

악성 흑색종의 술 후 Dacarbazine과 인터페론- α 2b 면역치료 효과 비교

김상호 • 정소학[✉]

고신대학교복음병원 정형외과

Comparison of High Dose Interferon- α 2b Immunotherapy and Dacarbazine Chemotherapy as Postoperative Treatment of Malignant Melanoma

Sang Hyo Kim, M.D. and So Hak Chung, M.D., Ph.D.[✉]

Department of Orthopaedic Surgery, Kosin University Gospel Hospital, Busan, Korea

Purpose: Immunotherapy of malignant melanoma using Interferon- α 2b increases the adaptive immune system activity remaining after surgical resection of the tumor to prevent recurrence, and enhance survival. We will compare the therapeutic effect upon disease-free survival, and overall survival of immunotherapy using high-dose interferon- α 2b versus combination therapy using the same regimen with additional dacarbazine after surgical resection.

Materials and Methods: At Kosin University Gospel Hospital, from March, 2003 to July, 2014, 17 patients underwent postoperative adjuvant therapy after being diagnosed with malignant melanoma. Of the 17 patients, eight underwent immunotherapy using interferon and nine underwent combination therapy using interferon with dacarbazine. Average of 29 months in the immunotherapy group and 44 months for the control group.

Results: Of patients receiving interferon- α 2b immunotherapy, four patients showed no evidence of local recurrence and local/distant metastasis, two developed local recurrence and metastasis, and two developed distant metastasis. Of those who underwent combination therapy using interferon with dacarbazine, three patients showed no evidence of local recurrence or metastasis, four developed local recurrence and metastasis, and two developed distant metastasis. The average disease-free survival was 25.75 months with interferon therapy and 29.89 months with dacarbazine therapy. The survival difference between the anticancer therapies was not statically significant based on Kaplan-Meier survival.

Conclusion: Postoperative treatment using interferon- α 2b has several advantages as an anticancer drug but does not differ significantly from the first-line therapy, dacarbazine.

Key words: melanoma, interferon-alpha, immunotherapy

서론

악성 흑색종은 현재 빠르게 증가하고 있는 추세이며 모든 피부암으로 인한 사망의 65%를 차지할 정도로 악성도가 높은 종양 중 하나로 알려져 있다.¹⁾ 악성 흑색종은 멜라닌이라는 암색소를 만들어내는 세포인 멜라닌 세포(melanocyte)의 악성 증식을 특징으로 하는 피부암의 한 유형이며 족부에 발생하는 가장 흔한 악

Received December 30, 2015 Revised April 19, 2016 Accepted April 27, 2016

[✉]Correspondence to: So Hak Chung, M.D., Ph.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Kosin University Gospel Hospital, 262

Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea

TEL: +82-51-990-6467 FAX: +82-51-243-0181 E-mail: shchung@kosin.ac.kr

성 피부 병변의 하나로, 발병률은 지역에 따라 차이가 있다. 미국의 경우 남자에 발생하는 네 번째로 흔한 침윤성 암이며 일생 동안 흑색종으로 진행되는 누적 위험도는 5.7%이나 중국, 인도, 일본, 싱가포르 등의 아시아인에서는 비교적 낮은 것으로 보고되었다.^{2,3)} 대부분(70%–80%)의 흑색종은 기존의 색소성 모반에서 발생하며, 특히 선천성 모반세포성 모반(congenital nevocellular nevus)이나 이형성 모반(dysplastic nevus)에서 발생된다.⁴⁾ 다른 전구 병변으로 화상 반흔, 색소성 건피증을 들 수 있으며, 자외선 치료도 위험 요소에 속한다. 한국인의 경우 선단 흑자성 흑색종(acral lentiginous melanoma)이 가장 흔한 유형이며, 서양인과 달리 과다한 자외선 노출보다는 반복적인 외상이 가해지는 손바닥이나 발바닥 등 사지말단부와 수지, 족지 등에 주로 발생하는 특징이 있다.⁵⁾

악성 흑색종의 치료는 수술적 광범위 절제술을 원칙으로 하며 그 외 화학, 면역요법, 방사선 치료, vaccine 치료 등의 여러 가지 보존적 요법들이 있다.²⁾ 악성 흑색종의 수술적 치료 이후에 시행하는 보존적 요법 중 최근 많이 쓰이는 것은 인터페론- α 2b를 이용한 면역요법이다. HLA (human leukocyte antigen) class II 분자는 세포 표면에 존재하는 다형성의 당단백질로서 인체의 면역반응의 세포단계의 작용에 있어서 필수적인 역할을 하는데 인터페론이 흑색종과 같은 몇몇 특정군의 종양세포에서 class II 분자의 발현을 유도하여 고 위험군의 악성 흑색종 환자에서 무병 생존율과 전체 생존율을 높이는 것으로 알려져 있다.⁶⁾

저자는 악성 흑색종으로 진단받고 외과적 수술 후 인터페론 면역요법을 받은 군과 수술 후 항암치료를 받은 군 사이의 무병 생존기간 및 전체 생존율 등을 비교 분석하여 면역요법의 치료결과를 보고하고자 한다.

대상 및 방법

2010년 2월부터 2014년 7월까지 고신대학교복음병원에서 악성 흑색종으로 진단받고 외과적 수술 후 면역치료를 시행한 8명과, 2003년 3월부터 2012년 7월까지 악성 흑색종으로 진단받고 외과적 수술 후 항암치료를 시행한 9명을 대조군으로 선정하였다. 성비는 남자가 12예 여자는 5예였다.

병기는 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 병기를 이용하여 판정하였으며 면역치료군은 0기 2예, IA기 1예, IB기 1예, IIA기 1예, IV기 3예로 나타났고 항암치료군은 0기 1예, IIA기 2예, IIIB기 2예, IV기 4예로 나타났다.

이환 부위는 하지가 12예, 상지가 5예였으며, 추시 기간은 면역치료군은 최소 10개월에서 최대 62개월이었고, 항암치료군은 7개월에서 최대 136개월이었다. 무병생존기간은 면역치료군, 항암치료군에서 각각 최소 6개월에서 최대 62개월, 최소 6개월에서 최대 85개월이었다(Table 1). 면역요법을 시행한 군에서는 먼저 유

도요법으로 α 2b를 체표면적당 20만 IU를 총 4주간 1주일에 5회 정주하였으며 이후 유지요법으로 체표면적당 10만 IU를 총 48주간 1주일에 3회 피하주사하였다. 항암요법의 경우 dacarbazine 중심의 병합요법(bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine [BOLD], dacarbazine and cisplatin [DTIC+CIS], dacarbazine [DTIC] 단독)으로 치료하였다.

이들 환자에 대해 국소재발과 국소전이, 그리고 원격전이 여부를 조사하였고 무병 생존기간을 조사하였다. 종양의 두께는 Clark's level을 이용하여 판단하였고, 림프절 전이가 의심되거나 AJCC stage II 이상에서는 주위 림프절을 함께 제거하였다. 광범위 절제 시 절제면에 대해서는 Breslow의 종양두께에 따라 *in situ* 인 경우 0.5 cm, 1 mm 미만에서는 1 cm, 1–4 mm는 2 cm, 4 mm 이상인 경우에는 3 cm의 절제면으로 광범위 절제를 하였고, 절제 깊이는 적어도 피하조직을 포함하여 근막에까지 도달하도록 하였다. 외과적 절제술은 광범위 절제술을 원칙으로 하였다. 절제술 후 연부조직 재건은 일차 봉합술 8예, 내측 비복근 피판술 및 피부이식술 3예, 절단술 6예에서 시행하였다. 보존적 치료는 대부분

Table 1. Features of Interferon Treatment Group and Dacarbazine Chemotherapy Group

Variable	Interferon	Dacarbazine based chemotherapy
Age (yr)	61.75 (49–72)	55.11 (39–72)
Sex		
Male	7	5
Female	1	4
DFS	25.75 (6–62)	29.89 (6–85)
OS	36.13 (10–62)	44.11 (7–136)
Primary lesion		
Big toe	2	2
Heel	5	2
Finger	1	3
Knee	0	1
Shoulder	0	1
LN invasion	3	7
Operation		
W/Ex	6	2
Amputation	2	4
W/Ex FTSG	0	1
W/Ex flap	0	2
Metastasis	4	5

Values are presented as median (range) or number only. DFS, disease free survival; OS, overall survival; LN, lymph node; W/Ex, wide excision; FTSG, full thickness skin graft.

인터페론- $\alpha 2b$ 를 이용한 면역요법을 8예 모두에서 시행하였으며 대조군의 경우 화학요법을 시행하였다.

항암제와 고용량 인터페론- $\alpha 2b$ 와의 생존율을 IBM SPSS Statistics ver. 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하여 Kaplan-Meier 생존분석을 통해 검정하였다. p-value는 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

인터페론- $\alpha 2b$ 면역요법을 시행한 환자군에서 추시 흉부 전산화 단층촬영 및 양전자 컴퓨터 단층촬영을 통한 평가 결과 현재까지 모두 국소재발 및 국소전이 원격전이의 증거가 없는 군이 4예, 국소전이 및 재발이 발생한 군이 2예, 원격전이가 발생한 환자가 2예로 나타났다.

Dacarbazine 병합요법 치료군에서 모두 국소재발 및 국소전이 원격전이의 증거가 없는 군이 3예, 국소전이 및 재발이 발생한 군이 4예, 원격전이가 발생한 환자가 2예로 나타났다.

술 후 환부치료가 종료된 시점에서 고용량 인터페론- $\alpha 2b$ 면역요법을 시행하였다. 본 연구대상 전체에서 사망한 예는 면역치료군 2예, 대조군 2예였다. 각 그룹의 평균 무병 생존기간은 인터페론 치료군은 25.75개월, dacarbazine은 29.89개월이었다(Table 1).

SPSS를 통한 Kaplan-Meier 생존분석 결과상 dacarbazine을 포함한 항암제와 고용량 인터페론- $\alpha 2b$ 와의 전체 생존율을 비교하였으나 통계적으로 유의하지 않았다(overall survival $p=0.912$). Log-rank 검사법을 이용한 항암제와 고용량 인터페론- $\alpha 2b$ 와의 무병 생존율도 통계적으로 유의하지 않았다(disease free survival $p=0.884$) (Fig. 1, 2). 전체 생존율 분석상 dacarbazine을 포함한 항암제 치료군과 고용량 인터페론- $\alpha 2b$ 군의 중도절단은 각각 7명, 6

명으로 환자가 사망하기 전 본 연구가 종료되었다. 무병 생존율의 중도절단은 항암제 치료군과 고용량 인터페론군이 각각 6명, 4명으로 환자가 사망하기 전 본 연구가 종료되었다. 고용량 인터페론 면역요법 시행 시 환자들이 호소하는 약제 부작용으로는 위약감, 흉통, 호흡곤란, 오심 등이 있었으며 위약감 및 흉통을 가장 많이 호소하였다. 2예에서는 부작용으로 인해 유도요법 및 유지요법 시에 약제의 감량을 시행하였다. Stage별 생존율은 log-rank를 이용하여 비교하였으나 통계적으로 유의하지 않았다.

고 찰

외국에 비해 우리나라는 현재 악성 흑색종의 발생빈도는 낮으나 다른 어떤 종양보다 발생빈도가 빠르게 증가하고 있는 추세이다. 병기의 설정과 수술적 치료의 발전에도 불구하고 고 위험군 악성 흑색종 환자의 5년 재발률은 55%~80%이며 5년 생존율은 25%~70%에 불과하며 따라서 이들 환자군에서 효과적인 추가치료가 필요하다.¹⁾ 면역화학요법은 현미경적 전이나 남아있는 종양의 재발을 막는 데 효과가 있는 것으로 알려져 있으며,⁷⁾ 악성 흑색종에 있어 많은 보조치료가 있어 왔으며 종양의 미세전이를 막아 재발을 막고 생존율을 향상시켜 왔다. 전통적인 세포독성 항암약물치료는 악성 흑색종 환자에서 큰 효과를 보여주지 못하였지만 이후 종양에 대한 면역인자가 가능해지면서 악성 흑색종에 대한 면역요법이 가능하게 되었다.⁸⁾

1957년 Isaac과 Lindenmann⁹⁾은 인터페론을 발견하였으며 1960년대 초 인터페론은 실험모델에서 항 종양 활성을 가지는 것이 확인되었다.¹⁰⁾ 인체 인터페론은 α , β , 그리고 γ 세 가지로 분류된다. 인터페론- α 는 바이러스에 감염된 백혈구에서부터 만들어지며 인터페론- β 는 바이러스에 감염된 섬유아세포에서 생성된다. 인

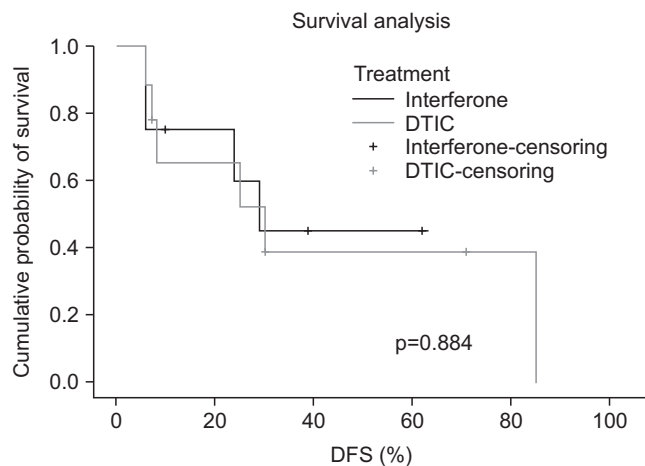


Figure 1. We analyzed the difference in disease free survival (DFS) between interferon and dacarbazine (DTIC) using survival analysis, and the result was not statistically significant ($p=0.884$).

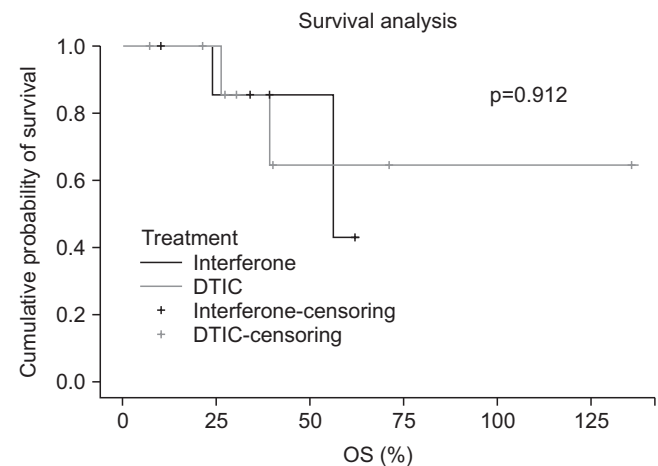


Figure 2. We analyzed the difference in overall survival (OS) between interferon and dacarbazine (DTIC) chemotherapy using survival analysis, and the result was not statistically significant ($p=0.912$).

터페론- γ 는 항원에 감작된 백혈구의 자극 또는 감작되지 않은 백혈구의 분열촉진 인자에 의해 유도된다. 인터페론- α 와 β 는 같은 유전자에서 기원한 것으로 생각되나 인터페론- γ 는 그 조상유전자가 다르다. 인터페론은 항바이러스 활성뿐만 아니라 다양한 생물학적 활성을 가지는데 예를 들면 세포성 장 억제, 면역억제, 대식세포, 자연살해세포, 중성구의 활성 강화, 세포 분화유도 활성화 등의 역할을 한다. 인터페론은 또한 항암효과도 가진다. 현재 인터페론은 임상적으로 B형 및 C형 간염, 신장암, 다발성 골수종, 악성 흑색종, 피부암 등의 치료에 쓰이고 있다. 그 종류에는 인터페론- α 2a, 2b, β 1a, 1b 등 다양한 종류가 있으며 악성 흑색종에는 인터페론- α 2b가 효과적인 것으로 알려져 있다.

악성 흑색종에 대한 인터페론 투여의 임상적 연구는 크게 두 가지로 나뉘는데 하나는 저용량 인터페론 요법(low dose interferon)이며 다른 하나는 고용량 인터페론 요법(high dose interferon)이다.^{11,12)} 저용량 요법은 피하에 간단하게 주사할 수 있는 편리성 및 약제에 따른 합병증이 적다는 장점이 있으나 최근 유럽 암연구학회의 연구결과에 따르면 무병 생존기간 및 전체 생존율에 영향을 주지 못한다고 한다.¹³⁾ 고용량 요법은 Eastern Cooperative Oncology Group이 시행한 연구결과에 따르면 유도요법으로 인터페론- α 2b를 체표면적당 20만 IU를 총 4주간 1주일에 5회 정주하고 유지요법으로 체표면적당 10만 IU를 총 48주간 1주일에 3회 피하주사하는 요법을 통해 면역요법을 시행하지 않은 그룹에 비해 평균 0.78년의 무병 생존기간 증가와 1.04년의 전체 생존율 증가를 가져왔다고 한다.¹⁴⁾ 그러나 고용량 요법은 견딜 수 있는 최대 용량의 인터페론을 투여하는 것이므로 환자들이 여러 부작용을 호소하게 된다. 환자는 심각한 경우 이차적 간부전으로 사망할 수도 있다. 가장 흔한 부작용은 골수억제, 간독성이다. 그럼에도 불구하고 고용량 요법은 악성 흑색종 환자의 평균 생존율을 대략 1년까지 늘려 주므로 미국 식품의약안전청에서 승인을 받게 되었다.¹⁵⁾ 반면에 몇몇 연구자들은 고용량 요법의 부작용이 생존율 향상의 이득을 넘지 못한다고 이야기한다. 이들은 고용량 면역요법으로 인해 길어진 수명만큼의 기간을 부작용으로 병원을 방문하거나 요양하는 기간으로 사용해야 하므로 환자의 삶의 질에 있어 도움이 되지 않는다고 이야기한다.¹⁵⁾

본원에서 시행한 결과 증상의 경중은 달랐지만 전 예에서 구역 및 구토 및 위약감을 호소하였다. 심한 골수 억제, 간독성, 신장독성 등이 있는 경우 처음에는 66% 감량을 두 번째 발생 시에는 33%로 감량을 시행할 수 있으며 세 번째 발생 시에는 약제를 중단하여야 한다. 본원에서도 심한 골수부전으로 66% 감량을 실시한 예가 2예 있었다. 하지만 이러한 부작용은 약제의 감량 및 보존적 요법을 통해 조절이 가능하였으며 환자의 삶의 질 또한 이러한 방법으로 조절이 가능할 것으로 생각된다.

최근의 분자생물학의 발전으로 악성 흑색종을 분자생물학적, 유전적 특성에 따라 세분화하여 이에 따른 적절한 표적치료제의

사용이 시도되고 있다. 그로 인해 이제까지 예후가 아주 불량한 것으로 여겨왔던 악성 흑색종에서도 환자의 생명연장을 기대하고 있다.¹⁶⁾

본 연구의 한계는 환자의 표본수가 적어 통계적인 검사를 함에 있어 부족함이 있으며, 병기 역시 대부분의 환자가 최초 진단 시 높은 병기로 진단되어, 병기별 생존율 역시 통계적인 검사를 진행하기 어려웠다. 향후 악성 흑색종의 치료를 함에 있어 병기에 따른 항암, 면역 치료의 대규모 비교 연구가 필요할 것으로 생각된다.

악성 흑색종은 사망률과 재발률이 매우 높은 암으로, 현재 본원의 증례 수가 많지 않으며 동양인에서 발병률이 낮아 결과의 부족함이 있는 상태이므로, 표본 수를 늘려 대규모 연구 및 치료에 대한 새로운 틀을 마련하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

결론

악성 흑색종에서 술 후 dacarbazine을 포함한 항암제를 사용한 치료와 인터페론- α 2b를 이용한 면역치료는 재발과 생존율에 있어 통계적으로 유의하지 않았으며, 두 치료군 사이의 큰 차이는 없었다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.

REFERENCES

- Gray RJ, Pockaj BA, Kirkwood JM. An update on adjuvant interferon for melanoma. *Cancer Control*. 2002;9:16-21.
- Rigel DS, Carucci JA. Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century. *CA Cancer J Clin*. 2000;50:215-36.
- Booher RJ, Pack GT. Malignant melanoma of the feet and hands. *Surgery*. 1957;42:1085-121.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon: IARC Press; 2001.
- Katz RD, Potter GK, Slutskiy PZ, Smith RR, Pfau RG, Berlin SJ. A statistical survey of melanomas of the foot. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:1008-11.
- Kim DS, Kim BJ. Two cases of malignant melanoma. *J Korean Orthop Assoc*. 1976;11:397-402.
- Verma S, Quirt I, McCready D, Bak K, Charette M, Iscoe N. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at

- high risk for recurrent melanoma. *Cancer*. 2006;106:1431-42.
8. Lee JL, Kim YH, Lee JM, Kim JD, Kim SJ, Park JH. Molecular analysis of HLA-DR gene expression induced by IFN-gamma in malignant melanoma cell lines. *Yonsei Med J*. 1999;40:30-9.
 9. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1957;147:258-67.
 10. Gresser I, Tovey MG. Antitumor effects of interferon. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1978;516:231-7.
 11. Kleeberg UR, Bröcker EB, Lejeune F, et al. Adjuvant trial in melanoma patients comparing rIFN-alpha to rIFN-gamma to Iscador to a control group after curative resection of high risk primary (≥ 3 mm) or regional lymphnode metastasis (EORTC 18871). *Eur J Cancer*. 1999;35:S82.
 12. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*. 1996;14:7-17.
 13. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol*. 2000;18:2444-58.
 14. Cole BF, Gelber RD, Kirkwood JM, Goldhirsch A, Barylak E, Borden E. Quality-of-life-adjusted survival analysis of interferon alfa-2b adjuvant treatment of high-risk resected cutaneous melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1996;14:2666-73.
 15. Eggermont AMM, Kleeberg UR, Ruiter, DJ, Suci S. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group trial experience with more than 2000 patients, evaluating adjuvant therapy treatment with low or intermediate doses of interferon alpha-2b. In: Perry MC, American Society of Clinical Oncology, ed. *American Society of Clinical Oncology educational book*. Alexandria (VA): American Society of Clinical Oncology; 2001. 88-93.
 16. Lee SJ, Chae YS. New systemic treatment for malignant melanoma. *Korean J Med* 2013;85:357-63.

악성 흑색종의 술 후 Dacarbazine과 인터페론- α 2b 면역치료 효과 비교

김상호 • 정소학[✉]

고신대학교복음병원 정형외과

목적: 악성 흑색종에서 고용량 인터페론- α 2b를 이용한 면역요법은 외과적 절제술 후 무병 생존율과 전체 생존율을 높이는 것으로 알려져 있다. 저자 등은 외과적 절제술 후 고용량 인터페론- α 면역요법과 dacarbazine (DTI)을 이용한 병합요법 간의 치료 효과를 비교분석하고자 한다.

대상 및 방법: 2003년 3월부터 2014년 7월까지 고신대학교복음병원에서 악성 흑색종으로 진단받고 수술 후 항암요법을 시행한 17명을 대상으로 하였으며, 인터페론- α 2b 면역요법은 8명, DTI 병합요법은 9명이었다. 추시기간은 면역치료군은 평균 29개월이었고, 대조군은 평균 44개월이었다. SPSS 생존분석을 이용하여 검정하였다.

결과: 평균 무병생존기간은 인터페론 치료군은 25.75개월, DTI는 29.89개월이었다. Kaplan-Meier를 통해 DTI를 포함한 항암제와 고용량 인터페론- α 2b와의 생존율을 비교하였으나 통계적으로 의미가 없었다.

결론: 여러 가지 항암제를 사용한 치료와 비교하여 술 후 인터페론- α 2b를 이용한 치료는 1차 치료로 알려진 DTI와 비교하여 큰 차이가 없다.

색인단어: 흑색종, 인터페론- α , 면역치료

접수일 2015년 12월 30일 수정일 2016년 4월 19일 게재확정일 2016년 4월 27일

[✉]책임저자 정소학

부산시 서구 감천로 262, 고신대학교복음병원 정형외과

TEL 051-990-6467, FAX 051-243-0181, E-mail shchung@kosis.ac.kr