

면역항암치료의 부작용 관리: 호흡계와 신경계를 중심으로

박 송 이

중앙대학교 의과대학 중앙대학교광명병원 혈액종양내과

Management of the adverse effects of cancer immunotherapy with a focus on the respiratory and nervous systems

Song Ee Park, MD

Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Gwangmyeong Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Gwangmyeong, Korea

Background: The incidence of adverse toxic reactions to immunotherapy using immune checkpoint inhibitors is 2-10% in the respiratory system and 3.9% to 12% in the neurologic system. The severity of adverse effects increases when combined immunotherapeutic agents are administered.

Current Concepts: In cases of high-grade toxicity, it is important to discontinue immunotherapy immediately. In cases of grade 3 to 4 toxicity, immunosuppressive corticosteroid therapy is the first-line treatment. Short-term steroid treatment does not affect anti-tumor efficacy. It is thus necessary to use steroids for an appropriate period then carefully taper the steroid dose to prevent recurrence. If no improvement is achieved within 48-72 hours after the administration of steroids, it is essential to initiate multidisciplinary treatment involving related departments and add immunosuppressive drugs. If the patient is administered immunotherapy again, it may be necessary to permanently discontinue the immunotherapy depending on the toxicity grade that first occurred.

Discussion and Conclusion: The primary goals for effective management of immunotherapy-related adverse events are early recognition of symptoms and immediate treatment.

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

서론

암환자에서 면역관문억제제(immune checkpoint inhi

-bitor)와 같은 면역항암제를 이용한 면역요법(immuno-therapy)의 급여 확대 및 허가사항이 늘면서, 면역항암제를 투약 받는 환자들이 늘어나고 있다[1]. 이에 따라 면역항암제를 안전하게 투약 받을 수 있도록, 담당 의사가 환자들의 면역항암제 독성과 부작용을 관리하는 것이 중요해졌다. 면역항암제의 부작용 관리의 가장 중요한 점은 면역항암제에 의한 독성 증상을 조기 인식하고, 독성 grade를 평가하여, 각 독성에 따라 면역항암제를 중단하는 것이다. 심각한 면역항암제 독성은 면역항암제를 즉각 중단하는 것이 중요하다. Grade 3-4 독성에서는 면역억제제인 코티코스

Received: January 28, 2023 Accepted: February 9, 2023

Corresponding author: Song Ee Park
E-mail: p20052900@cau.ac.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.

Table 1. Grade and management of pulmonary toxicity induced by immunotherapy

Grade	Symptom	Management
1	Asymptomatic One lobe of the lung or <25% of lung parenchyma	Delay ICI therapy and monitor symptoms every 2 to 3 days If symptom worsen, treat as grade 2 or 3-4
2	New or worsening symptoms Dyspnea, shortness of breath, cough, chest pain Increased oxygen requirement	Withhold ICI therapy Start antibiotics if suspicion of infection If no evidence of infection or no improvement, prednisolone 1 mg/kg/day If no improvement after 48 hours of prednisolone, manage as per grade 3-4
3-4	Severe new symptoms New or worsening hypoxia, acute respiratory distress syndrome	Discontinue ICI therapy (Methyl)prednisolone 1 to 2 mg/kg/day Empiric antibiotics
Progression	If not improvement or worsening after 48 hours management grade 3-4	Add tocilizumab 8 mg/kg or infliximab 5 mg/kg±IVIg Consider MMF or cyclophosphamide Continue with intravenous corticosteroid

ICI, immune checkpoint inhibitors; IVIG, intravenous immunoglobulin; MMF, mycophenolate mofetil.
Modified from Haanen J et al. Ann Oncol 2022;33:1217-1238 [8].

테로이드(corticosteroid) 요법이 주된 치료이다[2]. 면역항암제 독성에 대하여 단기간 스테로이드를 치료하는 것은 항종양 효과를 감소시키지 않는다[3]. 그래서 적절한 기간 동안 스테로이드를 사용하고, 재발 방지를 위해 조심스럽게 감량하는 것이 필요하다. 스테로이드 투약 이후 48-72시간 이내 호전되지 않는다면, 면역억제제를 추가하여 투약해 볼 수 있고, 관련 과와 다학제 진료하는 것이 중요하다. 이 논문에서는 면역항암요법 시 나타날 수 있는 호흡기 및 신경계 부작용이 발생하였을 때 어떻게 대처해야 하는지 논의하고자 한다.

면역항암요법의 부작용: 호흡기 부작용

면역항암제 부작용으로 나타나는 폐렴의 발생률은 programmed cell death 1 (PD-1) inhibitor를 투약하는 경우 4% 미만, programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor의 경우 2%, anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) inhibitor의 경우, 1% 미만으로 나타난다[4]. 높은 grade의 폐렴 발생률은 anti-PD1/PD-L1과 anti-CTLA-4 복합요법에서 10%로, 단독요법의 1-5%에 비하여 더 빈번히 나타난다[5]. 면역항암제 투약부터 폐렴발생으로 치료를 시작하기까지 평균 발병 기간은 약 2.3-2.6개월 정도이다[6,7].

1. 진단

면역항암제에 의한 호흡기 독성의 주된 증상은 마른기침, 발열, 흉통, 호흡곤란이다. 일반적으로 흉부컴퓨터단층촬영(chest computed tomography)에서 폐실질의 국소 또는 미만성 염증 소견이 나타난다. 이러한 흉부컴퓨터단층촬영 소견은 매우 다양하게 나타나며 젓빛유리음영(ground-glass opacity), 기질화 폐렴(organizing pneumonia), 망상결절(reticulonodular) 음영이 나타나거나 혼합된 형태로 나타난다.

면역항암제 투약에 따른 호흡기 독성의 grade는 Table 1에 요약되어 있다[8].

Grade 1은 무증상이면서 폐의 한개의 폐엽 또는 폐실질의 25% 미만인 경우이며, 조영제를 사용한 흉부컴퓨터단층촬영을 이용하여 평가한다.

Grade 2는 호흡곤란, 기침, 흉통과 같은 새로운 증상이 나타나거나 계속 증상이 악화되는 경우이다. 잠재적인 바이러스성 병원체 확인을 위하여 비강 면봉(nasal swab)을 시행한다. 객담배양(세균성, 진균, 항산균[acid-fast bacilli]), 혈액배양, 소변항원검사(폐렴구균, 레지오넬라)를 시행한다. 3-4주 뒤 조영제를 사용한 흉부컴퓨터단층촬영을 재촬영하여 평가한다. 침습적인 방법으로 기관지폐포세척(Bronchoalveolar lavage)을 시행하는 기관지경 검사를 고려한다. 임상적으로 필요한 경우, 경기관지 폐 생검을 고려한다.

Grade 3는 심한 호흡곤란, 저산소혈증이 동반되면서 모

Table 2. Grade and management of neurologic toxicity induced by immunotherapy

Grade	Symptom	Management
1	Mild symptom	Continue ICI therapy
2	Moderate symptom	Delay ICI therapy Prednisolone 0.5 mg/kg/day
3-4	Severe symptom, limiting self-care ADL	Discontinue ICI therapy (Methyl)prednisolone 1 to 2 mg/kg/day intravenous or oral
Progression	Rapid progression with bulbar and/or respiratory symptom and/or myocarditis Persisting bulbar symptom Unresponsiveness to corticosteroid within first 7 to 14 days	IVIg 2 g/kg/day within 3 to 5 day Plasma exchange

ICI, immune checkpoint inhibitors; ADL, activities of daily living; IVIg, intravenous immunoglobulin.
Modified from Haanen J et al. Ann Oncol 2022;33:1217-1238 [8].

든 폐엽 또는 폐실질의 50%를 초과하는 경우이며, grade 4는 생명을 위협하는 호흡기 손상인 경우이다. 흉부컴퓨터단층촬영과 임상증상에 대한 심장 원인을 배제하기 위한 심장평가를 고려한다. 침습적인 방법으로 기관지폐포세척을 시행하는 기관지경 검사를 고려하며, 임상적으로 필요한 경우, 경기관지 폐 생검을 고려한다.

2. 치료

면역항암제 투약에 따른 호흡기 독성은 grade에 따라 치료가 다르다(Table 1) [8].

Grade 1은 면역항암제의 중단을 고려한다. 임상적으로 증상이 지속적으로 악화되면, 4-6주 이내에 흉부컴퓨터단층촬영을 다시 한다.

Grade 2는 면역항암제 투약을 중단한다. 감염이 완전히 배제가 되지 않는다면, 경험적 광범위 항생제(비정형 병원체[atypical pathogen] 포함)를 사용한다. 프레드니손(prednisone)/메틸프레드니손 1-2 mg/kg/일 투약하고, 투약 후 48-72시간 이내 호전되지 않는다면 grade 3의 치료를 따른다.

Grade 3 이상은 영구적으로 면역항암제 투약을 중단한다. 환자의 면역력 저하가 동반되어 있음을 고려한다. 감염이 완전히 배제가 되지 않는다면, 경험적 광범위 항생제(비정형 병원체 포함)를 사용한다 메틸프레드니손 1-2 mg/kg/일을 투약하여 48시간이나 반응을 평가하여 증상이 개선되면 6주 이상에 걸쳐서 천천히 용량을 감량한다. 48시간 이후에도 증상 개선이 없으면, 토실리주맙(tocilizumab) 1회 용량 8 mg/kg 필요한 경우 2주마다 투약하거나[9], infliximab 5

mg/kg 주사 1회 투약하거나 필요한 경우 2주마다 반복한다 [6,10,11]. 생명을 위협하는 grade 4의 경우, 스테로이드 외에 토실리주맙이나 infliximab을 가능한 빨리 같이 사용하는 것이 권장된다. Intravenous immunoglobulin 총 용량 2 mg/kg를 2-5일에 나누어 투약한다[12]. Mycophenolate mofetil 1-1.5 g 하루 2회 투약하며[13], 이 약은 스테로이드 불응성 폐렴을 즉시 개선할 가능성은 없지만, 스테로이드를 끊은 없는 경우에 임상적 이점이 있다. 또한 cyclophosphamide 투약을 고려할 수 있다[10].

3. 면역항암제를 다시 투약하는 경우

Grade 1 폐렴일지라도 방사선 소견이 계속 악화를 보일 경우 면역항암제를 중단한다. Grade 2는 grade 1 이하로 좋아지고, 환자가 스테로이드를 중단하면 면역항암제를 다시 투약한다. 또는 폐렴은 grade 1 이하로 좋아지면서 환자가 프레드니손을 10 mg/일 이하로 복용 중이면 다시 면역항암제를 투약한다. Grade 3-4는 영구적으로 면역항암제를 중단한다.

면역항암요법의 부작용: 신경계 부작용

면역항암제 투약에 따른 신경계 독성의 grade와 치료 원칙은 Table 2에 요약되어 있다[8]. 면역항암제 투약 후 신경계 부작용의 발생률은 메타분석을 통한 전향적 임상시험(59건의 임상시험, n=9,208) [14]에서 CTLA-4 inhibitor는 3.9%, PD-1 inhibitor는 6%, 복합요법에서는 12%로 보고

된다. 발병시기는 6주에서 13주까지로 다양하다[15]. 두통, 뇌병증, 수막염이 가장 흔하고, 대부분 낮은 grade이다. 일반적으로 grade 3-4의 신경계 부작용 발생률은 1% 이하이다. 하지만 뇌염과 중증근무력증(myasthenia gravis)이 발현한 경우에는 사망한 보고가 있다[16].

1. 진단

1) 중증근무력증

중증근무력증은 근위 사지 근육의 운동 의존성 근육 약화 및 안검하수와 복시 같은 안구증상이 동반된다. 다른 신경계 독성과는 달리 면역항암제 투약 이후 평균 29일만에 일찍 발생한다[15]. 아세틸콜린수용체 항체(acetylcholine receptor antibodies) 검사를 시행하는 것이 환자를 진단하는 데 중요하여, 환자의 2/3이 양성으로 나온다[17]. 진단에 꼭 필요하지 않지만 근육 특이적인 티로신키나제항체(anti-muscle-specific tyrosine kinase antibodies) 검사를 시행한다. 폐기능검사로는 음압 흡기(negative inspiratory force)와 폐활량(vital capacity)을 확인한다. 혈액검사로 erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, creatine kinase, adolase와 anti-striational antibody 검사를 시행한다. 호흡부전이 있거나, creatine phosphokinase 수치가 상승되어 있으면, 심근염(myocarditis)이 동반되었는지 확인하기 위해 심전도나 트로포닌(troponin)을 검사하거나, 가능하다면 심초음파(transsthoracic echocardiography)를 시행한다[15]. 근전도검사(electromyography, EMG) 및 신경전도검사(nerve conduction study, NCS)도 시행하고, 뇌와 척추 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)은 증상에 따라 중추신경계의 침범을 배제하기 위해 시행한다.

2) 길랑-바레 증후군

길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome)은 급성 다발성신경병증(acute polyneuropathy)으로 발병률은 0.2-0.4%이다[18]. 양측 근위부 약화, 운동 실조, 원위감각 장애, 자율신경 장애 및 뇌신경을 침범한다. 중환자실 입원 치료 및 모니터링이 필요하며, 신경과 전문의 진료가 필요하다. 척추의 압박성 병변을 배제하기 위해 조영제 유무와 관계없이 척추 MRI를 시행하고, 뇌척수액검사를 시행한다.

혈청검사로, 길랑-바레 증후군은 아형 확인을 위해 anti-ganglioside antibody 검사를 시행한다. 밀러 피셔(Miller-Fisher) GQ1b는 운동 실조증 및 안면근 마비가 동반되기도 한다. 폐기능검사로 음압 흡기와 폐활량을 확인하고, 조기에 EMG 및 NCS를 시행한다.

3) 말초신경병증

Grade 1은 환자가 기능이나 증상에 신경이 쓰일 정도가 아닌 상태를 말하며, 말초신경병증을 유발하는 약물, 감염, 대사/내분비 장애, 환경 노출, 혈관 또는 자가면역질환, 외상 등 다른 원인 확인이 필요하다.

Grade 2는 환자가 신경 쓰일 정도의 증상 또는 일부 일상 생활 제한이 있는 정도로 통증은 있지만, 쇠약이나 보행장애는 없다. 말초신경병증을 유발하는 다른 원인 확인 및 신경과와 협진이 필요하다. EMG 및 NCS를 시행한다.

Grade 3은 자가 관리가 안되어 도움이 필요하며, 쇠약, 보행장애 및 호흡기 약화가 동반된다. 예를 들어 다리 약화, 족하수(foot drop), 급격한 감각변화가 동반된다.

4) 무균성 뇌수막염

두통과 목 경직(neck stiffness)이 발열과 동반하거나 또는 동반하지 않고 나타날 수 있다. 뇌염과 달리 인지 장애가 없다. 뇌척수액을 포함한 조영제 유무에 관계없는 뇌 MRI를 시행한다[19]. 뇌척수액검사를 시행하여 개방압력을 측정하고 세포 수, 단백질, 포도당, 그람염색, 배양, 단순포진바이러스(herpes simplex virus, HSV)와 다른 바이러스의 중합효소사슬반응(polymerase chain reaction, PCR) 올리고클론띠(oligoclonal band)를 측정한다. 환자가 뇌병증이면, 자가면역검사 뇌병증 패널을 시행한다. 정상 포도당으로 상승된 백혈구, 정상 배양. 정상 그람 염색 및 단백질 상승이 동반된다. 세포화상 반응성 림프구 및 조직구(histiocyte)가 보일 수 있다.

5) 뇌염

혼동(confusion)과 행동변화가 나타나고, 경련 및 의식 저하도 전형적인 증상이다. 신경과와 협진이 필요하고, 조영제 관계없이 뇌 MRI 및 뇌척수액검사를 시행한다. 뇌 MRI에서는 자가면역 병증에서 볼 수 있는 전형적인 T2/FLAIR 변화를 보인다[20]. 무증상 경련을 확인하기 위해

뇌파검사(electroencephalography)를 시행한다. Complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein 시행 및 혈관염이 의심될 때 antineutrophil cytoplasmic antibody를 시행한다. Thyroid peroxidase 및 thyroglobulin을 포함한 갑상선기능검사를 시행한다. 자가 면역 뇌병증과 부수종양증후군 관련 패널(paraneoplastic panel)을 시행한다[21].

6) 횡단 척수염

뇌와 척추의 MRI 검사와 뇌척수액 검사를 시행한다. 혈청검사로 비타민 B12, human immunodeficiency virus, rapid plasma reagin, 항핵항체(antinuclear antibody, ANA), anti-RO/La antibody, aquaporin-4 IgG, myelin oligodendrocyte glycoprotein IgG, 부수종양증후군 관련 패널의 anti Hu와 anti-collapsin response mediator protein (CRMP)5/CV2를 시행한다. 변비 확인 및 방광스캔을 이용하여 소변정체를 확인한다.

2. 치료

1) 중증근무력증

Grade 2 (중등도)는 Myasthenia Gravis Foundation of America의 가이드라인에 따르면[22], class 1 (안구증상만 나타남)과 class 2 (경미한 전신 악화증상)를 포함한다[19]. 영구적으로 면역항암제를 중단한다. 입원 치료가 원칙이며, 피리도스티그민(pyridostigmine) 30 mg 하루 3회를 점진적으로 최대 용량까지 증량하며, 증상에 따라 최대 하루에 4회 120 mg을 경구로 투약한다. 매일 프레드니손 20 mg 투약을 고려하며, 3-5일 마다 5 mg씩 추가하여 목표 용량 1mg/kg/일까지 증량하지만 최대 하루 100 mg 이상은 투약하지 않는다. 증상이 개선되면, 스테로이드 용량을 감량한다.

Grade 3-4는 Myasthenia Gravis Foundation of America의 class III-IV에 따른 심각한 악화가 동반된 근무력증 위기(myasthenic crisis)로 정의한다[22]. 영구적으로 면역항암제를 중단한다. 입원 시 필요하다면 중환자실 모니터링이 필요할 수 있다. 메틸프레드니솔론 1-2 mg/kg/일 투약하며 증상 개선 시 스테로이드를 감량한다. 혈장분리반출술(plasma pheresis) 또는 intravenous immunoglobulin

(IVIG) 투약을 고려한다[23]. 혈장분리반출술 또는 IVIG 투약에 불응성인 경우, 리툭시맵(rituximab) 375 mg/m²를 매주 4회 투약하거나 2회만 투약 시 리툭시맵 500 mg/m²를 2주마다 투약할 수 있다[24]. 폐기능 평가를 빈번하게 시행하면서 매일 신경학적 평가를 한다. 근무력증을 악화시킬 수 있는 약제인 베타차단제, 시프로플록사신(ciprofloxacin), 마그네슘 주사를 피한다.

2) 길랑-바레 증후군

길랑-바레 증후군은 모든 grade에서 영구적으로 면역항암제를 중단한다. 중환자실 수준의 모니터링이 가능한 입원 치료를 한다. IVIG 또는 혈장분리반출술을 시행하며, 5일간 매일 메틸프레드니손 1 g/일을 투약한 후 4주 동안 천천히 감량한다[19]. 빈번하게 신경학적평가 및 폐기능을 모니터링 하면서 자율신경기능 장애도 모니터링한다. 통증 시, 비마약성 진통제인 gabapentin, pregabalin, duloxetine 등의 약제를 투약한다.

3) 말초신경병증

Grade 1의 경미한 말초신경병증의 경우에는 면역항암제를 유지하지만, 중단을 고려한다. 일주일에 한 번 증상 악화 정도를 확인한다.

Grade 2의 초기에는 경과관찰 또는 경증에서 계속 증상이 진행되는 경우 프레드니손 0.5-1 mg/kg 경구투약을 시작한다. 계속 증상이 지속 악화 시 메틸프레드니손 2-4 mg/kg/일 투약을 시작한다. 통증 시 gabapentin, pregabalin, duloxetine 등의 약제를 투약한다.

Grade 3는 길랑-바레 증후군 치료와 유사하다. 영구적으로 면역항암제를 중단한다. 중환자실 수준의 모니터링이 가능한 입원 치료를 한다. IVIG 또는 혈장분리반출술을 시행하며, 5일간 매일 메틸프레드니손 1 g/일을 투약한 후 4주 동안 천천히 감량한다. 빈번하게 신경학적평가 및 폐기능을 모니터링 하면서 자율신경기능장애도 모니터링한다. 통증 시 gabapentin, pregabalin, duloxetine 등의 약제를 투약한다.

4) 무균성 뇌수막염

Grade 1의 경우 스테로이드 투약을 보류한다. Grade 3-4인 경우 영구적으로 면역항암제를 중단한다. 입원 치료가 필요하며 PCR 결과가 나올 때까지 acyclovir 주사제 투약을 고

려한다. 세균 및 바이러스성 감염을 배제한 뒤 프레드니손 0.5–1 mg/kg/일을 투약하거나 증상이 중등도 이상 시 메틸프레드니손 1–2 mg/kg/일 투약한다.

5) 뇌염

Grade 1의 경우 독성이 있으면 면역항암제 치료를 보류하고, grade 2는 프레드니손 0.5 mg–1 mg/kg 투약을 고려할 수 있다. Grade 3 이상은 영구적인 면역항암제 중단이 필요하고 입원 치료가 필요하다. HSV1과 HSV2 PCR 결과가 나올 때까지는 acyclovir 주사제 투약을 고려한다. 메틸프레드니손 1–2 mg/kg/일을 투약 고려한다. 증상이 심각하거나 지속적인 증상 악화 또는 올리고클론띠가 나타나는 경우, 스테로이드 1 g를 매일 3–5일 투약과 IVIG 또는 혈장분리반출술 시행을 고려할 수 있다[19]. 자가면역 뇌병증 항체가 양성이거나, 7–14일 지나도 증상 개선이 제한적인 경우, 리튬 시럽 투약을 고려한다[20].

6) 횡단 척수염

영구적으로 면역항암제를 중단한다. 입원 치료가 필요하며, 메틸프레드니손 1 g/일 3–5일간 투약한다. IVIG와 혈장분리반출술을 강력하게 고려한다.

3. 면역항암제를 다시 투약하는 경우

중증근무력증 grade 2–4인 경우, 면역항암제를 영구적으로 중단한다. 길랑-바레증후군의 모든 grade는 면역항암제를 영구적으로 중단한다. 말초신경병증은 grade 1–2의 경우 증상이 grade 1 이하로 해결되거나 환자 증상이 잘 조정된 경우, 면역항암제를 다시 투약한다[19]. Grade 3–4인 경우 영구적으로 면역항암제를 중단한다. 무균성 뇌수막염은 증상이 grade 0으로 해결되면, 면역항암제를 다시 투약한다. 뇌염은 중증의 뇌염(grade 2–4)은 면역항암제를 영구적으로 중단한다. 횡단 척수염은 모든 grade에서 면역항암제를 영구적으로 중단한다.

결론

기존의 세포독성 항암제와 다르게, 면역항암제는 다른 부

작용이 나타난다. 특히 면역항암제의 부작용 증상을 조기 인지하고, 독성 grade에 따른 적절한 처치를 하는 것이 중요하다. 면역항암제의 부작용이 좋아진 후에도 독성 grade에 따라 영구적으로 면역항암제 재 투약이 금지된다는 것을 인지하는 것이 중요하다.

찾아보기말: 항암제; 면역요법; 면역관문억제제; 부작용

ORCID

Song Ee Park, <https://orcid.org/0000-0002-5890-5422>

Conflict of Interest

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

References

1. Cho DY, Park J, Kim DS. The impact of expanding health insurance coverage for anti-cancer drugs on cancer survival in Korea. *Cancer Med* 2021;10:4555–4563.
2. Touat M, Talmassov D, Ricard D, Psimaras D. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol* 2017;30:659–668.
3. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20:387–405.
4. Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic analysis of the literature. *Cancer* 2018;124:271–277.
5. Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:563–580.
6. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res* 2016;22:6051–6060.
7. Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J* 2017;50:1700050.
8. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33:1217–1238.
9. Stroud CR, Hegde A, Cherry C, et al. Tocilizumab for the

- management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25:551-557.
10. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2017;35:709-717.
 11. Cooksley T, Marshall W, Gupta A. Early infliximab in life-threatening immune-mediated pneumonitis. *QJM* 2019;112: 929-930.
 12. Petri CR, Patell R, Batalini F, Rangachari D, Hallowell RW. Severe pulmonary toxicity from immune checkpoint inhibitor treated successfully with intravenous immunoglobulin: case report and review of the literature. *Respir Med Case Rep* 2019;27:100834.
 13. Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, Hatabu H, Ramaiya NH. Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 2015;373:288-290.
 14. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature. *Eur J Cancer* 2017;73:1-8.
 15. Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer* 2019;7:134.
 16. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:1721-1728.
 17. Haugh AM, Probasco JC, Johnson DB. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19:479-488.
 18. Astaras C, de Micheli R, Moura B, Hundsberger T, Hottinger AF. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: diagnosis and management. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18:3.
 19. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:255-289.
 20. Williams TJ, Benavides DR, Patrice KA, et al. Association of autoimmune encephalitis with combined immune checkpoint inhibitor treatment for metastatic cancer. *JAMA Neurol* 2016;73:928-933.
 21. Cohen J, Sotoca J, Gandhi S, et al. Autoimmune encephalitis: a costly condition. *Neurology* 2019;92:e964-e972.
 22. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology* 2021;96:114-122.
 23. Becquart O, Lacotte J, Malissart P, et al. Myasthenia gravis induced by immune checkpoint inhibitors. *J Immunother* 2019;42:309-312.
 24. Verma N, Jaffer M, Pina Y, Peguero E, Mokhtari S. Rituximab for immune checkpoint inhibitor myasthenia gravis. *Cureus* 2021;13:e16337.

Peer Reviewers' Commentary

논문은 최근 암 환자에 많이 사용되고 있는 면역항암치료제인 면역관문억제제의 부작용 중에서 호흡계와 신경계 부작용에 관하여 최신문헌을 정리하여 설명해 주고 있다. 최근 면역 항암제는 비교적 적은 부작용으로 장기간 효과가 유지되는 큰 장점으로 폐암, 흑색종뿐 아니라 여러 고형암 치료에 이용되고 있다. 그러나, 이전의 항암치료와는 다른 심각한 면역 관련 부작용이 드물지만 발생할 수 있으므로 이에 대한 관심이 필요하다. 특히 호흡기 및 신경계 부작용은 치명률이 높고 다양한 감별 진단이 필요하여 의료 현장에서 진료의 어려움이 있었다. 이 논문은 폐렴에 관해서는 진단 및 치료, 재투약 기준에 대해 일목요연하게 정리하였고, 드물지만 치명적인 신경계 부작용 관련해서는 중증 근무력증, 길랑바레증후군, 뇌염, 뇌수막염, 척수염 등 다양한 신경계 부작용의 임상 양상, 진단, 치료에 대해 정리하여 면역 항암치료를 하는 임상 현장에 많은 도움이 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]