한국임상약학회지 제31권 제3호
Korean J Clin Pharm, Vol. 31, No. 3, pp. 188–197, 2021
Original Article

Korean Journal of Clinical Pharmacy
Official Journal of
Korean College of Clinical Pharmacy
pISSN 1226-6051 eISSN 2508-786X
https://doi.org/10.24304/kjcp.2021.31.3.188
Korean journal of clinical pharmacy (Online)
URL: http://www.ekjcp.org

PD-1 억제제의 사용패턴 및 갑상선 관련 유해사례 발현 양상 분석

황서영[1,2] · 김희재[1] · 정선영[2] · 민명숙[2] · 서동철[1]*
[1]중앙대학교 대학원 약학과, [2]삼성서울병원 약제부
(2021년 5월 10일 접수 · 2021년 7월 26일 수정 · 2021년 7월 30일 승인)

Usage Patterns and Incidence of Thyroid-related Adverse Events in Patients Treated with PD-1 Inhibitors

Seoyoung Hwang[1,2], Heuijae Kim[1], Seonyoung Chung[2], Myungsook Min[2], and Dong-Churl Suh[1]*
[1]Chung-Ang University College of Pharmacy, Seoul 06974, Republic of Korea
[2]Pharmaceutical Department, Samsung Medical Center, Seoul 06351, Republic of Korea
(Received May 10, 2021 · Revised July 26, 2021 · Accepted July 30, 2021)

ABSTRACT

Objective: PD-1 inhibitors have demonstrated improved health outcomes in cancer patients. PD-1 inhibitors are well-tolerated and associated with immune-related adverse events. The objectives of this study are to analyze use patterns of PD-1 inhibitors in patients with cancer and to investigate the incidence of thyroid-related adverse reactions in patients treated with PD-1 inhibitors. **Methods:** The study included patients who had been administered PD-1 inhibitors (either nivolumab or pembrolizumab) at the Samsung Medical Center between October 1, 2016 and June 30, 2017. Data was collected from electronic medical records and tested using Mann-Whitney tests and Chi-Square tests for statistical significance. Associations between PD-1 inhibitors and incidence of adverse events were tested using Cox regression for age, gender, BMI, ECOG PS and medication. **Results:** Two hundred fifteen patients were identified as eligible for analyses. Thyroid-related adverse events occurred in 20% of patients (n=43). Thyroid function tests (TFTs) was performed in 109 patients (50.7%). Positive results of PD-L1 testing were found in 53.2% of the 94 patients who had the test. Approved doses of nivolumab (3 m/kg) and pembrolizumab (200 mg) were administered in 70.4% and 53% of patients, respectively. The analysis of risk factor of thyroid-related adverse reaction did not show statistically significant differences (Cox regression). **Conclusion:** Thyroid-related adverse events are common in patients treated with PD-1 inhibitors and hypothyroidism is the most frequent adverse reaction. Routine TFTs monitoring is strongly recommended to evaluate thyroid function in real-world clinical practice.

KEYWORDS: PD-1 inhibitors, nivolumab, pembrolizumab, thyroid, adverse events

서 론

최근 immunotherapy의 발달로 Immune-checkpoint inhibitors (ICIs)가 널리 사용되고 있다. 특히 Programmed cell death 1 (PD-1) inhibitors는 면역 반응을 조절하는 inhibitory receptor인 PD-1을 타겟으로 하여, PD-1 receptor와 PD-L1 (programmed death ligands 1), PD-L2 와의 상호작용을 선택적으로 저해하는 PD-1 immune checkpoint inhibitor antibody 제제로써, 다양한 연구 결과를 근거로 널리 사용되고 있다.[1-3) Immune checkpoint pathway는 정상 세포에 대한 면역 공격의 기회를 줄이기 위해 T cells 활성을 하향 조절하는데, 암세포는 이 pathway를 역이용하여 적절한 면역체계에 의해 감지되고 제거되는 것을 회피한다. PD-1 inhibitors는 PD-1/PD-L1 신호전달경로를 차단함으로써 활성화된 암 특이적 T cells이 암세포를 공격하게 하고, 항종양 면역반응 사이토카인이 분비되도록 한다. 2020년 11월 기준, 미국 Food and Drug

*Correspondence to: Dong-Churl Suh, Chung-Ang University College of Pharmacy, 84 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06974, Republic of Korea
Tel: +82-2-820-5600, Fax: +82-2- 816-7338, E-mail: dongsuh75@gmail.com

Administraion (FDA) 및 국내 Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) 사용 허가 승인을 받은 PD-1 inhibitors는 nivolumab과 pembrolizumab 2개의 약물이 있다. 그 중 최초로 미국 FDA 승인을 받은 약제인 pembrolizumab은 2014년 09월 advanced melanoma 적응증에 대한 승인을 시작으로 advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), metastatic head and neck cancer, hodgkin lymphoma 등 약 19개 암종에 승인을 받아 사용되고 있고, 일부 암종에는 first-line treatment로써 승인을 받음에 따라 사용 범위가 더욱 확대되었다.[4] Nivolumab은 2014년 12월 advanced melanoma 적응증에 대한 FDA 승인을 시작으로 lung cancer, melanoma, renal cell carcinoma 등 약 10개 암종에 승인을 받아 사용되고 있으며, 역시 일부 암종에 first-line treatment로써 승인을 받음으로써, pembrolizumab과 더불어 다양한 단계의 암환자들에게 활발하게 사용되고 있다.[5]

PD-1 inhibitors는 기본적으로 인체 면역시스템을 활성화시켜 체내 면역 기능에 다양한 영향을 미치며, 일반적으로 항암화학요법제에 비해 부작용이 적은 것으로 보고되고 있다.[6,7] 비교적 내약성이 좋은 것으로 알려져 있는 PD-1 inhibitors는 기존의 항암화학요법제의 부작용과는 구별되는, 자가 면역 증가에 따른 면역 관련 부작용(immune-related adverse events; IrAEs)이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다. IrAEs는 내분비를 포함하여 갑상선, 부신, 뇌하수체, 피부, 위장관, 폐, 신장, 간, 췌장, 신경계 등 광범위한 장기에 영향을 미친다.[8,9] 갑상선 질환은 PD-1 inhibitors로 유발되는 면역 관련 부작용 중 가장 다빈도로 발생하는 부작용 중 하나이며, hypothyroidism, hyperthyroidism 등의 갑상선 기능 관련 부작용 사례가 다빈도로 보고되고 있다.[10,11]

PD-1 inhibitor는 다양한 연구결과를 근거로 전세계적으로 널리 사용되고 있는 immunotherapy 중 하나이다. 국내에서도 2015년 MFDS 승인 이후 사용이 시작되었으며, 삼성서울병원에서도 pembrolizumab은 2015년 하반기부터, nivolumab은 2016년 상반기부터 사용이 시작되어, 2020년 11월 기준, 매월 수백명의 환자에게 투여되고 있다. 이처럼 PD-1 inhibitors는 활발히 사용되는 항암치료제 중 하나로 자리잡고 있지만, 승인 후 사용 기간이 길지 않아 실제 국내임상 현장에서의 사용 현황 및 부작용에 대한 자료는 미흡한 실정이다. 따라서, 본 연구에서는 사용량은 많지만 승인 후 사용기간은 수년밖에 경과하지 않은 시점에, 엄격히 제한된 조건과 일부 환자에서 도출된 임상시험 결과가 아닌, 제한없는 환경속에서 다양한 환자 상태가 모두 포함된 실제 진료 현장에서, 다수의 암환자들에게 항암치료가 시행되고 있는 국내 상급종합병원에서 PD-1 inhibitors 투여 관련 현황들을 알아보고자 하였다. 또한, PD-1 inhibitors의 특징적인 iRAEs 중 다빈도로 발생하는 부작용 중 하나인 갑상선 관련 유해사례에 대해, 단순한 발생빈도 나열에 그치는 것이 아닌, 유해사례의 발생 빈도 및 양상, 실제 시행되고 있는 처치 방법 등을 알아보고, 유해사례 발생에 영향을 미치는 위험인자를 분석해보고자 하였다.

연구 방법

연구 대상

본 연구는 2016년 10월부터 2017년 6월 사이 국내 상급종합병원인 삼성서울병원에서 PD-1 inhibitors인 nivolumab 및 pembrolizumab을 1회 이상 투여 받은 환자를 대상으로 전자의무기록을 후향적으로 분석했다. 만 18세 미만의 소아환자와 의무기록이 미비한 환자, 기존에 갑상선 질환을 갖고 있거나 기왕력이 있는 환자, 갑상선 질환 치료제를 복용하고 있는 환자, 그리고 투여 전 baseline TFTs 수치가 비정상인 환자는 연구대상자에서 제외하였다.

갑상선 관련 유해사례 및 Thyroid Function Tests (TFTs) 평가 기준

갑상선 관련 유해사례는 PD-1 inhibitors인 nivolumab 및 pembrolizumab을 단독으로 투여한 후 새로 발생한 갑상선 기능 검사 이상(thyroid function test abnormalities;TFTAs)으로 정의하였다.[12-13] 갑상선 관련 유해사례는 연구마다 적용 기준 및 기술되는 용어 등이 다양하며, 발생률도 약 5~25% 정도로 다양하게 보고되고 있다.[14-16] 예를 들어, thyroid disorder는 일부 연구에서는 irAEs와 구별되어 “decreased blood TSH”로 정의되기도 하며, 세부 판단을 위해서는 추가 정밀 검사나 내분비 전문의의 판단이 요구되기도 한다.[17,18] 또한 실제 진료시 증상이 심각하지 않은 경증의 유해사례의 경우 기록이 없는 경우도 드물지 않다. 본 연구는 의무기록에 근거한 후향적 연구라는 점을 고려하여, 증상에 대한 추가 정밀 검사나 임상의의 판단이 요구되지 않고, 의무기록 누락 등으로 인한 bias를 최대한 줄이기 위하여, 검사결과 수치만으로 판별할 수 있는 TFTAs를 기준으로 하였으며, 유사 연구 기준에 따라 세부 분류하였다.[19-21]

Thyroid Function Tests (TFTs) 정상 범위는 thyroid stimulating hormone (TSH), Free Thyroxine (FT4) 각각 0.55-4.78 microIU/mL, 0.89-1.8 ng/dL로 정의하였다. 주기적인 TFTs 모니터링 여부는 투여 전 baseline, 투여 기간 중, 최종 투여 후 검사 결과를 수집하여 평가하였다. Baseline TFTs는 첫 투여전 3개월 이내 첫 투여일과 가장 가까운 날짜의 검사결과를, 투여 중 TFTs는 첫 투여일부터 최종 투여일까지 투여 기간 동안의 검사결과를, 투여 후 TFTs는 치료 종결후 6주까지의 검사결과를 수집하였다. 갑상선 관련 유해사례 발생 시 치료 여부 등은 진료기록과 함께 약물처방 이력, 타과 협진기록, 검사처방 이력 및 결과 등을 수집하여 평가하였고, 유해사례 발생 시점은 nivolumab 및 pembrolizumab 첫 투여 날짜와 TFTAs가 최초

발생한 날짜를 수집하여 평가하였다.

자료 수집 방법

환자 연령, 신장, 체중, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS), 암종 등 환자 기본 정보 및 고혈압,당뇨 병용질환 여부는 nivolumab 및 pembrolizumab을 첫 투여한 시점의 항암화학요법지 및 경과기록 등을 조사하였다. Nivolumab 및 pembrolizumab 투여 시작 사유와 이전 항암치료 횟수는 항암화학요법지와 nivolumab 및 pembrolizumab 투여 직전 치료반응 평가 등을 조사하였다. 투여 진행사항에서 향후 치료계획이나 특정 기록없이 병원 진료 및 nivolumab과 pembrolizumab의 투여가 중단된 경우 병원 최종 내원 일자, 사망 기록 등을 확인하여 모든 항목에 해당하지 않을 경우 follow-up loss로 평가하였다.

수집된 자료는 개인정보 보호법에 따라 익명화하여 처리하였다. 관련된 파일은 별도의 장소에 보관하여 관리자 이외에 접근이 불가하도록 하였다. 본 연구는 삼성서울병원 의학연구윤리심의위원회(institutional review board, IRB)로부터 승인받아 진행하였다(IRB number: 2018-07-084).

자료 분석 방법

Nivolumab 투여군과 pembrolizumab 투여군으로 나누어, 연속형 자료 중 정규 분포를 가정할 수 있는 변수는 independent t-test로 분석하고 자료는 평균(표준편차)으로 표시했으며, 정규분포를 가정할 수 없는 변수는 Mann-Whitney test로 분석하고 자료는 중위수(범위)로 표시하였다. 범주형 자료는 카이제곱검정(χ^2-test) 혹은 피셔의 정확 검정(Fisher’s exact test)으로 분석하였다.

갑상선 관련 유해사례에 영향을 주는 변수를 찾기 위해, 환자 기본 변수인 나이, 성별, BMI, ECOG PS와 임상적 유의성 판단이 필요한 투여된 약물명을 adjust 하기 위해 단변량과 다변량 콕스 회귀분석(Cox regression)을 시행하였다.

연속형 자료로 수집된 환자 기초 정보 중 연령은 50세 미만, 50~59세, 60~69 및 70세 이상의 4 그룹으로 범주화하여 분석했으며, BMI는 WHO BMI 분류에 따라 저체중(underweight, 18.5 kg/m^2 미만), 정상 체중(normal range, 18.5~24.9 kg/m^2) 및 과체중 혹은 비만(overweight or obesity, 25 kg/m^2 이상)의 3 그룹으로 범주화 한 후 결과를 얻었다. PD-1 inhibitors 투여 횟수 변수는 자료의 분포와 중위수 값을 고려하여 1~5회, 5~10회, 11회 이상의 3 구간으로 범주화하여 분석하였 다. 갑상선 관련 유해사례가 발생된 시점을 알아보기 위해 누적한계 추정법(Kaplan-Meier method)과 생존분석을 실시하였다. 자료의 분석은 SPSS® version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)을 이용하였고, p-value가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

연구 결과

연구대상자 분석

연구기간 중 PD-1 inhibitors를 투여받은 환자 254명 중 기존 갑상선 질환을 갖고 있던 환자 16명, 투여 전 baseline TFTs 결과가 비정상인 환자 23명을 제외하여, 최종 연구대상자 215명을 분석에 포함하였다. 총 연구대상자 215명 중 nivolumab 및 pembrolizumab 투여 환자는 각각 115명, 100명이었고, nivolumab 투여군과 pembrolizumab 투여군으로 분류하여 환자 특성을 비교하였다(Table 1).

총 연구대상자의 평균 연령은 60.1세(±12.4)였으며, 가장 많은 비중을 차지하는 암종은 nivolumab 투여군에서 non-small cell lung cancer (NSCLC) (58.3%), advanced gastric cancer (AGC) (12.2%), malignant melanoma (11.3%), colon cancer (4.3%), renal cell carcinoma (4.3%) 순이었으며, 이외 기타암은 8개 암종 (7%)으로 총 13개 암 종에 투여되었다. Pembrolizumab 투여 군에서는 non-small cell lung cancer (NSCLC) (51%), malignant melanoma (20%), lymphoma (17%), bladder cancer (4%) 순이었으며, 이외 기타암은 6개 암종 (6%)으로 총 10개 암 종에 투여되었다. 두 투여군에서 환자들의 암종의 분포는 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다(p<0.001). ECOG PS 확인 결과, 두 약물군 모두 ECOG=1이 가장 많았으며 (80%), nivolumab 투여군에서 ECOG=3도 1명 투여된 것으로 조사되었다. 내분비계 공존질환 조사결과, 당뇨를 갖고있는 환자는 17.2%, 고혈압을 갖고있는 환자는 27.0%이었으며, 이전 투여받은 항암화학요법제 개수는 중위수 2개(0~9)였다. PD-L1 진단검사 결과가 있는 환자는 94명이었으며, 이 중 53.2%가 양성인 것으로 조사되었다. Nivolumab 투여군에서 PD-L1 진단검사 결과가 있는 환자는 39명이었고, 이 중 17.9%가 양성인 것으로 확인되었다. Pembrolizumab 투여군에서는 55명에서 PD-L1 진단검사 결과가 있었고, 이 중 78.2%가 양성인 것으로 확인되었다. PD-L1 진단검사 결과는 두 투여군에서 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다 (p<0.001). 환자들의 암 종, PD-L1 진단검사 결과를 제외하고 분석에 포함된 환자의 기본 특성은 nivolumab 투여군과 pembrolizumab 투여군 간에 유의수준 5%에서 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

PD-1 inhibitors 투여 분석

PD-1 inhibitors 투여 시작 사유는 기존 항암화학요법제의 치료반응이 progression disease (PD)로 평가되어 PD-1 inhibitors 으로 변경된 환자가 81.9%, 이전 항암치료제 투여 없이 PD-1 inhibitors가 first-line therapy로 투여된 환자가 13.5%, 컨디션 악화로 항암화학요법제 대신 immunotherapy인 PD-1 inhibitors으로 변경된 환자가 2.8%로 집계되었다

Table 1. Baseline patients characteristics

	Medication		Total (n=215)	*p*-value
	Nivolumab (n=115)	Pembrolizumab (n=100)		
Age, mean (SD), years	61.2 (11.3)	58.9 (13.4)	60.1 (12.4)	0.182
Sex, n (%)				
Male	78 (67.8)	64 (64.0)	142 (66.0)	0.567
Female	37 (32.2)	36 (100.0)	73 (34.0)	
Height, mean (SD), cm	163.4 (8.1)	164.5 (9.0)	163.9 (8.5)	0.352
Weight, mean (SD), kg	61.3 (11.4)	62.1 (12.4)	61.7 (11.8)	0.614
BMI, mean (SD), kg/m^2	22.9 (3.5)	22.8 (3.3)	22.9 (3.4)	0.916
Cancer type, n (%)				<0.001*
NSCLC	67 (58.3)	51 (51.0)	118 (54.9)	
Malignant melanoma	13 (11.3)	20 (20.0)	33 (15.3)	
Lymphoma	0 (0.0)	17 (17.0)	17 (7.9)	
AGC	14 (12.2)	0 (0.0)	14 (6.5)	
Colon ca	5 (4.3)	0 (0.0)	5 (2.3)	
RCC	5 (4.3)	0 (0.0)	5 (2.3)	
Bladder ca	0 (0.0)	5 (5.0)	5 (2.3)	
HCC	3 (2.6)	1 (1.0)	4 (1.9)	
Others	8 (7.0)[1)]	6 (6.0)[2)]	14 (6.5)	
ECOG Performance status, n (%)				
0	2 (1.7)	8 (8.0)	10 (4.7)	
1	93 (80.9)	79 (79.0)	172 (80.0)	0.095
2	19 (16.5)	13 (13.0)	32 (14.9)	
3	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	
Diabetes Mellitus, n (%)				
Yes	22 (19.1)	15 (15.0)	37 (17.2)	0.472
No	93 (80.9)	85 (85.0)	178 (82.8)	
Hypertension, n (%)				
Yes	35 (30.4)	23 (23.0)	58 (27.0)	0.281
No	80 (69.6)	77 (77.0)	157 (73.0)	
PD-L1 expression, n (%)				
Positive	7 (17.9)	43 (78.2)	50 (53.2)	<0.001*
Negative	32 (82.1)	12 (21.8)	44 (46.8)	
Prior chemotherapy regimens, median (range)	2 (0-9)	2 (0-8)	2 (0-9)	0.075

SD, standard deviation; BMI, Body Mass Index; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC, Non-small cell lung cancer; PD-L1, Programmed death-ligand 1; RCC, renal cell carcinoma; AGC, advanced gastric cancer; HCC, hepatocellular carcinoma
[1)]Others: Leiomyosarcoma 1; Prostate ca 1; Ureter Ca 1; SCLC 1; Cervical ca 1; Rectal Ca 1; Cholangiocarcinoma 1; Ovary cancer 1
[2)]Others: Cervical cancer of squamous cell carcinoma 1; Transitional cell carcinoma, ureter 1; Lt. hypopharyngeal cancer 1; Hepatocellular carcinoma 1; Cholangiocarcinoma 1; Bladder cancer 1; Renal pelvis TCC 1; Glioblastoma of brain 1
*indicates $P<0.05$

(Table 2). 두 투여군 모두 기존 항암화학요법제 치료 반응이 PD로 평가되어 변경된 경우가 가장 많았지만(nivolumab 91.3%, pembrolizumab 71.0%), nivolumab 투여군은 first-line therapy로 투여된 경우가 7.0%였고, pembrolizumab 투여군은 first-line therapy로 투여된 경우가 21%를 차지하여, 투여 시작 사유는 두 투여군에서 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다($p<0.001$).

연구기간 PD-1 inhibitors 투여 횟수는 nivolumab 투여군에서 중위수 3회(1-37), pembrolizumab 투여군에서는 중위수 2회(1-25)로 조사되었다.

Nivolumab 투여 시작 용량은 허가용량인 3 mg/kg이 사용된 환자가 70.4%, 그 밖에 2 mg/kg가 사용된 환자가 3.5%, 100

Table 2. PD-1 inhibitors therapy

	Medication		Total (n=215)	*p*-value
	Nivolumab (n=115)	Pembrolizumab (n=100)		
Administration reason, n (%)				<0.001*
1st therapy	8 (7.0)	21 (21.0)	29 (13.5)	
d/t AE of prior chemotherapy	2 (1.7)	2 (2.0)	4 (1.9)	
d/t PD of prior chemotherapy	105 (91.3)	71 (71.0)	176 (81.9)	
change to immunotherapy d/t poor condition	0 (0.0)	6 (6.0)	6 (2.8)	
Number of PD-1 inhibitors cycle, median (range)	3 (1-37)	2 (1-25)	3 (1-37)	0.149
Dosage modification, n (%)				0.420
Increase	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Decrease	2 (1.7)	4 (4.0)	6 (2.8)	
Maintain	113 (98.3)	96 (96.0)	209 (97.2)	
Dosing progress, n (%)				0.299
Continue treatment	6 (5.2)	7 (7.0)	13 (6.0)	
Discontinue d/t AE	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (0.9)	
Discontinue d/t PD	68 (59.1)	57 (57.0)	125 (58.1)	
Discontinue d/t cost	4 (3.5)	1 (1.0)	5 (2.3)	
Supportive care	9 (7.8)	5 (5.0)	14 (6.5)	
Death d/t disease	12 (10.4)	12 (12.0)	24 (11.2)	
Transfer to others	7 (6.1)	2 (2.0)	9 (4.2)	
Follow-up loss	9 (7.8)	14 (14.0)	23 (10.7)	

AE, adverse events; PD, progressive disease; d/t, due to
*Indicates $p<0.05$

mg이 사용된 환자가 26.1%이었다. Pembrolizumab 투여 시작 용량은 허가용량인 200 mg이 사용된 환자가 53%, 허가용량의 절반인 100 mg이 사용된 환자가 46%, 그 밖에 150 mg이 사용된 환자가 1%이었다.

투여기간 중 용량 변경된 환자도 6명으로 확인되었다. Nivolumab 투여군에서 용량이 감량된 경우는 2명이었으며, 3 mg/kg에서 100 mg으로 감량된 경우가 1명, 100 mg에서 80 mg으로 감량된 경우가 1명이었고, 감량 사유 기록은 없었다. Pembrolizumab 투여군에서 용량 감량된 환자는 4명이었으며, 모두 200 mg에서 100 mg으로 감량되었고, 이 중 2명은 비용문제, 나머지 2명은 감량 사유 기록이 없었다.

투여진행사항 확인 결과, 치료반응 PD로 PD-1 inhibitors 투여가 중단된 환자 58.1%, 질병 진행으로 인한 사망 11.2%, supportive care로 변경된 환자 6.5%였고, 향후 치료계획이나 특정 기록 없이 병원 진료 및 PD-1 inhibitors 투여가 중단되어 추적관찰 중단된 환자가 10.7%로 집계되었다.

환자들의 투여 시작 사유를 제외하고 분석에 포함된 PD-1 inhibitors 투여 관련 특성은 nivolumab 투여군과 pembrolizumab 투여군 간에 유의수준 5%에서 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

갑상선 관련 유해사례 분석

연구대상자 215명 중 43명(20%)에서 갑상선 관련 유해사례가 발생한 것으로 나타났다. Nivolumab 투여군에서 21명 (18.3%), pembrolizumab 투여군에서 22명 (22%) 발생했으며, 약물에 따른 유해사례 발생 비율에는 유의수준 5%에서 통계적으로 차이를 나타내지 않았다(p=0.608). 분류 기준에 따라 hypothyroidism 20명(9.3%), subclinical hypothyroidism 11명 (5.1%), hyperthyroidism 4명(1.9%), subclinical hyperthyroidism 8명(3.7%)으로 집계되었다.

Thyroid Function Tests (TFTs) 수치 모니터링

투여 전 Baseline TFTs가 시행된 경우는 연구대상자의 21.9%, 투여 기간 중 TFTs가 시행된 환자는 30.2%, 최종 투여 후 TFTs가 시행된 환자는 21.9%였다(Table 3). 모든 시점에 TFTs가 시행된 환자는 연구대상자의 4.7%였고, PD-1 inhibitors 투여 기간 관련 TFTs 검사가 한번도 시행되지 않은 환자는 49.3%인 것으로 집계되었다. TFTs 모니터링 시행률을 갑상선 관련 유해사례 발생군과 비발생군으로 나누어 비교한 결과, 투여전 Baseline TFTs 시행률에는 유의수준 5%에서 통계적으로 차이가 없었으나, 투여기간 중 TFTs 시행률(76.7% vs

Table 3. TFTs monitoring by thyroid-related adverse events

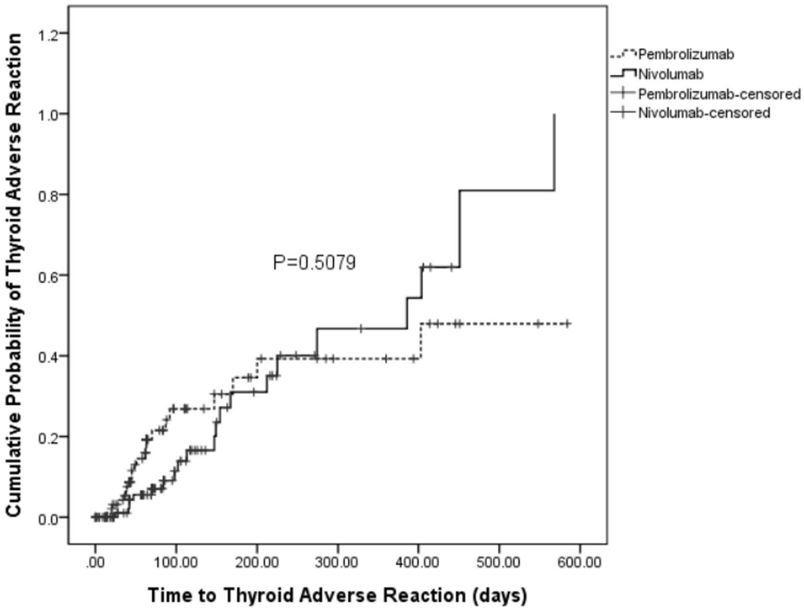
	Occurrence of thyroid-related adverse events		Total (n=215)	p-value
	Yes (n=43)	No (n=172)		
Baseline TFTs, n (%)				
Yes	9 (20.9)	38 (22.1)	47 (21.9)	> .999
No	34 (79.1)	134 (77.9)	168 (78.1)	
During therapy TFTs, n (%)				
Yes	33 (76.7)	32 (18.6)	65 (30.2)	<0.001*
No	10 (23.3)	140 (81.4)	150 (69.8)	
After therapy TFTs, n (%)				
Yes	23 (53.5)	24 (14.0)	47 (21.9)	<0.001*
No	20 (46.5)	148 (86.0)	168 (78.1)	

TFTs, thyroid function tests
*Indicates $p<0.05$

Table 4. Clinical manifestations of PD-1 inhibitors therapy associated thyroid-related adverse events (n=43)

	Medication		Total (n=43)	p-value
	Nivolumab (n=21)	Pembrolizumab (n=22)		
Age, mean (SD), years	64.4 (9.9)	61.0 (14.4)	62.7 (12.4)	0.370
Sex, n (%)				
Male	17 (81.0)	13 (59.1)	30 (69.8)	0.109
Female	4 (19.0)	9 (40.9)	13 (30.2)	
Cancer type, n (%)				
NSCLC	12 (57.1)	10 (45.5)	22 (51.2)	
Malignant melanoma	5 (23.8)	9 (40.9)	14 (32.6)	
Lymphoma	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (4.7)	0.176
Bladder cancer	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.3)	
RCC	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (2.3)	
Leiomyosarcoma	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (2.3)	
Number of PD-1inhibitors cycle, median (range)	8 (3-37)	5.5 (1-21)	7 (1-37)	0.067
Clinician consultation, n (%)				
Yes	4 (19.0)	3 (13.6)	7 (16.3)	0.412
No	17 (81.0)	19 (86.4)	36 (83.7)	
Medical therapy, n (%)				
Yes	3 (14.3)	2 (9.1)	5 (11.6)	0.664
No	18 (85.7)	20 (90.9)	38 (88.4)	
Treatment, n (%)				
Thyroxine	3 (14.3)	1 (4.5)	4 (9.3)	
Corticosteroids	0 (0)	1 (4.5)	1 (2.3)	0.057
TFTs monitoring	13 (61.9)	7 (31.9)	20 (46.5)	
None	5 (23.8)	13 (59.1)	18 (41.9)	

SD, standard deviation; NSCLC, Non-small cell lung cancer; TFTs, Thyroid function tests; RCC, renal cell carcinoma



No. at Risk							
Pembrolizumab	100	25	14	9	7	2	0
Nivolumab	115	36	17	8	6	1	0

Fig. 1. Kaplan-Meier Estimates of thyroid-related adverse events by medication

Table 5. Risk Factor Analysis for PD-1 inhibitors therapy associated thyroid-related adverse events

	Unadjusted HR[1] (95% CI)	Adjusted HR[2] (95% CI)
Age, yr		
<50	Reference	Reference
50-59	1.951 (0.705-5.403)	1.874 (0.655-5.361)
60-69	1.176 (0.445-3.109)	1.118 (0.402-3.107)
≥70	1.662 (0.622-4.439)	1.573 (0.560-4.417)
Gender		
Male	Reference	Reference
Female	0.910 (0.474-1.748)	0.983 (0.501-1.931)
BMI, kg/m^2		
<18.5	Reference	Reference
18.5-24.9	0.639 (0.217-1.884)	0.726 (0.238-2.218)
≥25	1.163 (0.390-3.467)	1.397 (0.449-4.346)
Medication		
Pembrolizumab	Reference	Reference
Nivolumab	0.817 (0.448-1.489)	0.588 (0.313-1.106)
ECOG PS		
0	Reference	Reference
1	2.936 (0.402-21.420)	3.311 (0.440-24.938)
2	1.026 (0.064-16.521)	1.137 (0.067-19.203)

HR, Hazard ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group
*Indicates p<0.05

18.6%)과 치료 종료 후 TFT 시행률(53.5% vs 14.0%)에서는 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다(baseline p> .999, during therapy p<0.001, after therapy p<0.001).

갑상선 관련 유해사례 발생 환자

갑상선 관련 유해사례는 43명에서 발생했으며, nivolumab 투여군에서 21명, pembrolizumab 투여군에서 22명 발생했다. 약물군에 따른 유해사례 발생률에는 유의수준 5%에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.608). 갑상선 관련 유해사례가 발생한 환자의 평균 연령은 62.7세(±12.4)였으며, 가장 많은 비중을 차지하는 암 종은 NSCLC (51.2%)와 malignant melanoma (32.6%)이었다(Table 4). 갑상선 관련 유해사례 발생 환자 중 타과 전문의 협진이 이루어진 환자가 7명, 약물 치료가 시행된 환자가 5명, 약물치료 없이 TFTs 추적 검사만 시행된 환자는 20명이었고, 유해사례 발생 이후 TFTs 모니터링 등 어떠한 조치도 시행되지 않은 환자가 18명이었다. 약물 치료가 시행된 환자 5명 중 4명은 levothyroxine이 투여되었고, 나머지 1명은 코르티코스테로이드 제제가 투여되었다. 갑상선 관련 유해사례가 발생한 환자들을 nivolumab 투여군과 pembrolizumab 투여군으로 나누어 임상적 특성을 비교한 결과, 유의수준 5%에서 통계적으로 차이를 나타내지 않았다.

갑상선 관련 유해사례가 발생된 시점을 알아보기 위해 연구대상자 215명(nivolumab군 115명, pembrolizumab군 100명)을 대상으로 누적한계추정법(Kaplan-Meier method)과 생존분석

을 실시한 결과, 부작용 누적발생확률이 25%인 시점은 pembrolizumab 은 92일, nivolumab은 154일이었다. 두 투여군의 생존 곡선은 유의수준 5%에서 통계적으로 차이를 나타내지 않았다(Fig. 1) (log-rank test *p*-value 0.5079).

갑상선 관련 유해사례 발생에 영향을 미치는 인자

갑상선 관련 사례에 영향을 주는 변수를 찾기 위해, 환자 기본 변수인 나이, 성별, BMI, ECOG PS와 임상적 유의성 판단이 필요한 투여된 약물명을 adjust 하기 위해 단변량과 다변량 콕스 회귀분석(Cox regression)을 시행하였다. 분석 결과, 유의수준 5%에서 통계적으로 유의한 변수는 없었다(Table 5). 즉, 각 설명 변수들의 기준 범주(reference)와 비교한 갑상선 관련 부작용이 발생할 때까지 걸리는 시간의 위험비(hazard ratio) 값에 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

고찰 및 결론

본 연구에서는, 약물 허가사항 및 이전 연구들과 유사한 발생 범위로, 연구대상자 215명 중 43명(20%)에서 갑상선 관련 유해사례가 발생한 것으로 나타났으며, hypothyroidism이 가장 빈도가 높은 것으로 나타났다. 갑상선 관련 유해사례가 발생한 환자 중 타과 전문의 협진이 이루어진 환자는 7명, 약물치료가 시행된 환자는 5명이었다. TFTs 모니터링이 시행된 환자는 109명(50.7%)이었으며, PD-L1 발현 여부 진단검사 결과가 있는 환자는 94명이었고, 이 중 53.2%가 양성인 것으로 조사되었다. 투여 용량은 pembrolizumab 투여군에서 허가용량인 200 mg이 사용된 환자가 53%, nivolumab 투여군에서 허가용량인 3 m/kg이 사용된 환자가 70.4%이었다. 갑상선 관련 유해사례 발생에 영향을 미치는 인자를 분석하기 위해 콕스 회귀분석을 시행한 결과, 유의수준 5%에서 통계적으로 유의한 변수는 없었다.

PD-1 inhibitors가 투여된 환자들의 암종을 살펴본 결과, 두 약물 모두 NSCLC에서 가장 많이 사용되었고(nivolumab 58.3% vs pembrolizumab 51.0%), 그 다음으로 nivolumab 투여군에서는 advanced gastric cancer (AGC), malignant melanoma 순으로 높은 빈도로 사용된 반면, pembrolizumab 투여군에서는 malignant melanoma, lymphoma 순의 빈도로 사용되었다. Nivolumab 투여군에서 다빈도로 사용된 AGC, colon cancer, renal cell carcinoma (RCC)의 경우 pembrolizumab 투여군에서는 단 한명도 사용되지 않았으며, pembrolizumab 투여군에서 다빈도로 사용된 lymphoma, bladder cancer의 경우 nivolumab 투여군에서는 단 한명도 사용되지 않았다. 즉, NSCLC, malignant melanoma에서는 두 종류의 PD-1 inhibitors가 모두 높은 빈도로 사용되었지만, 그 외 암 종에서는 약물별로 주로 투여되는 암 종이 구분되었으며, nivolumab 투여군과 pembrolizumab 투여군의 암 종은 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다(p<0.001). 또한 pembrolizumab 투여군에서 first-line therapy로 투여된 환자가 21%이었지만, nivolumab 투여군에서는 7%에 불과하였고, 91.3%에 달하는 대부분의 환자가 기존항암제 PD로 시작한 것으로 조사되었다. 두 약물군의 약물 투여 시작 사유는 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다(p<0.001).

PD-L1 진단 검사 시행률을 알아본 결과, 94명의 환자에서 검사가 시행된 것으로 나타났다. Nivolumab 투여군에서 PD-L1 진단 검사는 39명에서 시행되었으며, 그 중 17.9%가 양성이었고, pembrolizumab 투여군에서는 55명에서 시행되었고 그 중 78.2%가 양성으로 나타나, PD-L1 발현률은 두 약물군에서 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다(p<0.001). PD-L1 발현 여부는 PD-1 inhibitors의 치료반응에 영향을 미치는 인자 중 하나로 알려져 있다.[22-23] 건강보험 급여기준에서 nivolumab은 발현 비율이 10% 이상일 경우, pembrolizumab은 발현 비율이 50% 이상일 경우 양성으로 평가되며, 일부 암 종의 경우 PD-L1 양성 발현 여부가 급여 적용 기준 조건 중 하나이다.[24] 즉, 고가의 항암치료제의 건강보험 급여를 받기 위한 조건 중 하나인 PD-L1 발현 여부 측정을 위한 진단검사가 시행되지 않은 경우는, 건강보험 급여 기준이 필요없는 비급여 사용일 것으로 사료된다. 따라서, PD-L1 발현 여부 측정을 위한 진단검사 시행률이 PD-1 inhibitors 투여 환자의 43.7%에 불과하다는 것은, 실제 진료 현장에서 PD-1 inhibitors가 비급여로 사용되는 경우가 많음을 반영하는 것으로 사료된다.

투여 시작 용량 확인 결과, nivolumab 투여군에서 허가 용량인 3 mg/kg이 아닌 용량으로 사용된 환자가 29.6%였으며, 특히 100 mg으로 투여된 환자가 26.1%였다. Pembrolizumab 투여군에서는 허가용량인 200 mg 보다 낮은 용량으로 투여된 환자가 47%였으며, 특히 100 mg으로 투여된 환자가 46%에 달했다. 투여 중 용량 변경된 환자 6명 중 5명에서 100 mg으로 감량되었고, 감량된 환자 중 2명은 감량 사유가 비용 문제로 기록되어 있었고, 나머지 4명은 사유가 기재되어 있지 않았다. PD-1inhibitors의 약가는 1 vial에 대략 수백만원 정도로, 보편적인 항암화학요법제에 비해 고가의 약물이며, nivolumab과 pembrolizumab 둘 다 1 vial 당 100 mg이 포함되어 있는 제형으로 출시되고 있다. PD-1 inhibitors는 부작용 발현시 등에도 용량 감량이 권고되는 약물이 아님에도 불구하고, 37.7%에 달하는 환자에게 허가용량보다 낮은 100 mg으로 투여되고 있었다. 이는, 건강보험 급여기준에 해당되지 않아 비급여로 사용될 경우, 경제적인 비용 문제가 PD-1 inhibitors의 투여 용량을 결정하는데 영향을 미치는 인자 중 하나임을 시사한다.

TFTs 모니터링 여부 확인 결과, TFTs 모니터링은 PD-1 inhibitors 투여 전 baseline 및 투여 중 시행되어야 하는 검사이나, 본 연구 기간동안 실제 임상 현장에서 TFTs 검사가 1회

이상 시행된 환자는 50.7%로 낮은 비율로 나타났다.[25] 약물군으로 나누어 비교한 결과, nivolumab 투여군에서는 49.6%, pembrolizumab 투여군에서는 52%로, 두 약물군 모두 TFTs 모니터링이 낮은 비율로 시행된 것으로 나타났다. 갑상선 관련 유해사례 발생군과 비발생군으로 나누어 비교한 결과, 유해사례 발생군이 비발생군보다 치료 기간 중 TFTs 시행률과 (76.7% vs 18.6%), 치료 종료 후 TFTs 시행률(53.5% vs 14.0%)이 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다(p<0.001). 이는 실제로 갑상선 관련 유해사례가 더 많이 발생했으나 TFTs 미시행으로 집계에 포함되지 않았을 가능성을 배제할 수 없음을 시사한다. 갑상선 관련 유해사례 중 가장 많은 발생빈도를 보이는 hypothyroidism의 초기 주 증상은 fatigue로, 겉으로 드러나는 증상만으로는 기저 종양 질환이나 항암치료의 다른 부작과 구별이 어려우므로, TFTs 등 객관적인 검사가 갑상선 관련 유해사례 평가에 요구된다.[26,27] 현재 ASCO guideline 등에서는 첫 3개월동안은 매 주기마다, 이후에는 2번의 주기마다 TFTs 모니터링 시행을 권고하고 있다.[28,29] 삼성서울병원을 비롯한 대부분의 상급종합병원에서는 거의 모든 항암제 regimen과 필수 검사 등이 set 처방으로 등록되어 전산시스템을 통해 함께 처방되고 있으므로, 이러한 주기적인 혈액검사에 TFTs 검사가 포함된 set 처방이 실시된다면, 갑상선 관련 유해사례를 초기에 발견하여 대처하는데 매우 유용할 것이다.

갑상선 관련 유해사례 발생 확인 결과, 연구대상자 215명 중 43명(20%)에서 갑상선 관련 유해사례가 발생한 것으로 나타났으며, 이는 약물 허가사항 및 이전 연구들과 유사한 발생 범위인 것으로 나타났다.[30,31] Nivolumab 투여군에서 21명(18.3%), pembrolizumab 투여군에서 22명(22%)으로, 두 약물 별 유해사례 발생률에는 유의수준 5%에서 통계적으로 차이가 나타나지 않았다. 분류 기준에 따라 hypothyroidism이 nivolumab 투여군에서 11명, pembrolizumab 투여군에서 9명으로 집계되었고, 다른 연구 결과들과 유사하게 갑상선 관련 유해사례 중 hypothyroidism이 가장 흔하게 발생하는 것으로 나타났다. 본 연구에서 약물치료가 시행된 nivolumab 투여군 3명과 pembrolizumab 투여군 2명 중 1명, 총 4명은 hypothyroidism을 나타냈으며, 내분비내과 전문의 협진을 통해 levothyroxine이 투여되었다.[32-34] 약물치료가 시행된 pembrolizumab 투여군의 나머지 1명은 hyperthyrodism을 나타냈으며, 신경과 전문의 협진을 통해 코르티코스테로이드 제제가 투여되었다. 타과 전문의 협진이 이루어진 총 7명 중 약물치료가 시행되지 않은 2명은 정기적인 내분비내과 진료를 통해 TFTs 모니터링이 시행되었다. TFTs 검사결과 비정상 수치였으나 아무런 조치가 시행되지 않은 환자도 41.9%인 것으로 나타났다.

본 연구의 한계점으로는, 후향적 연구로 전자의무기록이 미비하거나 연구에 필요한 검사가 시행되지 않은 경우, bias 등이 발생했을 가능성이 있다. Baseline TFTs가 시행되지 않은 환자 중 실제 검사 수치 비정상 범위이나 연구대상자에서 제외되지 못했을 가능성 및 투여 기간 TFTs 수치가 비정상 범위이나 검사 미시행으로 유해사례 발생 환자에 포함되지 못했을 가능성을 배제할 수 없다. 하지만 본 연구는, 엄격히 제한된 프로토콜에 따른 임상 시험이 아닌 아직까지 자료가 많지 않은 실제 국내 임상 현장의 PD-1 inhibitors 투여 관련 자료들을 확인하고 분석했다는 점에서 그 의의가 있다. 특히 본 연구에서 확인된 PD-1 inhibitors 투여 용량, PD-L1 검사 시행률 및 양성 발현률 등은 엄격하게 계획된 임상시험에서는 확인할 수 없는, 본 연구 기간 실제 진료 현황을 파악할 수 있는 유용한 자료이다.

본 연구에서는 낮은 TFTs 모니터링 시행률이 확인되었으며, 이를 개선시키기 위해 여러가이드라인의 권고사항에 따른 주기적인 TFTs 검사가 포함된 혈액검사가 정착된다면, 갑상선 관련 유해사례를 조기에 발견하여 대처하는데 매우 유용할 것이다. 향후 TFTs 검사가 실제 진료 현장에 정착된 후, 갑상선 관련 유해사례 관련 장기간 대규모 연구가 시행된다면 보다 bias가 적은 결과를 도출할 수 있을 것으로 기대된다. 본 연구는 승인 후 사용 경험이 길지 않은 PD-1 inhibitors의 국내 상급종합병원 진료 현장에서의 실제 투여 관련 항목들을 분석하고 갑상선 관련 유해사례 발생빈도 및 대처방법, 갑상선 관련 유해사례 발생에 영향을 미치는 인자 등을 분석함으로써, PD-1 inhibitors 투여 환자 치료 및 진료 가이드라인 개선에 도움이 될 것으로 사료된다.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

참고문헌

1. Robert C, Long GV, Brady B, *et al.* Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015;372(4):320-30.
2. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20(10):1370-85.
3. Duan J, Cui L, Zhao X, *et al.* Use of immunotherapy with programmed cell death 1 vs programmed cell death ligand 1 Inhibitors in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2020;6(3):375-84.
4. Merck, Sharp & Dohme Corporation. KEYTRUDA® [package insert on the Internet]. Available from https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf. Accessed December 11, 2020.
5. Bristol Myers Squibb Corporation. OPDIVO® [package insert on the Internet]. Available from https://packageinserts.bms.com/pi/

pi_opdivo.pdf. Accessed December 11, 2020.
6. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, *et al.* Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. N Engl J Med 2017;377(19):1824-35.
7. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-Positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016;375(19):1823-33.
8. Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, *et al.* Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. BMJ 2018;360:k793.
9. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, *et al.* Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. Cancer Treat Rev 2016;45:7-18.
10. Costa R, Carneiro BA, Agulnik M, *et al.* Toxicity profile of approved anti-PD-1 monoclonal antibodies in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Oncotarget 2017;8(5):8910-20.
11. Sakakida T, Ishikawa T, Uchino J, *et al.* Clinical features of immune-related thyroid dysfunction and its association with outcomes in patients with advanced malignancies treated by PD-1 blockade. Oncol Lett 2019;18(2):2140-7.
12. Morganstein DL, Lai Z, Diem S, *et al.* Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. Clin Endocrinol (Oxf) 2017;86(4):614-20.
13. Guaraldi F, Selva RL, Samà MT, *et al.* Characterization and implications of thyroid dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors in real-life clinical practice: a long-term prospective study from a referral institution. J Endocrinol Invest 2018;41(5):549-56.
14. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19(11): 1480-92.
15. Reck M, Schenker M, Lee KH, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. Eur J Cancer 2019;116:137-47.
16. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, *et al.* Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2019;394(10212):1915-28.
17. Patel NS, Oury A, Daniels GA, Bazhenova L, Patel SP. Incidence of thyroid function test abnormalities in patients receiving immune-checkpoint inhibitors for cancer treatment. Oncologist 2018;23(10): 1236-41.
18. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, *et al.* Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. N Engl J Med 2018;378(19):1789-801.
19. de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, *et al.* Incidence of thyroid-related adverse events in melanoma patients treated with pembrolizumab. J Clin Endocrinol Metab 2016;101(11):4431-9.
20. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D. Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. Oncologist 2016;21(7):804-16.
21. Robert C, Schachter J, Long GV, *et al*. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015;372(26): 2521-32.
22. Kartolo A, Sattar J, Sahai V, Baetz T, Lakoff JM. Predictors of immunotherapy-induced immune-related adverse events. Curr Oncol 2018;25(5):e403-e410.
23. Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. Lancet Oncol 2016; 17(12):e542-e551.
24. 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 December 11, 2020.
25. Gohye Eoum, Yoonsook Cho, Sandy Jeong Rhie. 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(2):88-94.
26. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, *et al.* Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. Eur J Cancer 2016;60:190-209.
27. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, *et al.* Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2017;28(3):583-9.
28. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, *et al.* Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2018;36(17): 1714-68.
29. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, *et al*. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019. J Natl Compr Canc Netw 2019;17(3):255-89.
30. Ministry of Food and Drug Safety. OPDIVO® Intravenous injection (Nivolumab, recombinant). Available from https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=201501485. Accessed December 11, 2020.
31. Ministry of Food and Drug Safety. KEYTRUDA® Intravenous injection (Pembrolizumab, recombinant). Available from https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=201501487. Accessed December 11, 2020.
32. 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(1):95.
33. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28(suppl_4):iv119-iv142.
34. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Available from https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf. Accessed December 11, 2020.

Author information

Seoyoung Hwang and Heuijae Kim: Graduate students
Seonyoung Chung and Myungsook Min: Pharmacists
Dong-Churl Suh: Professor