

난소암 치료에 대한 한의 임상 가이드라인

김경순^{1*} · 최홍식¹ · 김승모¹ · 유화승^{2*}

¹대구한의대학교 한의과대학 간계내과학교실, ²대전대학교 둔산한방병원 동서암센터

Abstract

Clinical Practice Guideline for Korean Medicine for Ovarian Cancer

Kyung-Soon Kim^{1*}, Hong-Sik Choi¹, Seung-Mo Kim¹, Hwa-Seung Yoo^{2*}

¹Department of Korean Internal Medicine of Hepatology, Daegu Haany University

²East West Cancer Center, Dunsan Korean Medicine Hospital of Daejeon University

Received 18 November 2016, accepted 5 December 2016

Ovarian cancer is the tenth most common cancer in Korean female, and the third most common cancer of female reproductive organ after breast cancer and uterine cervical cancer. In spite of develop of conventional treatment, high modality of ovarian cancer comes from difficulty of an early diagnosis.

Recent studies revealed that combining conventional and integrative medical treatment can reduce the adverse effect of surgical operation, chemotherapy and radiotherapy. Also it can improve survival rate, quality of life. However there isn't still a systemic clinical protocol for ovarian cancer in Korean medicine.

This study will be helpful to establish clinical practice guidelines of Korean Medicine for ovarian cancer. And further studies on integrative ovarian cancer treatment are needed to build the clinical practice guidelines of ovarian cancer.

Key words : ovarian cancer, clinical practice guideline, Korean medicine, integrative treatment

*교신저자 : 김경순, 대구광역시 수성구 신천대로 136 대구한의대 부속 대구한방병원

Tel: 053-770-2108, Fax: 053-770-2055, E-mail: occ@dhu.ac.kr

유화승, 대전광역시 서구 대덕대로 176번길 75 대전대학교 둔산한방병원 동서암센터

Tel: 042-470-9132, Fax: 042-470-9006, E-mail: altyhs@dju.kr

서론

2015년 한국중앙암등록본부에서 발표된 자료에 의하면, 난소암은 2013년 한 해 동안 대한민국에서 2236례가 발생했으며, 난소암으로 인해 1055명의 환자가 사망하였다¹⁾. 난소암은 국내 모든 암환자의 주요 암종 5년 암유병 현황에서 8위(2.0%)를 차지하고 있으며, 발생율은 매년 1.5%의 증가율을 보이고 있다¹⁾. 치료법의 발달로 2008-2013년 난소암 환자의 5년 생존율은 62.0%로 1993-1995년 보다 3.3% 증가하였는데, 난소암의 치료는 수술적 절제 및 항암치료이며 남아있는 종양이 예후와 생존에 있어서 가장 중요한 인자이다²⁾.

대부분의 난소암은 발견 시 진행된 병기에서 발견되며, 종양의 완전 절제를 위해 광범위한 수술을 시행하는 경우가 많다³⁻⁴⁾. 또한, 이런 광범위한 수술로 인해 수술의 부작용이 발생할 가능성이 높아지는데, 그 중 하나가 유착(adhesion)이다. 수술 후 장기유착 발생률은 55%~93%에 이르는 것으로 보고되고 있다⁵⁾. 진행된 병기의 난소암의 경우 재발률이 70% 이상으로 높아 이차추시개복술(Second Look Operation)을 시행하는 경우가 흔하며, 30% 이상에서 장절제를 포함하는 등 수술의 범위가 더욱 광범위하다⁶⁾.

난소암의 생존율이 증가하였지만, 난소암 환자들은 암의 진행과 치료의 결과로 여러 증상을 경험한다. 대부분의 암환자들은 항암화학요법으로 인한 피로, 기억력 감퇴, 슬픔, 식욕저하, 통증, 보행의 어려움과 구강건조, 수면장애, 오심/구토, 사지 무감각과 같은 증상을 경험한다고 알려져 있다⁷⁾. 난소암의 일차 항암화학요법에 쓰이는 paclitaxel은 골수억제증상, 말초신경독성, 과민증과 탈모 등을 유발하며 carboplatin 또는 cisplatin은 투여 직후부터 48시간 이내에 심한 오심/구토, 골수억제로 인한 호흡기 감염증상, 기관지 분비물 증가, 설사, 피부

의 발적과 구강점막 궤양 증상이 나타날 수 있다⁸⁾. 항암화학요법 주기와 약물 누적용량에 따라 증상의 중증도가 심화될 수 있으며, 치료의 결과 발생하는 증상은 단독으로 나타나지 않고 2개~3개 또는 그 이상 함께 나타나 클러스터를 형성한다⁸⁾.

최근 항암치료의 효과를 높이고 화학요법 및 방사선요법의 부작용을 감소시키기 위해 한방 치료를 병행하는 것이 효과를 높인다는 연구결과가 있으나 이러한 동서 결합 치료를 체계적으로 제시하기에는 임상 연구와 제도적 보완 등의 문제가 있다.

이에 동서양 의학의 난소암에 대한 이해와 치료 현황을 고찰하여 한의 진료 가이드라인 제정이 필요한 바, 중국의 가이드라인을 참고하여 난소암에 대한 한의 진료 가이드라인을 제시하고자 한다.

본론

1. 문헌고찰

국내에서는 2015년 대한부인종양학회에서 발표한 제 3차 난소암 진료권고안⁹⁾을 참고하였으며, 중의 난소암 임상 가이드라인은 2014년 惡性腫瘤中醫診療指南¹⁰⁾을 확인하였다. 그 밖에 난소암과 관련된 서양의학적, 한의학적 연구 동향을 파악하고자 PubMed, Google Scholar, KIDM, OASIS, NDSL에 등재된 논문을 바탕으로 정리, 분석하였다.

2. 근거 및 권고 수준

(1) 국내 난소암 치료의 근거 수준⁹⁾

권고의 등급결정은 Grade Group에서 제시한 권고안 도출의 방법론을 적용하였다. 근거의 수준을 기반으로 권고의 등급을 결정하였으며 권

고의 수준은 강력한 권고, 권고로 구분하였다 (Table 1).

Table 1. Grading of Recommendation

Grade	Evidence
1A	Strong Rx / High-quality evidence
1B	Strong Rx / Mod-quality evidence
1C	Strong Rx / Low-quality evidence
1D	Strong Rx / Very low-quality evidence
1E	Strong Rx / No evidence or difficult to analysis
2A	Weak Rx / High-quality evidence
2B	Weak Rx / Mod-quality evidence
2C	Weak Rx / Low-quality evidence
2D	Weak Rx / Very low-quality evidence
2E	Weak Rx / No evidence or difficult to analysis

(2) 惡性腫瘤中醫診療指南의 근거 수준¹⁰⁾

WHO의 천연약물, 식품의 응용 가이드라인의 등급 분류 기준을 응용하여 적용하였다.

Class 1은 ① 약품이 출시된 후 재평가 데이

터가 있고, ② 엄격한 대조군 임상시험을 거쳤고, ③ 임상에서 장기간 걸친 독성 반응을 관찰한 결과가 있는 경우이다.

Class 2는 ① 약품 상세한 등록 정보가 있고, ② 증례 연구 등의 임상 시험 자료가 있고, ③ 장기간의 임상 독성 반응을 관찰한 결과가 있는 경우이다.

Class 3은 ① 기존 저술과 논술, 고전에서 광범위하게 기술되었고, ② 약재와 처방이 국가약품규격집 등의 법정 문건에 수록되어 있으며, ③ 일반적으로 안전한 약재로 구성된 경우이다.

이를 근거로 A급 추천, B급 추천, C급 추천으로 구분하였는데, A급 추천(Grade A)는 ① 최소 1개 이상의 Class 1 증거가 있거나 ② 최소 2개 이상의 Class 2 증거와 1개의 Class 3의 증거가 있는 경우이다. B급 추천(Grade B)은 ① 1개의 Class 2 증거가 있거나 ② 1개의 Class 2 증거와 1개의 Class 3의 증거가 있는 경우이다. C급 추천(Grade C)은 ① 최소한 3개 이상의 Class 3의 증거가 있는 경우이다(Table 2).

결 과

1. 난소암의 개요

난소암은 가장 치명적인 부인암으로서 선별검사와 증상을 바탕으로 한 조기 발견이 효과

Table 2. Level of Evidence

Level	Evidence
High (A)	Further research is very likely to impact confidence on the estimate of the clinical effect
Moderate (B)	Further research may be change confidence in the estimate of the clinical effect
Low (C)	Further research is unlikely to change confidence in the estimate of the clinical effect

적으로 사망률을 낮추지 못하는 것으로 알려져 있다. 난소암은 그 종류가 다양하여, 85% 이상을 차지하는 상피성난소암(Epithelial tumors)과 그 외 생식세포종양(Germ cell tumors) 그리고

성삭간질종양(Sex cord-stromal tumors)으로 분류된다. 상피성난소암은 최근 발암의 기원, 분자생물학적 발생기전, 임상 양상 등을 바탕으로 1형과 2형으로 분류되고 있다. 1형은 2형보다 드

Table 3. FIGO and TNM surgical staging system for ovarian cancer

Stage		Criteria
I	T1	Tumor confined to ovaries
IA	T1a	Tumor limited to 1 ovary (capsule intact); no tumor on ovarian surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings
IB	T1b	Tumor limited to both ovaries (capsules intact); no tumor on ovarian surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings
IC		Tumor limited to 1 or both ovaries, with any of the following
IC1	T1c1	Surgical spill
IC2	T1c2	Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian surface
IC3	T1c3	Malignant cells in the ascites or peritoneal washings
II	T2	Tumor involves 1 or both ovaries with pelvic extension (below pelvic brim) or primary peritoneal cancer
IIA	T2a	Extension and/or implants on uterus and/or fallopian tubes
IIB	T2b	Extension to other pelvic intraperitoneal tissues
III		Tumor involves 1 or both ovaries, with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes
IIIA1	T1/ T2-N1	Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven)
	IIIA1(i)	Metastasis up to 10 mm in greatest dimension
	IIIA1(ii)	Metastasis more than 10 mm in greatest dimension
IIIA2	T3a2-N0/N1	Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes
IIIB	T3b-N0/N1	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis up to 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes
IIIC	T3c-N0/N1	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis more than 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes (includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ)
IV	Any T	Distant metastasis excluding peritoneal metastases any N, M1
	IVA	Pleural effusion with positive cytology
	IVB	Parenchymal metastases and metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of the abdominal cavity)

FIGO : The International Federation of Gynaecology and Obstetrics

TNM : Tumor-Node-Metastasis

물게 발생하고, 조기에 발견되는 경향이 있으며 대개 전구병변으로부터 발생한다. 2형은 진행성 병기에서 많이 발견되며 난소암 사망의 대부분을 차지하기 때문에, 치료와 예방의 초점이 주로 2형 난소암에 집중되어 있다. 이런 2형 난소암은 최근 나팔관의 상피세포에서 기원한다는 가설이 거의 정설로 받아들여지고 있고¹¹⁾ 이를 바탕으로 대규모 연구들이 양성질환으로 수술 시 양측 난관절제술(bilateral salpingectomy)을 함께 시행했을 때 효과적으로 난소암 발생을 예방할 수 있다는 결과들을 보고하였다¹²⁻¹³⁾.

본 난소암 진료권고안은 2014년도 새롭게 개정된 FIGO(The International Federation of Gynaecology and Obstetrics) 병기(2014 New FIGO Ovarian Cancer Staging)를 이용하였다(Table 3).

난소암은 한의학에서 腸賈, 癥瘕, 石瘕 등에 속하며 변증분류를 氣滯血瘀證, 寒凝血瘀證, 痰濕凝滯證, 濕熱毒蘊證, 氣血虧虛證, 氣陰陽虛證, 肝腎陽虛證의 7가지로 분류하여 임상에 기본적으로 이용한다.

2. 진단 검사⁹⁾

(1) 난소암이 의심되는 골반 종양

난소암이 의심되며, 난소 이외 다른 부위의 암이 의심되지 않는 골반 종양(또는 복수, 복부팽만 등의 증상이 있는 환자의 일차적인 진단 검사로는 문진, 진찰과 종양표지자 검사를 시행한다.

일차적으로 혈청 CA-125 측정이 권장되며, 임상적 상황에 따라 CA 19-9, CEA 등의 측정을 시행할 수 있고, 생식세포종양이 의심된다면 AFP 및 β-hCG 측정을 시행할 수 있다. 비교적 최근 개발되어 사용되고 있는 Human epididymis protein-4 (HE-4)는 난소암 감별진단에 CA-125와 함께 사용함으로써(ROMA, risk of ovarian malignancy algorithm), CA-125 단독 사용보다 민감도와 특이도에 있어서 더 우수하다는 보고가

있으나, 아직 근거수준이 낮은 상태로 임상적 판단 하에 사용할 수 있다(권고수준 2D⁹⁾).

기본 검사(일반혈액검사, 일반생화학검사, 흉부 X-선 검사, 심전도 검사와 요검사) 및 영상 진단(임상적 필요성에 따라 골반초음파 검사, 복부-골반 CT/MRI/PET, 흉부 CT)을 시행한다.

난소암(또는 유방암)의 가족력이 있는 환자는 유전 상담도 고려해야 한다. 다른 부위로부터 난소로의 전이를 배제하기 위하여 위장관 검사를 시행한다.

(2) 수술 후 난소암으로 진단된 경우

수술 후 병리조직학적으로 난소암 진단이 이루어진 후 전원되는 경우가 있는데, 이들 중 일부는 이미 중앙감축술(cytoreductive surgery)과 포괄적 병기설정술(comprehensive surgical staging)이 시행된 경우도 있다. 그러나 불완전한 수술 또는 불충분한 병기설정술(자궁 또는 자궁부속기 미절제, 대망 미절제, 절제 가능한 잔류 병변이 있는 경우, 수술적 병기 결정에 대한 완전한 의무 기록이 없는 경우 등) 후에 전원되는 경우도 있다. 이러한 환자에서의 진단 검사는 전술한 바와 같은 절차를 시행한다. 또한 모든 환자에서 기존 병리조직의 재검토가 추천된다.

3. 난소암의 한의학적 辨證論治¹⁰⁾

中國中西醫結合學會腫瘤專業委員會와 中國抗癌協會腫瘤傳統學會專業委員會가 중심이 되어 2014년에 발표한 ‘惡性腫瘤中醫診療指南’ 중 난소에 대한 중의 진료 가이드라인에서는 다음과 같이 6가지로 변증분석을 하고 있다.

(1) 氣虛證

主症 : 腹痛隱隱 神疲乏力 少氣懶言

主舌 : 舌淡胖

主脈 : 脈虛

或見症 : 面色淡白或 白, 自汗 納少 腹
脹 氣短 夜尿頻多 畏寒肢冷
或見舌 : 舌邊齒痕 苔白滑 薄白苔
或見脈 : 脈沉細 脈細弱 脈沉遲

(2) 血虛證

主症 : 面色無華 頭暈眼花 爪甲色淡白 小
腹脹滿
主舌 : 舌淡
主脈 : 脈細
或見症 : 痰中帶血 盜汗 大便乾 小便短少
聲音嘶啞 失眠
或見舌 : 舌乾裂 苔薄白或薄黃而乾, 花剝
苔, 無苔
或見脈 : 脈浮數 脈弦細數 脈沉細數

(3) 氣滯證

主症 : 小腹痛滿 痛無定處
主舌 : 舌淡紅
主脈 : 脈弦
或見症 : 胸悶喘憋, 面浮肢腫 脘腹痞 滿 頭
暈目眩 惡心嘔吐
或見舌 : 舌胖 嫩 苔白滑 苔滑膩 苔厚膩
膿腐苔
或見脈 : 脈浮滑 脈弦滑 脈濡滑 脈濡緩

(4) 血瘀證

主症 : 小腹包塊 刺痛固定 肌膚甲錯
主舌 : 舌黯
主脈 : 脈澀
或見症 : 肢體麻木 出血 皮下瘀斑 徵積
或見舌 : 舌胖 嫩 苔白滑 苔滑膩 苔厚膩
膿腐苔
或見脈 : 脈沉 弦 脈結代 脈弦澀 脈沉 細
澀 牢脈

(5) 熱毒證

主症 : 口苦身熱 尿赤便結

主舌 : 苔膩
主脈 : 脈滑
或見症 : 面紅目赤 口苦 便秘 小便黃 出血
瘡瘍擁腫 口渴飲冷 發熱
或見舌 : 舌有紅點或芒刺 苔黃燥 苔黃厚黏膩
或見脈 : 脈洪數 脈數 脈弦數

(6) 陽虛證

主症 : 面色晄 白 畏寒肢冷 小腹冷痛
主舌 : 舌淡苔白
主脈 : 脈沈遲
或見症 : 面紅目赤 口苦 便秘 小便黃 出血
瘡瘍擁腫 口渴飲冷 發熱
或見舌 : 舌有紅點或芒刺 苔黃燥 苔黃厚黏膩
或見脈 : 脈洪數 脈數 脈弦數

4. 치료의 일반 원칙¹⁴⁾

수술은 난소암 치료에 있어서 가장 핵심적인 요소이다. 난소암의 병기, 조직학적 분류, 분화도, 유전자 변이 등 많은 예후인자가 존재하지만 수술 후 잔여종양의 정도는 중요한 예후인자인데, 연구결과가 축적되면서 종양감축술의 목표도 기존 1 cm 이하의 잔여종양에서 육안적으로 잔여종양이 보이지 않는 수준으로 조정되었다. 진행성 난소암의 경우 수술적 치료목적은 최적종양감축수술을 통해 잔류종양을 최소화하는 것이며, 이를 통해 이후 시행되는 보조적 항암화학요법의 치료반응을 향상시킴으로써 환자의 예후를 증가시키는 것이다¹⁵⁾.

일차 수술로 최적종양감축수술이 불가능할 것으로 보이는 환자들을 대상으로 수술 전 선행항암화학요법을 시행하는 것이 일반화되었다. 선행항암화학요법을 통해 환자의 수술 합병증을 줄이면서도 잔여종양을 최소화 할 수 있게 되었으며, 환자의 생존율도 큰 차이가 없었기 때문이다. 그러나 이러한 항암화학요법의 진전에도 불구하고 항암화학요법에 의한 생존율 향

상 효과는 크다고 보기 어렵다. 난소암은 재발을 잘하고 항암제 내성이 누적되기 때문에, 항암제 내성 난소암에 대해서 새로운 약제나 투여방법에 대한 연구개발이 계속되어야 한다¹⁶⁾.

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. 또한 최근 면역관문억제제를 이용한 면역치료가 많은 주목을 받고 있는데, 암세포에 대한 면역관용의 고리를 끊는 역할을 하는 이러한 약제가 일부 난소암 환자에서 장기간에 걸친 효과를 보여 동반생체표지자 개발 등 향후 연구가 주목된다¹⁷⁾.

5. 한의학적 치료의 일반 원칙¹⁰⁾

난소암의 한방치료는 수술, 항암화학요법, 방사선요법, 내분비치료 등과 관련하여 한양방 병용치료를 시행한다. 서양의학적 치료단계에 따라 다음의 4종류로 치료방법을 나눌 수 있다.

(1) 한방면역치료(防護治療)

대상 : 수술/방사선/항암화학요법/표적/내분비 치료 기간의 환자

치료원칙 : 扶正위주

치료 목적 : 부작용 완화, 기능회복, 증상개선, 생존율 향상을 목표로 함

치료주기 : 수술/방사선/항암화학요법/표적/내분비 치료와 동용

(2) 한방항암치료(加載治療)

대상 : 합병증이 있거나 노령, 체력저하, 단순 또는 복합항암치료에 내성이 생긴 환자

치료원칙 : 祛邪위주

치료목적 : 상술한 치료수단의 효과를 높이기 위해 시행

치료주기 : 항암화학요법과 동일하게 시행

(3) 전이재발 억제치료(鞏固治療)

대상 : 수술후 보조치료가 필요 없는 자 혹은 이미 보조치료를 완료한 환자

치료원칙 : 扶正祛邪

치료목적 : 재발전이 방지, 증상개선, 생존율 향상

치료주기 : 수술 후 또는 보조치료 완료 후 3개월간

(4) 유지치료(維持治療)

대상 : 수술/ 항암화학요법/방사선 요법 이후에도 종양 잔류가 확인된 환자

치료원칙 : 扶正祛邪

치료목적 : 종양성장억제, 진행단계완화, 생존율 향상, 생존기간연장

치료주기 : 2개월을 1주기로 하여 경과관찰하며 지속

한방단독치료를 시행하는 경우, 서양의학적 치료에 부적합한 환자를 대상으로 扶正去邪를 원칙으로 하여 시행한다. 2개월간의 치료과정을 1주기로 하여 경과관찰하며 지속한다.

6. 수술 치료

(1) 난소암이 의심되는 골반 종양⁹⁾

적절한 일차 치료는 수술적 병기 결정 및/혹은 종양감축술과 수술 후 보조 항암화학요법으로 구성된다. 난소암이 의심되어 병기설정술, 일차 종양감축술, 선행 항암화학요법 이후 종양감축술(interval cytoreductive surgery)을 시행하거나, 또는 재발 후 이차 종양감축술(secondary cytoreductive surgery) 시행 예정인 환자에서 수술적 치료는 복벽 정중절개를 통한 개복 수술로 시행되어야 한다. 하지만, 새롭게 진단된 환자에서 명백하게 난소 또는 골반내 국한된 경

우 선택적으로 복강경 수술을 포함한 최소 침습 수술(minimally invasive surgery)이 고려될 수 있다. 최소 침습 수술은 숙련된 부인종양 전문 의에 의해 조기 병기 환자에서 선택적으로 시행을 고려할 수 있다(권고수준 2D⁹⁾). 하지만, 최소 침습 수술로써 적절한 최대 종양감축을 시행할 수 없다고 판단될 경우 반드시 개복술로의 전환이 필요하다. 최소 침습 수술은 새롭게 진단된 또는 재발성 난소암에서 최대 종양감축이 가능할지 여부를 판단하기 위한 목적으로도 유용하게 사용될 수 있다. 복강 내 진입 즉시 복수가 있다면 복수가 없어도 골반 및 복부 세척 세포검사를 시행하여야 한다. 수술 중 동결절편 검사는 치료방침 결정에 도움을 줄 수 있다. 모든 복막 표면을 확인하여 전이가 의심되는 모든 복막과 유착부위를 제거하거나 생검하여야 한다. 의심되는 부위가 없을 때에는 골반, paracolic gutters, 횡경막 아래 표면에서 무작위로 복막 생검을 해야 한다. 횡경막 표면 복막 생검 대신 자가경부 세포검사에서도처럼 표면을 긁어 세포검사를 할 수도 있다. 완전한 병기 설정술은 골반 및 복부 세척 세포검사 이외에 전자궁절제술, 양측 난관-난소절제술, 대망절제술, 골반/대동맥주위 림프절제술, 다수의 복막 생검과 전이가 있거나 의심되는 부위에 대한 최대 종양감축을 포함한다.

전자궁절제술과 양측 난관-난소절제술을 시행하면서 종양은 피막이 터지지 않고 온전하게 제거될 수 있도록 최대한 노력해야 한다. 이때, 임신을 원하는 환자의 경우 조직분화도와 관계없이 수술 소견상 병기 IA 혹은 IC를 보이면 포괄적 병기 설정술 (comprehensive surgical staging) 을 시행할 때, 자궁과 한쪽 자궁부속기를 보존하는 임신능력 보존 수술 (fertility-sparing surgery)을 시행할 수 있다(권고수준 2D⁹⁾,¹⁸⁻²⁰⁾. 골반 그리고/또는 대동맥주위 림프절 절제술은 임상적으로 난소에 국한된 조기상피성난소암에서도 미시행 또는 선택적 절

제술에 비해 생존율을 향상시킨다는 근거는 부족하나, 임상적 판단 하에 시행할 수 있다 (권고수준 2B⁹⁾,²¹⁻²²⁾.

병기 II, III, IV기 환자의 경우 일차적으로 최대 종양감축술이 추천된다. 일반적으로 잔류종양이 1cm 미만일 때 적절한 종양감축이 이루어진 것으로 간주하지만, 잔류종양이 하나도 없을 때 가장 우수한 생존율을 보이기 때문에 수술의사는 눈에 보이는 모든 종양을 제거하여 육안적으로 보이는 잔류종양을 남기지 않도록 최대한 노력해야 한다²³⁾. 그러나 일차 수술로 최적종양감축이 어려울 것으로 판단되는 병기 III-IV 환자는 수술 전에 선행 항암화학요법을 시행하고 이후 추가적 종양감축술을 고려할 수 있다(권고수준 2A⁹⁾,²⁴⁻²⁵⁾. 진행된 난소암에서 선행항암화학요법 후 수술을 시행하는 것이 일차 수술 후 보조항암화학요법과 비교하여 생존율에 차이가 없으면서 수술에 따른 합병증이 감소하는 장점을 보였다²⁶⁻²⁷⁾.

잔류종양이 1cm 미만으로 남은 경우 선행 항암화학요법 후 수술 시행과 일차 수술 후 보조 항암화학요법을 시행하는 것과 생존율의 차이가 없었다. 하지만, 치료 전 전이 종양의 크기가 5cm 미만인 경우 일차 수술 후 보조 항암화학요법을 시행하는 것이 전체 생존율이 더 우수하기 때문에(위험도 0.64; 95% 신뢰구간 0.45-0.93) 5cm 이상의 전이성 종양을 포함하는 복막과종이 있어 최적 종양감축을 기대하기 어려운 경우 선행항암화학요법을 시행 할 수 있다. 골반과 상복부를 함께 침범한 난소암에서도 골반 및 복부 세척 세포검사, 종양 침범이 의심되는 대망과 림프절은 모두 제거되어야 하며, 적절한 종양감축의 달성을 위하여 장 절제, 충수돌기 절제(점액성 난소암의 경우), 횡경막과 그 외 다른 복막 표면의 종양절제 (stripping 또는 peritonectomy), 비장 절제, 방광의 부분절제, ureteroneocystotomy, 간 부분절제, 위 부분절제, 담낭 절제, 원위부 췌장 절제 등의 다장기 절제

(multi-visceral resection)가 고려될 수 있다. 이런 수술적 치료 후 1cm 미만의 잔류종양만이 남은 일부 환자들에서 수술 후 복강 내 항암치료를 시행할 수 있다.

(2) 수술 후 난소암으로 진단된 경우⁹⁾

불완전한 병기 결정이 이루어진 환자 혹은 불완전한 수술이 시행된 경우 다음의 원칙에 따라 치료를 시행한다.

첫째, 병기 IA 또는 IB, 조직분화도 1로 추정되는 경우 완전한 병기 설정술을 시행한다. 만약 추정되는 병기가 맞다면 추가치료가 필요 없기 때문이다.

둘째, 절제 가능한 잔류 종양이 남아 있는 것으로 의심된다면 종양감축술을 포함한 병기 설정술을 시행하는 것이 권고된다.

셋째, 병기가 IA 또는 IB, 조직분화도 1보다 진행되고, 잔류 종양이 없다고 생각되면, 항암 치료 또는 완전 병기설정술을 고려할 수 있다. 병기 IA 또는 IB, 조직분화도 2인 경우는 항암 치료 없이 관찰도 가능하다.

넷째, 병기 II-IV인 경우에 잔류 종양이 없다고 판단되면 항암화학요법을 6-8회 시행하거나, 수술에 의한 적절한 절제가 불가능한 잔류 종양이 의심되는 경우는 항암화학요법을 3-6회 시행 후 절제 가능하다고 생각될 때 종양감축술을 시행하고, 수술 후 항암화학요법을 추가할 수 있다.

(3) 수술 전후의 한방치료¹⁰⁾

① 脾胃虛弱

치료원칙 : 建脾理氣, 益氣和胃

치료처방 : 補中益氣湯 가감(근거수준 및 권고등급 : C¹⁰⁾)

② 氣血虧虛

치료원칙 : 益氣養血, 扶正祛邪

치료처방 : 八珍湯 가감(근거수준 및 권고등급 : C¹⁰⁾)

7. 항암화학요법

(1) 항암화학요법⁹⁾

대부분의 상피성난소암 환자는 수술 후 보조 항암화학요법을 받게 된다. 그러나 병기 IA 혹은 IB이면서 조직분화도 1인 경우에는 수술만으로 90% 이상의 생존율을 보이므로 보조 항암화학요법 없이 경과 관찰한다.

병기 IA 혹은 IB이면서 조직분화도 2인 경우에는 추가 치료 없이 추적관찰을 시행하거나 taxane/platinum 항암화학요법을 3-6회 투여한다. 그러나 병기 IA 혹은 IB이면서 분화도가 3인 경우 (투명세포암 모두 포함)와 모든 IC의 경우에는 분화도와 상관없이 taxane/platinum 항암화학요법을 3-6회 투여하여야 한다.

병기 II-IV인 경우에는 수술 후 taxane/carboplatin을 6-8회 투여하는 것이 원칙이다. 일차 수술이 부적절하게 이루어진 경우 (선행항암화학요법을 시행한 경우도 포함)에는 3-6회 항암화학요법 후 절제 가능성과 종양의 약제 반응성에 따라 선별적으로 추가 종양감축술(interval cytoreductive surgery)을 시행할 수도 있다.

수술 후 최대 직경 1cm 미만의 잔류 종양이 남은 병기 III기와 병기 IV의 경우에는 복강내 항암화학요법(intraperitoneal chemotherapy)이 우선 추천될 수 있다(권고수준 2A⁹⁾).

진행성 난소암에서 paclitaxel/carboplatin 매주 사용 용량집중(dose-dense) 요법은 호중구 감소증을 포함한 혈액학적 부작용과 구역, 구토, 말초 신경병증과 같은 주요 합병증 발생이 기존 3주 간격의 항암화학요법에 비해 증가하지만 생존율을 향상시킬 수 있으므로, 임상적 판단 하에 시행할 수 있다(권고수준 2B⁹⁾,²⁸⁻³⁰⁾.

약제 및 투여 방식 결정은 환자의 내과적 질환 유무, 독성, 전신 상태(performance status) 등을 고려하여 결정해야 한다. Docetaxel/carboplatin 약제는 상대적으로 호

중구 감소증의 발생을 증가시키고, paclitaxel/carboplatin은 말초신경독성의 발생을 증가시킨다. 당뇨 환자와 같이 특히 신경독성 부작용이 우려되는 경우에는 docetaxel/carboplatin 용법을 우선 고려할 수 있다. 복강 내 투여 용법은 백혈구감소증, 감염, 피로, 신독성, 복부불편감 및 신경독성을 유발시키고, 카테타 관련 합병증이 빈번하기 때문에, 6차례의 항암요법을 모두 투여 받는 환자가 42%에 불과하다³¹⁾. 따라서 전신상태가 좋지 않거나, 다른 질환이 있거나, 병기 IV인 경우, 고령인 경우는 복강 내 투여가 적절하지 않다.

이외 말초혈액 줄기세포이식(peripheral blood stem cell transplantation, PBST)을 이용한 고용량 항암화학요법은 생존율의 향상을 보이지 않았으므로, 아직까지는 임상 시험 내에서만 사용할 것을 권고한다³²⁾.

(2) 일차 보조항암화학요법 후의 추가 치료⁹⁾

1차 보조요법 시행 후 완전 관해를 보이지 않는 환자의 경우, 재발성 난소암에 준하는 치료가 필요하다. 한편, 임상적 완전 관해를 보이는 환자의 경우에는 추적관찰을 할 수 있다. 또, 일차 치료 후 완전 관해를 보인 환자에서의 유지요법은 GOG 178 연구 결과에 근거하여 투여될 수 있다. 이 연구에서 매달 paclitaxel을 175 mg/m² 용량으로 12개월 동안 투여 받은 환자군은 3개월 투여한 대조군에 비해 무병생존율의 향상을 보였다(권고수준 2C⁹⁾). 또한, bevacizumab을 paclitaxel/carboplatin과 함께 사용 이후, 12-22주기 동안 추가 유지함으로써 무진행생존율을 향상시킬 수 있다(권고수준 2A⁹⁾³³⁻³⁴⁾. 이차 추시 수술을 시행할 수도 있는데, 생존율 증가에 기여한다는 근거가 없으므로 잔류종양 없는 상태로 수술이 가능한 경우에 한하여 선택적으로 시행되어야 한다(권고수준 2E⁹⁾). 이때, 잔류 종양이 관찰되는 경우에는 부

분 관해로 판정하여 재발성 난소암에 준하여 치료하여야 한다.

(3) 항암화학요법 전후의 한방치료¹⁰⁾

①脾胃不和

치료원칙 : 疏肝理氣, 和胃降逆

치료처방 : 四逆散合半夏厚朴湯가감(근거수준 및 권고등급 : C¹⁰⁾)

②氣血虧虛

치료원칙 : 益氣養血

치료처방 : 八珍湯가감(근거수준 및 권고등급 : C¹⁰⁾)

③肝腎陰虛

치료원칙 : 滋補肝腎

치료처방 : 六味地黃丸加減合玉女煎加減(근거수준 및 권고등급 : C¹⁰⁾)

8. 방사선요법

(1) 방사선요법³⁵⁾

다른 부인암과 달리 난소암은 복강 내 과중이 흔하여 방사선요법을 시행할 경우 전 복부가 대상이 되므로 부작용이 상당하다. 또한 난소암은 항암제의 발달 및 이에 대한 반응이 효과적이어서 방사선요법은 1차적으로 고려되지 않는다.

(2) 방사선요법 전후의 한방치료¹⁰⁾

①熱毒瘀結

치료원칙 : 清腸燥濕, 活血解毒

치료처방 : 芍藥湯合八正散 가감(근거수준 및 권고등급 : C¹⁰⁾)

②氣陰兩虛

치료원칙 : 益腎滋陰

치료처방 : 知柏地黃湯가감(근거수준 및 권고등급 : C¹⁰⁾)

9. 한방단독치료¹⁰⁾

수술, 방사선, 항암화학요법이 불가능한 환자에서는 한방단독치료를 시행한다.

- ① 氣滯血瘀
 치료원칙 : 行氣活血, 去瘀消癥
 치료처방 : 小腹逐瘀湯合桂枝茯苓丸가감
 (근거수준 및 권고등급 : C¹⁰⁾)
- ② 痰濕癭結
 치료원칙 : 健脾理濕, 制痰散結
 치료처방 : 二陳湯가감(근거수준 및 권고
 등급 : C¹⁰⁾)
- ③ 肝腎陰虛
 치료원칙 : 滋補肝腎
 치료처방 : 知柏地黃丸가감(근거수준 및
 권고등급 : C¹⁰⁾)
- ④ 氣血兩虛
 치료원칙 : 益氣養血, 滋補肝腎
 치료처방 : 人蔘養營湯가감(근거수준 및
 권고등급 : C¹⁰⁾)

10. 추적관찰⁹⁾

수술과 항암화학요법 후에는 경과 관찰을 시행한다. 병력 청취와 진찰을 포함한 경과 관찰은 첫 2년간은 2-4개월 간격으로, 그 이후 3년간은 3-6개월 간격으로, 그 이후에는 매년 시행한다. 일반 혈액검사를 포함한 기본 검사와 일반화학검사 및 흉부 X-선은 필요한 경우 시행할 수 있다. 흉부/복부/골반 CT, MRI, PET 등도 임상적으로 필요한 경우 시행할 수 있다. CA-125를 포함한 종양표지자 검사는 처음에 상승되어 있었다면 매 방문 시 마다 확인한다.

11. 재발성 난소암의 치료⁹⁾

치료 후 경과 관찰 중 재발은 대부분 중

양표지자 상승과 영상진단, 조직검사 이상 소견으로 확인할 수 있다. 그러나 일부 환자 중에서는 CA-125가 증가하지만 다른 임상적 재발의 증거가 없는 경우가 있다. 일반적으로 CA-125 증가 후 임상적 재발까지는 보통 약 2-6개월의 기간이 걸리므로 이러한 경우 재발에 대한 치료의 시작 시점에 대해서는 일치된 의견이 없다. 현재 이러한 환자의 치료 방침으로 첫째 종양 재발의 유일한 증거로 CA-125만 상승한 경우 임상시험을 우선적으로 고려할 수 있고, 임상적 재발이 확인될 때까지 치료를 연기하거나(권고수준 2D⁹⁾), 즉시 항암화학요법을 고려할 수도 있다(권고수준 2D⁹⁾).

고 찰

다른 암종에 비해 특히 난소암에 대한 한방 치료는 유효성과 안전성에 대한 객관적 근거를 위한 연구가 부족한 실정이다. 난소암에서 한방치료는 양방과의 병용 및 단독 치료에서 항암효과 증진, 통상의학에서의 부작용 완화, 삶의 질 개선, 생존율 향상, 전이재발 방지 등의 난소암 치료에 효과적일 수 있다. 따라서 이러한 난소암에 대한 한방치료의 객관화와 체계화가 절실한 시점이며, 중국의 체계를 고찰하여 국내에서도 한국의 실정에 맞는 체계적인 한의 암진료 임상가이드라인의 제정이 필요하며 이를 위한 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

감사의 글

이 연구는 한국보건산업진흥원의 한의약선도 기술개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (과제번호 HI15C0006)

참고문헌

1. 국가암정보센터. http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer/subview.jsp?id=cancer_040101000000.
2. Chereau E, Ballester M, Rouzier R, Coutant C, Darai E. Advanced ovarian cancer: criteria of resectability. *Bulletin du cancer*. 2009;96(12):1189-97.
3. Baiocchi G, Cestari LA, Macedo MP, Oliveira RA, Fukazawa EM, Faloppa CC, et al. Surgical implications of mesenteric lymph node metastasis from advanced ovarian cancer after bowel resection. *Journal of surgical oncology*. 2011;104(3):250-4.
4. Picaud L, Thibault B, Mery E, Ouali M, Martinez A, Delord JP, et al. Evaluation of the effects of hyaluronic acid-carboxymethyl cellulose barrier on ovarian tumor progression. *Journal of ovarian research*. 2014;7:40.
5. Menzies D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1993;75(3):147-53.
6. Ushijima K. Treatment for recurrent ovarian cancer-at first relapse. *Journal of oncology*. 2010;2010:497429.
7. Kim KD, Kang SB, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Clinical characteristics of ovarian cancer patients who underwent enterostomy. *Korean journal of obstetrics and gynecology*. 2008;51(7):732-7.
8. Choi JH, Suh MJ, Park DC. The correlation of clusterin binding affinity to chemotherapeutic agents with chemoresistance in ovarian cancer cells. *Korean journal of obstetrics and gynecology*. 2008;51(7):738-43.
9. 난소암 진료권고안(ver. 3.0). 부인종양학회. 2015. http://www.sgo.or.kr/community/pdf/guide_01_2016_03.pdf.
10. 林洪生. 惡性腫瘤中醫診療指南. 北京, 人民衛生出版社, p. 448-70, 2014.
11. Walker JL, Powell CB, Chen LM, Carter J, Jump VL, Parker LP, et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer*. 2015;121(13):2108-20.
12. Falconer H, Yin L, Gronberg H, Altman D. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107(2):dju410.
13. Kwon JS, Tinker A, Pansegrau G, McAlpine J, Housty M, McCullum M, et al. Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers. *Obstet Gynecol*. 2013;121(1):14-24.
14. Kim SC. Recent advances in ovarian cancer treatment. *J Korean Med*. 2016;59(3):164-6.
15. Chang SJ. Surgical management of ovarian cancer. *J Korean Med Assoc* 2016;59:167-74.
16. Lim MC, Park SY. Chemotherapy for ovarian cancer. *J Korean Med Assoc* 2016;59:175-9.
17. Kim JW. Targeted therapy and immunotherapy in ovarian cancer. *J Korean Med Assoc*. 2016;59:180-8.
18. Schlaerth AC, Chi DS, Poyner EA, Barakat RR, Brown CL. Long-term

- survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. Oct 2009;19(7):1199-204.
19. Kajiyama H, Shibata K, Mizuno M, et al. Fertility-sparing surgery in young women with mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecologic oncology*. 2011;122(2):334-8.
 20. Ditto A, Martinelli F, Lorusso D, Haeusler E, Carcangiu M, Raspagliesi F. Fertility sparing surgery in early stage epithelial ovarian cancer. *Journal of gynecologic oncology*. Oct 2014;25(4):320-7.
 21. Oshita T, Itamochi H, Nishimura R, et al. Clinical impact of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy for pT1 and pT2 ovarian cancer: a retrospective survey by the Sankai Gynecology Study Group. *International journal of clinical oncology*. 2013;18(6):1107-13.
 22. Svolgaard O, Lidegaard Ø, Nielsen MLS, Nedergaard L, Mosgaard BJ, Lidang M, et al. Lymphadenectomy in surgical stage I epithelial ovarian cancer. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2014;93(3):256-60.
 23. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonodaa Y, Abu-Rustuma NR, Levinea DA, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol*. 2009; 114(1):26-31.
 24. Glasgow MA, Yu H, Rutherford TJ, Azodi M, Silasi DA, Santin AD, et al. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) is an effective way of managing elderly women with advanced stage ovarian cancer (FIGO Stage IIIC and IV). *Journal of surgical oncology*. 2013;107(2):195-200.
 25. Fago-Olsen CL, Ottesen B, Kehlet H, Antonsena SL, Christensenc IJ, Markauskasd A, et al. Does neoadjuvant chemotherapy impair long-term survival for ovarian cancer patients? A nationwide Danish study. *Gynecologic oncology*. 2014;132(2):292-8.
 26. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer(CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9990):249-57.
 27. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson J, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-53.
 28. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki T, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1331-8.
 29. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*.

- 2014;15(4):396-405.
30. van der Burg ME, Onstenk W, Boere IA, Look M, Ottevanger PB, de Gooyer D, et al. Long-term results of a randomised phase III trial of weekly versus three-weekly paclitaxel/platinum induction therapy followed by standard or extended three-weekly paclitaxel/platinum in European patients with advanced epithelial ovarian cancer. *European journal of cancer*. 2014;50(15):2592-601.
 31. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, Jeffrey F, Kenneth W, Robert BA, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2006;100(1):27-32.
 32. Mobus V, Wandt H, Frickhofen N, Bengala C, Kim C, Rainer K, et al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *J Clin Oncol*. 2007;25(27):4187-93.
 33. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(17):2039-45.
 34. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(13):1302-8.
 35. 박재갑, 방영주, 하성환. *종양학*. 서울, 일조각, p. 561-80, 2012.