

ORIGINAL ARTICLE

국내 전이성 투명세포 신장암 환자의 1차 표적치료제 동향: Sunitinib과 Pazopanib, 다기관 연구

최민수¹, 신택준¹, 김병훈¹, 김천일¹, 이경섭¹, 최석환², 김현태², 김태환², 권태균², 고영휘³, 하윤수⁴, 박재신⁴, 권세윤⁵

¹계명대학교 의과대학 비뇨의학과교실, ²경북대학교 의과대학 비뇨의학과교실, ³영남대학교 의과대학 비뇨의학과교실, ⁴대구가톨릭대학교 의과대학 비뇨의학과교실, ⁵동국대학교 의과대학 비뇨의학과교실

Trends of First-Line Targeted Therapy in Korean Patients With Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Sunitinib Versus Pazopanib, a Multicenter Study

Minsu Choi¹, Teak Jun Shin¹, Byung Hoon Kim¹, Chun Il Kim¹, Kyung Seop Lee¹, Seock Hwan Choi², Hyun Tae Kim², Tae-Hwan Kim², Tae Gyun Kwon², Young Hwii Ko³, Yoon Soo Hah⁴, Jae-Shin Park⁴, Se Yun Kwon⁵

¹Department of Urology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

²Department of Urology, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

³Department of Urology, Yeungnam University School of Medicine, Daegu, Korea

⁴Department of Urology, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

⁵Department of Urology, Dongguk University College of Medicine, Gyeongju, Korea

Purpose: There have been few reports on comparison between sunitinib and pazopanib as first-line targeted therapy in Korean metastatic clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). We sought to analyze the treatment trends of metastatic ccRCC by comparing the effects and adverse events of sunitinib and pazopanib.

Materials and Methods: Data of 357 metastatic RCC patients who received the sunitinib or pazopanib as the first-line targeted therapy from the Daegyeong Oncology Study Group database was obtained and analyzed. Among these patients, patients who only clear cell type was confirmed after needle biopsy or nephrectomy were included, and patients who underwent target therapy for less than 3 months were excluded.

Results: Of 251 patients who met the inclusion criteria, sunitinib and pazopanib group were identified in 156 (62%) and 95 patients (38%), respectively. Pazopanib group was older (66 years vs. 61 years, $p=0.001$) and more symptomatic (65% vs. 52%, $p=0.037$) and had more patients with Karnofsky performance status <80 (20% vs. 11%, $p=0.048$) and fewer number of organ metastases ($p=0.004$) compared to sunitinib group. There was no significant difference in disease control rate (88.5% vs. 87.3%, $p=0.744$), the median progression-free survival (19 months vs. 15 months, $p=0.444$) and overall survival (25 months vs. 19 months, $p=0.721$) between sunitinib and pazopanib. The most common grade 3/4 adverse events with sunitinib and pazopanib were anemia (5%) and hand-foot syndrome (3%), respectively. There was no significant difference between sunitinib and pazopanib in number of patients who experienced grade 3/4 adverse events (15% vs. 11%, $p=0.275$). However, there were more patients who discontinued treatment due to only adverse events in sunitinib group compared to pazopanib group (12% vs. 3%, $p=0.020$).

Conclusions: In Korean metastatic ccRCC, pazopanib tended to be used in patients with poorer health status compared to sunitinib. Sunitinib and pazopanib had no significant difference in treatment effect and survival, but pazopanib had more tolerable adverse events.

Key Words: Metastatic clear cell RCC, Sunitinib, Pazopanib

Received January 6, 2022

Revised February 18, 2022

Accepted February 28, 2022

Corresponding author:

Byung Hoon Kim

Email: blackporori@dsmc.or.kr

<https://orcid.org/0000-0001-5272-6362>



서론

신장암은 지난 30년간 꾸준히 증가하는 암 중 하나이며 한국에서는 전체 암 발생 빈도로는 9번째, 남성 암 발생 빈도로는 8번째로 많은 암이다.¹ 진단 시 약 30%의 환자들이 전이성 신장암으로 발견되며,^{2,3} 이러한 전이성 신장암은 불량한 예후를 보이는 경우가 많다.

투명 세포 신장암은 신장암 중 약 70%-80%를 차지하는 가장 흔한 암인데,⁴ 전이성 투명 세포 신장암의 첫 치료제로 지난 10년간은 기존의 interferon- α 및 interleukin-2 (IL-2)를 대체하여 vascular endothelial growth factor (VEGF) 혹은 mammalian target of rapamycin에 직접적으로 작용하여 종양의 진행을 억제하는 표적 치료가 주로 사용되었다.⁵ Sunitinib과 pazopanib은 대표적인 anti-VEGF agents인 multitargeted tyrosine kinase inhibitors (TKIs)제제로, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3를 억제하며 또한 platelet derived growth factor receptor (PDGFR)- α 와 - β 그리고 stem cell factor receptor를 억제하여 세포 증식, 세포 생존, 혈관 투과성 및 세포 이동과 관련된 경로의 활성화를 감소시켜 혈관 신생을 억제함으로써 종양 위축시키며, 또한 fibroblast growth factor receptor (FGFR)-1과 -3, IL-2 receptor 및 inducible T-cell kinase (Itk), leukocyte-specific protein tyrosine kinase (Lck) 그리고 transmembrane glycoprotein receptor tyrosine kinase (c-Fms) 또한 억제하여 종양을 억제한다.⁶

최근에는 면역항암치료와 표적치료의 병합요법이 더욱 효과가 좋은 것으로 알려져 국내에서도 적극적으로 사용하기 시작했다. 하지만 지난 10년간 전이성 투명세포 신장암의 1차 치료로 널리 사용된 sunitinib과 pazopanib에 대해 비교한 국내 연구는 많지 않은 상황이다. 이 논문에서는 다기관 후향적 연구로 대구경북지역에서 발생한 전이성 투명세포 신장암 환자에서 sunitinib군과 pazopanib군에 대한 약제 선택 경향과 치료 효과 및 부작용을 비교해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자 선정 및 자료 수집

2008년 1월부터 2019년 12월까지 대구경북 지역의 대

학교 부속 병원(Daegyeong Oncology Study Group Database) 비뇨의학과에서 전이성 투명세포 신장암에 대한 1차 치료로 sunitinib 혹은 pazopanib을 복용한 환자를 대상으로 후향적으로 조사하였고 계명대학교 동산병원 기관윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 획득하였다(IRB 승인번호: 2020-08-045). 전이성 신세포암 환자 중 바늘 생검 혹은 신 절제술로 투명 세포 신장암을 확진 받은 환자만 선정하였다. 치료를 3개월 미만으로 시행한 환자들과 외래 기록, 검사 기록, 수술 기록 등 의무기록에서 누락되어 확인할 수 없는 환자들은 제외하여 최종적으로 251명의 환자들이 선정되었다. Sunitinib group은 156명(62.2%), pazopanib group은 95명(37.8%)이었다. 두 군에서 성별, 연령, 체질량 지수(body mass index), 수술 전 증상의 유무, 나쁜 예후 인자들, 전이 시점, 전이 진단 시 전이 장기와 전이 수, 신 절제 유무, Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)와 International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) risk group, 전이암 수술 유무 등을 비교하여 치료 경향을 분석하였다. 또한 두 군의 치료 반응, 치료 기간, 무진행 생존율, 전체 생존율과 부작용을 비교하였다. 약물 투여 후 매 3 cycle 간격으로 추적 시행한 computed tomography와 기타 영상 검사(bone scan, positron emission tomography 등)에서 전이 병변의 진행 소견이 있는 경우를 종양의 진행으로 정의하였다. 또한 첫 투약 시점에서 진행까지의 기간을 무진행 생존으로 정의하였고, 첫 투약 후 어떤 이유로 환자가 사망하였을 경우 첫 투약일부터 사망 시점까지 전체 생존으로 정의하였다.

2. 통계 분석

두 군의 특성에 대한 비교와 치료 반응, 치료 기간, 3-4등급의 부작용 여부, 부작용으로 인한 치료 중단은 Student t-test, chi-square test를 이용하여 분석하였다. 무진행 생존율, 전체 생존율, 부작용으로 인한 치료 중단율은 Kaplan-Meier survival analysis를 이용하여 분석하였다. 통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였고 모든 통계는 양측 검정으로 시행하며 p값 0.05 미만을 통계적 유의성으로 판정하였다.

Table 1. General characteristics of Korean patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma

Characteristic	Sunitinib group (n=156)	Pazopanib group (n=95)	p-value
Male sex	119 (76.3)	67 (70.5)	0.313
Age (yr)	61.2±11.0	65.8±10.5	0.001
BMI (kg/m ²)	23.6±3.85	23.6±3.16	0.982
Comorbidities			
Hypertension	66 (42.6)	49 (52.1)	0.143
DM	31 (20.0)	26 (27.7)	0.163
Presentation, symptomatic	80 (51.6)	60 (65.2)	0.037
Poor prognostic features			
Karnofsky performance status <80	17 (11.0)	19 (20.0)	0.048
Time from initial diagnosis to treatment <1 yr	38 (24.5)	17 (17.9)	0.220
Hemoglobin level <LLN	21 (14.2)	13 (13.7)	0.912
Corrected serum calcium level >10 mg/dL	6 (5.9)	5 (5.9)	0.987
Lactate dehydrogenase level >1.5× ULN	12 (13.6)	7 (8.9)	0.332
Metastasis			
Synchronous	99 (63.5)	52 (54.7)	0.171
Metachronous	57 (36.5)	43 (45.3)	
Time since initial diagnosis (mo)	19.1±38.0	25.2±52.4	0.285
No. of organs metastasis			0.004
1	79 (50.6)	69 (72.6)	
2	48 (30.8)	15 (15.8)	
≥3	26 (16.7)	10 (10.5)	
Unknown	3 (1.9)	1 (1.1)	
Sites of metastatic disease			
Lung	121 (79.1)	70 (74.5)	0.400
Lymph node	35 (22.9)	18 (19.1)	0.488
Liver	15 (9.8)	5 (5.3)	0.210
Bone	41 (26.8)	25 (26.6)	0.972
Brain	13 (8.5)	3 (3.2)	0.117
Adrenal gland	21 (13.7)	1 (1.1)	<0.001
Pancreas	8 (5.2)	4 (4.3)	1.000
Contralateral kidney	2 (1.3)	0 (0)	0.527
Others	3 (2.0)	5 (5.3)	0.265
Prior nephrectomy	112 (71.8)	69 (72.6)	0.886
MSKCC risk group			0.529
Favorable	73 (46.8)	56 (58.9)	
Intermediate	73 (46.8)	33 (34.7)	
Poor	2 (1.3)	6 (6.3)	
Unknown	8 (5.1)	0 (0)	
IMDC risk group			0.137
Favorable	52 (33.3)	49 (51.6)	
Intermediate	91 (58.3)	38 (40.0)	
Poor	5 (3.2)	8 (8.4)	
Unknown	8 (5.1)	0 (0)	
Metastasectomy	29 (18.6)	11 (11.6)	0.141

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

BMI: body mass index, DM: diabetes mellitus, LLN: lower limit of normal, ULN: upper limit of normal, MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center, IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

결 과

1. 일반적 특성

Sunitinib과 pazopanib군의 특성을 비교한 결과는 Table 1과 같다. 평균 연령은 sunitinib군 61.2±11.0세, pazopanib군 65.8±10.5세로 pazopanib군에서 더 높게 나타났다(p=0.001). 종양에 의한 증상이 있는 환자도 pazopanib군이 더 많았으며(51.6% vs. 65.2%, p=0.037), Karnofsky performance status가 80점 미만인 환자도 pazopanib군이 많았지만(11.0% vs. 20.0%, p=0.048), 원격 전이된 병소의 수는 sunitinib군이 더 많았다(p=0.004). 한편 MSKCC risk group 및 IMDC risk group에 따른 환자의 분포는 두 군에서 차이를 보이지 않았고(각각 p=0.529, p=0.137), 고혈압 및 당뇨병 등 기저 질환 동반 유무도 차이는 없었다. 전이(synchronous vs. metachronous)와 nephrectomy 여부, metastasectomy 여부도 두 군 간의 차이는 없었다.

2. 예후

Sunitinib과 pazopanib군의 치료 반응에 대한 비교에서 암 통제율(88.5% vs. 87.3%) 및 암 진행률(11.5% vs. 12.6%)에서 유의한 차이는 없었으며(p=0.744), 평균 치료 기간(17.7개월 vs. 15.9개월, p=0.495)에서도 통계적 차이는 없었다(Table 2). 무진행 생존 기간(19개월 vs. 15개월, p=0.444)과 전체 생존 기간(25개월 vs. 19개월, p=0.721)에서도 두 군의 차이는 없었다(Figs. 1, 2). 또한 MSKCC 및 IMDC risk group 그리고 Karnofsky

Table 2. Prognosis for initial target therapy in metastatic clear cell renal cell carcinoma

Variable	Sunitinib group (n=156)	Pazopanib group (n=95)	p-value
Best response			
Disease control	138 (88.5)	83 (87.3)	0.744
Complete response	2 (1.3)	4 (4.2)	
Partial response	40 (25.6)	25 (26.3)	
Stable disease	96 (61.5)	54 (56.8)	
Progressive disease	18 (11.5)	12 (12.6)	
Treatment duration (mo)	17.7±21.9	15.9±17.2	0.495

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation.

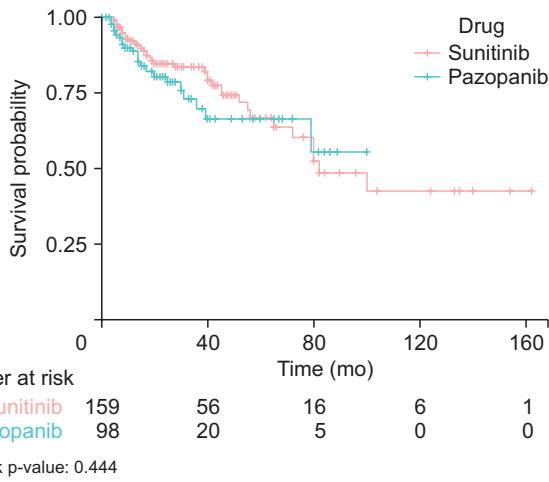


Fig. 1. Kaplan-Meier analysis for progression free survival between sunitinib and pazopanib in metastatic clear cell renal cell carcinoma.

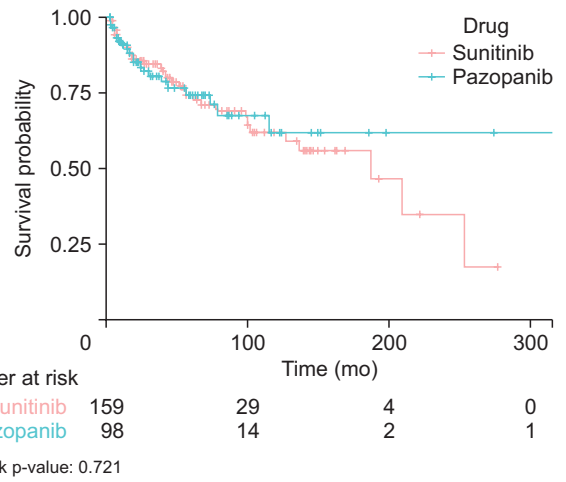


Fig. 2. Kaplan-Meier analysis for overall survival between sunitinib and pazopanib in metastatic clear cell renal cell carcinoma.

Table 3. Results of comparing overall survival and progression-free survival of patients by prognostic feature and age for initial target therapy in metastatic clear cell renal cell carcinoma

Variable	OS (mo)			PFS (mo)		
	Sunitinib	Pazopanib	p-value	Sunitinib	Pazopanib	p-value
MSKCC risk group						
Favorable	83.3 (63.5–103.1)	63.8 (52.9–74.7)	0.683	42.4 (35.5–49.3)	35.5 (26.9–44.1)	0.275
Intermediate	92.3 (68.9–115.6)	70.7 (55.1–86.3)	0.233	44.0 (34.0–53.9)	34.8 (23.0–46.5)	0.067
Poor	30.0 (22.8–37.2)	18.3 (10.8–25.8)	0.245	9.5 (7.2–11.8)	13.7 (6.2–21.2)	0.126
IMDC risk group						
Favorable	87.9 (64.4–111.4)	61.4 (50.0–72.7)	0.502	49.0 (35.9–62.0)	43.2 (33.2–53.3)	0.824
Intermediate	94.8 (74.1–115.6)	81.2 (66.0–96.5)	0.397	50.1 (32.1–68.1)	42.9 (29.2–56.5)	0.169
Poor	34.3 (17.7–50.8)	17.6 (10.4–24.9)	0.514	28.2 (7.4–49.0)	13.0 (7.1–18.9)	0.247
KPS						
<80	71.5 (47.0–96.1)	53.2 (32.9–73.4)	0.290	47.6 (28.9–66.3)	32.2 (24.1–40.2)	0.119
≥80	95.1 (78.2–112.1)	74.1 (62.3–85.9)	0.845	48.2 (40.5–55.9)	36.5 (28.3–44.6)	0.149
Age (yr)						
<50	92.6 (61.1–124.2)	76.4 (58.7–94.0)	0.322	34.7 (19.6–49.7)	23.4 (19.2–27.6)	0.281
50–59	90.8 (68.0–113.7)	63.2 (40.2–86.3)	0.272	55.6 (38.6–72.6)	38.4 (17.8–58.9)	0.284
60–69	78.8 (56.5–101.0)	58.8 (44.0–73.6)	0.438	39.0 (31.2–46.9)	30.9 (19.0–42.8)	0.257
≥70	64.8 (46.7–82.9)	67.6 (53.3–81.9)	0.647	35.1 (25.5–44.7)	31.6 (23.3–40.0)	0.148

Values are presented as median (95% confidence interval).

OS: overall survival, PFS: progression free survival, MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center, IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, KPS: Karnofsky performance status.

performance status에 따라 sunitinib과 pazopanib군을 나누어 비교한 결과 무진행 질병 생존 기간 및 전체 생존 기간 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 찾을 수 없었고, 환자의 연령별 분석 역시 유의미한 차이는 없었다 (Table 3).

3. 부작용

Sunitinib군은 pazopanib군과 비교하여 grade 3/4에 해당하는 심각한 부작용이 더 많이 나타나는 경향을 보였으나(15.4% vs. 10.5%), 통계적 차이는 없었다(p=0.275) (Table 4). 하지만, sunitinib군에서 부작용으로 인하여 치료를 중단한 환자가 pazopanib군에 비해 더 많았으

며(11.5% vs. 3.2%, $p=0.020$), 약제 부작용으로 치료를 중단한 시기도 sunitinib군에서 더 빠른 경향을 보였다($p=0.033$) (Fig. 3). Sunitinib의 부작용으로 pazopanib으로 대체한 경우는 있었으나($n=6$) pazopanib을 사용하였던 환자군에서 부작용으로 sunitinib으로 대체했던 환자는 없었다. Sunitinib군에서 가장 흔한 부작용은 구내염(26.3%), 수족 증후군(23.7%), 설사(22.4%)였으며, pazopanib군에서 가장 흔한 부작용은 피로(23.2%), 설사(14.7%), 구내염(8.4%)의 순이었다. 또한, grade 3/4에 해당하는 심각한 부작용으로는 sunitinib군에서 빈혈(5.1%), pazopanib군에서 수족 증후군(3.2%)이 가장 많았다(Table 5).

Table 4. Grade 3/4 adverse events and discontinuation due to adverse events for initial target therapy in metastatic clear cell renal cell carcinoma

Adverse events	Sunitinib group (n=156)	Pazopanib group (n=95)	p-value
Grade 3/4	24 (15.4)	10 (10.5)	0.275
Treatment discontinuation due to AEs	18 (11.5)	3 (3.2)	0.020

Values are presented as number (%).

AEs: adverse events.

Table 5. Total adverse events for initial target therapy in metastatic clear cell renal cell carcinoma

Category	Sunitinib (n=156)		Pazopanib (n=95)	
	All grade	Grade 3/4	All grade	Grade 3/4
Fatigue	28 (17.9)	1 (0.6)	22 (23.2)	0 (0)
Diarrhea	35 (22.4)	0 (0)	14 (14.7)	0 (0)
Stomatitis	41 (26.3)	1 (0.6)	8 (8.4)	1 (1.1)
Hand-foot syndrome	37 (23.7)	2 (1.3)	6 (6.3)	3 (3.2)
Hypertension	5 (3.2)	1 (0.6)	2 (2.1)	0 (0)
Nausea/vomiting	18 (11.5)	0 (0)	6 (6.3)	0 (0)
GERD	4 (2.6)	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)
Weight loss	3 (1.9)	1 (0.6)	5 (5.3)	0 (0)
Liver toxicity	2 (1.3)	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)
Thrombocytopenia	11 (7.1)	4 (2.6)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia	8 (5.1)	1 (0.6)	4 (4.2)	0 (0)
Anemia	13 (8.3)	8 (5.1)	0 (0)	0 (0)
Skin rash	10 (6.4)	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)
Constipation	7 (4.5)	0 (0)	7 (7.4)	0 (0)
Anorexia	6 (3.8)	1 (0.6)	7 (7.4)	2 (2.1)
General edema	9 (5.8)	0 (0)	2 (2.1)	0 (0)
Dyspnea	8 (5.1)	4 (2.6)	6 (6.3)	2 (2.1)
Headache	3 (1.9)	1 (0.6)	2 (2.1)	0 (0)
Abdominal pain	5 (3.2)	1 (0.6)	3 (3.2)	1 (1.1)
Others	7 (4.5)	4 (2.6)	9 (9.5)	3 (3.2)

Values are presented as number (%).

GERD: gastroesophageal reflux disease.

고찰

전이성 신장암의 첫 치료로 지난 10년간은 sunitinib, pazopanib, sorafenib, 그리고 axitinib 등 TKIs 제제가 표준치료로 사용되었다. Pazopanib과 sunitinib을 비교

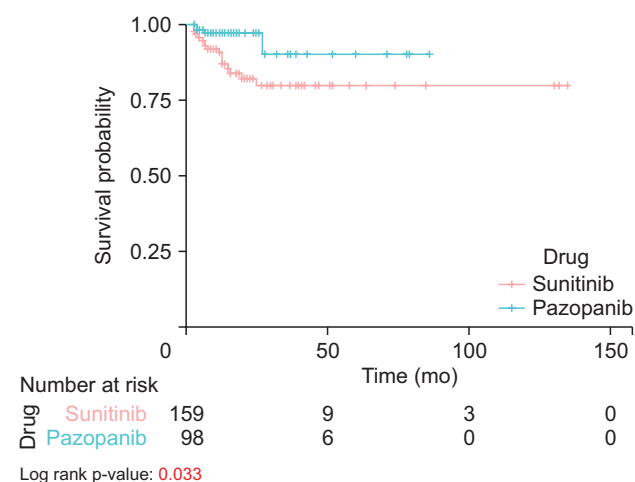


Fig. 3. Kaplan-Meier analysis for initial systemic therapy discontinuation due to adverse events between sunitinib and pazopanib in metastatic clear cell renal cell carcinoma.

한 대표 연구인 COMPARZ trial에서는 두 제제가 치료 효과면에서 차이가 없었지만, 안정성 및 삶의 질 측면에서는 pazopanib군이 더 우수하다고 하였고,⁷ 이후 많은 연구에서 sunitinib과 pazopanib의 약물의 효과와 안정성에 대해 보고를 하였다.^{8,9} 하지만 한국인을 대상으로 두 약제에 대한 효과와 안정성을 비교 분석한 연구는 많지 않은 실정이다. 따라서 이 연구에서는 한국의 전이성 신장암 환자들을 대상으로 실제 임상에서 첫 치료로 sunitinib 혹은 pazopanib의 효과와 안정성을 평가하여 환자 상담 및 진료에 도움을 줄 수 있는 근거를 제시하고자 하였고, 특히 영남권의 환자군에서 전이성 신장암 치료 시 약물 선택의 경향과 유용성을 확인하는데 의의를 두었다.

기존의 전이성 신장암 환자에서 시행된 sunitinib과 pazopanib의 다양한 선호도 연구에서 환자와 의사 모두 낮은 정도의 부작용을 보이며, 비교적 오래 사용할 수 있는 약물로써 pazopanib군을 선호한다는 보고가 많고, 연령 및 Eastern Cooperative Oncology Group score가 높은 환자군에서 pazopanib 치료를 선호하는 경향을 보인다 하였다.^{10,11} 이 연구에서는 전체적으로는 비교적 젊고 신체 능력이 좋은 환자가 많아 sunitinib을 더욱 많이 사용하였다. 하지만 이것은 2011년 이전 pazopanib이 국내에 사용되기 전 자료가 포함된 것도 한 원인이라 생각되며, 세부적으로 보면 pazopanib군에서 더 연령이 높았고, 증상이 있거나, Karnofsky performance status가 낮은 환자들이 많았다. 또한 sunitinib의 부작용으로 pazopanib으로 대체한 경우는 있었으나 pazopanib을 사용하였던 환자군에서 부작용으로 sunitinib으로 대체했던 환자는 없었다는 것은 기존의 연구와 같이 영남지역의 의사들 역시 나이가 많고, 건강 상태가 불량한 환자에서는 pazopanib을 더 선호한다는 것을 다시 한 번 확인할 결과라 생각한다.

치료 결과에 대해서는 COMPARZ trial을 비롯한 많은 연구에서 두 군 간의 생존율 차이가 없었다고 보고하였고,^{7,12} 이 연구에서도 전체 생존율 및 무진행 생존율 모두에서 두 군 간 유의한 차이가 없게 나타났다. 한국인을 대상으로 한 다른 연구에서도 두 군에서 효과에 대한 차이는 찾지 못하였다.¹³ 한편, Kim 등¹⁴은 poor risk group의 한국인 172명을 대상으로 한 연구에서 첫 치료로 sunitinib과 pazopanib을 비교하였고, 전체 생존율(14.4개월 vs. 8.9개월, $p=0.03$) 및 무진행 생존율(9.8개월 vs. 4.3개월, $p=0.04$)에서 pazopanib이 더욱 우수하였다는 결과를 보

고하였다. 이 연구에서도 MSKCC와 IMDC risk group에 따라 sunitinib과 pazopanib 군을 나누어 비교해 보았는데, 치료 반응 및 생존율 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 찾을 수는 없었다. 이는 이 연구의 poor risk group 환자가 너무 적었기 때문에 나온 결과로 생각되며, 좀 더 대규모의 후속연구가 필요하리라 생각한다.

Kim 등¹³은 한국의 전이성 신장암의 첫 치료로 sunitinib과 pazopanib군을 비교하였으며 pazopanib군에서 더 낮은 강도의 부작용이 나타났다고 보고하였다. 이 연구에서는 pazopanib군과 비교하여 sunitinib군에서 grade 3/4에 해당하는 심각한 부작용이 더 많이 나타나 보였으나, 통계적 차이는 없었다. 그러나 sunitinib군에서 부작용으로 인하여 치료를 중단한 환자가 pazopanib군에 비해 유의하게 많았으며, 부작용으로 인한 중단까지의 기간이 유의하게 pazopanib군에서 길었다. 가장 흔한 부작용으로 sunitinib군은 구내염, 수족 증후군, 설사 등이었으며, pazopanib군은 피로감, 설사, 구내염의 순이었다. 기존의 연구에서도 sunitinib군에서 구내염과 수족 증후군이 더 많이 나타나는 것으로 알려져 있으나, 이 연구와 마찬가지로 grade 3 이상에 해당하는 부작용을 보여준 환자는 양 군 간 유의한 차이가 없었다.^{12,15} 최근 여러 연구에서 pazopanib 군이 부작용이 적어 환자가 견디기가 쉽고 치료를 더 오래 지속할 수 있어 2차 치료로 진행하기까지의 기간이 길어지고, 이로 인해 가격 효과 측면에서 pazopanib이 더 유용하다는 주장이 많다.¹⁶⁻¹⁸ TKIs제제는 VEGFR-1,2,3 및 PDGFR- α , β 그리고 stem cell factor receptor를 대표적으로 억제하지만, FGFR-1 and-3, IL-2 receptor 및 Itk, Lck 그리고 c-Fms 또한 억제한다.⁶ Pazopanib은 sunitinib에 비해 c-Kit 및 Flt-3에 대한 활성이 낮아 상대적으로 적은 kinase를 억제하는 것으로 알려져 있어, 이러한 기전을 통해 부작용이 적게 나타나는 것으로 예측되고 있다.¹⁹ 결과적으로 pazopanib을 사용한 환자는 부작용면에서 치료에 더 잘 순응한 것으로 생각되며, 이는 국내의 임상에서도 전이성 신장암 환자의 진료 및 상담 시 많은 도움이 되리라 생각한다.

최근 동반질환이 신장암 치료에 미치는 영향에 대한 연구가 보고되고 있다. 특히 Charlson Comorbidity Index score을 계산하여 점수가 높을수록 전이성 신장암에서 sunitinib과 pazopanib 사용 시 용량 제한 독성이 유익하게 높고 무진행 생존율과 전체 생존율에서 유의한 예

측 인자가 될 수 있다는 점을 발표하였고,²⁰ 또한 대사 증후군과 신장암도 유의한 관련이 있다는 다양한 보고가 있다.^{21,22} 한 연구에서는 153,852명의 환자를 25년간 관찰하였고 일반 인구에 비해 당뇨병 환자에서 신장암의 이환율과 사망률이 모두 증가했었고,²³ 32년 동안 118,177명의 여성을 추적 관찰한 또 다른 연구에서는 제2형 당뇨병이 여성의 신장암 위험 증가와 독립적으로 관련이 있다고 보고하였던 연구를 볼 때 당노가 신장암과 연관되어 있음을 알 수 있다.²⁴ 하지만 이 연구에서는 당뇨병 및 고혈압의 동반 여부가 두 치료군 간에 차이도 없었으며, 치료 결과에도 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다(Table 1). 이에 대해서도 더욱 많은 환자를 대상으로 한 추가적인 비교 연구가 필요하리라 생각한다.

이번 연구에는 몇 가지 한계가 있다. 첫째로 다기관 연구로서 임상 의사의 치료방법 선택에 대한 다양성이 존재하며 시행한 검사 및 치료의 기준이 각 병원마다 상이했다는 점이다. 둘째, 후향적인 연구이기 때문에 환자 선택에 있어 바이어스가 있을 수 있으며 의무 기록의 누락으로 인한 환자군 감소, 비교 항목에 대한 주관적인 해석이 포함되었을 가능성이 있다. 셋째, 환자군이 비교적 작아 원했던 통계적 유의성을 확보하지 못했고, 이는 추후 추적 관찰 및 환자를 추가한 후속 연구가 필요하리라 생각한다.

결론

대구 경북지역에서는 전이성 신장암의 일차 치료로 나이가 더 많고, 건강 상태가 불량하며, 진단 당시 증상이 있었던 환자들에게 pazopanib을 더 선호하는 경향을 보였다. 부작용으로 인한 치료 중단은 pazopanib군에서 더 적었게 나타났으나, 심각한 부작용의 발생 비율은 두 군에서 차이가 없었으며, 치료 반응 및 예후도 두 군 간에 차이는 없었다.

NOTES

• Conflicts of Interest: 저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

• Funding: 없음.

• ORCID

Minsu Choi: <https://orcid.org/0000-0003-1794-3606>

Teak Jun Shin: <https://orcid.org/0000-0001-6203-4036>

Byung Hoon Kim: <https://orcid.org/0000-0001-5272-6362>

Chun Il Kim: <https://orcid.org/0000-0001-5839-6181>

Kyung Seop Lee: <https://orcid.org/0000-0002-0554-4272>

Seock Hwan Choi: <https://orcid.org/0000-0003-3796-2601>

Hyun Tae Kim: <https://orcid.org/0000-0002-4730-3776>

Tae-Hwan Kim: <https://orcid.org/0000-0001-7711-9534>

Tae Gyun Kwon: <https://orcid.org/0000-0002-4390-0952>

Young Hwii Ko: <https://orcid.org/0000-0002-9150-4292>

Yoon Soo Hah: <https://orcid.org/0000-0001-6424-4619>

Jae-Shin Park: <https://orcid.org/0000-0003-3409-1644>

Se Yun Kwon: <https://orcid.org/0000-0003-1147-8037>

REFERENCES

1. Joung JY, Lim J, Oh CM, Jung KW, Cho H, Kim SH, et al. Current trends in the incidence and survival rate of urological cancers in Korea. *Cancer Res Treat* 2017;49:607-15.
2. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30:843-52.
3. Chandrasekar T, Klaassen Z, Goldberg H, Kulkarni GS, Hamilton RJ, Fleshner NE. Metastatic renal cell carcinoma: patterns and predictors of metastases—a contemporary population-based series. *Urol Oncol* 2017;35:661.e7-14.
4. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *World J Oncol* 2020;11:79-87.
5. Stukalin I, Alimohamed N, Heng DY. Contemporary treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Oncol Rev* 2016;10:295.
6. Bhullar KS, Lagaron NO, McGowan EM, Parmar I, Jha A, Hubbard BP, et al. Kinase-targeted cancer therapies: progress, challenges and future directions. *Mol Cancer* 2018;17:48.
7. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-31.

8. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.
9. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013;49:1287-96.
10. Guo J, Jin J, Oya M, Uemura H, Takahashi S, Tatsugami K, et al. Safety of pazopanib and sunitinib in treatment-naive patients with metastatic renal cell carcinoma: Asian versus non-Asian subgroup analysis of the COMPARZ trial. *J Hematol Oncol* 2018;11:69.
11. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol* 2014;32:1412-8.
12. Lalani AA, Li H, Heng DY, Wood L, Kalirai A, Bjarnason GA, et al. First-line sunitinib or pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: the Canadian experience. *Can Urol Assoc J* 2017;11:112-7.
13. Kim MS, Chung HS, Hwang EC, Jung SI, Kwon DD, Hwang JE, et al. Efficacy of first-line targeted therapy in real-world Korean patients with metastatic renal cell carcinoma: focus on sunitinib and pazopanib. *J Korean Med Sci* 2018;33:e325.
14. Kim JH, Park I, Lee JL. Pazopanib versus sunitinib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma patients with poor-risk features. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;78:325-32.
15. Pierantoni F, Basso U, Maruzzo M, Lamberti E, Bimbatti D, Tierno G, et al. Comprehensive geriatric assessment is an independent prognostic factor in older patients with metastatic renal cell cancer treated with first-line Sunitinib or Pazopanib: a single center experience. *J Geriatr Oncol* 2021;12:290-7.
16. Vogelzang NJ, Pal SK, Ghate SR, Swallow E, Li N, Peoples M, et al. Clinical and economic outcomes in elderly advanced renal cell carcinoma patients starting pazopanib or sunitinib treatment: a retrospective Medicare claims analysis. *Adv Ther* 2017;34:2452-65.
17. Capri S, Porta C, Delea TE. Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib as first-line treatment for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma from an Italian national health service perspective. *Clin Ther* 2017;39:567-80.e2.
18. Amdahl J, Diaz J, Sharma A, Park J, Chandiwana D, Delea TE. Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib for metastatic renal cell carcinoma in the United Kingdom. *PLoS One* 2017;12:e0175920.
19. Frampton JE. Pazopanib: a review in advanced renal cell carcinoma. *Target Oncol* 2017;12:543-54.
20. Demircan NC, Alan O, Basoglu Tuylu T, Akin Telli T, Arıkan R, Cicek FC, et al. Impact of the Charlson Comorbidity Index on dose-limiting toxicity and survival in locally advanced and metastatic renal cell carcinoma patients treated with first-line sunitinib or pazopanib. *J Oncol Pharm Pract* 2020;26:1147-55.
21. Ozbek E, Otunctemur A, Sahin S, Dursun M, Besiroglu H, Koklu I, et al. Renal cell carcinoma is more aggressive in Turkish patients with the metabolic syndrome. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:7351-4.
22. Zhang GM, Zhu Y, Ye DW. Metabolic syndrome and renal cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 2014;12:236.
23. Lindblad P, Chow WH, Chan J, Bergstrom A, Wolk A, Gridley G, et al. The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia* 1999;42:107-12.
24. Joh HK, Willett WC, Cho E. Type 2 diabetes and the risk of renal cell cancer in women. *Diabetes Care* 2011;34:1552-6.