

폐암에서 광역동치료술의 효과

조선대학교 의과대학 내과학교실

윤성호, 한경택, 김경남, 이승일

Effect of Photodynamic Therapy in Lung Cancer

Sung Ho Yoon, M.D., Kyung Taek Han, M.D., Gyung Nam Kim, M.D., Seung Il Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Chosun University, College of Medicine, Gwangju, Korea

Background : Photodynamic therapy (PDT) involves the use of photosensitizing agents for treatment of malignant disease. PDT is approved by the U.S. Food and Drug Administration for the endobronchial microinvasive nonsmall cell lung cancer and for palliation in patients with obstructing tumors. We report our experience and results of PDT in lung cancer.

Method : Ten patients with lung cancer who were diagnosed in Chosun university hospital by histologic confirm through bronchoscopy were included between August 2002 and May 2003. The photosensitizer (Photogem[®], Lomonosov institute of Fine Chemical, Russia/ dose 2.0 mg/kg body weight) was injected 48 hours prior to the PDT session. For PDT with the photosensitizer (Photogem[®]), Diode LASER system (Biolitec Inc., Germany, wavelength; 633nm) were used. PDTs were done at 48-72 hours after photogem injection. Follow up bronchoscopy and chest X-ray or thorax computerized tomography were done for evaluate PDT response.

Results : 9 of 10 patients with endobronchial obstruction showed partial remission with bronchus opening after PDT. Direct reaction of the tumor to PDT was similar in despite of its localization. It was as follows; edema, hyperemia, in-situ bleeding, fibrin film occurrence. Any other complications such as sunburns of skin, inflammation within the PDT zone were not occurred by the end of the fourth week.

Conclusion : In the advanced endobronchial disease, PDT has been shown to be useful in treating endobronchial tumors that are causing clinically significant dyspnea or are likely to progress and lead to further clinical complications, such as postobstructive pneumonia. (*Tuberc Respir Dis 2004; 57:358-363*)

Key words : Lung cancer, Photodynamic therapy (PDT), Palliation.

서 론

광역동치료(Photodynamic therapy; PDT)는 악성 질환을 치료하기 위해 정맥주사를 통해 종양 내에 잔류하는 광과민 물질을 사용하며, 이 물질은 특수한 파장의 광선에 노출되기 전까지는 불활성 상태이나, 광노출에 의해 활성화되면 독성의 산소 유리기를 만들고, 그 결과 종양 세포는 괴사에 이른다.

광역동치료는 1900년대 초반 피부암을 치료하기 위

해 사용되었으며, 여러 광과민물질이 만들어지고, 그 중에서 hematoporphyrin이 악성세포에 선택적으로 축적되고 잔류하는 것이 알려지면서, 다양한 hematoporphyrin 유도체가 연구되고, 이들이 주로 선암 및 편평상피암에서 많이 축적된다고 밝혀졌다^{1,2}. 이러한 물질들은 이후 유방암, 방광암 및 여러 종류의 암에서 사용되었다. 이들 연구^{3,4}는 광역동치료의 기전에 세포막손상, 산소의 전달, 그리고 면역 및 혈관계통의 역할이 관여한다고 밝히고 있다.

폐암에서 porfimer sodium (Photofin)을 이용한 광역동치료는 미세침습성 비소세포폐암 및 기관지폐쇄를 일으키는 악성종양에 대한 기관지내 치료를 미국 식품의약국(FDA)에서 승인한 상태이다⁵. 국내에서는 폐암세포주에 대한 보고⁶ 외에 폐암에 대한 광역동치료 연구가 많지 않아 임상 성적에 대한 보고가 없어 이에 저자들은 폐암에서 시행된 광역동치료에 대한 결과를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

이 논문은 2003년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었음.

Address for correspondence : **Seung Il Lee, M.D.**
Department of Internal Medicine, Chosun University,
College of Medicine

375, Seosuk-dong, Dongu, Gwangju, Republic of Korea

Phone : 062-220-3053 Fax : 062-234-9653

E-mail : drdbs@chosun.ac.kr

Received : Mar. 26. 2004.

Accepted : Aug. 24. 2004.

대상 및 방법

2002년 8월부터 2003년 5월까지 조선대학교 병원에서 기관지 내시경을 통해 조직학적으로 진단된 비소세포폐암환자 중 폐쇄성 기관지 폐렴을 보인 10명을 대상으로 하였다. 대상환자는 10명 모두 남자이었으며, 연령은 평균 63.8 ± 8.8 세 이었다. 광과민제는 Photofrin 계열(Photogem[®], Lomonosov institute of Fine Chemical, Russia), 광원은 Diode LASER (Biolitec Inc., Germany, wavelength: 633nm)을 사용하였다. 광과민제 2.0 mg/kg을 정맥 주사 후 48시간, 72시간에 기관지 내시경을 통한 광역동치료를 시행하였다. 기관지 내시경은 리도카인을 이용한 국소마취를 시행한 후 경구로 시행하였으며, 기관지 내시경을 통해 원통형 광섬유를 병변부위에 밀착시켜 Diode LASER를 조사하였다. 폐암에서 사용되는 에너지 조사량은 $50 \sim 500 \text{ J/cm}^2$ 를 사용한다⁷. 본 연구에서는 에너지 조사량은 150 J/cm^2 를 사용하였다. 추적 기관지 내시경은 1개월 째에 시행하였고, 이 후에는 흉부방사선 촬영 또는 흉부전산화 단층촬영을 시행하였다. 광과민제에 의한 합병증 중 가장 흔한 일광화상을 예방하기

위해 광과민제를 투여한 후 퇴원 전까지는 병실에서 자연광에 대한 차폐를 하였으며, 4주까지는 외출을 삼가고, 외출시는 모자 착용, 자외선차단용 크림 도포 및 선글라스를 착용토록 하였다. 광역동 치료의 효과판정을 위해 저자들은 Okunaka 등⁸이 사용했던 방법으로 조직검사 혹은 세포진 검사에서 종양이 관찰되지 않는 경우를 완전관해로, 종양의 용적이 50%이상 감소하였으나 조직검사에서는 암세포가 지속되는 경우를 부분 관해로 정의 하였다.

결 과

조직학적으로 10예 모두 비소세포폐암(편평상피세포암 9예, 선암 1예)이었으며, 병기는 IIIA가 3예, IIIB가 4예, 그리고 IV는 3예이었다. 환자의 평균 추적기간은 7.6 ± 3.9 개월 이었다. 추적과정 중 4명이 병의 진행으로 사망하였다. 10명의 기관지 폐쇄 환자 중 9예에서 부분관해와 함께 기관지 개통을 보였으며, 1예에서는 변화를 보이지 않았다(Table 1).

광역동 치료에 대한 부작용으로는 광과민제의 광독성으로 일광화상이 발생할 수 있으나 모든 환자에서

Table 1. Patients characteristics and PDT results

Case	Age	Sex	Histology	Location	Diffuser	Energy dose (power, duration)	F/U(Mo)	Stage	Current Status	Result
1	62	M	Squamous	RUL	2cm	800mw, 500sec	15	IIIA	Alive	PR
2	64	M	Squamous.	Carina Rt. main	4cm	1600mw, 500Sec	6	IIIB	Died	PR
3	50	M	Squamous	Bronchus intermedius	2cm	1000mw, 400sec	4	IV	Died	PR
4	80	M	Adeno	Bronchus intermedius	4cm	400mw, 1000sec	12	IIIB	Alive	PR
5	61	M	Squamous.	RUL	2cm	800mw, 500sec	3	IV	Died	PR
6	62	M	Squamous.	LLL	2cm	1000mw, 400sec	5	IIIB	Died	PR
7	55	M	Squamous	Bronchus intermedius	4cm	400mw, 1000sec	11	IIIB	Alive	PR
8	60	M	Squamous	Lt. main	2cm	800mw, 500sec	8	IV	Alive	NR
9	73	M	Squamous.	Rt. main	3cm	1200mw, 500sec	6	IIIA	Alive	PR
10	71	M	Squamous.	LLL	2cm	800mw, 500sec	6	IIIA	Alive	PR

Mean age : 63.8 ± 8.8 years(mean \pm S.D), Mean follow up : 7.6 ± 3.9 months(mean \pm S.D).

Squamous : squamous cell carcinoma, Adeno : adenocarcinoma, Rt. : right, Lt. : left, RUL : Right upper lobe, LLL : Left lower lobe, PR : partial remission, NR : not respond.

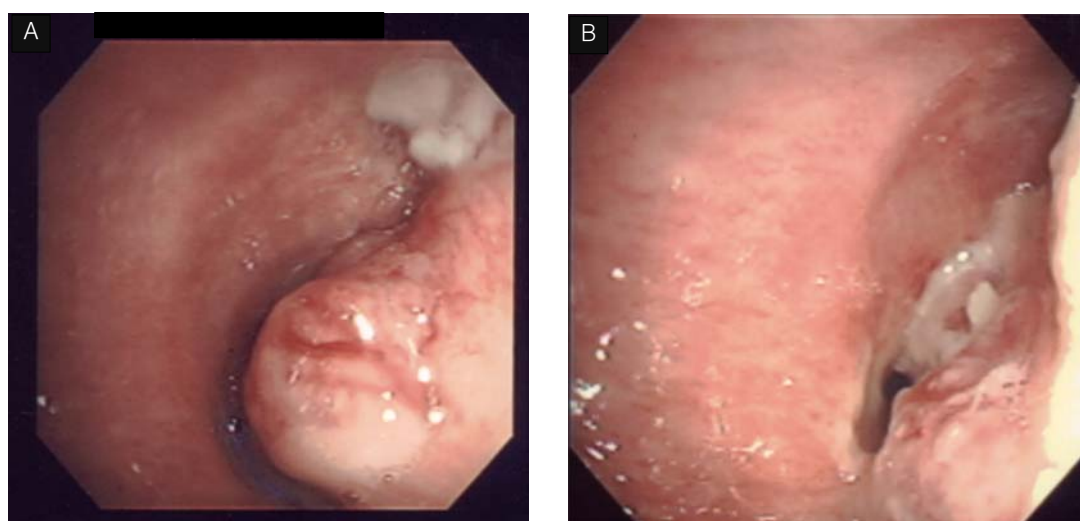


Figure 1. A case of bronchial obstruction with hypoxemia after PDT-Bronchoscopic changes after PDT. Before photodynamic therapy (A) ; endobronchial obstruction of bronchus intermedius is seen. After photodynamic therapy (B) ; Necrotic tissue and more opened bronchus intermedius is seen.

관찰되지 않았다. 광역동 치료후 추적검사로 시행된 내시경에서 관찰되는 종양의 반응은 부종, 발적, 광노출 부위의 출혈, 그리고, 괴사로 인한 섬유조직의 증가를 관찰할 수 있었다.

고 찰

광과민제의 임상적 사용은 폐암의 조기진단 및 위치확인, 상피내암종의 치료, 기관지내 진행성 암종의 치료에 이용되고 있다. 상피내암종의 치료는 광역동 치료의 중요한 적용 분야이며, 약간은 비침습적이고, 선택적인 종양에 대한 파괴 능력, 폐기능을 유지할 수 있고, 2차적인 원발종양이 발생할 수 있는 환자군에서 반복적으로 검사를 시행할 수 있다는 점에서 강점을 보인다. 상피내암 및 IA 병기에서 치료 결과로는 Edell 등⁹에 의한 보고에서는 7~49개월 추적한 상피내암종 77%에서 재발이 없었고, Kato 등¹⁰은 병변의 장경이 1.0cm 이내에서는 94.2%에서 완전관해를 보였고, 2.0cm 이상의 병변에서는 37.5%의 완전관해를 보였으며, 5년 생존율은 68.4%에 이른다고 보고하였다. 상피내암종에 비해 보다 많은 빈도를 보이는 진행성 기관지암의 경우 현재까지 사용 가능한 치료방법에는 Nd-YAG LASER 절제가 주로 이용되고 있으

며, 그 외 방법으로 방사선치료, 근접방사선치료, 냉동요법 및 전기소작 등이 이용되고 있다. 수술이 불가능한 기관지폐쇄를 동반한 IIIA~IV기 폐암 환자 100명에서 시행된 전향연구에서 광역동치료 결과는 기관지폐쇄 기간, 폐기능 및 증상 호전을 현저히 개선시켰다고 보고하였다¹¹. McCaughan 등¹²의 연구에서 광역동치료 전 84%의 환자에서 기관지 폐쇄가 관찰되었고, 4주 후 이들 중 18%에서 기관지 폐쇄가 호전됨을 보고하였다. 이러한 결과들에서 광역동치료는 진행성기관지 폐쇄에서 완화치료로써 사용될 수 있다고 판단된다. 광역동치료를 다른 치료방법과 비교한 연구는 Lam 등¹³은, 진행성 기관지폐쇄를 가진 41명의 환자를 대상으로 방사선 단독 치료와 방사선치료를 광역동치료를 병행했던 군에서 기관지 개통이 각각 10%와 70%로 현저한 개선을 보고하였다. Moghissi 등¹⁴은 광역동치료와 Nd-YAG LASER를 비교하였던 결과에서 III병기 수술불가능 환자 26명을 대상으로 전향연구를 시행한 결과 1개월 후 기관지 폐쇄가 Nd-YAG LASER에서 39.1% 광역동치료술에서 17%를 보여 광역동 치료군에서 더 나은 기관지 폐쇄 개선을 보였다. 유럽과 미국에서 시행된 다기관 전향적 무작위 시험에서 부분적인 폐쇄를 보이는 폐암 환자 211명을 대상으로 광역동치료와 Nd-YAG LASER를 비교

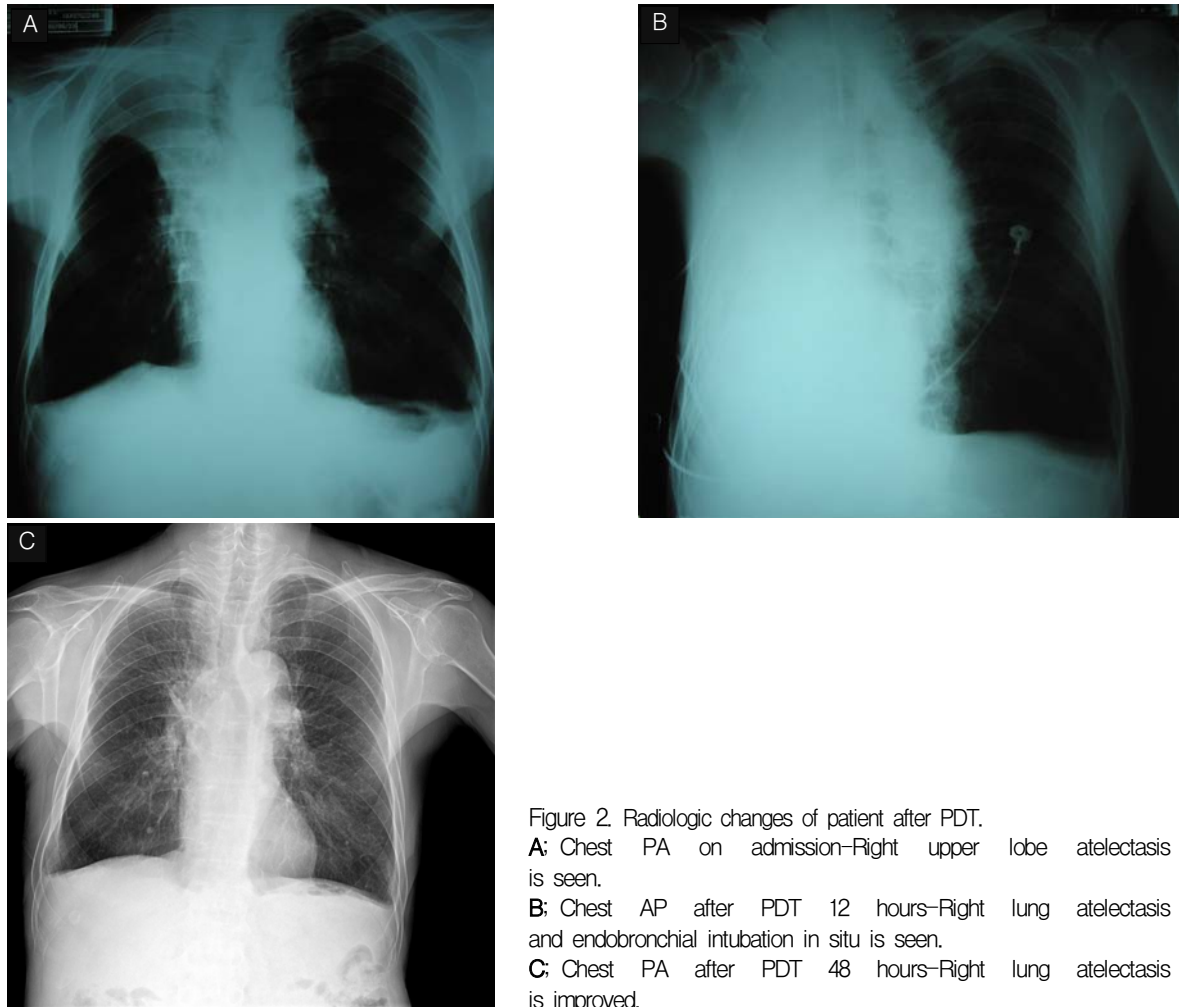


Figure 2. Radiologic changes of patient after PDT.

A: Chest PA on admission-Right upper lobe atelectasis is seen.

B: Chest AP after PDT 12 hours-Right lung atelectasis and endobronchial intubation in situ is seen.

C: Chest PA after PDT 48 hours-Right lung atelectasis is improved.

한 결과에서 반응율이 1주에는 차이가 없었으나 1개월에는 광역동치료군이 Nd-YAG 군보다 나은 결과를 보였다(유럽 61%; 36%, 미국 42%; 19%). 조직검사를 통한 완전관해를 확인하였을 때 역시 광역동치료군이 Nd-YAG 군보다 나은 결과를 보였다(유럽 12%; 3%, 미국 6%; 5%)¹⁵. Diaze-Jimenez 등이 시행한 연구에서도 광역동치료가 Nd-YAG LASER에 비해 증상의 개선 및 생존기간에서 이득이 있다는 보고를 하였다¹⁶. 이상의 연구에서 제한적인 결과이지만 광역동치료는 Nd-YAG와 대등한 효용성을 가지고 있으며, 방사선 단독치료보다는 우수한 결과를 보이고 있다. 광역동치료는 기관내 종양에는 효과적이거나 외부에서 압박하거나 점막하부의 종양의 경우는 효과가 떨어지며, Nd-YAG, 냉동요법 및 전기소작에서도 같은 결과를 보여 이러한 경우에는 스텐트가 효과적이다. 광역

동치료의 반응은 Nd-YAG에 비해 느리며, 심각한 종양괴사와 점액증가로 기관지 폐쇄를 일으킬 수 있고, 심각한 기관협착이 있는 경우에는 기도폐쇄 및 호흡부전을 초래할 수 있어 Nd-YAG LASER를 먼저 사용하고, 필요한 경우 광역동치료술이나 방사선치료를 추가하는 것이 도움이 된다. 본 연구에서 1예에서 PDT 후 12시간 경과하여 우측 주기관지 폐쇄로 저산소혈증이 발생하여 기계호흡을 시행하였으며, 광역동치료 48시간 경과하여 기관지 내시경을 통해 괴사 조직을 제거한 후 기관지개통이 이루어져 기계호흡 이탈을 할 수 있었다(Fig. 1, 2).

조기에 발견된 경우 심폐기능이 좋은 환자에서는 수술을 우선적으로 고려할 수 있으나 다른 병존질환 특히 만성폐쇄성폐질환을 가진 환자 중 FEV₁이 1L 이하에서는 수술을 시행하지 못하는 경우가 있을 수

있다¹⁷. 이러한 측면에서 광역동치료가 효과적인 치료법으로 고려될 수 있다. Cortese 등¹⁸은 21명(병변 수 23)의 편평상피암 조기암 환자에서 광역동치료를 시행하여 71.4%에서 완전관해를 보였고, 광역동치료에 추가적으로 항암화학요법 또는 방사선치료 혹은 병합치료로 평균 68개월 동안 무병생존 할 수 있다고 보고하였다. 본 연구 중 1예에서 최초 기관지 내시경에서 우측중간기관지의 완전폐쇄를 보였고, 광역동 치료후 4주에 시행한 기관지 내시경검사에서 부분관해로 판단하였고, Taxane 및 platinum 병용 항암화학요법을 4회 시행 후 흉부 전산화단층촬영에서 종괴의 소실이 확인되어 기관지 내시경 검사를 통해 종괴는 관찰되지 않았고, 이전에 종괴가 위치했던 곳에서 시행한 조직검사서 섬유화 조직 외에 암세포는 관찰되지 않았다.

저자들이 시행하였던 10예에서 1예가 광역동치료 후 항암화학요법을 추가하여 기관지 내시경 및 흉부 전산화 단층촬영을 통해 확인한 결과 완전관해를 보였고, 기관지 폐쇄를 보였던 모든 환자 중 9예에서 기관지 개통을 보여 기관지폐쇄로 인한 호흡곤란 및 기관지 폐쇄와 관련된 폐렴을 개선 시켰다. 앞으로 장기적인 결과, 적절한 치료 적응증 및 조기 폐암에서 치료효과 등에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

폐암에서 광역동치료는 미세침습성 비소세포폐암 및 기관지폐쇄를 일으키는 악성종양에 대한 기관지내 치료를 미국식품의약국(FDA)에서 승인한 상태이다. 국내에서는 폐암세포주에 대한 보고 외에 폐암에 대한 광역동치료 연구가 많지 않아 임상 성적에 대한 보고가 없어 이에 저자들은 폐암에서 시행된 광역동치료에 대한 결과를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

방 법 :

2002년 8월부터 2003년 5월까지 조선대학교 병원에서 기관지 내시경을 통해 조직학적으로 진단된 폐암 환자 중 10명을 대상으로 하여 광역동치료 48시간 전에 광과민제(Photogem[®], Lomonosov institute of

Fine Chemical, Russia)를 2.0mg/Kg을 정맥 주사한 후 48시간, 72시간에 Diode LASER system(Biolitec Inc., Germany, wavelength; 633nm)을 사용하여 광역동치료를 시행하였다.

결 과 :

10명 중 9예에서 부분관해와 함께 기관지 개통을 보였으며, 1예에서는 변화를 보이지 않았다.

결 론 :

저자들은 광역동치료를 통해 기관지폐쇄로 인한 호흡곤란 및 기관지 폐쇄와 관련된 폐렴이 개선됨을 확인 하였으며, 합병증이 적어 안전한 기관지내 치료법으로 생각된다. 앞으로 광역동 치료에 대한 장기적인 결과 및 적절한 치료 적응증 및 조기 폐암에서 치료효과 등에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Lipson RL, Baldes EJ, Gray MS. Hematoporphyrin derivative for detection and management of cancer. *Cancer*. 1967;20:2255-7.
2. Gregorie HG. Jr, Horger EO, Ward JL. Hematoporphyrin derivative fluorescence I Malignant neoplasms. *Ann Surg* 1968;167:820-8.
3. Kelly JF, Snell ME, Berenbaum MC. Photodynamic destruction of human bladder carcinoma. *Br J Cancer* 1975;31:237-44.
4. Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A, Weishaupt KR, Bouleo, Mzfflewar A Photoradiationtherapy for the treatment of malignant tumors. *Cancer Res* 1978;38:2628-35.
5. Spiro SG, Porter JC. Porter, Lung Cancer-where are we today?: Current advances in staging and non-surgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1166-96
6. Kim YS, Park JS, Jee YK, Lee KY. Photodynamic therapy induced cell death using ALA and 632nm diode Laser in A549 lung cancer cells. *Tuberculosis and Respiratory Disease*. 2004;56:178-86
7. Marcus SL. Clinical photodynamic therapy: the continuing evolution. In: Henderson BW, Dougherty TJ, editors. *Photodynamic therapy*. New York: Marcel Dekker Inc., 1992.;219-68.
8. Okunaka T, Kato H, Tsutsui H, Ishizumi T, Ichinose S, Kuroiwa Y. Photodynamic therapy for peripheral lung cancer. *Lung Cancer* 2004;43:77-82.
9. Edell ES, Cortese DA. Photodynamic therapy in the

- management of early superficial squamous cell carcinoma as an alternative to surgical resection. *Chest* 1992;102:1319-22.
10. Kato H, Okunaka T, Shimatani H. Photodynamic therapy for early stage bronchogenic carcinoma. *J Clin Laser Med Surg* 1996;14:235-8.
11. Moghissi K, Dixon K, Stringer M, Freeman T, Thorpe A, Brown S. The place of bronchoscopic photodynamic therapy in advanced unresectable lung cancer: experience of 100 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:1-6.
12. McCaughan JS Jr. Photodynamic therapy of endobronchial and esophageal tumors: an overview. *J Clin Laser Med Surg* 1996;14:223-33.
13. Lam S, Crofton C, Cory P. Combined photodynamic therapy (PDT) using Photofrin and radiotherapy (XRT) versus radiotherapy alone in patients with inoperable distribution non-small cell bronchogenic cancer. *Proc Intl Soc Optical Engin* 1991(SPIE) 20-8.
14. Moghissi K, Dixon K, Parsons RJ. A controlled trial of Nd-YAG vs Photodynamic therapy for advanced malignant bronchial obstruction. *Lasers Med Sci* 1993;8:269-73.
15. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbek M, et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:889-905.
16. Diaz-Jimenez JP, Martinez-Ballarin JE, Llunell A, Farrero E, Rodriguez A, Castro MJ. Efficacy and safety of photodynamic therapy versus Nd-YAG laser resection in NSCLC with airway obstruction. *Eur Respir J* 1999;14:800-5.
17. John DM. Chapter 88. Neoplasms of the lung. In: Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th Ed. New York: McGraw-Hill, Inc; 2001. p 567.
18. Cortese DA, Edell ES, Kinsey JH. Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung. *Mayo Clin Proc* 1997;72:595-602.