

난소암 치료의 최신지견

김 승 철 | 이화여자대학교 의과대학 이대목동병원 산부인과

Recent advances in ovarian cancer treatment

Seung Cheol Kim, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

난소암은 우리나라 여성에게 호발하는 암 중 10위를 차지하고 있으며, 여성 생식기관에 발생하는 암 중에는 유방암과 자궁경부암에 이어 세 번째로 많다. 국내 암통계에 의하면, 2012년 한 해에는 2,167명의 난소암 발병을 보였는데, 이중 910명이 사망한 것으로 보고 되었다[1]. 세계적으로도 연간 200,000만 명 발생하며 연간 125,000명이 사망에 이른다[2]. 이렇게 난소암 사망률이 높은 이유는 난소암 환자의 2/3 이상이 3기 이상의 진행된 상태에서 발견되기 때문이다. 진행된 난소암으로 발전하기까지 대부분의 환자들은 증상이 거의 없거나, 있더라도 소화불량, 복부팽만감 등 비특이적인 증상을 보인다. 난소암 조기진단을 위해 흔히 골반초음파검사 및 혈중난소암표지인자(CA-125)가 이용되나, 대단위 임상시험에서 효과적인 선별검사가 아닌 것으로 밝혀졌으며, 아직까지 난소암 조기진단을 위한 적절한 선별검사가 부재하다. 이런 이유로 난소암은 조기에 발견하기가 매우 어렵고, 예후도 매우 좋지 않아 ‘침묵의 살인자’라는 별명을 갖고 있다.

이러한 현실을 감안하여 난치성 난소암 치료를 위한 최근의 학문적 진전을 알아보고자 한다. 이번 특집에서는 첫째, 난소암 잔여종양을 최소화 하기 위한 적극적인 수술적 치료에 대해 알아보고, 둘째, 최근 조명 받고 있는 난소암의 항암요법에 대해 알아보고자 한다. 셋째, 현재 모든 암종에서 가장 활발한 임상연구가 이루어 지고 있으며, 난소암에서도 그 효능이 입증되고 있는 표적치료 및 면역치료를 대해 알아보고, 넷째, 난소암 치료를 위한 이형성 연구와 관련된 최신 연구동향에 대하여 알아보고자 한다.

수술은 난소암 치료에 있어서, 가장 핵심적인 요소중의 하나라 볼 수 있다. 난소암의 병기, 조직학적 분류, 분화도, 유전자 변이 등 많은 예후인자가 존재하지만, 수술 후 잔여종양의 정도는 인력으로 조절할 수 있는 유일한 예후인자라고 할 수 있다. 다른 암종과는 다르게 난소암의 예후는 수술로 복강 내 잔여종양을 최소화 할 경우 증가한다는 사실이 증명되어 있기 때문이다. 이러한 이유로 최근에는 자궁과 자궁부속기 외에 복막, 횡격막, 간, 위, 비장, 대장, 소장, 장간막 등 전이가 있는 조직을 최대한 제거하는 다장기 절제술을 포함한 근치적 수술을 시행하는 것이 일반적인 추세가 되고 있다. 이에 대한 비판도 없지 않으나, 수술적 기법과 수술도구의 발달, 그리고 근치적 절제술에 대한 수술자의 경험의 축적되면서, 난소암의 수술영역은 복강 내 전 영역으로 확대되고 있다. 연구결과가 축적되면서 종양감축술의 목표도 기존 1 cm 이하의 잔여종양에서 육안적으로 잔여종양이 보이지

Received: February 20, 2016 Accepted: March 4, 2016

Corresponding author: Seung Cheol Kim
E-mail: onco@ewha.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

않는 수준으로 조정되었다. 수술적 치료의 목적은 조기 난소암의 경우 철저한 병기설정수술을 통해 정확한 병기를 설정하는 것이다. 정확한 병기설정에 따라 예후와 관련된 정보를 환자에게 제공하고, 수술 후 적절한 보조적 치료를 제공하기 위해서이다. 진행성 난소암의 경우 수술적 치료목적은 최적 종양감축수술을 통해 잔류종양을 최소화 하는 것이며, 이를 통해 이후 시행되는 보조적 항암화학요법의 치료반응을 향상시킴으로써, 환자의 예후를 증가시키는 것이라 하겠다[3].

항암화학요법에도 최근 많은 진전이 있었다. 그 첫 번째로, 일차 수술로 최적종양감축수술이 불가능할 것으로 보이는 환자들을 대상으로, 수술 전 선행항암화학요법을 시행하는 것이 일반화 되었다. 선행항암화학요법을 통해 환자의 수술 합병증을 줄이면서도 잔여종양을 최소화 할 수 있게 되었으며, 환자의 생존율도 큰 차이가 없었기 때문이다. 항암화학요법에 대한 투여방법에 대해서도 많은 개선이 있었는데, 항암제를 매주 투여하는 분할 항암화학요법이 제안되었다. 기존에 3주 또는 4주간격으로 투여하던 투여방식보다 더 많은 항암제를 환자에게 투여할 수 있으며, 부작용이 심하지 않음에서도 종양증식의 억제에 효과적인 것으로 알려졌다. 환자의 치료비용 상승의 우려가 있지만, 최근 많은 임상시험에서 그 효능이 검증되고 있다. 항암제에 대한 다른 투여 방식으로 복강 내 항암화학요법이 주목할 만하다. 복강 내 항암화학요법은 복강 내 카테터를 삽입하여 복강 내로 직접 항암제를 투여하는 것으로, 정맥 항암화학요법에 비해 농도로 복강 내 종양을 치료할 수 있는 장점이 있으며, 실제로 임상시험에서 유의미한 생존율 향상이 입증되었다. 그러나, 카테터와 관련된 합병증 및 독성 부작용으로 인해 아직 널리 이용되지 못하고 있어, 이를 극복하는 것이 필요하다. 이러한 복강 내 항암화학요법의 단점을 보완하기 위해, 종양감축술 직후 복강내항암화학요법을 시행하면서 온열을 가하는 복강 내 온열항암화학요법이 최근 많은 관심을 받고 있다. 복강 내 온열항암화학요법은 종양감축술 직후 미세 잔류종양에 대해 복강 내 유착 발생 전에 시행하며, 41℃ 부근의 온열에 의한 동반 치료상승효과를 기대해 볼 수 있다. 그러나, 1회로 시행하는 것이 단점이고, 시술 중 의료진이 항암제에 노출되는 위험성이 제한점으로 지적된다. 그러나, 이러한 항

암화학요법의 진전에도 불구하고, 항암화학요법에 의한 생존율 향상 효과는 크다고 보기 어렵다. 난소암은 재발을 잘 하고 항암제 내성이 누적되기 때문에, 항암제 내성 난소암에 대해서 새로운 약제나 투여방법에 대한 연구개발이 계속되어야 할 것으로 생각된다[4].

기존의 항암제의 한계를 극복하기 위해, 각 암종에서 표적치료제를 이용한 임상시험이 매우 활발하다. 난소암에서도 표적치료제를 이용한 치료에 큰 진전이 있었는데, bevacizumab과 olaparib이 주목할 만한 성적을 보이고 있다. Bevacizumab은 단일클론 항체로서 vascular endothelial growth factor와 vascular endothelial growth factor 수용체 결합을 억제하여 신생혈관 형성을 차단하고 종양 성장과 전이를 저해한다. 최근 대단위 임상시험에서 진행성 난소암의 1차/재발요법에 bevacizumab이 사용될 경우, 유의미한 생존율 향상이 있음이 증명되면서 임상에 사용되고 있다[5]. 그러나, 효과가 있을 것으로 예상되는 환자들을 가려내는 생체 표지인자가 발굴되어 있지 않아 제한점이 되고 있다. Olaparib은 poly ADP ribose polymerase 저해제로서 인체 세포의 DNA 상동재조합결합 복구과정을 저해하여 암세포를 사멸시킨다. 고도 장액성 난소암 환자에서는 BRCA 돌연변이가 17%까지 보고되고 있고, 상동재조합결합도 50%까지 보고되기 때문에, olaparib은 이러한 환자들에 대한 표적치료제로 효과가 크며 대단위 임상시험을 통해 그 효능을 입증 받았다[6]. Olaparib은 현재 백금민감성 재발요법 후 유지요법으로 사용허가 받았으며, BRCA 변이를 확인하는 동반진단법 후 사용할 수 있다. 이밖에, 많은 표적치료제가 개발되고 있고, 임상시험을 통한 검증을 받고 있어서, 향후에는 재발요법에서 고전적인 세포독성 항암제를 대체할 것으로 기대되고 있다. 최근 2-3년 사이에 면역관문억제제를 이용한 면역치료가 많은 주목을 받고 있는데, 암세포에 대한 면역관용의 고리를 끊는 역할을 하는 이러한 약제가 일부 난소암 환자에서 장기간에 걸친 효과를 보여 동반생체 표지자 개발 등 향후 연구가 주목된다[7].

활발한 표적치료제의 개발과 적용은 최근의 급속한 이행성 연구의 발전에 기반한다. 다른 암종과 마찬가지로 난소암 연구에도 최신 분자생물학적 기술들이 도입되면서 계층 차

원의 분석들이 진행되고 있으며, DNA 복제수 변이, 메틸화, 돌연변이 등에 대한 정보들이 축적되고 있다. 이러한 최신 기술을 이용한 이행성 연구를 통해 난소암의 암화 과정을 밝히고, 환자마다의 예후의 차이를 설명하고, 종국적으로 이를 치료 표적으로 발굴하고자 하는 노력들이 지속적으로 행해지고 있다. 이러한 연구를 바탕으로 MEK 저해제, 항-INF 항체 및 IL-6와 같은 암 관련 염증반응에 대한 표적치료제, aflibercept, nintedanib, trebananib 등 다양한 메커니즘을 갖는 혈관신생억제제, 표피성장인자와 관련된 표적치료제 등이 개발되어 현재 임상시험 검증 중이다[8].

난소암은 발생빈도가 높지는 않지만 부인암 중에서 사망률이 가장 높은 암으로, 치료를 위한 많은 노력이 경주되고 있다. 최근 난소암 치료영역에서 적극적인 근치적 수술치료, 새로운 항암제 투여방식의 고안, 새로운 표적치료제의 적용 등 주목할 만한 많은 발전이 있었고, 환자의 생존율 향상도 획득할 수 있었다. 그러나, 치료 후 재발, 항암제 내성은 아직 완전히 극복되지 못하고 있어 장기 생존율은 크게 향상되지 못하고 있는 상황이다. 난소암 생존율을 향상시키기 위해 난소암을 조기에 진단할 수 있는 적절한 선별검사의 개발도 시급하며, 치료의 가장 큰 장애물이 되는 항암제 내성 극복을 위한 이행성 연구 및 표적치료제, 면역치료제 등 새로운 치료약제의 개발이 앞으로 계속되어야 할 것이다.

ORCID

Seung Cheol Kim, <http://orcid.org/0000-0002-5000-9914>

REFERENCES

1. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Cho H, Lee DH, Lee KH. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2012. *Cancer Res Treat* 2015;47:127-141.
2. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:207-225.
3. Chang SJ. Surgical management of ovarian cancer. *J Korean Med Assoc* 2016;59:167-174.
4. Lim MC, Park SY. Chemotherapy for ovarian cancer. *J Korean Med Assoc* 2016;59:175-179.
5. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, Sovak MA, Yi J, Nycum LR. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-2045.
6. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382-1392.
7. Kim JW. Targeted therapy and immunotherapy in ovarian cancer. *J Korean Med Assoc* 2016;59:180-188.
8. Ju W. Current trend in translational research for treatment of ovarian cancer. *J Korean Med Assoc* 2016;59:189-193.