pISSN : 1226-4962 eISSN : 2233-9841

Original Article J Korean Bone Joint Tumor Soc 2012; 18: 78-82 • http://dx.doi.org/10.5292/jkbjts.2012.18.2.78 www.kbjts.or.kr

악성흑색종 환자군에서 수술적 치료 후 시행한 고용량 인터페론-α2b 면역요법에 의한 보조적 치료 결과 분석: 예비보고

The Analysis of Post Operative Treatment of Malignant Melanoma Using High Dose Interferon-α2b Immunotherapy: Preliminary Report

정소학 • 조현익

고신대학교 복음병원 정형외과

목적: 고용량 인터페론-α2b를 이용한 악성흑색종의 면역요법은 외과적 절제술 후 현미경적 적이나 남아있는 종양의 재발을 막고 무병생존율과 전체 생존율을 높이는 것으로 알려져 있다. 저자 등은 악성 흑색종 환자군에서 외과적 절제술 후 고용량 인터페론-α 면역요법을 시행한 그룹의 무병생존기간 및 전체 생존율 등을 비교 분석하여 면역요법의 치료결과를 예비 보고하고자 한다.

대상 및 방법: 2010년 2월부터 2012년 10월까지 본원에서 악성 흑색종으로 진단받고 외과적 수술 후 면역치료를 시행한 5명을 대상으로 분석 하였다. 병기는 AJCC 병기를 이용하여 판정하였으며 IIA 3예, IIB 1예, IV 1예로 나타났다. 추시기간은 최소 7개월에서 최대 32개월이었다. 면역 요법을 시행한 군에서는 먼저 유도요법으로 α2b를 체표면적 당 20만 IU를 총 4주간 1주일에 5회 정주하였으며 이후 유지요법으로 체표면적당 10만 IU를 총 48주간 1주일에 3회 피하주사하였다. 이들 환자들에 대해 국소재발과 국소전이, 그리고 원격전이여부를 조사하였고 무병생존기간을 조사하였다.

결과: 인터페론-α2b 면역요법을 시행한 환자군에서 추시 흉부 전산화 단층촬영 및 양전자 컴퓨터 단층촬영을 통한 평가 결과 현재까지 모두 국소 재발 및 국소전이 원격전이의 증거가 없는 것으로 나타났다.

결론: 고용량 인터페론-α 면역요법 시행군에서 현재까지 종양의 국소 재발 및 전이를 막는 것으로 나타났으나 향후 궁극적인 생존율 및 무병생존율 향상이 달성되는가에 대해서는 추가적인 연구대상과 추적관찰이 필요하겠다.

색인단어: 악성 흑색종, α2b, 면역요법

서 론

악성 흑색종은 현재 빠르게 증가하고 있는 추세이며 모든 피부암으로 인한 사망의 65%를 차지할 정도로 악성도가 높은 종양 중의 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 악성 피부 병변의 하나로, 발병률은 지역에 따라 차이가 있다. 미국의 경우 남자에 발생하는 4번째 흔한 침윤성 암이며 일생동안 흑색종으로 진행하는 누적 위험도는 5.7%이나, 중국, 인도, 일본, 싱가폴 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 전구병변으로 화상 반흔, 색소성 건피증을 들 수 있으며, 자외선 치료도 위험 요소에 속한다. 악성 흑색종의 치료는 수술적 광범위 절제술을 원칙으로 하며 그 외 화학, 면역 요법, 방사선 치료, vaccine 치료 등의 여러 가지 보존적 요법들이 있다.

악성 흑색종의 수술적 치료 이후에 시행하는 보존적 요법 중 최근 많이 쓰이는 것은 인터페론-α를 이용한 면역요법이다. HLA (Human leukocyte antigen) class II 분자는 세포 표면에 존재하는 다형성의 당단백질로서 인체의 면역반응의 세포단계의 작용에

접수일 2012년 10월 26일 심사수정일 2012년 11월 26일
게재확정일 2012년 11월 27일
교신저자 정소학
부산시 서구 암남동 34번지, 고신대학교 복음병원 정형외과
TEL 051-990-6467, FAX 051-243-0181
E-mail shchung@kosin.ac.kr

 Copyrights © 2012 by The Korean Bone and Joint Tumor Society

"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."

Table 1. Clincal Stage of Malignant Melanoma (American Joint Committee on Cancer: AJCC 2002)

Stage	Histological feature/ TMN classification
0	Intraepidermal/in situ melanoma (TisN0M0)
IA	≤1 mm without ulceration and Clark level II/III (T1aN0M0)
IB	≤1 mm with ulceration and Clark level IV/V (T1bN0M0) 1.01-2 mm without ulceration (T2aN0M0)
IIA	1.01-2 mm with ulceration (T2bN0M0) 2.01-4 mm without ulceration (T3aN0M0)
IIB	2.01-4 mm with ulceration (T3bN0M0) >4 mm without ulceration (T4aN0M0)
IIC	>4 mm with ulceration (T4bN0M0)
IIIA	Single regional nodal micrometastasis non-ulcerated primary (T1-4aN1M0) 2-3 microscopic regional nodes, non-ulcerated primary (T1-4aN2aM0)
IIIB	Single regional nodal micrometastasis, ulcerated primary (T1-4bN1aM0) 2-3 microscopic regional nodes, ulcerated primary (T1-4bN2aM0) Single regional nodal macrometastasis, non-ulcerated primary (T1-4aN1bM0) 2-3 macroscopic regional nodes, non-ulcerated primary (T1-4bN2bM0) In-transit met(s)/satellite lesion(s) without metastatic lymph node (T1-4a/bN2cM0)
IIIC	Single microscopic regional noda, ulcerated primary (T1-4bN1bM0) 2-3 macroscopic regional nodes, ulcerated primary (T1-4bN2bM0) 4 or more metastatic nodes, matted nodes/gross extracapsular extension, or in-transit mets(s)/satellite(s) and metastatic nodes (any TN3M0)
IV	Distant skin, subcutaneus or nodal mets with normal LDH (anyTanyNM1a) Lung mets with normal LDH (anyTanyNM1b) All other visceral mets with normal LDH or any distant mets with increased

있어서 필수적인 역할을 하는데 인터페론이 melanoma와 같은 몇몇 특정군의 종양세포에서 class II 분자의 발현을 유도하여 고위험군의 악성 흑생종 환자에서 무병생존율과 전체 생존율을 높이는 것으로 알려져 있다.[5]

저자는 2010년 2월부터 2012년 5월까지 본원에서 악성 흑색종으로 진단받고 외과적 수술 후 인터페론 면역요법을 받은 5명을 대상으로 그 치료결과를 예비보고 하고자 한다.

대상 및 방법

2010년 2월부터 2012년 5월까지 본원에서 악성 흑색종으로 진단받고 외과적 수술 후 면역치료를 시행한 후 추시가 가능한 5명을 대상으로 분석 하였다. 성비는 남자가 5예 여자는 없었으며 평균 연령은 61.4세였다. 초기 진단시 림프절 전이는 모두 없었으며 국소재발이 1예에서 있었다. 이환부위는 하지가 4예 상지가 1예였으며 평균 추시기간은 22개월이었다. AJCC staging 상 IIA 3예, IIB 1예, IV 1예였다(Table 1). 종양의 두께는 Clark's level을 이용하여 판단하였고, 림프절 전이가 의심되거나 AJCC stage II 이상에서는 주위 림프절을 함께 제거하였다. 광범위 절제 시 절제연에 대해서는 Breslow의 종양두께에 따라 in situ인 경우 0.5 cm, 1 mm 미만에서는 1 cm, 1-4 mm는 2 cm, 4 mm 이상인 경우에는 3 cm의 절제연으로 광범위 절제를 하였고, 절제 깊이는 적어도 피하조직을 포함하여 근막까지 도달하도록 하였다. 외과적 절제술은 광범위 절제술을 원칙으로 하였다. 절제술 후 연부조직 재건은 일차 봉합술 2예, 내측 비복근 피판술 및 피부이식술 2예, 절단술 1예에서 시행하였다. 보존적 치료는 대부분 인터페론-α2b를 이용한 면역요법을 5예 모두에서 시행하였으며 화학요법은 시행하지 않았다.

결 과

광범위 절제술 후 시행한 병리검사결과상 종양 침윤 깊이 및 궤양 병발은 AJCC stage 상 TIIb 2예, T3a 1예, T3b 1예, T4 1예였으며, 림프절 전이는 전예에서 없었다. 원발전이는 원발 피부 및 피하조직 전이가 1예에서 있었다(Table 2). 수술방법은 모든 증례에서 광범위 절제술을 실시하였으며 이후 연부조직의 재건은 일차 봉합

Table 2. Patient's Characteristics

Case	Age/Sex	F/U (month)	Primary site	Depth (mm)	Ulceration	Nodal metastasis	Distant metastasis	Stage (AJCC)
1	70/M	32	Big toe	1.2	+	-	-	IIA
2	68/M	25	Big toe	1.3	+	-	-	IIA
3	63/M	9	Heel	2.5	+	-	-	IIB
4	57/M	7	Heel	4.4	-	-	M1a	IV
5	49/M	7	4th finger	2.2	-	-	-	IIA

M1a, distant skin, subcutaneous, or nodal metastases.

술 2예, 내측 비복근 피판술 및 피부이식술 2예, 절단술 1예 시행하였다. 술후 환부치료가 종료된 시점에서 고용량 인터페론-α2b 면역요법을 시행하였다. 본 연구대상 전체에서 아직 사망한 예는 없다. 흉부 전산화 단층촬영 및 양전자 전산화 단층 촬영 검사에서 최소 추시기간 7개월 및 최장추시기간 32개월까지의 모든 환자군에서 아직 인터페론 면역요법 이후 발생한 국소재발, 국소전이나 원발전이는 없었다.

고용량 인터페론 면역요법을 시행 시 환자들이 호소하는 약제 부작용으로는 위약감, 흉통, 호흡곤란, 오심 등이 있었으며 위약감 및 흉통을 가장 많이 호소하였다. 2예에서는 부작용으로 인해 유도 요법 및 유지 요법시에 약제의 감량을 시행하였다.

고 찰

병기의 설정과 수술적 치료의 발전에도 불구하고 고위험군의 악성 흑색종 환자의 5년 재발률은 55-80%이며 5년 생존률은 25-70%에 불과하며 따라서 이들 환자군에서 효과적인 추가치료가 필요하다.[1] 악성 흑색종에 있어 많은 보조치료가 있어왔으며 종양의 미세전이를 막아 재발을 막고 생존율을 향상시켜 왔다. 전통적인 세포독성 항암약물치료는 악성흑색종 환자에서 큰 효과를 보여주지 못하였지만 이후 종양에 대한 면역인지가 가능해지면서 악성 흑색종에 대한 면역요법이 가능하게 되었다.[6] 1956년 Isaac and Lindenmann 등은 인터페론을 발견하였으며 1960년대 초 인터페론은 실험모델에서 항 종양 활성을 가지는 것이 확인되었다. 인체 인터페론은 알파, 베타 그리고 감마 세가지로 분류되어진다. 인터페론 알파는 바이러스에 감염된 백혈구에서부터 만들어지며 인터페론 베타는 바이러스에 감염된 섬유아세포에서 생성된다. 인터페론 감마는 항원에 감작된 백혈구의 자극 또는 감작되지 않은 백혈구의 분열촉진인자에 의해 유도된다. 인터페론 알파와 베타는 같은 유전자에서 기원한 것으로 생각되나 인터페론 감마는 그 조상유전자가 다르다. 인터페론은 항바이러스 활성뿐만 아니라 다양한 생물학적 활성을 가지는데 예를 들면 세포성장 억제, 면역억제, 대식세포, 자연살해세포, 증성구의 활성 강화, 세포 분화유도 활성화 등의 역할을 한다. 인터페론은 또한 항암효과도 가진다. 현제 인터페론은 임상적으로 B형 및 C 형간염, 신장암, 다발성 골수종, 악성흑색종, 피부암등의 치료에 쓰이고 있다. 그 종류에는 인터페론 알파 2a, 2b, 베타 1a, 1b 등 다양한 종류가 있으며 악성흑색종에는 인터페론-α2b가 효과적인 것으로 알려져 있다. 악성흑생족에 대한 인터페론 투여의 임상적 연구는 크게 두 가지로 나뒤는데 하나는 저용량 인터페론 요법(LDI, Low dose interferon)이며 다른 하나는 고용량 인터페론 요법(HDI, High dose interferon)이다.[7,8] 저용량 요법은 피하에 간단하게 주사할 수 있는 편리성 및 약제에 따른 합병증이 적다는 장점이 있으나 최근 유럽암연구학회의 연구결과에 따르면 무병생존기간 및 전체 생존율에 영향을 주지 못한다고 한다.[9] 고용량 요법은 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)이 시행한 연구결과에 따르면 유도요법으로 인터페론-α2b를 체표면적 당 20만 IU를 총 4주간 1주일에 5회 정주하고 유지요법으로 체표면적당 10만 IU를 총 48주간 1주일에 3회 피하주사 하는 요법을 통해 면역요법을 시행하지 않은 그룹에 비해 평균 0.78년의 무병생존기간 증가와 1.04년의 전체 생존율 증가를 가져왔다고 한다.[10] 그러나 고용량 요법은 견딜수 있는 최대용량의 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 늘려주므로 미국 식품의학안정청에서 승인을 받게 되었다.[11] 반면에 몇몇 학자들은 고용량 요법의 부작용이 생존율 향상의 이득을 넘지 못한다고 이야기 한다. 이들은 고용량 면역요법으로 인해 길어진 수명만큼의 기간을 부작용으로 인해 병원을 방문하거나 요양하는 기간으로 써야되기 때문에 환자의 삶의 질에 있어 도움이 되지 않는다고 이야기 한다.[11] 본원에서 시행한 결과 증상의 경중은 달랐지만 전예에서 구역 및 구토 및 위약감을 호소하였다. 심한 골수억제, 간독성, 신장독성 등이 있는 경우 처음에는 66% 감량을 두 번째 발생시에는 33%로 감량을 시행할 수 있으며 세 번째 발생시에는 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.[12]

결 론

악성 흑색종에 효과적인 완치법은 아직까지 없으며 고위험군은 수술적 치료와 보조요법을 통하여 치료를 하여야 한다. 저자의 연구결과 고용량 인터페론-α2b 면역요법 시행군으로 현재까지 종양의 국소 재발 및 전이는 없는 것으로 나타나서 흑색종 치료의 한 방법으로 추천 할 만한 것으로 생각되나 증례수가 적고 추시기간도 짧아 향후 궁극적인 생존율 및 무병생존율 향상이 달성되는가에 대해서는 추가적인 연구대상과 추적관찰이 필요하겠다. 또한 약물 부작용에 따른 환자의 삶의 질 저하문제는 약제의 감량 및 보존적 요법을 통해 조절이 가능할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Gray RJ, Pockaj BA, Kirkwood JM. An update on adjuvant interferon for melanoma. Cancer Control. 2002;9:16-21.
2. Rigel DS, Carucci JA. Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century. CA Cancer J

Clin. 2000;50:215-36.

3. Booher RJ, Pack GT. Malignant melanoma of the feet and hands. Surgery. 1957;42:1085-121.
4. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. IARC cancer base no. 5. Lyon: IARC Press; 2001.
5. Kim DS, Kim BJ. Two cases of malignant melanoma. J Korean Orthop Assoc. 1976;11:397-402.
6. 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.
7. Kleeberg UR, Broker EB, Lejeune F, et al. Adjuvant trial in melanoma patients comparing rIFN-alpha to rIFN-gamma 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(suppl 4):A-264, S82.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Eggermont AMM, Kleeberg UR, Ruiter DJ, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group trial experience with more than 2,000 patients, evaluating adjuvant treatment with low or intermediate doses of interferon alpha-2b. American Society of Clinical Oncology Educational Book. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology; 2001. 88-93.
12. Kirkwood J, Hunt M, Smith T, et al. A randomised controlled trial of high dose interferon α2b for high risk melanoma. Proc Am Soc Clin Oncol. 1993;12:390.

pISSN : 1226-4962 eISSN : 2233-9841

Original Article J Korean Bone Joint Tumor Soc 2012; 18: 78-82 • http://dx.doi.org/10.5292/jkbjts.2012.18.2.78 www.kbjts.or.kr

The Analysis of Post Operative Treatment of Malignant Melanoma Using High Dose Interferon-α2b Immunotherapy: Preliminary Report

So Hak Chung, and Hyun Ik Jo

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

Purpose: Interferon-α2b using immunotherapy of malignant melanoma is known to increase the microscopic enemies that remain after surgical resection of the tumor to prevent recurrence, disease-free survival and overall survival. Authors in patients with malignant melanoma after surgical resection and high-dose interferon-α immunotherapy treated group of disease-free survival and overall survival compared with the results of the treatment of immune therapy to a preliminary report.

Materials and Methods: From February 2010 to October 2012 at our institution between being diagnosed with malignant melanoma after surgical immunotherapy treated patients were analyzed. Patients was evaluated using the stage AJCC stage IIA 3 cases, IIB 1 cases, IV 1 were as follows. Follow-up period of at least 7 months, and a maximum of 32 months. As maintenance therapy after the first induction therapy group underwent immunotherapy interferon-α of body-surface area per 200,000 IU five times in a week for 4 weeks sedentary and body surface area a total of 48 weeks per week to 100,000 IU three times subcutaneously. These patients for local recurrence and metastases, and distant metastasis were investigated disease-free survival was investigated.

Results: Interferon-evaluation through follow-up chest computed tomography (CT) and positron emission computed tomography (PET CT) in patients who underwent the α immunotherapy results above both local recurrence and metastases without evidence of distant metastases.

Conclusion: The high-dose α2b immunotherapy performed in patients to prevent the local recurrence of the tumor and metastasis to the current or future ultimate survival and disease-free survival improvement achieved is additional study and follow-up will be needed.

Key words: malignant melanoma, α2b, immunotherapy

Received October 26, 2012 **Revised** November 26, 2012 **Accepted** November 27, 2012

Correspondence to: So Hak Chung
Department of Orthopaedic Surgery, Kosin University Gospel Hospital, 34, Amnam-dong, Seo-gu, Busan 602-702, Korea
TEL: +82-51-990-6467 **FAX:** +82-51-243-0181 **E-mail:** shchung@kosin.ac.kr

Copyrights © 2012 by The Korean Bone and Joint Tumor Society

"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."