대한외과학회지 : 제 62 권 제 1 호
Vol. 62, No. 1, January, 2002

□ 증 례 □

유방암 환자의 흉벽 및 피부재발에 대한 광역동치료의 경험

울산대학교 의과대학 외과학교실

윤호성 · 고창대 · 강희준 · 안세현

Experience of Photodynamic Therapy for Palliation of the Chest Wall and Skin Recurrence in a Patient with Breast Cancer

Ho Sung Yoon, M.D., **Chang Dae Ko,** M.D., **Hee Joc Kang,** M.D. and **Sei Hyun Ahn,** M.D.

In patient treated by mastectomy for breast cancer, chest wall and skin recurrences are frequently encountered. Chest wall recurrence results in profound physical and psychological morbidity, and often heralds the appearance of other, more life threatening metastasis. Traditionally the two most common treatments have been site-specific radiation and resection. Photodynamic therapy (PDT) provided an alternative treatment modality using a photosensitizer and laser light to induce selective tumor necrosis. The patient was 64-years old female, had undergone breast conserving surgery for cancer of the right breast. Chest wall and skin metastasis recurred at 40 months after the adjuvant treatment of chemotherapy. The lesions were progressed despite 2nd, 3rd chemotherapy and hyperthermal therapy. The light was administered through a diode laser turned to 630 nm wave length (150 J/cm^2 in light dosage, 200 mW/cm^2 in intensity), 72 h after photosensitizing agent injection. There was clinical evidence of partial response, defined as granulation tissue with re-epitheliaization from the periphery of normal epithelium. PDT has demonstrated good results in other solid tumors at some hospitals, however there has been no application for breast cancer in Korea previously. Our experience suggests that PDT is non-invasive procedure that is highly tolerable, particularly when compared with other modalities, and an effective treatment method for chest wall or skin recurrence that shows no response to other treatments. **(J Korean Surg Soc 2002;62:82-86)**

책임저자 : 윤호성, 서울시 송파구 풍납동 388-1
㉾ 138-736, 울산대학교 서울중앙병원 일반외과
Tel: 02-2224-3962, Fax: 02-474-9027
E-mail: hsyoon@amc.seoul.kr

접수일 : 2001년 12월 8일, 게재승인일 : 2001년 12월 19일
본 논문은 2001년 제 53차 대한외과학회 추계통합학술대회에서 포스터 발표한 내용임.

Key Words: Breast cancer, Photodynamic therapy, Chest wall recurrence
중심 단어: 유방암, 광역동치료, 흉벽재발

Department of Surgery, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

서 론

유방암은 국내 여성암의 14.7%를 차지하여 위암에 이어 두 번째의 발생 빈도를 보인다.(*1*) 비록 대다수의 환자들이 수술과 적절한 보조 항암요법, 방사선치료, 호르몬치료 등을 통하여 좋은 결과를 보이지만 많은 환자들이 치료에도 불구하고 원격 재발로 결국은 사망에 이른다. 유방암으로 수술을 시행 받은 환자의 약 5~20%는 흉벽재발 혹은 피부재발에 의해 고통을 받고 있다.(*2*) 이러한 형태의 국소-구역 재발은 대다수에서 직접적인 사망에 이르게 하는 이유는 아니지만, 환자의 신체적, 정신적인 면에서 많은 심각한 영향을 주고 있다. 이러한 병소를 적절히 치료하지 않을 경우 병변의 증가와 함께, 염증, 궤양, 통증, 악취 등의 다양한 형태의 임상적 증상을 보인다.(*3,4*)

전통적으로 이러한 재발 형태의 치료는 병소에 특이적으로 시행하는 방사선 치료와 병소부이를 절제해 내는 수술적 치료가 주가 되었으며, 항암치료나 호르몬 치료는 제한된 환자에서 사용되기는 하나 적용빈도는 적으며 효과적이지 못하다고 알려져 있다.(*5*)

광역동치료(Photodynamic therapy, PDT)는 인체 내에 광민감성 물질을 투여한 후 종양 내에 선택적으로 물질이 침착된 것을 확인한 후 여기에 레이저 광선을 쪼여 종양세포에서 free radical과 singlet oxygen을 유리해 내고, 이를 통해 직접 세포에 독성 반응을 일으켜 결과적으로 정상세포를 보존하고 종양세포를 사멸시키는 방법으로 고안되었다.(*7,9*) PDT는 위, 식도, 대장, 폐, 자궁, 방광 등의 암치료에 있어 고식적인 치료나 근치적 치료의 새로운 방법의 하나로 자리잡고 있으며,(*8*) 유방암 환자의 흉벽 및 피부재발에 수술적 치료와 방사선 치료를 대체하여 수술이 불가능한 병변에 반복적으로 적용하여 병변을 없애거나

종양의 크기를 줄임으로써 삶의 질을 높일 수 있어 서구에서 활발히 시행하고 있는 치료 방법 중의 하나이다.(6)

이에 저자들은 광민감성 물질을 이용한 광역동치료(photodynamic therapy, PDT)가 국내의 몇몇 병원에서 다른 종양에 시도되어 양호한 결과를 보이고 있으나 유방암에 대한 적용은 없어, 이를 유방암의 흉벽 및 피부재발의 치료에 적용하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

1) 대상 환자

서울중앙병원에서 우측 유방암으로 유방보존수술을 받은 64세 여자 환자를 대상으로 하였다. 수술 당시 Stage IIA [T1N1M0 ER (−), PR (−)]의 병기로 보조치료로 CMF 병합요법을 시행하였으며, 수술 후 40개월에 좌측 액와 임파선 전이와 흉벽, 피부재발을 진단받고 이차 항암 화학요법(CAF)을 시행받았다. 이러한 항암 치료에도 불구하고 병변 부위가 점차 확대되어 온열치료를 병행한 Taxol을 사용한 3차 항암치료를 시행하였으나 반응을 보이지 않았다. 치료 당시 간, 폐, 뼈 등의 원격 전이는 없었으며, 환자와 보호자로부터 치료에 대한 동의를 받았다 (Fig. 1).

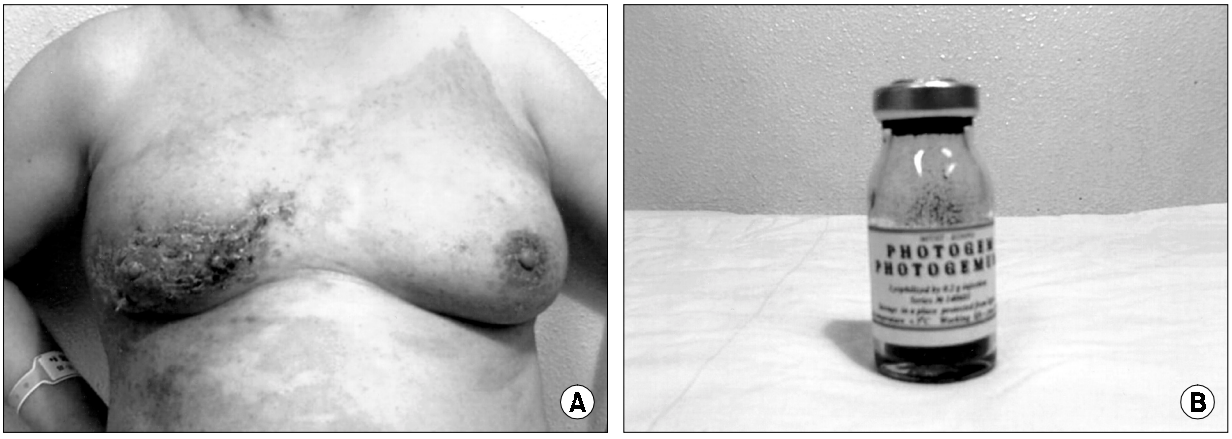

Fig. 1. Patient (A) and photosensitizing agent (B).

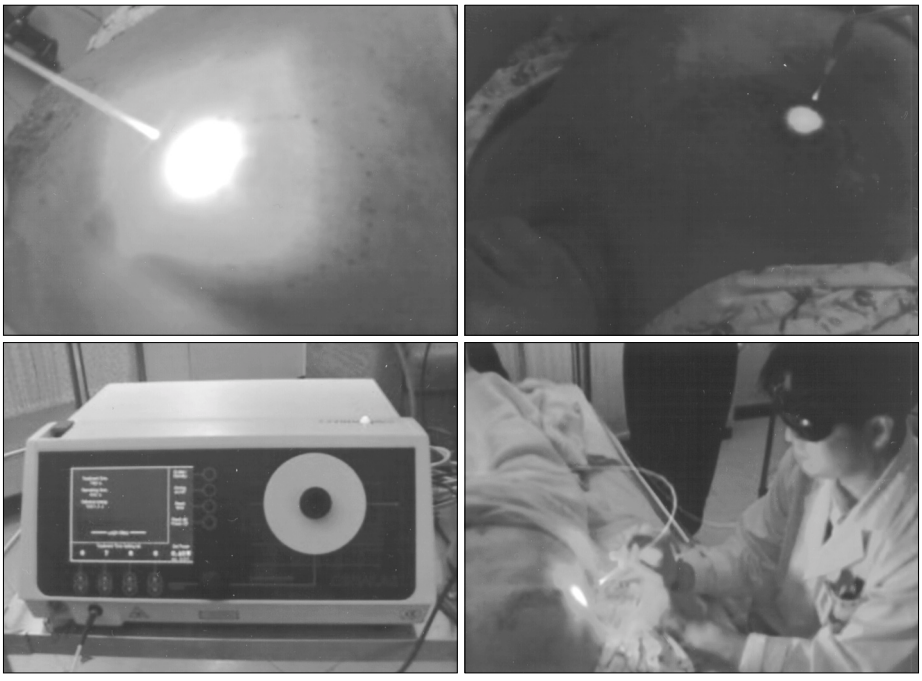

Fig. 2. The light was administerd through a diode laser turned to 630 nm wave length.

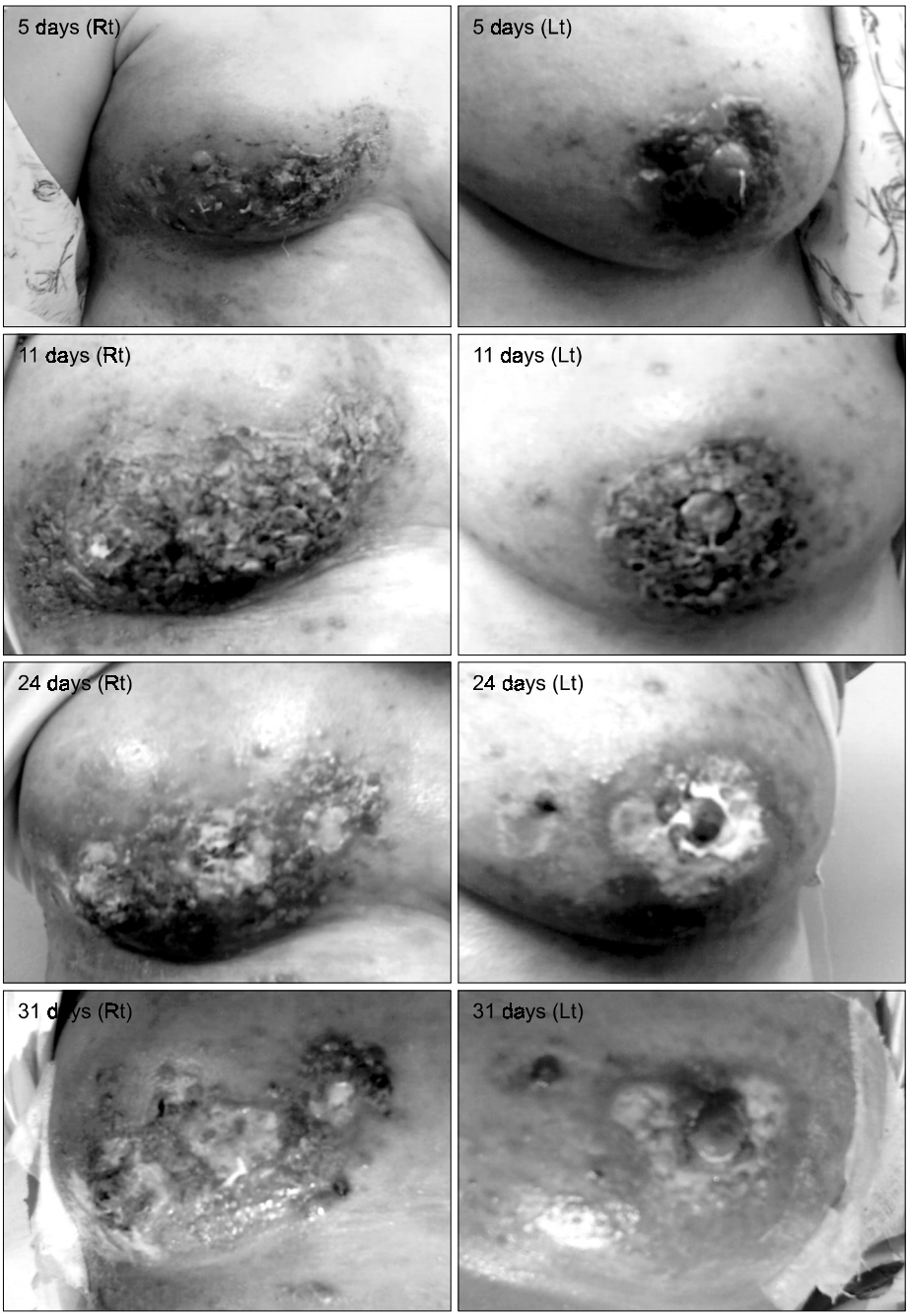

Fig. 3. Progression of lesion healing in photodynamic therapy (PDT): At 5 days, an eschar and blistered area was present and the tumor was ulcerated with preservation of normal skin. The eschar had lifted at 3 weeks after treatment, there was clinical evidence of graunlation tissue with re-epithelialization from the periphery of normal epithelium.

2) 치료 방법

동결건조 상태의 분말인 광민감성 물질인 Photogem®을 생리식염수에 잘 희석하여 최종 농도를 2.5 mg/ml에 맞춘 후 환자의 몸무게 kg당 2 mg의 Photogem®을 약 10분간 서서히 정맥을 통하여 주사한다(Fig. 1). 이 때 실내를 어둡게 하기 위하여 외부의 빛을 차단하고, 최고로 광민감성 물질이 종양세포 내에 축적되고, 병변부위가 아닌 곳으로부터의 배출이 최고의 시점으로 예상되는 정맥주사 후 72시간이 지난 후에 광역동 진단기를 사용하여 종양 부위의 광민감성 물질의 축적 농도를 측정하였고 이를 기준으로 광선의 조사량을 결정하였다. 630 nm의 파장을 내는 다이오드 레이저를 사용하여 200 mW/cm^{2}의 강도로 150 J/cm^{2}의 광선량을 병변 부위에 조사하였다. 조사 범위는 우측 45 cm^{2}과 좌측 12 cm^{2}의 면적으로 환자의 전체 재발 부위는 포함하지 못하였지만, 뚜렷한 종괴가 촉지되는 부위와 피부 박탈에 의한 삼출이 있는 가장 심한 부위를 선정하였다. 선택한 광선량과 빛의 강도를 기준으로 1회에 3 cm^{2}의 넓이를 포함하도록 하여 약 4시간에 걸쳐 광선을 조사하였다(Fig. 2). 치료 부위에 궤양이 생긴 경우

Table 1. Photodynamic therapy for chest wall recurrence: Response data

Area of PDT	Length of treatment	Response	Follow-up
57 $cm^{2\dagger}$	3 h, 58 min	PR*	Decreased: lesion flattened with central necrosis

*Partial response, not complete healed at last evaluation (31 days after PDT); †Rt. Side: 45 cm^2, Lt. Side: 12 cm^2.

도포 항생제(silver sulfadiazine)와 단순 창상처치를 이용하여 치료하였다.

3) 환자의 추적관찰과 치료 판정

치료 직후 4시간 동안은 매시간 환자의 활력징후를 체크하면서 관찰하였으며, 입원 기간인 5일간 합병증의 병발 유무와 치료 부위의 변화를 관찰하였으며 퇴원 후 한 달 동안은 1주일 간격으로 외래를 방문하여 경과 관찰과 치료를 시행하였고 가정에서의 자가 치료도 병행하였다. 치료의 판정 기준은 종괴가 만져지는 정도와 치료 병변 부위의 재상피화(re-epithelialization)의 정도를 가지고 치료 부위에 보이는 병변이 모두 안 보일 경우를 완전반응(complete response, CR), 종괴가 편평해지거나 치료 부위의 부분적 괴사와 함께 재상피화가 보일 경우 부분반응(partial response, PR)으로 판정하였다(Table 1).

4) 치료 후의 경과

환자는 광민감성 물질 투여 후 1일째에 원인 미상의 고열이 발생하였으나 대증적인 요법으로 치유되었다. 치료 도중에 통증이나 불편감을 호소하지는 않았으며, 2일째 병변 부위의 미만성 발적이 나타났으며 5일째부터 치료 부위에 가피와 수포가 형성되었다. 정상피부는 보존되는 양상이었으며 치료 부위의 일부에는 궤양을 동반하였다. 이러한 가피들은 치료 후 3주 정도가 되었을 때 자연적으로 탈락되었으며, 정상피부의 변연 부위에서부터 재상피화를 동반한 육아조직이 자라나오는 것을 관찰할 수 있어 부분적인 반응(PR)을 보이는 것으로 판명되었다(Fig. 3).

고 찰

흉벽 및 피부 재발은 유방암 수술을 받은 환자에게 비교적 흔한 재발 양상으로 5~20% 정도의 빈도를 보고하고 있으며, 적절히 치료를 하지 않을 경우 병변 부위가 확대되거나 밖으로 돌출되고, 부분적인 괴사와 염증을 동반한 삼출, 심한 악취 등의 합병증으로 환자의 신체형태나 삶의 질의 측면에서 많은 문제를 일으킨다.(*2-4*) 이러한 재발에 대한 고식적인 치료방법은 수술적으로 완전히 절제를 하는 것과 방사선 치료가 있으며 이 둘을 병합하여 치료하기도 한다. 수술적 절제는 보이는 병소를 절제해 내기 때문에 가장 효과적인 방법으로 인정되는 방법이지만 초기의 높은 치료율에 비해 75%의 환자는 다시 재발하는 것으로 알려져 있으며 수술 후의 합병증 발생과 상처 치료를 위한 많은 주의가 필요하다. 게다가 병변이 큰 경우 수술 후 광범위한 결손 조직의 보충을 위해 복원 등을 고려해야 하기 때문에 어려운 점이 있고 다발성 재발일 경우 제한점이 있다. 이러한 경우에는 방사선 치료를 시행하는데 65% 정도에서 반응을 보이는 것으로 알려져 있으나 오심, 구토 등이 전신적 합병증과 치료 부위의 발적, 가려움, 피부탈락 등의 국소적인 합병증을 유발할 수 있고 드물게는 새로운 암이 발생하는 경우도 보고되며, 반복적인 치료가 불가능하다. 항암화학요법이나 호르몬 요법은 이러한 형태의 재발에는 잘 사용하지 않고 효과도 만족스럽지 못한 것으로 보고되고 있다.(*5*)

광역동치료(Photodynamic therapy, PDT)는 비교적 최근에 알려진 치료 방법으로 고형성 악성종양에 적용한다. 광화학적 기전을 이용하여 종양을 선택적으로 괴사시킴으로써 심각한 합병증이나 치료에 대한 내성을 일으키지 않고 반복적으로 사용할 수 있다는 장점을 가지고 있다.(*8*) 이러한 PDT의 악성 종양의 파괴 기전으로 활성산소의 직접적인 효과와 혈관 손상과 혈류 저하로 인한 종양의 저산소 혹은 무산소에 이은 괴사기전이 있으며 이 이외에도 면역학적인 효과와 apoptosis의 유도효과 등을 들 수 있다.(*7*) 선택적인 종양의 괴사를 위해서는 정상 세포에는 침착이 안 되고 종양세포에만 침착되는 광민감성 물질이 필요한데, 현재 임상적으로 사용되는 것은 Porphyrin계인 Photofrin®, Photogem®, Photosan®와 Chlorin계와 Phthalocyanines계의 화합물 등이 있으며, 이러한 물질들은 처음에는 모든 조직에 침착되지만 시간이 경과함에 따라 종양세포와 종양의 혈관계에만 남아 있게 되어 광선에 의한 선택적 종양의 괴사를 유발하게 된다. 이런 광민감성 물질의 주요 합병증은 과민성반응인데 특히 치료 후 1개월 동안은 빛에 직접적으로 노출되는 것을 피해야 한다.(*9*) Wyss 등(*10*)은 Chlorin계의 광민감성 물질을 이용하여 이와 같은 합병증을 줄였으며, 더 적은 광선량으로 치료할 수 있었음을 보고하였다. 본 증례에서는 Photogem을 광민감성 물질로 사용하였으며 체내 주입 후 원인 미상의 고열이 발생하여 대증적 치료로 치유되었으며, 환자에게 빛에 노출되는 것을 피할 것을 교육하여 이에 따른 부작용은 없었다.

국내에서도 식도암, 대장암, 방광암 등에 적용하여 양호한 결과를 보이는 것으로 보고되고 있으나 유방암에 대해 적용한 사례는 없다. 국외의 유방암의 수술 후 재발에 대한 PDT의 초기 보고에선 Schuh 등(*11*)은 7%의 완전반응

(CR), 73%의 부분반응(PR) 결과를, Sperduto 등(*12*)은 20%의 CR, 45%의 PR, Khan 등은 13.5%의 CR, 35.1%의 PR을 보였음을 보고하였다. 그러나 Taber 등(*13*)은 광민감성 물질로 Photofrin을 사용하고 100 J/cm^{2}의 광선량을 사용하여 91% (73% CR, 18% PR)의 양호한 결과를 보았다. 이처럼 PDT적용 초기의 보고들에 비해 치료성적이 좋아진 이유는 치료 적용 환자의 수가 적은 데서 오는 차이도 있겠으나 암 세포에 더 선택적으로 침착되는 새로운 광민감제의 개발과 함께 레이저의 빛을 병소에 더 잘 전달할 수 있는 진보된 기술도 작용했음을 주장하였다. Beck 등(*5*)은 재발병변의 치료에 있어 이전에 시행한 치료에 대한 반응 정도가 치료 결과를 예측하는 중요한 인자임을 지적하였는데, Taber 등(*13*)의 보고에서도 PDT가 이전의 치료에 잘 반응을 하지 않은 경우 그 치료 결과가 나쁨을 보여 주었다. 이에 본 증례에서도 같은 임상 양상을 보였음을 추측할 수 있어 향후 적절한 대상 환자의 선택이 필요하리라 생각한다.

결 론

광역학치료(PDT)는 광민감성 물질이 축적된 병소 부위만을 선택적으로 파괴하기 때문에 통증과 부작용이 적은 비침습적 치료라는 장점을 가지고 있다. 광역동치료가 유방암의 흉벽 및 피부 재발 시 다른 치료가 실패한 환자에게 효과적인 치료 방법 중 하나라고 생각되며, 향후 더욱 많은 대상 환자를 선정하여 치료효과에 대한 면밀한 분석과 추적관리가 필요하다고 생각된다. 저자들은 유방암 치료 후에 흉벽과 피부에 재발된 종양에 대하여 광역동치료를 경험하였기에 증례를 보고하는 바이다.

REFERENCES

1) Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea. Annual Report of the Central Cancer Registry in Korea (1999. 1.~1999. 12.), 2001.
2) Ottesen G, Andersen JA, Blichert-Toft M, Axelsson C. Frequency and types of chest wall recurrences among node negative breast cancer patients. Acta Oncologica 1988;27:601-4.
3) Gilliland MD, Barton RM, Copeland EM. The implications of local recurrence of breast cancer as the first site of therapeutic failure. Ann Surg 1983;197:284-7.
4) Bedwinek JM, Fineberg B, Lee J, Ocwieza M. Analysis of failures following local treatment of isolated local-regional recurrence of breast cancer. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 1981;7:581-5.
5) Beck TM, Hart NE, Woodard DA, Smith CE. Local or regionally recurrent carcinoma of the breast: results of therapy in 121 patients. J Clin Oncol 1983;1:400-5.
6) Khan SA, Dougherty TJ, Mang TS. An evaluation of photodynamic therapy in the management of cutaneous metastases of breast cancer. European J Cancer 1993;29A:1686-90.
7) Henderson BW, Waldow SM, Mang TS, Potter WR, Malone PB, Dougherty TJ. Tumor destruction and kinetics of tumor cell death in two experimental mouse tumors following photodynamic therapy. Cancer Res 1985;45:572-6.
8) Moan J, Berg K. Photochemotherapy of cancer: experimental research. Photochemistry & Photobiology 1992;55:931-48.
9) Wyss P, Fehr MK, Hornung R, Schwarz V, Haller U. Photodynamic therapy of recurrent breast cancer. Photomedicine in Gynecology and Reproduction 2000;322-5.
10) Wyss P, Schwarz V, Dobler-Girdziunaite D, Hornung R, Walt H, Degen A, et al. Photodynamic therapy of locoregional breast cancer recurrences using a chlorin-type photosensitizer. Intern J Cancer 2001;93:720-4.
11) Schuh M, Nseyo UO, Potter WR, Dao TL, Dougherty TJ. Photodynamic therapy for palliation of locally recurrent breast carcinoma. J Clin Oncol 1987;5:1766-70.
12) Sperduto PW, DeLaney TF, Thomas G, Smith P, Dachowski LJ, Russo A, et al. Photodynamic therapy for chest wall recurrence in breast cancer. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 1991;21:441-6.
13) Taber SW, Fingar VH, Wieman TJ. Photodynamic therapy for palliation of chest wall recurrence in patients with breast cancer. J Surg Oncol 1998;68:209-14.