

면역항암치료의 부작용 관리: 간과 위장관계를 중심으로

천 재 경

차의과학대학교 분당차병원 혈액종양내과

Management of the adverse effects of cancer immunotherapy with a focus on the gastrointestinal and hepatic systems

Jaekyung Cheon, MD

Department of Hemato-Oncology, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

Background: Immunotherapy has become established as a new cancer treatment that enhances patients' immune systems' ability to fight cancer. Immune checkpoint inhibitors (ICI) have demonstrated remarkable benefits in the treatment of a range of cancer types. The increasing use of immune-based therapies has exposed a discrete group of immune-related adverse effects. Effective recognition and treatment of ICI-induced toxicities have emerged as essential goals of ICI management.

Current Concepts: Gastrointestinal (GI) and hepatic adverse effects of ICI treatment are relatively common. Immune-related GI or hepatic toxicities occur in approximately 30% of patients. The incidence of grade 3 or 4 adverse effects ranges from 0.5% to 2%. The management strategy for immune-related adverse effects depends on their severity. In general, ICI treatment can be continued with close monitoring for mild (grade 1) GI/hepatic toxicities. ICI treatment should be interrupted for most grade 2 to 4 toxicities, and systemic steroid administration is recommended. If steroids are ineffective, immunosuppressive agents such as infliximab may be used. When symptoms and laboratory values revert to grade 1 or less, ICI treatment may be resumed with caution. Grade 4 toxicities warrant permanent discontinuation of ICI treatment.

Discussion and Conclusion: Most immune-related GI and hepatic adverse effects are mild to moderate in severity and can be managed with supportive care, steroid therapy, and other immunomodulatory agents. Management of ICI-related toxicities in the GI and hepatic systems requires close collaboration between the patient, the treating oncologist, and other specialists.

Key Words: Antineoplastic agents; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitors; Adverse effects

Received: January 29, 2023 Accepted: February 21, 2023

Corresponding author: Jaekyung Cheon

E-mail: cheonjk0526@chamac.co.kr

© Korean Medical Association

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 use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

면역요법(immunotherapy)은 환자의 면역체계를 활성화하여 질병과 싸우게 하는 기전을 가지며, 최근 암 치료법에 있어 신기술로 매우 각광받고 있다. 많은 면역요법 중에서, 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor)

Table 1. Immune checkpoint inhibitors approved by the US Food and Drug Administration

Drug	Target
Ipilimumab	CTLA-4
Tremelimumab	CTLA-4
Nivolumab	PD-1
Pembrolizumab	PD-1
Cemilimab	PD-1
Atezolizumab	PD-L1
Avelumab	PD-L1
Durvalumab	PD-L1
Relatlimab	LAG-3

CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; PD-1, programmed cell death 1; PD-L1, programmed cell death ligand 1; LAG-3, lymphocyte-activation gene 3.

는 여러 진행성 암종에서 괄목할만한 치료효과를 보여주었다. 면역관문억제제는 면역체계를 활성화하는 데 관련된 주요 관문들을 이용하는 약물로서, 이 약물이 표적으로 하는 주요 면역관문으로는 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4), programmed cell death 1 (PD-1), programmed cell death ligand 1 (PD-L1)이 있다. 현재 미국 식품의약국 승인을 받은 면역관문억제제는 Table 1과 같다.

이러한 면역관문억제제는 환자의 면역체계를 활성화시켜 작용하는데, 이 과정에서 면역관련 부작용을 일으킬 수도 있다. 이러한 면역관련 부작용의 정확한 발생 기전에는 T-림프구, 항체, 그리고 염증성 사이토카인이 관련 있다고 알려져 있다[1,2]. 이러한 면역관련 부작용은 신체 모든 곳에서 발생할 수 있으나, 주로는 위장관계, 내분비계, 호흡기계, 피부 그리고 간에 가장 많이 발생하는 것으로 알려져 있다. 그 이외에도 신경계, 심혈관계, 그리고 혈액학적으로 부작용이 발생할 수 있으나 비교적 그 빈도가 드물다고 보고되어 있다[3]. 면역관문억제제는 다양한 암종의 치료에서 널리 쓰이고 있으며, 앞으로도 그 적응증이 더 늘어날 것으로 예상되는 만큼, 면역관문억제제로 인한 부작용을 잘 파악하고 관리하는 것이 중요하겠다. 이 논문에서는 면역관문억제제로 인한 부작용 중에서 위장관계 및 간 관련 부작용과 치료 방법에 대해서 살펴보고자 한다.

면역항암요법의 부작용: 소화기계

설사는 가장 흔한 면역관련 부작용 중 하나이다. CTLA-4 억제제 단독 사용의 경우 약 50%, PD-1 억제제의 경우 약 20%, 그리고 병합요법의 경우 약 40% 정도에서 발생한다[4,5]. 면역관련 장염은 각각 12%, 1%, 그리고 14%로 보고되었다[6]. 하지만 면역항암치료를 중단하고 스테로이드를 사용해야 할 정도의 심각한 장염의 빈도는 1% 미만이었다. 또한 치명적 부작용인 대장 천공의 경우는 1% 미만으로 매우 드물다[5,7].

최근 발표된 연구에 따르면, 비스테로이드성 소염진통제 복용이 면역관련 장염 발생 위험을 높인다고 보고되었으나, 면역관련 장염 발생의 위험인자에 대해서는 아직까지 밝혀진 바가 없다[8]. 설사 및 면역관련 장염은 면역관문억제제 투여 이후 언제든지 발생할 수 있으며, 투여 약제 및 병합치료 여부에 따라서 그 시기가 다소 다르다. CTLA-4 억제제의 경우 약물 치료 6-7주 이후에 발생하기 시작하며, PD-1/PD-L1 억제제의 경우 1주에서 2년 이후까지 다양한 시기에 설사 및 장염이 생길 수 있다. 면역관문억제제를 병합하여 투여한 경우 면역관련 장염의 발생시기는 더욱 이르다고 알려져 있다[9-11].

면역관련 장염의 진단은 감염성 장염을 배제하는 것부터 시작한다. 대변 배양검사나 거대세포 바이러스 검출을 위한 중합효소사슬반응(polymerase chain reaction)검사 등을 고려할 수 있다. 이외에도 복부 컴퓨터단층촬영이 진단에 도움을 줄 수 있으며, 증상이 심한 경우 장염의 정도 및 발생 범위 확인을 위해 대장내시경을 시행할 것을 권한다.

면역관련 장염의 치료는 장염의 심각한 정도에 따라 다르다. 하루 4번 이하로 설사하거나 증상이 경미한 경우에는 유동식을 섭취하면서 지사제 등으로 대증치료를 하며, 면역관문억제제 치료는 유지해볼 수 있다. 그러나, 복통이나 혈변 증상이 동반되거나 설사를 하루 4-6회 하는 경우 면역관문억제제 치료는 보류해야 한다. 이 경우 장염에 대한 혈액학적 검사를 진행하여 감염성 설사 여부를 확인해야 하고, 대증적 치료 2-3일 후에도 증상의 호전이 없으면 전신 스테로이드 치료를 고려해야 한다(프레드니손

[prednisone], 1 mg/kg/일). 증상이 심하여 심한 복통이 있거나 하루 7회 이상의 설사를 하여 일상생활에 중대한 지장을 주는 경우, 역시 면역관문억제제 치료를 보류해야 하며, 입원하여 전신 스테로이드 치료(프레드니손, 1-2 mg/kg/일)를 해야 한다. 만약 스테로이드를 투여했음에도 증상이 호전되지 않는 경우 인플릭시만브(infliximab)나 베돌리주맵(vedolizumab) 같은 생물학제제 사용을 고려해야 한다.

면역항암요법의 부작용: 간독성

면역요법 관련 간염은 면역관문억제제 단독치료시 약 5-10%, 병합치료시에는 약 25-30%에서 발생하였다 [12,13]. 면역요법 관련 간염은 무증상의 혈액검사 이상으로 발현하며, 빌리루빈 상승보다는 알라닌아미노기전달효소(alanine aminotransferase, ALT) 혹은 아스파르트산아미노기전달효소(aspartate aminotransferase, AST) 상승을 특징으로 한다. 면역관문억제제 투여 6-14주 이후 발생한다고 알려져 있다[14].

면역관문억제제 투여 전에 간기능 이상 여부를 미리 확인해야 하며, 투약주기마다 혈액검사를 통해 간기능을 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 면역관문억제제 투여 후 간기능 검사 이상이 발생했을 경우, 바이러스성 간염, 음주, 약물로 인한 독성간염 등 다른 간염의 가능성을 배제해야 하며, 암의 진행으로 인한 간기능 이상이 아닌지도 확인해야 한다. 이를 위해 면밀한 병력 청취 및 혈액검사를 진행하고, 컴퓨터단층촬영 혹은 자기공명영상을 고려할 수 있다.

면역관련 간염의 정도가 경미할 경우(ALT 혹은 AST가 정상 상한치의 3배 이하), 면역관문억제제 치료를 조심스럽게 유지해볼 수 있다. 이 경우 매주 혈액검사를 진행하여 간기능을 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 그러나 중등도의 간기능 이상(ALT 혹은 AST가 정상 상한치의 3배 초과, 5배 이하)의 경우 면역관문억제제 치료를 보류해야 하며, 전신 스테로이드 치료(프레드니손, 0.5-1.0 mg/kg/일)를 시작한다. 또한 주 2회 이상 혈액검사를 하여 간기능 회복 여

부를 확인해야 한다. 간기능이 호전되어 AST/ALT가 정상 상한치의 3배 이하로 감소하게 되고 스테로이드를 감량하여 하루 10 mg 미만을 복용하게 될 경우에는 조심스럽게 면역관문억제제를 재투여해볼 수 있다. 그러나 심한 간기능 이상(ALT 혹은 AST가 정상 상한치의 5배 초과)이 있을 경우에는 면역관문억제제 투약을 영구히 중단하며, 전신 스테로이드 치료(프레드니손, 1-2 mg/kg/일)를 시작하며, 3일 이후에도 간기능이 회복되지 않을 경우 마이코페놀레이트(mycophenolate) 등의 면역억제제 치료를 추가해볼 수 있고, 소화기내과 전문의와 상의하여 간 생검을 고려해야 한다. 심한 간기능 이상이 발생했던 경우, 간기능이 호전되더라도 스테로이드 치료는 약 4주 이상에 걸쳐 천천히 감량하는 것을 권고한다. 면역요법 관련 간염은 4-6주 이내에 호전되는 것이 일반적이나, 장기간 호전되지 않을 경우 다른 간기능 이상의 원인이 없는지를 확인하고, 거대세포바이러스의 재활성화 여부도 확인해봐야 한다.

결론

면역관문억제제를 이용한 면역항암요법은 많은 진행성 암종 환자에서 획기적인 치료효과를 보여주었다. 그러나 기존의 세포독성 항암제나 표적 항암제와는 다른 양상의 면역관련 부작용이 발생할 수 있다. 면역관문억제제의 소화기계 부작용과 간 독성은 대부분 대증적 치료와 스테로이드, 그리고 생물학제제의 사용으로 조절 및 치료가 가능하다. 적절한 부작용 관리와 치료효과를 위해서는 면역관문억제제의 부작용을 주의 깊게 모니터링해야 한다. 또한 적절한 감별 진단 및 치료를 위해서는, 여러 과 전문의들의 긴밀한 협업이 필수적이다.

찾아보기말: 항암제; 면역요법; 면역관문억제제; 부작용

ORCID

Jaekyung Cheon, <https://orcid.org/0000-0001-8439-1739>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. Laurent S, Queirolo P, Boero S, et al. The engagement of CTLA-4 on primary melanoma cell lines induces antibody-dependent cellular cytotoxicity and TNF- α production. *J Transl Med* 2013;11:108.
2. Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations. *Front Oncol* 2018;8:86.
3. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017;5:95.
4. Geukes Foppen MH, Rozeman EA, van Wilpe S, et al. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management. *ESMO Open* 2018;3:e000278.
5. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV Jr, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:406-417.
6. Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J, et al. Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev* 2017;57:36-49.
7. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol* 2006;24:2283-2289.
8. Marthey L, Mateus C, Mussini C, et al. Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:395-401.
9. Yanai S, Nakamura S, Matsumoto T. Nivolumab-induced colitis treated by infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:e80-e81.
10. Baroudjian B, Lourenco N, Pagès C, et al. Anti-PD1-induced collagenous colitis in a melanoma patient. *Melanoma Res* 2016;26:308-311.
11. Wang DY, Mooradian MJ, Kim D, et al. Clinical characterization of colitis arising from anti-PD-1 based therapy. *Oncoimmunology* 2018;8:e1524695.
12. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
13. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-2532.
14. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016;44:51-60.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 최근 암 환자에 많이 사용되고 있는 면역항암치료제인 면역관문억제제의 부작용 중에서 소화기계와 간 부작용에 관하여 최신문헌을 정리하여 설명해 주고 있다. 최근 면역관문억제제가 여러 암종에서 표준 치료의 일환으로 자리 잡게 되면서 항암치료의 부작용 발생 빈도, 양상 및 조치 등에도 변화가 생겼다. 기존의 세포독성항암제의 부작용과 다른 형태의 면역관문억제제의 부작용은 상대적으로 빈도가 적은 편이나, 치명적인 결과를 동반할 수 있기 때문에 이에 대해 충분한 이해가 필요하다. 특히, 면역관련 소화기계 및 간 부작용이 발생했을 때 중증도에 따라 면역관문억제제의 영구적 중단, 스테로이드 투여 등의 면역억제제 사용까지 생각해야 하며 스테로이드는 천천히 감량하는 것이 중요하다. 이 논문은 면역관문억제제를 이용해 항암치료를 받는 암 환자를 진료하는 임상 현장에서 면역 관련 부작용을 초기에 인지하고 적절한 조치를 시행하는 데 좋은 안내서가 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]