

Nivolumab-Associated Delay in the Resolution of a Radiation-Induced Esophageal Ulcer

in a Patient with Esophageal cancer

식도암 환자에서 니볼루맙 병용 방사선 유발 식도궤양의 치유 지연

경북의대 내과학교실 권용환

요약

- 국소 진행성 식도편평세포암 환자에서 동시 항암화학방사선요법에 면역관문억제제 (nivolumab)를 병용한 경우, 방사선치료 종료 후 상당 기간이 지나도 식도궤양이 치유되지 않고 연하통·흉통이 지속될 수 있다.
- PD-1/PD-L1 신호전달은 종양미세환경뿐 아니라 정상 조직의 상처 치유(육아조직 형성·재상피화) 과정에도 관여하므로, 면역관문억제제 병용이 방사선 유발 궤양의 치유 지연 원인이 될 수 있음을 시사한다.
- 기존항암화학방사선 동시치료와 면역관문억제제를 병용하는 환자에서 궤양이 예상보다 오래 지속될 경우, 국소 종양 진행에 대한 감별과 함께 치료 관련 치유 지연 가능성을 함께 고려한 내시경 추적 및 조직검사가 필요하다.
- 본 증례에서는 전신 스테로이드 치료 후 궤양 크기와 통증이 함께 호전되어, 치유 지연에 면역 매개성 기전이 관여했을 가능성을 간접적으로 뒷받침하였다.

증례

65세 남성이 연하곤란을 주소로 내원하였다. 상부위장관 내시경에서 문치 기준 21–27 cm에 위치한 진행성 식도암이 확인되었으며, 조직검사서 중등도 분화 편평세포암으로 진단되었고 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx상 combined positive score 10으로 확인되었다. 병기 설정을 위한 CT/PET 등 영상검사서 양측 상부 기관주위 림프절 전이가 확인되었으나 원격전이 소견은 없었다 (cT3N1M0).

환자는 근치적 목적의 동시 항암화학방사선요법을 계획하였다. 항암화학요법은 5-fluorouracil/cisplatin (FP) 요법에 nivolumab 480 mg을 매회 병용 투여하였으며, 방사선치료는 총 50.4 Gy/25회로 병행하였다.

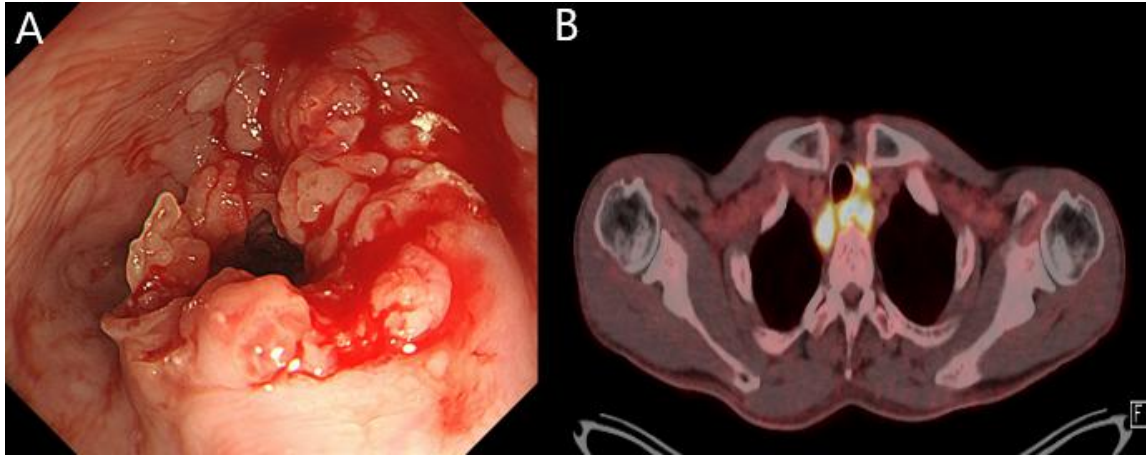


Fig 1. (A) 진단 시 내시경 소견: 문치 21-27 cm에 위치한 궤양성 종괴. (B) PET/CT: 양측 상부 기관주위 림프절의 대사항진 소견(전이).

치료 반응 평가를 위해 항암화학요법 2회차(치료 2개월째) 및 4회차(치료 4개월째)에 시행한 추적 내시경에서 방사선 조사 부위에 상응하는 식도궤양이 관찰되었으며, 두 시점 모두에서 궤양의 크기와 깊이가 뚜렷한 호전을 보이지 않았다(Fig 2A). 환자는 지속적인 연하통 및 흉통을 호소하였다. 궤양 변연부 및 기저부에서 반복 시행한 조직검사에서는 잔존암 소견 없이 육아조직 및 비특이적 염증성 변화만 관찰되어, 종양의 국소 진행보다는 치유 지연에 의한 소견으로 판단하였다. 증상 조절을 위해 potassium-competitive acid blocker(PCAB) 및 점막보호제, 정맥 영양을 우선 시행하였으나 궤양의 호전이 없어, 면역관문억제제 연관 치유 지연 내지 면역 매개성 식도염 가능성을 고려하여 전신 스테로이드 치료를 추가하였다. Methylprednisolone 1 mg/kg/day로 5일간 정주하여 초기 치료를 시작한 뒤, 경구 스테로이드로 전환하여 용량을 3일 간격으로 절반으로 감량하며 유지하였다. 치료 후 시행한 내시경에서 궤양 크기가 감소하는 소견을 보였으며, 환자가 호소하던 흉통 등 전반적인 증상도 함께 호전되었다 (Fig 2B).

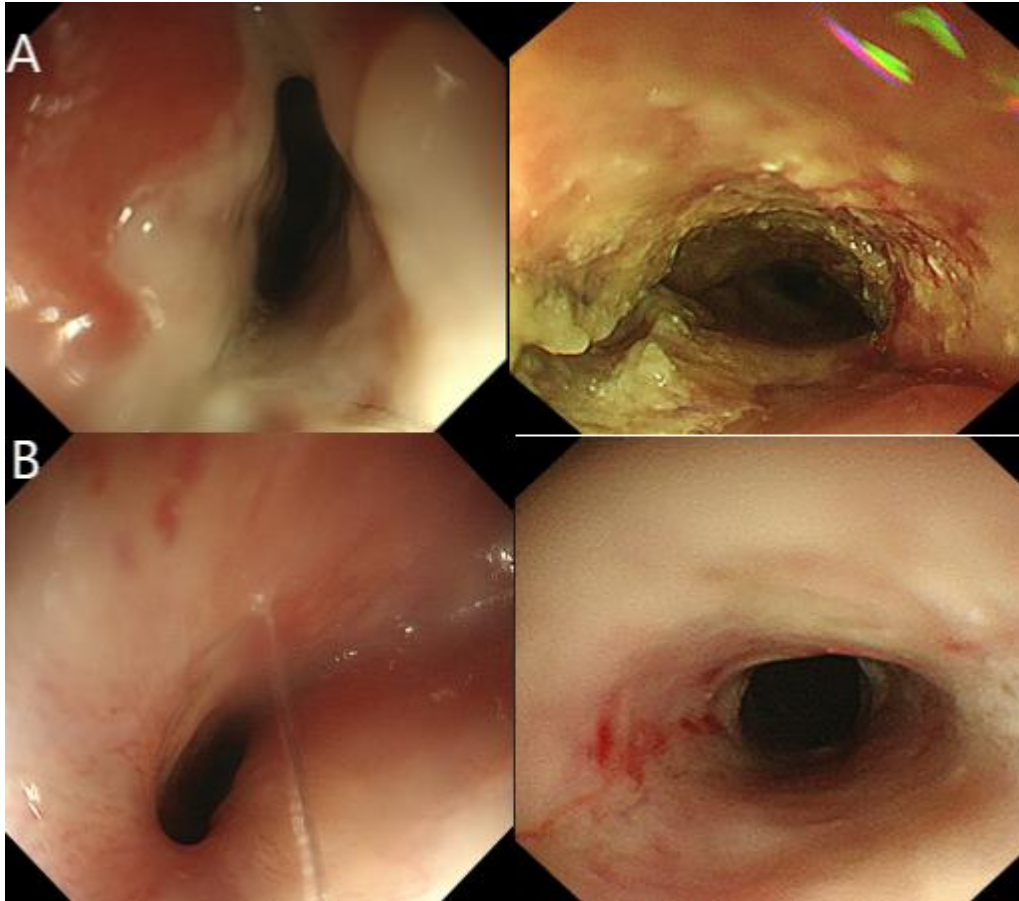


Fig 2. (A) 항암화학요법 2-4회차(치료 2-4개월째) 추적 내시경에서 호전 없이 지속되는 방사선 유발 식도 궤양. (B) 전신 스테로이드 치료 후 추적 내시경에서 궤양 크기가 감소한 소견.

해설

국소 진행성 식도편평세포암의 표준 치료는 근치적 동시 항암화학방사선요법 또는 수술 병합요법이나, 재발률이 높아 예후 개선을 위한 면역관문억제제 병용 전략이 활발히 연구되고 있다. 수술 후 병리학적 잔존 병변이 있는 환자를 대상으로 한 3상 연구에서 보조 nivolumab 투여가 무병생존기간을 유의하게 개선함을 보고한 이후, nivolumab을 비롯한 면역관문억제제의 역할은 수술 전후 및 절제 불가능한 국소 진행성 질환까지 확대되고 있다 [1,2]. 절제 불가능 식도편평세포암에서도 동시 항암화학방사선요법에 면역관문억제제를 병용하는 여러 조기 임상시험이 진행 중이며, camrelizumab과 동시 항암화학방사선요법 병용은 1b상 연구에서 고무적인 결과를 보고한 바 있다 [1].

그러나 방사선치료와 면역관문억제제의 병용은 국소 독성을 증가시킬 수 있다는 우려가 지속적으로 제기되어 왔다. 절제 가능 식도암을 대상으로 한 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서도 신보조 면역항암화학방사선요법(neoadjuvant ICI plus chemoradiotherapy)군이 신보조 면역항암화

학요법(neoadjuvant ICI plus chemotherapy)군에 비해 3등급 이상 치료 관련 이상반응 발생률이 유의하게 높았다 [3]. 이는 방사선에 의한 조직 손상과 면역관문억제제에 의한 면역 활성화가 중첩될 때 국소 독성이 증폭될 수 있음을 시사한다.

본 증례에서 특히 주목할 점은 방사선치료가 종료된 이후에도 궤양이 예상되는 자연 경과보다 훨씬 지연되어 치유되었다는 것이다. PD-1/PD-L1 경로는 종양미세환경에서 세포독성 T세포의 활성을 억제하는 면역관문으로 잘 알려져 있으나, 최근에는 정상 조직의 상처 치유 과정에서도 중요한 조절 기능을 수행하는 것으로 보고되고 있다. 육아조직 내 섬유아세포가 PD-L1을 발현하여 국소 염증 반응의 균형을 조절하고 조직 재생에 관여한다는 최근 리뷰에 따르면, PD-1/PD-L1 신호전달의 차단은 상처 치유에 필요한 염증-증식-재형성 단계의 균형을 무너뜨려 치유 지연으로 이어질 수 있다 [4].

실제로 면역관문억제제를 투여받은 암환자에서 수술 후 창상 치유 지연이나 비정형적 창상 합병증이 보고되고 있다. 국제외과학회지에 발표된 최근 종설은 면역관문억제제가 대부분의 수술 창상 치유에는 큰 영향을 주지 않지만, 일부 환자에서는 치유 지연이나 수포성 유천포창(bullous pemphigoid), 괴저성 농피증(pyoderma gangrenosum)과 같은 독특한 창상 병변을 유발할 수 있음을 강조하였다 [5]. 또한 pembrolizumab 보조요법 중이던 환자에서 폐 절제 후 봉합선 부위의 치유 부전으로 지연성 기흉이 발생한 증례도 보고되어, 면역관문억제제가 실제 임상에서 조직 치유를 지연시킬 수 있음을 뒷받침한다 [6].

본 증례에서는 궤양의 지속적인 통증과 치유 지연이 면역 매개성 기전에 의한 것일 가능성을 고려하여 전신 스테로이드 치료를 병행하였다. 미국임상종양학회(ASCO)의 면역관문억제제 관련 이상반응 관리 지침에 따르면, 등급 2의 이상반응에서는 스테로이드 투여를 고려할 수 있으며, 등급 3 이상에서는 고용량 스테로이드(대개 prednisone 환산 1-2 mg/kg/day)를 투여하고 최소 4-6주에 걸쳐 서서히 감량할 것을 권고하고 있다 [8]. 실제 임상 코호트 자료에서도 면역관문억제제 관련 폐렴 환자에게 투여된 스테로이드의 초회 용량 중앙값은 prednisone 환산 55 mg(범위 30-200 mg)이었고, 총 투여 기간 중앙값은 42.5일(범위 15-89일)이었다 [9]. 본 환자에게 투여한 methylprednisolone 1 mg/kg/day 정주 후 경구 감량 요법은 이러한 권고 범위와 대체로 부합하며, 스테로이드 치료 이후 궤양 크기와 통증이 함께 호전된 임상 경과를 치유 지연에 면역 매개성 기전이 관여했을 가능성을 간접적으로 뒷받침한다. 다만 스테로이드는 대식세포의 표현형 전환과 섬유아세포 활성을 억제함으로써 상처 치유의 염증기·증식기를 지연시킬 수 있는 양면적 약제이기도 하므로 [10], 본 증례에서 관찰된 호전이 스테로이드의 항염증 효과에 의한 것

인지, 혹은 자연 경과에 따른 호전과 우연히 겹친 것인지는 대조군이 없는 단일 증례만으로 명확히 구분하기 어렵다.

임상적으로는 CCRT와 면역관문억제제를 병용하는 식도암 환자에서 방사선 조사 부위의 궤양성 병변이 예상보다 오래 지속되거나 통증이 지속될 경우, 종양의 국소 진행 여부에 대한 감별과 더불어 면역관문억제제에 의한 치유 지연 가능성도 함께 고려하여 조직검사를 포함한 적극적인 내시경 추적 관찰이 필요하다. 아울러 증상 관리를 위한 보존적 치료와 함께, 필요시 면역관문억제제 투여 일정 조정 및 전신 스테로이드 치료에 대한 다학제적 논의가 도움이 될 수 있다.

참고 문헌

1. Wang R, Liu S, Chen B, Xi M. Recent Advances in Combination of Immunotherapy and Chemoradiotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancers* (Basel). 2022;14(20):5168. doi:10.3390/cancers14205168
2. Kadono T, Yamamoto S, Kato K. Current perspectives of the Japanese Esophageal Oncology Group on the development of immunotherapy for esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2022;52(10):1089–1096. doi:10.1093/jjco/hyac138
3. Wang H, Li S, Liu T, Chen J, Dang J. Neoadjuvant immune checkpoint inhibitor in combination with chemotherapy or chemoradiotherapy in resectable esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2022;13:998620. doi:10.3389/fimmu.2022.998620
4. Soheilifar MH, Keshmiri Neghab H, Nobari S. The Immunoregulatory Role of Programmed Death-Ligand 1 in Wound Healing Dynamics. *Iran J Immunol*. 2025;22(4):357–360. doi:10.22034/iji.2025.107588.3070
5. Kuo PJ, Lin PC, Hsieh CH. Wound healing in cancer patients under immunotherapy. *Int J Surg*. 2025;111(10):7087–7098. doi:10.1097/JS9.0000000000002819
6. Leow L, Anbudurai M, Yue L, Tam JKC. Lung erosion following adjuvant immunotherapy with pembrolizumab: a case report. *J Med Case Rep*. 2023;17(1):420. doi:10.1186/s13256-023-04162-y
7. Kim Y, Yamamoto S, Kato K. Profile of Nivolumab in the Treatment of Resected Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Review of the Clinical Data. *Cancer Manag Res*. 2023;15:399–406. doi:10.2147/CMAR.S390499
8. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073–4126. doi:10.1200/JCO.21.01440

9. Wang H, Zhao Y, Zhang X, et al. Clinical characteristics and management of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis: A single-institution retrospective study. *Cancer Med.* 2020;10(1):188–198. doi:10.1002/cam4.3600
10. Desgeorges T, Caratti G, Mounier R, Tuckermann J, Chazaud B. Glucocorticoids Shape Macrophage Phenotype for Tissue Repair. *Front Immunol.* 2019;10:1591. doi:10.3389/fimmu.2019.01591