

혈액종양치료의 실제

윤성수

서울대학교 의과대학 내과학교실

Management of Hematologic Malignancies

Yoon, Sung Soo

Professor, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

기존의 전통적인 세포독성항암제가 주종을 이루던 시대에서 선택적으로 암세포에 특이적으로 나타나는 표적을 골라 보다 치료 효과를 높이는 표적치료제가 임상에 도입되어 암 치료가 눈부시게 발전하고 있다. 이를 토대로 항암치료의 일반원칙과 항암제 임상평가에 대해 기술하고자 한다.

암의 정의

정상적인 세포는 세포 내 조절기능에 의해 분열과 성장이 조절되나 이들 조절 기능이 통제되지 못하고 과다하게 증식할 뿐

만 아니라 주위 조직 및 장기에 침입하여 종괴 형성 및 정상 조직의 파괴를 초래하는 상태가 암(cancer)이다. 종양을 영어로 Neoplasia (new+growth, 신생물)라고 하는데 새로운 성장(발육)을 뜻한다. 습관적으로는 종양에 해당하는 영어로 Tumor라는 말을 주로 쓴다(Table 1, Fig. 1).

암의 발생 기전

암은 발암원이 작용하여 발생하는데, 암을 유발하는 과정에 발암원이 아닌 다른 물질이 관여하여 암유도를 촉진하며 이는 발암기전이 몇 단계로 일어남을 의미한다.

Table 1. 양성 종양과 악성 종양의 특성 비교

특성	양성 종양	악성 종양
성장 속도	• 천천히 자람 • 성장이 멈추는 휴지기를 가질수 있음	• 천천히 자람 • 성장이 멈추는 휴지기를 가질수 있음
성장 양식	• 점점 커지면서 성장하나 범위가 한정되어 있음 • 주위 조직에 대한 침윤은 없음	• 주위 조직으로 침윤하면서 성장함
피막 형성 여부	• 피막이 있어 종양이 주위 조직으로 침윤하는 것을 방지함 • 피막이 있으므로 수술적 절제가 쉬움	• 피막이 없으므로 주위 조직으로의 침윤이 잘 일어남
세포의 특성	• 분화가 잘 되어 있음 • 분열상은 없거나 적음 • 세포가 성숙함	• 분화가 잘 안 되어 있음 • 정상 또는 비정상의 분열상이 많음 • 세포가 미성숙함
인체에의 영향 전이 여부	• 인체에 거의 해가 없음 • 없음	• 항상 인체에 해가 됨 • 혼합
재발 여부	• 수술로 제거 시 재발은 거의 없음	• 수술 후 재발 가능함
예후	• 좋음	• 종양의 크기, 림프절 침범 여부, 전이 유무에 따라 달라짐

다단계 발암 기전(Multi-step Carcinogenesis) (Fig. 2)

1. 제1단계(암 유발 개시 단계)

발암원이 DNA를 공격하여 돌연변이를 유발하는 비가역 반응(거꾸로 돌이킬 수 없는 반응)이다.

2. 제2단계(암 유발 촉진 단계)

암 유발 개시 단계만으로는 암이 발생하지 않으며 암 발생을

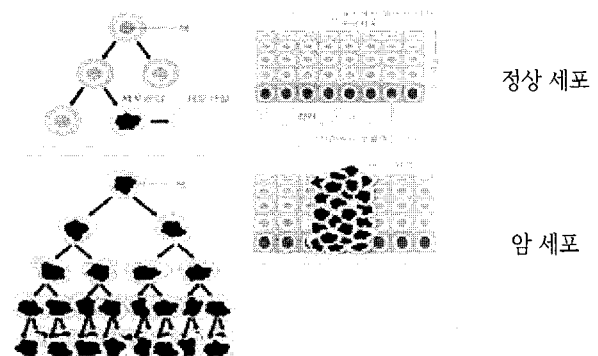


Fig. 1. 정상세포와 암세포의 비교.

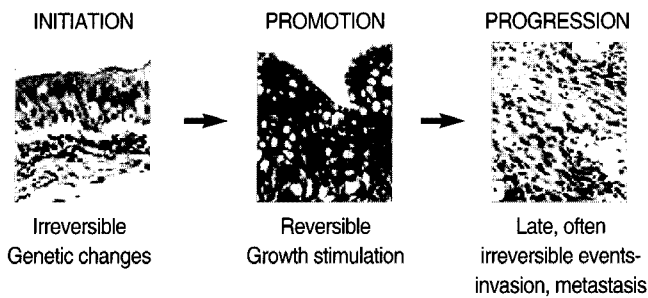


Fig. 2. 다단계 발암기전.

촉진하고 유지하는 단계가 필요한데 이 과정에 종양촉진제(예: TPA [12-0-tetradecanoylphorbol-13 acetate])가 작용하여 양성종양을 유발하며 이 단계는 적어도 초기에는 가역적이다.

3. 제3단계(암 진행 단계)

양성 종양에서 악성 종양으로 전환하는 과정이며 암 유전자와 암 억제 유전자의 돌연변이가 점차 증가하고, 염색체의 이상이 분명하게 나타난다.

실제 사람의 발암 과정에는 이러한 단계들에 관여하는 요인들이 동시에 오랫동안 지속하므로 각 단계를 구별하기 어려운 경우가 많다.

발암 기전은 정상 세포의 변화와 면역계 이상의 두 측면이 있다. 즉, 정상 세포가 유전자 변이를 일으키는 위험요인에 노출되었을 때 암세포로 변하여 암이 발생하며 대개 20-30년에 걸쳐 여러 종류의 유전자 변이가 축적되어 암이 발생한다. 또한 인체의 정상적인 면역기능은 신체 내에서 생성되는 종양세포 1,000만개까지는 파괴할 능력을 가지고 있으나 임상적으로 암이 발견될 경우는 최소한 10억 개의 종양세포를 포함하므로 면역기능에 의한 제거 수준을 넘어 암이 발생한다.

암의 치료 원칙

암 치료의 주요 목적은 암을 제거하여 치유하는 것과 만일 치유가 불가능한 경우 더 이상의 암의 진행을 막고 증상을 완화시킴으로써 수명을 연장하고 삶의 질을 높이는 것이다. 암 치료법은 크게 수술요법, 항암 화학요법, 방사선 치료 세 가지인데, 이외에 국소치료법, 호르몬요법, 광역학치료법, 레이저치료법 등이 있으며, 최근에는 면역요법, 유전자요법까지 포함된다.

암치료는 암의 종류, 진행상태(병기), 환자의 전신상태 등에 따라 결정된다. 예후를 예측할 수 있는 예후인자 중 가장 중요한 것으로 종양의 크기(T), 주위 림프절로의 전이 여부(N), 원격장기로의 전이 여부(M)로 결정되는 종양의 진행 상태가 가장 중요하다. 전이 또는 재발한 암 환자에서는 환자의 활동성, 치료 후 무병기간, 수술 여부, 암의 특성에 의한 항암제와 방사선 치료의

반응성, 타 장기로의 전이 정도와 전이 부위 등이 예후인자이다.

1. 수술

수술은 그 목적에 따라 진단적 수술, 근치적 수술, 예방적 수술, 완화적 수술의 네 종류로 나눈다. 전암성 병변인 폴립 등을 제거하는 것이 예방적 수술의 예이다.

2. 항암 화학요법

항암화학요법은 전신에 퍼져있는 암세포에 작용하는 전신적인 치료법으로서 목적은 크게 3가지이다.

1) 완치(Cure)

림프종, 급성백혈병, 고환암 등은 항암화학요법만으로 완치가 가능한 대표적인 예이다.

2) 조절(Control)

완치가 가능하지 않다면, 암의 성장을 억제하여 생명을 연장하고 최선의 삶의 질을 제공하고자 하는 것이다.

3) 완화(Palliation)

암이 상당히 진행되었을 경우, 생기는 여러 증상(예: 통증, 폐색 등)을 완화하여 삶의 질을 향상시키고자 하는 것이다.

항암 화학요법은 다음과 같이 단독 및 수술이나 방사선 치료와 함께 사용되어 치료의 효과를 높일 수 있다.

(1) 보조항암 화학요법(adjuvant chemotherapy): 국소종양을 수술이나 방사선요법으로 치료한 후, 미세잔류 암세포의 성장을 방지하여 치유율을 높이기 위한 목적이며 유방암, 대장암 등이 대표적이다.

(2) 선행 화학요법(neoadjuvant chemotherapy): 종양의 크기가 너무 큰 경우, 종양의 크기를 줄여 수술이나 방사선 치료의 범위를 줄여 부작용을 줄이고 치료 효과를 높일 목적으로 국소요법인 수술이나 방사선 치료를 시행하기 전에 항암 화학요법을 시행하며 대표적인 예로 후두암, 골육종, 항문암, 방광암, 유방암 등을 들 수 있다.

(3) 동시 화학요법(concomitant chemotherapy): 국소종양에 대하여 방사선치료와 화학요법을 동시에 시행하는 것인데 항암 화학요법 고유의 전신적 치료 효과에 국소종양에 대한 방사선 치료의 효과를 증강시키기 위한 목적으로 시도된다. 식도

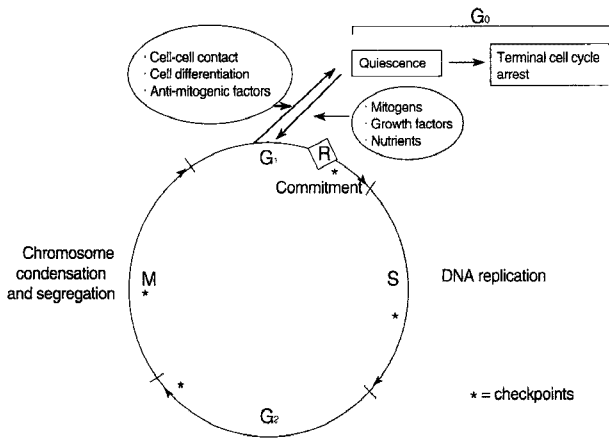


Fig. 3. 세포주기.

암, 폐암, 항문암 등을 예로 들 수 있다.

항암 화학요법의 기전

정상세포나 암 세포는 모두 분열할 때 일정한 세포주기(5단계)를 거쳐 유사분열을 한다. S상에서는 DNA 복제가 일어나고 M상에서는 유사분열에 의해 두 개의 딸세포로 분열이 일어난다. G1, S, G2, M의 4상 중 S, G2, M에 요하는 시간은 대개 일정하나 G1은 암세포에 따라 커다란 차이가 있어 세포분열에 소요되는 시간은 G1에 의하여 좌우된다. G1상이 과도하게 길어 세포분열이 휴지상태에 있는 경우를 G0상(휴지기)이라 한다.

항암제에는 세포주기 중 어느 특정 주기에 있는 세포에만 작용하는 세포주기 특이약제(cell-cycle-specific drug, 예를 들면 M이나 S상에 작용)와 주기에 관계없이 작용하는 세포주기 비특이약제(cell-cycle-nonspecific drug)가 있다. 항암제는 DNA와 RNA의 합성 과정과 유사분열을 방해하거나 DNA 분자 자체에 해로운 영향을 미쳐서 암세포를 죽인다. 그러나 항암 화학요법은 암세포뿐만 아니라 정상세포 중 분열과 증식이 활발한 부분인 위장관의 점막, 머리카락, 골수, 생식계의 세포들에게도 영향을 미친다.

복합 화학요법

항암 효과를 더욱 증진시키기 위하여 2개 이상의 항암제를 병용하여 사용하는 방법을 말하며, 거의 대부분의 종양에서 사용된다. 복합 화학요법의 장점은 제한된 독성 범위 내에서 최대의 암세포 살상을 이룰 수 있고, 새로운 약제내성 세포군의 출현을 억제하거나 지연시킬 수 있다는 것이다.

항암 화학요법 투여경로

정맥주사나 근육주사, 피하주사, 경구투여 등을 통하여 때로

는 히크만 카테터나 케모포트로 중심정맥관을 이용하여 장기간 사용하기도 한다. 그 외에 암의 종류에 따라 등맥 내, 흉막강, 방광, 복부강 및 뇌척수액으로 약물을 주입하기도 한다.

항암 화학요법의 치료 기간과 횟수

암 및 항암제의 종류, 치료에 대한 반응, 부작용의 정도에 따라 다른데 대개 1-5일 정도이며 이것을 3-4주 간격으로 시행하나 약물에 따라서는 1-2주 간격으로 시행하는 경우도 있다. 대개 항암제를 투여하고 평균 2-3주의 휴식기간을 두어 정상세포가 회복될 때를 기다려 다음 치료를 시행하며, 시행 전에 진찰 및 혈액 검사를 통해 정상세포가 충분히 회복되었는지 확인한다. 완치를 위해 항암화학요법을 하는 경우, 암이 치료에 반응하고 암이 임상적으로 보이지 않을 때까지 치료를 하는 것이 원칙이나 도중에 암이 더 이상 반응하지 않거나, 과도한 부작용이 있는 경우 치료법을 바꾸어야 한다. 수술이나 방사선요법 등의 국소요법으로 암을 제거한 후 재발방지를 위해 항암화학요법을 시행하는 경우, 대개 3-6회 정도 시행하는 것이 보통이다.

항암 화학요법의 치료 효과 평가

항암 화학요법의 치료 효과 평가 기준이다.

- 1) 완전 관해: 신체 검진, 혈액 검사, 방사선학적 검사 등으로 치료 전 인지되었던 암의 모든 증상과 징후가 완전히 소실된 상태가 최소한 1개월 이상 지속되는 경우
- 2) 부분 관해: 신체 검진, 혈액 검사, 방사선학적 검사 등으로 치료 전 인지되었던 암의 크기가 50% 이상 감소하고 최소한 1개월 이상 지속되며 새로운 병변의 출현이 없는 경우
- 3) 안정 상태: 신체 검진, 혈액 검사, 방사선학적 검사 등으로 치료 전 인지되었던 암의 크기가 50% 미만 감소하거나 25% 미만 증가한 것으로 최소한 1개월 이상 지속되며 새로운 병변의 출현이 없는 경우
- 4) 진행성 질환: 신체 검진, 혈액 검사, 방사선학적 검사 등으로 치료 전 인지되었던 암의 크기가 25% 이상 증가하거나 새로운 병변이 출현하는 경우

표적치료제

기존의 항암제는 세포독성약물로서 암세포뿐만 아니라 정상세포에도 악영향을 끼쳐 부작용이 초래된다. 암의 분자생물학적 특성이 많이 규명되어 특정 암세포에 있는 표적을 공격하는 표적치료제가 임상에 쓰이게 되었다. 표적은 암의 성장과 발암에 관여하는 분자들인데 이를 이용한 치료는 비교적 정상세포의 손상을 최소화하면서 선택적으로 암세포만 공격하는 장점이 있다.

■ 표적치료제의 종류

암세포의 신호전달경로(signal transduction pathway), 혈관신생(angiogenesis), 세포간질(matrix), 세포주기 조절인자(cell cycle regulator), 세포사멸(apoptosis) 등이 표적인데 이중 현재 임상에 가장 활발히 쓰이고 있는 것은 신호전달경로 억제제인 티로신 키나제 길항제와 신생혈관생성 억제제이며 이외 단클론항체나 proteasome 억제제인 bortezomib (Velcade™) 등이 임상에 활발히 적용되고 있다.

1. 신호전달경로 억제제(Signal Transduction Pathway Inhibitor)

1) 티로신 키나제(Tyrosine Kinase) 길항제

(1) 글리벡(Imatinib/Glivec)-경구용 항암제

만성 골수성 백혈병은 티로신 키나제의 활성이 비정상적으로 증가되어 발생하며 저분자 화합물인 글리벡은 티로신 키나제의 활성을 억제하여 만성 골수성 백혈병을 치료한다. 또한 글리벡은 위장관기저종양(gastrointestinal stromal tumor, GIST)에서 티로신 키나제의 활성을 억제하여 현재 수술이 불가능하거나 전이성 위장관기저종양에서 효과를 보인다. 부작용은 오심, 구토, 부종, 근경련, 설사, 위장관계 및 중추신경계 출혈, 근골격계 통증, 반점, 두통, 피로, 관절통, 체중 증가, 발열, 복통 등이 있다.

(2) 허셉틴(Trastuzumab/Herceptin)-주사용 항암제

유방암에서 인간상피세포성장인자 수용체(EGFR)인 HER 또는 erbB라고 불리는 수용체의 과발현은 티로신 키나제의 활성을 증가시켜 유방암의 발생이나 진행 및 환자의 예후와도 밀접한 관련이 있다. 단클론 항체인 허셉틴은 HER2 수용체에 결합하여 티로신 키나제의 활성을 억제한다. 허셉틴은 HER2를 과발현하는 유방암에서 기존의 항암제와 병용하여 좋은 효과를 보이며, 초기 유방암 환자에서 수술 후 보조요법으로 생존기간을 유의하게 증가시킨다. 허셉틴과 관련된 부작용은 22% 정도의 환자에서 심장기능 이상이 발생한다. 현재 HER2가 양성인 재발성/전이성 위암환자를 대상으로 기존의 항암제에 허셉틴을 병용하는 임상 연구가 진행 중이다.

(3) 얼비투스(Cetuximab/Erbix)-주사용 항암제

얼비투스는 EGFR에 대한 단클론항체로서 HER1 수용체에 결합하여 HER1 수용체 활성화를 억제한다. HER1 (EGFR)은 대장암을 포함한 상피세포유래의 악성종양뿐 아니라 정상 상피세포에서도 발견된다. 얼비투스는 기존의 항암화학요법에 반응을 보이지 않는 전이성 대장/직장암 환자에서 단독으로 사용했

을 때도 효과를 보이지만 기존 항암제(이리노테칸)와 얼비투스를 병용해서 사용했을 때 다시 반응을 보인다. 현재, 얼비투스는 EGFR 양성인 전이성 대장/직장암 환자 중 이리노테칸으로 치료 후 반응을 보이지 않는 경우에 이리노테칸과의 병용요법으로 사용되고 있다. 주요한 부작용으로는 얼굴, 가슴, 등, 두피 등에 여드름성 발진(acneiform rash)이 나타나며 그 외 발열, 오한, 오심, 설사, 즉각적 기도폐쇄, 두드러기, 저혈압증상, 결막염, 호흡곤란, 백혈구 감소증, 탈모 등을 들 수 있다. 최근에는 전이성 위암 환자에서도 연구가 진행되고 있다.

(4) 이레사(Gefitinib/Iressa)-경구용 항암제

이레사는 EGFR 수용체 티로신 키나제 억제제로 기존의 화학요법에 실패한 비소세포성 폐암(수술 불가능 또는 재발한 경우) 환자에게 사용된다. 부작용은 5%에서 보고되며 흔하게 발생하는 것은 설사, 발적, 여드름, 피부건조, 오심, 구토, 가려움증, 식욕부진 및 무력증 등이다.

(5) 타세바(Erlotinib/Tarceva)-경구용 항암제

타세바는 EGFR과 관련된 티로신 활성효소의 세포 내 인산화 억제제로 1차 항암제의 치료에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에게 사용된다. 부작용은 10%에서 보고되며 흔하게 발생하는 것은 발적, 설사, 식욕부진, 피로, 오심, 구토, 감염, 구내염, 가려움증, 피부 건조, 결막염 및 복통 등이다.

2. 신생혈관생성 억제제(Angiogenesis Inhibitors)

종양의 크기가 작으면(1-2 mm³ 이하) 혈관이 없어도 살지만 그 이상으로 커지기 위해서는 혈관을 통한 산소와 영양분을 공급받아야 한다. 즉 신생혈관의 형성은 종양의 성장과 전이에 있어서 필수적 요소이다.

1) 혈관내피세포성장인자(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 억제제

암세포는 VEGF를 분비하며 VEGF가 혈관내피세포표면에 있는 VEGF 수용체에 결합하게 되면 티로신 키나제가 활성화되면서 신생혈관들이 생성되어 종양의 성장 및 전이에 중요한 역할을 한다.

(1) 아바스틴(Bevacizumab/Avastin)-주사용 항암제

아바스틴은 VEGF의 수용체에 대한 단클론항체로서, VEGF에 결합하여 VEGF가 VEGF 수용체에 결합하는 것을 억제해서 신생혈관 형성을 억제한다. 아바스틴은 전이성 대장암환자와

비세포성 폐암에 사용된다. 부작용으로는 드물지만 위장관 천공, 출혈, 혈전증, 고혈압, 단백뇨 등이 나타날 수 있다.

(2) 수텐(Sunitinib/Sutent)-경구용 항암제

수텐은 혈관내피세포성장인자 수용체(VEGFR)와 혈소판유래성장인자 수용체(PDGFR)의 티로신 키나제 수용체의 억제제로 진행성 신세포암과 위장관 기저종양에 사용된다. 부작용은 기존의 항암제보다 상당히 덜하나 특징적으로 수족중후군, 피부 발진 등이 나타날 수 있다.

(3) 넥사바(Sorafenib/Nexavar)-경구용 항암제

진행성 신세포암에서 사용되고 있으며, 흔하게 보고되는 부작용으로는 피부발진, 수족피부반응 및 피로감 등이다.

이외 B세포림프종의 표면항원인 CD20에 대한 단클론항체인 주사용 항암제 rituximab (Mabthera™)이 화학요법항암제와 병행하여 악성림프종에서 현저한 치료효과의 상승을 보인다. 또한 Rituximab에 방사선동위원소를 부착하여 선택적으로 림프종세포를 공격하는 Zevalin™과 Bexaar™가 임상에 쓰여 좋은 성적이 보고되고 있다.

■ 표적치료제의 문제점

표적치료제는 기존 항암제보다 비교적 부작용이 적으면서, 일부 표적치료제들은 진행성 대장/직장암, 유방암, 폐암 등에서 기존항암화학요법과 병용 시 생존율을 증가시키나 이러한 효과에도 불구하고 문제점을 가진다. 우선, 표적치료제는 암이 생성되는 과정에 관여하는 특정 표적인자만을 공격하므로 같은 종류의 암이라도 특정 표적인자가 나타나는 환자에만 효과가 있다. 또한 지속적으로 약물을 투여하다 보면 내성이 생길 수 있다. 또한 표적치료제는 고가이며 종류에 따라서 보험적용이 안 되는 경우가 있다. 따라서 표적치료제를 사용하였을 때 효과가 높을 가능성이 있는 환자들에게 선택적으로 투여해야만 불필요한 의료비의 지출을 줄일 수 있어 그 효과를 예측할 수 있는 생물학적지표 확립이 필요하다.

항암 화학요법의 부작용

1. 항암 화학요법 부작용의 원인

암세포는 빠르게 증식하고 분열하는 특징이 있으므로 대부분의 항암제는 빠른 성장을 하는 세포를 죽인다. 그러나 일부 정상세포 또한 암세포처럼 빠르게 증식하기 때문에 항암화학요법 시 손상을 받는다. 즉 골수에서 형성된 혈액세포, 구강을 포함한 위

장관의 상피세포, 머리카락세포 및 정자, 난자를 만들어내는 생식세포 등이 영향을 많이 받는다. 항암 화학요법 후 빈혈, 백혈구 및 혈소판 수가 감소하며, 입안이 험고 오심, 구토, 설사, 탈모, 생식기능의 장애가 생길 수 있다. 항암제의 종류에 따라 나타나는 부작용의 종류가 다르며, 같은 항암제를 같은 용량으로 투여하더라도 환자에 따라 부작용의 정도가 다르게 나타날 수 있다.

2. 항암 화학요법 부작용의 기간

항암 화학요법이 끝나면 대부분의 정상세포들은 빠르게 회복되기 때문에 대부분의 부작용들도 점차 사라진다. 대부분의 부작용은 일시적으로 발생하여 완전히 회복되지만, 어떤 부작용은 완전히 사라지는데 몇 개월 또는 몇 년이 걸리기도 한다. 때로는 항암제가 폐, 신장(콩팥), 심장 또는 생식기관에 영구적 손상을 줄 수도 있다. 일반적으로 항암 화학요법의 횟수가 증가할수록 부작용이 증가하는 경향이 있다.

3. 항암 화학요법의 일반적인 부작용과 관리방법

1) 오심과 구토

항암 화학요법 동안 나타나는 주된 증상으로, 약 70-80%의 환자가 항암 화학요법 중 오심, 구토를 경험한다. 이 부작용의 원인은 항암제가 뇌의 중추신경계와 위장관의 점막에 작용하기 때문인데, 대개 항암제를 투여한 후 1시간에서 길게는 8시간 후에 증상이 나타나기 시작하며, 항암제 투여 후 1주까지도 오심, 구토가 있을 수 있다. 어떤 환자는 항암제를 맞으면 토할 것이라는 이전의 경험으로 항암제를 투여받기 전부터 오심, 구토를 느끼기도 한다. 오심과 구토는 대부분 역제가 가능하고, 최소한 그 증상을 경감시킬 수 있다.

2) 탈모

탈모는 신체적인 고통보다는 환자에 주는 심리적인 영향이 큰 부작용이다. 대개 항암화학요법 후 1-2주부터 빠지기 시작하여 2개월에 가장 심해진다. 탈모는 머리카락뿐만 아니라 신체의 다른 부위에서도 일어날 수 있다.

3) 피부 및 손톱의 변색

가장 흔히 나타나는 부작용은 피부색이 검어지는 것이나 외관상의 문제일뿐이다. 피부가 건조해지고 가렵기도 하고 여드름 등이 생기기도 하고 손톱, 발톱이 검어지고 갈라지기도 한다. 여드름의 치료는 얼굴을 청결하게 유지하고, 피부용 연고나 치료용 비누로 할 수 있다. 가려운 부위는 욕수수 전분을 발라준다. 건조함을 예방하기 위해, 샤워를 하거나 목욕을 할 때 오랜

시간동안 뜨거운 물에서 하는 것보다 짧은 시간 내에 끝내는 것이 좋고 크림이나 로션을 바른다. 항암제에 따라서는 정맥주사 시 혈관을 자극하여 경미한 통증을 일으키기도 하며, 혈관에 염증을 일으켜 혈관이 딱딱해지고, 혈관 위의 피부색이 혈관을 따라 검게 변하기도 한다. 정맥주사를 할 때 항암제가 혈관 밖으로 새어 나오는 경우 항암제에 따라서는 주위 조직에 심한 손상을 주어 조직의 일부가 죽어 영구적인 상처나 흉터를 남길 수 있다.

4) 점막염

항암제에 의한 구강점막 상피세포의 손상으로 입안이 헐고 통증을 느낄 수 있다. 대개 항암 화학요법 후 5-7일 후에 증상이 나타나는데, 음식물을 씹고 삼키기가 어려워지고, 전혀 먹지 못하는 경우에는 입원하여 수액 공급을 해야 한다. 또한, 심한 경우에 입안의 상처를 통해 세균이 침투하여 염증이 생길 수도 있어 입안을 구강청정액으로 자주 행구는 등의 방법이 예방에 도움이 된다. 약 2-3주가 경과하면 완전히 회복되므로 이동안 구강을 청결하게 하여 이차적인 감염을 막는 것이 중요하다. 자극성이 있는 음식을 피하며, 심한 경우 통증을 완화하기 위하여 국소 마취액이 포함된 액으로 입안을 행구는 것이 도움이 된다. 구강뿐만 아니라 내장에 점막염이 생겨 설사를 일으키기도 한다.

5) 신경계 부작용

가장 흔한 것은 말초신경에 일어나는 부작용인데, 말초신경 병증을 일으켜 손끝, 발끝이 저리고 무감각해지고 약해지고 통증까지 수반할 수 있다. 대부분의 경우 경미하며 치료가 끝난 후에는 완전히 회복이 되나 약제 및 투여된 용량과 기간에 따라서 치료가 끝난 후에도 증상이 지속되거나 매우 서서히 회복이 되어 오래 고생하는 경우도 있다. 내장 지배 신경에 부작용이 생기는 경우에는 복통, 구토, 변비 등의 증상을 일으키기도 한다.

6) 감염

대부분의 항암제는 혈액세포를 활발히 만들어내는 장소인 골수의 기능을 저하시킨다. 백혈구수의 감소는 대개 항암화학요법을 시작한 후 1-2주에 시작하여 2-3주에 최저로 떨어진다. 이후 3-4주에 정상으로 회복이 되는데, 백혈구수가 감소된 동안 감염의 위험이 증가하게 되므로 화학요법 후에는 감염을 예방하기 위해 주의해야한다. 가급적 많은 사람이 모이는 공공장소는 피하고, 손을 자주 씻고, 대변을 보고 나서는 좌욕을 하고, 매일 샤워를 하는 것도 도움이 된다. 피부감염을 막기위해 피부를 건조하게 하지 말고 피부에 난 여드름이나 종기는 짜지

말도록 하며, 면도는 상처가 날 가능성이 적은 전기면도기를 사용하는 것이 좋다. 감기나 전염성이 있는 질환을 가진 사람과의 접촉을 피하고, 환자를 간호하는 사람은 손을 환자를 볼 때마다 씻어 손을 통해 균이 환자에게 전염되지 않도록 해야 한다.

7) 빈혈

빈혈로 인해 무기력과 피곤함을 느낄 수 있고 어지럼증, 숨이 차는 등의 증상이 동반된다. 수혈이나 최근에는 적혈구조혈인자로 혈색소 수치를 올리는 치료를 한다.

8) 출혈

항암제에 의한 골수억제 부작용으로 혈소판이 감소할 수 있다. 심한 혈소판 감소가 있는 경우에는 자발성 출혈이 생길 수도 있는데 특히, 출혈이 뇌나 내장에서 있는 경우는 생명을 위협할 수 있다.

9) 신장과 방광 부작용

항암제에 따라 방광을 자극할 수도 있고, 신장에 일시적이거나 영구적인 손상을 남길 수도 있어 이를 예방하기 위한 약제를 같이 쓰거나 수액을 주는 등의 예방 조치를 한다.

10) 생식기능의 부작용

항암화학요법은 생식기관에 영향을 줄 수 있는데 발생여부와 정도는 항암제의 종류와 환자의 나이 등에 따라 다르다. 남성의 경우 아이를 원한다면 치료 전에 의뢰진과 상의하여 미리 정자를 정자 은행에 보관하는 등의 방법을 고려해 볼 수 있다. 여성의 경우 월경주기가 불규칙해지거나 월경이 없어지는 경우가 있고 일시적 혹은 영구적 불임이 올 수도 있다.

4. 주요 항암제별 부작용(Table 2)

항암제의 임상 평가

임상시험(clinical trial)은 신약 개발 과정 중 최종단계로써 사람을 대상으로 윤리적이면서도 과학적인 방법으로 시험약의 효과 및 부작용을 조사하는 것이다. 임상시험을 통해서만 약물의 안전성 및 유효성을 증명할 수 있기 때문에 신약개발 과정 중 가장 중요한 단계이다(Fig. 4). 임상시험은 인간을 대상으로 하기 때문에 시행착오 및 피험자가 위험에 처할 가능성을 최소화하기 위해 철저한 윤리적 배경 하에 객관적이고 과학적인 방법으로 공정하게 시행되어야 한다. 이를 위해 피험자, 임상연구자 및 기관, 연구의뢰자, 연구감독 및 관계기관(한국: 보건복지부, 미국: FDA, 일본: 후생성)의 긴밀하고 적극적인 협조가 필요

Table 2. 주요 항암제별 부작용

항암제 \ 부작용	골수기능장애	구역과 구토	구내염·설사	변비	색소침착	발초·신경염	정신장애	간장애	신장애	폐섬유화증	심장장애	출혈성방광염	발열	탈모	신경계부작용
Nitrogen Mustard	○	○												○	
Cyclophosphamide	○	○										○		○	
Ifosfamide	○	○										○		○	○
Busulfan	○				○					○					
5-Fluorouracil	○	○	○		○										
Methotrexate	○	○	○					○	○	○					○
Cytosine Arabinoside	○	○	○												
Mitomycin-C	○	○							○						○
Daunorubicin	○	○	○									○			○
Doxorubicin	○	○	○									○			○
Bleomycin					○					○				○	○
Vincristine				○		○									○
Vinblastine	○			○		○									○
Nitrosoureas (BCNU, CCNU)	○	○							○	○					
Procarbazine	○	○					○								
Cisplatin	○	○				○			○						○
Paclitaxel	○	○	○			○						○		○	○
Docetaxel	○	○	○			○						○		○	○
Capecitabine			○		○										
Etoposide	○	○	○												○

하며 특히 기관내 임상연구 심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 역할이 매우 중요하다. 전임상시험(preclinical trial)과는 달리 임상시험은 안전성이 우선되며 그 후에 유효성을 입증하여야 한다.

임상시험은 전임상시험을 통하여 안전성이 입증되고 임상유효성이 기대되는 시험약을 이용하여 제1상, 제2상, 제3상의 순으로 진행한다. 제1상 임상시험은 사람에게 최초로 적용하는 시험으로 일반적으로는 정상 지원자를 대상으로 Maximally tolerated dose (MTD)와 clinically recommended dose (CRD)를 결정하고 약물동력학 및 부작용을 검토하여 제2상 시험으로 진행하기 위한 것으로 임상시험 과정 중 가장 중요한 단계이다. 이 과정 중 약물동태 연구를 통하여 약물의 흡수, 대사, 배설에 관한 기초자료를 수집한다. 제2상 시험은 특정 질환을 대상으로 한정된 피험자(일반적으로 50명 이내)를 대상으로 시험약의 유효성과 안전성을 검토하여 제3상으로 진행하기 위한 정보를 수집하기 위한 것이다. 제2상 연구는 가능한 한 빨리 치료 효과가 있는 것과 없는 것을 구분해내어 새 치료법의 효과가 다음 단계의 제3상 비교시험으로 이행할만한 가치가 있는지 결정하는데 목적이 있다. 제3상 시험은 새 치료법의 무작위 비교시험으로 일반 또는 비교임상시험을 통하여 광범위한 임상시험 성적을 수집하여 시험약의 유효성 및 안전성을 객관적으로 평가

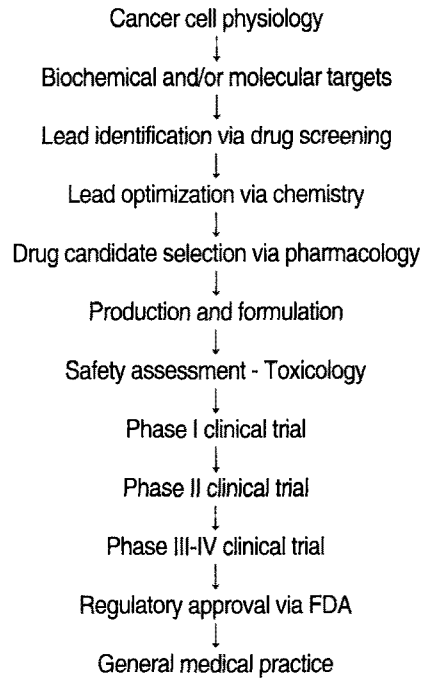


Fig. 4. 항암제 개발단계.

하여 시험약의 유효성에 대한 최종평가와 적응증 확립을 위한 임상시험의 최종 단계이며 생존 기간 및 무병 생존기간의 비교 관찰이 목적이다.

제1상 시험

제1상 시험은 시험약의 전임상(in vitro 및 in vivo) 실험결과를 인체에 적용하는 과정으로서 신약이 인체에 미칠 수 있는 위험성에 관한 자료를 가능한 한 충분히 확보하기 위해 인간을 대체할 수 있는 동물에서의 급성, 아급성 및 일부 특수 독성시험과 일반약리, 약동학 시험의 수행을 법적으로 규정하고 있다(Good Laboratory Practices, GLP). 다만 동물 실험자료는 종간의 차이 때문에 직접 인체에 적용하기는 어려워 임상시험의 계획 단계부터 매우 신중하여야 한다. 즉, 동물실험에서 나타난 독성을 기초로 그 가능성에 대해 면밀히 검토해야 하며 특히 유사 구조 또는 기존 의약품이 있다면 이 약품의 전임상 및 임상자료를 토대로 그 가능성을 예측하여야 하며 독성을 검사할 수 있는 임상검사 또는 실험실 검사항목을 일반적인 screening 항목에 포함시켜 주의 깊게 임상시험을 진행하여야 한다. 약동학적 개념은 동물 실험자료를 보조적으로 이용하고 최초 투여량의 결정은 일반원칙을 고려하여 결정하는 것이 통상적인 방법이다.

피험자는 일반적으로 정상지원자를 대상으로 선정기준 적합 여부를 신체검사 및 생화학적 건강진단 검사를 이용하여 판정

한다. 다만 항암제의 경우는 대부분이 세포독성물질이므로 기존의 항암제 치료에 반응을 안 하거나 내성을 보이는 환자를 대상으로 한다. 피험자에게 시험의 특성과 내용을 충분히 이해시킨 후 자발적 의지에 의하여 참여한다는 문서 동의를 얻어야 한다.

피험자 수는 안전성과 내약성의 검토가 가능한 최소한으로 한다. 초회 투여용량은 전임상시험의 결과를 토대로 결정된 후 단계적 증량을 시도하며 각 용량별로 용량에 따른 약리작용, 약물동태 및 부작용을 검토한다. 1회 투여용량을 토대로 반복투여량, 투여 간격 및 투여 기간을 설정한다. 임상시험 목적에 따라 요구되는 자각증세 및 징후에 관한 관찰항목 및 검사항목을 설정하여 관찰 기록하며, 예측하지 못한 증세 및 증상에 대해서도 충분히 고려해야 한다. 시험약의 혈중농도, 대사, 배설 등의 약물동태학 자료의 검토가 약물의 안전성 및 유효성 평가에 중요하다. 제1상 시험의 최우선은 피험자의 안전이므로 선정기준, 제외기준 및 투여중지 기준 등이 명확하여야 한다.

임상시험 시작용량은 mouse나 rat의 LD10의 1/10이 인체 MTD의 1/10과 비슷하여 일반적으로 이 용량에서 시작한다. 가능하다면 저용량에 적은 수의 환자를 등록하기 위해 기존의 Modified Finonachi법 이외에 Freireich의 doubling method, Collins의 pharmacologically-guided method, self-selection method 등이 있고 각 용량군에 1명의 환자만을 등록시키는 continual reassessment method도 시도되고 있다.

제2상 시험

제2상 연구의 목적은 새로운 임상시험이 관찰하고자 하는 종양에 항암효과가 있는지를 단순히 관찰하는 것이다. 따라서 반응을 관찰이 임상시험의 종점(endpoint)이 된다. 제2상 시험에서 반응을 보인다고 반드시 환자에게 이익이 되는 것은 아니어서 생명연장의 효과를 증명하기 위해서는 제3상 비교임상이 필요하다. 대상환자 선정은 제1상 시험과 달리 관심 있는 특정 종양에 한정된다. 마땅한 치료법이 없으면서 전신상태가 좋으며 화학요법에 최소한으로 노출되었던 환자군이 적당하다. 항암제 감수성이 낮은 암은 화학요법에 거의 반응하지 않기 때문에 제2상 시험은 전에 화학요법에 노출되지 않았던 환자를 대상으로 해야 한다. 항암제 감수성이 비교적 좋은 유방암, 소세포 폐암, 난소암, 림프종 등은 한차례 이상 치료받지 않은 환자를 대상으로 해야 한다. 감수성이 매우 높은 종양의 경우는 “window of opportunity” 디자인이 간혹 사용되는데, 전에 전혀 치료받지 않은 환자에게 한두 차례 제2상 시험약을 투여하고 표준치료법으로 바꾸는 것이다. 일반적으로 신약은 치료에 잘 반응하지 않는 군에 쓰기 전에 호의적인 군에서 치료효과를 보여야 한다.

이 방법을 쓰면 진행성암을 가진 환자에서 효과없는 약에 노출되어 약효도 없이 부작용으로 고생만 할 위험을 없애게 된다.

제2상 연구에 필요한 환자 수를 결정하기 위해 여러 단계적 설계들이 개발되었다. 이들은 시험의 각 단계에서 효과가 없는 연구는 기각하고, 확실히 효과가 있는 경우는 시험을 빨리 종결하도록 하고 있다. 효과있는 치료법이 기각되는 것(제2종 오류)이 효과가 없는 것을 채택하는 것(제1종 오류)보다 더 치명적인 오류로 간주된다. 그 이유는 효과없는 치료법을 잘못 채택했을 경우에는 제3상 연구에서 다시 검증할 수 있지만, 효과 없는 치료법이 기각되는 경우 다시 검증할 기회가 없기 때문이다.

제3상 시험

제3상 임상연구의 주된 목적은 연구하고자 하는 특정치료법이 과연 효과적인가 하는 의문을 조사하는 것이다. 즉, 특정군의 환자를 대상으로 다른 치료법과 비교하여 어떤 치료법이 더 효과적인가 여부를 정량화하여 조사하는 것이다. 흔히 사용되는 비교방법은 다음과 같다.

X: new treatment under study

A: standard treatment for the disease

B, C, ...: other agents or modalities that have been used in treatments

1) A vs. no treatment

2) A vs. X

3) A vs. AX

4) A vs. AX vs. X

치료군과 대조군에서 위험인자(예측요인, risk factor or prognostic factor)가 유사하게 분포하도록 연구 대상자를 무작위로 할당하며 대상자 수가 적을 때는 무작위 할당을 했다고 해서 반드시 유사하리라는 보장이 어렵게 되므로 이를 해결하기 위해 층화무작위화(stratified randomization)를 한다.

임상시험 각 처치군의 필요규모를 산출함에 있어 통상적으로 1) alpha-error (제1종 오류), 2) beta-error (제2종 오류) 혹은 power (1-제2종 오류), 3) 알아내고자 하는 차이의 정도 (Δ)가 고려되어야 한다. 항암요법에 대한 임상시험에서 5년 생존율을 결과변수로 하는 경우, 보통 alpha=0.05, beta=0.10 (power=0.9), 차이는 10-15%로 하는 것이 무난하다. 한편 생존기간이 짧은 경우는 median survival time을 결과변수로 하여 그 ratio가 1.3-1.7되는 것이 적절하다. 그러나 median survival이 1년 미만으로 매우 짧은 경우는 75% 이상(예: 기존 치료로는 median survival이 6개월이라고 한다면 새로운 치료법에 의해서는 약 11개월 이상이 되어야 한다고 정함)을 Δ

정하는 것이 무난하다.

제3상 연구의 분석에는 통계적 유의성이 첫째로 중요하나 그 자료가 과연 임상적으로도 의미가 있는지의 검토가 또한 필요하다. 여러 가지 이유로 계획된 치료를 중단할 수 있기 때문에 자료의 분석은 원래 치료하고자한 의도에 기준하여 시행하는 것이 바람직하다(intention-to-treat analysis). 생존곡선의 비교는 1) 사망이 관찰된 시점에서의 생존율을 산정하며 대상환자가 50명 이하시 유용한 Product-limit method of Kaplan-Meier, 2) 등간격으로 생존율을 산출하는 life table (actuarial) method, 3) 일정 기간에 관찰된 사망자수와 계산으로 산출한 기대사망자 수를 비교하는 log rank test 등이 쓰이며 생존곡선 비교상의 오류가 발생하는 가장 중요한 원인은 자료 누락이다. 따라서 수집자료의 항목수를 최소화하는 것도 이 같은 오류를 줄이는 중요한 한 방법이다.

특정분야의 연구 결과를 종합정리할 목적으로 이용되는 연구 기법이 metaanalysis이다. 특히 치료 결과가 개별 연구 결과의 분석만으로는 확정적인 결론을 도출할 수 없을 정도로 애매한 경우 도움이 된다. 왜냐하면 개별 연구만으로는 통계적으로 유의성을 가질 정도로 많은 환자를 짧은 기간 내에 연구하는 것이 쉽지 않기 때문이다. 다만 개별 연구들이 유사하여야 이를 토대로 평균을 구한 metaanalysis의 결과도 의미를 지닌다. 따라서, metaanalysis가 잘 수행된 randomized clinical trial을 대신

할 수는 없다.

신약개발의 최종단계인 임상시험은 인간을 대상으로 하므로 피험자의 안전성을 최우선으로 하는 윤리적인 측면이 최근 강조되는 추세이며 세포독성약제를 중심으로 한 치료법과 암세포를 보다 더 선택적으로 치료하는 표적치료제 및 혈관형성억제제의 임상시험은 과학적 정확도를 높이기 위해 객관적인 선정기준 및 판단기준이 서로 달라야 한다. Human genome project의 완성에 따라 미래에는 각자에 맞는 맞춤 치료가 일반화될 것이며 이에 따라 독성은 줄이거나 거의 없애면서 효과적인 암치료를 할 수 있는 방법이 점차 가속화될 전망이다.

참고문헌

1. Chu E: Pharmacology of Cancer Chemotherapy. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA(eds); Cancer Principles and Practice of Oncology 7th ed. Lippincott-Raven, 2005. pp. 307-17.
2. Simon R: Design and Analysis of Clinical Trials. in DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA(eds); Cancer Principles and Practice of Oncology 7th ed. Lippincott-Raven, 2005. pp. 471-89.
3. 박영석. 임상시험이란?-혈액종양내과분과전문의로서 어떻게 접근할 것인가? 2006년도 내과학회 혈액종양내과분과 춘계 연수강좌, pp. 41-8.
4. 국립암센터 home page: www.ncc.re.kr