDH) 등을 조사하였다.

분석 방법

대상 환자의 유효성은 각 약제 별로 response evaluation criteria in solid tumors (RECIST); version 1.1을 기준으로 반응평가가 1회 이상 이루어진 환자를 대상으로 하였다. 처방의가 투약 후 매 4회 마다 종양크기를 평가하여 전자의무기록지에 기록한 임상증상 판단자료, 즉 complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), progressive disease (PD)을 수집하여 유효성 분석에 반영하였다. 이 중 CR과 PR을 합친 값을 객관적 반응률(objective response rate, ORR)로 정하고 투여 후 매 30일마다 객관적 반응률을 측정하여 그 값이 높을수록 더 유효하다고 평가하였다. 두 번째로 약제 별 이외에 연령 별, ECOG 수행능력 단계, 비소세포폐암과 그 외 고형암 환자로 나눈 군의 무진행 생존기간(progression-free survival, PFS)을 구하여 유효성을 분석하였다. 마찬가지로 PD-L1 발현율로 군을 나누어 군간 무진행 생존기간을 수집하여 하위분석을 시행하였다. Nivolumab과 pembrolizumab이 환자의 항암요법 중 몇 번째에 시행되었는가에 대해서도 조사하였다. 안전성 평가는 처방의가 환자의 매 회 투약시점마다 기록한 의무기록 자료를 이용하였으며, 이 때 면역항암제를 1회 이상 투약한 환자들을 대상으로 사망하거나 투약을 중단할 때까지의 혈액검사결과와 약물 이상반응을 위주로 분석하였다. 이상반응은 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver. 4.0에 따라 분석하였다.

통계분석

Nivolumab과 pembrolizumab의 환자군의 분포를 분석하기 위해 연속형 변수는 Student's t-test, 범주형 변수들은 Chi squared test, Fisher's exact test를 사용하였다. 환자들의 생존 결과를 분석하기 위해 Kaplan-Meier method를 사용했

으며 log-rank test를 이용해 약제 별, 소단위 그룹을 비교 분석하였다. 두 약제 별 반응을 변화는 Fisher's exact test를 사용하였으며 혈액검사지표의 비교는 Student's t-test을 통해 분석하였다. 환자의 생존에 영향을 줄 수 있는 요인을 분석하기 위해 Cox proportional hazard model을 사용하였다. 통계 프로그램은 IBM SPSS Statistics 21을 이용하였다. 이때 p 값이 0.05 이하일 경우 유의하다고 판단하였다.

연구 결과

연구대상자 분석

총 연구대상자는 87명이었으며 nivolumab과 pembrolizumab을 1회 이상 투여한 환자는 각각 64, 23명이었다. 이 중 의무기록지를 열람할 수 없는 환자와 만 60세 미만, 중양반응 평가를 알 수 없는 환자들은 이번 연구에서 제외시켰다. 중양반응 평가가 1번이상 이루어진 환자들만 유효성 분석에 포함되었으며, 비록 중양반응 평가는 제외하였으나 사망이나 중단 사유가 확실한 사람은 안전성 분석에 포함시켰다. 최종적으로 유효성 분석에는 nivolumab에는 40명, pembrolizumab는 18명이 포함되었으며 안전성 분석에는 nivolumab는 48명, pembrolizumab는 19명이 포함되었다(Fig. 1).

두 약제를 투약하는 동안 다른 항암제와 병용 투약 한 사례는 없었으며 두 약제를 교차하여 사용하지 않았다. 연구 종료 시점까지 nivolumab의 총 투여횟수는 247회, 평균 투여 횟수는 6.5회, 최소 투여횟수는 2회, 최대 투여 횟수는 21번이었으며, pembrolizumab의 경우 투여 횟수는 총 119회, 환자 1명당 평균 투여 횟수는 6.3회, 최소 투여 횟수는 2회, 최대 투여 횟수는 16회였다. 두 약제 별 환자군의 특성은 PD-L1 발현율을 제외하고 비교적 비슷한 분포를 보여주었다. 두 환자군 모두에서 ECOG 수행능력 단계는 0단계가 가장 많았으며 변이 유전자를 가진 환자는 없었으며 이전 자가면역 질환을 가진 환자도 없었다. 암 종별로는 비소세포폐암이 가장 많았다(Table 1).

약물의 유효성 평가

Nivolumab과 pembrolizumab을 투약한 전체 환자군에서 무진행 생존기간의 평균은 139일이며 중간값은 84일로 측정되었다(Fig. 2A). 두 약제 별 치료반응의 비교에 있어 pembrolizumab을 투여한 환자군의 무진행 생존기간은 nivolumab을 투여한 환자군의 무진행 생존기간보다 통계적으로 유의하게 높았다($p=0.04$, Fig. 2B). 무진행 생존기간의 중간값은 nivolumab군에서는 63일(95% CI, [14, 282])이었

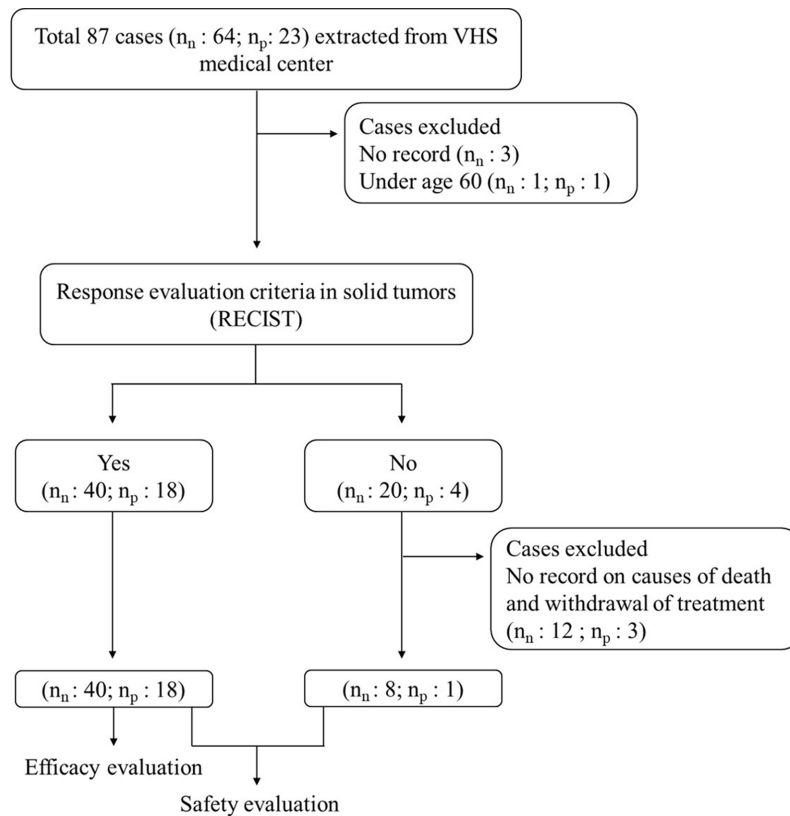


Fig. 1. Flow scheme of the recruitment of patients (n: nivolumab p: pembrolizumab).

Table 1. Baseline characteristics in efficacy analysis set

Characteristic	Nivolumab (n=40)	Pembrolizumab (n=18)	p-value
Median age, Mean±SD	72, 72.2±3.1	70.5, 72.3±5.1	0.934
Age (%)			0.438
60~75	35 (87.5%)	14 (77.8%)	
76~	5 (12.5%)	4 (22.2%)	
ECOG performance status-n. (%)			1.000
0	25 (62.5%)	12 (66.7%)	
1	10 (25.0%)	4 (22.2%)	
2	4 (10.0%)	1 (5.6%)	
3	1 (2.5%)	1 (5.6%)	
Cancer type n. (%)			0.548
not NSCLC	16 (40.0%)	5 (27.8%)	
NSCLC	24 (60.0%)	13 (72.2%)	
Cancer stage-n. (%)			0.081
I-II	4 (10.0%)	2 (11.1%)	
III	8 (20.0%)	6 (33.3%)	
IV	27 (67.5%)	7 (38.9%)	
unknown	1 (2.5%)	3 (16.7%)	
No of metastatic sites n (%)			0.438
0	5 (12.5%)	4 (22.2%)	
≥1	35 (77.5%)	14 (77.8%)	
Metastatic site-n. (%)			
brain	8 (20.0%)	3 (16.7%)	1.000
liver	4 (10.0%)	2 (11.1%)	1.000
lung	10 (25.0%)	0 (0.0%)	0.023
lymph node	7 (17.5%)	1 (5.6%)	0.413
bone	9 (22.5%)	2 (11.1%)	0.474
adrenal gland	4 (10.0%)	1 (5.6%)	1.000
other	6 (15.0%)	1 (5.6%)	0.417
Prior chemotherapy -n. (%)			0.339
0	2 (5.0%)	3 (16.7%)	
1	10 (25.0%)	6 (33.3%)	
2	15 (37.5%)	6 (33.3%)	
≥3	13 (32.5%)	3 (16.7%)	
Presence of radiotherapy (%)	20 (50.0%)	11 (61.1%)	0.617
PD-L1 expression-n. (%)			
<10%	26 (65.0%)	5 (27.8%)	<0.001
10% ≤ X <50%	8 (20.0%)		0.011
≥50%	6 (15.0%)	13 (72.2%)	<0.001

SD, Standard deviation; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-L1, Programmed death-ligand 1

으며 pembrolizumab군에서는 243일(95% CI, [22, 348])로 나타났다. 약물의 객관적 반응률은 투여 후 30일까지만 pembrolizumab군이 nivolumab군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다($p=0.035$, Fig 3). 그러나 30일 이후에는 통계적

유의성이 없었으며 연구기간 마지막 시점인 360일에서의 nivolumab군과 pembrolizumab군의 객관적 반응률은 각각 0%, 5.6%로 나타났다($p=0.310$, Fig. 3).

약물의 유효성에 영향을 미치는 인자 분석

암 종별 면역항암제의 효과를 비교 분석한 결과는 다음과 같다. 특히 비소세포폐암과 그 이외의 암 종을 비교한 결과 비소세포폐암에서 무진행 생존기간이 더 길었다($p=0.026$, Fig. 2C). 원격전이 유무에 따른 치료 효과를 비교 분석해 본 결과 원격전이가 없는 군과 있는 군의 유의한 차이는 없었다. 또한 PD-L1 발현율이 10% 미만일 때와 10% 이상일 때 치료 효과에 대해 분석하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 그러나 PD-L1 발현율이 50% 미만과 50% 이상일 경우로 나누어 비교했을 때 발현율이 50% 이상인 환자군에서 무진행 생존율이 높은 것으로 나타났다($p=0.027$, Fig. 2D). 환자의 나이를 최고령 나이인 75세를 기준으로 75세 미만과 이상의 두 개의 군으로 나누어 비교했을 때, 이전 항암 치료 횟수에 따라 비교 분석했을 때 유효성의 차이는 없었다. 방사선 치료를 한 경우와 하지 않은 군으로 나누어 비교하였을 때도 두 군간 유의한 차이는 보이지 않았다. Nivolumab 대비 pembrolizumab의 단변량 분석에서 위험비는 0.45 (95% CI, 0.21-0.99) 비소세포폐암 대비 그 외 고형암을 비교한 단변량 분석에서 위험비는 2.01 (95% CI, 1.07-3.78), PD-L1 발현율 50% 미만 대비 그 이상을 나타낸 단변량 분석의 위험비는 0.39 (95% CI, 0.16-0.93)로 나타났으며 다변량 분석에서 비소세포폐암 대비 그 외 고형암의 위험비는 1.87 (95% CI, 0.99-3.54)로 나타났다(Table 2).

약물의 안전성 평가

안전성 평가의 대상환자는 유효성 평가자료가 없더라도 약물을 최소 1회 이상 투약하였다면 안전성 평가 대상으로 하였다. Nivolumab군은 48명 pembrolizumab군은 19명이 안전성 평가 분석군에 포함되었다. 안전성 평가의 대상환자 67명 모두에게서 총 417건의 이상반응이 보고되었다. 이상반응 건수로는 nivolumab 투약군에서 319건, pembrolizumab군에서 98건으로 나타났다. 치료관련 이상반응으로 사망한 사례는 없었으며 6명의 환자가 치료관련 이상반응으로 약물 투약을 중단하였다. 이들 중 피로와 허약 감으로 중단한 환자는 4명이었다. 보고된 이상반응은 대부분 grade 1 또는 2 이었다. 두 약제의 투여군에서의 이상반응의 빈도순위는 대체로 유사하게 관찰되었다. 전체 이상반응 중 높은 빈도를 보인 것은 위장관계질환(nivolumab 투약군: 87.5%; pembrolizumab 투약군: 94.7%), 면역관련 질환(nivolumab 투약군: 68.8%; pembrolizumab 투약군: 73.7%), 통증(nivolumab 투약군: 70.8%; pembrolizumab 투약군: 68.4%), 호흡기계질환(nivolumab

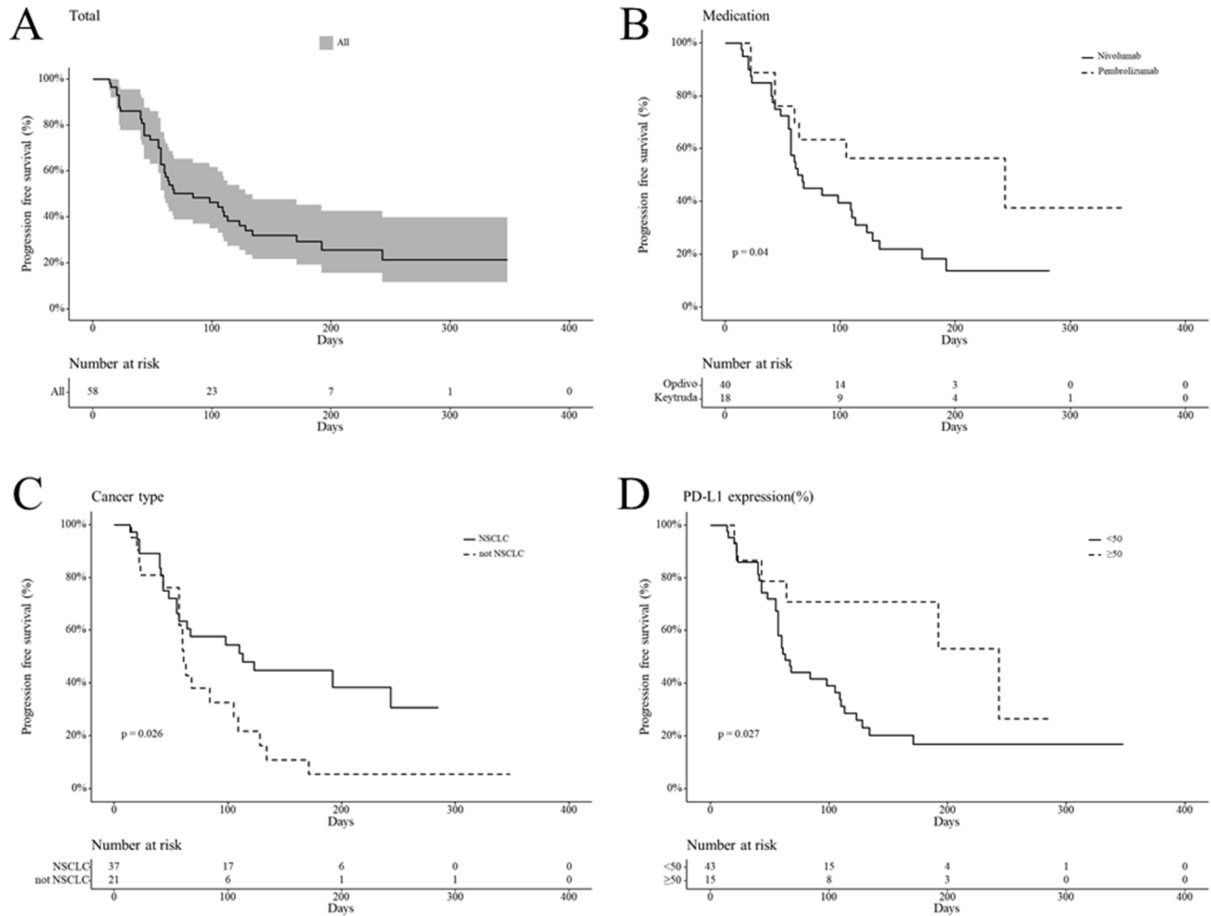


Fig. 2. Survival analysis A) progression-free survival (PFS) for patients treated with nivolumab or pembrolizumab; grey area represents 95% confident intervals, B) PFS by medication type (nivolumab vs pembrolizumab), C) PFS by cancer type (non-small cell lung cancer vs other cancers), D) PFS by Programmed death-ligand 1 expression ($\geq 50\%$ vs $< 50\%$).

Table 2. Results of univariable and multivariable Cox regression analyses for overall survival in all patients

Variable	Univariable Cox		Multivariable Cox	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Medication (pembrolizumab vs nivolumab)	0.45 (0.21-0.99)	0.046	0.49 (0.22-1.07)	0.075
Type of cancers (others vs NSCLC)	2.01 (1.07-3.78)	0.031	1.87 (0.99-3.54)	0.055
PD-L1 expression ($\geq 50\%$ vs $< 50\%$)	0.39 (0.16-0.93)	0.034		

투약군: 70.8%; pembrolizumab 투약군: 52.6%)의 순이었다 (Table 3). Grade 3과 4의 이상반응은 25명(37.3%)에게서 보고되었다. 그 중 가장 높은 빈도를 보인 것은 폐렴(13.4%)이었으며 피로감(10.4%), 무력감(4.5%), 위약감(4.5%), 호흡기계질환(3.0%), 오심구토(3.0%), 면역관련질환(1.5%), 갑상선질환(1.5%)의 순서로 보고되었다.

고찰

2011년대 이후 3세대 항암제라 불리는 면역항암제는 국내

에서 2014년 여보이®를 시작으로 적용증이 확대되고 급여가 인정되면서 그 사용량이 늘기 시작했고 많은 임상시험이 진행되었다.⁸⁾ 그러나 대부분의 임상시험에서는 고령의 환자를 포함하지 않으므로 실제 의료현장에서 수행능력이 좋지 않거나 다양한 동반질환을 가지고 있는 환자들에게서 면역항암제의 효과와 부작용에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.^{9,10)} 따라서 본 연구는 외래를 방문하는 고령환자에서의 두 가지 면역항암제의 안전성과 유효성을 분석하고자 하였다.

연구 결과 보험급여 적용 유무를 떠나 면역항암제는 비소세포폐암 환자들에게 주로 투약이 되고 있었으며 병기는

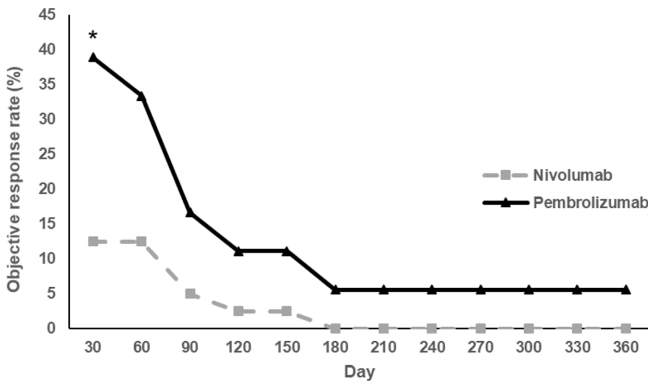


Fig. 3. Objective response rate of programmed death-ligand 1 antagonist. Patients treated with pembrolizumab were well responded better compared patients with nivolumab at 30 days after treatment, however no difference in objective response rate was observed after that point (* $p < 0.05$).

Table 3. Incidence of all-grade treatment-related adverse events in nivolumab and pembrolizumab groups

Adverse events*	Nivolumab	Pembrolizumab
	(n=48)	(n=19)
	n (%)	n (%)
Any	48 (100)	19 (100)
Pneumonia	10 (20.8)	1 (5.3)
Fatigue	24 (50.0)	8 (42.1)
Anorexia	24 (50.0)	10 (52.6)
Weakness	25 (52.1)	3 (15.8)
Respiratory diseases	34 (70.8)	10 (52.6)
Nausea and vomiting	15 (31.3)	6 (31.6)
Immune related diseases	33 (68.8)	14 (73.7)
Thyroidal diseases	10 (20.8)	0 (0.0)
Pain	34 (70.8)	13 (68.4)
GI tract diseases	42 (87.5)	18 (94.7)
Hematologic toxicity	22 (45.8)	6 (31.6)
Infusion related responses	19 (39.6)	2 (10.5)
Neuropathy	11 (22.9)	6 (31.6)
Fever	16 (33.3)	1 (5.3)

*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0
All adverse symptoms were recorded from 67 patients and grouped into each treatment.

stage IV가 가장 많았다. 환자들 대부분은 기존에 항암치료를 받았고, ECOG 수행단계는 0단계로 정상 활동 능력이 있는 환자가 가장 많았다. Nivolumab의 평균 투여 횟수는 6.5회, 중위값은 5회, pembrolizumab의 경우 평균 투여 횟수는 6.3회, 중위값은 6회로 나타났으며 투약 중단 사유는 질병의 진행이 가장 많았다. Nivolumab과 pembrolizumab을 투약한 환자군을 비교한 결과 첫째, nivolumab 환자군은 암 종이 8종류나 되는 반면에 pembrolizumab 환자군은 비소세포폐

암과 흑색종에 몰려 있었다. 암 종 분포에 차이가 나는 것은 각 면역항암제별 허가 적응증이 다르기 때문으로 생각된다. Nivolumab의 경우 2017년 흑색종, 비소세포폐암, 신세포암, 전형적 호지킨 림프종, 재발성 또는 전이성 두경부암, 요로상피세포암, 위 선암 또는 위 식도 접합부 암 등이 허가 적응증이며, pembrolizumab의 경우 흑색종, 비소세포폐암, 재발성 또는 전이성 두경부암, 전형적 호지킨 림프종, 요로상피암 등으로 nivolumab 보다 허가 적응증이 적다. 둘째, PD-L1 발현율을 분석하였을 때 nivolumab의 경우 10% 미만인 전체의 65%를 차지하는 반면 pembrolizumab은 발현율 50% 이상이 72.2%를 차지했다. 이는 nivolumab의 경우 PD-L1 발현율이 10% 이상, pembrolizumab의 경우 PD-L1 발현율이 50% 이상인 이전 백금기반 화학요법에 실패한 stage IIIB 이상인 비소세포폐암 환자에 대해 급여하는 급여 기준의 영향 때문이지만 암 중별로 비급여로 사용하는 경우가 많아 pembrolizumab군의 5명의 환자는 PD-L1 발현율이 10% 미만임에도 투여가 되었다. 본 연구결과를 토대로 pembrolizumab은 발현율 10% 미만의 환자군보다 PD-L1 발현율 50% 이상인 환자군에서 훨씬 더 효과적이었으므로 발현율 10% 미만의 고령환자에게 pembrolizumab 투여하는 것에 대해서는 고민해 볼 필요가 있다.¹¹⁾

유효성분석에 있어 두 약제를 비교한 생존 분석에서는 pembrolizumab군이 nivolumab군에 비해 무진행 생존기간이 길었다. 객관적 반응률의 경우 투약 후 30일까지만 pembrolizumab군이 nivolumab군보다 유의하게 높았고 그 이후에는 통계적 유의한 차이를 보이지 않았다. 비록 pembrolizumab군이 30일까지 객관적 반응률이 높고 무진행 생존기간에서 유의한 효과를 나타냈지만 두 군 모두에서 CR을 보인 환자는 없었으며, 연구 기간도 1년밖에 되지 않아 추후 더 많은 환자수를 포함하는 장기간의 연구가 필요하겠다. 소그룹별 군 간 비교에서는 비소세포폐암 환자가 다른 암종의 환자들보다 통계적으로 더 좋은 생존율을 보였다. 그러나 기존의 연구에서 면역항암제 간의 유효성의 차이가 없다는 논문이 다수 있어 전향적으로 디자인된 많은 환자들을 포함하는 후속연구에서 두 약물의 직접비교가 필요하다.^{12,13)} 또한 본 연구의 환자수가 적고 대부분이 비소세포폐암 환자였으며 후향적 연구의 특성상 환자 선택의 편견이 연구 결과에 반영되었을 수 있다. 기존의 nivolumab의 유효성과 안전성을 주제로 한 27개의 임상연구를 메타 분석한 논문에서 폐암, 흑색종, 신장암 중 폐암의 경우 다른 암 종에 비해 객관적 반응률, 전반적 6개월 무진행 생존율, 1년간의 전체적 생존율은 떨어지는 것으로 나타났다.¹⁴⁾ 따라서 더 큰 환자수를 포함하는 다양한 암 종간 직접비교 연구가 필요하다 하겠다.

Nivolumab 또는 pembrolizumab을 투여 받은 모든 환자에

서 이상반응이 나타났다. 대부분은 grade 1 또는 2로 나타났으나 grade 3 이상의 이상반응이 37%이었으며 이는 기존의 임상연구에서 보고된 수치보다 높다.¹⁵⁾ grade 3 이상인 피로와 허약 감은 총 7건이며 이로 인해 중단한 경우는 nivolumab에서 4건으로, nivolumab의 유효성과 이상반응을 분석한 논문에서 가장 흔한 부작용이 피로, 다음으로 피부 발진, 소양증, 설사, 오심 등 소화기계 이상반응이 나타난다고 한 기존의 연구 결과와 유사하지만 발생빈도가 높았다.¹⁴⁾ Pembrolizumab 사용 군의 피부관련 이상반응과 통증 등의 발생은 기존연구의 결과들과 유사하다. 소양증의 경우 대부분의 고령 암환자들 사이에서 이미 가지고 있는 증상으로 이것이 면역항암제의 이상반응인 것인지 노령으로 갈수록 나타나는 증상인지에 대해서는 연구가 필요하다.¹⁵⁾ 면역 항암제의 대표적인 증상인 면역 관련 이상반응으로 투약을 중단한 사례는 2건이었다. 그 중 한 건은 투약을 중단했으나 종양이 악화되어 다시 투약을 재개했으며, 한 건은 소양증과 두드러기 증상이 너무 심하여 약물을 중단하였다. 면역 관련 갑상선 기능 이상을 보인 환자가 있었으나 스테로이드나 갑상선 질환 약물 치료를 시행하였고 면역 항암제를 중단하지는 않았다. 소화기계 부작용이나 피로감은 흔히 발생하지만 그 비율이 50% 미만으로 보고되어 있으나 고령환자를 대상으로 한 본 연구에서는 50% 이상으로 관찰되었다. 대부분의 이상반응은 약물중단 없이 대증요법으로 치료가 가능하였다. 결론적으로 본 연구에서는 기존에 보고된 이상반응 보다 이상반응의 빈도와 중증도가 더 높은 경향을 보여주었는데 이는 고령의 환자로 다수의 기저질환을 가지고 있는 것이 영향을 주었음 수 있으며 노인환자가 면역항암제의 부작용을 더 심하게 겪을 수 있음을 의미하는 것이므로 신중한 약물투여 및 모니터링이 필요하다고 할 수 있다.^{12,16)}

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 전자의무기록지를 통한 후향적 분석 연구로 인해 전자의무기록지에 종양 반응 평가나 이상반응 기록이 누락된 것이 연구 결과에 영향을 주었을 수 있다. 둘째, 연구대상자의 상당수는 70대이었지만 더 고령이거나 수행능력이 현저히 저하된 환자의 수는 적었다. 본 연구에서 수행능력이 떨어지는 환자를 하위 분석하려 했으나 샘플수가 적어 안전성과 유효성에 있어 차이를 검증할 수 없었다. 추후 더 많은 환자를 포함하는 전향적 연구가 필요하겠다. 셋째, 약물 이상반응 보고에 있어 처방의 마다 이상반응의 기준이 달랐다. 특히 CTCAE가 아닌 NCI-CTI로 이상반응을 평가한 경우가 많았다. 또한 약물관련 이상반응을 처방의에게 보고하지 않거나 노환이라 생각하여 병원 방문을 미루다 이상반응으로 인해 응급실이나 입원으로 이어진 사례도 있었다.

본 연구의 의의는 다음과 같다. 첫째, 만성질환을 다수 가지고 있는 고령의 환자 군을 연구 분석했다는 점이다. 기존

의 전향적 연구에서 결과를 얻기 힘든 고령의 환자들에서의 실제 자료를 사용하여 두 종류의 면역항암제의 유효성과 안전성을 분석하였다. 둘째, 다양한 암 종에 대한 비교 분석 연구를 시행하였다. 비소세포폐암 외에 흑색종, 신장암, 간암, 소세포폐암, 전립선암, 두경부암, 방광암 등 여러 종류의 암을 분석함으로써 면역항암제의 급여와 상관없이 여러 종류의 암의 치료효과와 이상반응을 분석했다는 데 그 의의가 있다. 셋째, 고령의 환자에게서도 급여기준대로 nivolumab과 pembrolizumab의 PD-L1 발현율에 따른 효과의 차이가 있음을 검증하였다.

결론

본 연구에서는 고령의 암환자에 대한 면역 항암제의 유효성과 안전성에 대해 분석하였다. 다양한 만성질환을 앓고 있고 다량의 약물이 투여되는 고령 환자에서의 면역항암제의 유효성은 기존 성인환자를 대상으로 한 연구 결과와 유사하였고 약제 별로 객관적 반응률은 투약 30일까지만 pembrolizumab이 nivolumab보다 높았으나 그 이후에는 유의한 차이가 없었다. 안전성과 관련하여 기존 면역항암제의 대표적인 이상반응인 폐렴과 피로가 나타났으며 폐렴의 경우 기존 성인환자에 비해 더 높은 빈도와 중증도를 보였으므로 노인환자에게 주의사용이 필요하겠다. 추후 더 많은 고령 환자를 포함하는 전향적 면역항암제간 또는 면역항암제와 기존 항암제간의 안전성 관련 직접 비교연구가 필요하다.

감사의 말씀

본 연구에 도움을 주신 단국대학교 약학대학 김성건 연구교수님, 중앙보훈병원 정연주 부장님, 통계에 도움을 주신 중앙보훈병원 보훈의학연구소 이영 선생님께 감사드립니다.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
2. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Lee ES. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2016. *Cancer Res Treat* 2019;51(2):417-430.
3. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, *et al.* Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54:139-48.
4. Eoum G, Cho Y, Rhie SJ. Evaluation of nivolumab use and factors related to treatment outcomes in a cancer center of a top tier general hospital. *Korean J Clin Pharm* 2018;28:88-94.
5. Kang YK, Boku N, Satoh T, *et al.* Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens

- (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:2461-71.
6. Herbst RS, Baas P, Kim DW, *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE 010): a randomized controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-50.
 7. Montecino-Rodriguez E, Berent-Maoz B, Dorshkind K. Causes, consequences, and reversal of immune system aging. *J Clin Invest* 2013;123:958-65.
 8. Hao C, Tian J, Liu H, Li F, Niu H, Zhu B. Efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-1 combined with anti-CTLA-4 immunotherapy to advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(26): e7325.
 9. Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations. *Cancer*. 2017;123(11):1904-11.
 10. Kanesvaran R, Cordoba R, Maggiore R. Immunotherapy in older adults with advanced cancers: implications for clinical decision-making and future research. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018;38:400-14.
 11. Health insurance review & assessment service. Question and answer for medical care application of immune checkpoint inhibitors, nivolumab and pembrolizumab. Available from <https://www.hira.or.kr/bbsDummy.do?pgmid=HIRAA030023080000&brdScnBltno=4&brdBltNo=45624#none>. Accessed August 25th, 2019
 12. Passiglia F, Galvano A, Rizzo S, *et al.* Looking for the best immune-checkpoint inhibitor in pre-treated NSCLC patients: An indirect comparison between nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab. *Int J Cancer* 2018;142(6):1277-84.
 13. Ellis PM, Vella ET, Ung YC. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review. *Clin Lung Cancer* 2017;18(5):444-59.
 14. Yan tie, Xuelei Ma, Chenjing Zhu, *et al.* Safety and efficacy of nivolumab in the treatment of cancers: A meta-analysis of 27 prospective clinical trials. *Int J Cancer* 2017;140:948-958.
 15. Wang M, Ma X, Guo L, Xia f. Safety and efficacy profile of pembrolizumab in solid cancer: pooled reanalysis based on randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2017;11: 2851-60.
 16. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.