

COVID-19 대유행과 암환자 치료, 임상시험 및 백신 접종에 대한 대한부인종양학회 의견

대한부인종양학회 학술위원회

요약

- 암환자에서 COVID-19 양성인 경우 암치료를 중단하거나 지연하는 것을 고려하고, 지속 혹은 재개 여부는 의학적 필요성에 근거하여 판단해야 함.
- COVID-19 양성 암환자에서 치료 재개를 고려하고자 할 때, 최초 검사 이후 최소 10일 동안 치료 중단, 증상 호전, 해열제 없이 최소 24시간 동안 발열이 없는 경우, 혹은 최소 1회 COVID-19 음성인 경우 암치료를 재개할 수 있음.
- 암치료와 관련된 임상시험용 약제 사용이 COVID-19 양성인 암환자 예후에 영향을 주는지 여부는 논란의 여지가 있으나, 현재까지 근거로는 면역관문억제제나 표적치료를 이용한 치료에 제한을 둘 필요는 없음.
- 면역관문억제제 투약 중인 경우, 호흡기 증상 발생 시 약물 부작용 여부와 COVID-19 간 감별진단에 유의해야 하며, 특히 스테로이드 투약 결정에 유의해야 함.
- 암환자는 중증 COVID-19 발생 위험이 높기에, COVID-19 백신 접종 우선 순위가 높아야 함.
- COVID-19 백신 접종에서 면역관문억제제 등을 포함한 임상시험에 참여중인 암환자를 제외시켜서는 안 되며, COVID-19 백신을 병용 약물로 허용하는 것이 권고됨.
- 면역 저하된 암환자에서 COVID-19 백신 효과, 면역 지속 기간, 부작용, 암치료를 미치는 영향 등에 대한 정보가 부족하여, 관련된 정보 등록 혹은 임상시험 기반 정보 수집이 필요함.

1. COVID-19로 진단된 암환자 치료, 관리

1.1. 암환자에서 중증 COVID-19 발생과 사망률

암환자에서 중증 COVID-19 발생률이 높은 것으로 알려져 있으며, 특히 암 진단 1년 이내 고형암인 경우 더 높음 [1]. 여러 코호트 연구에서 암환자에서 중증 COVID-19 발생 및 사망률이 5%–61% [2-4], 여러 메타연구 결과는 25% 내외로 알려짐 [5-8]. 각 메타연구에서 중증 COVID-19 발생, 혹은 사망에 미치는 예후 인자는 **표 1**과 같음.

따라서 암치료를 중단할 경우 발생할 수 있는 위험도와 암치료 중 발생할 수 있지만 근거 수준이 높지 않은 COVID-19 관련 사망률이나 심각도에 대하여 위험/이익을 고려하여 암치료 시작, 지속, 혹은 재개 여부를 판단해야 함 [9].

*정리, 박수진, 서울대학교병원 soojin.mdpark@gmail.com

본 문건은 미국임상종양학회 권고안, 영국 국립보건임상연구원, 유럽종양내과학회, 미국질병통제예방센터 권고안을 참고하여 작성되었음.

약어

COVID-19: COrona Virus Disease-19; 코로나바이러스감염증-19; TNF- α : tumor necrosis factor alpha; IL: interleukin; CD: cluster of differentiation; CAR-T: Chimeric antigen receptor-T cell

표 1. 중증 COVID-19 발생 및 사망에 영향을 주는 요인

결과	예후 인자 ^a	예후에 영향을 주지 않는 인자 ^b	참고문헌 ^c
COVID-19로 인한 입원	(1) 혈액암 (OR=2.49; 95% CI=1.35-4.67) (2) 만성 백혈구 감소증 및 스테로이드 투약 (OR=1.85; 95% CI=1.06-3.24) (3) 면역관문억제제 투약 (OR=2.84; 95% CI=1.24-6.72)	해당 없음	[4]
중증 COVID-19 발생	(1) 65세 이상 고령 (OR=3.16; 95% CI=1.45-6.88) (2) 남성 (OR=2.29; 95% CI=1.07-4.87) 해당 없음	암치료 병력 (항암화학요법, 면역치료, 표적치료, 방사선치료, 수술) 확진 이전 30일 이내 항암화학요법	[7] [8]
COVID-19로 인한 심각한 호흡부전 발생	(1) 65세 이상 고령 (OR=2.02; 95% CI=1.33-3.08) (2) 면역관문억제제 사용 (OR=2.74; 95% CI=1.37-5.46)	해당 없음	[4]
COVID-19로 인한 사망	(1) 동반질환 (고혈압, 만성폐쇄성폐질환; RR=1.12; 95% CI=1.04-1.2) (2) 남성 (RR=1.16; 95% CI=1.08-1.49) (3) 65세 이상의 고령 (RR=1.27; 95% CI=1.08-1.49) 진행중인 항암치료 (OR=1.60; 95% CI=1.14-2.23) 확진 이전 30일 이내 항암치료(OR=1.85; 95% CP=1.26-2.71)	최근 암치료 (수술, 항암화학요법, 방사선치료, 표적치료, 면역관문억제제) 암치료 병력 (표적치료, 면역관문억제제, 항암면역치료, 최근 수술력) 표적치료, 면역관문억제제, 수술, 방사선치료	[5] [6] [8]

CI, confidence interval; COVID-19, coronavirus disease 2019; OR, odds ratio; RR, relative risk.

^a해당 문헌에서 다변수분석에 포함되어 유의하게 나온 인자를 포함하였음.

^b해당 문헌에서 다변수분석에서 유의하지 않게 나왔거나 다변수분석에 포함되지 않은 변수 중 암치료와 관련된 인자만 포함하였음.

^c해당 문헌에서는 모든 암종, 원발성 및 전이성 암을 포함한 연구임.

표 2. 전신항암화학요법 우선순위 수준 [2]

우선순위 수준	치료
1	50% 이상 완치를 기대할 수 있는 경우 재발 시 수술이나 방사선 치료 단독에 비하여 보조항암화학요법이나 선행항암화학요법이 적어도 완치 확률을 50% 이상 높이는 경우
2	20%-50% 완치를 기대할 수 있는 경우 재발 시 수술이나 방사선 치료 단독에 비하여 보조항암화학요법이나 선행항암화학요법이 적어도 완치 확률을 20%-50% 높이는 경우
3	완치 가능성이 10%-20%로 낮은 경우 재발 시 수술이나 방사선 치료 단독에 비하여 보조항암화학요법이나 선행항암화학요법이 완치 확률을 10%-20% 높이는 경우 완치 목적이 아닐 경우, 1년 이상 수명 연장을 할 가능성이 50% 이상인 경우
4	완치 가능성이 10% 미만인 경우 재발 시 수술이나 방사선 치료 단독에 비하여 보조항암화학요법이나 선행항암화학요법이 완치 확률을 10% 이내로 높이는 경우 완치 목적이 아닐 경우, 1년 이상 수명 연장을 할 가능성이 15%-50%인 경우
5	완치목적이 아닌 치료이지만, 일시적인 완화, 혹은 증상 조절 가능성이 50% 이상이면서, 기대 여명이 1년 미만인 경우
6	완치목적이 아닌 치료이지만, 일시적인 완화, 혹은 증상 조절 가능성이 15%-50%이면서, 기대 여명이 1년 미만인 경우

Table adapted from NHS England's clinical guide for the management of non-coronavirus patients requiring acute treatment: cancer [2].

1.2. COVID-19 양성 환자에서 암치료 중단 및 치료의 재개

암환자에서 COVID-19 양성인 경우 확진되면 즉시 암치료를 중단하거나 지연해야 하며, 지속 혹은 재개 여부는 의학적 필요성에 근거하여 판단해야 함 [1]. 또한 일부 특수한 상황에서는 COVID-19 양성 결과를 보이는 환자라 하더라도 암에 대한 치료 목표, 응급도에 따라 위험/이익을 따져 즉각적 치료 지속 여부를 결정해야 함 [1]. COVID-19 양성인 암환자 대부분에서, 최초 검사 이후 최소 10일 동안 치료 중단, 증상 호전, 해열제 없이 최소 24시간 동안 발열이 없는 경우, 혹은 최소 1회 COVID-19 음성인 경우 암치료를 재개할 수 있음 [1]. 다른 국가 기관 COVID-19 권고안에서는 COVID-19 검사가 최소 1번 음성 결과가 나올 경우 전신 항암화학요법 시작 혹은 재개를 고려할 수 있다고 권고하였으며, 항암화학요법의 우선순위를 평가하고자 할 때 다음 표 2를 참고하여 다학제팀 논의를 거쳐 결정할 수 있음 [2].

1.3. 면역관문억제제와 COVID-19

면역관문억제제 투약 중 발생한 COVID-19에 관한 임상적 근거는 현재까지 충분하지 않으며, 환자 위험/이익을 고려하여 중단, 혹은 투약 재개를 고려해야 함. 또한 현재까지 연구 결과로는 COVID-19 대유행 시기에 면역관문억제제 투약을 시작하지 않거나, 투약 중인 환자에서 치료를 조기종료 해야 할 근거는 없음 [10,11]. 따라서 COVID-19 증거가 없는 상태에서는 면역관문억제제 투약이 생존율을 향상시킬 것으로 기대되는 환자에서는 지체없이 투약해야 하며, COVID-19 양성인 환자에서는 회복시까지 치료 재개

를 연기하고, COVID-19 양성 확인 이후 회복중인 환자에서 면역관문억제제 투약 재개를 고려할 경우 COVID-19 검사 음성결과 확인 이후 재개할 것을 권고하고 있음 [12].

한 코호트 연구에서 면역관문억제제 투약이 중증 COVID-19 발생을 높이는 인자임을 제시하였고 [4] 오히려 반대로 COVID-19에 대한 치료제로 pembrolizumab 또는 nivolumab을 사용하는 임상시험이 진행중이며 아직까지 출판된 결과는 없음 [13]. 면역관문억제제 투약은 T세포 매개 바이러스 제거를 촉진하여 COVID-19에 대한 보호효과를 보일 수 있으나 반대로 T조절세포 활성화로 사이토카인 폭풍을 악화시킬 수 있음 [13]. 반면, COVID-19는 T세포 종양으로 T세포 이동을 촉진시키고, 항원제시세포 활성화 및 TNF- α 에 의한 T세포 활성화를 유발하여 면역관문억제제 투약에 의한 암치료 효율을 높일 가능성이 있고, 반대로 종양특이적 T세포를 없애고 IL-10, IL-6를 통한 종양특이적 T세포 기능 저하를 유발하여 면역관문억제제 효율을 오히려 낮출 가능성이 제시되고 있음 [13].

면역관문억제제를 투약중인 COVID-19 양성 환자에서 호흡기 관련 증상이 발생한 경우 면역관문억제제와 관련된 이상반응일지, COVID-19에 의한 증상일지에 대한 감별이 매우 중요하며, 감별 진단을 위해서 비인두도말검사로 COVID-19 검사를 반드시 시행하고, 흉부 고해상 전산단층촬영술을 시행해야 함 [10]. 특히 호흡 보조를 필요로 하는 COVID-19 양성 환자의 경우 고용량 스테로이드 투약이 권고되지만, 호흡 보조를 필요로 하지 않는 경증 COVID-19 양성 환자의 경우 고용량 스테로이드가 도움이 되지 않기 때문에, 호흡기 증상을 발생하는 환자에서 스테로이드 투약은 주의가 필요함 [10].

2. COVID-19 대유행, COVID-19 양성 환자와 임상시험

다른 기관 권고안에 따르면, 암치료와 관련된 임상시험용 약제 사용이 COVID-19 양성 환자 예후에 영향을 주는지에 대한 근거는 논란의 여지가 있으나, 현재까지 근거로는 면역관문억제제나 표적치료에 제한을 둘 필요는 없음 [12,14].

다른 기관 권고안에서는 임상시험 진행과 관련하여 스폰서 정책 및 관련 기구 권고를 준수해야 하고, COVID-19 대유행 시기에 개별 임상시험 지침 위반 가능성과 관련된 사항은 기관 내 연구심의위원회 논의를 권고함. 또한 스폰서와 상의하여 불필요한 방문을 줄이고, 임상시험 등록 전 COVID-19에 대한 선별검사 시행을 권고하였음 [1].

3. 암환자에서 COVID-19 백신 접종

COVID-19 백신 관련 근거는 제한적이거나 다른 기준에 알려진 일반적인 백신 효과에 기반하여 예상해볼 수 있으며, 위험/이익을 고려할 때 COVID-19 백신을 암환자에게도 투약을 권고함 [15]. 다른 기관 권고안에서는 환자 COVID-19 백신 투약 관련 구체적인 언급을 하고 있지는 않으나, 면역력이 저하된 개인에 대하여 높은 순위로 COVID-19 백신을 투약하도록 권고함 [16]. 가능하다면, 항암치료 전에 COVID-19 백신을 접종하는 것이 권고되며, 만약 이미 항암치료를 시작한 경우에는 COVID-19 백신의 적절한 접종 시기는 연구된 바 없음 [12]. 하지만 동시에 면역력 저하에 따른 백신 안전성에 대한 부족한 정보, 백신 면역 반응이 충분하지 않을 가능성에 대한 정보를 제공되어야 함 [17]. 암환자에서 COVID-19 백신과 관련된 안전성, 효과, 부작용 평가를 위해서 정보 등록 혹은 임상시험 기반 정보 수집이 중요함 [15].

다른 기관 권고안에서는 임상시험에 등록된 환자라고 해서 COVID-19 백신 접종을 제한해서는 안 되며 임상시험 프로토콜에 병용 약물로 허용할 필요가 있다고 함 [11]. 체액성 면역을 억제하는 항-CD19, 항-CD20, 항-CD10 단클론항체, 및 항-CD19 CAR-T세포 치료를 받은 환자 혹은 조혈모세포 이식을 받은 환자 등 경우 백신 반응이 감소할 가능성이 있음 [15]. 임상시험에 등록된 환자에서 백신과 관련된 부작용, 효과 등 근거 마련을 위하여 병용약물로 COVID-19 백신을 허용하고, 임상시험 진행 중, 종료 후에도 충분한 추적 관찰 및 자료 수집이 필요함 [11].

REFERENCES

1. American Society of Clinical Oncology. ASCO Special Report. A guide to cancer care delivery during the COVID-19 pandemic [Internet]. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology; 2020 [updated 2020 Dec 15; cited 2021 Jan 10]. Available from: <https://practice.asco.org/asco-special-report-guide-cancercare-delivery-during-covid-19-pandemic>.
2. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2020 [updated 2020 Nov 9; cited 2021 Jan 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng161>.
3. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Robilotti EV, Babady NE, Mead PA, Rolling T, Perez-Johnston R, Bernardes M, et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. *Nat Med* 2020;26:1218-23.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. Liu Y, Lu H, Wang W, Liu Q, Zhu C. Clinical risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of recent observational studies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2020:1-13.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Park R, Lee SA, Kim SY, de Melo AC, Kasi A. Association of active oncologic treatment and risk of death in cancer patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of patient data. *Acta Oncol*. Forthcoming 2020.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Zhang H, Han H, He T, Labbe KE, Hernandez AV, Chen H, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19-infected cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. Forthcoming 2020.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. Yekedüz E, Utkan G, Ürün Y. A systematic review and meta-analysis: the effect of active cancer treatment on severity of COVID-19. *Eur J Cancer* 2020;141:92-104.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
9. American Society of Clinical Oncology. Cancer treatment & supportive care [Internet]. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology; 2020 [updated 2020 Dec 21; cited 2021 Jan 10]. Available from: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-resources/care-individuals-cancer-during-covid-19/cancer-treatment-supportive-care>.
10. Sullivan RJ, Johnson DB, Rini BI, Neilan TG, Lovly CM, Moslehi JJ, et al. COVID-19 and immune checkpoint inhibitors: initial considerations. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000933.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
11. COVID-19 vaccination in patients with cancer: ESMO releases ten statements [Internet]. Lugano: European Society for Medical Oncology. [updated 2020 Dec 22; cited 2021 Jan 10]. Available from: <https://perspectives.esmo.org/news/covid-19-vaccination-in-patients-with-cancer-esmo-releases-ten-statements>.
12. Curigliano G, Banerjee S, Cervantes A, Garassino MC, Garrido P, Girard N, et al. Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus. *Ann Oncol* 2020;31:1320-35.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Derosa L, Melenotte C, Griscelli F, Gachot B, Marabelle A, Kroemer G, et al. The immuno-oncological challenge of COVID-19. *Nat Can* 2020;1:946-64.
[CROSSREF](#)
14. Maio M, Hamid O, Larkin J, Covre A, Altomonte M, Calabrò L, et al. Immune checkpoint inhibitors for cancer therapy in the COVID-19 era. *Clin Cancer Res* 2020;26:4201-5.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Garassino MC, Giesen G, Grivas P, Jordan K, Lucibello F, Mir O, et al. ESMO statements for vaccination against COVID-19 in patients with cancer [Internet]. Lugano: European Society for Medical Oncology; 2021 [cited 2021 Jan 10]. Available from: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>.
16. Dooling K. The Advisory Committee on Immunization Practices' updated interim recommendation for allocation of COVID-19 vaccine—United States, December 2020 [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [updated 2021 Jan 21; cited 2021 Jan 10]. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm695152e2.htm?s_cid=mm695152e2_w.
17. American Society of Clinical Oncology. COVID-19 Vaccine & Patients with Cancer [Internet]. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology; 2020 [updated 2020 Dec 22; cited 2021 Jan 10]. Available from: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-resources/covid-19-patientcare-information/covid-19-vaccine-patients-cancer>.