CUMULATIVE REVIEW MANUSCRIPT

식물성케톤식과 암치유

누적 원고 검토본

암의 기전 · 현대치료 · 식이와 암의 과학 · 식물성 케톤식의 근거를 단계적으로 통합

제1장 - 제61장

Cumulative Review PDF · v58 · 2026-08-31

이번 누적 업데이트

제61장 「식물성 케톤식의 위험·금기·중단 기준」을 추가했습니다. cachexia와 섭취부족, acute pancreatitis, 중증 간·신장기능 저하, SGLT2 inhibitor 관련 euDKA 위험을 시작 전 선별항목으로 정리했습니다. 시행 중에는 체중·근육·수분·전해질·장기기능·치료일정을 함께 보며, 완화·중단 red flag를 명확히 제시했습니다.

누적 목차

제1장	암이란 무엇인가
제2장	정상세포는 어떻게 암세포가 되는가
제3장	유전자 변이와 암
제4장	후성유전학과 암
제5장	암세포의 무한 증식
제6장	세포사멸 회피와 암
제7장	암 줄기세포
제8장	종양미세환경
제9장	혈관신생
제10장	침윤과 전이
제11장	정상세포와 암세포의 에너지대사
제12장	워버그 효과
제13장	포도당과 암세포
제14장	글루타민과 암대사

제1장-제14장: 암의 기초와 초기 대사기전.

누적 목차

제15장 지방산 대사와 암
제16장 미토콘드리아와 암
제17장 활성산소와 산화환원 균형
제18장 인슐린과 암
제19장 IGF-1과 암
제20장 PI3K-AKT-mTOR 신호계
제21장 AMPK와 에너지 감지
제22장 염증·면역과 암대사의 연결
제23장 현대 암치료의 기본 원칙
제24장 암의 병기와 치료 선택
제25장 암 수술
제26장 복강경·로봇·최소침습 수술
제27장 방사선치료
제28장 SBRT·SABR 정위방사선치료
제29장 양성자·입자치료
제30장 항암화학요법
제31장 표적항암치료
제32장 면역관문억제제
제33장 CAR-T 치료
제34장 TIL과 세포치료
제35장 호르몬·내분비치료
제36장 조혈모세포이식
제37장 항체-약물접합체(ADC)
제38장 이중특이항체
제39장 방사성리간드·테라노스틱 치료
제40장 완화의료·지지요법
제41장 신보조·보조·병용치료
제42장 치료 부작용과 영양·대사 관리
제43장 암 치료의 원칙과 다학제 치료
제44장 식이패턴과 암 발생 위험
제45장 비만·인슐린저항성과 암
제46장 동물성 식품·가공육·암
제47장 식이섬유·장내미생물과 암
제48장 채소·과일·통곡·콩류와 암
제49장 파이토케미컬과 항암 기전
제50장 식물성 식사의 역학근거
제51장 식물성 식사의 임상근거와 한계
제52장 케톤체의 생성과 이용
제53장 영양성 케토시스와 암세포 대사
제54장 포도당 제한과 대사적 스트레스
제55장 β-하이드록시부티레이트의 신호작용
제56장 케톤식의 동물실험 근거
제57장 케톤식의 사람 대상 임상근거
제58장 식물성 케톤식의 설계 원칙
제59장 식물성 지방·단백질·탄수화물의 선택
제60장 식물성 케톤식과 항암치료 병행 가능성
제61장 식물성 케톤식의 위험·금기·중단 기준

제52-61장은 ketone biology, 임상근거, 식물성 설계, 병행 가능성과 안전 중단기준을 연결합니다.

제1장 암이란 무엇인가

원고 v01 · B5 편집 기준 · 본문 70% + 우측 30% 개념 박스

암은 단순히 "세포가 빨리 자라는 병"이 아니다. 정상 세포가 조직 전체의 질서에서 벗어나 성장·생존·대사·면역·혈관·침윤에 관한 규칙을 단계적으로 바꾸어 가는 질환이다. 더 정확하게 말하면 암은 유전적 변화, 후성유전적 변화, 세포 신호전달의 재편, 대사의 변화, 면역 회피, 종양미세환경과의 상호작용이 함께 만들어 내는 **진화하는 세포 생태계**이다.[1-5]

이 장에서는 암을 특정 장기의 덩어리로만 보지 않는다. 정상세포가 어떻게 성장의 통제를 벗어나고, 어떻게 서로 다른 암세포 집단으로 갈라지며, 왜 치료를 받는 동안에도 다시 적응하고 변화하는지를 하나의 연결된 과정으로 살펴본다. 이 기본 구조를 이해해야 뒤에서 다룰 암 대사, 케톤, 식물성 식사, 단식과 현대 암치료의 관계도 과장 없이 해석할 수 있다.

> **우측 30% | 핵심개념**
>
> **암(cancer)**
> 유전적·후성유전적 변화와 미세환경의 상호작용을 바탕으로 세포가 성장 억제, 세포사멸, 면역감시 등 정상 조직의 통제를 단계적으로 벗어나면서 침윤과 전이 능력을 획득할 수 있는 악성 질환군이다.
>
> **종양(neoplasm)**
> 세포가 비정상적으로 증식해 형성된 조직. 모든 종양이 암은 아니다. 양성종양은 일반적으로 주변 조직을 침윤하거나 먼 장기로 전이하지 않는다.

1. 암은 하나의 병이 아니다

"암"이라는 한 단어 안에는 매우 다른 질환들이 들어 있다. 폐암과 대장암은 서로 다르고, 같은 폐암 안에서도 조직형과 유전자 변이에 따라 생물학적 성격이 달라진다. 심지어 한 환자의 하나의 종양 안에도 서로 다른 돌연변이와 약물 감수성을 가진 여러 암세포 집단이 공존할 수 있다.[3-5]

따라서 암을 이해할 때는 장기 이름만 보아서는 부족하다. 최소한 다음 다섯 층을 함께 보아야 한다.

1. **조직학적 정체성** — 어느 조직과 세포에서 시작되었는가.
2. **유전체** — 어떤 driver mutation과 구조변이가 생겼는가.
3. **세포 신호전달** — 성장·생존·세포주기 경로가 어떻게 변했는가.
4. **대사와 면역** — 연료 사용과 면역회피가 어떻게 재편되었는가.
5. **종양미세환경** — 혈관, 섬유아세포, 면역세포, 세포외기질과 어떻게 협력하는가.

이 다섯 층이 합쳐져 한 종양의 실제 행동을 결정한다. 같은 장기에서 생긴 암이라도 이 조합이 다르면 성장속도, 전이 가능성, 약물반응, 재발 가능성이 달라질 수 있다.[1,4,8]

표 1-1. 정상세포와 암세포를 구분하는 핵심 관점

구분	정상세포	암세포에서 흔히 관찰되는 변화
증식	성장인자와 조직의 요구에 맞추어 제한됨	증식 신호의 지속 또는 자율화
성장 억제	RB, p53 등 억제체계가 작동	성장 억제 신호를 우회하거나 상실
세포사멸	심한 손상 시 제거됨	apoptosis 등 세포사멸 회피
복제수명	분열 횟수에 제한이 있음	텔로미어 유지 등으로 복제 지속
혈관	조직 필요에 따라 조절	종양 혈관신생 촉진
이동	조직 경계를 유지	침윤·전이 능력 획득 가능
면역	비정상 세포가 면역감시 대상이 됨	면역 회피 또는 면역억제 환경 형성
대사	조직 기능에 맞춘 안정적 대사	증식과 생존을 위한 대사 재편
유전체	복구·체크포인트로 안정성 유지	유전체 불안정성과 선택된 driver 축적
미세환경	정상 조직 항상성 유지	CAF, 면역세포, 혈관 등과 종양 친화적 생태계 구성

2. 암세포가 획득하는 공통 능력

Hanahan과 Weinberg는 복잡한 암의 모습을 몇 가지 공통된 생물학적 능력으로 정리하였다. 2011년의 틀에서는 다음 여섯 가지가 중심이었다.[2]

- 지속적인 증식 신호
- 성장 억제 회피
- 세포사멸 저항
- 무제한에 가까운 복제 능력
- 혈관신생 유도
- 침윤과 전이 활성화

여기에 **에너지 대사의 재편**과 **면역 파괴의 회피**가 중요한 추가 특성으로 제시되었다. 유전체 불안정성과 종양 촉진성 염증은 이러한 능력을 획득하기 쉽게 만드는 조건으로 설명되었다.[2]

2022년에는 이 틀이 다시 확장되었다. 표현형 가소성(phenotypic plasticity), 분화의 붕괴, 돌연변이가 없어도 일어날 수 있는 후성유전적 재프로그래밍, 종양과 연관된 미생물군, 노화세포의 역할 등이 암의 복잡성을 설명하는 새로운 차원으로 제시되었다.[1]

중요한 점은 이 목록을 "암 진단 체크리스트"로 사용해서는 안 된다는 것이다. Hallmarks는 암의 수많은 유전자와 표현형을 이해하기 쉽게 정리하는 **개념적 지도**이다.[1]

> **우측 30% | Hallmark**
> 암세포가 악성 종양으로 성장하고 살아남기 위해 획득하는 공통적인 기능적 능력을 뜻한다. 특정 유전자 하나와 일대일로 대응하지 않으며 여러 유전자와 경로가 같은 기능을 만들 수 있다.

그림 1-1. 암의 공통 능력과 이를 가능하게 하는 조건 — 본서 재구성안

중앙: **악성 종양의 성장과 진화**

주변 고리: - 지속적 증식 - 성장 억제 회피 - 세포사멸 저항 - 복제수명 연장 - 혈관신생 - 침윤·전이 - 면역회피 - 대사재편

바깥 보조층: - 유전체 불안정성 - 염증 - 표현형 가소성 - 후성유전 재프로그래밍 - 종양미세환경 - 미생물군 - 노화세포

그림 출처: Hanahan & Weinberg(2011), Hanahan(2022)을 바탕으로 본서에서 개념적으로 재구성.[1,2]

---

3. 암의 출발점에는 유전적 변화가 있지만, 돌연변이 하나가 곧 암은 아니다

암 유전체 연구가 보여 준 중요한 사실은 암세포 안에 매우 많은 돌연변이가 존재하더라도 그 모두가 암을 실제로 움직이는 것은 아니라는 점이다.

Vogelstein 등은 암 발생과 성장에 선택적 이점을 주는 변이를 **driver mutation**, 우연히 따라온 변이를 **passenger mutation**으로 구분하였다.[3] 이 분석에서 당시 알려진 driver gene은 약 140개였고, 전형적인 종양은 대략 **2–8개의 driver gene mutation**을 가진 것으로 정리되었다. 이 driver들은 무작위로 흩어져 있는 것이 아니라 약 12개의 주요 신호 네트워크로 묶이며, 크게 보면 다음 세 가지 핵심 세포과정을 제어한다.[3]

- **cell fate** — 세포가 어떤 정체성과 분화상태를 가질 것인가.
- **cell survival** — 살아남을 것인가, 죽을 것인가.
- **genome maintenance** — DNA 손상과 복구를 어떻게 관리할 것인가.

2020년 PCAWG 연구는 38개 종양형에서 **2,658개의 암 전장유전체와 대응 정상조직**을 분석하였다. 코딩영역과 비코딩영역을 함께 보았을 때 암 유전체는 평균적으로 **4–5개의 driver mutation**을 가지고 있었다. 약 5%에서는 알려진 driver를 찾지 못했는데, 이는 암 driver에 대한 지식이 아직 완전하지 않음을 뜻한다.[5]

이 두 연구는 숫자가 약간 다르지만 서로 충돌하지 않는다. 분석 대상, 기술, driver의 정의, 코딩·비코딩 영역의 포함 범위가 다르기 때문이다. 중요한 메시지는 같다.

암은 수천 개의 무작위 돌연변이가 단순히 쌓인 결과가 아니라, 성장과 생존에 선택적 이점을 주는 제한된 핵심 변화가 선택되는 과정이다.

> **우측 30% | Driver와 Passenger**
> **Driver mutation**: 암세포의 증식·생존·침윤 등에 선택적 이점을 주어 종양 진화에 기여하는 변이.
> **Passenger mutation**: 암세포에 존재하지만 그 자체가 성장 우위를 만들지는 않는 변이.

표 1-2. 제1장에서 기억할 암 유전체의 대표 정량자료

항목	대표값	해석
알려진 driver gene	약 140개	Vogelstein et al. 2013 당시 정리
전형적 종양의 driver gene mutation	약 2–8개	암종과 개별 종양에 따라 차이
PCAWG 분석 암 유전체	2,658개	대응 정상조직과 함께 분석
PCAWG 종양형	38개	pan-cancer 전장유전체 분석
PCAWG 평균 driver mutation	약 4–5개	코딩+비코딩 driver를 통합
알려진 driver가 확인되지 않은 PCAWG 암	약 5%	driver 발견이 아직 미완성임을 시사

자료: Vogelstein et al.(2013), PCAWG Consortium(2020).[3,5]

---

4. 유전자 변화는 신호전달 네트워크를 바꾼다

돌연변이의 임상적 의미는 DNA 글자 하나가 바뀌었다는 사실 자체에 있지 않다. 그 변화가 **세포 신호전달의 흐름을 어떻게 바꾸는가**가 더 중요하다.

대표적인 축은 다음과 같다.

성장인자 → 수용체 티로신키나아제(RTK) → RAS–RAF–MEK–ERK → 증식

또 다른 주요 축은

RTK → PI3K → AKT → mTOR → 단백질합성·세포성장·대사

이다.

반대로 p53과 RB 계열은 DNA 손상이나 비정상적인 증식을 감지하여 세포주기를 멈추거나 세포사멸을 유도하는 억제축으로 작동한다. 이러한 촉진축이 과활성화되거나 억제축이 약해지면 세포는 조직 전체의 명령보다 자기 증식에 유리한 방향으로 기울 수 있다.[3,8]

그림 1-2. 암의 핵심 신호전달 네트워크 — 본서 개념도

성장인자 ↓
RTK ↙ ↘
RAS → RAF → MEK → ERK PI3K → AKT → mTOR

↓ ↓
증식 유전자 발현 단백질합성·성장·대사

동시에:

DNA 손상 → **ATM/ATR** → **p53** → **p21** → 세포주기 정지 / apoptosis
성장 억제 → **RB–E2F** → G1/S checkpoint 조절
저산소 → **HIF-1α** → GLUT1·해당계·VEGF 증가

편집 원칙: 실제 최종 그림에서는 활성화 화살표와 억제선을 구분하고, 각 노드의 대표 유전자 이상을 함께 표시한다. 이 장에서는 전체 지도를 보여 주고, 각 경로의 분자 동역학은 뒤 장에서 세부적으로 다룬다.

> **우측 30% | 왜 경로(pathway)를 보는가**
> 서로 다른 유전자 변이라도 같은 신호경로를 활성화할 수 있다. 따라서 암을 유전자 목록으로만 보는 것보다 "어떤 기능적 경로가 켜지고 꺼졌는가"를 함께 보는 것이 중요하다.

---

5. 암은 다윈식 선택을 받으며 진화한다

암은 처음 생긴 모습 그대로 머무르지 않는다.

한 세포가 성장상의 이점을 얻어 늘어나면 하나의 **clone**을 만든다. 그 클론 안에서 다시 새로운 유전적·후성유전적 변화가 생긴다. 환경에 더 잘 적응하는 하위클론이 선택되면 그 집단이 커진다.

Greaves와 Maley는 이를 다음과 같은 반복으로 설명하였다.[4]

클론 확장 → 유전적 다양화 → 클론 선택 → 새로운 클론 확장

이 과정은 종양이 커지는 동안 계속된다. 그래서 한 종양 안에도 서로 다른 하위클론이 존재할 수 있다.

치료도 이 진화에 영향을 준다. 항암치료가 민감한 암세포 대부분을 제거하더라도 이미 존재하던 저항성 하위클론이 살아남을 수 있다. 또는 치료 환경에서 생존에 유리한 변이가 새로 선택될 수 있다. 그러면 치료 전에는 작은 집단이던 세포가 치료 후에는 우세한 집단이 될 수 있다.[4]

이것이 "처음에는 잘 듣던 치료가 나중에는 듣지 않는" 현상을 설명하는 중요한 원리 중 하나다.

그림 1-3. 암의 클론 진화와 치료저항성 — 본서 재구성안

정상세포
→ 초기 driver 획득
→ Clone A 확장
→ A1 / A2 / A3 하위클론 생성
→ 치료
→ A1·A2 감소
→ 저항성 A3 선택

→ A3 확장
→ 재발 또는 진행

핵심: 치료는 암세포를 제거하는 동시에 남은 암세포 집단에 선택압(selection pressure)을 형성할 수 있다.[4]

> **우측 30% | 클론 진화**
> 종양 안의 세포집단이 변이를 만들고, 환경과 치료에 더 적합한 집단이 선택되면서 시간에 따라 종양의 구성이 달라지는 과정이다.

---

6. 종양은 암세포만으로 이루어지지 않는다

현미경에서 종양을 보면 암세포만 있는 것이 아니다. 혈관내피세포, 면역세포, 암연관섬유아세포(cancer-associated fibroblast, CAF), 세포외기질, 여러 신호분자와 대사산물이 함께 존재한다. 이것을 **종양미세환경(tumor microenvironment, TME)**이라고 한다.[1,2]

종양미세환경은 수동적인 배경이 아니다.

암세포가 분비한 신호는 혈관을 만들고, 면역세포의 기능을 바꾸며, 섬유아세포를 재편한다. 반대로 미세환경에서 나온 성장인자·사이토카인·대사산물은 다시 암세포의 생존과 침윤을 도울 수 있다.

최근 연구에서는 대사와 면역이 특히 밀접하게 연결되어 있음이 강조되고 있다. 예를 들어 종양 내 해당작용 증가와 젖산 축적은 세포외 환경을 산성화하고, CD8+ T세포와 NK세포의 세포독성 기능을 떨어뜨릴 수 있다. 젖산은 종양관련대식세포의 면역억제적 성향과 조직 재형성에도 관여할 수 있다.[7]

따라서 암은 “이상한 암세포 한 종류”가 아니라 여러 세포가 서로 영향을 주는 생태계로 이해해야 한다.

> **우측 30% | TME**
> **Tumor microenvironment, 종양미세환경**
> 암세포 주변의 면역세포, 혈관, 섬유아세포, 세포외기질, 산소·영양분·대사산물 등을 포함하는 국소 생태계.

---

7. 암세포의 대사는 바뀌지만, 암을 '당만 먹는 세포'로 단순화하면 안 된다

에너지 대사의 재편은 암의 중요한 공통 특성 중 하나다.[2] 많은 암세포가 산소가 있어도 포도당 섭취와 해당작용을 증가시키고 젖산을 많이 만드는 현상은 오래전부터 알려져 있다. 그러나 현대 암대사 연구가 보여 주는 모습은 이것보다 훨씬 복잡하다.[6,7]

암세포는 종양의 유전자형, 산소공급, 영양상태, 치료압력에 따라 포도당뿐 아니라 지방산, 글루타민, 아미노산, 젖산과 다양한 대사경로를 유연하게 사용할 수 있다. 미토콘드리아 역시 많은 암에서 기능을 완전히 잃는 것이 아니라 성장과 생합성, 산화환원 균형에 적극적으로 사용된다.

따라서 다음과 같은 문장은 과학적으로 지나치게 단순하다.

"암은 포도당만 먹기 때문에 포도당을 끊으면 굶어 죽는다."

암의 대사를 조절하는 접근은 연구할 가치가 크다. 그러나 대사 취약성은 암종과 환자, 치료단계마다 다르며, 대사 적응성과 종양미세환경까지 함께 고려해야 한다.[6,7]

이 원칙은 이 책 전체에서 매우 중요하다. 뒤에서 케톤식, 식물성 식사, 단식, 인슐린·IGF-1, AMPK–mTOR를 다룰 때도 **기전의 가능성과 임상적 치료효과를 구분**한다.

> **우측 30% | 대사재편성**
> 암세포가 빠른 증식과 스트레스 적응을 위해 포도당, 지방산, 아미노산, 미토콘드리아 기능과 산화환원계를 정상 조직과 다른 방식으로 조절하는 현상.

---

8. 면역계와 암은 끊임없이 상호작용한다

우리 몸의 면역계는 비정상 세포를 인식하고 제거할 수 있다. 그러나 성장에 성공한 암은 면역감시를 피하거나 억제하는 능력을 획득할 수 있다.[2]

종양은 PD-L1 같은 면역억제 신호를 높이거나, 면역세포가 종양 안으로 들어오지 못하게 만들거나, T세포의 기능을 떨어뜨리는 미세환경을 만들 수 있다. 종양의 대사환경 역시 면역세포의 기능을 바꾼다.[7]

이 사실은 암 치료의 방향도 바꾸었다. 이제 치료는 암세포를 직접 죽이는 것뿐 아니라 **암세포와 면역계의 관계를 다시 바꾸는 것**까지 포함한다.

그러나 면역반응도 모든 암에서 동일하지 않다. 같은 면역치료라도 종양의 유전자, 항원성, 미세환경, 이전 치료 등에 따라 반응이 크게 달라질 수 있다. 이것 역시 암의 이질성(heterogeneity)을 보여 준다.

---

9. 왜 같은 이름의 암인데 치료가 달라지는가

과거에는 암을 주로 발생 장기와 현미경 모양으로 분류하였다. 이 기준은 여전히 중요하다. 그러나 오늘날에는 유전체와 분자표지자가 치료 선택에 직접 연결된다.[8]

예를 들어 같은 장기에서 생긴 암이라도 특정 성장수용체가 과발현되었는지, PI3K–AKT–mTOR 축에 이상이 있는지, DNA 복구체계가 손상되었는지, 면역반응을 예측할 표지자가 있는지에 따라 치료전략이 달라질 수 있다.

이 때문에 현대 암의학은 다음 방향으로 발전하고 있다.

장기 중심 진단 + 조직학 + 분자진단 + 유전체 + 면역표지자 → 개별 치료전략

그러나 "정밀의학"이 모든 환자에게 완벽한 답을 주는 것은 아니다. 발견된 변이가 실제 driver인지, 약으로 조절 가능한지, 종양 안의 모든 하위클론이 같은 표적을 공유하는지, 치료 후 새 저항성이 생기지 않는지를 계속 확인해야 한다.[4,5,8]

---

10. 암을 이해하는 가장 중요한 한 문장

이 장의 내용을 한 문장으로 정리하면 다음과 같다.

암은 유전적·후성유전적 변화가 축적된 세포가 조직의 성장 통제를 벗어나고, 대사·면역·미세환경과 상호작용하면서 선택과 진화를 반복하는 질환군이다.

이 정의에는 이 책의 이후 내용이 거의 모두 들어 있다.

암세포의 대사를 이해하려면 유전체와 신호전달을 알아야 한다.
케톤을 이해하려면 미토콘드리아와 대사재편을 알아야 한다.
식물성 식사의 가능성을 평가하려면 염증·호르몬·대사·미세환경을 함께 보아야 한다.
단식을 논하려면 정상세포와 암세포의 스트레스 반응 차이를 따져야 한다.
그리고 어떤 식사 전략도 수술, 방사선, 항암화학요법, 표적치료, 면역치료처럼 임상적으로 검증된 표준치료의 효과와 위험을 분리해서 평가해야 한다.

이 책의 목표는 특정 식사법을 암의 단일 원인이나 단일 치료법으로 설명하는 것이 아니다. 암이라는 복잡한 생물학적 시스템 안에서 **대사와 영양이 어디에 위치하며, 어떤 부분은 근거가 강하고 어떤 부분은 아직 가설인지**를 분자에서 임상까지 연결하여 살펴보는 것이다.

제1장 핵심요약

1. 암은 단순한 세포 과증식이 아니라 여러 생물학적 능력을 획득하는 다단계 질환이다.[1,2]
2. 암 유전체에는 많은 변이가 있지만 실제 성장 우위를 주는 driver는 제한적이다.[3,5]
3. 전형적인 종양은 여러 driver 변화가 핵심 신호경로를 교란하면서 형성된다.[3]

4. PCAWG 전장유전체 분석에서는 평균 약 4–5개의 driver mutation이 확인되었다.[5]
5. 암은 클론 확장·다양화·선택을 반복하며 진화하고, 치료는 저항성 클론을 선택하는 압력이 될 수 있다.[4]
6. 종양은 암세포만이 아니라 혈관·면역세포·섬유아세포·대사산물이 이루는 생태계이다.[1,2,7]
7. 대사재편은 암의 중요한 특성이지만 암을 “포도당만 사용하는 세포”로 단순화해서는 안 된다.[2,6,7]
8. 암의 이질성과 진화 때문에 현대 치료는 조직형뿐 아니라 분자표지자와 유전체를 함께 본다.[5,8]
9. 식이·케톤·단식의 효과는 이 복잡한 암 생물학 안에서 평가해야 하며, 표준 암치료의 대체로 단정해서는 안 된다.

제1장 참고문헌

1. Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discovery, 12(1), 31–46. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059
2. Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell, 144(5), 646–674. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013
3. Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V. E., Zhou, S., Diaz, L. A., Jr., & Kinzler, K. W. (2013). Cancer Genome Landscapes. Science, 339(6127), 1546–1558. https://doi.org/10.1126/science.1235122
4. Greaves, M., & Maley, C. C. (2012). Clonal evolution in cancer. Nature, 481(7381), 306–313. https://doi.org/10.1038/nature10762
5. ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. (2020). Pan-cancer analysis of whole genomes. Nature, 578(7793), 82–93. https://doi.org/10.1038/s41586-020-1969-6
6. Locasale, J. W. (2022). Diet and Exercise in Cancer Metabolism. Cancer Discovery, 12(10), 2249–2257. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0096
7. Li, M., Wang, T., Zhang, Z., & Dongye, Y. (2025). Metabolic reprogramming in the post-metastatic tumor microenvironment: multi-omics insights into determinants of immunotherapy response. Frontiers in Immunology, 16, 1742855. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1742855
8. Brlek, P., Skʏaro, V., Hrvatin, N., Bulic, L., Petrovic, A., Projic, P., Smolic, M., Shah, P., & Primorac, D. (2025). Advances in Precision Oncology: From Molecular Profiling to Regulatory-Approved Targeted Therapies. Cancers, 17(21), 3500. https://doi.org/10.3390/cancers17213500

편집·도해 메모 v01

- **그림 1-1:** Hallmarks 통합도. Hanahan 2011/2022를 직접 복제하지 말고 본서 디자인으로 재구성.
- **그림 1-2:** RTK–RAS–MAPK / PI3K–AKT–mTOR / p53–p21 / RB–E2F / HIF-1α 개념도.
- **그림 1-3:** 클론 진화와 치료 선택압 도식.
- **표 1-1:** 정상세포와 암세포의 기능적 차이.
- **표 1-2:** driver mutation 관련 대표 정량자료.
- 제1장에서는 Kd·Ki·IC50 같은 약물 결합수치를 억지로 넣지 않는다. 이 장의 핵심 정량자료는 driver 수, PCAWG 표본수와 driver 분포다.
- 수용체 결합·효소속도·약물농도 자료는 해당 표적치료 또는 대사경로 장에서 원문을 확인한 뒤 넣는다.
- 우측 30% 박스는 전문용어 정의, 그림 읽는 법, 임상적 주의문에 우선 배정한다.

제2장 정상세포는 어떻게 암세포가 되는가

— 유전적 손상, 선택, 신호망 재배선이 만드는 다단계 악성전환

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH002
> **편집 기준:** B5 176×250 mm / 본문 약 70% + 우측 용어·경로 박스 약 30%
> **근거 기준:** `ch002_정상세포는_어떻게_암세포가_되는가_evidence_v02_new.md`
> **주의:** 이 장은 암 발생의 생물학적 원리를 설명한다. 특정 식이·영양요법을 암의 예방이나 치료법으로 단정하지 않는다.

정상세포가 암세포로 바뀌는 순간을 하나의 사건으로 생각하기 쉽다. 그러나 실제 암 발생은 대개 **여러 단계에 걸쳐 일어나는 진화 과정**에 가깝다. 한 세포에 유전적·후성유전적 변화가 생기고, 그 변화 가운데 증식이나 생존에 유리한 것이 선택되며, 다시 새로운 변이가 추가되면서 정상 조직의 통제를 벗어나는 세포 집단이 만들어진다.[1-6]

따라서 "암은 돌연변이 때문에 생긴다"는 설명만으로는 충분하지 않다. 돌연변이는 출발점 가운데 하나일 뿐이다. 암이 되려면 **DNA 손상 → 복구 실패 → 성장 억제장치 상실 → 증식 신호의 지속 → 세포사멸 회피 → 클론 선택 → 미세환경 적응 → 침윤·전이 능력 획득**이 서로 연결되어야 한다.[2,5,6]

---

1. 정상세포는 왜 쉽게 암세포가 되지 않는가

우리 몸의 세포는 매일 DNA 손상, 산화스트레스, 복제 오류, 염증성 신호와 같은 자극을 받는다. 그럼에도 대부분의 세포가 암이 되지 않는 이유는 정상세포 안에 여러 겹의 안전장치가 있기 때문이다.

첫째는 **DNA 복구 체계**다. 복제 도중 잘못 들어간 염기나 외부 발암물질에 의해 변형된 DNA를 찾아내고 수선한다. 둘째는 **세포주기 점검점(checkpoint)**이다. DNA에 심각한 이상이 발견되면 세포분열을 일시 중지시킨다. 셋째는 **세포사멸(apoptosis)**과 **세포노화(senescence)**다. 손상이 회복 불가능한 경우 해당 세포가 더 이상 증식하지 못하게 한다.

이 세 장치는 서로 독립적이지 않다. 손상 감지, 복구, 세포주기 정지, 세포사멸이 하나의 네트워크로 연결되어 있다. 암은 이 네트워크의 한 부품만 고장 난 상태라기보다, 여러 억제 장치가 단계적으로 무너진 결과로 이해하는 편이 정확하다.[5,6]

표 2-1. 정상세포가 악성전환을 막는 주요 안전장치

정상 조절 기능	정상세포에서의 역할	암 발생 과정에서의 이상
DNA 손상 감지·복구	복제 오류와 DNA 손상을 교정	복구 실패로 돌연변이 축적
세포주기 점검점	손상 세포의 분열을 정지	점검점 회피로 손상된 DNA가 복제됨
성장억제 신호	필요 이상 증식을 제한	종양억제 기능 상실
세포사멸	회복 불가능한 세포 제거	손상 세포가 살아남음
세포노화	영구적 증식 정지	노화 장벽 회피
면역감시	비정상세포 제거에 기여	면역 회피 세포가 선택될 수 있음
조직 구조·미세환경	세포 위치와 기능을 제한	염증·기질·혈관 환경이 종양 성장에 유리하게 재편

> **우측 용어 박스 | DNA damage response, DDR**
> DNA 손상을 감지하고 복구하거나, 손상이 심하면 세포주기를 멈추고 세포사멸을 유도하는 통합 반응이다. 암에서는 이 체계의 일부가 손상되면서 유전체 불안정성이 증가할 수 있다.

---

2. 첫 번째 변화가 곧 암은 아니다

세포에 돌연변이가 하나 생겼다고 해서 바로 암이 되는 것은 아니다. 인체의 정상 조직에서도 시간이 지나면서 다양한 체세포 돌연변이가 축적될 수 있다. 문제는 그 변화가 **세포의 적응도(fitness)**를 높여 증식·생존상의 선택 이점을 제공하는가에 있다.

암 발생에 직접적인 선택 이점을 주는 변화를 **driver(드라이버) 변화**라고 하고, 종양세포의 유전체에 존재하지만 성장 이점을 주지 않는 다수의 변화를 **passenger(승객) 변화**라고 부른다.[6]

Vogelstein 등은 당시 대규모 암 유전체 자료를 종합해, 유전자 내부 돌연변이로 종양발생을 촉진할 수 있는 드라이버 유전자가 약 **140개** 알려져 있으며, 전형적인 종양에는 대략 **2~8개의 드라이버 유전자 돌연변이**가 존재한다고 정리했다. 이들 유전자는 12개의 주요 신호경로로 묶을 수 있고, 궁극적으로는 **세포 운명(cell fate), 세포 생존(cell survival), 유전체 유지(genome maintenance)**라는 세 핵심 과정에 수렴한다고 설명했다.[6]

이 수치는 암세포가 “수천 개의 돌연변이를 모두 필요로 한다”는 뜻이 아님을 보여준다. 많은 돌연변이가 있어도 실제 종양의 선택과 성장에 핵심적인 것은 그중 일부일 수 있다.

그림 2-1. 정상세포에서 암세포로 가는 다단계 전환 — 개념도

정상세포
↓ DNA 손상·복제 오류·발암 노출·염증
초기 유전/후성유전 변화

↓ 복구·점검점 통과 여부
선택 이점을 가진 세포의 생존
↓ 추가 driver 변화
클론 확장
↓ 유전체 불안정성·신호망 재배선
전암성 병변
↓ 세포사멸·노화·면역감시 회피
악성 종양
↓ 미세환경 적응·침윤 능력 획득
진행암·전이

> **그림 해설:** 이 그림은 개별 암종의 실제 발생 순서를 고정적으로 나타낸 것이 아니라, 여러 암에서 반복적으로 관찰되는 공통 원리를 단순화한 개념도다.

---

3. Knudson의 '두 번의 타격' — 종양억제 유전자 개념의 출발점

1971년 Alfred Knudson은 망막모세포종 48례와 기존 보고를 분석해 이 암이 **두 번의 돌연변이 사건(two mutational events)**을 통해 발생한다는 가설을 제시했다.[1]

유전성 형태에서는 첫 번째 변화가 생식세포를 통해 이미 존재하고, 두 번째 변화가 체세포에서 일어난다. 반면 비유전성 형태에서는 두 사건 모두 체세포에서 발생한다고 설명했다. 유전성 환자에서 더 어린 나이에, 양쪽 눈 또는 여러 종양이 생길 수 있는 현상을 이 모델이 설명할 수 있었다.[1]

이 개념의 핵심은 간단하다.

한쪽 기능이 남아 있을 때는 억제력이 유지될 수 있지만, 두 기능이 모두 상실되면 성장 억제 장벽이 무너질 수 있다.

훗날 종양억제 유전자의 양 대립유전자 기능 상실을 설명하는 대표적 틀이 되었지만, 모든 종양억제 유전자가 반드시 동일한 방식으로 작동하는 것은 아니다. 한 대립유전자의 감소만으로 표현형이 나타나는 경우, 우성음성 효과, 후성유전적 침묵 등 더 복잡한 형태도 존재한다. 따라서 two-hit는 강력한 기본 모델이지 모든 암의 단일 법칙은 아니다.

> **우측 용어 박스 | Tumor suppressor gene**
> 정상적으로 세포 증식을 억제하거나 DNA 손상을 복구하고, 필요하면 세포사멸을 유도하는 데 기여하는 유전자군이다. 기능 상실이 암 발생에 선택 이점을 줄 수 있다.

---

4. 한 개의 비정상세포가 '진화하는 집단'이 된다

1976년 Nowell은 종양 진행을 **클론 진화(clonal evolution)**의 관점에서 설명했다.[2] 대부분의 종양은 하나의 기원 세포에서 시작할 수 있지만, 그 후손 세포들이 동일하게 유지되는 것은 아니다.

세포분열이 반복되는 동안 새로운 유전적 다양성이 생긴다. 그중 어떤 하위클론은 더 빠르게 증식하고, 어떤 하위클론은 저산소나 영양 부족에 더 잘 견디며, 어떤 하위클론은 면역 공격이나 치료에 더 잘 살아남는다. 환경에 더 적합한 세포가 선택되면서 종양은 점점 이질적인 집단이 된다.[2]

이 원리는 임상적으로 매우 중요하다. 진단 당시 하나의 종양 안에도 서로 다른 하위클론이 있을 수 있기 때문이다. 치료가 민감한 세포를 제거해도 이미 존재하던 저항성 하위클론이 살아남아 다시 증식할 수 있다. 즉, 치료는 종양을 죽이는 압력이면서 동시에 **선택압(selection pressure)**이 될 수 있다.[2]

그림 2-2. 클론 진화와 선택압 — 개념도

정상세포
→ **클론 A**: 초기 driver 변화
→ **A1**: 증식 우위
→ **A2**: 저산소 적응
→ **A3**: 면역 회피
→ 치료
→ 민감한 A1·A2 감소
→ **저항성 A3 또는 새로운 하위클론 확장**

> **우측 용어 박스 | Clonal evolution**
> 종양세포 집단 안에서 새로운 변이가 계속 생기고, 환경에 유리한 하위클론이 선택되어 확장되는 과정이다. 암의 이질성·진행·치료저항성을 이해하는 핵심 개념이다.

---

5. 암은 여러 단계를 거쳐 만들어진다

Fearon과 Vogelstein이 1990년에 제시한 대장 종양발생의 유전 모델은 암이 단일 사건이 아니라 **여러 변화가 순차적으로 축적되는 과정**임을 설명하는 대표적 모델이다.[3]

현재 근거팩에 포함된 최신 대장암 발암 리뷰 역시 고전적 선종-암종 연속선에서 **APC 변화가 비교적 초기**, 이어 **KRAS**, 이후 **TP53** 변화가 나타나는 전형적 경로를 정리한다.[12] 그러나 이 순서가 모든 대장암에서 동일한 것은 아니다. 염증성 장질환과 연관된 대장암에서는 TP53 변화가 더 이른 시점에 나타나고 APC와 KRAS 변화가 뒤따르는 서로 다른 시간적 경로가 보고되어 있다.[12]

여기서 중요한 것은 특정 유전자 이름을 외우는 일이 아니다. 핵심은 다음과 같다.

1. 암 발생에는 여러 기능적 장벽의 붕괴가 필요하다.

2. 변화의 순서와 조합은 암종과 환자마다 다를 수 있다.
3. 같은 최종 악성 표현형도 서로 다른 분자경로를 통해 도달할 수 있다.

따라서 암 발생은 직선적인 계단이라기보다 **여러 갈래가 있는 진화 지형**으로 보는 편이 더 정확하다.

표 2-2. 다단계 암발생을 이해하는 세 가지 고전적 모델

모델	핵심 질문	핵심 개념	현재적 의미
Knudson, 1971	왜 유전성 암은 더 일찍·다발성으로 나타나는가	two-hit	종양억제 기능 상실
Nowell, 1976	종양은 왜 점점 이질적이고 공격적으로 되는가	clonal evolution	종양 이질성·치료저항
Fearon & Vogelstein, 1990	전암병변이 어떻게 단계적으로 암으로 진행하는가	multistep tumorigenesis	driver 축적과 단계적 진행

---

6. 암 유전체 — driver와 passenger를 구별해야 한다

Stratton 등은 암을 암세포 유전체에 축적된 DNA 서열 변화의 결과라는 유전체적 틀에서 설명했다.[4] 대규모 염기서열 분석 기술은 한 종양 안에서 얼마나 많은 체세포 변이가 발생하는지를 보여주었지만, "많은 변이"와 "암을 실제로 움직이는 변이"는 같은 뜻이 아니다.

Vogelstein 등의 분석에서 드라이버 유전자는 소수의 빈번한 '산(mountain)'과 훨씬 많은 저빈도 '언덕(hill)' 형태로 분포했다.[6] 이 때문에 한두 개의 가장 흔한 유전자만 조사해서는 암의 전체 분자구조를 설명하기 어렵다.

또한 동일한 유전자가 변했더라도 세포 유형과 주변 신호에 따라 결과가 달라질 수 있다. 암세포의 표현형은 단일 돌연변이의 산물이 아니라 **유전자 조합** + **세포 기원** + **후성유전 상태** + **대사 상태** + **미세환경**이 결합된 결과다.[5,6]

> **우측 용어 박스 | Driver mutation / Passenger mutation**
> Driver는 세포의 증식·생존에 선택 이점을 주어 종양발생에 기여하는 변화다. Passenger는 종양세포에 함께 존재하지만 그 자체가 성장 이점을 주지 않는 변화다.

---

7. 유전체 불안정성이 왜 중요한가

Hanahan과 Weinberg는 **유전체 불안정성(genome instability)**을 암의 여러 특징을 획득하도록 유전적 다양성을 공급하는 핵심 촉진 특성으로 정리했다.[5]

유전체 불안정성이 커지면 새로운 변이가 더 자주 생길 수 있다. 그러나 변이가 많다는 것 자체가 항상 종양에 유리한 것은 아니다. 지나치게 심한 유전체 손상은 세포를 죽일 수도 있다. 암세포에게 유리한 상태는 흔히 “변화를 만들어낼 만큼 불안정하지만 살아남을 수 있을 정도로는 견디는” 범위다.

DNA mismatch repair(MMR) 결함은 이 원리를 보여주는 임상적으로 중요한 예 가운데 하나다. MMR 기능이 떨어진 암은 독특한 유전체 특성을 나타내며, 현재 대장암에서는 진단·분자분류뿐 아니라 면역치료 선택에도 직접 연결되는 중요 지표가 되었다.[16]

그림 2-3. DNA 복구 실패에서 유전체 불안정성으로

DNA 복제 오류
→ 정상 MMR/DDR 작동
→ **오류 교정**

반대로

DNA 복제 오류
→ MMR/DDR 기능 저하
→ **오류 잔존**
→ 추가 돌연변이
→ 새로운 driver 가능성 증가
→ 클론 다양성 증가
→ 선택과 종양진화

> **우측 용어 박스 | Mismatch repair, MMR**
> DNA 복제 과정에서 잘못 짝지어진 염기를 교정하는 복구체계다. MMR 결함은 특정 암에서 높은 돌연변이 부담 및 임상적으로 중요한 분자표현형과 연결된다.

---

8. Oncogene은 가속페달, 종양억제 유전자는 브레이크에 가깝다

암 발생을 자동차에 비유하면 이해가 쉽다.

Oncogene의 활성화는 가속페달이 눌린 상태에 가깝다. 정상적인 성장 신호가 없는데도 증식 경로가 계속 켜질 수 있다. 반대로 **tumor suppressor gene의 기능 상실**은 브레이크가 고장 난 상태와 비슷하다.

하지만 실제 세포는 하나의 가속페달과 하나의 브레이크로 움직이지 않는다. 성장인자 수용체에서 시작된 신호는 RAS–RAF–MEK–ERK, PI3K–AKT–mTOR 같은 여러 경로로 갈라지고 다시 합쳐진다. p53을 비롯한 손상반응 체계는 세포주기 정지, DNA 복구, 세포사멸과 연결된다.[5,6]

따라서 암세포의 핵심 변화는 특정 단백질 하나가 증가했다는 사실보다 **신호망 전체의 입력-처리-출력 관계가 어떻게 바뀌었는가**에 있다.

경로 박스 2-A. 성장신호가 지속될 때의 개념적 흐름

성장인자
→ 수용체
→ RAS / PI3K 계열 신호
→ kinase cascade
→ 전사인자·단백질 합성 조절
→ 세포주기 진입
→ 증식

정상세포에서는 이 과정에 음성 피드백과 성장억제 신호가 작동한다. 암에서는 활성형 driver, 억제인자 소실, 피드백 우회가 결합해 신호가 지속될 수 있다.

---

9. DNA 염기서열이 바뀌지 않아도 세포의 운명은 바뀔 수 있다

암 발생은 유전자 돌연변이만으로 설명되지 않는다. **DNA methylation, histone modification, chromatin accessibility, microRNA**와 같은 후성유전 조절이 유전자 발현을 바꿀 수 있다.[9–11]

근거팩의 후성유전 리뷰는 암에서 비정상적인 promoter hypermethylation, histone acetylation 변화, miRNA dysregulation이 유전자 침묵과 발암 과정에 관여할 수 있음을 정리한다.[9] 또한 SMARCA4 결핍 암에 관한 리뷰는 chromatin remodeling 이상이 유전체 안정성, mismatch repair, chromatin accessibility와 연결될 수 있음을 보여준다.[10]

이 점은 매우 중요하다. 세포의 악성전환은 "DNA 글자 몇 개가 바뀌는 과정"만이 아니다. **어떤 유전자를 읽고, 어떤 유전자를 닫아 두는가**라는 유전체의 사용법 자체도 재편된다.

> **우측 용어 박스 | Epigenetics**
> DNA 염기서열 자체를 바꾸지 않으면서 유전자 발현 상태를 변화시키는 조절을 말한다. DNA methylation, histone modification, chromatin remodeling, 일부 non-coding RNA 조절 등이 포함된다.

---

10. 미토콘드리아와 대사 변화는 암 발생 과정과 서로 영향을 주고받는다

암세포의 대사 변화는 단순히 "미토콘드리아가 망가져서 해당과정만 사용한다"는 식으로 설명하면 부정확하다.

근거팩의 미토콘드리아 리뷰는 암에서 mitochondrial DNA의 점돌연변이와 copy-number 변화, succinate dehydrogenase(SDH), fumarate hydratase(FH), isocitrate

dehydrogenase(IDH) 같은 효소 이상, ROS·Ca^{2+}·oncometabolite 변화가 핵-미토콘드리아 간 신호와 종양 진행에 연결될 수 있다고 정리한다.[8]

특히 미토콘드리아의 변화는 세포질 신호와 핵 유전자 발현에 영향을 줄 수 있다. 이를 **retrograde signaling**이라고 한다.[8]

여기서 중요한 방향성은 양방향이라는 점이다.

oncogene / tumor suppressor 변화 → 대사 재편이 일어날 수 있고, 반대로 **대사산물·ROS·미토콘드리아 신호 → 후성유전·전사 프로그램 변화**가 일어날 수도 있다.[8,11]

따라서 대사는 암의 "결과"만도 아니고 모든 암의 "단일 원인"도 아니다. 종양 진화 과정에 참여하는 상호작용 축 가운데 하나다.

---

11. 산화스트레스는 '많을수록 나쁘다' 또는 '항산화하면 해결된다'로 단순화할 수 없다

ROS와 RNS는 정상 대사와 면역반응에서도 생성된다. 일정 수준의 산화환원 신호는 정상 세포 기능에 필요하다. 그러나 과도한 산화스트레스가 지속되면 DNA 손상과 염증성 신호가 증가해 암 발생에 기여할 수 있다.[14]

Nrf2는 이 양면성을 잘 보여준다. 일시적인 Nrf2 활성은 산화물질과 전자친화성 물질에 대한 방어와 해독 유전자 발현을 촉진해 발암 억제에 기여할 수 있다. 반면 암세포에서 Nrf2가 지속적으로 활성화되면 악성 진행과 치료저항에 유리하게 작용할 수 있다는 보고가 있다.[14]

즉, 암 생물학에서는 "좋은 분자"와 "나쁜 분자"를 고정적으로 나누기보다 **언제, 어디서, 얼마나, 어떤 세포에서 활성화되는가**를 봐야 한다.

---

12. 외부 발암요인은 DNA에 흔적을 남길 수 있다

발암 과정의 시작점은 내부 복제 오류만이 아니다. 화학물질, 담배연기, 자외선, 이온화 방사선, 일부 감염원, 만성 염증 등도 세포에 선택압과 유전적 손상을 줄 수 있다.

근거팩에 포함된 aflatoxin 연구의 장기 자료는 발암물질 노출과 **aflatoxin-N7-guanine DNA adduct** 같은 분자표지의 관계를 보여준다.[15] 이는 환경의 화학적 노출이 DNA 수준의 손상으로 연결될 수 있음을 이해하는 좋은 사례다.

다만 발암물질에 노출되었다고 모든 사람이 암에 걸리는 것은 아니다. 실제 위험은 노출량과 기간뿐 아니라 대사 효소, DNA 복구 능력, 면역 상태, 나이, 다른 환경요인 등이 함께 결정한다.

> **우측 용어 박스 | DNA adduct**
> 반응성이 높은 화학물질 또는 그 대사산물이 DNA 염기에 공유결합해 형성한 부가물이다. 복구되지 않은 일부 DNA adduct는 복제 과정에서 돌연변이의 원인이 될 수 있다.

13. 바이러스도 정상세포의 조절망을 바꿀 수 있다

모든 암이 바이러스 때문에 생기는 것은 아니지만, 일부 암에서는 종양바이러스가 중요한 원인이다.

근거팩의 HPV 리뷰는 **고위험 HPV의 지속 감염**이 여러 조직에서 악성전환을 유도할 수 있다고 정리한다.[13] 중요한 것은 단순 감염 여부만이 아니다. 지속 감염, 숙주 면역반응, 바이러스 유전자 기능, 조직 미세환경이 함께 작용한다.

이 사례는 암의 시작점이 반드시 “우연히 생긴 체세포 돌연변이 하나”일 필요는 없다는 것을 보여준다. 외부 생물학적 요인이 세포의 성장억제·세포사멸·면역조절 체계를 장기간 교란해 악성전환의 선택환경을 만들 수 있다.

14. 나이는 시간을 의미하지만, 시간만을 의미하지는 않는다

암 발생률이 연령과 함께 증가하는 중요한 이유 가운데 하나는 시간이 지나면서 변이와 세포 스트레스가 누적될 기회가 늘어나기 때문이다. 그러나 노화와 암의 관계를 단순히 “오래 살면 돌연변이가 많아진다”로만 설명할 수는 없다.

2024년 노화와 암 리뷰는 두 과정이 유전체 불안정성, 만성염증, 세포 기능 저하 등 여러 기전을 공유하며, 노화 자체의 세포·조직 변화가 암 발생환경에 영향을 줄 수 있음을 정리한다.[7]

흥미롭게도 매우 고령에서는 일부 암의 발생률이 단순 선형으로 계속 증가하지 않는 현상도 관찰된다.[7] 이는 암 발생이 단지 시간에 비례해 기계적으로 증가하는 과정이 아니라, 조직 환경과 세포 경쟁, 면역, 노화 상태가 복합적으로 작용한다는 뜻이다.

15. 종양미세환경은 악성전환의 ’배경’이 아니라 선택환경이다

암세포는 혼자 존재하지 않는다. 주변에는 fibroblast, 혈관세포, 면역세포, 세포외기질, 다양한 cytokine과 대사산물이 존재한다.[5,10]

초기 비정상세포가 생겼더라도 주변 환경이 성장을 억제하면 확장되지 못할 수 있다. 반대로 만성염증, 저산소, 면역억제, 성장인자 공급, 기질 재편이 지속되면 특정 하위클론이 살아남고 확장하기 쉬워질 수 있다.

따라서 종양미세환경은 암이 만들어진 뒤 따라오는 단순한 결과가 아니다. **어떤 세포가 살아남을지를 결정하는 선택환경**이 될 수 있다.

이 관점은 Nowell의 클론 진화 개념과 자연스럽게 연결된다. 종양세포의 유전적 다양성이 '후보'를 만들고, 미세환경과 치료가 그중 어떤 하위클론을 선택할지를 결정한다.[2,10,11]

---

16. 정상세포에서 암세포로 — 핵심 흐름을 하나로 연결하면

정상세포의 악성전환을 한 문장으로 정리하면 다음과 같다.

세포에 변화가 생기고, 그 변화가 제거되지 않은 채 살아남으며, 성장·생존에 유리한 세포가 선택되고, 추가적인 유전·후성유전·대사·미세환경 적응이 축적되어 조직의 통제를 벗어나는 세포 집단으로 진화하는 과정이다.

이를 단계별로 다시 정리하면 다음과 같다.

1. **손상과 변이의 발생**
   복제 오류, 대사성 스트레스, 발암물질, 방사선, 감염, 염증 등으로 DNA와 세포조절망에 변화가 생긴다.
2. **복구 또는 제거 장벽의 실패**
   DNA 복구, 세포주기 정지, apoptosis, senescence 등의 장벽을 일부 세포가 통과한다.
3. **driver 변화 획득**
   증식·생존에 선택 이점을 주는 변화가 생긴다.[6]
4. **클론 확장**
   선택 이점을 얻은 세포가 주변 정상세포보다 더 많이 증식한다.[2]
5. **추가 다양성 생성**
   유전체 불안정성, 후성유전 재편, 대사 적응으로 하위클론이 다양해진다.[5,8–11]
6. **선택과 적응**
   저산소, 면역, 영양 경쟁, 치료 등 선택압 아래 적합한 클론이 살아남는다.[2,10]
7. **악성 표현형의 획득**
   지속 증식, 성장억제 회피, 세포사멸 저항, 면역 회피, 혈관형성, 침윤·전이와 같은 기능이 단계적으로 획득된다.[5]

---

17. 이 장에서 반드시 기억해야 할 것

첫째, **암은 하나의 돌연변이로 갑자기 완성되는 질환이 아니다.**

둘째, 유전적 변화는 중요하지만 **후성유전, 대사, 면역, 미세환경**이 함께 작용한다.

셋째, 종양은 고정된 덩어리가 아니라 **계속 진화하는 세포 집단**이다.

넷째, 많은 돌연변이 중 실제 선택 이점을 주는 driver 변화는 일부이며, 전형적인 종양에는 여러 driver가 조합되어 존재한다.[6]

다섯째, 같은 암종이라도 환자마다 driver 조합과 하위클론의 구성이 다를 수 있다.

여섯째, 치료저항은 치료 후 새롭게 생기기만 하는 것이 아니다. 치료 전 이미 존재하던 소수의 저항성 하위클론이 선택되어 확장될 수도 있다.[2]

일곱째, "암세포는 무엇을 먹는가"를 논하기 전에 먼저 **어떻게 유전적 선택과 신호망 재편을 통해 암세포가 만들어졌는가**를 이해해야 한다. 이것이 이후 대사, 케톤, 식이와 암의 관계를 과장 없이 해석하기 위한 출발점이다.

제2장 핵심 요약

- 정상세포는 DNA 복구, 세포주기 점검점, 세포사멸, 세포노화 등 여러 안전장치로 악성전환을 억제한다.
- Knudson의 two-hit 모델은 종양억제 기능 상실의 고전적 틀을 제시했다.[1]
- Nowell의 clonal evolution 모델은 종양을 선택과 진화가 계속되는 이질적 세포 집단으로 설명했다.[2]
- Fearon–Vogelstein 모델은 암이 여러 유전적 단계를 거쳐 진행될 수 있음을 보여주었다.[3]
- 암 유전체에는 많은 passenger 변화와 소수의 핵심 driver 변화가 공존한다.[6]
- Vogelstein 등의 정리에서는 약 140개의 driver 유전자와 전형적 종양당 2~8개의 driver 유전자 돌연변이가 제시되었다.[6]
- 유전체 불안정성은 새로운 변이를 만들어 종양 진화의 재료를 제공한다.[5]
- 후성유전·chromatin remodeling 이상도 유전자 발현 프로그램을 바꿔 악성전환에 참여할 수 있다.[9,10]
- 미토콘드리아·대사 변화는 oncogene/tumor suppressor 변화와 상호작용하며 종양 진화에 참여한다.[8,10]
- 미세환경과 치료는 종양세포에 선택압을 가해 특정 하위클론의 생존과 확장을 결정할 수 있다.[2,10,11]

제2장 그림·표 편집 메타데이터

그림 2-1

제목: 정상세포에서 암세포로 가는 다단계 전환
형식: 본서 재구성 개념도

핵심 요소: DNA 손상 → 복구 실패 → driver 획득 → 클론 확장 → 추가 변이 → 악성전환
주요 근거: [1–6]

그림 2-2

제목: 클론 진화와 치료 선택압
형식: 계통수/분지형 도식
핵심 요소: 원발클론 → 다수 하위클론 → 치료 → 민감클론 감소 / 저항클론 확장
주요 근거: [2]

그림 2-3

제목: DNA 복구 실패와 유전체 불안정성
형식: 셀 시그널링·DNA repair 흐름도
핵심 요소: replication error → DDR/MMR → repair 또는 mutation accumulation
주요 근거: [5,16]

표 2-1

제목: 정상세포가 악성전환을 막는 주요 안전장치
형식: 3열 비교표
주요 근거: [5,6]

표 2-2

제목: 다단계 암발생을 이해하는 세 가지 고전적 모델
형식: 4열 비교표
주요 근거: [1–3]

참고문헌

1. Knudson, A. G., Jr. (1971). Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 68(4), 820–823. https://doi.org/10.1073/pnas.68.4.820
2. Nowell, P. C. (1976). The clonal evolution of tumor cell populations. Science, 194(4260), 23–28. https://doi.org/10.1126/science.959840
3. Fearon, E. R., & Vogelstein, B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell, 61(5), 759–767. https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90186-i
4. Stratton, M. R., Campbell, P. J., & Futreal, P. A. (2009). The cancer genome. Nature, 458(7239), 719–724. https://doi.org/10.1038/nature07943

5. Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell, 144(5), 646–674. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013
6. Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V. E., Zhou, S., Diaz, L. A., Jr., & Kinzler, K. W. (2013). Cancer Genome Landscapes. Science, 339(6127), 1546–1558. https://doi.org/10.1126/science.1235122
7. Montégut, L., López-Otín, C., & Kroemer, G. (2024). Aging and cancer. Molecular Cancer, 23(1), 106. https://doi.org/10.1186/s12943-024-02020-z
8. Hsu, C. C., Tseng, L. M., & Lee, H. C. (2016). Role of mitochondrial dysfunction in cancer progression. Experimental Biology and Medicine, 241(12), 1281–1295. https://doi.org/10.1177/1535370216641787
9. Shoaib, S., Ansari, M. A., Ghazwani, M., et al. (2023). Prospective epigenetic actions of organo-sulfur compounds against cancer: Perspectives and molecular mechanisms. Cancers, 15(3), 697. https://doi.org/10.3390/cancers15030697
10. Liu, Y., Liu, Z. H., Zhang, Q., Bai, Y. M., Guo, X. B., Ji, H. C., & Zhang, H. M. (2025). Tumor-agnostic therapy: A potential therapeutic approach for SMARCA4-deficient malignancies. Therapeutic Advances in Medical Oncology, 17, 17588359251399031. https://doi.org/10.1177/17588359251399031
11. Wang, X., Luo, X., Xiao, R., et al. (2026). Targeting metabolic-epigenetic-immune axis in cancer: Molecular mechanisms and therapeutic implications. Signal Transduction and Targeted Therapy, 11(1), 28. https://doi.org/10.1038/s41392-025-02334-4
12. Thakur, B. K., Choudhury, S. R., Turpin, W., & Martin, A. (2026). Gut microbiota and diet in colorectal cancer: Converging determinants of carcinogenesis. Gut Microbes, 18(1), 2664684. https://doi.org/10.1080/19490976.2026.2664684
13. Plačková, K., & Fialová, A. (2026). The immune microenvironment of HPV-associated cancers: From viral oncogenesis to immunotherapy response. Frontiers in Immunology, 17, 1813400. https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1813400
14. Pouremamali, F., Pouremamali, A., Dadashpour, M., Soozangar, N., & Jeddi, F. (2022). An update of Nrf2 activators and inhibitors in cancer prevention/promotion. Cell Communication and Signaling, 20(1), 100. https://doi.org/10.1186/s12964-022-00906-3
15. Chen, J. G., Zhu, Y. R., Qian, G. S., Wang, J. B., Lu, J. H., Kensler, T. W., Jacobson, L. P., Muñoz, A., & Groopman, J. D. (2025). Fifty years of aflatoxin research in Qidong, China: A celebration of team science to improve public health. Toxins, 17(2), 79. https://doi.org/10.3390/toxins17020079
16. Bastin, D. J., Djedovic, V., Hyde, A., Goodwin, R. A., Asmis, T. R., & Vickers, M. M. (2026). Current status of the diagnosis and treatment of mismatch repair deficient

colorectal cancer. Biomedicines, 14(5), 1032. https://doi.org/10.3390/biomedicines14051032

편집·검증 메모

- **v01 초안:** 현재 근거팩에 실제 수록된 논문을 중심으로 작성.
- Knudson 1971, Nowell 1976, Fearon & Vogelstein 1990, Stratton 2009, Hanahan & Weinberg 2011, Vogelstein 2013을 제2장의 중심 기초문헌으로 사용.
- Fearon–Vogelstein 원논문의 초록이 근거팩에 수록되지 않아, 구체적 APC→KRAS→TP53 순서는 근거팩의 2026년 대장암 발암 리뷰에서 확인되는 범위로 서술.
- Kd, Ki, IC50, EC50 등 결합·약력학 수치는 제2장의 핵심 질문과 직접 관련되는 원문 정량값이 근거팩에서 확인되지 않아 억지로 삽입하지 않음.
- 케톤식·식이중재 논문은 제2장의 주제를 흐리지 않도록 핵심 본문 근거에서 제외하고, 이후 대사·식이 파트에서 사용.
- 최종 교정 단계에서 각 그림은 본서용으로 새로 그려 저작권 문제를 피하고, 그림 아래에 “본서 재구성”과 근거문헌을 표기.

제3장 유전자 변이와 암

— 암 유전체에 남은 변화의 종류, 원인, 선택 그리고 임상적 의미

원고 v02 · 제6장 v02와 동일한 문단·논문설명 보강 기준 적용

암세포의 DNA를 읽어 보면 정상세포와 다른 수많은 변화가 발견된다. 그러나 **변이가 많다는 사실과 그 변이가 암을 실제로 움직인다는 사실은 서로 다르다.** 어떤 변화는 암세포의 성장과 생존에 직접 이점을 주는 driver이고, 어떤 변화는 암이 자라는 동안 함께 축적된 passenger다.[1,2] 유전자 변이를 제대로 이해하려면 세 가지 질문을 분리해야 한다. 첫째, **무엇이 변했는가.** 한 개의 염기가 바뀌었는지, 짧은 DNA가 삽입·결실되었는지, 유전자 사본 수가 늘거나 줄었는지, 염색체 구조가 크게 재배열되었는지를 본다.

둘째, **왜 변했는가.** 자연적인 복제 오류, 노화와 관련된 내인성 과정, 자외선·담배와 같은 외인성 노출, APOBEC 활성, DNA 복구 결함처럼 서로 다른 과정이 서로 다른 흔적을 남길 수 있다.[3,6] 셋째, **그 변화가 세포에게 어떤 의미를 주는가.** 증식, 생존, DNA 복구, 세포운명, 대사, 면역회피와 같은 기능을 바꾸어 선택 이점을 주는지 평가해야 한다.[2,4] 이 세 질문을 섞으면 "돌연변이가 있으니 그 유전자가 암의 원인이다"라는 단순화에 빠지기 쉽다. 암 유전체학의 핵심은 변이의 존재를 발견하는 데서 끝나지 않는다. **변이의 기능, 발생과정, 시간순서, 선택효과와 임상적 의미를 함께 해석하는 것**이다.

1. 유전자 변이는 한 종류가 아니다

'유전자 변이'라는 말은 실제로 매우 넓은 범위를 포함한다. 암 유전체에서는 한 염기의 치환부터 수백만 염기 규모의 구조 재배열까지 다양한 변화가 발견될 수 있다.[1,5] 가장 작은 수준에는 **single-base substitution, 단일염기 치환**이 있다. 한 염기가 다른 염기로 바뀌는 변화다. 단백질을 만드는 영역에서 일어나면 아미노산을 바꾸는 missense 변화, 종결신호를 만드는 nonsense 변화 등이 될 수 있다. 그 다음에는 **small insertion/deletion, 짧은 삽입·결실(indel)**이 있다. 염기가 들어가거나 빠지는 변화다. 단백질 코딩 영역에서 염기 수가 세 개의 배수가 아니면 읽는 틀이 달라지는 frameshift를 만들 수 있다.

더 큰 규모에는 **copy-number alteration**이 있다. 특정 유전자나 염색체 영역의 사본 수가 늘어나는 amplification 또는 줄어드는 deletion이 여기에 포함된다. 그리고 염색체 일부가 끊어지고 다른 위치에 다시 연결되는 **structural variant**가 있다. 이러한 재배열은 유전자 융합, 조절영역의 재배치, 유전자 손실 또는 비정상적 활성화를 만들 수 있다.[5]

표 3-1. 암 유전체에서 관찰되는 주요 변이 유형

변이 유형	변화의 규모	가능한 기능적 결과	해석할 때 주의할 점
단일염기 치환(SBS)	1 염기	missense, nonsense, 조절영역 변화	같은 치환도 위치와 유전자에 따라 의미가 다름
짧은 삽입·결실(indel)	수 염기~짧은 구간	frameshift, 단백질 기능 변화	반복서열·복구결함과 연관될 수 있음
사본수 변화(CNA)	유전자~염색체 구간	oncogene 증폭, tumor suppressor 소실	사본수 변화가 실제 발현 변화로 이어지는지 확인 필요
구조변이(SV)	큰 DNA 구간	fusion, inversion, translocation, 대규모 결실	WES만으로는 일부 복잡한 구조변이를 놓칠 수 있음
비암호화 변이	promoter·enhancer 등	유전자 발현 조절 변화	단백질 코딩변이보다 기능 판정이 어려울 수 있음
대규모 염색체 재배열	염색체 수준	여러 유전자의 동시 변화	한 번의 사건이 많은 변이를 만들 수 있음

> **우측 용어 박스 | Variant와 Mutation**
> 임상유전학에서는 'variant'가 더 중립적인 표현이다. 모든 유전적 변화가 질병을 일으키는 것은 아니기 때문이다. 암 연구에서는 somatic mutation이라는 용어가 여전히 널리 사용되지만, 기능적 의미는 별도로 검증해야 한다.

2. 체세포 변이와 생식세포 변이를 구분해야 한다

암에서 가장 먼저 구분해야 하는 것은 **somatic variation, 체세포 변이**와 **germline variation, 생식세포 변이**다. 체세포 변이는 수정 이후 특정 세포 계통에서 생긴 변화다. 종양 조직에서 발견되지만 정상 혈액이나 정상 조직에서는 발견되지 않을 수 있다. 암세포가 분열하고 진화하는 과정에서 새롭게 생기는 대부분의 변화가 여기에 속한다.[1,3,5]

생식세포 변이는 난자나 정자를 통해 전달될 수 있는 변화다. 몸의 여러 정상세포에도 존재할 수 있으며, 일부는 특정 암에 대한 유전적 감수성을 높일 수 있다. BRCA1과 BRCA2는 대표적 사례다. 이 유전자들은 DNA 이중가닥 손상의 homologous recombination 복구와 유전체 안정성 유지에 중요한 역할을 하며, 병적 germline 변이는 유방암·난소암 등 일부 암의 위험 증가와 연결된다.[9]

그러나 **유전성 암과 유전자 변이가 있는 암은 같은 말이 아니다.** 종양에서 BRCA 관련 변화가 발견되었다고 해서 반드시 부모에게서 물려받은 것은 아니다. 반대로 germline 변이가 있다고 해서 반드시 암이 발생하는 것도 아니다. PCAWG 분석은 common·rare germline variant가 체세포 점돌연변이, 구조변이, somatic retrotransposition의 패턴과도 연관될 수 있음을 보여주었다.[5]

이는 '유전된 배경'과 '후천적으로 종양에서 생기는 변화'가 서로 독립적이지 않을 수 있음을 뜻한다.

> **우측 용어 박스 | Germline / Somatic**
> Germline은 생식세포 계열을 통해 유전될 수 있는 변이를, somatic은 수정 후 몸의 특정 세포에서 새로 생긴 변이를 뜻한다. 종양검사에서 변이를 발견했을 때 두 범주를 구분하는 것은 환자 본인의 치료뿐 아니라 가족의 유전상담에도 중요할 수 있다.

---

3. 모든 변이가 암을 움직이는 것은 아니다

논문을 조금 더 깊게 읽으면 — Driver는 '개수'보다 '회로를 바꾸는 힘'이 중요하다

Vogelstein 등의 2013년 정리는 암 유전체에 수많은 passenger가 존재하더라도 실제 선택 이점을 제공하는 driver의 수는 상대적으로 적을 수 있다는 점을 강조했다.[2] 당시 알려진 약 140개의 driver gene은 12개의 주요 signaling pathway로 묶였고, 다시 cell fate, cell survival, genome maintenance라는 세 핵심 과정으로 수렴했다. 이 구조를 이해하면 한 종양에 driver가 몇 개뿐이어도 왜 세포 전체의 행동이 크게 달라질 수 있는지 설명된다. 예를 들어 성장신호를 지속적으로 켜는 변화 하나와 DNA 손상 checkpoint를 약화시키는 변화 하나가 함께 존재하면, 세포는 더 자주 분열할 뿐 아니라 손상된 상태에서도 살아남아 다음 변이를 축적할 기회를 얻는다.

따라서 driver는 단순히 "암에서 자주 발견되는 변이"가 아니다. 특정 변이가 단백질 기능을 바꾸고, 그 결과 세포의 적합도(fitness)를 높여 클론이 확장되는지까지 연결해야 한다.[2,4] 반대로 통계적으로 드문 변이라도 구조적으로 중요한 단백질 부위를 바꾸거나, 같은 pathway의 다른 driver와 기능적으로 중복된다면 생물학적으로 중요할 수 있다. 이 때문에 현대 암 유전체학은 빈도, 단백질 구조, 진화적 보존성, pathway 위치, 기능실험을 함께 사용해 driver 가능성을 평가한다.[4]

암세포에는 수많은 변이가 존재할 수 있다. 하지만 그중 일부만이 세포의 성장과 생존에 선택 이점을 준다. 이러한 변화를 **driver mutation**이라고 한다. 반대로 암세포의 역사 속에서 함께 축적되었지만 선택 이점을 주지 않는 변화는 **passenger mutation**이라고 부른다.[2]

Vogelstein 등은 2013년 당시의 암 유전체 자료를 바탕으로, 유전자 내부 변이로 암 발생을 촉진할 수 있는 driver gene이 약 **140개** 알려져 있다고 정리했다. 또한 전형적인 종양에는 대략 **2~8개의 driver gene mutation**이 존재하고, 나머지 많은 변이는 passenger일 수 있다고 설명했다.[2] 이 driver 유전자들은 무작위로 흩어져 있는 것이 아니라 여러 신호망에 모인다. 해당 연구에서는 이들을 **12개 주요 signaling pathway**로 분류했고, 궁극적으로 **cell fate, cell survival, genome maintenance**라는 세 핵심 세포과정에 수렴한다고 설명했다.[2] 따라서 암을 이해할 때 중요한 것은 단순한 돌연변이 개수가 아니다. **어떤 기능적 네트워크가 깨졌는가**가 더 중요하다.

그림 3-1. Passenger의 바다에서 Driver를 찾는 과정



본서 재구성. Driver 판정은 단순 빈도만으로 하지 않으며, 통계·구조·기능·실험 근거를 함께 평가한다.[2,4]

4. '자주 변하는 유전자'와 '드물지만 중요한 유전자'

암 유전체를 지형에 비유하면 일부 유전자는 많은 환자에서 반복적으로 변하는 높은 **산(mountain)**처럼 보이고, 훨씬 많은 유전자는 낮은 빈도로 변하는 **언덕(hill)**처럼 보인다.[2] 이 개념은 중요한 사실을 보여준다. 첫째, 암종마다 반복적으로 발견되는 대표적 driver가 있다.
둘째, 빈도가 낮다고 해서 반드시 중요하지 않은 것은 아니다.
셋째, 같은 조직학적 암이라도 환자마다 driver 조합이 다를 수 있다.
넷째, 드문 변이를 해석하려면 큰 규모의 데이터와 기능검증이 필요하다.

Bailey 등은 2018년 **TCGA 33개 프로젝트의 9,423개 종양 exome**을 대상으로 **26개 계산도구**를 통합해 driver를 분석했다.[4] 이 연구는 **299개 driver gene**을 제시했고, 서열과 단백질 구조 분석을 통해 **3,400개가 넘는 putative missense driver mutation**을 찾았다. 예측된 변이의 실험 검증에서는 **60~85%**가 driver일 가능성이 있는 것으로 확인되었다.[4] 이 수치가 2013년의 약 140개와 다른 이유는 "이전 연구가 틀렸기 때문"이 아니다. 데이터 규모가 커지고 분석법이 확장되면서 driver 후보의 범위가 넓어진 것이다. Driver gene의 숫자는 고정된 자연상수가 아니라 **데이터, 정의, 분석 방법과 검증 수준에 따라 갱신되는 지식**이다.

5. 변이는 '원인 과정의 지문'을 남긴다

논문을 조금 더 깊게 읽으면 — 한 종양 안에는 여러 돌연변이 과정의 흔적이 겹쳐 있다

Alexandrov 등의 2013년 연구가 중요한 이유는 4,938,362개의 변이를 단순히 합산한 것이 아니라, 7,042개 암에서 반복되는 염기치환 패턴을 분해해 서로 다른 mutational process의 흔적을 추정했다는 데 있다.[3] 같은 종양에서도 한 가지 과정만 작동하는 것이 아니라 노화와 연관된 내인성 과정, APOBEC 활성, 외부 발암노출, DNA repair defect 등이 시간에 따라 서로 다른 비율로 기여할 수 있다. 즉 하나의 암 유전체는 한 장의 사진이 아니라 여러 시기에 기록된 흔적이 겹쳐진 역사책에 가깝다.

여기서 'signature가 있다'와 '원인이 확정되었다'는 표현을 반드시 구분해야 한다. 어떤 signature는 특정 노출이나 DNA maintenance defect와 강하게 연결되지만, 2013년 연구에서

도 원인이 불명확한 패턴이 많았고 2020년 대규모 분석에서도 이러한 불확실성은 남아 있었다.[3,6] 따라서 mutational signature는 개인의 과거 노출을 완벽하게 복원하는 거짓말탐지기가 아니라, 유전체에 남은 통계적 패턴으로부터 가능한 손상·복구 과정을 추론하는 도구다.

암 유전체는 결과만 기록한 목록이 아니다. 어떤 과정이 DNA를 손상시키고 복구했는지에 대한 흔적도 남긴다. 이것이 **mutational signature, 돌연변이 서명**의 개념이다.[3,6] 2013년 Alexandrov 등은 **7,042개 암에서 4,938,362개의 체세포 변이**를 분석해 **20개가 넘는 서로 다른 돌연변이 서명**을 추출했다.[3] 일부 서명은 여러 암종에서 나타났다. 대표적으로 APOBEC cytidine deaminase 계열과 관련된 서명이 관찰되었다. 다른 서명은 특정 암 종류에 더 제한적으로 나타났다. 일부는 **진단 시 연령**, **알려진 돌연변이 유발 노출**, **DNA 유지·복구 결함**과 연결되었지만, 당시에도 원인을 알 수 없는 서명이 많았다.[3]

또한 작은 유전체 영역에 과도한 변이가 몰려 있는 **kataegis**라는 현상도 여러 암종에서 관찰되었다.[3] 이 관점은 중요한 전환을 만들었다. 예전에는 "어느 유전자가 변했는가"가 중심 질문이었다면, 돌연변이 서명 분석은 **"어떤 생물학적 과정이 이 변이들을 만들었는가"**를 묻게 한다.

---

6. 2020년에는 돌연변이 서명 지도가 더 세밀해졌다

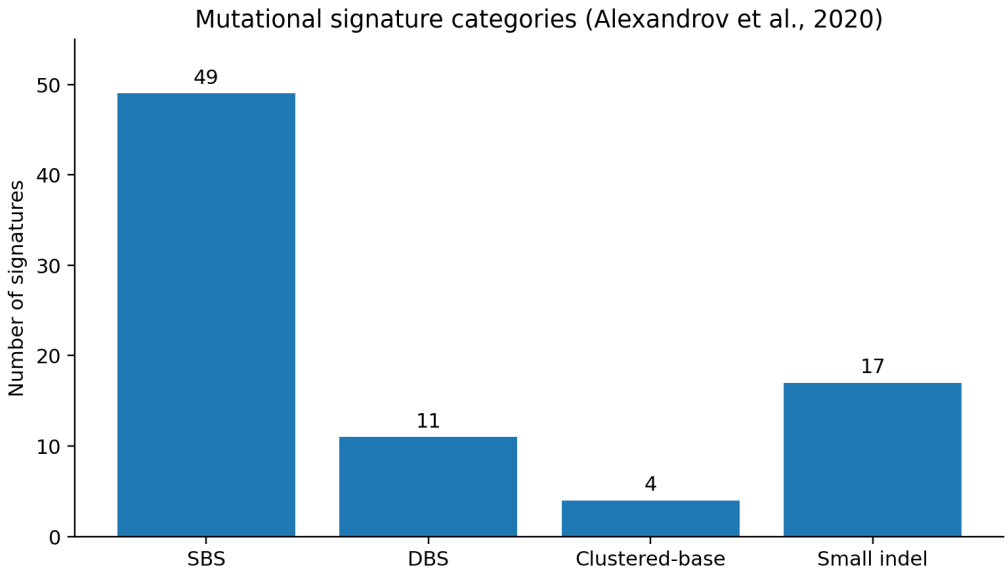
2013년에서 2020년으로 — 데이터가 커지자 '하나의 서명'이 여러 구성요소로 갈라졌다

2020년 분석은 4,645개의 whole genome과 19,184개의 exome에서 총 84,729,690개의 체세포 변이를 다루었다.[6] 데이터 규모가 커지면서 이전에는 하나로 보이던 패턴을 더 세분할 수 있었고, single-base substitution뿐 아니라 doublet-base substitution, clustered base substitution, small indel까지 서로 다른 변이 유형을 별도의 signature 체계로 다룰 수 있게 되었다. 이는 암 유전체에서 손상의 결과를 더 정밀하게 읽을 수 있게 되었다는 뜻이지만, 동시에 분석모델과 표본구성에 따라 signature의 분해 정도가 달라질 수 있음을 의미한다.

특히 49개의 SBS, 11개의 DBS, 4개의 clustered-base, 17개의 indel signature라는 숫자는 '암을 일으키는 원인이 정확히 그만큼 존재한다'는 뜻이 아니다.[6] 하나의 생물학적 과정이 여러 종류의 변이를 남길 수도 있고, 하나의 관찰된 패턴에 여러 과정이 기여할 수도 있다. 따라서 이 숫자는 원인의 개수가 아니라 대규모 데이터에서 통계적으로 분해된 변이패턴의 수로 읽어야 한다.

PCAWG 시대에는 훨씬 큰 데이터가 분석되었다. Alexandrov 등은 2020년 **4,645개 whole-genome sequence와 19,184개 exome sequence**에서 총 **84,729,690개의 체세포 변이**를 분석했다.[6] 그 결과 다음과 같은 서명 범주가 보고되었다.

- single-base-substitution signature: **49개**
- doublet-base-substitution signature: **11개**
- clustered-base-substitution signature: **4개**
- small insertion-and-deletion signature: **17개**[6]



그래프 3-1. 2020년 PCAWG 기반 분석에서 보고된 돌연변이 서명 범주별 수. 수치는 Alexandrov et al., 2020의 근거팩 초록을 이용해 본서에서 재구성했다.

이 연구는 더 큰 데이터 덕분에 새로운 서명을 발견하고, 서로 겹쳐 보이던 서명을 분리하며, DNA 손상·복구·복제 기전과 관련될 가능성이 있는 구성요소로 세분화할 수 있었다.[6] 그러나 여기에도 중요한 한계가 있다. **서명이 발견되었다고 해서 그 원인이 모두 밝혀진 것은 아니다.** 2020년 분석에서도 많은 서명의 원인은 알려지지 않은 상태였다.[6]

> **우측 용어 박스 | Mutational signature**
> 암 유전체에 축적된 변이의 종류와 주변 염기문맥을 분석해, 변이를 만들어낸 생물학적 과정을 추정하는 패턴이다. 특정 서명은 외부 노출이나 DNA 복구 결함과 연관될 수 있지만, 모든 서명의 원인이 확정된 것은 아니다.

---

7. 유전자 한 글자보다 더 큰 사건 — 구조변이

암 유전체 변화는 점돌연변이만으로 이루어지지 않는다. PCAWG는 **2,658개의 암 whole genome과 대응 정상조직을 38개 종양 유형에서 분석**했다.[5] 전장유전체 분석은 단백질 코딩영역뿐 아니라 비암호화영역과 구조변이까지 넓게 볼 수 있다는 장점이 있다. 이 연구에서 coding과 non-coding 요소를 합쳐 암 유전체에는 평균적으로 **4~5개의 driver mutation**이 확인되었다. 그러나 약 **5%의 암에서는 driver가 확인되지 않았다.** 연구진은 이를 아직 driver discovery가 완성되지 않았다는 신호로 해석했다.[5] 즉, “유전체 검사를 했는데 알려진 driver가 없다”는 것은 “그 암에는 유전적 원인이 없다”는 뜻이 아니다. 현재의 기술과 지식으로 찾지 못했을 가능성이 남아 있다.

8. Chromothripsis — 여러 변화가 한 번의 재앙적 사건에서 생길 수 있다

왜 Chromothripsis가 암 진화의 개념을 바꾸었는가

점돌연변이가 하나씩 쌓이는 모델만으로 암을 설명하면 종양진화는 항상 천천히 진행될 것처럼 보인다. 그러나 PCAWG는 일부 종양에서 다수의 structural variant가 제한된 유전체 영역에 한꺼번에 집중되는 chromothripsis가 비교적 이른 시기에 발생할 수 있음을 보여주었다.[5] 이런 사건은 하나의 염색체 조각을 여러 번 끊고 다시 연결하면서 copy-number change, gene disruption, oncogene amplification 같은 여러 결과를 동시에 만들 수 있다. 세포 입장에서는 수년 동안 하나씩 얻어야 할 변화의 일부를 한 번의 위기에서 획득할 가능성이 생기는 셈이다.

그렇다고 모든 암이 chromothripsis로 시작하는 것은 아니다. 핵심은 암의 진화속도가 일정하지 않다는 점이다. 오랜 기간 비교적 안정된 클론이 유지되다가 특정 구조적 위기 뒤에 급격히 새로운 유전체 구성이 나타날 수 있고, 이후 그중 생존에 유리한 클론이 선택될 수 있다. 제5장에서 다룰 telomere crisis와 breakage-fusion-bridge cycle도 이러한 급격한 genome instability와 연결되는 중요한 생물학적 맥락이다.[5]

고전적인 암 발생 그림은 변이가 하나씩 천천히 쌓이는 과정으로 묘사된다. 그러나 실제 암 유전체에서는 때로 **한 번의 큰 구조적 사건이 많은 변화를 동시에 만들 수 있다. Chromothripsis**는 한 염색체 또는 제한된 유전체 영역에서 많은 구조변이가 군집해 나타나는 현상이다.[5] PCAWG 분석은 chromothripsis가 종양진화에서 자주 **이른 시기의 사건**이 될 수 있음을 보고했다. 예를 들어 acral melanoma에서는 이러한 구조적 사건이 많은 체세포 점돌연변이보다 먼저 일어나 여러 cancer-associated gene을 동시에 영향을 줄 수 있었다.[5] 이 발견은 암의 진화가 항상 일정한 속도로 진행되는 것은 아니라는 점을 보여준다.

그림 3-2. 암 유전체 변화는 '점진적 축적'과 '급격한 재배열'이 함께 존재할 수 있다



본서 재구성. PCAWG는 chromothripsis가 일부 종양에서 종양진화의 이른 사건이 될 수 있음을 보고했다.[5]

9. 변이의 위치보다 '신호경로의 결과'가 더 중요할 때가 있다

서로 다른 유전자 변이가 같은 신호경로를 활성화할 수 있다. 예를 들어 성장인자 수용체와 관련된 이상은 RAS–RAF–MEK–ERK 또는 PI3K–AKT–mTOR 경로를 지속적으로 켤 수 있다. 반대로 TP53과 같은 종양억제 기능의 손실은 DNA 손상에 대한 세포주기 정지와 세포사멸 장벽을 약화시킬 수 있다.[2,8] 2026년 NSCLC 분자병리 리뷰에서는 EGFR 활성 변이가 MAPK와 PI3K–AKT 경로의 지속적 신호를 유도하고, KRAS 변이는 하위 신호를 지속적으로 활성화하며, ALK·ROS1·RET·NTRK 등의 rearrangement가 oncogenic fusion protein을 만들 수 있다고 정리했다.[8] 이 때문에 암 유전체 분석은 "변이 목록"만 읽어서는 부족하다. **유전자 변화 → 단백질 기능 변화 → signaling pathway 변화 → 전사·대사 변화 → 세포 표현형** 이라는 연결고리를 해석해야 한다.

경로 박스 3-A. 대표적인 유전자 변화의 신호망 해석

EGFR 활성 변화 → RAS–RAF–MEK–ERK ↑ / PI3K–AKT ↑ → 증식·생존 신호 증가 **KRAS 활성 변화** → 지속적 downstream signaling → 성장신호가 외부 자극과 덜 연결됨 **TP53 기능 상실** → DNA 손상 반응·세포주기 정지·apoptosis 조절 약화 → 손상세포의 생존 가능성 증가 이 경로는 개념을 설명하기 위한 단순화다. 실제 암에서는 여러 경로와 feedback, co-mutation이 동시에 작동한다.

10. DNA 복구 유전자의 변이는 '변이를 더 만드는 변이'가 될 수 있다

어떤 유전자 변이는 특정 성장신호를 직접 켠다. 반면 다른 변이는 **유전체를 안정적으로 유지하는 능력 자체를 떨어뜨린다.** BRCA1과 BRCA2는 homologous recombination을 통한 DNA 이중가닥 손상 복구에 핵심적인 종양억제 유전자다.[9] 이 기능이 손상되면 특정 DNA 손상을 정확하게 복구하는 능력이 떨어지고 유전체 불안정성이 증가할 수 있다. 이러한 유형의 변화는 단순히 "한 개의 성장유전자가 켜지는 것"과 다르다. 새로운 변이가 생겨날 가능성과 유전체의 구조적 불안정을 키워 **종양진화의 재료를 늘릴 수 있다.** 이 때문에 DNA repair defect는 원인기전이면서 동시에 치료의 취약점이 되기도 한다. 그러나 이 장에서는 치료법 자체보다, **유전체 유지 체계가 손상되면 암세포의 변이환경이 어떻게 달라지는가**에 초점을 둔다.

---

11. 미토콘드리아 DNA도 암 유전체의 일부다

유전자 변이를 핵 DNA에만 한정하면 암의 전체 유전적 변화를 놓칠 수 있다. 미토콘드리아 관련 리뷰는 여러 암에서 mitochondrial DNA의 **point mutation과 copy-number change**가 관찰되며, SDH, FH, IDH와 같은 대사효소 유전자 이상도 암의 생물학과 연결될 수 있다고 정리했다.[7] 이러한 변화는 ROS, Ca^{2+}, oncometabolite, 핵 유전자 발현과 연결되는 retrograde signaling을 통해 세포상태에 영향을 줄 수 있다.[7] 중요한 점은 "미토콘드리아 이상이 모든 암의 원인"이라고 단순화하지 않는 것이다. 암세포에서는 핵유전체 변화와 미토콘드리아 변화, 신호전달과 대사가 서로 영향을 주고받는다.

---

12. 암 유전체의 숫자는 검사방법에 따라 달라진다

같은 종양이라도 어떤 검사법을 사용하느냐에 따라 보이는 정보가 다르다. **WES, whole-exome sequencing**은 주로 단백질을 만드는 exome 영역의 변이를 분석한다. 암 driver의 상당수가 coding region에 존재하기 때문에 효율적인 방법이지만, 비암호화영역과 복잡한 구조변이의 일부는 충분히 보지 못할 수 있다.

WGS, whole-genome sequencing은 coding과 non-coding을 포함한 전체 유전체를 분석하므로 구조변이와 복잡한 유전체 사건을 더 넓게 볼 수 있다.[5,10] **RNA-Seq**는 DNA 자체가 아니라 실제 전사된 RNA를 읽는다. 유전자 발현, splice variant, fusion transcript 등을 파악하는 데 도움이 된다.[10]

표 3-2. 주요 분자검사와 보이는 정보

검사	주로 보는 대상	강점	대표적 한계
Targeted panel	선택된 암 관련 유전자	임상적으로 중요한 유전자를 빠르게 분석	패널 밖의 변화는 보지 못함

검사	주로 보는 대상	강점	대표적 한계
WES	단백질 코딩영역	다수 coding mutation 탐색	non-coding·복잡 SV의 일부 제한
WGS	전체 유전체	point mutation, CNA, SV, non-coding까지 폭넓음	데이터량·해석 복잡성 증가
RNA-Seq	전사체	발현, fusion, splice 변화 확인	DNA에 존재하지만 발현되지 않는 변화는 직접 확인하기 어려움

> **우측 용어 박스 | WGS / WES / RNA-Seq**
> WGS는 전체 유전체, WES는 단백질 코딩영역, RNA-Seq는 전사된 RNA를 중심으로 분석한다. 서로 대체하는 검사라기보다 목적에 따라 상호보완적으로 사용될 수 있다.[10]

---

13. 유전체의 '행동 가능한 변화'와 실제 치료효과는 같은 뜻이 아니다

Bailey 등의 분석에서 조사된 종양의 **57%**가 putative clinically actionable event를 가진 것으로 분류되었다.[4] 이 숫자는 매우 흥미롭지만 해석에 주의해야 한다. 'Actionable'이라는 말은 특정 유전자 변화가 이미 승인된 약제, 임상시험, 생물학적으로 타당한 표적과 연결될 가능성이 있다는 뜻으로 사용될 수 있다. 이것이 곧 **57%의 환자가 표적치료로 실제 반응한다**는 뜻은 아니다. 임상적 유용성은 다음과 같은 추가 질문을 통과해야 한다.

- 해당 변이가 진짜 driver인가?
- 현재 종양에서 그 driver가 여전히 우세한가?
- 표적 단백질이 실제 발현되고 있는가?
- 같은 경로의 bypass가 존재하는가?
- co-mutation이 약제반응을 바꾸는가?
- 약물이 종양에 충분한 농도로 도달하는가?
- 치료저항성 하위클론이 이미 존재하는가?

따라서 유전체검사는 치료 결정을 정교하게 만드는 도구이지, **변이 이름과 약 이름을 일대일로 대응시키는 자동 처방표가 아니다.**

---

14. 같은 변이가 모든 암에서 같은 의미를 가지지 않는다

유전자 이름이 같아도 조직의 종류, 변이 위치, 동반변이, 유전자 발현, 세포분화 상태에 따라 의미가 달라질 수 있다. 예를 들어 KRAS라는 같은 유전자라도 어떤 codon이 변했는지, 어떤 암종인

지, 다른 pathway 변이가 함께 있는지에 따라 생물학적 의미와 치료가능성이 달라질 수 있다. 저등급 장액성 난소암 리뷰는 KRAS, BRAF, NRAS 등 MAPK pathway 변이가 중요한 하위군을 형성하며, 동시에 copy-number 변화와 다른 저빈도 변화가 종양 이질성에 기여한다고 정리한다.[11] 즉, 변이를 읽을 때 필요한 단위는 단순한 **gene name**이 아니라, **gene** + **exact variant** + **tumor type** + **clonality** + **co-mutation** + **pathway** + **clinical context** 다.

15. 변이 수가 많다고 반드시 더 공격적인 암은 아니다

Tumor mutational burden(TMB)은 일정한 유전체 영역당 체세포 변이 수를 정량화한 지표다. 하지만 변이 수가 많다는 사실만으로 종양의 진행속도나 악성도를 단순 예측할 수는 없다. 근거팩의 저등급 장액성 난소암 리뷰는 이 암이 상대적으로 안정적인 유전체와 **median mutational burden <1 mutation/Mb**를 보이는 반면, 고등급 장액성 난소암은 높은 유전체 불안정성과 거의 보편적인 TP53 변이로 특징지어진다고 설명한다.[11] 즉, 어떤 종양은 낮은 mutation burden에서도 특정 driver pathway에 강하게 의존할 수 있고, 다른 종양은 매우 많은 변이와 구조적 불안정을 가질 수 있다. 변이의 **양(quantity)**과 기능적 **질(quality)**은 구분해야 한다.

16. 암 유전체는 시간에 따라 변한다

한 번의 조직검사가 종양의 '전 생애'를 모두 보여주지는 않는다

종양은 고정된 유전자 목록이 아니라 선택압 속에서 계속 변하는 세포집단이다. 초기 driver가 만들어 낸 founding clone에서 여러 subclone이 갈라지고, 치료가 시작되면 약물에 민감한 세포가 줄어드는 동안 기존의 드문 내성 clone이 상대적으로 확장되거나 새로운 저항성 변화가 선택될 수 있다. 이 때문에 진단 당시의 유전체 결과와 재발·전이 시점의 결과가 서로 다를 수 있으며, 같은 환자 안에서도 병변 위치에 따라 clone 구성이 달라질 수 있다.[5,10,12]

임상적으로는 이 점이 매우 중요하다. "이 환자의 암은 EGFR 변이암이다"와 같은 표현은 유용하지만, 실제 종양 안의 모든 세포가 동일한 상태라는 뜻은 아니다. 치료표적의 clonality, 동반변이, copy-number 상태, 이후의 resistance mechanism까지 함께 보아야 하며, 필요하면 재생검이나 liquid biopsy가 시간에 따른 변화를 추적하는 보조도구가 될 수 있다.[10,12]

한 번 시행한 유전체검사는 그 시점의 종양을 보여준다. 종양이 진화하면 유전체 구성도 달라질 수 있다. 치료 전 존재하던 소수 하위클론이 치료 후 선택될 수도 있고, 치료 과정에서 새로운 저항성 변화가 나타날 수도 있다. 근거팩의 EGFR-TKI 저항성 리뷰는 on-target EGFR 변화, MET·HER2·AXL과 같은 bypass signaling, KRAS/BRAF 및 PI3K–AKT–mTOR의 downstream 변화, 그리고 조직학적 전환까지 다양한 저항기전을 정리한다.[12] 이는 유전자 변이를 **정적인 명찰**이 아니라 **진화하는 종양의 상태변수**로 봐야 한다는 뜻이다. 진단 시 조직검사, 재발 시 재생검, 혈중 ctDNA 등의 정보가 서로 다른 시점의 종양을 보여줄 수 있는 이유도 여기에 있다.

17. 유전자 변이가 암의 ’원인’이라는 말을 사용할 때 주의해야 한다

암세포에서 어떤 변이가 반복적으로 관찰될 때 그 변이를 암의 원인이라고 쉽게 부를 수 있다. 그러나 과학적으로는 인과의 단계가 더 세분된다.

단계 1. 연관

특정 변이가 특정 암에서 자주 발견된다.

단계 2. 선택

그 변이가 종양에서 통계적으로 양의 선택을 받은 흔적이 있다.

단계 3. 기능

세포·동물·구조생물학적 실험에서 해당 변화가 단백질 기능이나 신호경로를 바꾼다.

단계 4. 종양생물학

그 변화가 증식·생존·침윤 등 암 표현형을 유도하거나 유지한다.

단계 5. 임상

그 변이를 가진 종양에서 해당 분자기전을 표적으로 했을 때 예측 가능한 치료효과가 나타난다.

이 모든 단계가 항상 완성되어 있는 것은 아니다. 따라서 책에서 ‘driver’, ‘pathogenic’, ‘actionable’, ’predictive biomarker’를 서로 바꾸어 쓰지 않아야 한다.

---

18. 돌연변이 서명은 노출의 역사이지만 개인의 과거를 완벽히 재현하지는 않는다

특정 돌연변이 서명이 외부 노출과 연관될 수 있다는 사실은 암 예방과 원인 연구에서 매우 중요하다.[3,6] 그러나 서명 하나를 보고 “이 환자의 암은 정확히 이 노출 때문에 생겼다”고 단정해서는 안 된다. 첫째, 한 종양에서 여러 mutational process가 동시에 작동할 수 있다. 둘째, 서로 다른 과정이 겹치는 패턴을 만들 수 있다. 셋째, 많은 서명의 원인이 아직 알려지지 않았다.[6] 넷째, 종양이 진행하는 동안 시기별로 다른 과정이 작동할 수 있다. 따라서 mutational signature는 **확률적·기전적 단서**이지 모든 개인에서 단일 원인을 입증하는 법의학적 도장과 같지는 않다.

---

19. 유전체학이 정밀의학으로 연결되는 지점

’Actionable’이라는 단어는 실제 치료반응률과 다르다

Bailey 등의 분석에서는 9,423개 종양 exome에 26개 계산도구를 적용해 299개의 driver gene을 제시했고, 3,400개가 넘는 putative missense driver를 찾아냈다.[4] 예측된 일부 변이의 실험검증에서는 60~85%가 driver일 가능성을 지지했고, 분석 대상 종양의 57%에서 putative clinically actionable event가 보고되었다.[4] 이 숫자는 정밀의학의 잠재력을 보여주지만, 동시에 ’actionable’이라는 표현을 신중하게 사용해야 하는 이유도 보여준다.

Putative actionable event가 있다는 것은 특정 약물이나 임상시험과 연결될 가능성이 있다는 뜻이지, 그 환자가 해당 약물에 반응할 확률이 57%라는 뜻이 아니다. 실제 반응은 암종, 변이의 기능, allele fraction, co-mutation, prior therapy, 약물의 조직도달성, 내성경로 등 여러 요소에 의해 달라진다. 따라서 유전체검사의 가치는 “표적을 찾았다”에서 끝나지 않고, 그 표적이 그 환자의 종양에서 실제로 지배적인 취약성인지 임상적으로 검증하는 과정까지 이어져야 한다.[4,10]

암 유전체 연구의 목적은 변이를 많이 나열하는 데 있지 않다. 환자의 종양이 **어떤 분자적 의존성**을 가지고 있는지 찾는 데 있다. 최근 정밀종양학에서는 targeted panel, WES, WGS, RNA-Seq를 통해 actionable mutation, gene fusion, copy-number alteration, pathway dysregulation뿐 아니라 HRD, TMB, MSI 같은 복합 biomarker도 평가한다.[10] 이 정보는 다음과 같은 질문에 사용될 수 있다.

- 표적치료가 가능한 driver가 있는가?
- DNA repair defect와 같은 치료 취약성이 있는가?
- 면역치료 반응을 예측하는 데 도움이 되는 분자특성이 있는가?
- 치료 후 새롭게 생긴 저항성 경로가 있는가?
- 조직학적으로 비슷해 보이지만 분자적으로 다른 하위군인가?

그러나 유전체 정보는 병기, 조직학, 환자의 전신상태, 기존 치료, 약물 부작용과 함께 해석해야 한다. **유전체는 환자를 대신하지 않는다.**

20. 이 장에서 반드시 기억해야 할 것

첫째, 암의 유전자 변이는 단일염기 변화부터 대규모 구조변이까지 여러 규모에서 일어난다. 둘째, **somatic mutation과 germline variant를 구분해야 한다.** 하나는 종양에서 후천적으로 생기고, 다른 하나는 유전적 감수성과 가족 위험에 연결될 수 있다.[5,9] 셋째, 모든 변이는 같은 가치가 없다. **driver는 선택 이점을 주고 passenger는 그렇지 않다.**[2] 넷째, 2013년 기준 약 140개의 driver gene과 종양당 2~8개의 driver gene mutation이 제시되었지만, 더 큰 2018년 분석에서는 299개의 driver gene이 제시되었다.[2,4] 지식은 데이터와 분석법의 발전에 따라 확장된다.

다섯째, 돌연변이는 발생과정의 흔적을 남긴다. 2013년 7,042개 암 분석에서는 20개가 넘는 mutational signature가, 2020년 대규모 분석에서는 49 SBS, 11 DBS, 4 clustered-base, 17

indel signature가 보고되었다.[3,6] 여섯째, PCAWG의 2,658개 whole genome 분석에서는 coding과 non-coding을 합쳐 평균 4~5개의 driver가 발견되었지만 약 5%에서는 driver가 확인되지 않았다.[5] 일곱째, 암 진화는 점진적인 돌연변이 축적만으로 진행되지 않는다. chromothripsis와 같이 한 번의 구조적 사건이 여러 유전자를 동시에 바꾸는 경우도 있다.[5] 여덟째, 유전자 변이를 발견하는 것과 임상적으로 치료 가능한 표적임을 입증하는 것은 다른 단계다.[4,10] 아홉째, 유전체검사는 **변이 → 단백질 → 신호경로 → 세포기능 → 종양표현형 → 임상효과**의 연결을 해석할 때 가장 큰 의미를 갖는다. 열째, 다음 장들에서 다룰 암세포 대사와 영양환경도 이 유전적 배경과 분리해서 볼 수 없다. 암세포가 어떤 대사경로를 사용하는지는 유전자 변이, 종양억제 기능, 미토콘드리아 상태, 미세환경과 서로 영향을 주고받는다.[7]

제3장 핵심 요약

- 암 유전체에는 SBS, indel, CNA, structural variant, non-coding variation 등 다양한 변화가 존재한다.[1,5,10]
- 체세포 변이와 생식세포 변이는 발생 위치와 유전 가능성이 다르므로 구분해야 한다.[5,9]
- Driver는 종양세포에 선택 이점을 주며 passenger와 구분된다.[2]
- Vogelstein 등은 당시 약 140개 driver gene과 종양당 2~8개의 driver gene mutation을 정리했다.[2]
- Bailey 등은 9,423개 종양 exome과 26개 분석도구를 통합해 299개 driver gene과 3,400개 이상의 putative missense driver를 제시했다.[4]
- 2013년 Alexandrov 등은 7,042개 암의 4,938,362개 변이에서 20개가 넘는 mutational signature를 추출했다.[3]
- 2020년 분석은 84,729,690개의 somatic mutation에서 49 SBS, 11 DBS, 4 clustered-base, 17 indel signature를 보고했다.[6]
- PCAWG는 2,658개 whole cancer genome·38개 종양유형을 분석했고 평균 4~5개의 driver를 확인했으며 약 5%에서는 driver를 찾지 못했다.[5]
- Chromothripsis는 많은 구조변이가 한 번에 생기는 사건으로 일부 종양에서 이른 시기의 진화사건이 될 수 있다.[5]
- 유전체검사의 임상적 가치는 변이 이름 자체보다 기능, pathway, clonality, co-mutation과 환자의 임상상황을 함께 해석할 때 커진다.[4,10]

참고문헌

1. Stratton, M. R., Campbell, P. J., & Futreal, P. A. (2009). The cancer genome. Nature, 458(7239), 719–724. https://doi.org/10.1038/nature07943
2. Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V. E., Zhou, S., Diaz, L. A., Jr., & Kinzler, K. W. (2013). Cancer Genome Landscapes. Science, 339(6127), 1546–1558. https://doi.org/10.1126/science.1235122
3. Alexandrov, L. B., Nik-Zainal, S., Wedge, D. C., et al. (2013). Signatures of mutational processes in human cancer. Nature, 500(7463), 415–421. https://doi.org/10.1038/nature12477
4. Bailey, M. H., Tokheim, C., Porta-Pardo, E., et al. (2018). Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations. Cell, 173(2), 371–385.e18. https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.060
5. ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. (2020). Pan-cancer analysis of whole genomes. Nature, 578(7793), 82–93. https://doi.org/10.1038/s41586-020-1969-6
6. Alexandrov, L. B., Kim, J., Haradhvala, N. J., et al. (2020). The repertoire of mutational signatures in human cancer. Nature, 578(7793), 94–101. https://doi.org/10.1038/s41586-020-1943-3
7. Hsu, C. C., Tseng, L. M., & Lee, H. C. (2016). Role of mitochondrial dysfunction in cancer progression. Experimental Biology and Medicine, 241(12), 1281–1295. https://doi.org/10.1177/1535370216641787
8. Winter, M., Jeroch, J., Wetz, M., Rauschendorf, M. A., & Wild, P. J. (2026). Molecular Pathology of Advanced NSCLC: Biomarkers and Therapeutic Decisions. Cancers, 18(2), 216. https://doi.org/10.3390/cancers18020216
9. Georgy, D. M., Sedeek, H. N., Abaza, N. E., Eldeeb, S. E. K., Khamis, S. M., Elgamil, M. R., & Magar, R. W. (2026). From mutation to treatment: The dual role of BRCA1 and BRCA2 in gynecological malignancy development and management a systematic review. Biochemistry and Biophysics Reports, 46, 102564. https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2026.102564
10. Brlek, P., Škaro, V., Hrvatin, N., Bulić, L., Petrović, A., Projić, P., Smolić, M., Shah, P., & Primorac, D. (2025). Advances in Precision Oncology: From Molecular Profiling to Regulatory-Approved Targeted Therapies. Cancers, 17(21), 3500. https://doi.org/10.3390/cancers17213500
11. Papahliou, A. M., Zografos, C. G., Zografos, E., Papatheodoridi, A., Bletsa, G., Domali, E., & Zagouri, F. (2025). Genomic Analysis of Low-Grade Serous Ovarian

Cancer: Clinical and Biological Insights. Cureus, 17(11), e96385. https://doi.org/10.7759/cureus.96385

12. Liu, S., Zhou, L., He, Y., Liu, Q., Tang, Y., Liu, Z., Zeng, X., & Li, J. (2026). The resistance landscape of EGFR tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: molecular mechanisms and novel therapeutic strategies. Translational Lung Cancer Research, 15(4), 101. https://doi.org/10.21037/tlcr-2025-1-1380

제4장 후성유전학과 암

— DNA 염기서열을 바꾸지 않고 세포의 운명을 바꾸는 조절층

원고 v02 · 제6장 v02와 동일한 문단·논문설명 보강 기준 적용

우리 몸의 거의 모든 세포는 기본적으로 같은 DNA를 가진다. 그런데 간세포는 간세포처럼 행동하고, 신경세포는 신경세포처럼 행동한다. 그 차이를 만드는 핵심은 DNA의 글자 자체만이 아니라 **어떤 유전자를 언제 읽고, 어느 정도 읽고, 언제 닫아 두는가**에 있다. 이 조절층이 후성유전학(epigenetics)이다. 암에서도 마찬가지다. 암세포는 유전자 변이를 가지고 있지만, 변이만으로 암의 전체 행동을 설명할 수 없다. DNA methylation, histone modification, nucleosome remodeling, RNA-mediated regulation과 같은 후성유전 조절이 유전자 발현을 재배치하고, 세포의 분화상태·가소성·증식·생존·대사·면역회피를 바꿀 수 있다.[1-6] 따라서 제3장에서 살펴본 **genome**과 이번 장의 **epigenome**은 별개의 두 세계가 아니다. 서로 영향을 주고받으며 암세포의 표현형을 함께 만든다.[5,6]

1. 후성유전학은 DNA 위에 얹힌 '읽기 규칙'이다

후성유전 변화는 DNA 염기서열의 글자 자체를 반드시 바꾸지 않아도 유전자 발현상태를 바꿀 수 있는 조절을 뜻한다. 암 연구에서 핵심적인 후성유전 조절층은 다음 네 가지로 정리할 수 있다.[4,6] 1. **DNA methylation** 2. **histone modification** 3. **nucleosome·chromatin remodeling** 4. **RNA-mediated regulation**, 특히 microRNA와 다양한 non-coding RNA

이 네 층은 독립적으로 작동하지 않는다. DNA methylation 상태가 chromatin 접근성에 영향을 줄 수 있고, histone mark가 특정 chromatin state와 연결될 수 있으며, non-coding RNA가 전사와 번역 또는 chromatin regulator를 조절할 수 있다. 후성유전학에서 중요한 질문은 "표지가 하나 붙었는가"가 아니다. **그 표지가 어느 유전자·어느 세포·어느 시점에 있고, 어떤 단백질 복합체와 결합하며, 실제 유전자 발현과 세포행동을 어떻게 바꾸는가**가 핵심이다.

> **우측 용어 박스 | Epigenome**
> Genome이 DNA 염기서열이라는 비교적 안정된 정보라면, epigenome은 그 DNA가 세포 안에서 어떻게 읽히고 포장되고 접근되는지를 조절하는 상태정보다. 암에서는 genome과 epigenome이 서로 영향을 주며 악성 표현형을 만든다.[5,6]

2. 암은 유전질환이면서 동시에 후성유전질환이다

논문을 조금 더 깊게 읽으면 — Epigenetic progenitor model이 제기한 질문

Feinberg, Ohlsson, Henikoff가 제안한 epigenetic progenitor model은 암을 "정상세포에 유전자 변이가 차례로 쌓여 생기는 질환"으로만 보던 그림을 확장했다.[1] 이 모델에서는 stem/progenitor cell 단계에서 비교적 넓은 epigenetic disruption이 먼저 생기고, 그 결과 서로 다른 세포상태를 가진 여러 전구세포 집단이 만들어질 수 있다고 본다. 이후 각 세포집단에서 유전적 변화와 추가 후성유전 변화가 선택되면서 종양의 이질성이 커질 수 있다는 것이다.

이 모델을 모든 암의 확정된 발생순서로 받아들일 필요는 없다. 중요한 점은 후성유전 이상이 암이 충분히 진행된 뒤 나타나는 단순한 결과물만은 아닐 수 있다는 것이다.[1,2] 어떤 경우에는 세포의 분화상태와 반응범위를 먼저 바꾸어 이후의 oncogenic mutation이 더 강한 선택이점을 갖게 만들 수 있다. 따라서 유전적 변화와 후성유전적 변화의 '누가 먼저인가'를 일률적으로 정하기보다, 서로가 서로의 선택환경을 바꾸는 과정으로 이해하는 편이 정확하다.[5,6]

오랫동안 암은 oncogene과 tumor-suppressor gene에 변이가 축적되어 생기는 유전질환으로 설명되어 왔다. 이 설명은 여전히 핵심이다. 그러나 Feinberg 등은 2006년 암의 초기 단계에서 stem/progenitor cell의 **polyclonal epigenetic disruption**이 중요한 역할을 할 수 있다는 'epigenetic progenitor' 관점을 제시했다.[1] 이 관점에서는 후성유전 이상이 이미 형성된 암세포의 부수현상만이 아니라, 암 발생의 이른 단계에서 세포가 변이에 취약하고 선택되기 쉬운 상태를 만드는 데 기여할 수 있다. Jones와 Baylin도 2007년 획득된 후성유전 이상이 유전적 이상과 함께 비정상적 유전자 기능과 발현패턴을 만든다고 정리했다.[2] 즉, 암을 다음처럼 단순화해서는 안 된다. **DNA 변이 → 암** 보다 현실적인 그림은 다음과 같다. **유전적 변화** + **후성유전적 변화** + **세포선택** + **미세환경** + **시간** → **암 표현형** 이때 후성유전적 가소성은 동일한 유전자 배경에서도 서로 다른 세포상태를 만들 수 있기 때문에 종양 이질성을 넓히는 한 요인이 될 수 있다.[1,5]

---

3. DNA methylation — 유전자를 읽는 문턱을 바꾼다

DNA methylation은 '켜짐/꺼짐' 스위치보다 위치 의존적 조절로 보아야 한다

DNA methylation은 흔히 promoter가 methylation되면 유전자가 꺼진다고 설명되지만 실제 생물학은 더 복잡하다. CpG-rich promoter와 regulatory region의 비정상적 hypermethylation은 특정 tumor suppressor program을 억제하는 방향으로 작동할 수 있지만, 암세포 전체에서는 동시에 광범위한 hypomethylation이 관찰될 수 있다.[2,3,5,6] 후자는 반복서열과 유전체 안정성, 비정상적 전사활성, chromosomal instability와 연결될 수 있다. 즉 암의 methylome은 전체가 한 방향으로 '더 methylated' 또는 '덜 methylated' 되는 것이 아니라 위치에 따라 서로 반대 방향의 변화가 공존한다.

또한 methylation mark가 보인다고 그 자체가 원인이라고 단정할 수 없다. 세포분화가 바뀐 결과 특정 locus의 methylation이 달라졌을 수도 있고, 반대로 methylation 변화가 먼저 생겨 유

전자 발현을 바꾸었을 수도 있다. 원인성을 확인하려면 시간순서, 유전자 발현 변화, 해당 위치를 직접 조절했을 때의 기능변화까지 함께 보아야 한다.[2,5]

DNA methylation은 암 후성유전학에서 가장 오래 연구된 조절층 가운데 하나다.[3-6] 암에서 중요한 것은 "메틸화가 많다 또는 적다"는 전체량만이 아니다. **어느 유전체 위치에서 패턴이 바뀌는가**가 중요하다. 특정 promoter나 조절영역의 비정상적 methylation은 유전자 발현 억제와 연결될 수 있다. 반대로 유전체 전반의 methylation 질서가 흐트러지면 정상적인 chromatin organization과 genome stability가 함께 흔들릴 수 있다.[3,5,6] 이 때문에 tumor suppressor의 기능은 DNA 서열 변이만으로 소실되는 것이 아니다. 유전자의 구조가 남아 있어도 후성유전적으로 '읽히지 않는 상태'가 되면 기능적 결과는 일부 유전자 손실과 비슷해질 수 있다. 중요한 차이도 있다. DNA mutation은 염기서열 변화다. DNA methylation은 조절상태 변화다. 그러나 실제 암세포에서는 둘이 서로 협력한다.[5,6]

표 4-1. 유전적 변화와 후성유전적 변화의 차이와 연결

구분	유전적 변화	후성유전적 변화
기본 단위	DNA 염기서열 변화	DNA·histone·chromatin·RNA 조절상태 변화
대표 예	SNV, indel, amplification, deletion, fusion	DNA methylation, histone mark, chromatin remodeling, miRNA 조절
안정성	세포분열 후 지속되는 경우가 많음	안정적으로 유지될 수도 있고 역동적으로 변할 수도 있음
기능 결과	단백질 서열·양·조절 변화	유전자 접근성·전사·세포상태 변화
상호작용	epigenetic regulator 유전자의 변이가 epigenome을 변화시킬 수 있음	후성유전 이상이 genome instability 및 선택환경과 연결될 수 있음
치료 의미	변이 표적치료·정밀의학	DNMT·HDAC·chromatin regulator 등 가역적 조절층을 표적화 가능

[5,6]

4. Histone은 DNA를 감는 실패가 아니라 정보를 읽는 플랫폼이다

DNA는 핵 안에 아무렇게나 펼쳐져 있지 않다. Histone 단백질을 중심으로 nucleosome을 형성하고, 더 높은 수준의 chromatin 구조로 조직된다. Histone에는 여러 post-translational modification이 일어날 수 있다. 이 변화는 chromatin의 개방성, 단백질 결합, 전사 조절과 연결된다.[4,9]

고전적으로 acetylation과 methylation이 널리 연구되어 왔지만 최근에는 후성유전과 대사를 잇는 새로운 histone modification이 빠르게 확장되고 있다. 2024년 Yao 등은 다음 **9가지 novel histone post-translational modification**을 정리했다.[7]

- lactylation
- citrullination
- crotonylation
- succinylation
- SUMOylation
- propionylation
- butyrylation
- 2-hydroxyisobutyrylation
- 2-hydroxybutyrylation

이 목록이 중요한 이유는 새로운 이름이 많아서가 아니다. 세포의 **대사산물과 효소상태가 chromatin에 기록될 수 있는 경로가 생각보다 다양하다**는 점을 보여주기 때문이다.[7,9]

> **우측 용어 박스 | Histone modification**
> Histone의 특정 아미노산 잔기에 화학적 표지가 붙거나 제거되는 현상이다. 표지 하나가 항상 '유전자 ON' 또는 'OFF'를 뜻하는 것은 아니다. 위치, 표지의 종류, 주변 chromatin 문맥과 결합 단백질을 함께 봐야 한다.

---

5. Writer, Eraser, Reader — 후성유전 신호는 세 단계로 작동한다

Writer·Eraser·Reader를 분리해 보면 약물표적의 의미가 더 선명해진다

후성유전 표지는 단순히 붙고 떨어지는 화학표지가 아니다. Writer가 특정 위치에 mark를 만들고, eraser가 이를 제거하며, reader가 그 표지를 읽어 다른 단백질 복합체를 모집할 때 비로소 chromatin의 기능적 상태가 형성된다.[4-6] 같은 histone lysine에 붙는 methylation이라도 몇 개가 붙는지, 어떤 genomic locus인지, 어떤 reader가 결합하는지에 따라 전사결과가 달라질 수 있다. 따라서 "histone methylation이 증가했다"는 한 문장만으로 유전자 활성화와 억제를 결정할 수 없다.

이 체계는 대사와도 직접 연결된다. 여러 epigenetic enzyme은 S-adenosylmethionine, acetyl-CoA, α-ketoglutarate 같은 대사상태와 관련된 분자를 기질 또는 보조인자로 사용한다.[9,13] 그래서 영양·산소·미토콘드리아 상태가 변하면 chromatin enzyme의 반응환경도 달라질 수 있다. 그러나 대사산물 농도의 변화가 실제 핵 안의 특정 locus에서 의미 있는 epigenetic effect를 만드는지는 세포종류, 농도, 시간, 효소발현에 따라 달라지므로 각각 검증해야 한다. 후성유전 조절을 이해할 때는 흔히 세 기능을 구분하는 것이 유용하다. **Writer**는 표지를 붙인다. **Eraser**는 표지를 제거한다. **Reader**는 그 표지를 인식해 다음 단계를 연결한다.

예를 들어 histone acetylation은 acetyl group을 붙이는 효소와 제거하는 deacetylase 사이의 균형에 영향을 받는다. DNA methylation도 methylation을 형성·유지하거나 제거 방향으로 작용하는 효소군과 연결된다.[4,6] 암에서는 이 균형이 여러 방식으로 깨질 수 있다.

- writer 자체가 비정상적으로 활성화될 수 있다.
- eraser 기능이 과도하거나 부족할 수 있다.
- reader가 잘못된 위치에 모집될 수 있다.
- chromatin regulator 유전자에 mutation이나 deletion이 생길 수 있다.
- 대사산물 환경이 후성유전 효소가 사용하는 기질이나 보조인자에 영향을 줄 수 있다.[5,6,9]

따라서 "HDAC가 나쁘다", "methylation이 나쁘다"처럼 한 효소나 한 표지를 선악으로 나누는 것은 정확하지 않다. **정상세포에도 같은 효소가 필요하며, 문제는 위치·양·세포종류·시간·상호작용이다.**

---

6. Chromatin remodeling — DNA에 접근할 수 있는가

유전자가 존재한다는 것과 그 유전자를 실제로 읽을 수 있다는 것은 다르다. Nucleosome remodeling과 chromatin remodeling은 DNA가 전사기계와 조절단백질에 얼마나 접근 가능한지를 바꿀 수 있다.[4,6] 암에서 이 조절층이 중요한 이유는 chromatin regulator 자체가 유전적으로 손상될 수 있기 때문이다. 즉, **genome의 변이가 epigenome의 운영체계를 바꾸는** 일이 생긴다.[5,6] 근거팩의 SMARCA4-deficient malignancy 리뷰는 SMARCA4 결핍이 여러 공격적 암에서 genomic stability, mismatch repair, chromatin accessibility와 연결되고, 종양의 치료반응과 생물학적 상태를 크게 바꿀 수 있다고 정리한다.[12] 이것은 제3장과 제4장이 연결되는 좋은 예다.

SMARCA4 유전자 변화
→ **chromatin remodeling 기능 변화**
→ **유전자 접근성·발현 프로그램 변화**
→ **세포분화·대사·면역·치료반응 변화** 즉, genetic mutation 하나가 epigenetic state 전체를 흔들 수 있다.

---

7. EZH2와 H3K27me3 — 한 효소가 chromatin을 닫는 방식

하나의 효소를 표적화해도 결과는 '한 유전자'에 머물지 않는다

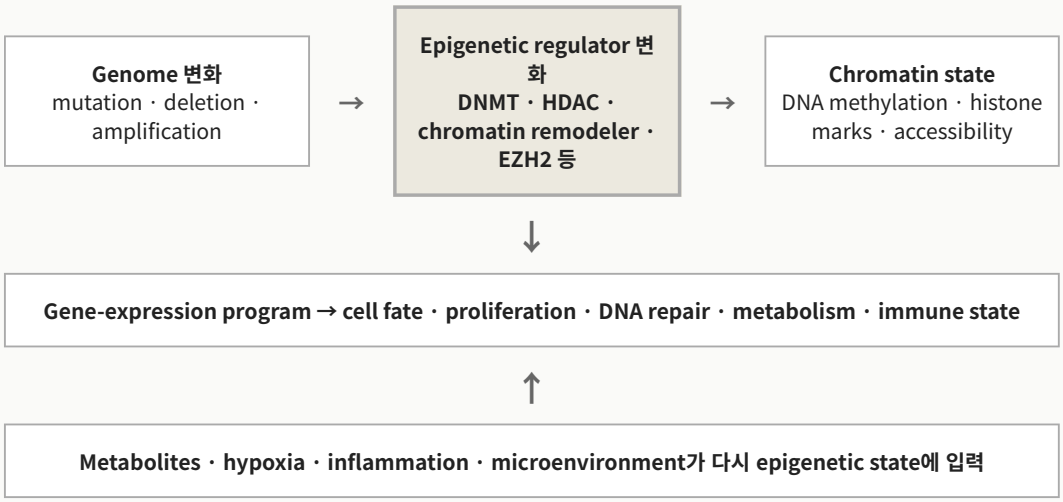
EZH2는 PRC2 복합체의 catalytic component로 H3K27 trimethylation과 연결되지만, 이 효소를 억제했을 때의 결과는 특정 tumor suppressor 하나가 켜지는 수준으로 끝나지 않는다.[4,15] PRC2가 유지하던 여러 chromatin domain의 접근성이 동시에 변할 수 있고, 세포분화 프로그램·면역관련 유전자·증식회로가 함께 재배치될 수 있다. 암세포의 dependence가 강한 경우

에는 치료취약성이 될 수 있지만 정상조직의 chromatin regulation에도 관여하므로 선택성과 독성을 함께 보아야 한다.

이 때문에 epigenetic drug의 효과는 '표적 효소 억제율'과 '종양 축소' 사이에 여러 중간단계를 가진다. 효소활성 변화 → histone mark 변화 → chromatin accessibility 변화 → 전사프로그램 변화 → 세포운명 변화가 실제 환자 종양에서 연속적으로 확인되어야 한다. 이후 치료 장에서는 이 각 단계를 pharmacodynamic biomarker로 어떻게 검증하는지를 별도로 다룬다.

근거팩의 2026년 acral lentiginous melanoma 리뷰는 EZH2를 중요한 epigenetic regulator의 예로 제시한다.[15] EZH2는 Polycomb Repressive Complex 2(PRC2)의 catalytic component이며 histone H3 lysine 27의 trimethylation, 즉 **H3K27me3**와 연결된다. 이 표지는 chromatin compaction과 transcriptional repression과 관련된다.[15] 해당 리뷰는 ALM에서 EZH2의 overexpression 또는 hyperactivation이 종양진행, 면역회피, 치료저항성과 연결될 수 있다고 설명한다.[15] 이 예에서 중요한 것은 "EZH2가 모든 암에서 같은 역할을 한다"는 주장이 아니다. **특정 암의 유전적 배경과 chromatin context에 따라 epigenetic regulator에 대한 의존성이 달라질 수 있다**는 점이다.

그림 4-1. Genome과 Epigenome의 양방향 연결



본서 재구성. 암에서는 genome과 epigenome이 독립적으로 작동하지 않고 서로 영향을 주며 선택되는 세포상태를 만든다.[5,6,9,12,15]

8. Non-coding RNA — DNA와 단백질 사이의 조절망

후성유전학은 DNA와 histone만의 이야기가 아니다. Baylin과 Jones는 cancer epigenome의 구성요소에 microRNA와 다른 chromatin component를 포함했다.[6] 최근의 근거들도 non-coding RNA 조절이 DNA methylation, histone modification, 신호경로와 상호작용할 수 있

음을 반복해서 다룬다.[10,11] miRNA는 특정 mRNA의 안정성이나 번역을 조절할 수 있고, lncRNA와 circRNA 등 다른 RNA는 단백질 복합체, 전사, RNA 안정성 등의 조절에 관여할 수 있다. 그러나 non-coding RNA의 이름이 특정 암과 연관되었다는 것만으로 직접적인 치료표적이라고 단정할 수는 없다. 발현상관, 기능실험, 동물모델, 환자자료, 약물전달 가능성을 단계적으로 구분해야 한다.

9. 암세포의 가소성은 왜 중요한가

후성유전 변화의 가장 중요한 특징 가운데 하나는 **cell-state plasticity**다. 유전자 염기서열이 완전히 바뀌지 않아도 세포가 서로 다른 전사상태를 오갈 수 있다. 이 가소성은 발달과 조직재생에는 필요하지만, 암에서는 불리하게 이용될 수 있다.[1,5,6] 종양 내부에서 어떤 세포는 빠르게 증식하고, 어떤 세포는 느리게 자라며, 어떤 세포는 약물에 더 잘 견디는 상태로 전환할 수 있다. 따라서 치료저항성은 항상 새로운 DNA mutation이 생겨서만 발생하는 것이 아니다. 기존 암세포가 후성유전적 재프로그래밍을 통해 생존상태를 바꾸는 것도 가능한 경로다.[5,6] 이 때문에 암에서 "가역성"은 양면성을 가진다.

- 가역적이기 때문에 치료로 다시 조절할 가능성이 있다.
- 가역적이기 때문에 암세포가 환경변화에 빠르게 적응할 수도 있다.

10. 후성유전 변화와 암줄기세포 개념

Feinberg 등의 epigenetic progenitor model은 암의 시작을 이미 완전히 변이된 단일 암세포만으로 보지 않고, 후성유전적으로 교란된 stem/progenitor cell population까지 확장해 생각하게 했다.[1] 이 모델의 중요한 제안은 다음과 같다.

1. 암 발생의 초기 단계에서 epigenetic disruption이 먼저 넓게 존재할 수 있다.
2. 이 상태가 세포의 분화와 가소성을 바꿀 수 있다.
3. 이후 genetic lesion과 clonal selection이 더해지며 악성진행이 강화될 수 있다.
4. 종양 이질성의 일부는 progenitor cell 수준의 epigenetic variation에서 올 수 있다.[1] 이것은 하나의 중요한 개념적 모델이지 모든 암에서 동일한 시간순서를 증명한 보편법칙은 아니다.

11. 대사는 후성유전학의 바깥이 아니다

후성유전 효소는 세포 안에서 일한다. 따라서 세포의 대사상태와 완전히 분리될 수 없다. 근거팩의 암 대사 리뷰는 nutrient와 metabolite가 sensor와 signaling pathway를 거쳐 gene expression과 epigenetic regulation에 영향을 주는 **metabolite sensing** 개념을 다룬다.[9] 최근에는 lactylation, succinylation, crotonylation 같은 histone modification이 주목받는

이유도 여기에 있다.[7] 세포 대사는 단순히 ATP를 만드는 과정이 아니다. **대사물질 → 효소기질·보조인자·signal → chromatin modification → transcription program → 다시 대사** 라는 되먹임 고리가 형성될 수 있다.

그림 4-2. 대사-후성유전 되먹임 고리

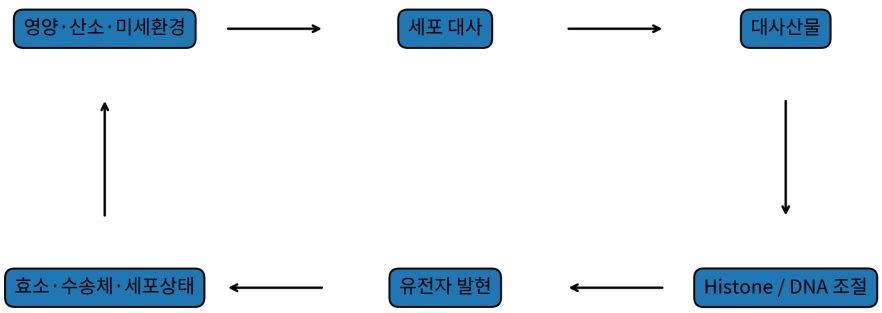


그림 4-2. 대사-후성유전 되먹임 고리. 대사산물과 후성유전 표지는 일방향 인과가 아니라 상호 피드백 네트워크로 해석해야 한다. 본서 재구성.[7,9,13]

12. β-Hydroxybutyrate는 '연료'이면서 신호분자일 수 있다

BHB 관련 논문을 읽을 때 가장 먼저 확인해야 할 것은 '농도와 맥락'이다

3-hydroxybutyrate에 관한 리뷰들은 BHB가 에너지원뿐 아니라 gene-expression regulation과 연결되는 signaling metabolite라는 점을 정리한다.[8] 특히 HDAC activity와 관련된 기전이 널리 인용되지만, 이 기전이 모든 세포에서 동일한 방향과 크기로 나타나는 것은 아니다. 암세포가 BHB를 산화할 수 있는 능력, mitochondrial state, 다른 탄소원의 공급, histone acetylation의 기저상태가 다르면 같은 BHB 노출도 다른 전사반응을 만들 수 있다.

따라서 식이중재를 평가할 때는 "혈중 ketone이 증가했다"와 "종양 내 특정 HDAC가 충분히 억제되었다", 그리고 "그 결과 환자의 종양이 임상적으로 억제되었다"를 세 단계로 분리해야 한다. 첫 단계가 관찰되었다고 뒤의 두 단계가 자동으로 성립하지 않는다.[8,13] 이 책에서 케톤식의 암 관련 효과를 별도 파트에서 다시 평가하는 이유도 바로 이러한 기전-임상 간 간격 때문이다.

이 책의 후반부에서 케톤체와 암을 별도로 자세히 다루지만, 후성유전학 관점에서 β-hydroxybutyrate(BHB 또는 3-HB)는 여기서 한 번 짚을 필요가 있다. 근거팩의 2021년 리뷰는 3-HB가 에너지원일 뿐 아니라 gene expression과 여러 세포기능을 조절할 수 있는 signal molecule이며, **histone deacetylase activity 억제와 관련된 후성유전 작용**을 다룬다.[8] 그러나 같은 근거는 암에서 3-HB의 효과가 단순히 한 방향이 아니며, 대사환경과 암의 특성에 따라 억

제적 또는 촉진적 결과가 논의되어 왔음을 함께 지적한다.[8] 따라서 다음 두 문장은 구분해야 한다.

- “BHB가 특정 실험조건에서 HDAC 관련 후성유전 효과를 보일 수 있다.” — 기전 주장
- “케톤식이 암을 치료한다.” — 임상 치료 주장

첫 번째 자료가 존재한다고 해서 두 번째 결론이 자동으로 따라오지 않는다.

> **우측 임상주의 박스 | BHB와 암**
> BHB의 HDAC 관련 작용은 중요한 분자기전이지만, 특정 농도·세포형·대사상태에서 관찰된 기전을 식이요법의 임상 암치료 효과로 곧바로 확대하면 안 된다.[8] 케톤식과 암의 임상근거는 후속 장에서 별도로 평가한다.

---

13. 장내미생물 대사산물도 epigenome에 입력될 수 있다

근거팩에는 microbiota와 epigenome을 연결하는 최근 문헌이 여러 편 포함되어 있다. 2025년 장질환 리뷰는 gut microbiota가 DNA methylation, histone modification, non-coding RNA, m6A와 연결될 가능성을 다루며, 동물모델과 인간세포 수준의 기전근거가 CRC를 포함한 장질환에서 축적되고 있다고 정리한다.[10] 또한 식이섬유 발효산물인 short-chain fatty acid, 특히 butyrate는 HDAC 관련 기전 때문에 자주 연구된다.[10,11] 하지만 여기서도 해석의 단계를 분리해야 한다. **식이 → microbiota 변화 → metabolite 변화 → epigenetic mark 변화 → 암의 임상결과** 이 전체 사슬을 사람에서 직접 입증한 연구는 각 연결고리마다 수준이 다르다. 따라서 microbiome-epigenome 축은 매우 흥미로운 기전적 분야지만, 아직 개인별 암치료 처방으로 단순화할 단계는 아니다.[10]

---

14. 식물성 생리활성물질과 후성유전학 — 가능성과 과장 사이

근거팩에는 sulforaphane, organosulfur compound, polyphenol 등 식물유래 성분이 DNMT, HDAC, histone acetylation, miRNA 등에 영향을 줄 수 있다는 리뷰가 다수 포함되어 있다.[11] 2023년 organosulfur compound 리뷰는 aberrant promoter hypermethylation, abnormal histone acetylation, miRNA dysregulation을 암의 후성유전 이상으로 설명하고, sulforaphane·PEITC·BITC·DADS·allicin 등의 기전연구를 정리했다.[11] 그러나 이 자료의 상당 부분은 세포·동물 또는 간접기전 연구다. 리뷰 자체도 epigenetic inhibitor의 specificity와 부작용, 그리고 천연물의 임상검증 필요성을 강조한다.[11] 따라서 이 책에서는 식물성 식품의 후성유전 가능성을 다음처럼 다룬다. **가능한 분자기전이 존재한다 → 사람에서 생체이용률과 목표조직 농도를 확인해야 한다 → 장기 임상결과를 검증해야 한다.** “천연물이 DNMT 또는 HDAC에 영향을 준다”는 이유만으로 “암치료제와 동등하다”고 말할 수 없다.

---

15. 후성유전 치료가 가능한 이유 — 그러나 '가역적'은 '쉬운'이 아니다

'가역적'이라는 말에는 두 가지 서로 다른 의미가 있다

후성유전 표지가 DNA 염기서열 변화보다 가역적이라는 말은 화학적으로 제거하거나 다시 형성할 수 있다는 뜻이다. 그러나 암세포가 수년 동안 유지해 온 transcriptional network와 cell-state memory까지 쉽게 정상화된다는 뜻은 아니다.[4,6] 한 epigenetic mark를 바꾸어도 다른 reader, transcription factor, signaling pathway가 기존 상태를 유지할 수 있고, 치료압력 아래에서 다른 상태의 subclone이 선택될 수 있다.

실제로 epigenetic therapy가 임상에서 의미를 갖는 이유는 '모든 암을 원래 상태로 되돌린다'는 데 있지 않다. 특정 혈액종양이나 분자적 의존성이 있는 종양에서 비정상적인 gene program을 흔들어 분화·세포사멸·면역반응의 문턱을 바꾸거나 다른 치료에 대한 감수성을 높일 수 있기 때문이다.[4,6] 고형암에서는 종양내 이질성, 약물도달성, 정상조직 독성, 빠른 적응 때문에 효과가 더 복잡할 수 있으며 환자선별 biomarker가 중요하다.

후성유전학이 치료 분야에서 매력적인 가장 큰 이유는 일부 조절상태가 **reversible**하다는 점이다.[4,6] Dawson과 Kouzarides는 chromatin regulator를 표적으로 하는 epigenetic drug의 전임상·임상 결과를 암 후성유전학의 중요한 전환점으로 평가했다.[4] Baylin과 Jones는 2016년 당시 epigenetic therapy가 이미 일부 혈액질환에서 표준치료의 일부가 되었으며, solid tumor에서도 적용 가능성이 연구되고 있다고 정리했다.[6] 그러나 가역성에는 세 가지 함정이 있다. 첫째, 정상세포도 같은 epigenetic machinery를 사용한다. 둘째, 약물이 한 표지만 정확히 되돌리는 것이 아니라 넓은 gene-expression network를 바꿀 수 있다. 셋째, 암세포가 다시 적응해 새로운 chromatin state를 만들 수 있다. 즉, epigenetic therapy는 "암의 잘못된 스위치를 다시 켜면 끝나는 치료"가 아니다.

16. DNMT와 HDAC 표적치료의 논리

암의 후성유전 치료에서 가장 고전적으로 연구된 표적 가운데 DNMT와 HDAC가 있다.[4,6,11] DNMT 관련 치료의 기본 논리는 비정상적 DNA methylation state를 조절해 억제된 유전자 프로그램을 재구성하는 것이다. HDAC inhibitor의 기본 논리는 histone acetylation과 chromatin state를 바꾸어 gene-expression program을 재배치하는 것이다. 그러나 실제 약리효과는 특정 tumor suppressor 하나의 재활성화로만 설명되지 않는다. 세포주기, differentiation, apoptosis, DNA damage response, immune signaling 등 넓은 네트워크가 함께 바뀔 수 있다.[4,6] 따라서 약물의 효과를 설명할 때는 **표적효소 억제 → chromatin 변화 → transcription 변화 → phenotype 변화** 의 각 단계를 구분해야 한다.

17. Methylation은 진단과 예후 biomarker가 될 수 있는가

같은 Biomarker라도 어떤 endpoint를 보느냐에 따라 결론이 달라진다

근거팩의 2026년 methylation 리뷰에 포함된 thyroid carcinoma 자료는 이 문제를 잘 보여준다.[14] RASSF1A methylation은 disease-free survival에서 HR 2.63(95% CI 1.28-5.38)으로 불리한 결과와 연결되었지만, overall survival에서는 HR 1.26(95% CI 0.45-3.62)으로 신뢰구간이 넓고 불확실했다.[14] 같은 marker가 한 임상 endpoint에서는 유의해 보이고 다른 endpoint에서는 그렇지 않을 수 있다는 뜻이다.

따라서 methylation biomarker를 평가할 때는 단순히 "예후와 관련 있다"라고 적기보다 암종, stage, 검체 종류, cut-off, endpoint, 보정변수, 신뢰구간을 함께 보아야 한다. 또한 association이 재현되더라도 그 marker를 표적으로 치료하면 결과가 좋아진다는 의미는 별도의 임상시험으로 증명해야 한다. 진단 marker, prognostic marker, predictive marker는 서로 다른 질문에 답한다.

후성유전 변화는 치료표적뿐 아니라 biomarker로도 연구되고 있다. 근거팩의 2026년 methylation 리뷰는 DNA·RNA·histone methylation을 조기진단, 예후, 치료저항성, 치료표적과 연결해 정리한다.[14] 예를 들어 해당 리뷰에 수록된 thyroid carcinoma 자료에서는 **RASSF1A methylation과 DFS의 HR 2.63(95% CI 1.28–5.38)**가 보고된 반면, OS는 **HR 1.26(95% CI 0.45–3.62)**로 불확실했다.[14] 이 예는 biomarker 해석의 중요한 원칙을 보여준다.

같은 methylation marker라도 - 어떤 endpoint를 보느냐, - 표본수는 충분한가, - 암종과 병기는 무엇인가, - 다른 예후인자를 조정했는가

에 따라 의미가 달라진다. 후성유전 biomarker가 흥미롭다고 해서 단일 표지로 환자의 운명을 결정할 수 있는 것은 아니다.

---

18. Liquid biopsy와 methylation — 왜 관심이 커지는가

DNA sequence mutation뿐 아니라 methylation pattern도 혈중 cell-free DNA 또는 circulating tumor DNA에서 측정하려는 연구가 활발하다.[14] 이 접근이 매력적인 이유는 종양 조직을 반복적으로 채취하지 않고도 암과 관련된 epigenetic signal을 탐색할 가능성이 있기 때문이다. 하지만 진단용 검사라면 민감도와 특이도, 암종 간 구분, 조기암에서의 검출능력, 비암성 염증·노화와의 구분을 검증해야 한다. 즉, epigenetic liquid biopsy는 매우 유망한 분야지만 **검출 가능한 신호와 임상적으로 유용한 검사 사이에는 별도의 검증단계가 필요하다.**

---

19. 암의 epigenome은 면역과도 연결된다

최근 연구는 metabolic-epigenetic-immune axis를 하나의 통합 네트워크로 본다.[13] 암세포와 면역세포는 같은 종양미세환경에서 영양소와 산소를 경쟁한다. 이 환경은 metabolite 구성을 바꾸고, metabolite-dependent histone modification과 immune-cell state에 영향을 줄 수 있다.[13] 반대로 tumor cell의 epigenetic state가 immune recognition과 immune-evasion program에 영향을 줄 수 있다. 따라서 면역회피를 단순히 PD-L1 하나의 발현문제로만 볼 수 없다. **대사환경 → chromatin state → immune gene expression → immune cell exhaustion 또는 tumor immune escape** 같은 다층 경로가 존재할 수 있다.[13] 다만 이 축은 빠르게 발전하는 분야이므로, 개별 대사산물·histone mark·면역반응 사이의 인과를 환자수준에서 얼마나 확정했는지 매번 구분해야 한다.

---

20. 후성유전학은 암의 '기억'이자 '적응 시스템'이다

유전자 변이는 암세포가 지나온 진화의 역사다. Epigenome은 그 역사에 더해 **현재 환경에 어떻게 적응하고 있는지**를 보여주는 상태기록이다. 암세포는 성장신호, 저산소, 영양결핍, 약물, 면역압력에 노출된다. 그때마다 모든 적응에 새로운 mutation이 필요한 것은 아니다. 일부 적응은 gene-expression state를 재구성해 일어난다.[1,5,6,13] 이 때문에 epigenome은 두 가지 성격을 동시에 가진다.

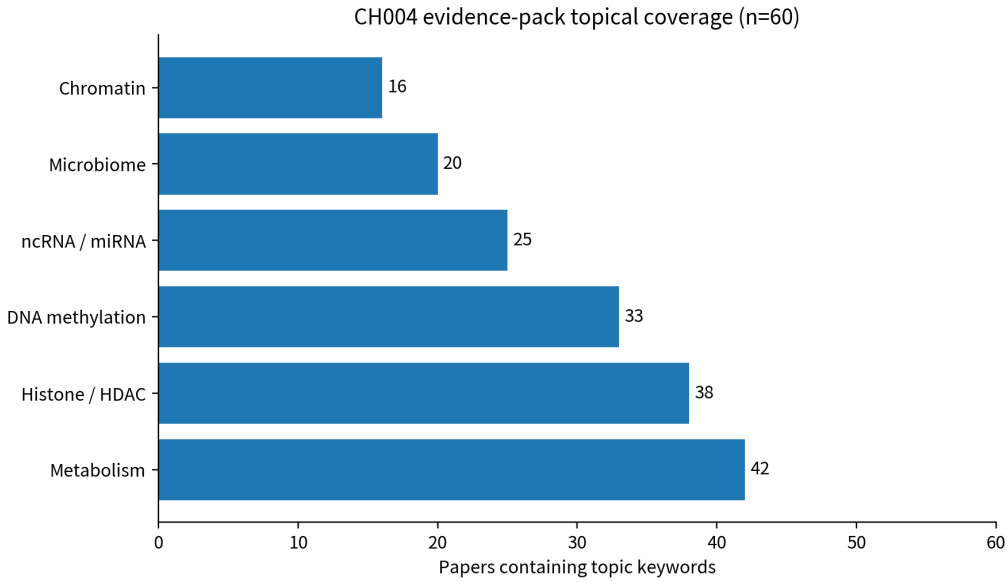
- 과거의 세포상태가 어느 정도 유지되는 **기억장치**
- 환경변화에 반응해 다시 구성될 수 있는 **적응 시스템**

이 두 속성이 암세포의 지속성과 가소성을 함께 설명한다.

---

21. 제4장 근거팩 60편을 다시 보면 무엇이 보이는가

이번 장의 근거팩 60편에서 제목·초록·추출결과에 포함된 주요 주제어를 본서에서 재계산했다. 한 논문이 여러 범주에 중복 포함될 수 있으므로 **논문의 질이나 생물학적 중요도를 비교하는 그래프가 아니라, 현재 근거팩의 주제 분포를 보여주는 편집용 분석**이다.



그래프 4-1. CH004 근거팩 60편의 주요 후성유전 관련 주제 포함 논문 수. 제목·초록·추출결과에 대한 본서 키워드 재분석이며 범주 간 중복을 허용한다.

대사 관련 용어가 42편, histone/HDAC 38편, DNA methylation 33편, ncRNA/miRNA 25편, microbiome 20편, chromatin 16편에서 확인되었다. 이 분포는 현재 문헌검색이 **대사-후성유전 연결과 식이·미생물 관련 논문을 많이 포착하고 있음**을 보여준다. 따라서 제4장의 핵심 결론은 이 검색분포에 끌려가지 않도록 A등급 기준논문 6편을 중심으로 세우고, 식이·대사 연구는 보조기전으로 사용했다.

22. 후성유전학을 임상에서 해석할 때 흔한 오류

오류 1. “후성유전은 유전과 무관하다”

틀리다. 암에서는 genome과 epigenome이 밀접하게 연결된다.[5,6]

오류 2. “후성유전 변화는 모두 환경 때문에 생긴다”

과도한 단순화다. epigenetic regulator 자체의 mutation도 epigenome을 바꿀 수 있다.[5,6,12]

오류 3. “가역적이므로 생활습관만 바꾸면 암의 epigenome을 정상화할 수 있다”

근거가 부족하다. 생활·영양요인이 epigenetic marker에 영향을 줄 수 있다는 것과 임상적 암치료 효과는 다른 주장이다.[8,10,11]

오류 4. “Methylation은 항상 유전자를 끈다”

위치와 chromatin context를 고려하지 않은 단순화다.

오류 5. “HDAC inhibitor 작용이 있는 식품은 항암제다”

세포 수준 효소조절과 사람의 종양치료효과를 동일시해서는 안 된다.[8,11]

오류 6. “후성유전 이상을 발견하면 원인을 알 수 있다”

관찰된 mark가 원인인지 결과인지, 또는 둘 다인지 구분하는 실험이 필요하다.

---

23. 표적을 볼 때 반드시 확인해야 하는 분자 수준

후성유전 연구에서 효소 이름 하나를 제시하는 것으로는 부족하다. 가능하면 다음을 확인해야 한다.

- 어떤 writer / eraser / reader인가
- 직접 기질은 무엇인가
- chromatin의 어느 위치가 변하는가
- gene expression이 실제 얼마나 변하는가
- 변화가 세포증식·분화·사멸에 어떻게 연결되는가
- 효과가 농도·시간 의존적인가
- 세포실험 농도가 사람에서 도달 가능한가
- 정상세포에서도 같은 표적을 건드리는가
- 치료효과가 biomarker-positive 환자에서 재현되는가

근거팩의 공식 집필 원칙도 Kd, Ki, IC50, EC50, phosphorylation/expression fold-change, 농도·시간반응과 임상 HR·95% CI 등을 원문에서 확인하도록 요구한다. 이번 제4장 기준논문과 근거팩에서 후성유전 효소의 **일관된 단일 Kd/Ki/IC50 값을 장 전체에 일반화할 자료는 확인되지 않았으므로**, 특정 숫자를 억지로 제시하지 않았다. 정량 약리값은 이후 개별 epigenetic drug를 다루는 치료 장에서 원문 수준으로 검증하는 것이 타당하다.

---

24. 후성유전학과 암을 한 문장으로 정리하면

암은 DNA 염기서열의 질환만이 아니다. **어떤 DNA를 읽고, 어떤 DNA를 닫고, 어떤 세포상태를 유지하고, 환경에 어떻게 적응하는가의 질환이기도 하다.** 후성유전 변화는 genetic lesion과 경쟁하는 다른 설명이 아니다. 두 층은 서로 협력한다.[5,6] 그리고 바로 그 지점에서 암의 복잡성이 생긴다. 같은 mutation을 가진 세포라도 epigenetic state가 다르면 다른 행동을 할 수 있다. 반대로 DNA sequence가 그대로 있어도 잘못된 methylation이나 chromatin state 때문에 중요한

유전자 프로그램이 꺼질 수 있다. 후성유전학은 암을 더 복잡하게 만들지만 동시에 새로운 치료 가능성을 연다. 일부 상태가 가역적이기 때문이다. 그러나 **가역성은 치료가능성의 출발점이지 치료효과의 보증서가 아니다.**

제4장 핵심 요약

- 후성유전학은 DNA 염기서열을 바꾸지 않고도 gene-expression state와 cell identity를 조절하는 층이다.[4-6]
- 암에서 DNA methylation, histone modification, chromatin remodeling, non-coding RNA는 genetic alteration과 협력한다.[4-6]
- Epigenetic progenitor model은 stem/progenitor cell 수준의 조기 epigenetic disruption과 종양 이질성의 연결 가능성을 제시했다.[1]
- Genome과 epigenome은 양방향으로 연결된다. epigenetic regulator 유전자의 mutation은 chromatin state 전체를 바꿀 수 있다.[5,6,12]
- 2024년 리뷰는 lactylation, succinylation 등 9개의 novel histone PTM을 정리하며 대사와 chromatin의 연결을 확장했다.[7]
- BHB와 SCFA 같은 대사산물이 후성유전 조절에 영향을 줄 수 있지만, 분자기전과 암 환자의 임상치료 효과는 구분해야 한다.[8,10]
- 식물유래 생리활성물질의 DNMT·HDAC·miRNA 조절 가능성은 주로 기전·전임상 근거이며 표준 암치료를 대체한다는 근거가 아니다.[11]
- Epigenetic therapy는 일부 혈액질환에서 이미 임상적으로 사용되어 왔고, solid tumor 적용도 연구되고 있다.[4,6]
- Methylation은 진단·예후 biomarker로 연구되지만 endpoint와 암종에 따라 효과크기와 불확실성이 달라진다.[14]
- 후성유전 변화는 일부 가역적이지만, 암세포의 가소성과 적응 역시 높일 수 있으므로 “가역적 = 쉽게 정상화 가능”으로 해석하면 안 된다.

표 4-2. 암 후성유전학의 주요 조절층과 임상적 의미

조절층	대표 요소	암에서 가능한 변화	임상적으로 묻는 질문
DNA methylation	promoter·regulatory region methylation	비정상적 gene silencing, pattern disruption	진단·예후 marker인가? DNMT 표적화가 가능한가?
Histone modification	acetylation, methylation, lactylation 등	chromatin accessibility·transcription 변화	특정 writer/eraser 의존성이 있는가?
Chromatin remodeling	nucleosome positioning, remodeler complex	세포분화·DNA repair·gene program 변화	SMARCA4 등 분자결핍이 치료 취약성을 만드는가?
Non-coding RNA	miRNA, lncRNA, circRNA	mRNA 안정성·번역 ·chromatin regulation 변화	환자에서 재현되는 biomarker인가?
Metabolic-epigenetic coupling	BHB, SCFA, lactate, 기타 metabolite	효소기질·histone mark·gene expression 변화	실험농도가 인체에서 도달 가능한가?
Epigenetic therapy	DNMT, HDAC, EZH2 등	비정상적 transcription state 재조절	정상세포 독성, 환자선별, 내성은 어떤가?

참고문헌

1. Feinberg, A. P., Ohlsson, R., & Henikoff, S. (2006). The epigenetic progenitor origin of human cancer. Nature Reviews Genetics, 7(1), 21-33. https://doi.org/10.1038/nrg1748
2. Jones, P. A., & Baylin, S. B. (2007). The epigenomics of cancer. Cell, 128(4), 683-692. https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.01.029
3. Esteller, M. (2008). Epigenetics in cancer. The New England Journal of Medicine, 358(11), 1148-1159. https://doi.org/10.1056/NEJMra072067
4. Dawson, M. A., & Kouzarides, T. (2012). Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. Cell, 150(1), 12-27. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.06.013
5. Shen, H., & Laird, P. W. (2013). Interplay between the cancer genome and epigenome. Cell, 153(1), 38-55. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.03.008

6. Baylin, S. B., & Jones, P. A. (2016). Epigenetic Determinants of Cancer. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 8(9), a019505. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019505
7. Yao, W., Hu, X., & Wang, X. (2024). Crossing epigenetic frontiers: the intersection of novel histone modifications and diseases. Signal Transduction and Targeted Therapy, 9(1), 232. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01918-w
8. Mierziak, J., Burgberger, M., & Wojtasik, W. (2021). 3-Hydroxybutyrate as a Metabolite and a Signal Molecule Regulating Processes of Living Organisms. Biomolecules, 11(3), 402. https://doi.org/10.3390/biom11030402
9. You, M., Xie, Z., Zhang, N., Zhang, Y., Xiao, D., Liu, S., Zhuang, W., Li, L., & Tao, Y. (2023). Signaling pathways in cancer metabolism: mechanisms and therapeutic targets. Signal Transduction and Targeted Therapy, 8(1), 196. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01442-3
10. Zhang, Q., Liu, Y., Li, Y., Bai, G., Pang, J., Wu, M., Li, J., Zhao, X., & Xia, Y. (2025). Implications of gut microbiota-mediated epigenetic modifications in intestinal diseases. Gut Microbes, 17(1), 2508426. https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2508426
11. Shoaib, S., Ansari, M. A., Ghazwani, M., Hani, U., Jamous, Y. F., Alali, Z., Wahab, S., Ahmad, W., Weir, S. A., Alomary, M. N., Yusuf, N., & Islam, N. (2023). Prospective Epigenetic Actions of Organo-Sulfur Compounds against Cancer: Perspectives and Molecular Mechanisms. Cancers, 15(3), 697. https://doi.org/10.3390/cancers15030697
12. Liu, Y., Liu, Z. H., Zhang, Q., Bai, Y. M., Guo, X. B., Ji, H. C., & Zhang, H. M. (2025). Tumor-agnostic therapy: a potential therapeutic approach for SMARCA4-deficient malignancies. Therapeutic Advances in Medical Oncology, 17, 17588359251399031. https://doi.org/10.1177/17588359251399031
13. Wang, X., Luo, X., Xiao, R., Liu, X., Zhou, F., Jiang, D., Bai, J., Cui, M., You, L., & Zhao, Y. (2026). Targeting metabolic-epigenetic-immune axis in cancer: molecular mechanisms and therapeutic implications. Signal Transduction and Targeted Therapy, 11(1), 28. https://doi.org/10.1038/s41392-025-02334-4
14. Zhu, Y., Liu, K., & Zhu, H. (2026). Targeting epigenetic methylation: emerging diagnosis and therapeutic strategies in cancer. Experimental Hematology & Oncology, 15(1), 27. https://doi.org/10.1186/s40164-026-00760-w
15. de Oliveira, D. A., Nisimoto, M. Y. S. M., Hunnicutt, J. M. S., Sartori, E. M., Marques, A. F., Paschoal, F. M., Marti, L. C., Jasiulionis, M. G., Neto, M. S., & Filho, R. S. O. (2026). EZH2 in Acral Lentiginous Melanoma: Molecular, Epigenetic, and Therapeutic Perspectives. Oncology Research, 34(6), 9. https://doi.org/10.32604/or.2026.077913

제5장 암세포의 무한 증식

— 정상세포의 분열 한계를 넘어서는 Telomere와 Telomerase의 생물학

원고 v02 · 제6장 v02와 동일한 문단·논문설명 보강 기준 적용

정상세포는 영원히 분열하지 않는다. 세포는 성장신호가 충분하고 영양분이 있어도 일정한 복제 장벽에 부딪힌다. 이 사실은 암을 이해하는 데 매우 중요하다. 암세포가 빨리 자라는 것과 **계속 자랄 수 있는 것**은 같은 문제가 아니기 때문이다. 빠른 증식에는 성장신호, 세포주기, 영양과 에너지 공급이 필요하다. 그러나 장기간 분열을 이어 가려면 또 하나의 문제가 해결되어야 한다. **염색체 끝을 어떻게 보존할 것인가.** 이 문제의 중심에 telomere와 telomerase가 있다.[1-6]

---

1. ’빠른 증식’과 ’무한 증식’은 다르다

암세포의 특징을 설명할 때 흔히 “암세포는 무한히 증식한다”고 말한다. 그러나 이를 정확히 나누어야 한다. **증식속도(proliferation rate)**는 한 세포가 얼마나 자주 세포주기에 들어가 분열하는가의 문제다. **복제수명(replicative lifespan)**은 그 세포계통이 몇 번의 분열을 거친 뒤에도 계속 분열능력을 유지할 수 있는가의 문제다. 정상적인 사람의 체세포는 대체로 telomerase 활성이 낮고, 분열할수록 telomere가 짧아진다. 어느 지점에 이르면 DNA damage response가 활성화되고 세포는 senescence 또는 apoptosis로 들어간다.[2,4-8] 암세포가 장기간 증식하려면 이 장벽을 우회하고 telomere를 유지하는 방법을 획득해야 한다. 즉, 암세포의 무한 증식은 단순한 “세포주기가 빠르다”가 아니라 **세포주기 구동** + **복제장벽 회피** + **telomere 유지** 가 함께 이루어진 상태다.

> **우측 용어 박스 | Replicative immortality**
> 세포가 정상적인 복제수명 제한을 회피해 장기간 분열능력을 유지하는 상태다. 실제 생물학적 환경에서 아무 조건 없이 무한히 자란다는 뜻이 아니라, senescence·crisis 같은 복제 장벽을 넘어선다는 의미다.

---

2. Hayflick limit — 정상세포에는 분열 횟수의 한계가 있다

Hayflick의 관찰이 바꾼 것은 ’세포 노화’에 대한 사고방식이었다

Hayflick과 Moorhead의 연구가 중요한 이유는 정상 사람세포와 종양성·불멸화 세포를 같은 생물학적 규칙으로 보지 않게 만들었다는 데 있다.[1] 정상 diploid cell strain은 배양조건이 유지되

어도 일정한 시점 이후 분열능력을 잃었고, 이것은 단순한 영양고갈이나 배양기술의 실패로 설명되지 않았다. 이후 telomere biology가 발전하면서 이 유한한 복제수명의 한 축을 chromosome end maintenance가 설명하게 되었지만, Hayflick의 원래 관찰 자체는 telomere가 알려지기 전부터 정상세포에 내재한 복제장벽이 존재한다는 사실을 보여주었다.

여기서 60-80 population doublings 같은 숫자를 절대적인 인간세포의 한계로 외우면 안 된다.[5,7] 세포종류, donor age, 배양조건, 산화스트레스, 초기 telomere length에 따라 복제수명은 달라질 수 있다. 중요한 것은 특정 숫자보다 정상체세포의 증식능력이 유한하고, 암세포가 장기적으로 살아남으려면 이 제한을 우회해야 한다는 생물학적 원리다.

1961년 Hayflick과 Moorhead는 사람의 정상 이배체 세포가 배양에서 무한히 증식하지 않는다는 고전적 관찰을 제시했다.[1] 이 발견은 당시 널리 퍼져 있던 "세포는 적절한 조건만 제공하면 계속 분열할 수 있다"는 단순한 생각을 바꾸었다. 이후 연구에서는 사람의 정상 섬유아세포가 대략 **60-80 population doublings** 정도에서 증식정지 상태에 들어가는 현상이 정리되었다.[5,7] 이를 흔히 **Hayflick limit**라고 부른다. 여기서 population doubling은 단순히 한 세포가 한 번 분열했다는 뜻이 아니다. 배양된 세포집단 전체가 두 배로 늘어나는 과정을 한 단위로 계산한 것이다. 정상세포가 이 한계에 도달하면 죽어버리는 것만이 아니다. 많은 경우 대사활동은 유지하지만 더 이상 분열하지 않는 **replicative senescence** 상태로 들어간다. 이 현상은 암세포와 정상세포를 가르는 첫 번째 중요한 장벽이다.

3. Telomere — 염색체 끝은 왜 특별한가

사람의 염색체는 선형 DNA다. 선형 DNA에는 구조적으로 어려운 문제가 있다. DNA 복제기계는 염색체 끝까지 완벽하게 복제하기 어렵다. 이를 **end-replication problem**이라고 한다.[2,5,6] 염색체 끝에는 반복서열과 단백질이 결합한 특수 구조인 **telomere**가 존재한다. 척추동물 telomere의 대표 반복서열은 **5′-TTAGGG-3′** 가 반복된 형태다.[5,7] Telomere는 단순한 DNA 완충지대가 아니다. 염색체 끝이 DNA double-strand break로 오인되어 서로 붙거나, 잘못 수리되거나, 분해되는 것을 막는 **nucleoprotein cap**이다.[5,7,8] Telomere가 충분히 보호되면 염색체 끝은 "수리해야 할 DNA 절단부위"로 인식되지 않는다. 반대로 telomere가 너무 짧아지거나 구조적으로 풀리면 세포는 이를 DNA 손상으로 인식한다.

> **우측 용어 박스 | Telomere**
> 염색체 끝을 보호하는 반복 DNA와 단백질 복합체다. 사람에서는 TTAGGG 반복서열이 핵심이다. 길이뿐 아니라 말단의 구조와 결합단백질의 보호기능이 중요하다.

4. Shelterin — Telomere를 DNA 손상으로 보이지 않게 만드는 보호복합체

Telomere의 기능은 DNA 반복서열만으로 완성되지 않는다. Artandi와 DePinho의 공개 원문은 telomere에 결합하는 6개의 핵심 단백질 복합체인 **shelterin**을 설명한다.[5] 대표 구성요소는 다음과 같다.

- TRF1
- TRF2
- TIN2
- RAP1
- POT1
- TPP1

TRF1과 TRF2는 주로 double-stranded telomeric DNA에 결합한다. POT1과 TPP1은 single-stranded 3′ overhang과 관련되고, TIN2는 여러 구성요소를 연결하는 중심 역할을 한다.[5] Telomere 말단은 **t-loop**라는 고리형 구조를 형성할 수 있다. 3′ single-stranded overhang이 다시 telomeric DNA 안쪽으로 들어가 염색체 끝을 숨기는 방식이다.[5] 이 구조의 생물학적 목적은 간단히 말하면 이렇다. **염색체의 정상적인 끝을 '부러진 DNA'와 구별하는 것.** 이 구별이 실패하면 ATM·ATR을 포함한 DNA damage response와 잘못된 DNA repair가 활성화될 수 있다.[7,8]

5. 왜 세포가 분열할수록 Telomere가 짧아지는가

Harley 1990은 강한 상관관계를 보여주었지만 인과관계까지는 말하지 않았다

Harley, Futcher, Greider는 사람 섬유아세포를 연속 계대하면서 telomeric DNA의 양과 길이가 줄어드는 것을 관찰했고, 이 변화가 세포의 in vitro ageing과 함께 진행된다고 보고했다.[2] 이 연구가 특히 좋은 과학적 사례인 이유는 저자들이 결과를 과장하지 않았기 때문이다. Telomere shortening과 senescence가 함께 나타났지만, 당시 논문은 telomere loss가 senescence의 직접 원인인지 아직 알 수 없다고 명시했다.

이후의 연구가 바로 이 빈칸을 메웠다. 단순한 시간적 동행을 넘어 telomere를 인위적으로 유지했을 때 복제수명이 실제 늘어나는지를 시험해야 인과관계가 강해진다. 1998년 Bodnar 등의 TERT 도입실험이 중요한 이유는 telomerase-negative 정상세포에 telomerase activity를 부여해 telomere shortening과 senescence의 연결고리를 직접 조작했다는 점이다.[4]

Harley, Futcher, Greider는 1990년 사람 섬유아세포를 연속 계대배양하면서 telomeric DNA의 양과 길이가 감소한다는 것을 보여주었다.[2] 이 논문은 telomere shortening이 세포 노화와 연관된다는 중요한 실험적 근거였다. 그러나 당시 저자들은 한 가지를 명확히 남겼다. **Telomere 소실이 senescence의 원인인지 여부는 아직 알 수 없었다.**[2] 이 구분은 과학적으로 중요하다. 상

관관계는 발견되었지만, 인과관계가 바로 증명된 것은 아니었다. 그 인과성을 더 강하게 보여준 연구가 1998년 Bodnar 등의 telomerase 도입실험이다.[4]

6. Replicative senescence — 짧아진 Telomere가 세포를 멈추게 한다

Telomere는 단순한 길이자가 아니라 DNA damage sensor와 연결된 구조다

세포가 telomere 길이를 자로 재듯 측정해 일정한 숫자 아래에서 멈추는 것은 아니다. 실제로는 일부 chromosome end가 'critically short'하거나 shelterin 보호를 잃어 DNA damage response를 유발하는지가 중요하다.[5,7,8] 이때 ATM/ATR 계열의 손상신호가 checkpoint network로 전달되고, p53-p21과 RB 축이 충분히 유지되어 있다면 cell-cycle arrest가 강화된다. 따라서 평균 telomere length가 비슷한 두 세포라도 가장 짧은 telomere의 분포와 end protection 상태에 따라 반응이 다를 수 있다.

이 관점은 왜 telomere shortening이 동시에 노화와 암 억제에 연결되는지를 설명한다. 정상 checkpoint가 있는 세포에서는 손상된 telomere가 증식을 멈추게 하므로 위험한 clone의 확장을 막는다. 반대로 checkpoint가 무너지면 같은 telomere dysfunction이 chromosome fusion과 genome instability를 만드는 원료가 될 수 있다.[5,7,8] Telomere biology에서 '짧다=나쁘다' 또는 '길다=좋다'라는 단순공식이 성립하지 않는 이유다. Telomere가 충분히 짧아지거나 보호기능을 잃으면 세포는 염색체 끝을 DNA damage로 인식할 수 있다.[5,7,8] 이때 핵심적인 반응은 **Telomere dysfunction → DNA damage signaling → cell-cycle arrest** 다. p53 경로가 정상적으로 작동하면 손상신호는 p53 안정화와 p21 증가를 통해 cyclin-dependent kinase 활성을 낮추고 RB가 세포주기를 억제하는 방향으로 작동할 수 있다.[7] 결과는 크게 두 가지다.

- **senescence**: 살아 있으나 영구적 또는 장기적 증식정지
- **apoptosis**: 손상이 심한 세포의 제거

이 반응은 암을 억제하는 중요한 안전장치다.[7,8] 즉, telomere shortening은 단순히 노화의 부산물이 아니다. 정상세포가 잠재적으로 위험한 무한 증식으로 넘어가는 것을 막는 **tumor-suppressive barrier**이기도 하다.

그림 5-1. Telomere 단축에서 증식 장벽과 암세포 불멸화까지

그림 5-1. Telomere 단축에서 증식 장벽과 암세포 불멸화까지

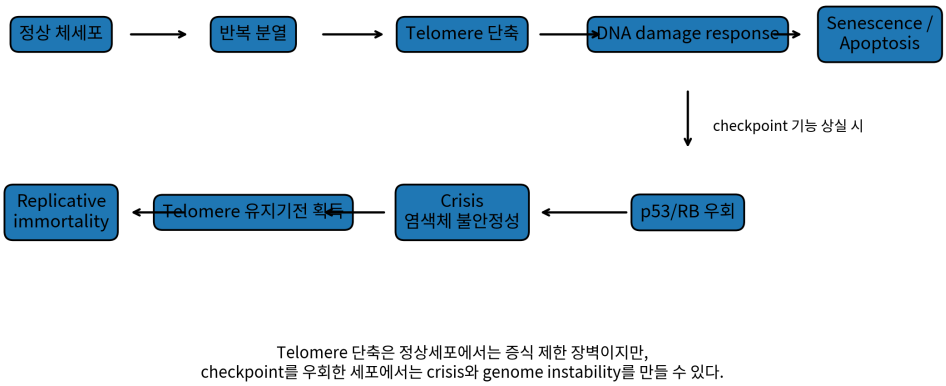


그림 5-1. 정상 체세포에서 반복분열에 따른 telomere 단축은 DNA damage response와 senescence/apoptosis를 유도할 수 있다. p53/RB checkpoint가 무력화되면 세포는 더 분열하면서 crisis와 genome instability를 겪고, telomere 유지기전을 획득한 clone이 장기 증식능력을 얻을 수 있다. 본서 재구성.[5,7,8]

---

7. p53와 RB는 Telomere 경고를 세포주기 정지로 번역한다

Telomere가 손상되었다고 모든 세포가 암이 되는 것은 아니다. 오히려 정상적인 checkpoint가 작동하면 대부분의 세포는 분열을 멈춘다. Deng 등은 dysfunctional telomere가 DNA damage response를 활성화하고, 정상적인 p53 경로에서는 senescence 또는 apoptosis가 유도되어 종양발생을 억제한다고 정리했다.[7] 반대로 p53와 RB 같은 checkpoint가 무력화되면 세포는 위험한 상태에서도 계속 분열할 수 있다.[7,8] 여기서 중요한 개념이 나온다. **Telomere shortening 자체는 암을 억제할 수도 있고, 암의 genome instability를 촉진할 수도 있다.** 어느 방향으로 가는지는 세포가 손상을 감지하고 멈출 능력을 가지고 있는가에 달려 있다.

---

8. Crisis — 멈추지 않은 세포가 맞는 두 번째 장벽

Crisis에서는 '살아남는 것'보다 '대부분 죽는 것'이 기본이다

Checkpoint를 우회한 세포가 telomere를 유지하지 못한 채 계속 분열하면 chromosome end-to-end fusion이 늘고, dicentric chromosome이 mitosis에서 서로 반대 방향으로 끌리면서 다시 끊어지는 breakage-fusion-bridge cycle이 반복될 수 있다.[5,8] 그 결과 deletion, amplification, translocation 같은 구조변이가 폭발적으로 증가하고 세포생존에 치명적인 손상

이 누적된다. 그래서 crisis는 immortalization의 편리한 중간단계라기보다 대부분의 세포를 제거하는 두 번째 강력한 종양억제 장벽이다.

암의 관점에서 중요한 것은 극소수의 escape clone이다. 이들 가운데 telomerase reactivation 또는 ALT 같은 telomere maintenance mechanism을 획득한 세포는 불안정한 chromosome end를 다시 안정화하면서 crisis를 통과할 수 있다.[5,8] 이미 crisis 동안 다양한 rearrangement가 생겼다면, 살아남은 clone은 telomere 유지능력과 함께 새로운 oncogenic genome architecture를 동시에 갖고 있을 수 있다. 이것이 제3장에서 설명한 genome instability와 제5장의 replicative immortality가 직접 만나는 지점이다.

Senescence를 우회했다고 바로 immortal cell이 되는 것은 아니다. p53/RB checkpoint를 우회한 세포가 계속 분열하면 telomere shortening도 계속된다. 결국 여러 염색체 끝의 보호가 무너지고 **crisis**에 들어갈 수 있다.[5,7,8] Crisis에서는

- 염색체 말단의 end-to-end fusion
- dicentric chromosome
- breakage-fusion-bridge cycle
- deletion
- amplification
- translocation
- chromothripsis
- kataegis
- tetraploidization

등 다양한 genome instability가 발생할 수 있다.[8] 많은 세포가 이 과정에서 죽는다. 따라서 crisis 역시 강력한 종양억제 장벽이다. 그러나 드물게 이 위기를 통과하며 telomere 유지기전을 획득한 clone이 살아남을 수 있다. 그 clone이 **replicative immortality**에 가까워진다.

---

9. Telomerase — 염색체 끝을 다시 연장하는 효소

Telomerase는 telomere 반복서열을 합성해 telomere loss를 보완하는 ribonucleoprotein enzyme이다.[3-6] 핵심 구성은 두 축으로 이해할 수 있다. **TERT (telomerase reverse transcriptase)** → catalytic protein subunit **TERC (telomerase RNA component)** → 새 telomere 반복서열을 합성할 때 template 역할을 하는 RNA Telomerase는 TERC의 RNA 서열을 주형으로 이용해 telomeric DNA를 연장한다. 즉, **RNA template → DNA telomere repeat 합성**

이라는 reverse-transcription 반응을 수행한다. 정상적인 대부분의 체세포에서는 telomerase가 강하게 억제되어 있지만, germ cell, 일부 stem/progenitor cell 등에서는 상황이 다를 수 있다.[3,5,6] 암에서 중요한 사건은 **telomerase reactivation**이다.

---

10. 1994년 Kim 연구 — Telomerase와 암의 연결을 수치로 보여주다

98/100과 90/101이라는 숫자가 의미하는 것, 그리고 의미하지 않는 것

Kim 등의 1994년 연구에서 immortal cultured cell은 100개 집단 중 98개가 telomerase-positive였고, mortal cell은 22개 중 하나도 양성이 아니었다.[3] 사람의 tumor biopsy에서는 101개 중 90개가 양성이었지만 normal somatic tissue 50개에서는 활성이 검출되지 않았다. 이처럼 큰 차이는 telomerase reactivation이 장기 증식능력과 밀접하게 연결된다는 당시로서는 매우 강력한 증거였다.

그러나 이 결과를 "모든 암은 telomerase-positive이고 정상조직은 항상 negative"라고 일반화해서는 안 된다. 정상 germ cell과 일부 stem/progenitor compartment에서는 telomerase activity가 존재할 수 있고, 암의 일부는 telomerase 대신 ALT를 사용한다.[3,5,6] 또한 assay sensitivity와 조직의 세포구성에 따라 측정결과가 달라질 수 있다. 따라서 telomerase activity는 replicative immortality의 핵심 생물학을 보여주는 지표이지만 단독으로 암을 판정하는 보편적 진단검사는 아니다. Kim 등은 1994년 민감한 telomerase activity assay를 개발해 immortal cell과 human tumor에서 telomerase 활성을 조사했다.[3] 결과는 매우 선명했다.

배양세포

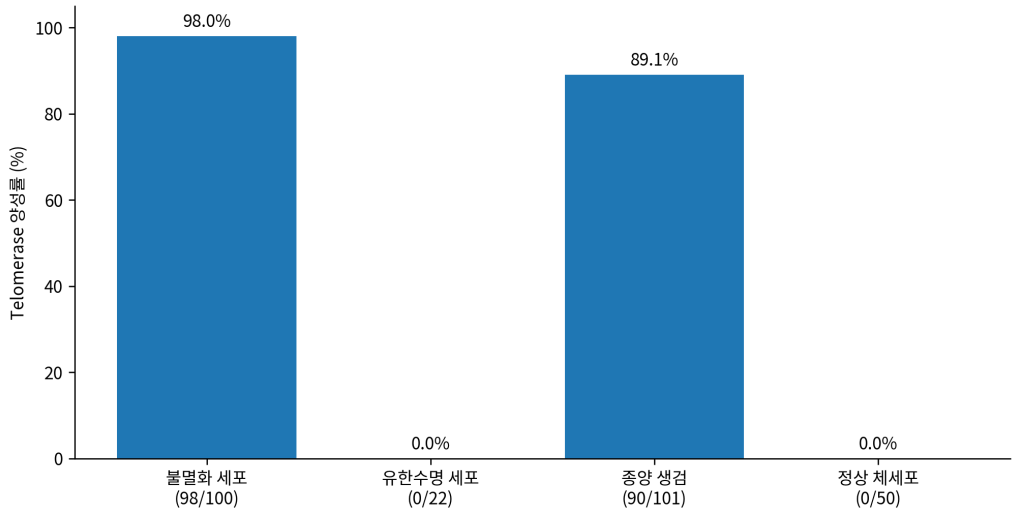
- immortal cell population: **98/100 양성** = **98.0%**
- mortal cell population: **0/22 양성** = **0%**

사람 조직

- 12개 암종을 포함한 tumor biopsy: **90/101 양성 ≈ 89.1%**
- normal somatic tissue: **0/50 양성** = **0%**

정상 난소와 고환에서는 활성이 관찰되었고, fibroid 같은 benign tumor는 음성이었다.[3] 이 한 연구가 모든 암의 실제 telomerase 빈도를 완벽하게 대표하는 것은 아니다. 그러나 "불멸화된 세포와 종양에서 telomerase가 선택적으로 활성화된다"는 개념을 매우 강력하게 보여준 고전적 자료다.

그래프 5-1. 불멸화 세포·종양에서의 Telomerase 활성



자료: Kim et al. (1994). 한 논문의 고전적 TRAP assay 결과.

그래프 5-1. Kim 등의 1994년 연구에서 측정한 telomerase 양성률. Immortal cell 98/100, mortal cell 0/22, tumor biopsy 90/101, normal somatic tissue 0/50. 하나의 고전적 assay 연구결과이므로 전체 암종의 현재 역학값으로 일반화하지 않는다.[3]

11. Telomerase를 넣으면 정상세포의 복제수명이 늘어나는가

Bodnar 1998은 '원인'을 시험한 조작실험이었다

Bodnar 등은 telomerase-negative였던 정상 retinal pigment epithelial cell과 foreskin fibroblast에 human telomerase catalytic subunit을 도입했다.[4] 대조군에서는 telomere shortening과 senescence가 진행된 반면 telomerase-expressing clone은 telomere가 연장되고 활발한 분열을 이어갔다. 특히 이 세포들은 당시 관찰시점에서 정상적인 복제수명을 최소 20 population doublings 이상 넘어섰고, 정상 karyotype을 유지했다.[4]

이 결과는 두 가지를 동시에 보여준다. 첫째, telomere shortening은 단순한 세포노화의 표지가 아니라 replicative senescence의 인과적 구성요소다. 둘째, telomerase activity를 얻었다고 즉시 malignant transformation이 일어나는 것은 아니다. 암이 되려면 성장신호, checkpoint, genome stability, cell-death resistance 등 다른 oncogenic alteration이 추가로 필요하다.[4,5] 따라서 telomerase는 '암 유전자 하나'라기보다 암세포가 이미 획득한 여러 변화가 장기간 유지되도록 돕는 replicative infrastructure로 이해하는 편이 정확하다.

1998년 Bodnar 등은 telomerase-negative 정상 사람세포에 human telomerase catalytic subunit을 도입했다.[4] 사용된 세포에는 retinal pigment epithelial cell과 foreskin

fibroblast가 포함되었다. 대조군에서는 **telomere shortening → senescence** 가 나타났다. 반면 telomerase를 발현한 clone에서는

- telomere가 길어졌고
- 활발히 분열했으며
- senescence-associated β-galactosidase staining이 감소했고
- normal karyotype을 유지하면서
- 정상 복제수명을 **최소 20 population doublings 이상** 넘어섰다.[4]

이 결과는 telomere shortening과 in vitro cellular senescence 사이의 인과성을 크게 강화했다. 중요한 점은 telomerase를 넣었다고 곧바로 암세포가 되었다는 뜻이 아니라는 것이다. 이 실험은 **telomere maintenance가 복제수명 제한을 결정하는 중요한 요소**임을 보여준 것이다.

---

12. Telomerase 활성화만으로 암이 되는 것은 아니다

Telomerase는 암세포의 장기 증식에 중요하지만, telomerase 하나만으로 암의 모든 특성이 생기는 것은 아니다. 암은 이미 앞 장에서 살펴본 것처럼

- driver mutation
- tumor suppressor loss
- epigenetic reprogramming
- growth signaling
- apoptosis escape
- metabolic adaptation
- immune evasion

등 여러 변화가 함께 축적되는 질환이다. Telomerase는 그중에서도 **분열 횟수의 상한선을 제거하는 역할**과 깊이 연결된다.[5,6] 따라서 더 정확한 표현은 이렇다. **Telomerase activation은 암을 만드는 충분조건이 아니라, 많은 암에서 지속적 증식을 가능하게 하는 핵심 enabling mechanism이다.**

---

13. TERT 발현은 어떻게 다시 켜지는가

Telomerase reactivation은 한 가지 스위치로 설명되지 않는다

고도 진행암에서 telomerase가 다시 활성화되는 과정은 여러 층에서 일어날 수 있다.[5,6,9] TERT promoter mutation은 일부 암에서 전사인자 결합환경을 바꾸어 TERT expression을 높이는 대표적 기전이지만, 모든 telomerase-positive cancer가 이 변이를 갖는 것은 아니다.

Copy-number change, promoter methylation context, transcription factor network, chromatin state도 TERT regulation에 관여할 수 있다.

따라서 TERT promoter mutation을 발견했을 때도 "이 변이가 곧 무한증식의 전부"라고 해석하면 안 된다. 실제 telomerase activity, telomere length distribution, 다른 telomere-maintenance factor, tumor lineage를 함께 보아야 한다. 반대로 promoter mutation이 없더라도 다른 경로로 TERT expression이 활성화되어 telomere maintenance가 가능할 수 있다.[5,6,9]

TERT는 telomerase의 catalytic subunit을 암호화하는 유전자다. 대부분의 분화된 정상 체세포에서는 TERT expression이 낮게 억제되어 있다.[6,9] 암세포는 여러 방식으로 TERT를 다시 활성화할 수 있다. 그중 중요한 유전적 기전이 **TERT promoter mutation**이다.

Heidenreich 등은 melanoma와 여러 암에서 반복적으로 발견되는 TERT promoter mutation이 새로운 ETS/TCF 계열 transcription factor binding site를 만들어 tumor-specific TERT expression 증가에 기여할 수 있다고 정리했다.[9] 이 기전은 중요한 원리를 보여준다. 단백질 coding sequence를 바꾸지 않아도 **promoter mutation → transcription factor recruitment → TERT transcription 증가 → telomerase 활성 증가** 가 가능하다. 즉, non-coding mutation이 암세포의 replicative immortality를 만드는 데 기여할 수 있다.

---

14. TERT promoter mutation은 모든 암에서 같은가

아니다. TERT promoter mutation의 빈도와 의미는 암종마다 크게 다르다.[9] Melanoma, glioma, bladder cancer, thyroid cancer 등에서 중요한 분자사건으로 연구되어 왔지만 모든 종양이 이 기전을 사용하지 않는다. 또한 TERT 활성화는 promoter mutation만으로 이루어지는 것도 아니다. 암세포에서는

- transcriptional regulation
- epigenetic regulation
- gene rearrangement
- copy-number 변화
- signaling pathway 변화

등 다양한 방식이 관여할 수 있다.[6,9] 따라서 "telomerase가 활성화되어 있다 = TERT promoter mutation이 있다"는 식으로 해석해서는 안 된다.

> **우측 용어 박스 | TERT promoter mutation**
> TERT 단백질의 amino-acid sequence를 직접 바꾸는 mutation이 아니라, TERT 유전자 앞의 전사조절영역을 바꾸는 non-coding mutation이다. 새로운 transcription-factor binding site를 만들며 TERT 발현 증가와 연결될 수 있다.[9]

---

15. Telomere가 짧으면 암 위험이 낮아지는가, 높아지는가

이 질문에는 단순한 한 방향의 답이 없다. 짧아진 telomere는 정상세포에서 senescence와 apoptosis를 유도해 종양발생을 막는 장벽이 될 수 있다.[7,8] 그러나 checkpoint가 이미 손상된 세포에서는 telomere dysfunction이 chromosome fusion과 genome instability를 증가시킬 수 있다.[5,8] 따라서 telomere shortening은 양면성을 가진다.

정상 checkpoint가 있을 때

telomere shortening → growth arrest → tumor suppression

checkpoint가 손상되었을 때

telomere shortening → crisis → genome rearrangement → clonal evolution 가능성

암에서는 "길다/짧다"만 보는 것보다 **telomere length** + **telomere protection** + **checkpoint integrity** + **telomere maintenance mechanism** 을 함께 봐야 한다.

---

16. Telomere crisis는 제3장의 Genome instability와 연결된다

제3장에서는 암 유전체에서 SNV, indel, copy-number alteration, structural variation, chromothripsis 등을 살펴보았다. 이번 장에서 중요한 연결고리가 드러난다. Telomere가 심하게 손상된 채 세포가 계속 분열하면 chromosome end-to-end fusion이 일어나고 dicentric chromosome이 생길 수 있다.[8] 이 염색체는 mitosis 과정에서 서로 반대쪽으로 끌려가며 끊어질 수 있다. 다시 끊어진 말단이 또 붙고, 다시 끊어지는 과정이 반복될 수 있다. 이를 **breakage-fusion-bridge cycle**이라고 한다. 이 과정은 복잡한 rearrangement와 copy-number change를 만들어 낼 수 있다.[8] 즉, **telomere dysfunction → structural genome instability** 라는 연결이 성립한다. Telomere biology는 단지 노화 연구가 아니라 암 genome evolution의 문제이기도 하다.

---

17. 암세포는 꼭 Telomerase만 사용하는가

아니다. 암세포가 telomere를 유지하는 대표적 경로는 크게 두 가지다. 1. **Telomerase-dependent maintenance** 2. **Alternative Lengthening of Telomeres, ALT** 대부분의 암은 telomerase를 사용하지만, 일부 암은 telomerase 없이 ALT라는 recombination-based mechanism을 이용한다.[10] Mori 등의 2024년 리뷰는 ALT가 전체 암의 약 **5-10%**에서 관찰된다고 정리한다.[10] 특히

- complex-karyotype sarcoma
- IDH-mutant astrocytoma

- pancreatic neuroendocrine tumor
- neuroblastoma
- chromophobe hepatocellular carcinoma

등 일부 암에서 더 높은 비율로 나타날 수 있다.[10]

그림 5-2. 암세포가 Telomere를 유지하는 두 대표 경로

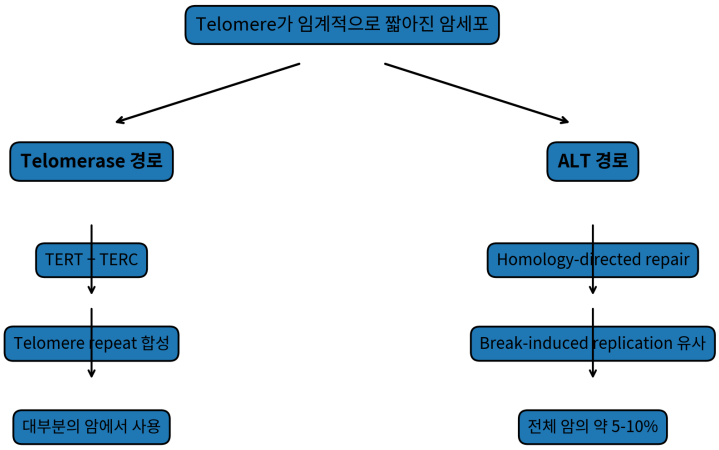


그림 5-2. 암세포의 두 대표적 telomere maintenance mechanism. 대부분의 암은 telomerase를 사용하고, 일부는 homologous-recombination 계열의 ALT를 사용한다. ALT의 전체 암 유병비는 최신 리뷰에서 약 5-10%로 정리된다.[5,6,10]

18. ALT는 어떻게 Telomere를 늘리는가

ALT는 'Telomerase가 없는 상태'가 아니라 다른 유지전략을 선택한 상태다

Alternative lengthening of telomeres는 telomerase-independent telomere maintenance mechanism으로, homologous recombination과 유사한 DNA synthesis process를 이용해 telomeric sequence를 연장하는 것으로 이해된다.[10] ALT tumor에서는 telomere length가 매우 불균일하고, telomeric DNA recombination과 관련된 특징들이 관찰될 수 있다. 이 경로는 특히 일부 sarcoma와 특정 brain tumor 등에서 중요하게 연구되어 왔다.

ALT의 존재는 replicative immortality가 하나의 분자경로에만 의존하지 않는다는 사실을 보여준다. Telomerase inhibitor가 강력하더라도 ALT를 사용하는 암에는 직접적인 약점이 아닐 수 있고, 장기적으로는 telomere-maintenance pathway 전환 가능성도 치료저항성 관점에서 고려해야 한다.[6,10] 따라서 'telomere를 유지한다'는 동일한 phenotype 아래 서로 다른 분자기전이 숨어 있을 수 있다.

ALT는 telomerase처럼 RNA template을 이용하는 효소반응이 아니다. ALT는 **homology-directed DNA repair**를 이용해 telomeric DNA를 연장한다.[10] 분자적으로는 break-induced replication과 유사한 과정이 중요한 것으로 이해된다. ALT-positive cell에서는 다음 특징들이 관찰될 수 있다.[10]

- 세포마다 매우 불균일한 telomere length
- chronic replication stress
- chromosomal instability
- ALT-associated PML body
- C-circle 같은 특수 telomeric DNA structure

또한 ALT-positive tumor에서는 chromatin remodeling과 DNA repair에 관련된

- ATRX
- DAXX
- H3F3A
- SMARCAL1
- SLX4IP

등의 기능상실 변화가 반복적으로 관찰된다.[10] 이것은 제4장의 후성유전학과도 연결된다. **chromatin state의 변화가 telomere maintenance mechanism을 바꾸는 길**이 존재하는 것이다.

---

19. Telomerase와 ALT는 서로 다른 암의 약점이 될 수 있다

Telomere maintenance는 암세포가 계속 분열하기 위해 필요한 기능이다. 그래서 오래전부터 telomerase inhibition은 매력적인 항암전략으로 연구되어 왔다.[6] 그러나 실제 치료전략은 단순하지 않다. 첫째, telomere는 즉시 사라지는 구조가 아니다. Telomerase를 억제하더라도 이미 존재하는 telomere가 충분히 짧아질 때까지 시간이 걸릴 수 있다.

둘째, 정상 stem/progenitor compartment에서도 telomerase biology가 중요할 수 있으므로 치료창을 고려해야 한다. 셋째, 일부 암은 ALT를 사용한다.[10] 넷째, telomere stress가 심해지면 치료적으로 세포를 죽일 수도 있지만, checkpoint가 불완전한 세포에서는 genome instability가 증가할 가능성도 함께 고려해야 한다.[8] 따라서 telomere targeting은 “telomerase를 끄면 암이 바로 죽는다”는 단순한 전략이 아니다.

---

20. Senescence는 항상 좋은가

Senescence는 암세포의 증식을 멈추는 강력한 tumor-suppressive mechanism이다.[7] 하지만 senescent cell은 단순히 아무 기능도 하지 않는 세포가 아니다. 대사활동을 유지하면서

cytokine, chemokine, growth factor 등을 분비할 수 있고, 주변 microenvironment에 영향을 줄 수 있다. 이른바 senescence-associated secretory phenotype(SASP)은 상황에 따라 면역제거를 돕기도 하고, 만성적으로 지속될 경우 염증성 환경에 기여할 수도 있다.

CH005 근거팩에는 glioblastoma에서 metformin과 simvastatin이 senescence-state를 유도하는 임상·번역 연구가 포함되어 있지만, 이 자료는 telomere-driven replicative senescence와 약물유도 senescence를 동일시하면 안 된다. 즉, **senescence는 하나의 형태가 아니다.** 복제노화, oncogene-induced senescence, therapy-induced senescence는 유발경로와 생물학적 결과가 다를 수 있다.

---

21. 세포주기 신호와 Telomere 유지가 만나는 지점

암세포가 telomere를 유지한다고 해서 성장신호 없이 계속 증식하는 것은 아니다. 세포분열에는 여전히

- growth-factor signaling
- cyclin/CDK
- RB/E2F
- PI3K-AKT-mTOR
- RAS-RAF-MEK-ERK
- nutrient sensing

같은 증식회로가 필요하다. Telomere maintenance는 이들 신호를 대신하는 것이 아니라 **반복 분열의 장기적 허용조건**을 제공한다. 이를 비유하면 다음과 같다. **세포주기 신호는 가속페달이고, telomere maintenance는 도로의 끝을 연장하는 장치다.** 가속페달만 밟아서는 도로의 끝을 넘을 수 없다. 반대로 도로를 연장해 놓았다고 가속페달 없이 차가 달리는 것도 아니다.

---

22. 식이·케톤·천연물이 '무한 증식'을 멈춘다고 말할 수 있는가

이 장의 근거팩에서 식이 관련 논문을 어떻게 읽어야 하는가

CH005 근거팩에는 ketogenic diet, BHB, soybean isoflavone, cancer metabolism 같은 논문도 포함되어 있다. 이들 연구는 성장신호, oxidative stress, apoptosis, metabolic flux에 영향을 줄 가능성을 제시하지만, 그것이 곧 사람의 암에서 telomere maintenance 또는 replicative immortality를 직접 차단했다는 뜻은 아니다. Telomerase activity, TERT expression, ALT marker, telomere length dynamics를 직접 측정하지 않은 연구라면 '무한 증식 억제'라는 결론까지 확대해서는 안 된다.

예를 들어 BHB가 특정 암세포에서 대사 또는 gene-expression을 변화시키고 apoptosis와 연결되었다는 결과는 충분히 흥미롭다. 그러나 그 효과가 telomerase inhibition 때문인지, 다른

metabolic stress 때문인지, 환자에게서 같은 농도와 반응이 재현되는지는 별개의 문제다. 따라서 이 책에서는 식이·케톤·식물성 생리활성물질을 telomere biology의 직접 치료근거가 아니라 **다른 증식·대사·사멸회로에 영향을 줄 수 있는 보조적 기전근거**로 분류하고, 임상적 의미는 후반의 식이·케톤 파트에서 별도로 평가한다.

이번 근거팩에는 soybean isoflavone, sulforaphane, calorie restriction, ketogenic metabolism, daidzein 등 다양한 식이·대사 관련 문헌이 포함되어 있다. 일부 전임상 연구에서는 cell-cycle arrest, apoptosis, telomerase activity 변화 등이 보고되어 있다. 예를 들어 근거팩의 daidzein 리뷰에는 일부 암세포 실험에서 telomerase activity 억제가 기전으로 제시되어 있다. 하지만 이 자료 대부분은

- cell line
- animal model
- review of preclinical studies

수준이다. 따라서 다음은 구분해야 한다. **"어떤 식이성분이 실험실에서 telomerase 또는 proliferation marker에 영향을 준다."** 와 **"그 식품이나 식단이 사람의 암세포를 임상적으로 불멸화 상태에서 되돌린다."** 는 전혀 다른 주장이다. 현재 CH005의 핵심 임상·과학 결론은 식이효과가 아니라 **telomere biology 자체**에 두어야 한다.

> **우측 임상주의 박스 | 식이와 Telomere**
> 식이·운동·대사상태와 telomere length의 연관성을 다룬 관찰연구가 존재하지만, 이것을 암환자에서 telomerase를 치료적으로 억제하거나 tumor telomere를 정상화한다는 의미로 확대하면 안 된다. 암의 telomere maintenance는 종양세포의 유전·후성유전·checkpoint 상태와 함께 해석해야 한다.

23. 'Telomere를 길게 하면 건강하다'는 단순한 공식도 위험하다

Telomere는 노화와 관련되어 있기 때문에 흔히 "telomere는 길수록 좋다"고 생각하기 쉽다. 그러나 암의 관점에서는 문제가 복잡하다. 너무 짧고 dysfunctional한 telomere는 조직재생에 불리할 수 있다. 반면 암세포가 telomere를 안정적으로 유지하는 능력은 replicative immortality의 기반이 된다. 따라서 건강한 사람에서의 telomere biology와 종양세포의 telomere maintenance를 같은 방향으로 단순화해서는 안 된다. **정상조직에서는 충분한 telomere function이 필요하지만, 암세포에게 telomere maintenance는 생존자산이 될 수 있다.** 이 양면성이 telomere 연구의 가장 중요한 특징 가운데 하나다.

24. 표 5-1. 정상세포에서 암세포까지의 복제장벽

단계	Telomere 상태	Checkpoint	세포의 대표 반응	암 발생에서의 의미
정상 증식	충분한 telomere protection	정상	제한된 분열	조직 유지
Replicative senescence	짧아진 telomere·DDR 활성	p53/RB 기능	증식정지	1차 종양억제 장벽
Senescence bypass	더 짧아지는 telomere	p53/RB 일부 상실	계속 분열	genome instability 위험 증가
Crisis	다수의 dysfunctional telomere	checkpoint 결함	광범위한 cell death + chromosome fusion	2차 종양억제 장벽이자 genome rearrangement 발생기
Immortalized clone	telomerase 또는 ALT로 telomere 유지	암성 변화 축적	장기간 증식	replicative immortality

주요 근거: [1-8,10]

25. 표 5-2. Telomerase와 ALT 비교

항목	Telomerase pathway	ALT pathway
핵심 원리	TERT/TERC를 이용한 telomeric DNA 합성	Homology-directed repair 기반 telomere 연장
주요 암에서의 위치	대부분의 암에서 대표적	전체 암의 약 5-10%
대표 분자	TERT, TERC, TPP1 등	ATRX, DAXX, H3F3A, SMARCAL1, SLX4IP 등과 연관
Telomere 특징	비교적 안정적 유지 가능	매우 큰 cell-to-cell length heterogeneity
특징적 marker	telomerase activity, TERT expression	C-circle, ultrabright telomeric foci, ALT-associated PML body
Genome stress	telomere 안정화로 crisis 탈출 가능	chronic replication stress·recombination과 연결
치료적 의미	telomerase inhibition 연구	ALT-specific vulnerability·synthetic lethality 연구
주의점	억제 후 효과까지 시간지연 가능	telomerase-negative라고 곧 ALT인 것은 아님

주요 근거: [5,6,9,10]

26. 그래프를 어떻게 읽어야 하는가

그래프 5-1에서 tumor biopsy의 telomerase 양성률은 약 89.1%다. 이를 “모든 암의 89.1%가 telomerase를 쓴다”고 그대로 외우면 안 된다. 이 값은 1994년 Kim 등의 연구에서 사용한

- 당시의 assay
- 당시의 sample 구성
- 12개의 tumor type
- 101개의 biopsy

에 기반한 고전적 결과다.[3] 이 연구의 과학적 가치는 정확한 현대 암종별 유병률을 제공한다는 데 있지 않다. **normal somatic tissue와 immortal/tumor cell 사이에 telomerase activity의 극적인 차이가 존재한다**는 것을 실험적으로 보여준 데 있다. 정량값은 언제나 **무엇을 측정했는가 → 어떤 표본인가 → 어떤 방법인가 → 현재 어떤 결론까지 허용되는가** 의 순서로 읽어야 한다.

27. Telomere biology가 임상병리에서 중요한 이유

Telomere maintenance mechanism은 단순한 실험실 현상이 아니다. 암의 진단과 분류, 예후, 분자특성 이해에 연결될 수 있다. 예를 들어 ALT는 일부 sarcoma, neuroendocrine tumor, astrocytoma 등에서 중요한 molecular phenotype이 될 수 있다.[10] TERT promoter mutation 역시 여러 암에서 tumor biology와 prognosis를 해석하는 biomarker로 연구되어 왔다.[9] 그러나 marker의 임상적 의미는 암종별로 다르다. 따라서 환자의 검사에서 TERT mutation, ATRX loss, ALT marker가 발견되었다면 **그 암종에서 실제로 검증된 진단·예후·치료 의미가 무엇인가** 를 별도로 확인해야 한다.

28. 암세포의 ’무한 증식’은 진화의 결과다

암세포가 처음부터 telomerase를 켜고 완성된 상태로 출발한다고 생각하면 암의 진화를 놓치게 된다. 실제 과정은 더 복잡하다. 1. 정상세포가 여러 genetic·epigenetic alteration을 획득한다. 2. growth signaling이 강화되고 proliferation이 증가한다. 3. 반복분열로 telomere가 짧아진다. 4. 정상 checkpoint는 senescence를 유도한다. 5. 일부 clone이 p53/RB barrier를 우회한다. 6. crisis와 genome instability가 발생한다. 7. 드문 clone이 telomerase reactivation 또는 ALT를 획득한다. 8. 그 clone이 장기간 분열할 수 있는 선택적 이점을 얻는다.[5,7,8,10] 이 과정은 암세포의 replicative immortality가 단일 mutation 하나의 결과가 아니라 **여러 선택단계를 통과한 진화적 phenotype**임을 보여준다.

29. 제5장의 가장 중요한 역설

Telomere는 암을 막기도 하고 암을 돕기도 한다. 짧아지는 telomere는 정상세포를 멈추게 하므로 암을 억제한다. 그러나 checkpoint가 무너진 상태에서 너무 짧아진 telomere는 chromosome instability를 일으켜 암의 진화를 촉진할 수 있다. 그리고 살아남은 암세포가 telomere maintenance mechanism을 획득하면 그제야 장기간 증식이 가능해진다.[5,7,8] 따라서 telomere biology를 한 문장으로 요약하면 이렇다. **Telomere shortening은 장벽이고, telomere crisis는 위험한 전환점이며, telomere maintenance의 재획득은 암세포의 불멸화를 완성한다.**

제5장 핵심 요약

- 정상 사람세포는 무한히 분열하지 않으며 Hayflick limit와 replicative senescence라는 복제장벽을 가진다.[1,5,7]
- 사람 섬유아세포에서는 연속 분열과 함께 telomeric DNA가 짧아진다는 고전적 관찰이 이루어졌다.[2]
- Telomere는 TTAGGG 반복서열과 shelterin complex로 구성된 chromosome-end protection system이다.[5,7]
- Telomere dysfunction은 DNA damage response를 활성화하고 정상 p53/RB checkpoint에서는 senescence 또는 apoptosis를 유도해 종양발생을 억제한다.[7,8]
- Checkpoint가 손상된 세포가 계속 분열하면 crisis와 chromosome fusion, genome instability가 발생할 수 있다.[5,8]
- 1994년 Kim 등의 연구에서 immortal cell 98/100, tumor biopsy 90/101이 telomerase 양성이었고 mortal cell 0/22, normal somatic tissue 0/50은 음성이었다.[3]
- 1998년 Bodnar 등의 실험에서 telomerase를 도입한 정상세포는 telomere를 연장하고 정상 복제수명을 최소 20 population doublings 이상 넘어 증식했다.[4]
- Telomerase는 TERT catalytic subunit과 TERC RNA template을 중심으로 telomeric DNA를 연장한다.[5,6]
- TERT promoter mutation은 새로운 transcription-factor binding site를 만들어 TERT 발현과 telomerase reactivation에 기여할 수 있다.[9]
- 대부분의 암은 telomerase를 사용하지만 일부 암은 ALT를 사용한다. 2024년 리뷰는 ALT가 전체 암의 약 5-10%에서 나타난다고 정리한다.[10]
- ALT는 homology-directed repair·break-induced replication 유사 기전을 이용하며 ATRX/DAXX 등 chromatin regulator 손실과 자주 연결된다.[10]
- Telomere-targeting therapy는 중요한 연구전략이지만, telomerase와 ALT의 다양성, 정상조직 영향, 효과 지연, genome instability를 함께 고려해야 한다.

- 식이·케톤·식물성 생리활성물질의 proliferation 또는 telomerase 관련 전임상 자료를 사람의 암치료 효과로 직접 확대해서는 안 된다.

참고문헌

CH005 근거팩 직접 기준문헌

1. Hayflick, L., & Moorhead, P. S. (1961). The serial cultivation of human diploid cell strains. Experimental Cell Research, 25(3), 585-621. https://doi.org/10.1016/0014-4827(61)90192-6
2. Harley, C. B., Futcher, A. B., & Greider, C. W. (1990). Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. Nature, 345(6274), 458-460. https://doi.org/10.1038/345458a0
3. Kim, N. W., Piatyszek, M. A., Prowse, K. R., Harley, C. B., West, M. D., Ho, P. L., Coviello, G. M., Wright, W. E., Weinrich, S. L., & Shay, J. W. (1994). Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. Science, 266(5193), 2011-2015. https://doi.org/10.1126/science.7605428
4. Bodnar, A. G., Ouellette, M., Frolkis, M., Holt, S. E., Chiu, C. P., Morin, G. B., Harley, C. B., Shay, J. W., Lichtsteiner, S., & Wright, W. E. (1998). Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. Science, 279(5349), 349-352. https://doi.org/10.1126/science.279.5349.349
5. Artandi, S. E., & DePinho, R. A. (2010). Telomeres and telomerase in cancer. Carcinogenesis, 31(1), 9-18. https://doi.org/10.1093/carcin/bgp268
6. Shay, J. W., & Wright, W. E. (2019). Telomeres and telomerase: three decades of progress. Nature Reviews Genetics, 20(5), 299-309. https://doi.org/10.1038/s41576-019-0099-1

분자기전 보강문헌

1. Deng, Y., Chan, S. S., & Chang, S. (2008). Telomere dysfunction and tumour suppression: the senescence connection. Nature Reviews Cancer, 8(6), 450-458. https://doi.org/10.1038/nrc2393
2. Maciejowski, J., & de Lange, T. (2017). Telomeres in cancer: tumour suppression and genome instability. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 18(3), 175-186. https://doi.org/10.1038/nrm.2016.171

3. Heidenreich, B., Rachakonda, P. S., Hemminki, K., & Kumar, R. (2014). TERT promoter mutations in cancer development. Current Opinion in Genetics & Development, 24, 30-37. https://doi.org/10.1016/j.gde.2013.11.005
4. Mori, J. O., Keegan, J., Flynn, R. L., & Heaphy, C. M. (2024). Alternative lengthening of telomeres: mechanism and the pathogenesis of cancer. Journal of Clinical Pathology, 77(2), 82-86. https://doi.org/10.1136/jcp-2023-209005

제6장 세포사멸 회피와 암

— 죽어야 할 세포가 살아남을 때, 암은 어떻게 '생존의 문턱'을 다시 설정하는가

> **원고 버전:** v02
> **장코드:** CH006
> **편집 기준:** B5 176×250 mm / 본문 약 70% + 우측 용어·경로 박스 약 30%
> **직접 근거:** `ch006_세포사멸_회피와_암_evidence_v02_new.md` 수록 60편 가운데 A등급 기준논문 6편을 중심으로 작성
> **보강 근거:** ferroptosis, pyroptosis, 미토콘드리아 표적, 케톤대사, 식물성 생리활성물질 관련 논문은 근거팩의 후속 연구를 사용
> **해석 원칙:** 세포·동물·초기 임상에서 관찰된 세포사멸 기전을 사람의 암치료 효과로 곧바로 확대하지 않는다. 표준 암치료와 보조적 대사·식이 연구의 근거수준을 분리한다.

암세포가 위험한 이유를 "분열을 많이 하기 때문"이라고만 설명하면 절반만 본 것이다. 정상조직은 새 세포를 만드는 과정과 불필요하거나 위험한 세포를 제거하는 과정을 동시에 조절한다. 따라서 조직의 세포 수는 **증식 속도**와 **제거 속도**의 차이로 결정된다. 암세포는 증식 신호를 높이는 것과 동시에, 원래라면 제거되었어야 할 세포가 살아남도록 세포사멸의 문턱을 높인다.[1,5,6]

이 장에서 다루는 핵심은 "암세포는 왜 안 죽는가"라는 질문이다. 세포가 심한 DNA 손상, 대사 스트레스, 산화 스트레스, 성장인자 결핍, 면역공격을 받으면 여러 감시체계가 그 위험을 판정한다. 위험이 복구 가능한 수준이면 세포주기를 멈추고 수리할 수 있지만, 복구가 어렵다고 판단되면 apoptosis 같은 regulated cell death가 가동된다. 암세포는 이 판단과 실행의 여러 지점을 조금씩 바꾸어 **damage sensing → death threshold → mitochondrial commitment → caspase execution**으로 이어지는 회로를 끊거나 지연시킨다.[2-6]

이 관점으로 보면 세포사멸 회피는 단순한 "죽지 않는 성질"이 아니다. 손상된 세포가 살아남으면 그 세포는 추가 돌연변이를 축적하고, 치료 후 살아남은 clone으로 선택되며, 재발과 약제내성에 유리한 집단을 만들 수 있다. 즉, 세포사멸 회피는 암세포의 현재 생존뿐 아니라 **암의 진화 속도** 자체를 바꾸는 능력이다.[5,6]

> **우측 핵심개념 | Cell-death threshold**
> 세포가 스트레스와 손상을 어느 정도까지 견딘 뒤 사멸 프로그램으로 넘어갈지를 결정하는 기능적 문턱이다. 단일 단백질 하나가 아니라 p53, BCL-2 family, 미토콘드리아 상태, caspase, 성장·생존 신호가 함께 결정한다. 암세포는 이 문턱을 높여 정상세포라면 제거될 수준의 손상을 견딜 수 있다.

---

1. 세포의 수는 ’분열’과 ’제거’의 균형으로 결정된다

조직을 하나의 도시라고 생각하면 이해가 쉽다. 새로운 세포가 만들어지는 것은 새 건물이 생기는 것과 비슷하고, 오래되거나 위험한 세포가 제거되는 것은 더 이상 안전하지 않은 건물을 철거하는 것과 비슷하다. 건설만 늘어도 도시의 밀도는 높아지지만, 철거가 멈추어도 똑같이 과밀해진다. 암에서는 이 두 현상이 동시에 일어날 수 있기 때문에 종양의 성장은 **증식 증가** + **세포 제거 감소**의 합성 결과로 이해해야 한다.[1,5]

1972년 Kerr, Wyllie, Currie는 세포가 손상되었을 때 단순히 터져서 사라지는 것이 아니라 일정한 형태학적 순서를 따라 능동적으로 제거되는 현상에 **apoptosis**라는 이름을 제안했다.[1] 이 논문이 중요한 이유는 세포의 죽음을 수동적 사고가 아니라 정상 생리의 일부로 보았다는 데 있다. 저자들은 apoptosis가 발생과 조직 유지 과정에서 불필요한 세포를 제거하고, 종양에서도 자연발생적 또는 치료유도성 세포 감소에 관여할 수 있다고 설명했다.[1]

고전적 apoptosis의 형태는 비교적 질서 정연하다. 먼저 핵과 세포질이 응축되고, 세포가 막으로 둘러싸인 작은 조각들로 나뉘며, 이 **apoptotic body**가 주변 세포나 식세포에 의해 제거된다.[1] 세포내용물이 대량으로 흘러나와 주변 조직에 광범위한 염증을 일으키는 방식과는 다르다. 따라서 apoptosis는 한 세포를 제거하면서 조직 전체의 구조를 최대한 보존하는 생물학적 ’정리 시스템’으로 이해할 수 있다.

> **우측 용어 박스 | Apoptosis**
> 세포가 내부의 조절 프로그램에 따라 질서 있게 제거되는 대표적 regulated cell death다. 형태학적으로 핵·세포질 응축, apoptotic body 형성, 빠른 포식과 제거가 고전적 특징이며, 분자적으로는 death-receptor 또는 미토콘드리아 경로와 caspase 실행계가 중심이 된다.[1-5]

---

2. Apoptosis에는 ’외부 명령’과 ’내부 판정’이라는 두 대표 입구가 있다

Apoptosis의 시작점을 크게 나누면 **외인성 경로(extrinsic pathway)**와 **내인성 경로(intrinsic pathway)**로 정리할 수 있다. 외인성 경로는 세포 밖에서 들어오는 죽음 신호를 세포막의 death receptor가 받아들이는 방식이고, 내인성 경로는 DNA 손상·oncogenic stress·대사 이상·성장인자 결핍처럼 세포 내부에서 발생한 위험을 미토콘드리아 중심의 생사결정 회로가 평가하는 방식이다.[2,3,5,6] 두 경로는 시작점은 다르지만 결국 caspase cascade와 세포 해체라는 공통 실행단계로 수렴한다.[4]

Ashkenazi와 Dixit는 death receptor를 외부의 death signal을 감지해 세포 내부의 apoptosis machinery를 빠르게 점화하는 센서로 정리했다.[2] 쉽게 말하면 세포막에는 “밖에서 내려오는 사망명령을 읽는 수신기”가 있고, 수신기가 신호를 받으면 adaptor와 initiator caspase를 모아 실행계로 전달한다. 대표적인 개념적 흐름은 **death ligand → death receptor → adaptor complex → initiator caspase → executioner caspase**다.[2,4] 이 경로가 약화되면 면역세

포나 주변환경에서 전달되는 죽음 신호가 있어도 암세포는 충분한 실행 신호를 만들지 못할 수 있다.

내인성 경로는 보다 복합적인 '내부 품질검사'에 가깝다. Green과 Reed는 미토콘드리아가 에너지 생산기관일 뿐 아니라 apoptosis의 중심 조절기관이라는 개념을 정리했다.[3] 세포 내 스트레스가 커지면 BCL-2 family의 균형이 바뀌고, mitochondrial outer membrane permeabilization(MOMP)이 일어나면서 cytochrome c 같은 인자가 세포질로 방출될 수 있다. 이 신호는 apoptosome과 initiator caspase-9, 이어서 executioner caspase로 연결되어 세포를 되돌리기 어려운 사멸 단계로 밀어 넣는다.[3-5]

그림 6-1. 외인성·내인성 apoptosis 경로와 caspase 실행계의 수렴

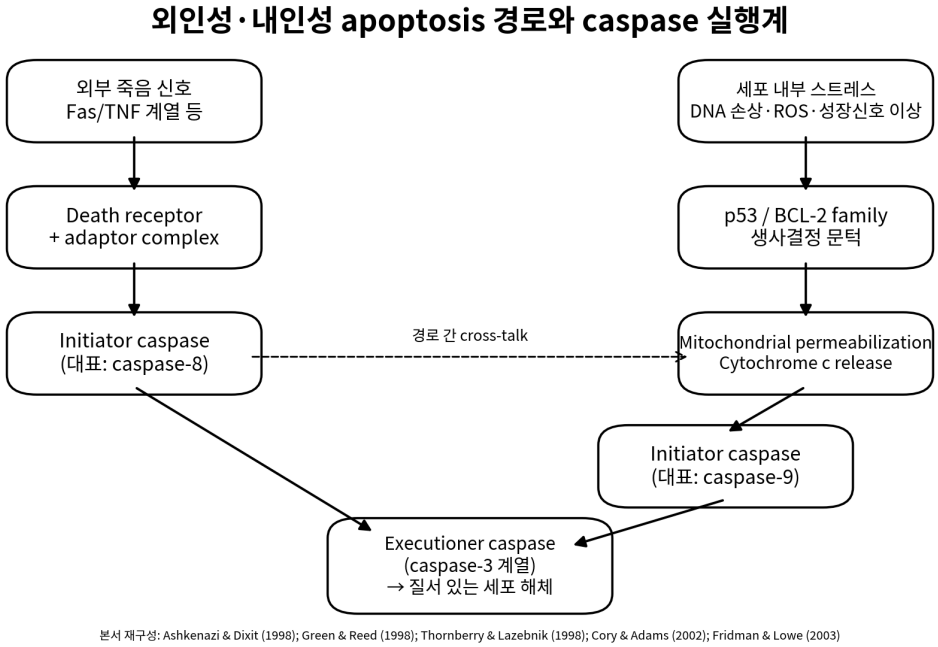


그림 6-1. 세포 밖의 death-receptor 경로와 세포 내부의 mitochondrial pathway는 서로 다른 위험신호를 받지만 caspase 실행계로 수렴한다. p53와 BCL-2 family는 내인성 경로의 death threshold에 큰 영향을 준다. 본서 재구성.[2-6]

우측 경로 박스 | 두 입구, 하나의 실행계
외인성 경로는 "밖에서 죽으라는 신호가 왔는가"를 읽고, 내인성 경로는 "내부 손상이 복구 가능한가"를 판정한다. 시작점은 다르지만 둘 다 initiator caspase를 거쳐 executioner caspase가 활성화되는 방향으로 수렴한다.[2-5]

3. BCL-2 family는 미토콘드리아의 '문'을 열지 말지를 결정한다

Cory와 Adams는 BCL-2 family를 세포의 life-or-death switch를 조절하는 핵심 단백질군으로 정리했다.[5] 이 계열에는 BCL-2, BCL-XL 같은 anti-apoptotic 단백질과 BAX, BAK 및 여러 BH3-only 단백질처럼 apoptosis를 촉진하는 단백질이 함께 들어 있다. 따라서 "BCL-2가 높다" 또는 "BAX가 높다"는 한 문장만으로 생사를 설명하기보다, **pro-survival force와 pro-death force의 상대적 균형**을 보아야 한다.[5]

미토콘드리아의 외막을 문이라고 생각하면 이해하기 쉽다. anti-apoptotic BCL-2 계열은 문이 열리지 않도록 버티고, pro-apoptotic BAX/BAK 쪽은 스트레스가 충분히 커졌을 때 문을 열어 MOMP를 유도하는 방향으로 작용한다. MOMP가 충분히 진행되면 cytochrome c가 방출되고, 이후 apoptosome-caspase-9-caspase-3/7로 이어지는 실행계가 활성화될 수 있다.[3-5] 그래서 미토콘드리아 단계는 apoptosis에서 흔히 **commitment point**에 가까운 의미를 가진다.

여기서 중요한 것은 BCL-2가 반드시 "세포분열을 빠르게 만드는 단백질"은 아니라는 점이다. BCL-2의 핵심 기능은 죽음 문턱을 높여 손상된 세포가 더 오래 버티게 하는 것이다.[5] 예를 들어 증식 신호가 매우 강한 세포가 동시에 anti-apoptotic BCL-2 의존성까지 높이면, 한쪽에서는 분열을 밀어붙이고 다른 쪽에서는 죽음을 막는 조합이 형성된다. 암세포의 순증가가 커지는 이유는 이처럼 **growth drive와 survival drive가 결합**되기 때문이다.

현대의 여러 종양 연구에서도 BCL-2/BAX 비율은 apoptosis 민감도를 설명하는 지표로 자주 사용된다. CH006 근거팩의 2025년 자궁내막암 리뷰는 종양에서 BCL-2가 높고 BAX가 낮아지는 방향의 불균형이 apoptosis 억제와 연관될 수 있다고 정리하며, BH3 mimetic 같은 BCL-2 family 표적 전략을 소개한다.[13] 다만 이런 비율은 암종·세포상태·치료맥락에 따라 달라지고, 단일 조직표본의 BCL-2/BAX 수치만으로 치료반응을 단정할 수는 없다.

> **우측 용어 박스 | MOMP**
> Mitochondrial outer membrane permeabilization. 미토콘드리아 외막의 투과성이 크게 증가하는 사건으로, cytochrome c 등 apoptosis-promoting factor의 세포질 방출과 연결된다. BCL-2 family가 이 결정점의 핵심 조절자다.[3,5]

4. Caspase는 '죽으라'는 신호를 실제 세포 해체로 바꾸는 효소다

Thornberry와 Lazebnik은 apoptosis의 중심 실행기계로 caspase family를 강조했다.[4] Caspase는 특정 단백질을 절단하는 cysteine protease이며, 보통 상류의 **initiator caspase**와 하류의 **executioner caspase**로 기능을 나누어 설명한다. 외인성 death-receptor 경로에서는 caspase-8 계열이, 내인성 mitochondrial pathway에서는 caspase-9 계열이 대표적 initiator로 작동하고, 이후 caspase-3/7 같은 실행효소로 신호가 증폭된다.[2-4]

이 cascade가 중요한 이유는 작은 상류 신호를 큰 세포변화로 변환하기 때문이다. 실행 caspase가 충분히 활성화되면 핵구조, 세포골격, DNA 유지와 복구에 필요한 여러 단백질이 순차적으로 절

단된다. 그 결과 세포는 단순히 에너지가 떨어져 멈추는 것이 아니라, 스스로의 구조를 정돈된 순서로 해체하는 상태에 들어간다.[4] 따라서 실험에서 cleaved caspase-3가 증가했다는 결과는 "apoptosis 실행계가 활성화되었다"는 중요한 증거가 될 수 있지만, 그 자체가 환자의 종양이 줄거나 생존이 늘었다는 뜻은 아니다.

또한 apoptosis 연구에서는 하나의 marker만 보아서는 안 된다. cell viability 감소, annexin V, mitochondrial membrane potential, cytochrome c release, cleaved caspase, DNA fragmentation, morphology 등을 함께 보아야 어떤 종류의 세포사멸이 일어났는지 더 신뢰성 있게 판단할 수 있다. 특히 ferroptosis나 pyroptosis처럼 caspase 중심이 아닌 다른 regulated cell death가 섞일 수 있기 때문에, "세포가 줄었다 = apoptosis"라고 단정하는 것은 위험하다.[8,12]

> **우측 용어 박스 | Caspase**
> Apoptosis에서 단계적 proteolytic cascade를 이루는 효소군이다. initiator caspase는 죽음 신호를 받아 실행계를 시작하고, executioner caspase는 세포구조와 조절단백질을 절단해 실제 해체를 진행한다.[4]

5. p53는 손상 정보를 '수리·정지·노화·죽음' 중 하나로 번역한다

p53를 단순히 "암 억제 유전자"라고 부르면 역할이 너무 축약된다. Fridman과 Lowe는 p53를 DNA damage, oncogenic stress 등 여러 신호를 통합해 서로 다른 anti-proliferative response를 선택하는 decision node로 설명했다.[6] p53가 활성화되었다고 항상 apoptosis가 일어나는 것은 아니며, 손상의 강도와 지속시간, 세포종류, 다른 신호경로의 상태에 따라 cell-cycle arrest, DNA repair, senescence 또는 apoptosis로 결과가 달라질 수 있다.[6]

쉽게 말하면 p53는 "고장난 세포를 어떻게 처리할 것인가"를 판단하는 감독관에 가깝다. 수리가 가능하면 일단 분열을 멈추고 복구 시간을 줄 수 있지만, 손상이 너무 크면 pro-apoptotic transcription program을 강화하고 mitochondrial death threshold를 낮추는 방향으로 작동할 수 있다. p53의 apoptosis 기능이 무너지면 위험한 세포를 제거하는 마지막 안전장치가 약해지고, 그 결과 tumor progression과 chemoresistance가 촉진될 수 있다는 것이 고전적 p53 연구의 핵심 메시지다.[6]

p53와 BCL-2 family는 이 지점에서 만난다. p53 신호는 여러 pro-apoptotic target을 통해 mitochondrial commitment를 밀 수 있고, 반대로 anti-apoptotic BCL-2 계열이 강하면 같은 손상이 들어와도 미토콘드리아의 문이 더 늦게 열린다.[5,6] 따라서 p53 기능 손실과 높은 BCL-2 의존성이 함께 존재하면 **손상을 죽음으로 번역하는 힘은 약해지고, 죽음 문턱은 높아지는** 이중 효과가 생길 수 있다.

6. 암세포는 한 지점이 아니라 ’여러 안전장치’를 동시에 바꾼다

암세포의 apoptosis 회피는 대개 한 개의 고장으로 설명되지 않는다. 어떤 종양은 p53 감시를 약화시키고, 동시에 death receptor downstream을 둔화시키며, anti-apoptotic BCL-2 family를 강화하고, PI3K-AKT-mTOR 같은 survival signaling으로 스트레스 적응력을 높일 수 있다.[5,6,14] 이처럼 여러 경로가 겹치면 한 곳을 막아도 다른 우회로가 남아 치료저항성이 생기기 쉽다.

기능적으로는 다섯 층으로 정리할 수 있다. 첫째, **위험감지 약화**로 DNA damage가 충분한 사멸신호로 번역되지 않는다. 둘째, **외인성 death signal 전달 약화**로 세포 밖의 사멸명령이 initiator caspase까지 이어지지 않는다.[2,4] 셋째, **mitochondrial threshold 상승**으로 BCL-2 계열이 MOMP를 지연시킨다.[5] 넷째, **execution machinery 억제**로 caspase cascade가 충분히 진행되지 않고, 다섯째, **survival pathway 강화**로 에너지·성장·redox 적응이 세포가 손상을 버티도록 돕는다.[7,14]

그림 6-2. 암세포가 apoptosis threshold를 높이는 대표 지점

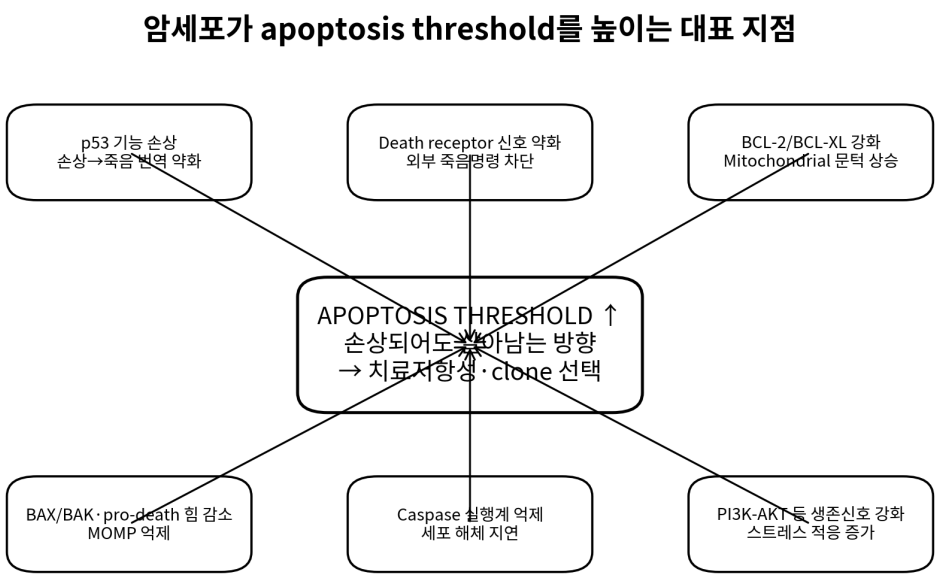


그림 6-2. 암세포는 p53 손상, death-receptor 신호 약화, anti-apoptotic BCL-2 family 강화, mitochondrial death threshold 상승, caspase 실행계 약화, PI3K-AKT-mTOR 등 survival signaling 강화를 조합해 apoptosis를 회피할 수 있다. 본서 재구성.[2-7,14]

이 구조를 이해하면 “항암제가 약해서 안 듣는다”는 표현도 더 정밀하게 볼 수 있다. 같은 정도의 DNA damage가 두 암세포에 들어가도 death threshold가 낮은 세포는 apoptosis로 넘어가고, threshold가 높은 세포는 손상을 안고 살아남을 수 있다. 살아남은 세포가 다시 증식하면 치료 후 residual clone과 재발의 씨앗이 될 수 있다. 따라서 약제내성은 약물의 유입·배출 문제뿐 아니라 **손상을 죽음으로 전환하는 능력의 차이**이기도 하다.[5,6,14]

7. ’죽음 문턱’을 다시 낮추는 치료전략 — BCL-2 의존성의 임상적 의미

암세포가 특정 anti-apoptotic 단백질에 지나치게 의존하면 그 의존성 자체가 약점이 될 수 있다. 이를 **apoptotic dependency**라고 생각할 수 있다. 예를 들어 일부 혈액암에서는 BCL-2 억제에 매우 민감한 세포집단이 존재하고, BH3 mimetic은 pro-apoptotic BH3-only protein의 결합을 모방해 BCL-2가 붙잡고 있던 death signal을 풀어주는 방향으로 설계된다.[5,13]

이 전략의 의미는 “죽음기계를 새로 만든다”는 데 있지 않다. 암세포가 이미 가지고 있지만 억눌러 둔 mitochondrial apoptosis machinery를 다시 작동 가능한 상태로 돌리는 것이다. 이 때문에 BCL-2 family 연구는 기초 세포생물학에서 실제 약물개발로 번역된 대표 사례가 되었다. 다만 모든 암이 BCL-2 하나에 의존하는 것은 아니며 BCL-XL, MCL-1 같은 다른 anti-apoptotic protein이 보상할 수 있고, 정상세포에도 같은 계열이 필요하므로 독성과 내성 문제가 함께 고려되어야 한다.[5,13]

이 장에서 중요한 교훈은 특정 약 이름보다 **dependency라는 개념**이다. 암세포는 여러 방어장치를 갖지만, 그만큼 특정 생존축에 과도하게 의존할 수 있다. 종양의 유전자형과 단백질 의존성을 정확히 파악하면 그 의존성을 표적으로 삼아 death threshold를 낮추는 정밀치료가 가능해진다.

8. Apoptosis 외에도 암세포가 피하거나 이용하는 여러 ’조절된 죽음’이 있다

최근 regulated cell death 연구는 “세포가 죽는 방식”이 apoptosis 하나가 아니라는 점을 분명히 보여준다. CH006 근거팩에는 ferroptosis와 pyroptosis를 포함한 비-apoptotic cell death 연구가 들어 있으며, 이 경로들은 시작 신호와 실행 분자, 세포막 변화, 면역반응이 서로 다르다.[8,12] 따라서 세포 수가 줄었다는 결과만으로 apoptosis라고 결론내리면 기전을 잘못 읽을 수 있다.

Ferroptosis는 철 의존적 lipid peroxidation이 핵심이다. 세포막 phospholipid의 불포화지방산이 산화되어 lipid peroxide가 쌓이고, 이를 제거하는 glutathione-GPX4 방어축이 무너지면 세포가 ferroptotic death로 넘어갈 수 있다.[8] 여기서는 caspase cascade보다 cysteine 공급, glutathione 합성, GPX4 activity, iron과 membrane lipid composition이 더 중요한 축이 된다.

Upadhyayula 등의 2023년 연구는 이 원리를 glioma에서 실험적으로 보여준다.[8] 연구진은 cysteine/methionine deprivation(CMD)을 GPX4 inhibitor RSL3와 조합했을 때 murine·human glioma cell line과 ex vivo organotypic slice에서 lipid peroxidation과 ferroptotic cell death가 증가한다고 보고했다. 또한 syngeneic orthotopic mouse glioma model에서 cysteine-depleted, methionine-restricted diet가 RSL3 반응을 높이고 생존을 연장하는 결과를 제시했다.[8] 이 연구가 흥미로운 이유는 영양소 공급과 redox defense가 약물반응을 바꿀 수 있음을 보여준다는 점이지만, **사람에게 특정 아미노산 제한식을 시행하면 glioma가 치료된다는 임상결론은 아니다**. 세포·조직·동물 수준에서 발견된 metabolic vulnerability를 사람의 안전하고 효과적인 치료로 번역하려면 별도의 임상시험이 필요하다.

> **우측 용어 박스 | Ferroptosis**
> 철과 lipid peroxidation에 의존하는 regulated cell death. cysteine-glutathione-GPX4 축이 중요한 방어선이며, apoptosis의 caspase 중심 실행과는 다른 경로다.[8]

---

9. Pyroptosis는 ’죽음’과 ’염증 신호’가 동시에 나타나는 경로다

Pyroptosis는 membrane pore formation과 염증성 내용물 방출이 특징인 regulated cell death다. 2026년 CH006 근거팩 리뷰는 canonical pathway의 caspase-1과 non-canonical pathway의 caspase-4/5/11, 그리고 gasdermin pore formation을 핵심기전으로 정리한다.[12] 세포가 응축되고 조용히 제거되는 apoptosis와 달리 pyroptosis에서는 세포가 팽창하고 막에 pore가 형성된 뒤 rupture가 일어나며 IL-1β, IL-18 같은 inflammatory mediator가 주변환경에 영향을 줄 수 있다.[12]

암에서는 이 특성이 양면성을 만든다. 종양세포에서 국소적으로 pyroptosis가 일어나면 tumor antigen과 inflammatory signal이 방출되어 항종양면역을 자극할 가능성이 있다. 실제로 최근 연구들은 chemotherapy나 특정 targeted therapy가 caspase-3/GSDME 축을 통해 pyroptosis로 전환되는 상황과, 이를 immune checkpoint blockade와 조합하려는 전략을 연구하고 있다.[12] 그러나 지나친 pyroptosis는 cytokine storm 같은 전신독성이나 만성 염증, 면역억제성 미세환경을 만들 가능성도 있어 “많이 일으킬수록 좋다”는 식으로 해석할 수 없다.

이 때문에 regulated cell death를 치료에 이용할 때는 **어떤 종류의 세포가, 어느 위치에서, 어느 정도로, 어느 시점에 죽는가**가 중요하다. 종양세포의 국소적 death는 이로울 수 있지만 면역세포나 정상조직의 광범위한 pyroptosis는 반대 결과를 만들 수 있다. 세포사멸 연구는 이제 단순히 “암세포를 죽였는가”보다 “어떤 death program을 어떤 조직에서 선택적으로 가동했는가”를 묻는 단계로 발전하고 있다.[12]

---

10. 미토콘드리아는 에너지대사와 세포사멸을 한 장기 안에서 연결한다

미토콘드리아가 apoptosis의 중심이라는 사실은 암대사 연구와 직접 이어진다. 미토콘드리아는 ATP를 만들고 NADH/FADH2의 전자를 전달하며 ROS와 redox state를 조절하는 동시에, MOMP와 cytochrome c release를 통해 cell death commitment에도 관여한다.[3,14] 따라서 mitochondrial metabolism을 바꾸는 약물이나 영양환경은 에너지 생산만이 아니라 세포사멸 민감도에도 영향을 줄 수 있다.

2025년 high-grade glioma 리뷰는 미토콘드리아를 **energy production, apoptosis regulation, metabolic rewiring, treatment resistance**가 만나는 중심 organelle로 정리한다.[14] 이 리뷰에 포함된 전임상 연구에서는 electron transport chain과 TCA cycle을 표적으로 하는 약물들이 ROS, DNA damage response, ATP 감소, mitochondrial fragmentation과 caspase-dependent death를 유도할 수 있다고 보고한다. 다만 저자들은 여러 mitochondrial-targeting 전략이 아직 임상적으로 충분히 입증되지 않았음을 함께 강조한다.[14]

여기서 "미토콘드리아 기능을 떨어뜨리면 암이 죽는다"는 단순 공식은 성립하지 않는다. 어떤 암은 glycolysis 의존성이 높고, 다른 암은 oxidative phosphorylation이나 fatty-acid oxidation을 강하게 활용하며, 같은 종양 안에서도 세포아형에 따라 mitochondrial reserve가 다를 수 있다. 또한 정상 심장, 신경, 근육 같은 조직도 미토콘드리아 의존성이 높다. 따라서 mitochondrial vulnerability를 치료에 이용하려면 **종양 선택성, 정상조직 독성, 실제 종양 내 약물농도**를 함께 확인해야 한다.[14]

11. 케톤체와 apoptosis 연구 — '대사기전'과 '환자 치료효과'를 분리해 읽는다

CH006 근거팩에는 ketogenic diet와 ketone body가 암세포 metabolism과 apoptosis marker에 미치는 영향을 다룬 연구가 여러 편 포함되어 있다.[7,10,16] 이 자료를 읽을 때 가장 먼저 구분해야 할 것은 **세포·동물에서의 기전 관찰**과 **사람에서의 임상효과**다. 전자의 결과가 흥미롭더라도 후자를 자동으로 보장하지 않는다.

Shukla 등의 2014년 pancreatic cancer 연구는 ketone body가 cancer-cell metabolism을 어떻게 바꿀 수 있는지 비교적 구체적으로 보여준다.[10] Capan1과 S2-013 pancreatic cancer cell에서 sodium β-hydroxybutyrate 또는 acetoacetate를 처리했을 때 glucose uptake와 lactate release가 농도의존적으로 감소했고, glutamine uptake와 ATP content도 줄어들면서 apoptosis와 연결되는 변화가 관찰되었다. 저자들은 metabolic master regulator인 c-Myc 감소와 glycolytic gene promoter에서의 c-Myc recruitment 감소가 이러한 대사변화의 일부를 설명할 수 있다고 제시했다.[10] orthotopic mouse model에서는 ketogenic diet가 tumor growth와 cachexia를 줄이는 방향의 결과가 보고되었다. 이 연구는 **ketone body가 특정**

pancreatic cancer model에서 대사와 생존을 연결하는 실험적 취약점을 보여주지만, 사람의 pancreatic cancer 표준치료 효과를 대체하거나 확정하는 자료는 아니다.

사람 자료는 더 신중히 읽어야 한다. van der Louw 등의 2019년 GBM 연구는 ketogenic diet를 standard chemoradiation에 **보조적으로** 적용했을 때의 feasibility와 safety를 평가했다.[16] 11명이 protocol을 시작했고 9명이 ketosis에 도달했으며 6명, 즉 67%가 14주 연구를 완료했다. 연구진은 목표 ketosis를 대략 3-4 mmol/L 범위로 유지하려 했고, severe adverse event는 보고되지 않았으며 QoL과 neurological function도 본질적으로 악화되지 않았다고 기술했다. 그러나 이 연구의 1차 목적은 **종양치료 효과 입증이 아니라 시행 가능성과 안전성 평가**였다. overall survival이 9.8-19.0개월 범위였다는 사실만으로 대조군 없는 소규모 연구에서 생존이 연장되었다고 결론내릴 수 없다.[16]

2020년 종합리뷰 역시 ketogenic diet가 여러 preclinical model에서 standard therapy와의 병용 가능성을 보였지만, 임상 적용을 확립하려면 더 균일하고 통제된 clinical trial과 분자연구가 필요하다고 결론내렸다.[7] 따라서 이 책에서 ketone-apoptosis 연결은 **연구할 가치가 있는 대사-세포사멸 기전**으로 다루되, "케톤이 암세포를 죽이므로 케톤식이 암을 치료한다"는 식으로 단순화하지 않는다.

> **우측 임상해석 박스 | Feasibility ≠ Efficacy**
> 식이를 일정 기간 시행할 수 있었고 큰 부작용이 없었다는 결과는 '실행 가능성'과 '안전성'에 대한 정보다. 종양축소, 무진행생존, 전체생존을 개선했다는 치료효과를 증명하려면 적절한 대조군과 충분한 표본을 가진 임상시험이 필요하다.[16]

---

12. 식물성 생리활성물질은 apoptosis pathway를 어떻게 건드리는가

Sulforaphane, genistein 같은 식물성 생리활성물질이 암세포에서 apoptosis marker를 변화시킨다는 연구는 매우 많다.[9,11,15] 그러나 이 분야는 특히 "실험실에서 pathway가 변했다"는 결과가 "사람이 음식을 먹어 암이 치료된다"는 메시지로 과장되기 쉽다. 따라서 실제 논문에서 무엇을 관찰했는지 먼저 자세히 본 뒤, 그 다음에 임상적 한계를 붙이는 순서가 중요하다.

Sulforaphane에 관한 2021년 리뷰는 여러 cancer-cell model에서 BCL-2 감소, caspase-3 activation, ROS 변화, cell-cycle arrest와 apoptosis가 반복적으로 보고되었다고 정리한다.[9] 예를 들어 U937 leukemia cell 연구에서는 sulforaphane이 viability를 낮추고 sub-G1 population을 증가시키며 BCL-2를 낮추고 caspase-3와 ROS를 증가시키는 변화가 농도의존적으로 관찰되었다고 소개한다.[9] 이는 sulforaphane이 mitochondrial/apoptotic pathway에 영향을 줄 수 있다는 **전임상 기전 근거**다.

2024년 prostate cancer cell-line 연구에서는 paclitaxel과 sulforaphane의 조합이 PC-3와 LNCaP cell에서 각 약물을 단독으로 쓸 때보다 EC50을 낮추고 Bax/BCL-2 ratio를 apoptosis 쪽으로 이동시키며 caspase-3 cleavage를 증가시켰다고 보고했다.[15] 세포주기 분석에서는 S-

phase arrest와 apoptotic population 증가가 관찰되었고, 저자들은 병용이 apoptosis를 강화할 가능성을 제시했다. 그러나 이 결과 역시 **세포주 수준의 병용기전**을 보여주는 것이지, broccoli 섭취량을 늘리면 paclitaxel 효과가 사람에서 자동으로 향상된다는 뜻은 아니다.

Genistein 연구는 더 흥미롭고 동시에 더 복잡하다. 2025년 리뷰는 genistein이 PI3K/AKT/mTOR, MAPK/ERK, NF-κB, Wnt/β-catenin, BCL-2/BAX, caspase 등 여러 pathway에 영향을 줄 수 있다고 정리한다.[11] MCF-7 cell에서는 IGF-1R/p-AKT 축 억제와 함께 BCL-2/BAX ratio 감소 및 apoptosis가 보고되었고, prostate cancer model에서는 MDM2와 p53 관련 변화, PLK-1 감소와 p21 증가 같은 기전이 소개된다.[11] 동시에 같은 리뷰에는 특정 patient-derived prostate cancer xenograft에서 genistein이 metastatic activity를 증가시킨 연구도 포함되어 있다.[11] 이것은 식물성 물질도 **암종·용량·호르몬환경·모델에 따라 효과가 반대일 수 있음**을 보여주는 중요한 경고다.

따라서 식물성 성분 연구를 읽을 때는 최소 네 단계를 구분해야 한다. 첫째, 세포에서 BCL-2/BAX, caspase, ROS 같은 marker가 변했는가. 둘째, 동물에서 실제 tumor growth나 metastasis가 변했는가. 셋째, 사람에게 도달 가능한 농도와 약동학이 확보되는가. 넷째, 환자의 recurrence, PFS, OS, QoL 같은 임상 endpoint가 개선되는가. **한 단계의 성공이 다음 단계를 자동으로 보장하지 않는다.**

---

13. ’항산화’와 apoptosis의 관계는 직선이 아니라 조건의존적이다

암과 영양을 설명할 때 “ROS는 나쁘고 antioxidant는 좋다”는 공식이 자주 등장하지만, 세포사멸 관점에서는 지나치게 단순하다. 암세포는 이미 높은 ROS 환경에 적응하면서 glutathione, thioredoxin, NRF2 같은 redox defense를 강화해 생존할 수 있고, 어떤 치료는 이 균형을 더 밀어 ROS를 독성 수준까지 올리는 방식으로 암세포를 죽이기도 한다. 반대로 정상조직에서는 과도한 ROS를 줄이는 것이 보호적일 수 있다. 같은 물질이 농도와 세포환경에 따라 antioxidant 또는 pro-oxidant처럼 작용할 수 있는 이유다.

Ferroptosis는 이런 양면성을 극명하게 보여준다. 세포가 lipid peroxide를 처리할 수 있는 GPX4-glutathione 방어력을 유지하면 살아남지만, cysteine 공급이나 GPX4 기능이 무너지면 동일한 산화환경이 death trigger로 바뀔 수 있다.[8] 따라서 “항산화 식품은 암세포를 보호한다” 또는 “ROS를 늘리면 암이 죽는다” 같은 한 줄짜리 결론은 모두 부정확하다. 무엇을 판단하려면 **암세포와 정상세포의 redox set-point, 약물·영양소 농도, exposure time, mitochondrial state**를 함께 보아야 한다.

---

14. 세포사멸 논문을 읽을 때 가장 자주 생기는 다섯 가지 오류

첫 번째 오류는 **cell viability 감소를 곧 apoptosis로 부르는 것**이다. MTT나 유사 viability assay는 대사활성이 줄었다는 사실을 보여주지만, 그 이유가 cell-cycle arrest인지 apoptosis인지 necrosis인지 ferroptosis인지 구분하지 못한다. 따라서 apoptosis를 주장하려면

morphology, annexin V, caspase cleavage, mitochondrial change 같은 추가근거가 필요하다.[4,8,12]

두 번째 오류는 **caspase-3 증가를 환자의 항암효과로 번역하는 것**이다. cleaved caspase-3는 해당 실험조건에서 apoptosis execution이 활성화되었다는 근거이지만, 약물이 종양 안에 같은 농도로 도달하는지, 정상조직 독성은 없는지, 종양이 실제로 줄어드는지와는 별개의 문제다. 세포의 분자기전은 clinical endpoint로 가기 위한 중간단계이지 그 자체가 종착점이 아니다.

세 번째 오류는 **BCL-2 감소나 BAX 증가만으로 치료성공을 예측하는 것**이다. BCL-2 family는 네트워크로 작동하며 MCL-1, BCL-XL, BH3-only proteins, p53 상태, mitochondrial priming이 함께 결과를 결정한다.[5] 네 번째 오류는 **고농도 in vitro 효과를 식품섭취 효과로 환산하는 것**이다. 세포배양에서 수십 μM의 phytochemical이 효과를 냈더라도 소화·흡수·간대사·단백질결합을 거친 뒤 사람의 종양조직에서 같은 농도가 만들어지는지 확인해야 한다. 다섯 번째 오류는 **한 종류의 cell death를 모든 암에 일반화하는 것**이다. 같은 암종 안에서도 clone마다 apoptosis, ferroptosis, metabolic dependency가 다를 수 있다.

이 다섯 가지 오류를 피하면 논문을 훨씬 더 정확히 읽을 수 있다. 과학적으로 좋은 설명은 강한 문장보다 **어떤 수준의 실험에서 무엇이 측정되었는지**를 분명히 하는 설명이다.

15. 표 6-1. 대표적인 regulated cell death 비교

구분	대표 시작점	핵심 실행축	세포막·형태 특징	염증성 경향	CH006에서의 의미
Apoptosis	death receptor 또는 intracellular stress	initiator → executioner caspase	응축·apoptotic body, 말기까지 막 비교적 보존	대체로 낮음	암세포가 고전적으로 회피하는 사멸축
Mitochondrial apoptosis	DNA damage, oncogenic/metabolic stress	BCL-2 family → MOMP → cytochrome c → caspase	MOMP가 핵심 commitment point	대체로 낮음	p53·BCL-2 dependency와 치료저항성 연결
Ferroptosis	redox imbalance, cysteine/GSH/GPX4 방어 붕괴	iron-dependent lipid peroxidation	membrane lipid damage 축적	상황 의존	apoptosis-resistant cancer의 대체 취약점 후보
Pyroptosis	inflammasome/inflammatory caspase 또는 GSDME 전환	caspase → gasdermin pore	pore, swelling, rupture	높음	antitumor immunity와 inflammatory toxicity의 양면성
기타 RCD	pathway별 상이	pathway별 상이	다양	다양	viability 감소를 apoptosis로 오인하지 않게 함

주: regulated cell death의 분류는 계속 세분되고 있다. 이 표는 CH006에서 핵심 기전을 비교하기 위한 교육용 요약이다.[1-5,8,12]

16. 표 6-2. 암세포가 apoptosis를 회피하는 지점과 치료적 의미

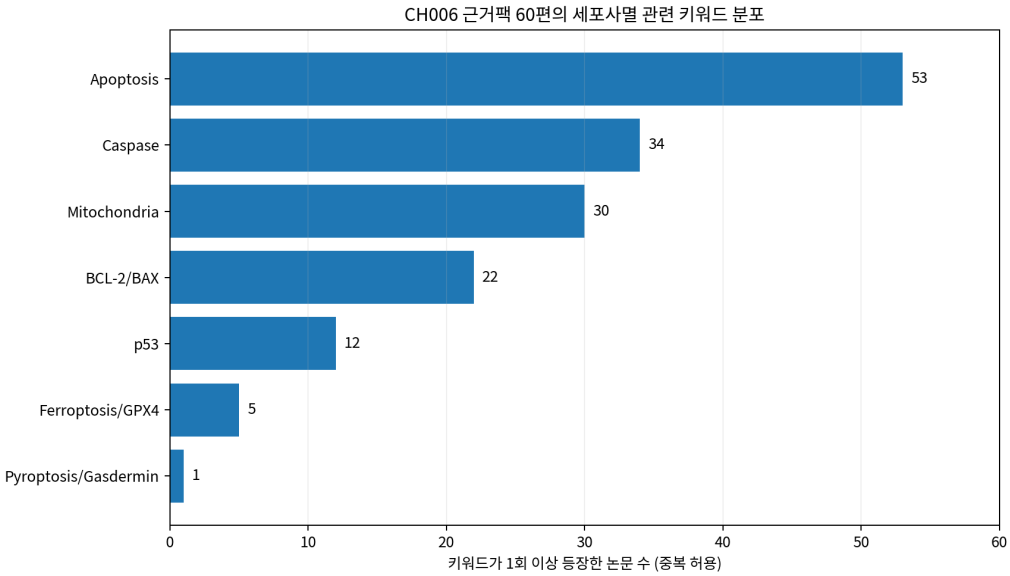
회피 지점	대표 분자·과정	암세포가 얻는 이점	치료적 접근의 개념	해석상 주의
손상 감지·판정	p53 network	손상세포 생존, mutation 축적	p53 기능회복 또는 downstream bypass	p53 status만으로 반응을 단정하기 어려움
외인성 신호	death receptor/ FADD/caspase-8 축	면역·외부 death signal 회피	receptor agonism, downstream restoration 연구	정상면역·정상조직 영향 고려
mitochondrial threshold	BCL-2/BCL-XL/MCL-1 대 BAX/BAK	MOMP 지연, 치료스트레스 견딤	BH3 mimetic, dependency targeting	암종별 dependency와 on-target toxicity
실행계	initiator/executioner caspase	세포 해체 지연	upstream sensitization 또는 caspase reactivation 연구	upstream resistance가 남을 수 있음
redox 방어	cysteine-GSH-GPX4	lipid-peroxide stress 회피	ferroptosis induction	사람 식이개입으로 직접 환산 불가
inflammatory RCD	gasdermin/ pyroptosis machinery	면역환경 조절 또는 회피	국소적 immunogenic death 유도 연구	전신염증과 cytokine toxicity 위험

주: 위 접근은 임상적으로 동일한 성숙도를 가진 치료가 아니다. 기초기전, 전임상 전략, 실제 임상치료가 섞이지 않도록 구분해야 한다.[5,6,8,12-14]

17. 그래프 6-1 — CH006 근거팩은 어떤 세포사멸 축을 가장 많이 다루는가

CH006 근거팩 60편을 대상으로 본서 편집과정에서 핵심 키워드가 한 번 이상 등장한 논문 수를 중복 허용해 집계했다. apoptosis는 53편, caspase 34편, mitochondria 30편, BCL-2/BAX 22편, p53 12편, ferroptosis/GPX4 5편, pyroptosis/gasdermin 1편이었다. 한 논문이 여러 범주에 동시에 포함되므로 합계는 60을 넘는다. 이 수치는 각 기전의 임상효과 크기를 뜻하지 않고, **현재 CH006 evidence pack이 어떤 주제에 얼마나 집중되어 있는지**를 보여주는 편집용 coverage map이다.

그래프 6-1. CH006 근거팩의 세포사멸 관련 키워드 분포



그래프 6-1. CH006 근거팩 60편에서 각 키워드가 한 번 이상 등장한 논문 수. 한 논문은 여러 범주에 중복 포함될 수 있다. 임상효과 비교가 아니라 근거구성 분석이다. 본서 분석.

18. 제3장·제5장과 연결하면 암의 진화가 더 잘 보인다

제3장에서는 driver mutation과 genome instability를 다루었고, 제5장에서는 telomere maintenance와 replicative immortality를 설명했다. 세포사멸 회피는 이 두 특징 사이를 이어주는 중요한 다리다. DNA damage가 많은 세포가 apoptosis로 제거되지 않으면 돌연변이를 가진 clone이 다음 세대로 넘어가고, 그중 일부가 p53나 apoptosis pathway를 더 약화시키면 다시 더 많은 손상세포가 살아남는 **positive feedback**가 형성될 수 있다.[5,6]

제5장의 crisis 과정도 같은 맥락에서 볼 수 있다. telomere dysfunction이 심해지면 chromosome fusion과 breakage가 늘고 많은 세포가 죽거나 senescence로 빠진다. 그런데 p53와 apoptosis checkpoint가 약화된 clone은 이 위험한 시기를 버티며 genome instability를 안고 살아남을 가능성이 높아진다. 결국 **replicative immortality와 cell-death evasion은 서로 독립된 특성이 아니라 암세포가 살아남아 진화하는 과정에서 협력하는 능력**이다.

이 관점은 암을 정적인 덩어리가 아니라 선택압을 받는 세포집단으로 보게 한다. 치료는 그 선택압 중 하나이며, 치료에 민감한 세포가 사라진 뒤 death threshold가 높은 세포가 상대적으로 남으면 재발 종양의 성질은 처음과 달라질 수 있다. 따라서 재발암을 이해할 때도 “원래 암이 다시 자랐다”보다 “치료라는 환경에서 선택된 세포집단이 다시 확장되었다”는 진화적 관점이 유용하다.

19. 식이 연구의 올바른 질문은 ’무엇이 암을 죽이나’가 아니다

세포사멸 연구를 식이와 연결할 때 가장 조심해야 할 표현이 “암세포를 죽이는 음식”이다. 세포배양에서 sulforaphane이나 genistein이 BCL-2, BAX, caspase, ROS를 변화시켰다는 논문이 존재하더라도, 실제 식품을 섭취했을 때 같은 활성물질이 동일 농도로 종양에 도달하는지 알 수 없다.[9,11,15] 또한 약물과의 상호작용, 환자의 영양상태, 암종별 metabolism이 결과를 바꿀 수 있다.

그렇다고 식이연구가 의미 없는 것은 아니다. glucose, insulin/IGF signaling, amino-acid availability, fatty-acid composition, redox state, microbiome metabolite는 모두 cancer-cell survival과 death threshold에 영향을 줄 가능성이 있다. Upadhyayula 연구의 cysteine/methionine-GPX4-ferroptosis 연결이나 Shukla 연구의 ketone body-c-Myc-glycolysis-apoptosis 연결은 바로 이런 질문을 실험적으로 탐색한 사례다.[8,10]

따라서 더 좋은 연구질문은 “이 음식이 암을 죽이는가?”가 아니라 **“어떤 대사환경이 어떤 유전자형의 암세포에서 어떤 death pathway의 문턱을 바꾸며, 표준치료와 함께 쓸 때 감수성과 독성이 어떻게 달라지는가?”**에 가깝다. 이 질문은 훨씬 복잡하지만, 실제 사람의 암치료로 번역될 가능성이 높은 질문이다.

---

20. 환자가 기억해야 할 것은 ’죽음기계가 있다’는 사실보다 ’근거수준이 다르다’는 점이다

첫째, 암세포가 apoptosis를 회피한다고 해서 표준 항암치료가 의미 없다는 뜻은 아니다. 오히려 chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy, immunotherapy는 서로 다른 방식으로 DNA damage, mitotic stress, oncogenic dependency, immune-mediated killing, mitochondrial vulnerability를 이용해 암세포의 생존 한계를 무너뜨린다. 특정 암에서 어떤 pathway를 얼마나 활용하는지는 암종과 분자특성에 따라 다르다.

둘째, 세포사멸 pathway는 실제 precision therapy의 표적이 될 수 있지만 모든 환자에게 동일하지 않다. 어떤 종양은 BCL-2 dependency가 강하고, 다른 종양은 MCL-1이나 PI3K-AKT survival signaling, ferroptosis defense에 더 의존할 수 있다. 그래서 molecular biomarker와 기능적 dependency를 확인하는 것이 중요하다.

셋째, ketone body·식이·phytochemical 연구는 가치가 있지만 근거수준을 정확히 읽어야 한다. pancreatic cancer cell과 mouse에서 apoptosis가 증가했다는 결과와 GBM 환자 11명을 대상으로 feasibility가 확인되었다는 결과는 서로 다른 층위의 근거다.[10,16] 전임상 결과가 좋은 연구가 임상에서도 실패할 수 있고, 반대로 기전이 완전히 설명되지 않아도 임상효과가 먼저 확인되는 경우도 있다. 좋은 통합암관리는 **기전의 흥미로움과 임상근거의 강도**를 동시에 본다.

---

21. 제6장의 핵심 — 암은 '살아남을 권리'를 스스로 확장한다

Apoptosis는 생명을 유지하기 위해 세포를 죽이는 시스템이다. 손상된 한 세포를 제거함으로써 전체 조직을 보호하기 때문에 세포 수준의 죽음이 개체 수준의 생존을 돕는다. 암은 이 원리를 뒤집는다. 암세포는 개별 세포의 생존을 극대화하면서 조직 전체의 생존을 위협한다.

따라서 세포사멸 회피의 본질은 "세포가 죽지 않는다"가 아니다. **원래라면 죽어야 할 조건을 암세포가 더 이상 죽음의 조건으로 인정하지 않는 것**이다. p53 감시를 약화시키고, BCL-2 계열로 mitochondrial threshold를 높이고, caspase 실행계를 억제하고, 대사·성장 신호로 스트레스 적응을 강화하면서 암세포는 생존의 규칙을 다시 쓴다.[2-6]

이 장의 가장 중요한 문장을 하나만 남기면 다음과 같다. **암 치료의 많은 전략은 암세포에 새로운 죽음기계를 넣는 것이 아니라, 암세포가 억눌러 둔 기존의 죽음기계를 다시 작동시키거나 다른 regulated cell death의 취약점을 이용하는 과정이다.** 이 원리를 이해하면 apoptosis, ferroptosis, mitochondrial metabolism, 식이대사와 표준치료를 하나의 생존-사멸 네트워크 안에서 더 정확하게 볼 수 있다.

제6장 핵심 요약

- 조직의 세포 수는 증식과 제거의 균형으로 결정되며, 암은 두 축을 모두 바꿀 수 있다.[1,5]
- Kerr 등은 apoptosis를 능동적이고 질서 있는 세포제거 현상으로 정립했다.[1]
- 외인성 apoptosis는 death receptor에서 시작하고, 내인성 apoptosis는 미토콘드리아에서 중요한 생사결정을 내린다.[2,3]
- BCL-2 family는 MOMP를 조절해 mitochondrial death threshold를 결정하며, caspase는 죽음 신호를 실제 세포 해체로 바꾼다.[4,5]
- p53는 손상 정보를 cell-cycle arrest, repair, senescence, apoptosis 중 하나로 번역하는 decision node이며, apoptosis 기능 손상은 tumor progression과 chemoresistance에 기여할 수 있다.[6]
- 암세포는 p53, death receptor, BCL-2 family, caspase, survival signaling 등 여러 방어선을 동시에 바꾸어 death threshold를 높인다.
- Ferroptosis는 cysteine-glutathione-GPX4와 lipid peroxidation이 핵심인 별도의 regulated cell death이며, glioma 전임상 연구에서는 cysteine/methionine restriction이 GPX4 inhibitor 반응을 높였다.[8]
- Pyroptosis는 gasdermin pore와 염증성 신호가 특징이며 항종양면역을 높일 가능성과 전신 염증독성의 위험을 동시에 가진다.[12]
- Ketone body와 phytochemical은 여러 전임상 연구에서 apoptosis-related pathway를 변화시켰지만, 사람에서의 치료효과와는 구분해야 한다.[7,9-11,15,16]

- 식이 연구의 핵심 질문은 “암을 죽이는 음식이 무엇인가”가 아니라 “대사환경이 어떤 암의 death vulnerability를 어떻게 바꾸고 표준치료와 어떤 상호작용을 하는가”이다.

제6장 그림·표·그래프 편집 메타데이터

그림 6-1

- 파일: `vk-cancer_ch006_figure_6-1_v02.png`
- 제목: 외인성·내인성 apoptosis 경로와 caspase 실행계의 수렴
- 출처: 본서 재구성, 근거 [2]-[6]

그림 6-2

- 파일: `vk-cancer_ch006_figure_6-2_v02.png`
- 제목: 암세포가 apoptosis threshold를 높이는 대표 지점
- 출처: 본서 재구성, 근거 [2]-[7], [14]

그래프 6-1

- 파일: `vk-cancer_ch006_graph_6-1_v02.png`
- 제목: CH006 근거팩의 세포사멸 관련 키워드 분포
- 데이터: apoptosis 53, caspase 34, mitochondria 30, BCL-2/BAX 22, p53 12, ferroptosis/GPX4 5, pyroptosis/gasdermin 1
- 주의: 중복허용 편집용 coverage 분석이며 임상효과 비교가 아님

표 6-1

- 제목: 대표적인 regulated cell death 비교
- 유형: 기전 비교표

표 6-2

- 제목: 암세포가 apoptosis를 회피하는 지점과 치료적 의미
- 유형: 기전-치료연결표

참고문헌

CH006 근거팩 직접 기준문헌

1. Kerr, J. F. R., Wyllie, A. H., & Currie, A. R. (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. British Journal of Cancer, 26(4), 239-257. https://doi.org/10.1038/bjc.1972.33
2. Ashkenazi, A., & Dixit, V. M. (1998). Death receptors: signaling and modulation. Science, 281(5381), 1305-1308. https://doi.org/10.1126/science.281.5381.1305
3. Green, D. R., & Reed, J. C. (1998). Mitochondria and apoptosis. Science, 281(5381), 1309-1312. https://doi.org/10.1126/science.281.5381.1309
4. Thornberry, N. A., & Lazebnik, Y. (1998). Caspases: enemies within. Science, 281(5381), 1312-1316. https://doi.org/10.1126/science.281.5381.1312
5. Cory, S., & Adams, J. M. (2002). The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. Nature Reviews Cancer, 2(9), 647-656. https://doi.org/10.1038/nrc883
6. Fridman, J. S., & Lowe, S. W. (2003). Control of apoptosis by p53. Oncogene, 22(56), 9030-9040. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207116

CH006 근거팩 보강문헌

1. Weber, D. D., Aminzadeh-Gohari, S., Tulipan, J., Catalano, L., Feichtinger, R. G., & Kofler, B. (2020). Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? Molecular Metabolism, 33, 102-121. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026
2. Upadhyayula, P. S., Higgins, D. M., Mela, A., Banu, M., Dovas, A., Zandkarimi, F., et al. (2023). Dietary restriction of cysteine and methionine sensitizes gliomas to ferroptosis and induces alterations in energetic metabolism. Nature Communications, 14(1), 1187. https://doi.org/10.1038/s41467-023-36630-w
3. Kaiser, A. E., Baniasadi, M., Giansiracusa, D., Giansiracusa, M., Garcia, M., Fryda, Z., Wong, T. L., & Bishayee, A. (2021). Sulforaphane: A broccoli bioactive phytocompound with cancer preventive potential. Cancers, 13(19), 4796. https://doi.org/10.3390/cancers13194796
4. Shukla, S. K., Gebregiworgis, T., Purohit, V., Chaika, N. V., Gunda, V., Radhakrishnan, P., et al. (2014). Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia. Cancer & Metabolism, 2, 18. https://doi.org/10.1186/2049-3002-2-18

5. Naponelli, V., Piscazzi, A., & Mangieri, D. (2025). Cellular and molecular mechanisms modulated by genistein in cancer. International Journal of Molecular Sciences, 26(3), 1114. https://doi.org/10.3390/ijms26031114
6. Chen, G., Zhang, Z., Chong, W., Qiu, G., Li, Z., Yang, S., et al. (2026). The molecular mechanisms of pyroptosis and its implications in tumor immunotherapy. Molecular Cancer, 25(1), 63. https://doi.org/10.1186/s12943-026-02569-x
7. Qin, W., Qi, Y., Li, Q., Wang, B., Wang, J., Ge, X., Li, Y., Zhang, X., & Liu, K. (2025). Molecular Pharmacological Interventions for Endometrial Cancer: A Comprehensive Review. Drug Design, Development and Therapy, 19, 7381-7392. https://doi.org/10.2147/DDDT.S524181
8. Sathe, S., Li, Q., Jung, J., & Wu, J. (2025). Targeting the mitochondria in high-grade gliomas. Cancers, 17(18), 3062. https://doi.org/10.3390/cancers17183062
9. Habib, T. N., Altonsy, M. O., Ghanem, S. A., Salama, M. S., & Hosny, M. A. (2024). Optimizing combination therapy in prostate cancer: mechanistic insights into the synergistic effects of paclitaxel and sulforaphane-induced apoptosis. BMC Molecular and Cell Biology, 25(1), 5. https://doi.org/10.1186/s12860-024-00501-z
10. van der Louw, E. J. T. M., Olieman, J. F., van den Bemt, P. M. L. A., Bromberg, J. E. C., Oomen-de Hoop, E., Neuteboom, R. F., Catsman-Berrevoets, C. E., & Vincent, A. J. P. E. (2019). Ketogenic diet treatment as adjuvant to standard treatment of glioblastoma multiforme: a feasibility and safety study. Therapeutic Advances in Medical Oncology, 11, 1758835919853958. https://doi.org/10.1177/1758835919853958

편집·검증 메모

- v02에서는 v01의 34개 소절을 21개 핵심 절로 재구성해 소제목 과밀과 페이지 여백 증가를 줄였다.
- 본문 단락은 가능한 한 3-6문장으로 묶어 한 문장=한 단락 형식을 줄였다.
- 각 주요 절은 “개념 설명 → 논문에서 관찰한 내용 → 생물학적 의미 → 임상해석의 한계” 순서로 작성했다.
- CH006 근거팩의 직접 기초근거는 A등급 기준논문 6편이며, 후속 대사·식이·regulated cell death 자료는 해당 근거수준을 구분해 사용했다.
- Kd·Ki·EC50·Km·Vmax 등 정량값이 핵심 기준논문에서 제시되지 않은 경우 임의 수치를 넣지 않았다.
- GBM ketogenic feasibility study의 11명 시작, 9명 ketosis 도달, 6명(67%) 완료, 목표 ketosis 약 3-4 mmol/L, OS 9.8-19.0개월은 efficacy가 아니라 feasibility/safety 맥락에서만 사용했다.[16]

- Sulforaphane·genistein 자료는 세포·동물 중심 기전근거로 설명하고, 사람의 식품섭취가 같은 효과를 낸다고 확대하지 않았다.[9,11,15]
- Genistein review에 포함된 상충되는 동물자료도 언급해 식물성 생리활성물질을 일방적인 항암효과로 묘사하지 않았다.[11]
- 이 장의 중심 관점은 암세포의 사멸회피를 **damage sensing - death threshold - mitochondrial commitment - caspase execution**이 연결된 네트워크로 이해하는 것이다.

제7장 암 줄기세포

— 종양을 다시 시작하는 세포인가, 치료 뒤에 되살아나는 '줄기성 상태'인가

종양을 제거했는데 왜 다시 자라는가. 같은 항암제를 처음에는 잘 들었는데 왜 어느 순간 듣지 않는가. 전이된 종양은 왜 원래 종양과 닮은 세포들을 다시 만들어 내는가. 이런 질문을 설명하기 위해 암 연구는 오래전부터 종양 안에 있는 모든 세포가 똑같은 능력을 가진 것이 아니라는 가능성을 검토해 왔다. 그 중심에 **암 줄기세포(cancer stem cell, CSC)**라는 개념이 있다.[1-7]

암 줄기세포라는 이름 때문에 "정상 줄기세포가 암으로 변한 것"이라고만 생각하기 쉽지만, 실제 개념은 더 넓다. 암 줄기세포는 정상 줄기세포와 유사하게 **자가재생(self-renewal)**을 하고, 서로 다른 암세포 상태를 만들어 종양의 이질성을 재구성하며, 적절한 실험조건에서 새로운 종양을 시작할 수 있는 세포 또는 세포상태를 뜻한다.[2,7] 어떤 암에서는 정상 조직의 줄기세포가 출발점일 수 있지만, 이미 분화된 암세포가 후성유전적 재프로그래밍과 미세환경 신호를 받아 다시 줄기성을 획득하는 경우도 가능하다.[8-10]

따라서 오늘날의 질문은 "암 줄기세포가 있느냐, 없느냐"에서 한 단계 더 나아간다. **어떤 암세포가 언제 줄기성 상태에 들어가는가, 어떤 niche가 그 상태를 유지하는가, 치료가 오히려 줄기성 세포를 선택하거나 만들어 내는가, 그리고 이 상태를 없애면 실제 환자의 재발과 생존이 좋아지는가**가 더 중요한 질문이다.[7-10] 이 장에서는 고전적 이식실험부터 현대의 가소성·대사·치료저항성 개념까지 연결하여 살펴본다.

> **우측 핵심개념 | Cancer stem cell**
> 암세포 가운데 장기간 자기 자신을 유지하는 **자가재생**, 종양의 다양한 세포상태를 다시 만드는 **분화/계층 재구성**, 새로운 종양을 시작하는 **tumor-initiating capacity**를 기능적으로 보이는 세포 또는 세포상태를 말한다. 특정 표지자 하나가 모든 암의 CSC를 정의하지는 않는다.[2,7]

1. 암 줄기세포의 핵심은 '표지자'가 아니라 기능이다

정상 줄기세포를 정의할 때 가장 중요한 성질은 단순히 특정 단백질을 발현하는 것이 아니라 **오랜 기간 자신을 유지하면서 필요한 후손세포를 만들어 내는 능력**이다. 암 줄기세포도 마찬가지다. 어떤 세포가 CD44, CD133, ALDH 같은 표지자를 많이 가지고 있다는 이유만으로 곧바로 CSC라고 부르기 어렵다. 표지자는 후보 집단을 농축하는 도구이고, CSC라는 결론은 자가재생과 종양개시 능력을 기능적으로 확인해야 강해진다.[3-7]

실험적으로는 세 가지 질문을 많이 사용한다. 첫째, 세포를 희석하여 이식했을 때 적은 수의 세포로도 종양을 만들 수 있는가. 둘째, 만들어진 종양이 원래 환자 종양의 다양한 세포구성을 다시 재현하는가. 셋째, 그 종양에서 다시 세포를 분리해 두 번째 동물에 이식했을 때 또 종양을 만들 수

있는가. 마지막 과정인 **serial transplantation**은 단순한 단기 증식이 아니라 장기적인 자가재생 능력을 보려는 시험이다.[3-6]

여기서 “tumor-initiating cell”과 “cancer stem cell”을 완전히 같은 말로 쓰지 않는 연구자도 있다. 면역결핍 마우스에서 종양을 잘 만드는 능력은 이식 환경에 대한 적응력까지 반영하므로, 사람의 원래 종양 안에서 실제로 장기간 종양을 유지하는 능력과 100% 같다고 보기는 어렵기 때문이다.[7] 그래서 현대 연구에서는 **이식실험, lineage tracing, single-cell 분석, 공간전사체, 치료 전후 샘플**을 함께 보면서 줄기성을 기능적 상태로 해석하려는 경향이 강해졌다.[9,10]

> **우측 용어 박스 | Self-renewal**
> 세포가 분열한 뒤에도 줄기성 능력을 가진 세포를 다시 남기는 성질이다. 단순히 빨리 분열하는 것과 다르다. 느리게 분열하거나 휴지기에 있는 세포도 장기적으로 높은 self-renewal을 가질 수 있다.

---

2. 백혈병에서 ’계층’이 보였다 — Bonnet와 Dick의 1997년 연구

암 줄기세포 개념을 사람의 암에서 강하게 뒷받침한 고전적 연구는 급성골수성백혈병(AML)에서 나왔다. Bonnet와 Dick은 환자의 AML 세포를 표면표지자에 따라 나누어 NOD/SCID 마우스에 이식했다. 이 연구에서 사람 AML을 다시 시작할 수 있는 세포는 주로 **CD34++CD38-** 분획에 존재했고, 이 세포들은 정상의 원시 조혈세포와 유사한 표현형을 보였다.[1]

중요한 결과는 단지 “CD34와 CD38이라는 표지자를 찾았다”는 데 있지 않다. 이 세포들은 이식된 마우스 안에서 다시 많은 leukemic blast를 만들어 냈고, 원래 환자에서 관찰되던 다양한 성숙단계를 재구성했다. 즉, 소수의 원시적인 세포가 자기 자신을 유지하면서 다수의 후손세포를 만드는 **계층적 구조(hierarchy)**가 관찰된 것이다.[1]

이 결과는 당시 암을 바라보는 방식에 큰 변화를 주었다. 종양을 구성하는 모든 세포가 동일한 장기 증식능력을 가진 것이 아니라, 일부 세포가 종양을 장기간 유지하는 핵심 집단일 수 있다는 것이다. 이후 Reya와 동료들은 정상 줄기세포와 암세포가 self-renewal이라는 공통된 생물학적 문제를 공유하며 Wnt, Notch, Hedgehog 같은 발달·자가재생 신호의 비정상적 활성화가 암 줄기세포 형성에 기여할 수 있다는 개념적 틀을 제시했다.[2]

하지만 AML에서도 모든 환자의 leukemia stem cell이 동일한 CD34++CD38- 형태를 보이는 것은 아니다. 암의 유전체와 분화상태에 따라 표지자와 기능이 달라질 수 있으며, 치료 뒤에는 다른 clone이 선택될 수도 있다. 따라서 Bonnet와 Dick의 연구가 남긴 가장 중요한 유산은 특정 표지자 조합이 아니라 **“암세포 집단의 기능적 비대칭을 실험으로 증명한다”**는 방법론이다.[1,7]

---

3. 고형암에서도 소수 세포가 종양을 다시 만들 수 있었다

백혈병에서 시작된 개념은 곧 고형암으로 확장되었다. 2003년 Al-Hajj와 동료들은 사람 유방암을 면역결핍 마우스에 이식하는 모델에서 종양개시 능력이 특정 세포분획에 집중되어 있는지 조사했

다. 그 결과 **CD44+CD24-/lowLineage-** 표현형을 가진 세포가 9명의 환자 가운데 8명에서 종양 개시 능력이 높은 집단으로 확인되었다.[3]

정량적으로 보면 결과가 더 선명하다. 이 표현형의 세포는 **100개만 이식해도** 종양을 만들 수 있었던 반면, 다른 표현형의 세포는 수만 개를 이식해도 종양을 만들지 못하는 경우가 있었다.[3] 더 중요한 것은 새로 만들어진 종양이 다시 CD44+CD24-/low 종양개시세포와 다양한 비종양개시 세포를 함께 만들어 원래 종양의 이질성을 재현했다는 점이다. 이는 "종양을 만드는 세포"와 "종양의 대부분을 차지하지만 장기 재생능력이 낮은 세포"가 기능적으로 구분될 수 있음을 보여 주었다.[3]

2004년 Singh와 동료들은 사람 뇌종양에서 **CD133+** 세포를 분리해 비슷한 질문을 던졌다. 이 연구에서 **CD133+ 세포 100개**를 NOD/SCID 마우스의 뇌에 이식했을 때 종양이 형성되었고, 만들어진 종양은 환자의 원래 종양을 형태적으로 재현하며 연속이식이 가능했다.[4] 반면 **CD133- 세포 10^5개**는 engraftment가 일어날 수는 있었지만 종양을 만들지 못했다. 이 차이는 단순한 증식률보다 종양을 시작하고 유지하는 능력의 차이가 존재할 수 있음을 보여 준 대표적 사례다.[4]

2007년에는 두 연구팀이 거의 동시에 대장암에서 CD133+ 종양개시세포를 보고했다. O'Brien과 동료들은 전체 종양세포에서는 약 **5.7×10^4개당 1개**의 colon cancer-initiating cell이 추정된 반면, CD133+로 선별한 집단에서는 약 **262개당 1개**로 증가했다고 계산했다. 즉, CD133 선별로 종양개시 능력이 **200배 이상 농축**되었다.[5] Ricci-Vitiani와 동료들은 CD133+ 세포가 전체 대장암 세포의 약 **2.5%**를 차지하며, 면역결핍 마우스에서 원래 종양을 재현하고 여러 세대에 걸쳐 연속이식될 수 있다고 보고했다.[6]

이 네 고형암 연구는 서로 다른 암에서 "모든 암세포가 같은 종양개시 능력을 가진 것은 아니다"라는 공통된 메시지를 주었다. 그러나 동시에 서로 다른 표지자를 사용했다는 사실은 CSC가 하나의 보편적 표면항원으로 정의되지 않는다는 점도 보여 준다.[3-7]

표 7-1. 암 줄기세포 개념을 세운 대표 고전 연구

연구	암종	후보 CSC 분획	핵심 기능실험	대표 정량 결과	해석
Bonnet & Dick, 1997	AML	CD34++CD38-	NOD/SCID 이식·분화 재구성	AML-initiating activity가 원시분획에 집중	백혈병이 기능적 계층을 가질 수 있음을 지지
Al-Hajj et al., 2003	유방암	CD44+CD24-/lowLineage-	이종이식·연속계대	100개로 종양 형성 가능, 다른 분획은 수만 개에서도 실패	고형암 CSC의 대표적 증거
Singh et al., 2004	뇌종양	CD133+	뇌 내 이식·연속계대	100 CD133+로 종양, 10^5 CD133-는 종양 형성 실패	brain tumor-initiating cell 제시
O'Brien et al., 2007	대장암	CD133+	limiting dilution·연속이식	전체 1/57,000 → CD133+ 1/262, >200배 농축	기능적 CSC 빈도 정량화
Ricci-Vitiani et al., 2007	대장암	CD133+	sphere·이종이식·연속계대	CD133+ 약 2.5%, 1년 이상 sphere 유지 보고	장기 self-renewal과 종양 재구성

주: 서로 다른 연구의 세포수와 이식조건은 직접적인 “강도 비교”에 사용하면 안 된다. 수용동물, 이식부위, 세포처리, 보조기질, 면역억제 수준이 모두 다르다.[3-7]

4. ’한 소수 집단이 영원히 꼭대기에 있다’는 그림은 너무 단순하다

초기의 CSC 모델은 피라미드처럼 설명되었다. 꼭대기에는 드문 CSC가 있고, 이 세포가 아래의 전구세포와 분화된 암세포를 일방향으로 만든다는 구조다. 이 모델은 많은 실험결과를 설명하는 데 유용하지만, 실제 고형암은 더 역동적이다.[7-10]

클론진화(clonal evolution) 모델에서는 유전적·후성유전적 변화를 획득한 여러 clone이 경쟁하고, 그중 환경과 치료에 유리한 clone이 선택된다. CSC 모델에서는 self-renewal 능력을 가진 세포가 종양의 장기 유지에 중심적인 역할을 한다. 현대적 해석은 두 모델을 서로 배타적으로 보지 않는다. **여러 유전적 clone 각각이 서로 다른 정도의 줄기성을 가질 수 있고, 같은 clone 안에서도 줄기성 상태와 비줄기성 상태 사이를 이동할 수 있다.**[8-10]

Cabrera와 동료들은 이런 현상을 cancer stem cell plasticity로 정리했다.[8] 분화된 암세포가 미세환경, 염증, EMT, 치료압력 등에 의해 다시 CSC-like 상태로 들어갈 수 있다면, 치료로 현재의 CSC만 선택적으로 제거해도 종양은 비CSC 집단에서 새로운 CSC를 재생성할 수 있다. 이것이 고정된 표지자 하나를 표적으로 하는 전략이 충분하지 않을 수 있는 이유다.[8]

2023년 Pérez-González 등은 lineage tracing과 single-cell 기술이 발전하면서 암세포가 여러 안정·준안정 상태 사이를 이동하고, 치료가 그 이동경로를 바꿀 수 있다는 점을 강조했다.[9] Batlle와 Clevers 역시 CSC 개념을 실제 조직의 계층성, 가소성, 유전적 다양성을 함께 포함하는 방향으로 다시 해석해야 한다고 정리했다.[7] 그래서 오늘날 “CSC는 몇 퍼센트인가?”라는 질문보다 “어떤 조건에서 어떤 세포가 stemness program을 켜는가?”라는 질문이 더 중요해지고 있다.

그림 7-1. 암 줄기세포 개념: 고정된 계층에서 동적 가소성으로

그림 7-1. 암 줄기세포 개념: 고정된 계층에서 동적 가소성으로
암 줄기세포는 기능적으로 정의되며, 오늘날에는 비줄기세포 상태와의 상호전환까지 포함해 이해한다.

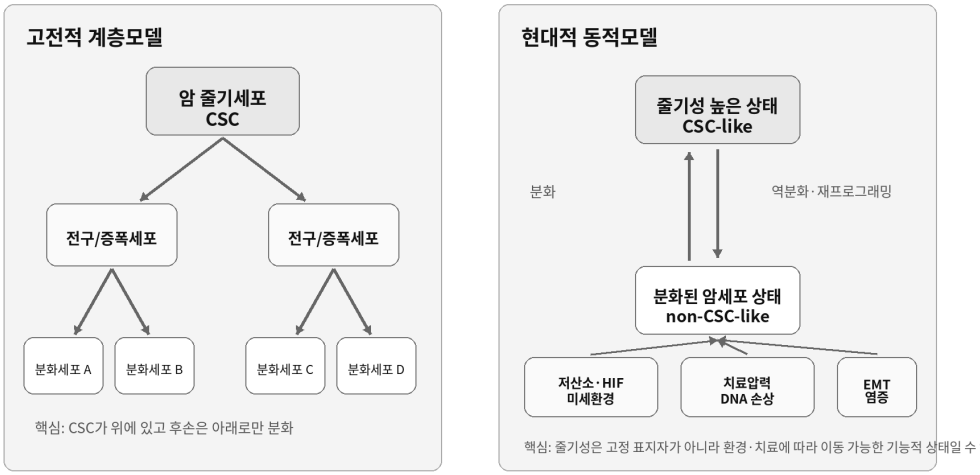


그림 7-1. 초기의 일방향 계층모델과 달리 현대적 모델에서는 유전적 clone, 미세환경, EMT, 저산소, 치료압력에 따라 암세포가 CSC-like와 non-CSC-like 상태 사이를 이동할 수 있다고 본다. 본서 재구성.[7-10]

> **우측 핵심개념 | Plasticity**
> 세포가 유전체 변이 없이도 전사·후성유전·대사·미세환경의 변화에 따라 다른 표현형 상태로 이동할 수 있는 능력이다. 암에서는 분화된 세포가 다시 줄기성을 얻거나, 치료 후 drug-tolerant state로 전환하는 과정과 연결된다.[8-10]

5. CSC의 네 가지 기능적 기준 — 무엇을 측정해야 하는가

암 줄기세포 연구를 읽을 때는 "marker가 증가했다"는 문장보다 어떤 기능시험이 수행되었는지를 먼저 보아야 한다. 가장 중요한 첫 번째 기준은 **tumor initiation**이다. 제한된 수의 세포를 면역결핍 동물에 이식했을 때 원래 종양과 유사한 종양을 형성하는가를 본다.[3-6] limiting-dilution 분석을 사용하면 종양개시세포의 빈도를 통계적으로 추정할 수 있다.[5]

두 번째는 **self-renewal**이다. 한 번 종양을 만든 뒤 그 종양에서 다시 후보세포를 분리하여 두 번째, 세 번째 동물에 이식해도 종양을 재형성할 수 있는지 본다. 단일 passage에서만 잘 자라는 세포는 일시적으로 높은 증식력을 가진 progenitor일 수 있지만, serial transplantation을 반복해도 기능이 유지되면 장기 self-renewal의 근거가 강해진다.[1,3-6]

세 번째는 **differentiation 또는 tumor heterogeneity reconstruction**이다. CSC 후보세포가 자기와 같은 줄기성 세포만 만드는 것이 아니라 원래 종양에서 보였던 여러 표현형의 후손세포

를 함께 생성하는지를 확인한다.[3,4] 이것이 단순한 “종양을 빨리 만드는 aggressive cell”과 줄기세포적 계층을 구분하는 중요한 지점이다.

네 번째는 **상태의 재현성**이다. 최근에는 lineage tracing, barcoding, single-cell RNA sequencing, ATAC-seq, spatial omics 등을 통해 같은 세포계보가 치료 전후에 어떤 상태로 이동하는지 추적한다.[9,10] 이 접근은 이식환경이 만들어 내는 인공적 선택을 줄이고, 원래 종양 안에서 줄기성이 실제로 어떻게 유지·획득되는지를 볼 수 있다는 장점이 있다.

> **우측 연구해석 | “Sphere 형성 = CSC”인가?**
> 아니다. sphere assay는 anchorage-independent 또는 serum-free 조건에서 살아남고 증식하는 능력을 보여 주는 유용한 보조시험이지만, sphere 하나가 곧 CSC 하나를 뜻하지는 않는다. 세포응집, 배양조건, passage 방법의 영향을 받을 수 있으므로 이종이식·연속이식·lineage tracing과 함께 해석해야 한다.

---

6. CD44, CD24, CD133, ALDH — 표지자는 지도이지 정답이 아니다

CSC 연구에서 가장 널리 알려진 표지자로 CD34/CD38, CD44/CD24, CD133, EpCAM, ALDH 등이 있다. 그러나 이 표지자들의 생물학적 의미는 암종마다 다르고, 같은 암에서도 환자와 치료단계에 따라 달라질 수 있다.[3-7] 따라서 “CD133 양성 = CSC” 또는 “ALDH 양성 = 반드시 재발세포” 같은 등식은 성립하지 않는다.

CD44는 hyaluronan 등과 상호작용하는 세포표면 glycoprotein으로 세포접착, 이동, 미세환경 신호에 관여한다. 유방암의 고전적 연구에서는 CD44+CD24-/low 조합이 종양개시세포를 농축했지만, 모든 유방암 subtype에서 같은 조합이 동일하게 작동하는 것은 아니다.[3] CD133(PROM1)은 뇌종양과 대장암 고전 연구에서 매우 유용했지만, 이후 CD133- 세포에서도 특정 조건에서는 종양개시 능력이 관찰되어 marker의 절대성이 제한된다는 점이 알려졌다.[4-7]

ALDH는 조금 다른 성격의 지표다. aldehyde dehydrogenase activity가 높은 세포는 reactive aldehyde를 해독하고 retinoid metabolism을 조절하는 능력이 높을 수 있으며, 여러 암에서 stem-like phenotype과 연결되어 연구된다. Aldefluor assay는 살아있는 세포에서 ALDH activity가 높은 분획을 분리하는 데 사용된다. 그러나 높은 ALDH가 CSC의 원인인지, 특정 대사상태의 결과인지, 단지 일부 종양에서 유용한 동반표지자인지는 구분해야 한다.

표지자를 사용할 때는 최소 세 가지를 확인해야 한다. **첫째, 그 marker가 실제 환자 암종에서 검증되었는가. 둘째, marker-positive와 marker-negative 집단의 기능 차이가 limiting-dilution 또는 serial transplantation으로 확인되었는가. 셋째, 치료나 저산소 같은 조건에서 marker 발현 자체가 변하지 않는가.** 이 세 질문이 빠지면 marker 변화만으로 CSC의 증가·감소를 단정하기 어렵다.[7-10]

표 7-2. 대표 CSC 표지자와 해석상의 주의점

표지자/조합	대표 연구 맥락	측정 의미	주의점
CD34++CD38-	AML	원시 조혈세포형 분획 농축	모든 AML의 LSC가 동일 표현형은 아님
CD44+CD24-/low	유방암	tumor-initiating fraction 농축	subtype·환자별 차이가 큼
CD133+	뇌종양·대장암	일부 종양에서 높은 종양개시능력	CD133-도 조건에 따라 기능적 CSC가 될 수 있음
ALDH-high	유방암 등 여러 암	aldehyde detox/redox·retinoid 관련 대사상태	효소활성 marker이며 단독으로 CSC를 확정하지 않음
EpCAM, LGR5 등	상피암·장암 등	조직별 stem/progenitor 프로그램과 연관	치료와 niche에 따라 발현이 가변적

7. Wnt, Notch, Hedgehog — 정상 자가재생 회로가 암에서 다시 켜질 때

암 줄기세포를 이해하는 데 가장 중요한 분자적 원리는 “암이 완전히 새로운 회로를 발명한다”기보다 **정상 발생과 조직재생에 사용되던 회로를 비정상적으로 재사용한다**는 점이다.[2,7] Wnt/β-catenin, Notch, Hedgehog는 정상 줄기세포의 self-renewal과 분화결정에 관여하는 대표적 경로이며, 여러 암에서 stemness 유지에 기여할 수 있다.[2,7,11]

Wnt 경로를 단순화하면 **Wnt ligand → Frizzled/LRP receptor → β-catenin degradation 억제 → β-catenin 핵 이동 → TCF/LEF transcription**으로 정리할 수 있다. APC 등 destruction complex가 정상적으로 작동하면 β-catenin은 지속적으로 제거되지만, 대장암처럼 APC-Wnt 축이 무너지면 β-catenin 신호가 지속되어 stem/progenitor program이 과도하게 유지될 수 있다.[7] 그렇다고 Wnt가 “암 줄기세포 전용 경로”인 것은 아니다. 장의 정상 stem cell 유지에도 필수적이므로 치료표적으로 삼을 때 정상조직 독성이 중요한 문제가 된다.

Notch는 막단백질인 receptor와 ligand가 이웃 세포 사이에서 직접 상호작용하여 세포운명을 결정하는 경로다. ligand 결합 후 receptor가 절단되고 Notch intracellular domain이 핵으로 이동해 transcription complex를 구성한다. 일부 암에서는 Notch 신호가 미분화 상태와 survival을 유지하지만, 조직에 따라 tumor suppressive 역할을 보일 수도 있어 맥락의존성이 크다.[7,11]

Hedgehog 경로에서는 Hedgehog ligand가 PTCH의 억제를 풀고 SMO를 활성화하여 GLI transcription factor로 신호를 전달한다. 이 경로 역시 발생과 조직재생에 필요하지만, 암세포나 stromal compartment에서 비정상적으로 활성화되면 self-renewal과 약물저항성에 기여할 수 있다.[11] Genistein이 breast cancer stem-like population을 줄였다는 전임상 연구도 Hedgehog-GLI1 억제를 한 후보기전으로 제시했다.[18]

이 세 경로는 서로 독립된 직선이 아니다. PI3K-AKT-mTOR, RAS-MAPK, JAK-STAT, NF-κB, TGF-β와 교차하며, hypoxia와 epigenetic state가 같은 downstream transcription program을 조절할 수 있다.[7,11] 그래서 CSC를 "Wnt가 높은 세포"로만 정의하면 실제 네트워크의 보상 작용을 놓치게 된다.

8. 암 줄기세포는 혼자 살지 않는다 — niche가 줄기성을 만든다

정상 줄기세포는 특정 미세환경인 stem-cell niche 안에서 유지된다. 암에서도 비슷한 원리가 적용된다. 종양혈관, cancer-associated fibroblast(CAF), 면역세포, extracellular matrix(ECM), 산소농도, 산성도, cytokine이 CSC의 생존과 상태전환을 조절할 수 있다.[11,12]

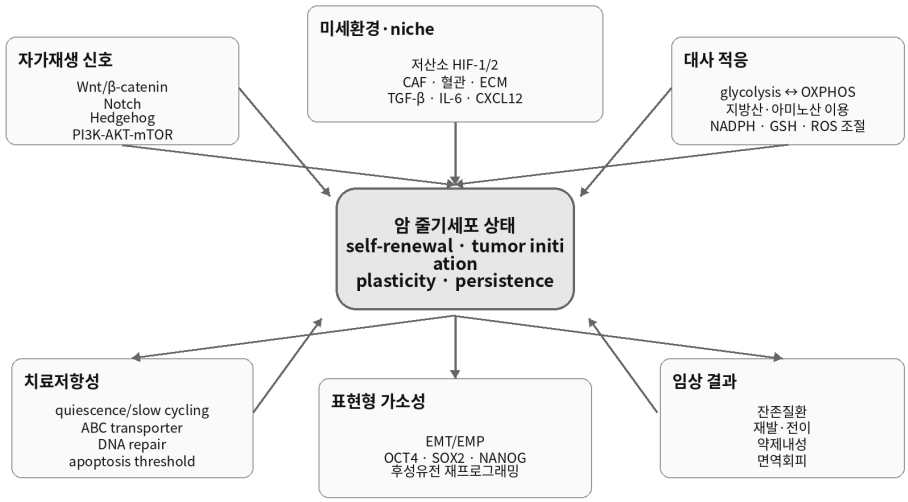
특히 **저산소(hypoxia)**는 중요한 niche 신호다. 종양혈관은 정상혈관처럼 규칙적으로 만들어지지 않기 때문에 혈류와 산소공급이 불균일하다. 산소가 낮아지면 prolyl hydroxylase에 의한 HIF-α 분해가 감소하고 HIF-1α 또는 HIF-2α가 안정화된다. 이 HIF 신호는 glycolysis, angiogenesis, survival, EMT, stemness-associated transcription을 연결한다.[12,13]

뇌종양에서는 CSC가 혈관주위 niche와 괴사 주변의 저산소 niche에서 관찰된다는 연구들이 축적되었다. 저산소는 OCT4, c-MYC, NANOG 같은 stem-cell factor의 발현을 높이고, HIF-2α를 통해 self-renewal을 지원할 수 있다.[12,13] 이 현상은 한 가지 중요한 문제를 만든다. 치료로 현재 CSC를 줄여도 종양 내부의 hypoxic niche가 그대로 남아 있으면 다른 암세포가 다시 stem-like state로 전환될 수 있다는 것이다.[8,12]

CAF와 면역세포도 같은 방식으로 작동한다. TGF-β, IL-6, CXCL12 같은 soluble factor는 EMT, STAT3, NF-κB, Wnt/Notch 신호를 통해 stemness를 강화할 수 있고, ECM stiffness와 integrin/FAK 신호는 세포가 받는 기계적 자극을 바꾼다.[11] 따라서 CSC는 세포 자체의 유전자 프로그램과 niche가 결합해 만들어지는 **생태학적 상태**로 보는 것이 더 정확하다.

그림 7-2. 암 줄기세포를 유지하는 통합 회로

그림 7-2. 암 줄기세포를 유지하는 통합 회로
자가재생 신호, 미세환경, 대사 적응, 산화환원 방어와 치료압력이 서로 연결된다.



해석: 어느 한 경로만 차단하면 다른 경로와 미세환경이 보상할 수 있으므로, CSC 표적화는 단일 표지자 제거보다 기능·상태·niche를 함께 보는 전략이 필요하다.

그림 7-2. Wnt·Notch·Hedgehog 같은 자가재생 경로, 저산소/HIF와 CAF·ECM 같은 niche, glycolysis-OXPHOS 가소성, ROS 방어, 치료압력과 EMT가 서로 연결되어 CSC-like 상태를 유지할 수 있다. 본서 재구성.[7-14]

9. EMT와 줄기성 — 이동하는 세포가 반드시 CSC는 아니지만 두 상태는 연결될 수 있다

상피세포가 세포간 접착을 줄이고 이동성이 높은 mesenchymal-like state로 이동하는 과정을 epithelial-mesenchymal transition(EMT)이라고 한다. 암에서는 완전한 EMT보다는 상피성과 간엽성이 혼합된 여러 중간상태가 존재할 수 있어 최근에는 epithelial-mesenchymal plasticity(EMP)라는 표현도 많이 사용된다.[9,10]

EMT와 CSC의 관계는 “EMT가 일어나면 무조건 CSC가 된다”는 단순한 등식이 아니다. 그러나 TGF-β, hypoxia, inflammatory cytokine, 치료스트레스가 EMT/EMP 프로그램과 stemness transcription factor를 동시에 활성화할 수 있기 때문에 이동성, 침윤성, 약물내성, self-renewal이 한 세포상태에서 함께 나타날 수 있다.[8-10]

이 관계는 전이를 이해하는 데 중요하다. 전이하려는 세포는 원발종양에서 떨어져 나와 혈관이나 림프를 통과하고, 새로운 장기에 도착해 낯선 미세환경에서 생존한 뒤 다시 증식해야 한다. 단순히 이동만 잘하는 세포로는 충분하지 않다. 새로운 장소에서 장기간 종양을 재건하는 **metastasis-initiating capacity**가 필요하다. 줄기성은 이런 재건능력과 연결될 수 있지만, 모든 전이세포가 같은 CSC marker를 갖는 것은 아니다.[9]

치료압력도 EMP를 유도하는 선택환경이 될 수 있다. 약물에 민감한 세포가 사라지면 기존의 resistant state가 선택될 수 있고, 살아남은 세포가 epigenetic reprogramming을 통해 drug-tolerant persister state로 들어갈 수도 있다.[9,10] 따라서 재발은 "처음부터 숨어 있던 고정 CSC가 살아남았다"는 경우와 "치료 뒤에 비CSC가 다시 stem-like state를 획득했다"는 경우를 모두 포함할 수 있다.

10. 암 줄기세포의 대사는 하나가 아니다 — glycolysis와 OXPHOS 사이의 가소성

암 대사를 설명할 때 Warburg effect 때문에 "암 줄기세포도 포도당 발효만 한다"고 생각하기 쉽다. 실제 연구는 훨씬 복잡하다. CSC는 암종과 niche에 따라 glycolysis를 선호할 수도 있고 oxidative phosphorylation(OXPHOS)에 더 의존할 수도 있으며, 환경이 바뀌면 두 방식 사이를 전환할 수 있다.[14]

저산소 환경에서는 HIF-1이 glucose transporter와 glycolytic enzyme의 발현을 높이고 mitochondrial oxidation을 억제하는 방향으로 대사를 바꿀 수 있다. 그러나 산소가 비교적 충분한 niche 또는 치료 후 생존세포에서는 높은 mitochondrial respiration과 OXPHOS가 장기 생존을 지원하는 경우도 있다.[12-14] 일부 leukemia stem cell과 solid-tumor CSC에서 OXPHOS dependency가 치료표적으로 연구되는 이유다.

또한 CSC는 포도당만 사용하는 것이 아니다. fatty-acid oxidation, glutamine metabolism, serine-glycine-one-carbon metabolism, iron metabolism이 ATP 생산·막 합성·NADPH 공급·epigenetic cofactor 유지와 연결된다.[14] 따라서 특정 연료 하나를 제한한다고 모든 CSC가 동일하게 굶는다고 가정하면 안 된다. 줄기성의 중요한 특징 중 하나가 오히려 **metabolic flexibility**일 수 있기 때문이다.

산화환원(redox) 조절도 중요하다. 일반적으로 stem-like cell은 장기 생존을 위해 ROS를 과도하게 높이지 않도록 glutathione, thioredoxin, NADPH-producing pathway, ALDH 같은 방어 체계를 활용할 수 있다.[14] 그러나 모든 CSC가 "ROS가 낮다"는 것도 절대 법칙은 아니다. 증식속도와 mitochondrial activity, hypoxia-reoxygenation, 치료에 따라 ROS set-point는 달라진다. 중요한 것은 ROS의 절대값보다 **생성과 제거의 균형을 조절할 능력**이다.

> **우측 대사 박스 | Metabolic plasticity**
> 암세포가 산소, 포도당, 지방산, 아미노산, 치료스트레스에 따라 glycolysis와 OXPHOS, 여러 연료 경로의 의존성을 바꾸는 능력이다. CSC를 하나의 고정된 "연료형"으로 설명하기 어려운 이유다.[14]

11. 왜 암 줄기세포는 항암치료 뒤에 남기 쉬운가

세포독성 항암제와 방사선치료는 빠르게 증식하고 DNA 손상에 취약한 세포를 효과적으로 줄일 수 있다. 그러나 일부 CSC-like cell은 **slow cycling 또는 quiescence**, 높은 DNA repair capacity, drug efflux, anti-apoptotic signaling, redox defense, niche protection을 이용해 같은 치료를 더 잘 견딜 수 있다.[15,16]

ABC transporter는 대표적인 예다. ABCB1, ABCG2, ABCC1 같은 ATP-binding cassette transporter는 ATP를 사용해 다양한 물질을 세포 밖으로 배출한다. 정상 줄기세포에서도 독성물질로부터 장기적으로 자신을 보호하는 기능이 필요하기 때문에 transporter 발현이 높은 경우가 있으며, 암세포가 이 프로그램을 이용하면 여러 항암제에 대한 multidrug resistance가 생길 수 있다.[15,16]

방사선 저항성은 단순한 약물배출로 설명되지 않는다. 방사선은 DNA double-strand break와 ROS를 유도하는데, CSC-like cell이 DNA damage response를 빠르게 활성화하고 ROS scavenging을 강화하면 손상을 더 잘 견딜 수 있다.[15] 동시에 hypoxic niche는 산소효과가 필요한 방사선 손상을 낮추고, HIF 신호로 survival program을 강화할 수 있다.[12,13]

또 하나 중요한 요인은 **휴지기(quiescence)**다. 세포주기 의존성이 높은 항암제는 빠르게 분열하는 bulk tumor를 크게 줄이면서도 느리게 도는 세포를 상대적으로 남길 수 있다. 치료가 끝난 뒤 niche와 성장신호가 바뀌면 이 세포들이 다시 cell cycle에 들어가 종양을 재구성할 수 있다. 그러므로 영상에서 종양이 크게 줄었다는 초기반응과 "종양을 장기간 다시 만들 수 있는 세포까지 제거되었는가"는 서로 다른 질문이다.[15]

12. 치료가 CSC를 선택할 수도 있고, 새로 만들어 낼 수도 있다

치료저항성을 자연선택의 관점에서 보면 이해가 쉽다. 종양에는 처음부터 여러 clone과 세포상태가 공존한다. 약물을 투여하면 민감한 세포는 줄고, 우연히 내성이 높은 clone이나 stem-like state가 상대적으로 남는다. 이것이 **selection**이다.[9,10]

하지만 selection만으로는 모든 현상을 설명하기 어렵다. 약물과 방사선 자체가 DNA damage, inflammatory cytokine, hypoxia, epigenetic remodeling을 유도해 살아남은 세포의 상태를 바꿀 수 있다. 즉 치료가 단순히 기존 CSC를 골라내는 것이 아니라 비CSC를 **drug-tolerant stem-like state로 reprogramming**할 가능성도 있다.[9,10]

이 때문에 CSC 표적치료의 목표는 두 층으로 나뉜다. 첫째는 현재 존재하는 CSC-like cell의 생존회로를 차단하는 것, 둘째는 비CSC가 다시 줄기성을 획득하게 만드는 niche와 plasticity pathway를 차단하는 것이다. 둘 중 하나만 해결하면 다른 경로로 종양이 재구성될 수 있다.[7-12]

또한 CSC가 정상 줄기세포와 많은 신호경로를 공유한다는 점이 임상적 난제다. Wnt, Notch, Hedgehog, mitochondrial metabolism을 강하게 차단하면 종양세포뿐 아니라 장, 골수, 피부처럼 빠르게 재생되는 정상조직의 stem/progenitor cell도 손상될 수 있다. 좋은 CSC 치료는 단

순히 “stemness를 없애는 약”이 아니라 **암 특이적 dependency 또는 niche 의존성을 찾아 치료창(therapeutic window)을 만드는 전략**이어야 한다.[7]

13. CSC를 표적으로 하는 치료전략은 어디까지 왔는가

CSC 표적전략은 크게 여섯 방향으로 나눌 수 있다. 첫째, Wnt·Notch·Hedgehog 같은 self-renewal pathway를 차단한다. 둘째, BCL-2 family, PI3K-AKT-mTOR, STAT3 같은 survival dependency를 억제한다. 셋째, OXPHOS, fatty-acid oxidation, redox defense 같은 대사취약성을 표적으로 삼는다. 넷째, ABC transporter와 DNA repair를 약화시켜 기존 치료에 다시 민감하게 만든다. 다섯째, hypoxic niche, CAF, cytokine, ECM 같은 미세환경을 바꾼다. 여섯째, differentiation therapy 또는 epigenetic therapy로 줄기성 상태 자체에서 벗어나게 한다.[7,11,14-16]

이 전략들은 전임상에서 매력적이지만 임상적으로는 여러 장애물이 있다. CSC의 표지자와 dependency가 암종마다 다르고, 같은 환자에서도 시간이 지나면 바뀐다. 하나의 pathway를 차단하면 다른 pathway가 보상할 수 있고, 치료가 강할수록 더 높은 plasticity를 가진 세포가 선택될 수도 있다.[9,10]

따라서 “CSC를 완전히 제거하면 암을 완치할 수 있다”는 문장은 이론적으로는 매력적이지만 아직 일반적 임상사실로 확정되지 않았다. 실제 환자에서 확인해야 할 것은 CSC marker가 줄었는지가 아니라 **minimal residual disease, recurrence, progression-free survival, overall survival**이 개선되는가이다. 이런 임상 endpoint까지 이어지지 않는다면 CSC marker 감소는 중요한 기전근거이지만 치료효과의 최종 증거는 아니다.

14. 식물성 생리활성물질과 CSC — 흥미로운 전임상 신호와 큰 번역의 간격

식물성 식품의 phytochemical이 CSC self-renewal pathway에 영향을 줄 수 있다는 연구가 있다. 그중 비교적 정량자료가 잘 알려진 것이 sulforaphane 연구다. Li와 동료들은 사람 유방암세포에서 sulforaphane **1-5 μmol/L**가 ALDH-positive population을 **65-80% 감소**시키고, primary mammosphere의 크기를 **8-125배 감소**, 수를 **45-75% 감소**시켰다고 보고했다.[17]

동물실험에서는 NOD/SCID xenograft에 sulforaphane을 **50 mg/kg/day로 2주간 주사**했을 때 ALDH-positive 세포가 50% 이상 감소했으며, 1차 종양에서 얻은 세포를 2차 마우스에 재이식했을 때 종양재성장이 억제되었다.[17] Wnt/β-catenin reporter와 단백질분석에서는 self-renewal pathway 억제가 후보기전으로 제시되었다. 이 연구는 단순한 cell viability가 아니라 ALDH, mammosphere, secondary transplantation까지 보았다는 점에서 전임상 CSC 연구로서 의미가 크다.[17]

그러나 여기서 반드시 구분해야 할 것이 있다. 동물에서 사용된 것은 **broccoli 섭취가 아니라 정제된 sulforaphane의 고용량 주사**였다.[17] 세포배양의 μmol/L 농도와 사람이 채소를 먹었을 때 종양조직에 도달하는 유효농도는 동일하지 않다. 따라서 이 논문은 "sulforaphane이 특정 모델에서 CSC 기능을 억제할 수 있다"는 근거이지 "브로콜리를 많이 먹으면 암 줄기세포가 제거된다"는 임상근거가 아니다.

Genistein도 비슷하다. Fan과 동료들은 MCF-7 기반 모델에서 genistein이 mammosphere와 breast cancer stem-like population을 감소시키고 Hedgehog-GLI1 pathway를 낮추는 결과를 보고했다.[18] 다른 연구에서는 ER-positive 암세포와의 paracrine interaction을 통해 stem/progenitor cell의 분화를 유도할 가능성도 제시되었다. 하지만 genistein은 estrogenic/anti-estrogenic 효과가 조직·농도·호르몬 환경에 따라 달라질 수 있으므로 단순한 "항암 식품성분"으로 일반화하면 안 된다.

이 분야에서 가장 중요한 연구질문은 이제 **사람에서 먹을 수 있는 식사량과 생체이용률로 종양조직의 CSC 기능이 실제로 변하는가, 표준치료와 병용할 때 재발률이나 생존이 개선되는가**이다. 아직 이 단계의 근거는 제한적이다.

---

15. 케톤과 암 줄기세포 — '가능한 대사취약성'과 '입증된 임상치료'를 구분해야 한다

암 줄기세포와 ketogenic diet의 관계를 다룬 직접 연구는 많지 않다. 2020년 Ji와 동료들은 환자 유래 glioma stem-like cell과 세포주를 **glucose-restricted + β-hydroxybutyrate(BHB)** 배지에서 배양하여 ketogenic condition을 모사했다.[19] 이 조건에서 세포증식과 stem-cell marker가 감소하고, in vitro self-renewal과 in vivo tumorigenic capacity가 낮아졌으며 apoptosis는 증가했다.[19]

저자들은 glucose uptake와 glycolysis 감소, mitochondrial 형태·기능 변화, ATP 생산저하와 ROS 증가를 관찰했고, mTOR, HIF-1, BCL-2 신호의 감소를 보고했다. 특히 ROS scavenger를 사용했을 때 억제효과가 일부 되돌아간 점을 근거로 ROS 증가가 기전의 한 부분이라고 제안했다.[19] 이 결과는 glioma stem-like cell이 특정 대사조건에서 취약해질 수 있다는 흥미로운 전임상 근거다.

그러나 이 실험의 이름에 "ketogenic diet"가 들어 있다고 해서 환자에게 실제 식단을 적용한 임상시험으로 읽으면 안 된다. 핵심 실험은 **배양액의 glucose를 제한하고 BHB를 넣은 세포실험**이며, 이후 일부 in vivo 기능시험이 포함된 전임상 연구다.[19] 식단 전체에는 인슐린, IGF-1, 지방산, 아미노산, 호르몬, 면역, 장내미생물 변화가 함께 생기므로 단일 배양조건과 동일하지 않다.

또 다른 glioblastoma 연구에서는 ketone catabolism에 필요한 BDH1, OXCT1, ACAT1이 낮게 발현될 수 있다는 점을 조사하고, **acetoacetate(AA)**와 glycolysis inhibitor 2-deoxyglucose를 GSC에 처리했다.[20] 이 연구에서는 BHB보다 acetoacetate가 더 뚜렷한 억제효과를 보였고, AA **1 mM**에서도 neurosphere formation이 감소했으며 2-DG **50 μM**과 병용했

을 때 viability가 약 50% 감소하는 조건이 보고되었다.[20] 이 결과는 "ketone body는 하나의 동일한 물질"이 아니며 BHB와 acetoacetate의 효과가 다를 수 있음을 보여 준다.

따라서 현재의 정확한 결론은 다음과 같다. **일부 glioma stem-like 모델에서 glucose restriction, BHB 또는 acetoacetate가 stemness·증식·redox state에 영향을 줄 수 있다는 전임상 근거가 있다. 그러나 ketogenic diet가 사람의 CSC를 제거하고 재발 또는 생존을 개선한다는 임상근거는 아직 확립되지 않았다.** 표준 수술·방사선·약물치료를 대체하는 근거로 사용해서는 안 되며, 암종과 영양상태, 치료중 체중감소·sarcopenia 위험을 함께 고려해야 한다.[19,20]

> **우측 임상주의 | 전임상 대 임상**
> 세포에서 stemness 감소 → 동물에서 tumor initiation 감소 → 사람에서 CSC biomarker 감소 → 재발/PFS/OS 개선 은 서로 다른 단계다. 앞 단계의 성공이 뒤 단계를 자동으로 증명하지 않는다.

---

16. 단식·저영양 신호와 CSC를 해석할 때 생기는 역설

영양결핍은 암세포에 스트레스를 줄 수 있지만, 동시에 일부 세포에서는 생존·휴지·자가포식 프로그램을 강화할 수도 있다. 그래서 "굶기면 CSC가 굶어 죽는다"는 직선적 설명은 위험하다. CSC의 대사 가소성은 glucose가 줄어들 때 지방산 산화나 다른 연료로 이동할 가능성을 만들고, hypoxia와 AMPK/autophagy 같은 stress-response pathway가 장기 생존을 지원할 수도 있다.[14]

반대로 fasting 또는 fasting-mimicking condition이 insulin/IGF-1 signaling을 낮추고 정상세포와 암세포의 stress response를 다르게 만들 수 있다는 전임상 연구들도 있다. 하지만 이 분야의 임상연구는 암종, 치료법, 단식시간, 환자의 영양상태가 매우 다양해 CSC에 대한 직접 효과를 확정하기 어렵다. 특히 체중감소와 근육감소가 이미 있는 암환자에게 무계획한 단식을 적용하면 치료내성과 회복능력을 오히려 떨어뜨릴 수 있다.

따라서 이 책에서 단식과 케톤을 다룰 때도 같은 원칙을 유지한다. **분자적으로 가능한 설명**과 **환자에게 권고할 수 있는 임상근거**를 분리한다. CSC 연구는 이 구분이 특히 중요한 분야다. 세포가 sphere를 덜 만들었다는 결과가 곧 환자에게 특정 식단을 처방할 근거가 되지는 않는다.

---

17. 암 줄기세포 논문을 읽을 때 반드시 확인할 여덟 가지

첫째, **CSC를 무엇으로 정의했는가.** 단순 marker expression인지, sphere formation인지, limiting-dilution tumor initiation과 serial transplantation까지 했는지 확인해야 한다.[3-7]

둘째, **marker-positive와 marker-negative를 같은 조건에서 비교했는가.** sorting purity, cell viability, 이식세포수, Matrigel 사용, 이식부위가 다르면 종양형성률 차이가 marker의 본질적 기능만 반영하지 않을 수 있다.

셋째, **수용동물의 면역억제 정도가 어떠한가.** NOD/SCID보다 더 면역이 결핍된 모델에서는 더 많은 암세포가 종양을 만들 수 있다. 따라서 "CSC가 1%다" 같은 숫자는 생물학적 절대값이 아니라 assay condition에 의존한다.[7]

넷째, **자가재생을 실제로 연속이식으로 보았는가.** primary sphere 하나만으로 self-renewal을 확정하지 않는다.

다섯째, **원래 종양의 이질성을 다시 만들었는가.** CSC 개념의 핵심은 단지 빨리 자라는 것이 아니라 stem-like cell과 differentiated progeny를 함께 재구성하는 능력이다.[3,4]

여섯째, **치료 후 marker 감소가 기능 감소와 연결되었는가.** 약물이 CD133 expression만 낮추고 tumor-initiating capacity는 그대로라면 "CSC 제거"라고 하기 어렵다.

일곱째, **사용한 농도가 사람에서 도달 가능한가.** sulforaphane, genistein, BHB 같은 물질의 세포배양 농도를 음식섭취량과 직접 환산하면 안 된다.[17-20]

여덟째, **임상 endpoint가 있는가.** 환자에서 재발, progression-free survival, overall survival, 치료독성, quality of life가 개선되었는지 보아야 한다. CSC biomarker는 기전적 중간지표이지 최종 치료효과가 아니다.

표 7-3. CSC 관련 식이·대사 연구의 근거수준을 읽는 법

근거 단계	무엇을 보여 주는가	대표 CH007 예	말할 수 있는 결론	말하면 안 되는 결론
세포실험	marker, sphere, pathway, viability	BHB-glucose restriction, genistein	특정 조건에서 stem-like phenotype 변화 가능	환자 재발 감소
동물 이종이식	tumor initiation, serial transplant	sulforaphane xenograft	전임상에서 CSC 기능 억제 가능	식품섭취가 같은 효과를 냄
사람 biomarker 연구	치료 전후 CSC marker 변화	암종별 제한적	생물학적 변화의 가능성	생존이 개선됨
임상중재/RCT	PFS·OS·QoL·독성	현재 CSC-특이 식이근거 제한	실제 임상효과 평가 가능	전임상 결과만으로 대체

18. 암 줄기세포 개념이 치료에 주는 가장 중요한 교훈

암 줄기세포 개념의 가장 큰 가치는 "소수의 특별한 세포를 찾아 없애자"는 단순한 구호에 있지 않다. 더 중요한 것은 **종양의 크기와 종양의 재생능력이 같은 지표가 아닐 수 있다**는 사실이다. 항암치료로 bulk tumor가 99% 줄어도 남은 1%가 높은 self-renewal과 plasticity를 가지면 다시 종양을 만들 수 있다. 반대로 CSC-like fraction이 줄었다고 해도 비CSC가 다시 줄기성을 획득하면 장기적인 제거가 이루어지지 않을 수 있다.[7-10]

따라서 미래의 치료는 세 가지를 동시에 고려해야 한다. 첫째, 현재 tumor-propagating cell을 직접 제거한다. 둘째, hypoxia, CAF, cytokine, ECM 같은 **stemness-supportive niche**를 약

화시킨다. 셋째, 치료 뒤 비CSC가 다시 CSC-like state로 이동하는 **plasticity route**를 차단한다. 여기에 환자의 면역계와 정상줄기세포 보호까지 포함해야 지속 가능한 치료가 된다.[7,9-13]

대사와 식이 연구도 같은 틀로 읽어야 한다. CSC가 특정 연료에 의존하는 경우 그 dependency는 치료표적이 될 수 있지만, metabolic plasticity가 높다면 다른 연료경로로 우회할 수 있다.[14] sulforaphane, genistein, ketone condition에서 관찰된 전임상 결과는 흥미로운 생물학적 단서를 제공하지만, 사람에서 표준치료를 대체할 근거는 아니다.[17-20]

이 장의 최종 메시지는 하나다. **암 줄기세포는 고정된 "씨앗" 하나가 아니라, 유전자·후성유전·자가재생 신호·미세환경·대사가 함께 만들어 내는 재생 가능한 상태일 수 있다.** 암치료의 목표는 보이는 종양을 줄이는 것에 더해, 종양이 다시 자신을 만들어 내는 능력까지 지속적으로 약화시키는 데 있다.

> **제7장 핵심정리**
> 1. CSC는 특정 marker보다 self-renewal, tumor initiation, heterogeneity reconstruction으로 기능적으로 정의한다.
> 2. AML, 유방암, 뇌종양, 대장암의 고전 이식연구는 종양개시 능력이 특정 세포분획에 농축될 수 있음을 보여 주었다.[1,3-6]
> 3. 현대의 CSC 개념은 고정된 계층뿐 아니라 CSC↔non-CSC 전환이 가능한 plasticity를 포함한다.[7-10]
> 4. Wnt, Notch, Hedgehog, hypoxia/HIF, EMT, niche, redox·대사 가소성이 stemness를 조절한다.[7,11-14]
> 5. quiescence, ABC transporter, DNA repair, redox defense, niche protection은 치료저항성과 재발을 설명하는 후보기전이다.[15,16]
> 6. sulforaphane·genistein·ketogenic condition의 CSC 억제 근거는 주로 세포·동물 수준이며 사람의 재발·생존 개선 근거로 확대하면 안 된다.[17-20]

참고문헌

1. Bonnet, D., & Dick, J. E. (1997). Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. Nature Medicine, 3(7), 730-737. https://doi.org/10.1038/nm0797-730
2. Reya, T., Morrison, S. J., Clarke, M. F., & Weissman, I. L. (2001). Stem cells, cancer, and cancer stem cells. Nature, 414(6859), 105-111. https://doi.org/10.1038/35102167
3. Al-Hajj, M., Wicha, M. S., Benito-Hernandez, A., Morrison, S. J., & Clarke, M. F. (2003). Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100(7), 3983-3988. https://doi.org/10.1073/pnas.0530291100

4. Singh, S. K., Hawkins, C., Clarke, I. D., Squire, J. A., Bayani, J., Hide, T., Henkelman, R. M., Cusimano, M. D., & Dirks, P. B. (2004). Identification of human brain tumour initiating cells. Nature, 432(7015), 396-401. https://doi.org/10.1038/nature03128
5. O'Brien, C. A., Pollett, A., Gallinger, S., & Dick, J. E. (2007). A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. Nature, 445(7123), 106-110. https://doi.org/10.1038/nature05372
6. Ricci-Vitiani, L., Lombardi, D. G., Pilozzi, E., Biffoni, M., Todaro, M., Peschle, C., & De Maria, R. (2007). Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. Nature, 445(7123), 111-115. https://doi.org/10.1038/nature05384
7. Batlle, E., & Clevers, H. (2017). Cancer stem cells revisited. Nature Medicine, 23(10), 1124-1134. https://doi.org/10.1038/nm.4409
8. Cabrera, M. C., Hollingsworth, R. E., & Hurt, E. M. (2015). Cancer stem cell plasticity and tumor hierarchy. World Journal of Stem Cells, 7(1), 27-36. https://doi.org/10.4252/wjsc.v7.i1.27
9. Pérez-González, A., Bévant, K., & Blanpain, C. (2023). Cancer cell plasticity during tumor progression, metastasis and response to therapy. Nature Cancer, 4(8), 1063-1082. https://doi.org/10.1038/s43018-023-00595-y
10. Groves, S. M., & Quaranta, V. (2023). Quantifying cancer cell plasticity with gene regulatory networks and single-cell dynamics. Frontiers in Network Physiology, 3, 1225736. https://doi.org/10.3389/fnetp.2023.1225736
11. Lau, E. Y. T., Ho, N. P. Y., & Lee, T. K. W. (2017). Cancer stem cells and their microenvironment: Biology and therapeutic implications. Stem Cells International, 2017, 3714190. https://doi.org/10.1155/2017/3714190
12. Heddleston, J. M., Li, Z., Lathia, J. D., Bao, S., Hjelmeland, A. B., & Rich, J. N. (2010). Hypoxia inducible factors in cancer stem cells. British Journal of Cancer, 102(5), 789-795. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605551
13. Wang, P., Wan, W. W., Xiong, S. L., Feng, H., & Wu, N. (2020). Role of hypoxia inducible factor-1 in cancer stem cells. Molecular Medicine Reports, 23(1), 17. https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11655
14. Stouras, I., Vasileiou, M., Kanatas, P. F., Tziona, E., Tsianava, C., & Theocharis, S. (2023). Metabolic profiles of cancer stem cells and normal stem cells and their therapeutic significance. Cells, 12(23), 2686. https://doi.org/10.3390/cells12232686
15. Phi, L. T. H., Sari, I. N., Yang, Y. G., Lee, S. H., Jun, N., Kim, K. S., Lee, Y. K., & Kwon, H. Y. (2018). Cancer stem cells (CSCs) in drug resistance and their therapeutic implications in cancer treatment. Stem Cells International, 2018, 5416923. https://doi.org/10.1155/2018/5416923
16. Begicevic, R. R., & Falasca, M. (2017). ABC transporters in cancer stem cells: Beyond chemoresistance. International Journal of Molecular Sciences, 18(11), 2362. https://doi.org/10.3390/ijms18112362

17. Li, Y., Zhang, T., Korkaya, H., Liu, S., Lee, H. F., Newman, B., Yu, Y., Clouthier, S. G., Schwartz, S. J., Wicha, M. S., & Sun, D. (2010). Sulforaphane, a dietary component of broccoli/broccoli sprouts, inhibits breast cancer stem cells. Clinical Cancer Research, 16(9), 2580-2590. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2937
18. Fan, P., Fan, S., Wang, H., Mao, J., Shi, Y., Ibrahim, M. M., Ma, W., Yu, X., Hou, Z., Wang, B., & Li, L. (2013). Genistein decreases the breast cancer stem-like cell population through Hedgehog pathway. Stem Cell Research & Therapy, 4(6), 146. https://doi.org/10.1186/scrt357
19. Ji, C. C., Hu, Y. Y., Cheng, G., Liang, L., Gao, B., Ren, Y. P., Liu, J. T., Cao, X. L., Zheng, M. H., Li, S. Z., Wan, F., Han, H., & Fei, Z. (2020). A ketogenic diet attenuates proliferation and stemness of glioma stem-like cells by altering metabolism resulting in increased ROS production. International Journal of Oncology, 56(2), 606-617. https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4942
20. Vallejo, F. A., Shah, S. S., de Cordoba, N., Walters, W. M., Prince, J., Khatib, Z., Komotar, R. J., Vanni, S., & Graham, R. M. (2020). The contribution of ketone bodies to glycolytic inhibition for the treatment of adult and pediatric glioblastoma. Journal of Neuro-Oncology, 147(2), 317-326. https://doi.org/10.1007/s11060-020-03431-w

제8장 종양미세환경

— 암세포를 둘러싼 '배경'이 아니라 종양의 행동을 함께 결정하는 생태계

암을 현미경으로 보면 암세포만 보이는 것이 아니다. 그 사이에는 섬유아세포, 대식세포, 림프구, 혈관내피세포, 주세포, 지방세포, 신경세포, 세포외기질이 있고, 산소와 영양소가 고르게 공급되지 않는 공간적 차이가 존재한다. 암세포는 이 환경의 영향을 받는 동시에 주변 세포를 다시 교육하여 자신에게 유리한 환경을 만들기도 한다. 이 복잡한 상호작용의 장을 **종양미세환경(tumor microenvironment, TME)**이라고 한다.[1-4]

이 개념이 중요한 이유는 같은 유전자 변이를 가진 암세포라도 어디에 놓여 있느냐에 따라 행동이 달라질 수 있기 때문이다. 혈관 가까이에 있는 세포와 괴사 주변의 저산소 세포는 산소·포도당·젖산 농도가 다르다. 종양 가장자리에서 T세포와 접촉하는 암세포와, 빽빽한 collagen과 CAF에 둘러싸여 면역세포가 접근하지 못하는 암세포도 다른 선택압을 받는다. 치료약이 혈액 속에서 충분한 농도에 도달해도 비정상 혈관과 높은 조직압 때문에 종양 내부까지 균일하게 전달되지 않을 수 있다.[2-6]

따라서 암은 "변이된 세포의 집합"이면서 동시에 **진화하는 조직 생태계**다. 종양의 성장, 침윤, 전이, 면역회피, 약물저항성은 암세포 자체의 유전체뿐 아니라 CAF·면역세포·혈관·ECM·대사환경의 상호작용으로 결정된다.[1-4] 이 장에서는 이 생태계를 세포, 구조, 산소, 면역, 대사, 치료라는 층으로 나누어 본 뒤 다시 하나의 연결된 회로로 합쳐 본다.

> **우측 핵심개념 | Tumor microenvironment**
> 종양세포를 둘러싼 면역세포, fibroblast, 혈관·림프관, 신경, 지방세포, extracellular matrix와 산소·pH·영양소·대사산물·사이토카인을 모두 포함하는 국소 생태계다. TME는 종양을 항상 촉진하는 것이 아니라 항종양 면역과 조직 억제신호도 포함하는 양면적 시스템이다.[1-4]

1. 암세포는 혼자서 암을 만들지 않는다

Hanahan과 Coussens는 종양세포가 암의 유전적 추진력이라 하더라도 실제 종양의 여러 hallmarks는 주변 stromal cell의 기여로 유지된다고 정리했다.[1] Quail과 Joyce 역시 암의 성장과 전이가 종양세포와 미세환경 사이의 상호의존성에 의해 조절된다고 강조했다.[2] 이 관점은 "암의 원인은 주변 세포다"라는 뜻이 아니다. 출발점은 암세포의 유전적·후성유전적 변화이지만, 그 세포가 실제 조직에서 살아남고 퍼지는 능력은 주변 환경에 의해 크게 증폭되거나 억제될 수 있다는 뜻이다.

종양이 커지기 위해서는 몇 가지 현실적인 문제를 해결해야 한다. 세포가 늘어나면 산소와 포도당이 부족해진다. 죽은 세포와 손상 조직에서는 염증 신호가 나온다. 면역계는 비정상 항원을 감지한

다. 종양은 혈관을 끌어들이고, ECM을 재구성하고, 면역세포의 상태를 바꾸고, 에너지와 아미노산을 경쟁적으로 사용함으로써 이 문제를 해결하려 한다.[1,2,7-10]

그 과정은 일방향이 아니다. CAF가 암세포를 자극하지만 암세포도 TGF-β, PDGF, IL-6, CXCL12 같은 신호로 fibroblast의 상태를 바꾼다. TAM은 종양의 혈관신생과 면역억제를 돕기도 하지만 특정 자극에서는 강한 항종양 기능을 보일 수 있다. T세포는 암세포를 제거하지만 만성 항원자극, 산소 부족, 영양소 고갈, PD-1/PD-L1 신호에 노출되면 기능이 떨어질 수 있다.[4,8,13-15]

따라서 TME를 이해할 때는 특정 세포의 '개수'만 세기보다 **어떤 상태(state)이며, 어디에 위치하고, 누구와 접촉하며, 어떤 연료와 신호를 이용하는가**를 함께 봐야 한다. single-cell RNA sequencing과 spatial transcriptomics가 중요해진 것도 이 때문이다.

표 8-1. 종양미세환경의 주요 구성요소와 기능

구성요소	정상 조직에서의 대표 기능	종양에서 가능한 변화	종양에 미치는 영향
Cancer-associated fibroblast (CAF)	상처치유, ECM 합성, 조직 지지	TGF-β·IL-6·CXCL12 분비, collagen 재배열	침윤, 면역세포 배제, 약물전달 저하 또는 일부 맥락에서 종양 억제
Tumor-associated macrophage (TAM)	식균, 염증·조직복구	면역억제·혈관신생·ECM 재형성 프로그램	성장·침윤 촉진 가능, 상태에 따라 항종양 기능도 가능
MDSC	급성 염증에서 미성숙 골수계 반응	ARG1·ROS·NO 등으로 T세포 억제	면역회피와 치료저항성에 기여
Treg	자가면역 방지, 면역 항상성	종양 내 면역억제 강화	effector T-cell 기능 억제
CD8+ T cell / NK cell	감염·비정상 세포 제거	활성화 또는 exhaustion	많고 기능적이면 좋은 예후와 연결되는 암종이 있으나 공간 배치가 중요
Endothelial cell / pericyte	정상 혈관구조·관류 유지	누출성·불규칙 혈관, 불완전한 pericyte coverage	저산소, 높은 조직압, 약물전달 불균일
Extracellular matrix	조직 구조·기계적 신호	collagen 축적, stiffness 증가, protease 활성	integrin-FAK 신호, 이동·침윤, 면역세포 이동 장벽
대사환경	안정된 산소·영양·pH	저산소, glucose·amino acid 경쟁, lactate·산성화	면역기능·약물반응·세포상태 변화

2. CAF — 상처 치유 세포가 종양의 '건축가'로 바뀔 때

Fibroblast는 정상 조직에서 collagen과 fibronectin 같은 ECM을 만들고 상처치유에 참여한다. 암에서는 일부 fibroblast가 장기간 활성화된 **cancer-associated fibroblast(CAF)** 상태로 바뀐다. CAF는 단순한 섬유조직이 아니라 cytokine, chemokine, growth factor, extracellular vesicle을 분비하고 ECM을 재배열하는 능동적인 세포다.[1,2,15]

CAF를 활성화하는 신호로 TGF-β, PDGF, FGF, IL-1 등이 연구되어 왔다. 특히 TGF-β는 SMAD2/3을 거쳐 transcription을 바꾸고 collagen 합성, myofibroblast-like phenotype,

immune exclusion과 연결될 수 있다. IL-6은 JAK-STAT3 신호를 통해 암세포의 생존과 stem-like state를 강화할 수 있고, CXCL12-CXCR4 축은 암세포 이동과 면역세포의 공간배치에 영향을 줄 수 있다.[1,2,15]

그러나 CAF를 하나의 세포형으로 보는 것은 위험하다. single-cell 연구가 발전하면서 inflammatory CAF, myofibroblastic CAF, antigen-presenting-like CAF 등 서로 다른 상태가 보고되었다. 어떤 CAF는 종양을 촉진하지만, 일부 stromal population을 무차별적으로 제거했을 때 오히려 더 공격적인 암이 선택될 수 있다는 전임상 결과도 있다.[2] 즉 "fibrosis를 없애면 암이 좋아진다"는 단순한 공식은 없다.

CAF의 가장 중요한 효과 중 하나는 **공간 구조를 바꾼다**는 것이다. collagen이 많아지고 섬유다발의 방향성이 바뀌면 암세포가 이동할 수 있는 길이 생기는 동시에 T세포가 암세포 가까이 접근하기 어려운 물리적 장벽이 형성될 수 있다.[4,15] 이 점은 면역치료 반응을 이해할 때 특히 중요하다.

> **우측 용어 박스 | CAF heterogeneity**
> CAF는 하나의 고정된 세포가 아니라 여러 기원과 상태를 가진 집단이다. α-SMA, FAP 같은 표지자 하나만으로 모든 CAF의 기능을 설명하기 어렵다. 따라서 CAF 표적치료는 '모두 제거'보다 종양 촉진 상태를 재교육하거나 특정 신호를 선택적으로 차단하는 방향이 중요하다.[2]

3. ECM은 단순한 '시멘트'가 아니다 — stiffness가 신호가 된다

Extracellular matrix(ECM)는 collagen, laminin, fibronectin, hyaluronan, proteoglycan 등으로 이루어진다. 정상 조직에서 ECM은 세포가 붙어 있을 구조를 제공하지만, 동시에 세포가 어디에 있는지 알려 주는 신호 플랫폼이다. 암에서는 ECM의 양, 조성, 가교(cross-linking), 배열 방향이 바뀌면서 세포가 받는 기계적 자극까지 달라진다.[1,2]

세포는 integrin을 통해 ECM을 감지한다. integrin clustering은 FAK와 SRC를 활성화하고, Rho-family GTPase와 actomyosin tension을 변화시킨다. 기계적 힘은 YAP/TAZ 같은 transcription regulator의 핵 이동과 연결되어 증식, 생존, 이동 프로그램을 바꿀 수 있다. 따라서 "단단한 종양"은 단순히 collagen이 많다는 뜻을 넘어, 기계적 신호전달이 달라진 조직이라는 의미를 가진다.

ECM은 약물전달에도 영향을 준다. 조밀한 matrix와 압축된 혈관은 혈류를 낮추고, 높은 interstitial fluid pressure는 혈관에서 종양 안으로 약물이 이동하는 구배를 약화시킬 수 있다.[3,25] 특히 pancreatic ductal adenocarcinoma처럼 desmoplastic stroma가 강한 암에서 이런 문제가 두드러진다.

하지만 ECM을 공격하면 항상 약물전달이 좋아지는 것도 아니다. 종양을 둘러싼 구조 일부가 침윤을 억제하는 역할을 할 수 있고, matrix를 급격하게 파괴하면 암세포 이동을 쉽게 만들 가능성도 있다. 치료의 목표는 단순한 "제거"보다 **비정상적인 물리·화학 환경을 정상화(normalization)**하는 방향으로 생각할 필요가 있다.[2,3]

4. 비정상 혈관 — 많아도 제대로 공급하지 못한다

종양이 커지면 확산만으로 산소를 공급하기 어려워지고 angiogenesis가 필요해진다. 저산소 상태에서 HIF-1α가 안정화되면 VEGF 같은 angiogenic factor가 증가하여 새로운 혈관 형성을 유도한다.[3,16] 그러나 종양혈관은 정상 혈관처럼 균일하고 성숙한 구조가 아니다. 가지가 불규칙하고, endothelial junction이 느슨하며, pericyte coverage가 불완전하고, 혈류가 시간에 따라 변할 수 있다.

이 때문에 역설적인 현상이 생긴다. 종양 안에 혈관이 많아도 일부 지역은 여전히 심한 저산소가 된다. 혈관이 누출되면 조직압이 올라가고, 압축된 혈관은 더 잘 흐르지 않는다. 산소뿐 아니라 항암제와 면역세포의 전달도 불균일해진다.[3,25]

초기의 anti-VEGF 치료는 종양을 "굶기는" 전략으로 많이 설명되었다. 그러나 Jain은 적절한 강도의 antiangiogenic therapy가 비정상 혈관을 잠시 더 정상적인 형태로 만들고 관류를 개선하여 산소와 약물전달을 높일 수 있다는 **vascular normalization** 개념을 제시했다.[3,25] 이 관점에서는 혈관을 최대한 없애는 것이 항상 목표가 아니다.

반대로 혈관을 지나치게 억제하면 심한 저산소를 만들고 HIF, invasion, selection pressure를 강화할 수도 있다.[25] 그래서 antiangiogenic therapy의 결과는 용량, 시기, 암종, 병용치료에 따라 달라질 수 있으며, "혈관이 줄었다 = 종양이 반드시 약해졌다"라고 단정하면 안 된다.

5. 저산소와 HIF — 산소 부족이 유전자 프로그램을 바꾼다

정상 산소 상태에서 HIF-1α는 prolyl hydroxylase(PHD)에 의해 hydroxylation되고 VHL에 의해 인식되어 proteasomal degradation을 받는다. 산소가 부족해지면 PHD 반응이 감소하고 HIF-1α가 안정화되어 HIF-1β와 결합한 뒤 hypoxia-response element를 가진 유전자들의 transcription을 조절한다.[16]

그 결과 glucose transporter, glycolytic enzyme, VEGF, carbonic anhydrase, erythropoiesis 관련 유전자 등 저산소 적응 프로그램이 올라간다. 암세포 입장에서는 제한된 산소에서 살아남을 수 있는 방향이다. 그러나 동시에 glycolysis와 lactate 생성, angiogenesis, EMT-like program, invasion, stem-like state, treatment resistance가 강화될 수 있다.[7,16,22]

저산소는 방사선치료와도 직접 연결된다. 방사선으로 생긴 DNA radical은 산소가 존재할 때 손상이 더 잘 고정되므로 심한 hypoxia는 방사선 감수성을 낮출 수 있다. 또한 HIF 신호가 cell-cycle, antioxidant defense, DNA repair network에 영향을 주어 치료 뒤 생존세포의 선택에 기여할 수 있다.[16]

근거팩의 hypoxia review는 저산소가 homologous recombination을 비롯한 DNA repair network를 바꾸고 genomic instability와 치료저항성을 높일 수 있다고 정리한다.[16] 일부 임

상적 hypoxia-targeting 전략이 연구되고 있지만, HIF 억제 또는 hypoxia-activated drug가 모든 고형암에서 확립된 표준치료라고 말할 단계는 아니다.

그림 8-1. 종양미세환경은 여러 세포와 공간 조건이 연결된 생태계다

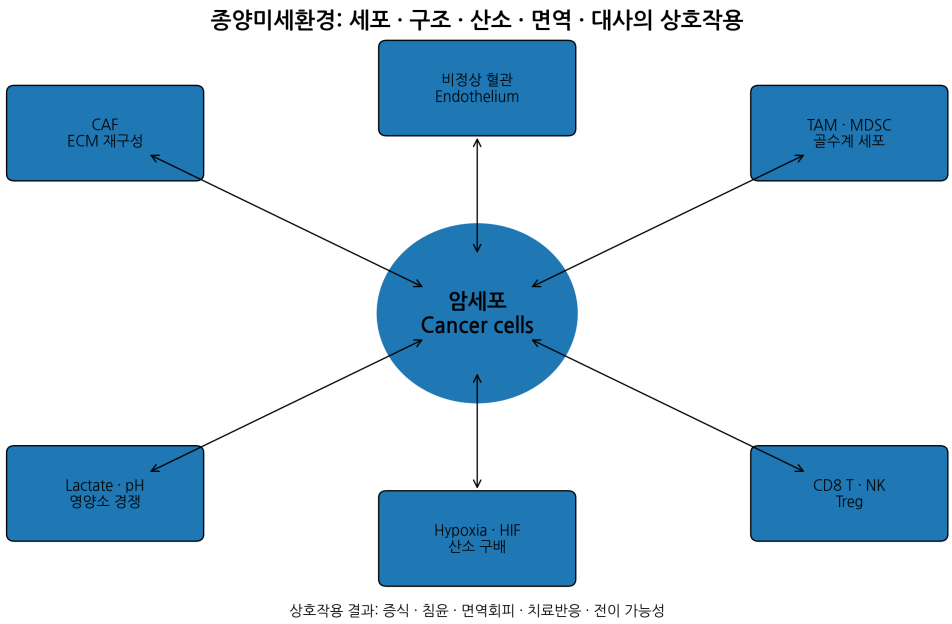


그림 8-1. 암세포, CAF, TAM/MDSC, T세포·Treg, 혈관, ECM, hypoxia와 lactate가 서로 영향을 주면서 증식·침윤·면역회피·치료반응을 바꾼다. 본서 재구성.[1-4,7-10,15-16]

6. 면역세포는 종양 안에 '있다/없다'보다 상태와 위치가 중요하다

종양 안의 면역세포를 보는 가장 쉬운 방식은 "많으면 좋다, 적으면 나쁘다"이지만 실제는 훨씬 복잡하다. CD8+ cytotoxic T cell이 암세포와 직접 접촉하여 기능적으로 활성화되어 있다면 항종양 효과가 강할 수 있다. 반면 T세포가 종양 주변부에 많이 모여 있어도 암세포가 있는 중심부로 들어가지 못하면 효과가 제한된다.[4,6,13]

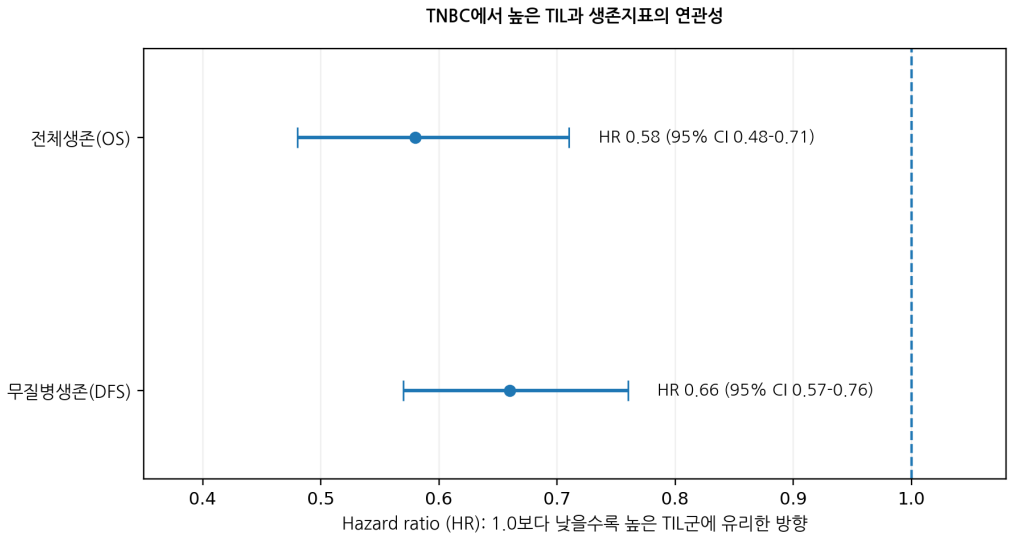
Joyce와 Fearon은 이 현상을 **T-cell exclusion**이라는 관점에서 정리했다.[4] 면역계가 암항원을 인식하더라도 stromal barrier, chemokine pattern, abnormal vasculature, TGF-β, suppressive myeloid cell 때문에 T세포가 암세포 가까이 접근하지 못하면 면역공격이 실패할 수 있다. 따라서 면역치료는 T세포를 활성화하는 것뿐 아니라 종양 안으로 들어오게 하고 기능을 유지시키는 조건까지 필요하다.

Binnewies 등은 tumor immune microenvironment를 여러 면역세포가 경쟁하고 협력하는 네트워크로 설명했다.[6] 같은 macrophage라도 inflammatory phenotype과 tissue-repair-like phenotype이 섞여 있고, Treg와 MDSC의 억제신호, dendritic cell의 antigen presentation, NK cell의 cytotoxicity가 동시에 작용한다. 특정 세포의 수치 하나만으로 면역상태를 완전히 설명하기 어려운 이유다.

2026년 TNBC TIL review에 수록된 meta-analytic estimate에서는 높은 TIL이 전체생존과 질병무진행/무질병생존에 유리한 방향과 연관되었다. 요약 HR은 OS **0.58(95% CI 0.48-0.71)**, DFS **0.66(95% CI 0.57-0.76)**였고, 높은 TIL은 neoadjuvant therapy의 pathologic complete response와도 연관되었다(OR **2.14, 95% CI 1.43-3.19**).[14] 하지만 이 값은 TNBC라는 특정 맥락의 결과이며 다른 암종에 그대로 적용하면 안 된다.

> **우측 통계 박스 | HR 0.58은 무엇인가**
> Hazard ratio가 1보다 작다는 것은 관찰기간 동안 사건 발생률이 비교군보다 낮은 방향을 뜻한다. HR 0.58은 '58%가 산다'는 뜻이 아니며, 절대생존율과도 다르다. 95% CI와 연구설계를 함께 봐야 한다.

그래프 8-1. TNBC에서 높은 TIL과 생존지표의 연관성



그래프 8-1. 근거팩에 수록된 2026년 TNBC TIL review의 meta-analytic estimate. HR 1.0이 무효선이며 낮을수록 높은 TIL군에서 사건위험이 낮은 방향이다. OS HR 0.58(95% CI 0.48-0.71), DFS HR 0.66(95% CI 0.57-0.76). 암종·치료·TIL 평가법이 다르면 효과크기도 달라질 수 있다.[14]

7. TAM — M1/M2 두 상자로는 설명이 부족하다

Macrophage는 미세환경 신호에 따라 매우 넓은 상태범위를 가진다. 과거에는 염증성 M1과 조직 복구·면역억제성 M2로 나누어 설명했지만, 실제 tumor-associated macrophage(TAM)는 두 극단 사이에 여러 transcriptional state가 공존한다.[6,8,15]

종양 촉진 TAM은 IL-10, TGF-β, VEGF, matrix-remodeling enzyme을 분비하고 effector T-cell 기능을 낮추며 혈관신생과 침윤을 지원할 수 있다. 동시에 macrophage는 항원을 제시하고 암세포를 phagocytosis하며 염증성 cytokine을 분비할 수도 있다. 즉 macrophage라는 이름 자체가 예후를 결정하는 것이 아니라 **어떤 신호를 받고 어떤 프로그램을 켰는지**가 중요하다.

저산소와 대사도 TAM 상태를 바꾼다. lactate, lipid uptake, adenosine, hypoxia가 면역억제성 프로그램과 연결될 수 있고, 반대로 특정 metabolic rewiring은 macrophage의 항종양 기능을 회복시킬 가능성이 연구되고 있다.[7-10,22] 그래서 최근의 치료전략은 macrophage를 모두 제거하기보다 recruitment를 줄이거나, suppressive state를 inflammatory/antitumor state로 재교육하는 접근을 포함한다.

---

8. MDSC와 Treg — 면역반응의 브레이크가 종양에서 과도해질 때

Myeloid-derived suppressor cell(MDSC)은 만성 염증과 암에서 확장될 수 있는 미성숙 골수계 집단이다. 근거팩의 glioma review에서는 MDSC가 GBM의 CD45+ cell 중 약 **4-8%**에 불과해도 면역억제, angiogenesis, invasion과 연결될 수 있다고 정리했다.[8] 비율이 작다는 이유로 기능이 작다고 볼 수 없는 사례다.

MDSC는 arginase-1(ARG1)을 통해 arginine을 고갈시키고, ROS·NO를 만들고, T-cell receptor signaling을 방해하며 Treg expansion을 돕는 여러 경로를 사용할 수 있다. T세포가 활성화되려면 단순히 antigen을 인식하는 것 외에 충분한 영양소와 redox balance가 필요하기 때문에 이런 억제환경은 면역반응을 크게 낮출 수 있다.[6,8]

Treg는 정상적으로 자가면역을 막는 필수 세포다. 그러나 종양 내부에서 FOXP3+ Treg가 과도하게 축적되고 CTLA-4, IL-10, TGF-β 등의 억제기전이 작동하면 effector T-cell 공격이 약해질 수 있다. 그렇다고 전신 Treg를 무조건 제거하는 것은 심각한 autoimmunity 위험이 있다. 종양 국소에서의 선택적 조절이 필요한 이유다.

이 두 집단은 "면역억제세포"라는 이름으로 한데 묶기 쉽지만 서로 다른 기원과 기능을 가진다. 임상적으로 중요한 것은 **환자의 종양에서 어느 억제회로가 실제로 지배적인가**를 확인하는 것이다.

---

9. PD-1/PD-L1 — 면역관문은 하나의 스위치가 아니라 네트워크의 일부다

활성화된 T세포는 지나친 면역손상을 막기 위해 PD-1 같은 inhibitory receptor를 발현한다. 암세포나 면역·stromal cell이 PD-L1을 발현하면 PD-1과 결합하여 TCR/CD28 신호의 강도를 낮춘다. immune checkpoint inhibitor는 이 브레이크를 풀어 T세포 기능을 회복시키는 치료다.[6,21]

그러나 PD-1을 막았다고 모든 환자가 반응하지 않는 이유는 TME가 여러 층의 장벽을 갖기 때문이다. 항원이 부족하거나 HLA가 소실될 수 있고, T세포가 아예 종양 안에 없을 수도 있다. TGF-β/CAF가 T-cell exclusion을 만들거나, MDSC와 Treg가 억제하거나, glucose·arginine이 부족하고 lactate가 높은 대사환경이 기능을 제한할 수 있다.[4,6,21]

근거팩의 PD-1/CTLA-4 resistance review 역시 antigen-presentation defect, JAK/IFN signaling 변화, T-cell exhaustion, suppressive myeloid cell, stromal barrier와 metabolic reprogramming이 동시에 저항성을 만들 수 있다고 정리한다.[21] 따라서 면역치료 저항성을 "PD-L1이 낮아서" 하나로 설명하면 실제 생물학을 놓친다.

이 점은 병용치료의 논리를 제공한다. checkpoint blockade에 anti-VEGF, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy 또는 stromal/metabolic intervention을 더하려는 이유는 서로 다른 장벽을 동시에 낮추려는 것이다. 하지만 병용이 많아질수록 독성도 증가할 수 있으므로 임상시험으로 위험-편익을 확인해야 한다.

10. 포도당 경쟁 — Warburg effect는 암세포 안에서 끝나지 않는다

Warburg effect를 "암세포가 포도당을 많이 먹고 젖산을 만든다"는 세포 내부 현상으로만 이해하면 절반만 본 것이다. 종양 안에서 포도당은 암세포와 면역세포가 함께 쓰는 제한된 자원이다.[5,7,9,10]

Chang 등은 mouse tumor model에서 종양의 높은 glucose consumption이 T세포의 glucose availability를 낮추고, T-cell mTOR activity, glycolytic capacity, IFN-γ production을 떨어뜨릴 수 있음을 보여 주었다.[5] 반대로 checkpoint blockade가 종양의 glucose consumption과 T-cell metabolic fitness를 함께 바꿀 수 있다는 결과도 제시했다. 즉 대사와 면역관문은 서로 독립된 축이 아니다.

Activated T cell도 항원을 만나 빠르게 증식하고 cytokine을 만들 때 glycolysis가 필요하다. 그런데 종양세포가 glucose를 강하게 소비하고 혈류가 좋지 않으면 T세포는 에너지와 biosynthetic substrate가 부족해진다. 이 조건에서 만성 항원자극이 계속되면 exhaustion phenotype이 심해질 수 있다.[5,9,10]

따라서 "혈당을 낮추면 암만 굶는다"는 설명은 지나치게 단순하다. 전신 혈당과 종양 내부의 glucose concentration은 같지 않고, 정상 면역세포도 glucose를 사용한다. 실제 치료전략은 **암세포의 대사취약성을 선택적으로 공략하면서 항종양 면역세포의 연료는 보존하는 것**이어야 한다.

11. 젖산과 산성도 — 대사산물이 면역신호가 된다

Glycolysis가 증가하면 lactate와 proton이 쌓이고 extracellular pH가 낮아질 수 있다. 과거에는 lactate를 단순한 대사 노폐물로 보았지만, 현재는 transporter와 receptor를 통해 세포 간 신호를 매개하는 대사산물로 이해한다.[7,9,22]

높은 lactate와 산성 환경은 T-cell proliferation과 cytokine production을 제한하고, macrophage의 상태를 바꾸며, angiogenesis·ECM remodeling과 연결될 수 있다.[7,9] 또한 acidic extracellular space는 일부 약물의 ionization과 membrane passage를 바꾸어 chemoresistance에 기여할 수 있다.[9]

암세포는 MCT1/MCT4 같은 monocarboxylate transporter를 이용해 lactate를 내보내거나 다시 흡수할 수 있다. 종양 내부에서도 산소가 부족한 세포와 산소가 상대적으로 충분한 세포가 lactate를 주고받는 metabolic symbiosis가 가능하다. 따라서 모든 암세포가 동일하게 포도당만 사용한다는 그림은 실제 TME의 공간적 대사를 설명하지 못한다.

이 현상은 치료표적으로 흥미롭지만 주의해야 한다. MCT, LDH, glycolysis는 정상 면역세포와 근육 등에서도 중요한 경로다. 전신 억제는 독성과 면역기능 저하를 만들 수 있으므로 선택성과 치료창이 핵심이다.

12. 아미노산과 지방도 경쟁한다 — arginine, tryptophan, glutamine의 면역학

TME의 대사경쟁은 glucose만의 문제가 아니다. MDSC와 macrophage가 ARG1을 높이면 extracellular arginine이 감소하여 T-cell proliferation과 TCR signaling이 약해질 수 있다. 종양세포나 myeloid cell의 IDO1/TDO pathway가 tryptophan을 분해하면 kynurenine이 축적되어 AHR signaling과 Treg/exhaustion program에 영향을 줄 수 있다.[8,10,22]

Glutamine은 암세포의 TCA cycle, nucleotide synthesis, redox balance에 중요하지만 면역세포도 사용한다. glutamine metabolism을 차단하면 일부 종양에서는 성장억제가 생기지만, 면역세포 기능과의 균형에 따라 결과가 달라질 수 있다.[22] “암이 사용하는 영양소이므로 모두 줄이면 좋다”는 영양학적 직선 논리가 성립하지 않는 이유다.

Lipid metabolism도 중요하다. 일부 TAM과 Treg는 fatty-acid uptake와 oxidation에 적응하며, 암세포는 de novo lipogenesis와 lipid droplet을 통해 저산소·산화스트레스를 견딜 수 있다.[22] GBM metabolic review는 glycolysis뿐 아니라 lipid, glutamine, tryptophan metabolism이 immune landscape와 치료저항성에 연결된다고 정리한다.[22]

> **우측 대사 박스 | Nutrient competition**
> 종양세포와 면역세포는 같은 glucose·amino acid·lipid pool을 공유한다. 어떤 영양소를 줄이는 전략은 암세포뿐 아니라 effector T cell에도 영향을 줄 수 있으므로 '암만 굶긴다'는 표현보다 **세포별 대사 의존성과 공간적 농도**를 확인해야 한다.[5,9,10,22]

13. 종양미세환경과 암 줄기세포 — niche가 stemness를 다시 만든다

앞 장에서 암 줄기세포를 고정된 세포종류보다 기능과 상태로 보는 것이 중요하다고 설명했다. TME는 바로 그 상태를 만드는 핵심 조건이다. hypoxia/HIF, CAF-derived IL-6·TGF-β, ECM stiffness, endothelial niche, inflammatory cytokine은 Wnt·Notch·STAT3·NF-κB·YAP/TAZ 같은 경로와 연결되어 stem-like program을 강화할 수 있다.[1,2,16]

이 때문에 치료로 CSC-like cell을 줄여도 niche가 그대로 남아 있으면 다른 암세포가 다시 stem-like state로 이동할 수 있다. 반대로 미세환경을 정상화하면 종양세포의 가소성을 낮추고 기존 치료에 더 민감하게 만들 가능성이 있다. 이는 "CSC만 제거"와 "niche도 함께 바꾼다"는 전략이 결합되어야 하는 이유다.

저산소는 이 연결의 대표적 사례다. 산소가 낮아지면 HIF가 glycolysis와 angiogenesis뿐 아니라 EMT-like program, stemness, drug tolerance를 촉진할 수 있다.[16] 동시에 비정상 혈관이 저산소를 만들고, 저산소가 VEGF를 높여 더 비정상적인 혈관을 만드는 양성 피드백이 형성될 수 있다.

14. 전이는 암세포 혼자 떠나는 여행이 아니다

전이는 원발종양에서 세포가 떨어져 나오는 것만으로 완성되지 않는다. ECM을 통과하고 혈관으로 들어가며, 순환 중 살아남고, 다른 장기의 혈관에서 빠져나온 뒤 낯선 조직에 정착해 다시 증식해야 한다.[2] 각 단계에서 macrophage, platelet, fibroblast, endothelial cell, ECM과의 상호작용이 필요할 수 있다.

원발종양은 cytokine과 extracellular vesicle을 통해 먼 장기의 bone-marrow-derived cell recruitment와 ECM 변화를 유도하여 **pre-metastatic niche**를 만들 수 있다는 모델도 있다.[2] 즉 전이할 세포가 도착하기 전부터 새 장기의 환경이 바뀔 수 있다는 뜻이다.

그러나 모든 암이 같은 pre-metastatic niche 신호를 쓰는 것은 아니다. 장기 특이성, 혈류, 면역환경, adhesion molecule, 대사적 적합성이 모두 영향을 준다. 종양미세환경은 전이를 설명하는 공통 틀이지만, 특정 암종의 실제 임상 전이를 예측하려면 별도의 데이터가 필요하다.

15. TME가 치료저항성을 만드는 네 가지 방식

첫째는 **물리적 전달장벽**이다. 비정상 혈관, 높은 조직압, dense ECM 때문에 약물농도가 종양 내부에서 균일하지 않을 수 있다.[3,25]

둘째는 **생존신호**다. CAF, TAM, endothelial cell이 IL-6, HGF, IGF, TGF-β, VEGF 같은 신호를 제공하여 PI3K-AKT-mTOR, MAPK, STAT3, NF-κB pathway를 활성화하면 암세포가 약물로 인한 apoptosis를 더 잘 견딜 수 있다.[1,2,24]

셋째는 **세포상태 변화**다. hypoxia, inflammatory cytokine, ECM stiffness가 EMT-like state, stemness, quiescence, drug-tolerant persister phenotype을 유도할 수 있다.[16]

넷째는 **면역회피**다. T-cell exclusion, PD-1/PD-L1, Treg/MDSC/TAM, nutrient depletion이 면역치료의 효과를 낮출 수 있다.[4,6,8,21]

이 네 층은 서로 연결되어 있다. 예를 들어 antiangiogenic therapy로 혈관이 정상화되면 약물전달뿐 아니라 T-cell infiltration과 oxygenation이 좋아질 가능성이 있다. 반대로 지나친 혈관억제로 hypoxia가 심해지면 HIF와 immune suppression이 증가할 수 있다. 치료반응을 TME 관점에서 보면 왜 같은 표적약도 환자마다 효과가 다른지 이해하는 데 도움이 된다.

---

16. ’없애기’보다 ’정상화’와 ’재교육’이라는 치료개념

TME 치료의 초기 아이디어는 종양을 돕는 stromal cell이나 혈관을 제거하는 것이었다. 그러나 TME의 양면성이 알려지면서 **normalization**과 **reprogramming** 개념이 중요해졌다.[2,3,25]

혈관에서는 지나치게 누출되고 불규칙한 구조를 정상화하여 관류와 oxygenation을 개선하는 접근이 대표적이다.[3,25] macrophage에서는 suppressive TAM의 recruitment를 줄이거나 antitumor phenotype으로 바꾸는 전략이 연구된다. CAF에서는 모든 fibroblast를 제거하기보다 특정 cytokine, CXCL12, FAP-associated program 또는 ECM stiffness를 선택적으로 조절하려 한다.

면역치료 역시 같은 원리다. checkpoint inhibitor는 T세포 자체를 새로 만드는 치료라기보다 이미 존재하는 면역반응이 억제되는 회로를 풀어 주는 재교육에 가깝다. 반응이 없는 ’cold tumor’를 ’inflamed tumor’로 전환하기 위해 radiation, oncolytic virus, vaccine, anti-VEGF, targeted therapy를 조합하는 연구가 이어지는 이유다.[6,21]

하지만 TME를 건드리는 병용치료는 정상 조직의 상처치유, 감염방어, 혈관기능까지 영향을 줄 수 있다. 따라서 TME 표적의 매력은 크지만 임상 적용에서는 biomarker와 독성관리가 특히 중요하다.

---

17. 케톤식이 TME를 바꿀 수 있는가 — 흥미로운 동물근거와 상충 결과

케톤식과 TME를 연결하는 논리는 여러 층이 있다. glucose·insulin 변화, ketone body의 signaling, inflammatory mediator, oxidative stress, immune-cell metabolism이 동시에 변할 수 있기 때문이다.[11,17] 그러나 이 복합성 때문에 "케톤이 한 경로를 억제하므로 암에 좋다"는 단선적 해석은 어렵다.

Lussier 등은 GL261-Luc2 glioma mouse model에서 ketogenic diet가 tumor-infiltrating CD8+ T-cell의 cytokine production과 cytolytic function을 높이고, PD-1·CTLA-4 같은 inhibitory receptor와 tumor PD-L1/CD86 expression을 낮추는 결과를 보고했다.[11] 이 연구는 케톤식이 종양의 **면역미세환경**을 바꿀 수 있다는 중요한 전임상 단서다.

그러나 이것은 사람의 glioblastoma에서 생존이 연장되었다는 임상시험 결과가 아니다. mouse model의 면역계와 식단구성, 종양 성장속도는 사람과 다르다. 또한 ketone body review는 일부 동물모델에서 KD가 checkpoint therapy 효과를 높인 결과를 소개하면서도, 다른 kidney-cancer model에서는 **protumor effect**가 보고되었고, BHB가 올라가도 tumor growth 또는 survival에 효과가 없었던 연구도 있다고 정리한다.[17] 즉 암종별 대사능력과 유전적 배경에 따라 효과방향이 달라질 수 있다.

Seyfried 등의 experimental brain cancer 연구도 glucose와 ketone body 변화가 종양성장에 영향을 줄 수 있음을 제시했지만, dietary restriction과 ketogenic composition이 함께 얽혀 있어 각각의 독립효과를 사람에게 그대로 옮길 수 없다.[12] 따라서 현재의 정확한 표현은 **일부 전임상 모델에서 ketogenic intervention이 TME·면역·대사를 바꿀 수 있으나, 사람에서 보편적인 항암 미세환경 치료로 확립되지 않았다**는 것이다.

암환자에게 실제 적용할 때는 체중감소, sarcopenia, 치료중 영양요구, 신장·간 기능, 약물과의 상호작용을 고려해야 한다. 종양미세환경을 바꾸겠다는 목적으로 표준치료를 중단하거나 영양불량을 유발하는 식사를 적용하는 것은 근거에 맞지 않는다.

표 8-2. TME 관련 식이·대사 근거를 읽는 법

근거	관찰	말할 수 있는 것	말하면 안 되는 것
Glioma mouse + KD	CD8/NK 기능 증가, inhibitory checkpoint expression 감소	특정 mouse model에서 면역미세환경 변화 가능[11]	사람 GBM에서 생존 연장 확정
Ketone-body review	여러 모델의 억제·무효·촉진 결과가 혼재	암종별·모델별 효과 차이가 큼[17]	모든 암이 ketone을 못 쓴다
Experimental brain cancer	glucose/ketone 및 calorie restriction과 종양성장 연관	대사환경 조절의 전임상 가능성[12]	임의 단식·열량제한이 표준치료
Fiber + melanoma ICI observational study	5 g/day 증가당 progression/death 위험 30% 낮은 연관	식이-미생물-면역치료 상호작용 가설을 사람에서 지지[18]	fiber가 면역치료 반응을 인과적으로 30% 개선

근거	관찰	말할 수 있는 것	말하면 안 되는 것
Phytochemical review	염증·angiogenesis·epigenetic pathway의 전임상 변화	후보 기전과 연구방향 제시 [20]	식품 또는 보충제가 항암제를 대체

18. 식이섬유와 장내미생물 — 국소 TME를 먼 장에서 바꿀 가능성

TME라는 말은 보통 종양 바로 주변을 뜻하지만, 면역계는 전신 시스템이다. 장내미생물은 microbial metabolite, antigen, cytokine을 통해 systemic immune tone을 바꾸고 immunotherapy response와 연결될 수 있다.[19]

Spencer 등은 immune checkpoint blockade를 받은 melanoma 환자에서 식이섬유 섭취와 치료반응을 관찰했다.[18] 임상요인을 보정한 분석에서 **하루 식이섬유가 5 g 증가할 때 progression 또는 death 위험이 약 30% 낮은 방향**과 연관되었다. 연구팀은 mouse model에서 high-fiber diet가 anti-PD-1 치료 중 종양성장을 지연시키는 결과도 관찰했다.[18]

이 결과는 식물성 식품이 풍부한 식사가 면역치료와 상호작용할 가능성을 보여 주지만, 사람 자료는 무작위 식이중재가 아니라 관찰연구다. 섬유질을 많이 먹는 사람은 체중, 운동, 전체 식사질, 약물사용 등 다른 특성이 함께 다를 수 있다. 따라서 "5 g 더 먹으면 암 진행이 정확히 30% 감소한다"는 인과적 처방으로 바꾸면 안 된다.

Knisely 등의 review도 diet와 gut microbiome이 checkpoint blockade, chemotherapy, cellular therapy의 반응 및 독성과 연결된 연구들을 정리했지만, 특정 probiotic supplement를 임의로 복용하는 것이 항상 유리하다는 근거는 없다.[19] 오히려 일부 연구에서는 commercial probiotic use와 낮은 microbiome diversity 또는 불리한 반응의 연관성이 제시되어, 보충제와 발효식품·자연식품을 같은 것으로 보면 안 된다.

19. 식물성 생리활성물질과 TME — 기전은 많지만 임상 번역은 아직 제한적이다

Sulforaphane, curcumin, EGCG, resveratrol, genistein 같은 phytochemical은 NF-κB, Nrf2, HDAC, STAT3, PI3K-AKT, angiogenesis, inflammatory cytokine을 변화시킬 수 있다는 세포·동물 연구가 많다.[20] 일부 연구에서는 CAF activation, macrophage polarization, angiogenesis, ECM remodeling과 관련된 지표가 변한다.

그러나 세포배양에서 사용하는 μmol/L 농도와 사람이 식품을 먹었을 때 혈중·종양조직에 도달하는 농도는 다를 수 있다. 흡수, 간대사, 장내미생물 변환, 단백질결합, 조직분포가 모두 영향을 준다. 그래서 "경로를 억제했다"는 실험결과와 "식품을 먹으면 환자의 TME가 바뀐다"는 임상결론 사이에는 큰 번역의 간격이 있다.

또한 phytochemical은 하나의 표적만 작용하지 않는다. 이 다중표적성이 장점일 수 있지만, 효과의 원인을 명확히 하기 어렵고 약물대사효소나 항응고제·항암제와 상호작용할 가능성도 있다. 암 치료 중 고용량 supplement를 사용할 때는 음식 수준의 섭취와 약리학적 용량을 구분해야 한다.

식물성 식사의 가장 현실적인 임상가치는 특정 성분 하나를 "항암제"처럼 사용하는 데 있다기보다, 충분한 단백질·에너지·미량영양소를 확보하면서 식이섬유와 다양한 whole plant food를 통해 cardiometabolic health와 장내미생물 생태를 지지하는 방향에서 평가해야 한다. 암종·치료단계·영양상태에 따라 적용은 달라진다.

---

20. 종양미세환경 연구를 읽을 때 반드시 구분해야 할 여덟 가지

첫째, **어떤 암종과 어느 부위의 TME인가.** primary tumor와 metastasis의 미세환경은 다를 수 있고, brain, liver, lung, bone처럼 장기 자체의 면역·혈관 특성이 다르다.

둘째, **세포의 수와 상태를 구분했는가.** macrophage가 많다는 정보만으로 M1/M2-like 또는 더 세밀한 transcriptional state를 알 수 없다. TIL도 center, invasive margin, stromal compartment의 위치에 따라 의미가 다를 수 있다.[13-15]

셋째, **공간정보가 있는가.** bulk RNA-seq은 평균값을 보여 주지만 T세포가 암세포 바로 옆에 있는지 CAF 바깥에 갇혀 있는지 알기 어렵다. spatial transcriptomics와 multiplex imaging이 이 문제를 보완한다.

넷째, **관찰연구와 개입연구를 구분했는가.** TIL이 많은 환자의 예후가 좋다는 상관관계와 TIL을 인위적으로 늘렸을 때 생존이 좋아진다는 인과적 결론은 다르다.[14]

다섯째, **mouse TME와 human TME가 같은가.** 면역계, microbiome, 종양 성장속도, diet가 다르기 때문에 mouse의 cytokine·checkpoint 변화는 사람의 임상 endpoint로 확인되어야 한다.[11]

여섯째, **대사농도가 실제 조직에서 측정되었는가.** 혈당, 혈중 BHB와 종양간질의 glucose·lactate·oxygen은 같은 값이 아니다. 공간적 microdialysis나 imaging 없이 전신 수치만으로 종양 내부 대사를 단정하기 어렵다.

일곱째, **치료효과와 biomarker 변화가 연결되었는가.** PD-L1, HIF-1α, lactate, CAF marker가 감소해도 PFS·OS가 개선되지 않을 수 있다. biomarker는 기전을 보여 주지만 최종 임상효과를 대신하지 않는다.

여덟째, **양면성을 보고했는가.** TGF-β, macrophage, CAF, angiogenesis, autophagy, ketone metabolism은 암종과 단계에 따라 서로 다른 효과를 보일 수 있다. 긍정 연구만 골라 읽으면 TME의 본질인 맥락의존성을 놓치게 된다.

---

21. 종양미세환경을 하나의 회로로 다시 연결하면

종양이 자라면서 산소가 부족해지면 HIF가 안정화되고 VEGF와 glycolysis가 증가한다. 새 혈관은 불규칙하고 누출성이 높아 완전한 oxygenation을 회복하지 못하며, hypoxia와 높은 interstitial pressure가 지속될 수 있다.[3,16,25] glycolysis는 lactate와 acid를 늘리고 면역세포 기능을 떨어뜨릴 수 있다.[5,7,9]

암세포와 CAF가 TGF-β·IL-6·CXCL12를 분비하면 ECM remodeling, stemness, immune exclusion이 강화될 수 있다. TAM·MDSC·Treg는 immune suppression을 더하고, T세포는 glucose·arginine 부족과 PD-1 signaling을 동시에 받는다.[4,6,8] 그 결과 종양은 단순히 "빨리 자라는 세포"가 아니라 **구조·면역·대사적으로 스스로를 보호하는 조직**이 된다.

치료는 이 회로를 반대로 이용할 수 있다. 혈관을 정상화하여 drug와 T-cell delivery를 개선하고, checkpoint를 풀고, suppressive myeloid cell을 재교육하고, 특정 metabolic dependency를 차단하며, CAF/ECM barrier를 조절하는 전략이 서로 보완될 수 있다.[3,6,21,25]

그림 8-2. 저산소-대사-면역억제가 서로 강화되는 순환회로

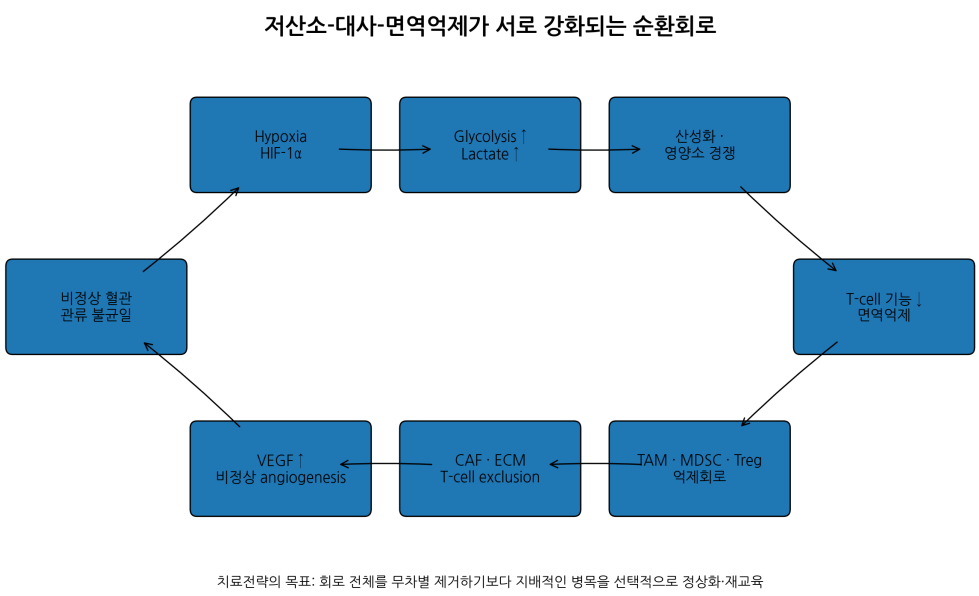


그림 8-2. 비정상 혈관에서 시작된 hypoxia가 HIF-1α, glycolysis, lactate, angiogenesis를 강화하고, nutrient competition과 acidic TME가 T-cell function을 낮추며, CAF·TAM·MDSC·Treg가 immune exclusion을 보강하는 과정을 단순화해 재구성했다.[3-10,16,22,25]

22. 제8장의 결론 — 암을 치료하려면 '종양세포'와 '종양이 사는 곳'을 함께 봐야 한다

종양미세환경 개념은 암세포의 중요성을 낮추는 이론이 아니다. 오히려 암세포가 실제 환자의 조직에서 어떻게 살아남는지를 더 정확히 보여 주는 틀이다. 암세포의 driver mutation이 엔진이라면 TME는 연료, 도로, 방어벽, 통신망을 동시에 제공하는 환경에 가깝다.[1,2]

CAF와 ECM은 구조와 신호를 바꾸고, 비정상 혈관은 hypoxia와 약물전달 문제를 만들며, TAM·MDSC·Treg는 면역반응을 조절한다. 암세포의 높은 glucose consumption과 lactate 생성은 T-cell metabolism을 제한할 수 있고, PD-1/PD-L1과 같은 checkpoint는 이 대사·공간 장벽과 함께 작동한다.[4-10]

이 관점은 왜 단일 표적만 막아서는 암이 다시 적응할 수 있는지를 설명한다. 종양은 하나의 pathway가 아니라 여러 세포와 대사·구조가 연결된 network이기 때문이다. 그러나 network가 복잡하다고 해서 모든 것을 동시에 공격해야 한다는 뜻도 아니다. 오히려 환자마다 지배적인 장벽을 찾아 가장 큰 병목을 선택적으로 낮추는 정밀한 접근이 필요하다.[6,21]

식이와 케톤 연구 역시 이 틀 안에서 읽어야 한다. 식이섬유-미생물-면역치료의 연관성, glioma mouse에서 ketogenic diet가 immune microenvironment를 바꾼 결과, phytochemical의 inflammatory pathway 조절은 중요한 연구단서다.[11,17-20] 하지만 이 결과들은 표준치료를 대체할 근거가 아니며 암종·환자·치료단계에 따른 임상시험이 필요하다.

이 장의 최종 메시지는 하나다. **암은 암세포만의 질병이 아니라 암세포와 정상세포·혈관·기질·면역·대사가 서로 영향을 주며 진화하는 조직 생태계다.** 치료는 암세포를 직접 공격하는 동시에 그 세포가 숨어 살아남고 다시 자랄 수 있는 환경까지 이해할 때 더 정밀해질 수 있다.

> **제8장 핵심정리**
> 1. TME는 CAF, immune cell, vascular cell, ECM, oxygen·pH·nutrient·metabolite를 포함하는 동적 생태계다.[1-4]
> 2. CAF와 ECM은 cytokine·mechanotransduction·physical barrier를 통해 침윤과 immune exclusion을 바꿀 수 있다.[1,2,15]
> 3. 비정상 혈관은 hypoxia와 높은 조직압을 만들며, 적절한 혈관 normalization은 약물·산소·면역세포 전달을 개선할 가능성이 있다.[3,25]
> 4. TAM·MDSC·Treg, PD-1/PD-L1, T-cell exclusion은 서로 연결된 면역억제 회로다.[4,6,8,21]
> 5. 암세포의 glucose 소비와 lactate·산성화는 T-cell metabolism을 제한할 수 있으나, 전신 영양소 제한이 암세포만 선택적으로 굶긴다고 단정할 수 없다.[5,7,9,10]
> 6. ketogenic diet, fiber, phytochemical의 TME 효과는 일부 전임상·관찰근거가 있으나 암치료의 대체수단으로 확립되지 않았다.[11,17-20]

참고문헌

1. Hanahan, D., & Coussens, L. M. (2012). Accessories to the crime: Functions of cells recruited to the tumor microenvironment. Cancer Cell, 21(3), 309-322. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.022
2. Quail, D. F., & Joyce, J. A. (2013). Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. Nature Medicine, 19(11), 1423-1437. https://doi.org/10.1038/nm.3394
3. Jain, R. K. (2013). Normalizing tumor microenvironment to treat cancer: Bench to bedside to biomarkers. Journal of Clinical Oncology, 31(17), 2205-2218. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.3653
4. Joyce, J. A., & Fearon, D. T. (2015). T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. Science, 348(6230), 74-80. https://doi.org/10.1126/science.aaa6204
5. Chang, C. H., Qiu, J., O'Sullivan, D., Buck, M. D., Noguchi, T., Curtis, J. D., Chen, Q., Gindin, M., Gubin, M. M., van der Windt, G. J. W., Tonc, E., Schreiber, R. D., Pearce, E. J., & Pearce, E. L. (2015). Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression. Cell, 162(6), 1229-1241. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.016
6. Binnewies, M., Roberts, E. W., Kersten, K., Chan, V., Fearon, D. F., Merad, M., Coussens, L. M., Gabrilovich, D. I., Ostrand-Rosenberg, S., Hedrick, C. C., Vonderheide, R. H., Pittet, M. J., Jain, R. K., Zou, W., Howcroft, T. K., Woodhouse, E. C., Weinberg, R. A., & Krummel, M. F. (2018). Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. Nature Medicine, 24(5), 541-550. https://doi.org/10.1038/s41591-018-0014-x
7. Zhong, X., He, X., Wang, Y., Hu, Z., Huang, H., Zhao, S., Wei, P., & Li, D. (2022). Warburg effect in colorectal cancer: The emerging roles in tumor microenvironment and therapeutic implications. Journal of Hematology & Oncology, 15(1), 160. https://doi.org/10.1186/s13045-022-01358-5
8. Lin, H., Liu, C., Hu, A., Zhang, D., Yang, H., & Mao, Y. (2024). Understanding the immunosuppressive microenvironment of glioma: Mechanistic insights and clinical perspectives. Journal of Hematology & Oncology, 17(1), 31. https://doi.org/10.1186/s13045-024-01544-7
9. Barba, I., Carrillo-Bosch, L., & Seoane, J. (2024). Targeting the Warburg effect in cancer: Where do we stand? International Journal of Molecular Sciences, 25(6), 3142. https://doi.org/10.3390/ijms25063142

10. Corrado, M., & Pearce, E. L. (2022). Targeting memory T cell metabolism to improve immunity. Journal of Clinical Investigation, 132(1), e148546. https://doi.org/10.1172/JCI148546
11. Lussier, D. M., Woolf, E. C., Johnson, J. L., Brooks, K. S., Blattman, J. N., & Scheck, A. C. (2016). Enhanced immunity in a mouse model of malignant glioma is mediated by a therapeutic ketogenic diet. BMC Cancer, 16, 310. https://doi.org/10.1186/s12885-016-2337-7
12. Seyfried, T. N., Sanderson, T. M., El-Abbadi, M. M., McGowan, R., & Mukherjee, P. (2003). Role of glucose and ketone bodies in the metabolic control of experimental brain cancer. British Journal of Cancer, 89(7), 1375-1382. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601269
13. Kraja, F. P., Jurisic, V. B., Hromić-Jahjefendić, A., Rossopoulou, N., Katsila, T., Mirjacic Martinovic, K., De Las Rivas, J., Diaconu, C. C., & Szöőr, Á. (2025). Tumor-infiltrating lymphocytes in cancer immunotherapy: From chemotactic recruitment to translational modeling. Frontiers in Immunology, 16, 1601773. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1601773
14. Eiamprapaporn, P., Venegas Mata, C., Nandani, R., Susiriwatananont, T., Knutson, K. L., & Chumsri, S. (2026). Tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: Prognostic significance, predictive value, and emerging directions for clinical implementation. Cancers, 18(10), 1588. https://doi.org/10.3390/cancers18101588
15. Sikorski, H., Żmijewski, M. A., & Piotrowska, A. (2025). Tumor microenvironment in melanoma—Characteristic and clinical implications. International Journal of Molecular Sciences, 26(14), 6778. https://doi.org/10.3390/ijms26146778
16. Kunachowicz, D., Tomecka, P., Sędzik, M., Kalinin, J., Kuźnicki, J., & Rembiałkowska, N. (2025). Influence of hypoxia on tumor heterogeneity, DNA repair, and cancer therapy: From molecular insights to therapeutic strategies. Cells, 14(14), 1057. https://doi.org/10.3390/cells14141057
17. Hwang, C. Y., Choe, W., Yoon, K. S., Ha, J., Kim, S. S., Yeo, E. J., & Kang, I. (2022). Molecular mechanisms for ketone body metabolism, signaling functions, and therapeutic potential in cancer. Nutrients, 14(22), 4932. https://doi.org/10.3390/nu14224932
18. Spencer, C. N., McQuade, J. L., Gopalakrishnan, V., et al. (2021). Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. Science, 374(6575), 1632-1640. https://doi.org/10.1126/science.aaz7015
19. Knisely, A., Seo, Y. D., Wargo, J. A., & Chelvanambi, M. (2023). Monitoring and modulating diet and gut microbes to enhance response and reduce toxicity to cancer treatment. Cancers, 15(3), 777. https://doi.org/10.3390/cancers15030777

20. Kodali, N., Madu, C. O., & Lu, Y. (2025). Phytochemicals in breast cancer prevention and therapy: Mechanisms, efficacy, and future prospects. Current Issues in Molecular Biology, 47(7), 527. https://doi.org/10.3390/cimb47070527
21. Wang, X., He, J., Ding, G., Tang, Y., & Wang, Q. (2025). Overcoming resistance to PD-1 and CTLA-4 blockade mechanisms and therapeutic strategies. Frontiers in Immunology, 16, 1688699. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1688699
22. Vijayanathan, Y., & Ho, I. A. W. (2025). The impact of metabolic rewiring in glioblastoma: The immune landscape and therapeutic strategies. International Journal of Molecular Sciences, 26(2), 669. https://doi.org/10.3390/ijms26020669
23. Sedlak, J. C., Yilmaz, Ö. H., & Roper, J. (2023). Metabolism and colorectal cancer. Annual Review of Pathology, 18, 467-492. https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-041113
24. Bakrim, S., Fessikh, M. E., Elhrech, H., Omari, N. E., Amanullah, M., Ming, L. C., Moshawih, S., & Bouyahya, A. (2025). Targeting inflammation in cancer therapy: From mechanistic insights to emerging therapeutic approaches. Journal of Translational Medicine, 23(1), 588. https://doi.org/10.1186/s12967-025-06583-3
25. Jain, R. K. (2014). Antiangiogenesis strategies revisited: From starving tumors to alleviating hypoxia. Cancer Cell, 26(5), 605-622. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.10.006

제9장 혈관신생

— 암은 왜 새로운 혈관을 만들고, 왜 혈관을 막아도 다시 적응하는가

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH009
> **편집 기준:** B5 176×250 mm / 본문 약 70% + 우측 용어·경로 박스 약 30%
> **근거 범위:** `ch009_혈관신생_evidence_v02.md`에 수록된 60편 중 혈관신생에 직접 연결되는 임상·기전 연구를 우선 사용
> **해석 원칙:** 혈관신생 억제는 일부 암에서 확립된 치료축이지만, 혈관을 많이 줄이는 것 자체가 항상 생존 연장을 뜻하지 않는다. 항혈관신생 치료의 효능과 독성, 저항성, 혈관 정상화 가능성을 암종과 병용치료 맥락에서 구분한다.

암세포가 몇 개에서 수백 개로 늘어나는 초기에는 주변 조직에서 산소와 영양소를 확산으로 받을 수 있다. 그러나 종양이 커질수록 이 방식만으로는 필요한 산소와 포도당, 아미노산을 충분히 공급받기 어렵다. 암이 계속 성장하려면 기존 혈관을 이용하거나 새로운 혈관을 만들고, 때로는 비정상적인 혈관 구조를 재편해야 한다. 이 과정이 **종양 혈관신생(tumor angiogenesis)**이다.[1-4]

혈관신생은 단순히 종양에 "먹을 것"을 보내는 배관 공사가 아니다. 혈관은 산소와 영양소를 공급하는 동시에 암세포가 혈류로 들어갈 통로가 되고, 면역세포와 약물이 종양에 도착하는 길이 되며, 종양 주변의 압력과 부종을 결정한다. 따라서 혈관이 많다고 항상 종양에 좋은 것도 아니고, 혈관을 줄인다고 언제나 치료가 좋아지는 것도 아니다.[2-4,11]

실제 종양혈관은 정상 혈관과 다르다. 구조가 불규칙하고 누출성이 높으며 관류가 일정하지 않아 혈관이 풍부한데도 저산소 부위가 생긴다. 이 저산소는 HIF 신호를 활성화하고 다시 VEGF를 증가시켜 더 많은 비정상 혈관을 만들 수 있다.[5,10,11] 혈관신생은 하나의 직선 경로가 아니라 **저산소-대사-혈관-면역이 서로 강화하는 순환회로**다.

> **우측 핵심개념 | Angiogenesis**
> Angiogenesis는 기존 혈관으로부터 새로운 혈관이 형성되는 과정이다. 종양에서는 VEGF 계열 신호가 대표적이지만 FGF, PDGF, ANGPT/TIE2 등 대체 경로도 관여한다. 이 중복성이 항-VEGF 치료 내성의 한 원인이 된다.[12,17]

---

1. 혈관은 종양의 '연료관'이면서 동시에 치료의 '진입로'다

종양이 혈관을 필요로 하는 첫 번째 이유는 물질교환이다. 세포는 산소와 영양소를 받아야 하고 이산화탄소와 대사산물을 내보내야 한다. 종양 중심부까지 혈액 공급이 닿지 않으면 저산소와 산성화가 심해지고 일부 세포는 괴사한다. 그러나 살아남은 세포는 HIF와 대사 적응을 통해 더 공격적인 상태로 선택될 수 있다.[1,5,10]

두 번째 이유는 성장인자와 미세환경의 상호작용이다. 종양세포는 VEGF를 분비하지만, CAF, macrophage, neutrophil 같은 주변 세포도 VEGF, FGF2, PDGF 계열 신호를 제공할 수 있다.[17,21] 즉 종양혈관은 암세포 하나가 만든 구조가 아니라 미세환경 전체가 공동으로 형성한 조직이다.

세 번째 이유는 전이다. 암세포가 혈관 가까이 접근하고 endothelial barrier를 통과하면 순환계로 들어갈 수 있다. 혈관 투과성이 비정상적으로 높고 basement membrane과 pericyte coverage가 불완전한 종양에서는 이런 과정이 더 쉬워질 수 있다.[3,11]

그러나 혈관은 치료에도 필요하다. 항암제와 항체, 산소, effector T cell 역시 혈류를 통해 종양에 도달한다. 따라서 혈관을 너무 강하게 파괴하면 종양을 굶기는 효과와 동시에 치료제 전달을 떨어뜨리는 역효과가 생길 수 있다. 혈관신생 치료가 단순한 "혈관 제거"에서 **혈관 정상화(vascular normalization)** 개념으로 확장된 이유다.[11,12]

---

2. VEGF가 혈관신생의 중심축이 된 이유

종양 혈관신생에서 가장 많이 연구된 분자는 **vascular endothelial growth factor(VEGF)**다. VEGF는 endothelial cell의 증식, 이동, 생존과 혈관 투과성에 영향을 주며, 여러 암종에서 높은 VEGF 신호가 종양 성장과 전이, 치료저항성과 연관된다.[1,11,12]

VEGF 계열 중 종양 혈관신생에서 핵심적인 축은 VEGF-A와 VEGFR-2다. VEGF가 VEGFR-2에 결합하면 receptor tyrosine kinase가 활성화되고 하위 신호가 전달된다. 근거팩의 HCC targeted-therapy review는 VEGFR-2의 ATP-binding site를 차단하면 receptor phosphorylation이 억제되고, 이어 **RAS-RAF-MEK-ERK**와 **PI3K-AKT-mTOR** 경로가 억제되어 endothelial proliferation, migration, angiogenesis가 감소한다고 정리한다.[14]

이 회로는 암세포 신호와도 연결된다. KRAS activation은 RAS-MAPK를 통해 VEGF expression을 증가시킬 수 있고, PI3K-AKT-mTOR의 지속 활성화는 HIF와 성장신호를 통해 혈관신생을 강화할 수 있다.[6,11,20] 따라서 VEGF는 고립된 혈관 분자가 아니라 oncogenic signaling, hypoxia, metabolism의 접점이다.

VEGF는 혈관 수뿐 아니라 혈관의 기능에도 영향을 준다. 과도한 VEGF 신호는 빠르지만 미성숙한 혈관 형성을 촉진하여 누출과 부종, 불균일한 관류를 만들 수 있다.[3,5] 그래서 VEGF를 일부 억제했을 때 혈관 수가 줄면서도 남은 혈관의 기능이 일시적으로 좋아질 수 있다는 역설이 생긴다.

표 9-1. 종양 혈관신생을 조절하는 주요 축

신호축	대표적 역할	종양에서의 의미	치료상 고려점
HIF-1α → VEGF	저산소 적응, angiogenic gene transcription	저산소 부위에서 VEGF 증가, glycolysis와 연동	HIF 억제는 대사·정상조직 기능에도 영향 가능
VEGF-A → VEGFR-2	endothelial proliferation·migration·permeability	신생혈관 형성의 핵심 축	bevacizumab, ramucirumab, VEGFR-TKI의 주요 표적
RAS-RAF-MEK-ERK	증식·이동 신호	VEGFR 하위와 oncogenic KRAS가 교차	대체활성화로 VEGF 차단을 우회할 수 있음
PI3K-AKT-mTOR	생존·대사·성장	HIF, metabolism, angiogenesis와 연결	대사적 피드백과 약물 내성 가능
FGF·PDGF	혈관·stromal support	VEGF 차단 시 우회 경로로 작동 가능	단일 VEGF 차단의 한계
ANGPT/TIE2	혈관 안정성·미세환경 조절	혈관 재형성과 내성에 관여 가능	biomarker와 병용표적 연구 필요
MMP·ECM remodeling	matrix 분해와 이동경로 형성	endothelial·tumor invasion 지원	혈관신생과 침윤을 동시에 연결

3. 저산소-HIF-VEGF 회로 — 산소 부족이 혈관을 부른다

종양이 커지면 혈관에서 멀어진 부위의 산소분압이 낮아진다. 이때 HIF-1α가 안정화되어 angiogenesis, glycolysis, survival, invasion과 관련된 여러 유전자의 전사를 증가시킨다.[5,10] HIF-1α는 종양이 산소 부족을 견디는 적응장치이면서 동시에 종양의 악성행동을 강화할 수 있는 전사 조절자다.

근거팩의 ovarian-cancer HIF review는 HIF-1α가 angiogenesis, metabolic reprogramming, EMT, therapy resistance를 연결하는 핵심 신호로 정리되어 있다.[10] GBM ketogenic-diet mouse study에서도 HIF-1α, carbonic anhydrase 9, VEGFR2, MMP-2와 같은 hypoxia·angiogenesis 관련 단백질이 함께 측정되었다.[5]

이 회로가 중요한 것은 **양성 피드백** 때문이다. 산소가 부족하면 HIF-1α가 증가하고, VEGF가 증가해 새 혈관이 생긴다. 하지만 종양혈관이 정상적으로 성숙하지 못하면 관류는 계속 불균일하고 저산소가 남는다. 그러면 HIF 신호가 다시 유지된다. 종양은 혈관을 만들면서도 동시에 저산소를 완전히 해결하지 못하는 기묘한 조직이 된다.

저산소는 혈관신생 외에도 치료반응을 바꾼다. glycolysis와 산성화가 증가하고, 일부 세포는 침윤·줄기세포성·약물내성 프로그램을 강화한다.[1,5,10] 따라서 antiangiogenic therapy를 지나치게 강하게 적용해 혈류를 심하게 낮추면 오히려 hypoxia-driven adaptation을 강화할 가능성이 있다.

> **우측 경로 박스 | Hypoxia → HIF-1α → VEGF**
> 저산소는 HIF-1α 안정화를 통해 angiogenesis 관련 유전자 발현을 높인다. 이 경로는 VEGF만 조절하는 것이 아니라 glycolysis, survival, invasion과 연결되므로 HIF를 단순한 '혈관 스위치'로만 이해하면 부족하다.[5,10]

4. 종양혈관은 왜 정상 혈관보다 비효율적인가

정상 조직의 혈관은 비교적 일정한 굵기와 방향을 가지고 endothelial junction, basement membrane, pericyte가 협력하여 혈류와 투과성을 조절한다. 반면 종양에서는 성장속도가 빠르고 VEGF 신호가 지속적으로 높아 혈관이 급하게 만들어진다.[3,11]

그 결과 혈관이 뒤엉키고 직경이 불균일하며, 일부 구간은 과도하게 누출되고 일부는 압축된다. 혈류가 느려지거나 우회하면서 같은 종양 안에서도 산소가 잘 공급되는 부위와 심한 hypoxia 부위가 함께 생긴다. 이러한 공간적 이질성은 대사와 약물반응의 이질성으로 이어진다.[2,3]

혈관 누출은 edema와 interstitial pressure에도 영향을 준다. 특히 뇌종양에서는 제한된 두개강 안에서 부종이 증상을 악화시킬 수 있다. 근거팩의 GBM review는 bevacizumab이 VEGF-A와 vascular permeability를 억제하여 edema를 줄일 수 있지만, 이것이 반드시 overall survival 증가와 일치하지 않는다는 점을 지적한다.[3]

이 사실은 영상 판독에서도 중요하다. 혈관 투과성이 줄면 조영증강이 감소해 종양이 작아진 것처럼 보일 수 있다. 그러나 실제 암세포 수와 침윤성이 같은 정도로 감소했는지는 별도로 확인해야 한다. **혈관효과와 종양세포 사멸은 같은 현상이 아니다.**

5. 혈관신생은 면역회피와도 연결된다

VEGF는 endothelial cell만 자극하는 분자가 아니다. 근거팩의 immunotherapy review는 과도한 VEGF가 dendritic-cell maturation을 억제하고 Treg와 MDSC를 증가시키며, T-cell infiltration에 필요한 adhesion signal을 낮출 수 있다고 설명한다.[9] 따라서 angiogenic tumor는 동시에 immunosuppressive tumor가 될 수 있다.

이 때문에 anti-VEGF therapy와 immune checkpoint inhibitor를 병용하는 전략이 개발되었다. 혈관을 완전히 제거하기보다 abnormal vasculature를 조절하여 T-cell infiltration을 개선하고, 동시에 PD-1/PD-L1 억제를 풀어 면역공격을 강화하겠다는 논리다.[9,15,16]

실제 일부 암에서는 이 전략이 임상적으로 성공했다. unresectable HCC에서 atezolizumab plus bevacizumab은 sorafenib보다 median OS와 PFS를 개선한 결과가 보고되었다.[15] 그러나 다른 암종이나 이미 ICI resistance가 생긴 상황에서는 VEGF 억제를 더한다고 효과가 회복되지 않는 연구도 있다.[16,17]

따라서 “VEGF 억제 = 면역치료 강화”도 보편법칙이 아니다. 환자의 암종, 이전 치료, 면역저항성 기전, 대체 혈관신생 경로, toxicity를 함께 봐야 한다.

6. 혈관신생과 전이 — 새 혈관은 출구가 될 수 있다

혈관이 늘어나면 종양세포와 혈류 사이의 접촉면도 커진다. 비정상 endothelial barrier와 ECM remodeling은 암세포가 혈관으로 침입하는 데 유리할 수 있다.[11,21] VEGF는 단순히 혈관 수를 늘리는 것뿐 아니라 permeability와 stromal signaling을 바꾸어 metastasis와 연결될 수 있다.

근거팩의 ovarian-cancer VEGF review는 높은 VEGF signaling이 invasion, metastatic spread, chemoresistance, malignant ascites와 연관된다고 정리한다.[11] 다른 암종에서도 VEGF family와 lymphangiogenic signal은 국소 침윤과 전이환경을 설명하는 중요한 축으로 연구된다.

그러나 혈관밀도만으로 전이위험을 정확히 예측하기는 어렵다. 실제 metastasis에는 tumor-cell motility, EMT-like state, matrix degradation, platelet interaction, immune escape, distant-organ niche가 함께 필요하다. 혈관신생은 전이의 필요조건 중 하나일 수 있지만 충분조건은 아니다.

7. 항혈관신생 치료의 세 가지 방식

첫 번째는 **VEGF ligand를 중화하는 방식**이다. bevacizumab은 VEGF-A를 표적으로 하여 receptor activation을 줄인다. 이 방식은 vascular permeability와 angiogenesis를 낮추며 여러 암종의 병용치료에 사용된다.[3,15]

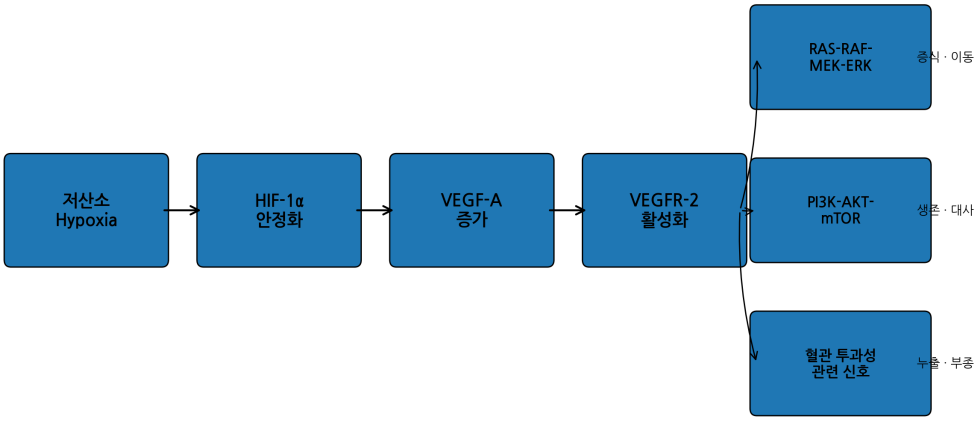
두 번째는 **VEGFR 자체를 차단하는 항체**다. ramucirumab은 VEGFR-2를 표적으로 하며, 근거팩의 NSCLC review는 docetaxel에 ramucirumab을 추가한 REVEL trial에서 OS, PFS, ORR의 개선이 관찰되었다고 정리한다.[12]

세 번째는 **VEGFR를 포함한 여러 receptor tyrosine kinase를 동시에 억제하는 small-molecule TKI**다. lenvatinib, sorafenib, cabozantinib, apatinib 등은 VEGFR뿐 아니라 FGFR, PDGFR, MET, AXL 등 여러 표적을 함께 억제한다.[14,18,19] 이 다중표적성은 VEGF 우회경로를 막는 장점이 있지만 off-target toxicity와 복잡한 내성양상을 만들 수 있다.

어떤 방식이 더 좋다고 일률적으로 말할 수 없다. 암종과 치료단계, 이전 치료, 동반질환에 따라 선택이 달라지며, anti-VEGF 관련 hypertension, proteinuria, bleeding, thrombosis, wound-healing complication 같은 위험을 고려해야 한다.[15,18]

그림 9-1. 저산소에서 VEGF 신호와 혈관신생으로 이어지는 핵심 회로

그림 9-1. 저산소-HIF-VEGF-VEGFR2 혈관신생 회로



근거팩의 HIF·VEGF·VEGFR 표적치료 문헌을 바탕으로 단순화한 본서 재구성

그림 9-1. Hypoxia가 HIF-1α를 안정화하고 VEGF 증가로 이어지며, VEGF-VEGFR2가 RAS-RAF-MEK-ERK와 PI3K-AKT-mTOR 경로를 통해 endothelial proliferation·migration·permeability를 촉진하는 흐름을 단순화하였다. 근거팩의 HIF, VEGF, VEGFR-targeted therapy 문헌을 바탕으로 본서 재구성.[10,11,14]

8. 혈관 정상화 — 혈관을 없애는 것과 고치는 것은 다르다

항혈관신생 치료의 초창기 직관은 "종양을 굶기려면 혈관을 없애야 한다"였다. 하지만 실제 종양 혈관은 이미 비효율적이다. 지나친 혈관소실은 perfusion을 더 낮추고 hypoxia를 심하게 만들어 약물전달과 방사선 반응, 면역세포 접근을 악화시킬 수 있다.

그래서 중요한 개념이 **vascular normalization**이다. 일정 수준의 VEGF 억제로 가장 불안정한 혈관을 제거하고 남은 혈관의 누출과 비정상 구조를 완화하면, 일시적으로 perfusion과 oxygenation이 좋아질 수 있다. 이 시기에 항암제나 면역치료를 병용하면 전달효율이 높아질 가능성이 있다.[9,12]

이 개념은 항혈관신생 치료가 왜 용량과 timing에 민감한지 설명한다. 너무 약하면 tumor angiogenesis를 충분히 억제하지 못하고, 너무 강하면 혈관이 과도하게 사라져 severe hypoxia가 생길 수 있다. 최적점은 암종과 환자, 약물마다 달라진다.

혈관 정상화는 임상적으로 측정하기도 어렵다. 혈류, permeability, oxygenation, microvessel density, imaging response가 서로 다른 방향으로 움직일 수 있다. 따라서 종양크기 하나만으로 혈관 정상화 여부를 판단하기 어렵다.

9. bevacizumab — 혈관이 좋아져도 생존이 늘지 않을 수 있다

Bevacizumab은 antiangiogenic therapy를 이해하는 데 중요한 사례다. VEGF-A를 중화하여 vascular permeability와 angiogenesis를 억제한다. 일부 암에서는 chemotherapy 또는 immunotherapy와 병용하여 임상효과를 높인다.[15]

하지만 GBM에서는 bevacizumab이 edema와 radiographic response를 개선하더라도 전체생존을 명확하게 늘리지 못하는 상황이 보고되었다.[3,4] 근거팩의 GBM review는 bevacizumab이 VEGF-A를 표적으로 하고 edema를 감소시키지만 survival rate 자체에는 효과가 제한적이었다는 연구를 소개한다.[3]

이 차이는 환자가 느끼는 증상과 생존 endpoint를 분리해서 봐야 함을 보여 준다. 부종이 줄어 steroid 사용을 낮추고 신경학적 증상을 완화한다면 임상적으로 의미가 있을 수 있다. 그러나 그 효과가 암세포의 장기적 진화를 막는 것은 아닐 수 있다.

또한 anti-VEGF therapy 이후 종양은 alternative angiogenic pathway를 사용하거나, 더 invasive phenotype을 선택하거나, MET·AXL·FGF·PDGF signaling을 이용하여 적응할 수 있다.[12,18] 초기 반응 후 다시 진행하는 이유 중 하나다.

---

10. anti-VEGF 내성 — 종양은 우회도로를 만든다

근거팩의 NSCLC review는 angiogenic signaling의 **redundancy**를 중요한 내성원리로 제시한다. VEGFR-2를 막아도 FGF, PDGF, ANGPT/TIE2 같은 대체경로가 활성화되면 endothelial survival과 vascular remodeling이 이어질 수 있다.[12]

종양세포 자체도 변한다. VEGFR-targeted therapy 이후 MET와 AXL 같은 receptor signaling이 증가하면 invasion과 survival을 유지할 수 있다. Cabozantinib이 VEGFR뿐 아니라 MET와 AXL을 함께 억제하는 이유가 여기에 있다.[18]

미세환경 세포도 내성을 돕는다. tumor-associated neutrophil은 VEGF, Bv8, FGF2를 분비해 angiogenesis를 재가동할 수 있고, macrophage와 CAF도 alternative growth factor를 제공한다.[21] 따라서 antiangiogenic resistance는 암세포의 mutation 하나보다 생태계 전체의 적응으로 이해해야 한다.

이 문제 때문에 혈관신생 치료는 점점 biomarker 기반 병용전략으로 이동하고 있다. 그러나 병용 표적이 많아질수록 독성도 증가하므로 “더 많이 막는 것이 더 좋다”는 논리는 성립하지 않는다.

그림 9-2. 항혈관신생 치료의 두 얼굴: 정상화와 적응성 내성

그림 9-2. 항혈관신생 치료의 두 얼굴: 정상화와 적응성 내성

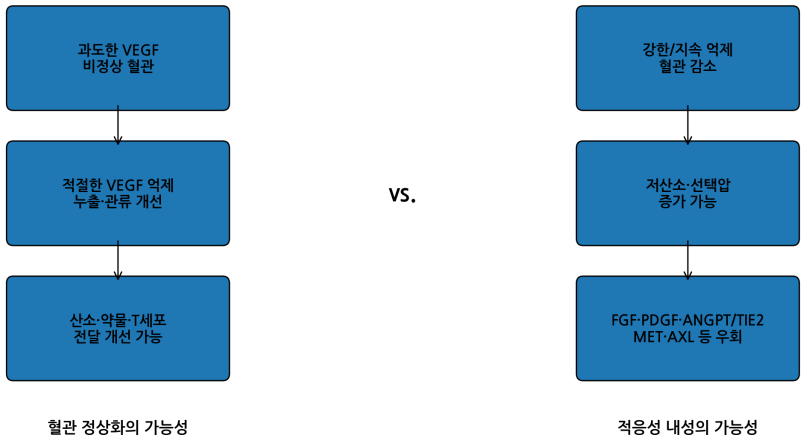


그림 9-2. 적절한 VEGF 억제가 비정상 혈관의 누출과 관류를 개선할 가능성이 있는 반면, 강하고 지속적인 억제는 저산소 선택압과 FGF·PDGF·ANGPT/TIE2·MET·AXL 등 우회회로를 강화할 수 있다는 개념을 본서에서 재구성하였다.[12,18]

11. 실제 임상효과 ① HCC에서 atezolizumab + bevacizumab

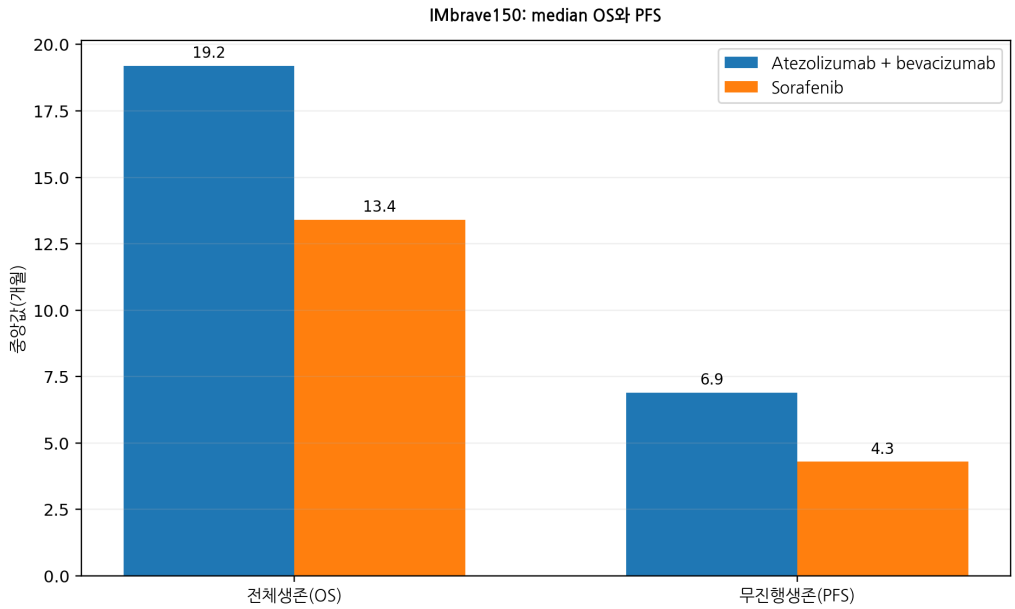
근거팩의 HCC treatment review는 IMbrave150에서 atezolizumab plus bevacizumab이 sorafenib보다 유리한 결과를 보였다고 정리한다.[15] median OS는 **19.2개월 대 13.4개월**, HR은 **0.66**이었다. median PFS는 **6.9개월 대 4.3개월**, HR은 **0.65**였다.

이 병용의 논리는 두 축을 동시에 겨냥한다. bevacizumab이 VEGF-driven vasculature와 immunosuppressive signaling을 조절하고, atezolizumab이 PD-L1 checkpoint를 억제한다. 혈관과 면역을 동시에 다루는 대표적 임상사례다.

그러나 anti-VEGF가 들어가는 만큼 출혈위험, proteinuria와 같은 독성을 확인해야 한다. 특히 HCC 환자는 portal hypertension과 varix 같은 배경위험이 있을 수 있어 모든 환자에게 동일하게 적용하지 않는다.[15]

이 사례를 “VEGF를 막으면 면역치료가 항상 잘 듣는다”로 일반화하면 안 된다. 다음 절의 NSCLC와 RCC 자료는 같은 병용논리가 다른 치료맥락에서는 생존이득으로 이어지지 않을 수 있음을 보여 준다.

그래프 9-1. IMbrave150에서 보고된 median OS와 PFS



그래프 9-1. 근거팩의 HCC review에 인용된 IMbrave150 결과. Atezolizumab+bevacizumab은 sorafenib보다 median OS 19.2 vs 13.4개월, PFS 6.9 vs 4.3개월이었다. 서로 다른 endpoint의 단순 비교가 아니라 같은 endpoint 안에서 치료군 간 차이를 해석해야 한다.[15]

12. 실제 임상효과 ② VEGFR-TKI는 암종별로 효과크기가 다르다

Radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer에서 VEGFR-targeted therapy 이후 진행한 환자를 대상으로 한 COSMIC-311 분석에서는 cabozantinib이 placebo보다 PFS를 연장했다.[18] BRAF wild-type subgroup에서 median PFS는 **11.1개월 대 1.9개월**, HR **0.23(95% CI 0.12-0.44)**였다. BRAF V600E subgroup에서는 **9.2개월 대 1.9개월**, HR **0.15(95% CI 0.04-0.59)**였다.

Cabozantinib의 임상효과는 VEGFR만 막아서 생긴다고 단정하기 어렵다. 이 약은 MET와 AXL도 억제하며, 이 신호들은 VEGFR-pathway inhibition 뒤의 resistance와 연결될 수 있다.[18] 즉 다중표적 TKI의 효과를 "혈관만 막은 결과"로 해석해서는 안 된다.

HCC의 lenvatinib과 sorafenib 비교에서도 VEGFR뿐 아니라 FGFR, PDGFR, RET, KIT 등의 차이가 임상효과와 독성에 함께 영향을 준다.[19] 따라서 약물 간 비교는 표적 개수보다 실제 RCT endpoint와 안전성으로 판단해야 한다.

13. 실제 임상효과 ③ 좋은 반응률이 생존개선을 보장하지 않는다

혈관신생 치료에서 response rate가 높아도 survival benefit이 없을 수 있다. 근거팩의 NSCLC review는 VEGF inhibition과 immunotherapy를 조합한 일부 phase III 연구에서 preclinical rationale와 ORR 상승에도 불구하고 PFS와 OS 개선이 나타나지 않았다고 정리한다.[16]

LEAP-008 관련 자료에서는 lenvatinib plus pembrolizumab의 ORR이 **22.7%**로 높아졌지만 survival benefit이 동반되지 않았다. grade 5 event와 treatment discontinuation이 더 많았다는 점도 지적된다.[16] 종양이 영상상 줄어드는 것과 환자가 더 오래 사는 것은 다른 endpoint다.

mRCC에서 ICI progression 이후 PD-1/PD-L1 inhibitor를 VEGF-TKI에 다시 더한 meta-analysis에서도 PFS HR은 **0.96(95% CI 0.76-1.21, P=.75)**, OS HR은 **1.06(95% CI 0.89-1.25, P=.52)**로 유의한 개선이 없었다.[17] 이미 생긴 면역저항성을 VEGF 억제 하나로 되돌리기 어렵다는 임상적 예다.

> **우측 통계 박스 | ORR·PFS·OS는 서로 다르다**
> ORR은 영상상 종양이 일정 기준 이상 감소한 환자의 비율이다. PFS는 진행 또는 사망까지의 시간, OS는 사망까지의 시간이다. ORR이 좋아도 독성·내성·후속치료 때문에 OS가 늘지 않을 수 있다.

14. 항혈관신생 치료의 대표적 부작용

혈관신생은 암에서만 필요한 생리현상이 아니다. 정상 혈압조절, 신장 glomerular function, 상처치유에도 VEGF signaling이 관여한다. 따라서 VEGF/VEGFR를 억제하면 예상 가능한 on-target toxicity가 생긴다.

대표적으로 hypertension과 proteinuria가 있다. vascular tone과 renal endothelial function의 변화가 관련된다. 출혈과 thrombosis 위험, wound-healing complication도 고려해야 한다. 수술 전후에는 약물의 반감기와 상처회복을 고려하여 투여간격을 조정해야 한다.

근거팩의 HCC review는 atezolizumab/bevacizumab 사용 시 bleeding risk와 proteinuria를 모니터링해야 한다고 강조한다.[15] COSMIC-311 분석에서도 cabozantinib 치료군에서 grade 3/4 treatment-emergent adverse event 비율이 높았다.[18]

독성은 병용치료에서 더 중요해진다. 혈관신생 억제제와 immunotherapy, chemotherapy, IL-2 계열 약물을 함께 사용하면 각각의 독성이 겹칠 수 있다.[13,16] 따라서 효과가 좋아 보이는 병용이라도 치료 지속가능성까지 평가해야 한다.

표 9-2. 근거팩에서 확인되는 항혈관신생 임상사례와 해석

임상 맥락	치료	주요 결과	해석할 때 주의점
Unresectable HCC	Atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib	mOS 19.2 vs 13.4개월; HR 0.66 / PFS 6.9 vs 4.3개월; HR 0.65	출혈·proteinuria 등 anti-VEGF 위험 확인[15]
RAIR-DTC, prior VEGFR therapy	Cabozantinib vs placebo	BRAF wt PFS 11.1 vs 1.9개월 HR 0.23; BRAF V600E 9.2 vs 1.9개월 HR 0.15	VEGFR 외 MET·AXL도 억제[18]
Recurrent/advanced NSCLC after ICI	Lenvatinib + pembrolizumab	ORR 증가가 보고됐으나 PFS/OS 개선 없음	toxicity와 resistance mechanism 중요[16]
mRCC after ICI progression	ICI rechallenge + VEGF-TKI vs TKI	PFS HR 0.96; OS HR 1.06, 유의한 이득 없음	이미 형성된 ICI resistance를 단순 VEGF 억제로 해결하지 못함[17]
GBM	Bevacizumab	edema·vascular permeability 개선 가능	radiographic/증상개선과 OS 개선을 구분[3]
GBM mouse	KD + bevacizumab	KD 단독은 survival benefit 없음, 병용군 survival 증가	사람 임상효과로 직접 번역 불가[22]

15. 혈관신생을 막으면 왜 종양이 더 침윤적으로 변할 수 있는가

혈류가 감소하면 암세포는 산소와 영양 부족이라는 선택압을 받는다. 이때 살아남는 세포는 hypoxia tolerance, glycolysis, autophagy, invasion program을 강화할 수 있다.[1,5,10] 혈관을 막았는데 주변조직으로 더 넓게 퍼지는 양상이 일부 전임상 모델에서 관찰되는 이유를 설명하는 가설이다.

또한 tumor cell은 혈관을 새로 만드는 대신 기존 혈관을 따라 자라거나, alternative proangiogenic factor를 분비하는 stromal cell을 동원할 수 있다. anti-VEGF resistance가 단지 receptor mutation으로만 설명되지 않는 이유다.[12,21]

이러한 적응은 치료 자체가 나쁘다는 뜻이 아니다. 임상적으로 확실한 생존이득을 주는 antiangiogenic regimen은 계속 사용해야 한다. 중요한 것은 **초기 혈관반응을 장기적 종양제어와 동일시하지 않는 것**이다.

16. 혈관신생과 대사 — Warburg effect가 VEGF와 만나는 지점

암세포의 glycolysis 증가는 lactate와 산성화를 만들고, hypoxia와 HIF signaling을 강화하는 환경을 조성한다.[1,6] 반대로 HIF는 glucose transporter와 glycolytic enzyme의 발현을 증가시켜 glycolysis를 더 강화한다. 혈관과 대사는 서로의 결과이면서 원인이다.

CRC Warburg review는 glycolytic tumor microenvironment가 angiogenesis, CAF activation, immune suppression, drug resistance를 함께 촉진할 수 있다고 정리한다.[1] 즉 혈관신생을 대사와 분리된 챕터로 이해해서는 안 된다.

PI3K-AKT-mTOR도 이 연결의 중심에 있다. growth-factor signaling이 mTOR와 HIF를 통해 glycolysis와 angiogenesis를 함께 높일 수 있고, VEGFR 신호 역시 PI3K-AKT-mTOR를 활성화한다.[6,14,20] 암세포와 endothelial cell이 같은 signaling architecture를 부분적으로 공유하는 셈이다.

---

17. 케톤식과 혈관신생 — 전임상에서는 변화가 보이지만 사람의 치료법으로 확정되지 않았다

근거팩에는 ketogenic diet가 hypoxia와 angiogenesis marker를 변화시킨 전임상 연구가 포함돼 있다. Woolf 등은 GL261-Luc2 immunocompetent mouse glioma model에서 KD가 HIF-1α, carbonic anhydrase 9, VEGFR2, MMP-2, vimentin expression을 낮추고 tumor microvasculature와 peritumoral edema를 감소시키는 결과를 보고했다.[5]

특히 peritumoral edema는 standard diet군과 비교해 **약 2배 감소**한 것으로 보고되었고, 그 시점의 bioluminescent tumor signal 차이가 통계적으로 유의하지 않아 단순히 종양크기가 작아서 생긴 부종 감소만으로 설명하기 어렵다는 분석이 제시되었다.[5] 이는 대사개입이 vascular permeability 또는 hypoxic response를 바꿀 가능성을 보여 준다.

그러나 이 연구는 **mouse glioma model**이다. 사람 GBM에서 KD가 VEGF를 낮추어 생존을 연장한다는 RCT 결과가 아니다. 식단의 지방조성, 총열량, 단백질, ketone level, mouse strain, tumor model이 모두 결과에 영향을 준다.

또한 ketone-body review는 KD가 일부 모델에서 antiangiogenic·anti-inflammatory effect를 보였지만, 다른 tumor model에서는 무효 또는 protumor result도 보고되었다고 정리한다.[23] 따라서 "케톤은 혈관신생을 억제한다"는 보편적 문장보다 **일부 전임상 모델에서 hypoxia/VEGF 관련 지표를 변화시킨다**고 표현하는 것이 정확하다.

---

18. KD + bevacizumab mouse study — 병용효과와 KD 단독효과를 구분해야 한다

Maeyama 등은 U87 glioblastoma intracranial implantation mouse model에서 control, KD, bevacizumab, KD+bevacizumab을 비교했다.[22] 각 군은 총 20마리의 mouse로 구성되었고, KD와 KD+bevacizumab군에서 blood ketone이 뚜렷하게 상승했다.

핵심은 **KD 단독군이 control보다 뚜렷한 anti-tumor survival benefit을 보이지 않았다는 점**이다. 반면 KD+bevacizumab 병용군은 KD 단독과 비교해 tumor growth가 유의하게 낮았고

survival이 연장되었다. 병용군 survival은 control과 KD에 대해 P<0.01, bevacizumab에 대해 P=0.025로 보고되었다.[22]

또한 KD+bevacizumab 종양에서 CD31 microvascular density와 Ki-67, CCND1 같은 proliferation marker가 가장 낮은 방향을 보였다.[22] 연구자는 metabolic intervention이 anti-VEGF 효과를 강화할 가능성을 제시했다.

그러나 이 결과를 "케톤식이 bevacizumab 효과를 사람에서도 강화한다"고 결론 내리면 안 된다. xenograft mouse model은 human immune system과 다르고 sample size도 작다. 이 연구의 가치는 **병용가설을 만드는 전임상 근거**에 있다.

---

19. 열량제한과 혈관신생 — IGF-1 감소가 하나의 연결고리일 수 있다

Calorie restriction(CR)은 실험동물에서 insulin, IGF-1, inflammatory signal을 낮추고 angiogenesis marker를 변화시키는 연구가 많다.[7] CR review는 대략 30% 수준의 chronic energy restriction이 동물모델에서 growth-factor signaling과 inflammation, angiogenesis를 낮출 수 있다고 정리한다.

Seyfried 등의 CT-2A mouse astrocytoma 연구에서는 restricted standard diet와 restricted ketogenic diet 모두 tumor growth를 약 **80% 감소**시켰고, unrestricted KD는 같은 효과를 보이지 않았다.[8] 이 연구에서는 tumor growth가 dietary calorie source보다 calorie amount와 더 밀접하게 연결되었고, restricted groups에서 plasma IGF-1이 감소했다.[8]

이 결과는 매우 중요하다. "ketogenic composition 자체"와 "energy restriction 효과"를 구분해야 하기 때문이다. 케톤식 연구에서 체중과 총열량이 통제되지 않으면 탄수화물 감소의 효과인지 energy deficit의 효과인지 알기 어렵다.

암환자에게 chronic calorie restriction을 임의로 적용하는 것은 다른 문제다. cachexia, sarcopenia, treatment toxicity 위험이 있는 환자는 에너지 부족이 오히려 해로울 수 있다. 따라서 동물의 angiogenesis 억제 결과를 사람의 임상식이 처방으로 바로 옮길 수 없다.

---

20. Whole-food plant-based 식이와 VEGF-C — 흥미롭지만 아직 biomarker 단계다

근거팩에는 metastatic breast cancer 환자를 대상으로 한 8주 whole-food plant-based(WFPB) dietary intervention 연구가 포함돼 있다.[13] 참가자는 stage 4 breast cancer 치료 중인 여성으로 WFPB 20명, usual-care 10명으로 배정되었고 VEGF-A/C/D, angiopoietin-2, inflammatory cytokine 등을 측정했다.

WFPB군에서는 week 8에 VEGF-C와 CA15-3가 baseline보다 유의하게 감소했고(P<.05), TNF-α와 leptin도 감소했다.[13] 그러나 가장 중요한 제한은 **between-group difference가 통계적으로 유의하지 않았다는 점**이다. control group이 작았고 분석은 biomarker 중심이었다.

따라서 이 연구로 "식물성 식이가 혈관신생을 차단하여 암 진행을 억제한다"고 말할 수 없다. 가능한 해석은 8주 WFPB intervention이 일부 systemic inflammatory/angiogenic biomarker를 변화시킬 수 있다는 정도다. 종양 안의 실제 microvessel density, PFS, OS에 대한 인과적 효과는 더 큰 임상시험이 필요하다.

이런 구분은 본서 전체의 식이근거 해석에서도 중요하다. **혈중 VEGF 변화 ≠ 종양 혈관 감소 ≠ 생존 개선**이다.

21. 혈관신생 연구를 읽을 때 반드시 구분해야 할 아홉 가지

첫째, **무엇을 측정했는가.** 혈중 VEGF, 조직 VEGF expression, CD31 microvessel density, perfusion MRI, tumor size, PFS, OS는 서로 다른 endpoint다.

둘째, **VEGF ligand를 막았는가, VEGFR를 막았는가, multi-kinase inhibitor인가.** 같은 antiangiogenic이라는 이름 아래에서도 약리학적 표적은 크게 다르다.

셋째, **암종이 무엇인가.** HCC, RCC, thyroid cancer처럼 angiogenic dependency가 강한 암과 GBM, NSCLC의 치료맥락은 다르다.

넷째, **치료선(line of therapy)이 어디인가.** treatment-naïve와 VEGFR inhibitor 실패 후 환자는 biological selection이 다르다.[17,18]

다섯째, **ORR과 PFS와 OS를 구분했는가.** 영상반응이 좋아도 survival benefit이 없을 수 있다.[16]

여섯째, **독성이 치료 지속을 방해했는가.** hypertension, proteinuria, bleeding, grade 3/4 AE가 dose intensity를 낮출 수 있다.[15,16,18]

일곱째, **alternative angiogenic pathway가 있는가.** FGF, PDGF, ANGPT/TIE2, MET, AXL은 VEGF blockade를 우회할 수 있다.[12,18]

여덟째, **혈관 정상화 window를 고려했는가.** 혈관 수 감소와 perfusion 개선은 동시에 일어날 수도, 반대로 움직일 수도 있다.

아홉째, **식이·대사 연구의 근거단계를 구분했는가.** mouse의 HIF/VEGF 감소와 사람의 clinical survival은 같은 수준의 근거가 아니다.[5,13,22,23]

22. 제9장의 결론 — 혈관은 ’없애야 할 적’이 아니라 조절해야 할 생태계다

혈관신생은 암이 성장하기 위해 획득하는 중요한 능력이다. hypoxia가 HIF-1α를 안정화하고 VEGF를 증가시키며, VEGF-VEGFR2 신호가 endothelial proliferation과 migration, permeability를 촉진한다.[10,11,14] 그러나 그 결과 생기는 종양혈관은 정상 혈관처럼 효율적이지 않다.

이 비정상성이 치료의 기회와 한계를 동시에 만든다. VEGF/VEGFR를 차단하면 일부 암에서는 종양성장과 진행을 늦추고, 면역치료 또는 chemotherapy와 병용하여 생존을 연장할 수 있다.[12,15,18] 반면 GBM에서는 edema가 좋아져도 OS가 늘지 않을 수 있고, NSCLC·mRCC의 특정 저항성 상황에서는 VEGF inhibition을 더해도 survival benefit이 나타나지 않았다.[3,16,17]

따라서 항혈관신생 치료의 목표는 혈관을 무조건 많이 없애는 것이 아니다. 때로는 abnormal vasculature를 정상화하여 oxygen, drug, immune-cell delivery를 개선하고, 다른 때에는 angiogenic drive 자체를 충분히 억제해야 한다. 암종과 치료시점에 따라 최적점이 다르다.

식이와 대사개입은 이 회로에 영향을 줄 가능성이 있다. mouse glioma에서 ketogenic diet가 HIF-1α, VEGFR2, microvasculature, edema를 낮춘 연구와 KD+bevacizumab 병용효과가 보고되었다.[5,22] metastatic breast cancer의 작은 WFPB intervention에서는 VEGF-C를 포함한 일부 biomarker가 감소했다.[13] 그러나 이 자료는 아직 표준 antiangiogenic therapy를 대체할 수준이 아니다.

이 장의 핵심은 한 문장으로 정리할 수 있다. **암 혈관은 종양을 먹여 살리는 통로이면서 치료제가 들어가는 길이고, 면역세포가 이동하는 길이며, 저산소와 내성을 만드는 환경이기도 하다.** 그래서 혈관신생 치료는 ’굶기기’보다 훨씬 정교한 생물학적 조절의 문제다.

> **제9장 핵심정리**
> 1. Hypoxia-HIF-VEGF 축은 종양 혈관신생의 핵심 회로지만 PI3K-AKT-mTOR, RAS-MAPK, FGF, PDGF, ANGPT/TIE2와 연결된다.[10-12,14]
> 2. 종양혈관은 누출성·불규칙성이 커 혈관이 많아도 hypoxia와 약물전달 불균일이 생길 수 있다.[3,5]
> 3. Anti-VEGF/VEGFR 치료는 일부 암에서 확실한 PFS·OS 이득이 있으나, ORR 증가 또는 edema 감소가 항상 OS 증가를 뜻하지 않는다.[3,15-18]
> 4. 내성은 FGF·PDGF·ANGPT/TIE2, MET·AXL과 stromal/immune cell의 proangiogenic signal을 통해 발생할 수 있다.[12,18,21]
> 5. KD·CR·WFPB 식이의 angiogenesis 관련 결과는 전임상 또는 작은 biomarker 연구가 중심이며 표준치료 대체근거가 아니다.[5,7,8,13,22,23]

참고문헌

1. Zhong, X., He, X., Wang, Y., Hu, Z., Huang, H., Zhao, S., Wei, P., & Li, D. (2022). Warburg effect in colorectal cancer: The emerging roles in tumor microenvironment and therapeutic implications. Journal of Hematology & Oncology, 15(1), 160. https://doi.org/10.1186/s13045-022-01358-5
2. Lin, H., Liu, C., Hu, A., Zhang, D., Yang, H., & Mao, Y. (2024). Understanding the immunosuppressive microenvironment of glioma: Mechanistic insights and clinical perspectives. Journal of Hematology & Oncology, 17(1), 31. https://doi.org/10.1186/s13045-024-01544-7
3. Verdugo, E., Puerto, I., & Medina, M. Á. (2022). An update on the molecular biology of glioblastoma, with clinical implications and progress in its treatment. Cancer Communications, 42(11), 1083-1111. https://doi.org/10.1002/cac2.12361
4. Yalamarty, S. S. K., Filipczak, N., Li, X., Subhan, M. A., Parveen, F., Ataide, J. A., Rajmalani, B. A., & Torchilin, V. P. (2023). Mechanisms of resistance and current treatment options for glioblastoma multiforme. Cancers, 15(7), 2116. https://doi.org/10.3390/cancers15072116
5. Woolf, E. C., Curley, K. L., Liu, Q., Turner, G. H., Charlton, J. A., Preul, M. C., & Scheck, A. C. (2015). The ketogenic diet alters the hypoxic response and affects expression of proteins associated with angiogenesis, invasive potential and vascular permeability in a mouse glioma model. PLoS ONE, 10(6), e0130357. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130357
6. You, M., Xie, Z., Zhang, N., Zhang, Y., Xiao, D., Liu, S., Zhuang, W., Li, L., & Tao, Y. (2023). Signaling pathways in cancer metabolism: Mechanisms and therapeutic targets. Signal Transduction and Targeted Therapy, 8(1), 196. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01442-3
7. O'Flanagan, C. H., Smith, L. A., McDonell, S. B., & Hursting, S. D. (2017). When less may be more: Calorie restriction and response to cancer therapy. BMC Medicine, 15(1), 106. https://doi.org/10.1186/s12916-017-0873-x
8. Seyfried, T. N., Sanderson, T. M., El-Abbadi, M. M., McGowan, R., & Mukherjee, P. (2003). Role of glucose and ketone bodies in the metabolic control of experimental brain cancer. British Journal of Cancer, 89(7), 1375-1382. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601269
9. Shah, D., Soper, B., & Shopland, L. (2023). Cytokine release syndrome and cancer immunotherapies - historical challenges and promising futures. Frontiers in Immunology, 14, 1190379. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1190379
10. Rahman, M. A., Jalouli, M., Bhajan, S. K., Al-Zharani, M., & Harrath, A. H. (2025). The role of hypoxia-inducible factor-1α in the progression of ovarian cancer:

Perspectives on female infertility. Cells, 14(6), 437. https://doi.org/10.3390/cells14060437

11. Zhao, Y., Chen, Q., Li, J., Liu, F., Dong, K., & Han, F. (2025). Vascular endothelial generating factor pathway in ovarian cancer. Journal of Ovarian Research, 18(1), 272. https://doi.org/10.1186/s13048-025-01864-3
12. Kawczak, P., & Bączek, T. (2026). Therapeutic targeting of VEGFR-2, PD-L1, and EGFR-MET pathways in non-small cell lung cancer: Clinical progress with ramucirumab, atezolizumab, and amivantamab. Journal of Clinical Medicine, 15(8), 3024. https://doi.org/10.3390/jcm15083024
13. Rieth, K. K. S., Campbell, E., Peppone, L. J., Netherby-Winslow, C., Culakova, E., McGuire, J., Sun, H., & Campbell, T. (2025). Effect of a whole food plant-based dietary intervention on cancer progression and inflammatory markers. The Oncologist, 30(10), oyaf294. https://doi.org/10.1093/oncolo/oyaf294
14. Wang, Q. (2025). Targeted therapy for liver cancer: Current status and future directions. BioImpacts, 15, 32630. https://doi.org/10.34172/bi.32630
15. Shin, H. P., & Lee, M. (2025). Navigating the therapeutic pathway and optimal first-line systemic therapy for hepatocellular carcinoma in the era of immune checkpoint inhibitors. Medicina, 61(12), 2164. https://doi.org/10.3390/medicina61122164
16. Kaneda, H. (2025). Immune checkpoint inhibitor resistance in non-small cell lung cancer: Limits of vascular endothelial growth factor inhibition and new directions. Journal of Thoracic Disease, 17(11), 9263-9270. https://doi.org/10.21037/jtd-2025-1882
17. Bolek, H., Yazgan, S. C., Yekedüz, E., McGregor, B. A., McKay, R. R., Pal, S. K., Choueiri, T. K., & Ürün, Y. (2026). Immunotherapy rechallenge in metastatic renal cell carcinoma: A meta-analysis of randomized clinical trials. The Oncologist, 31(2), oyaf426. https://doi.org/10.1093/oncolo/oyaf426
18. Brose, M. S., Keam, B., Krajewska, J., Hoff, A. O., Vaisman, F., Lin, C. C., Hitre, E., Bowles, D. W., Robinson, B., Sherman, S. I., Ngamphaiboon, N., Guo, X., Simmons, A., Williamson, D., Andrianova, S., Berry, N., & Capdevila, J. (2026). Cabozantinib versus placebo in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer after prior VEGFR-targeted therapy: Outcomes by BRAF status. Frontiers in Oncology, 16, 1748566. https://doi.org/10.3389/fonc.2026.1748566
19. Bo, W., Wang, Z., Dong, X., & Zou, J. (2026). Systematic review of the efficacy and safety of lenvatinib vs. sorafenib as first-line treatments for hepatocellular carcinoma. Clinics, 81, 100869. https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2026.100869
20. Zou, C., Wang, Y., Chen, Q., Shi, J., Wu, X., & Luo, Q. (2026). The mechanism of the PI3K-AKT-mTOR signaling pathway in renal cell carcinoma: Current developments

and future prospects. Frontiers in Oncology, 16, 1745024. https://doi.org/10.3389/fonc.2026.1745024

21. McGarrity-Cottrell, C., McGinley, A., Becares, N., Lich, J., Roper, J., Florence, S., Patel, M., & Exley, M. A. (2026). Physiological, patho-physiological, and potential therapeutic roles for neutrophils in cancer & beyond. Frontiers in Immunology, 17, 1760161. https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1760161
22. Maeyama, M., Tanaka, K., Nishihara, M., Irino, Y., Shinohara, M., Nagashima, H., Tanaka, H., Nakamizo, S., Hashiguchi, M., Fujita, Y., Kohta, M., Kohmura, E., & Sasayama, T. (2021). Metabolic changes and anti-tumor effects of a ketogenic diet combined with anti-angiogenic therapy in a glioblastoma mouse model. Scientific Reports, 11(1), 79. https://doi.org/10.1038/s41598-020-79465-x
23. Hwang, C. Y., Choe, W., Yoon, K. S., Ha, J., Kim, S. S., Yeo, E. J., & Kang, I. (2022). Molecular mechanisms for ketone body metabolism, signaling functions, and therapeutic potential in cancer. Nutrients, 14(22), 4932. https://doi.org/10.3390/nu14224932

제10장 침윤과 전이

— 암세포는 어떻게 경계를 넘어 이동하고, 다른 장기에 뿌리내리는가

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH010
> **편집 기준:** B5 176×250 mm / 본문 약 70% + 우측 용어·경로 박스 약 30%
> **근거 범위:** `ch010_침윤과_전이_evidence_v02.md` 수록 60편을 중심으로 하고, 침윤·전이의 기본 생물학과 혈당-종양성장 관계를 확인하기 위해 직접 관련 원문을 추가 검증했다.
> **근거평가 원칙:** 사람 중재 임상시험과 생체 개체실험(in vivo)의 실제 개선 결과를 우선해서 설명한다. 세포배양은 기전 확인용으로 구분하며, 메타분석·문헌고찰은 연구지도를 파악하는 자료로 사용하되 자동적으로 최상위 근거로 취급하지 않는다. 통계적 비유의성이 곧 효과 없음이라는 뜻도 아니다. 효과크기·방향·분산·표본수·순응도·환자군 이질성을 함께 본다.

암의 위험성은 원발종양이 커지는 데만 있지 않다. 종양세포가 원래 있던 조직의 경계를 벗어나 주변으로 파고드는 **침윤(invasion)**, 그리고 혈액이나 림프를 타고 다른 장기에 도달하여 새로운 종양을 형성하는 **전이(metastasis)**가 생명을 위협하는 핵심 과정이다. 전이는 하나의 스위치가 켜지는 사건이 아니라 접착 변화, 세포 이동, 세포외기질 통과, 혈관 진입, 순환계 생존, 원격 장기 정착과 재증식이 연속되는 다단계 선택 과정이다.[1,21,22]

이 과정에서 모든 암세포가 똑같이 성공하는 것은 아니다. 원발종양에서 떨어져 나온 세포 가운데 상당수는 이동 과정에서 죽고, 혈류에 들어간 세포도 물리적 스트레스와 면역공격, 산화스트레스, 영양환경 변화에 적응해야 한다. 원격 장기에 도착했다고 해서 곧바로 전이 병소가 되는 것도 아니다. 일부는 휴면상태로 남고, 일부만 새로운 조직의 세포·혈관·면역·대사환경과 관계를 맺어 증식한다.[21,22]

따라서 “전이를 막는다”는 말은 단순히 배양접시에서 세포 이동이 줄었다는 뜻과 같지 않다. 실제 개체에서 전이 병소가 줄었는지, 종양성장이 늦어졌는지, 생존이 연장됐는지, 혈당·염증·대사환경이 함께 어떻게 변했는지를 보아야 한다. 특히 식이와 대사개입을 평가할 때는 이러한 생체 시스템 전체의 반응이 중요하다.

> **우측 핵심개념 | Invasion vs. Metastasis**
> **침윤**은 암세포가 원래 조직의 경계와 기저막을 넘어 주변 조직으로 파고드는 과정이다. **전이**는 그보다 더 긴 과정으로, 국소 침윤에 이어 혈관·림프 진입, 순환 생존, 원격 장기 정착과 증식까지 포함한다. 배양세포의 migration 감소는 침윤·전이 기전의 한 조각을 보여줄 수 있지만, 사람의 전이 감소를 직접 증명하지는 않는다.

---

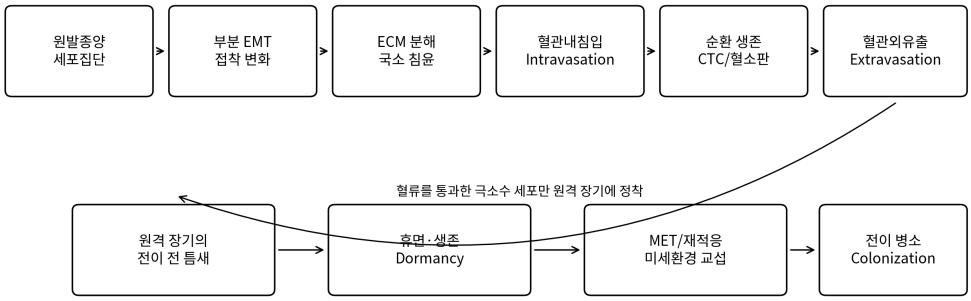
1. 전이는 ‘이동’이 아니라 연속적인 생존 시험이다

전이의 첫 단계는 원발종양 내부에서 이동능력이 높은 세포 상태가 선택되는 것이다. 암세포는 유전적 변이뿐 아니라 후성유전, 대사, 세포골격, 세포접착, 주변 stromal cell과의 상호작용에 따라 서로 다른 상태를 오갈 수 있다. 최근의 전이 개념은 하나의 고정된 “전이 유전자”보다 **세포 상태의 가소성(plasticity)**과 미세환경의 협력이 중요하다는 쪽으로 발전하고 있다.[1,6,21]

암세포가 주변 조직으로 이동하려면 서로 붙잡아 두던 접착구조가 느슨해지고, 세포골격이 재편되며, 기저막과 세포외기질(extracellular matrix, ECM)을 통과할 수 있어야 한다. 다음으로 혈관이나 림프관으로 진입해야 하고, 순환계에서는 shear stress와 면역세포 공격을 견뎌야 한다. 이후 특정 장기의 혈관벽에 정지해 빠져나온 뒤, 그 장기의 영양·산소·호르몬·면역환경에 적응해야 한다.[1,21,22]

각 단계는 병목이다. 어떤 치료가 원발종양 크기를 줄여도 이미 퍼져 있는 세포의 휴면이나 원격 장기 정착을 완전히 해결하지 못할 수 있고, 반대로 원발종양의 영상 크기 변화가 작아도 순환종양세포나 미세전이의 생물학이 바뀔 수 있다. 그래서 침윤과 전이를 이해하려면 종양 크기 하나만이 아니라 **이동성, 혈관침윤, 전이 병소, 재발, 생존, 대사환경**을 함께 보아야 한다.

그림 10-1. 침윤과 전이의 다단계 생체 과정



전이는 한 단계가 아니라 접착 변화, 이동, 혈관 진입, 순환 생존, 원격 장기 적응이 연속되는 선택 과정이다.

그림 10-1. 전이는 원발종양에서 세포가 떨어져 나오는 것으로 끝나지 않는다. 접착 변화와 부분 EMT, ECM 통과, 혈관내침입, 순환 생존, 혈관외유출, 휴면과 원격 장기 재적응을 거쳐야 한다. 그림은 본서 재구성.

2. EMT는 '상피세포가 완전히 다른 세포가 되는 것'보다 가소성으로 이해해야 한다

침윤 연구에서 가장 많이 등장하는 개념 가운데 하나가 **epithelial-mesenchymal transition(EMT)**이다. 전통적으로는 상피세포가 E-cadherin 같은 세포접착 특성을 잃고 vimentin, 이동성, spindle-like phenotype을 획득하는 과정으로 설명됐다. TGF-β, Wnt/β-catenin, NF-κB, PI3K-AKT, MAPK, integrin 신호가 이 과정에 관여한다.[6]

그러나 실제 종양에서는 세포가 완전히 epithelial 상태에서 mesenchymal 상태로 바뀌는 이분법보다 **부분 EMT(partial EMT)** 또는 hybrid state가 흔하다. 세포는 일부 접착을 유지하면서 집단으로 이동할 수도 있고, 상황에 따라 다시 epithelial 특성을 되찾을 수도 있다. 원격 장기에서 증식하기 위해서는 EMT의 역과정인 MET가 도움이 되는 경우도 있어, 전이는 한 방향의 변환이라기보다 상태전환 능력의 문제에 가깝다.[6,21]

이 점은 식물유래 성분 연구를 해석할 때 특히 중요하다. 특정 물질이 배양세포에서 E-cadherin을 올리고 vimentin을 낮췄다고 해서 사람의 전이가 줄었다고 단정할 수 없다. 반면 동일한 변화가 종양을 가진 동물에서 실제 전이결절 감소와 함께 나타나거나 사람의 조직·임상경과와 연결된다면 근거의 의미가 훨씬 커진다.

> **우측 용어 | EMT / MET**
> EMT는 세포 접착을 줄이고 이동·침윤에 유리한 상태를 획득하는 프로그램이며, MET는 반대 방향의 재적응을 뜻한다. 암에서는 완전한 전환보다 중간상태가 흔하다. 따라서 E-cadherin↓, vimentin↑ 같은 marker는 유용하지만 전이 전체를 대신하는 단일 지표가 아니다.

3. ECM과 MMP — 암세포가 지나갈 길을 다시 만든다

세포외기질은 단순한 포장재가 아니다. collagen, laminin, fibronectin, proteoglycan 등으로 이루어진 ECM은 조직의 강도와 방향성을 만들고, integrin을 통해 세포 내부의 FAK, SRC, PI3K, Rho-family GTPase 신호에 연결된다. 암세포가 이동하려면 ECM을 분해하는 동시에 다시 붙잡을 지점을 만들어야 한다.[1,6]

이때 많이 연구된 효소가 matrix metalloproteinase(MMP) 계열이다. MMP-2와 MMP-9 등은 기저막과 ECM 단백질을 분해해 이동 경로를 만들고, 저장돼 있던 성장인자를 방출해 주변세포 신호를 바꿀 수 있다. 그러나 MMP가 높다는 사실만으로 모든 전이가 설명되지는 않는다. 암세포는 amoeboid movement, collective invasion 등 다른 이동방식도 사용할 수 있고, stromal cell이 ECM을 먼저 재구성해 줄 수도 있다.[6]

Woolf 등의 GL261-Luc2 glioma 개체 마우스 연구에서는 ketogenic diet를 먹인 종양에서 **MMP-2와 vimentin 발현이 낮아지고**, HIF-1α, CA9, NF-κB activation, VEGFR2와 tumor microvasculature도 감소했다.[7] 이 결과의 장점은 배양접시가 아니라 면역계와 혈관, 뇌 미세환경이 함께 존재하는 **생체 종양**에서 침윤 관련 단백질이 동시에 변했다는 점이다. 다만 이 연구의

핵심 endpoint가 사람의 전이율은 아니므로, “KD가 사람의 전이를 치료한다”는 결론으로 바로 넘어갈 수는 없다.

4. Integrin-FAK는 ‘붙고 떼고 움직이는’ 기계의 중심축이다

이동하는 세포는 발처럼 돌출부를 만들고 ECM에 붙은 뒤 세포체를 앞으로 끌어당기고 뒤쪽 접착을 떼어야 한다. 이 과정에서 integrin은 ECM과 세포골격 사이의 물리적 연결고리 역할을 하고, focal adhesion kinase(FAK)는 접착점에서 신호를 통합한다. FAK phosphorylation은 actin 재편, 생존신호, 이동성, anoikis resistance와 연결될 수 있다.[5,6,13]

이 축은 대사와도 직접 만난다. 2024년 TNBC 연구에서는 종양세포의 ketogenesis가 증가하면서 β-hydroxybutyrate(β-OHB)가 calpastatin(CAST)의 K43 위치에 β-hydroxybutyrylation을 유도했고, calpain과 CAST의 상호작용 변화, FAK phosphorylation, EMT 증가와 연결됐다.[13] 연구진은 임상조직, 배양계, 동물모델을 함께 사용했고 HMGCS2와 CAST 변형을 조작했을 때 종양성장과 폐 전이 변화가 관찰됐다고 보고했다.

이 결과는 매우 중요한 경고를 준다. **케톤체가 항상 같은 방향으로 작용하는 것이 아니다.** 종양세포 내부에서 만들어지는 endogenous ketogenesis, 식이로 형성되는 전신성 nutritional ketosis, 암종별 ketolytic capacity는 서로 다른 조건이다. 따라서 “β-OHB는 무조건 항암” 또는 “β-OHB는 무조건 전이 촉진”이라는 두 극단 모두 피해야 한다.[12,13,16]

5. 저산소-HIF 축은 혈관신생과 침윤을 동시에 밀어준다

종양이 커지면 산소 공급이 불균일해지고 HIF-1α가 안정화된다. HIF는 VEGF를 증가시켜 혈관신생을 촉진하는 동시에 glycolytic gene, CA9, 일부 MMP와 이동 관련 프로그램을 강화할 수 있다. 따라서 저산소는 “산소가 부족한 상태”가 아니라 암세포가 더 공격적인 대사와 침윤상태로 적응하도록 선택압을 주는 환경이다.[3,5,7]

Woolf 연구에서 KD를 먹인 GL261 glioma 마우스는 혈중 βHB가 증가하고 혈당이 감소했으며, 종양의 HIF-1α와 CA9, NF-κB activation, VEGFR2, MMP-2, vimentin이 낮아졌다.[7] 또한 peritumoral edema는 표준식이군보다 약 2배 낮았다. 같은 날 bioluminescent tumor signal에는 유의한 차이가 없었기 때문에 연구진은 부종 감소가 단순히 종양크기 차이만으로 생긴 현상은 아니라고 분석했다.

이런 패턴은 식이대사 변화가 종양세포 하나에만 영향을 주는 것이 아니라 **혈당-저산소-혈관-ECM-염증**을 동시에 바꿀 가능성을 보여준다. 바로 이런 이유로 개체실험을 세포배양보다 더 중요하게 읽을 필요가 있다. 실제 생체에서는 종양, 혈관, 면역세포, 간 대사, 호르몬, 신경계가 동시에 연결돼 있기 때문이다.

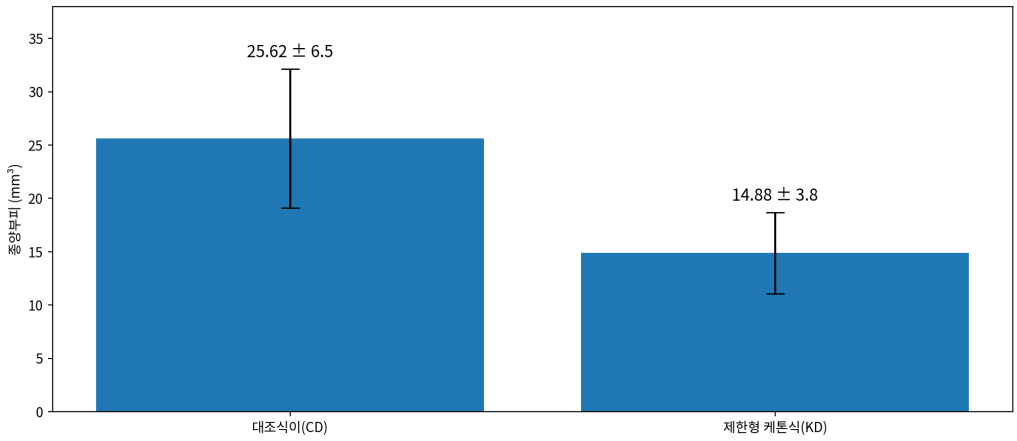
6. 혈당은 단순한 ‘에너지원 수치’가 아니라 종양환경 전체를 반영할 수 있다

암대사에서 혈당을 단순히 “암세포가 설탕을 먹는다”는 수준으로 설명하면 부족하다. 혈당은 포도당 이용 가능성뿐 아니라 insulin, IGF-1, AMPK-mTOR 균형, 간의 glucose output, 지방분해와 ketogenesis, 염증상태를 함께 반영한다. 암세포가 glucose를 많이 이용한다고 해서 혈당만 낮추면 모든 암이 사라진다는 뜻은 아니지만, 대사적으로 glucose-dependent한 종양에서는 혈당 변화가 종양성장과 밀접하게 연결될 수 있다.[3-5]

이 책에서 중요하게 볼 값은 단순한 평균 혈당 차이뿐 아니라 **혈당과 종양부피의 설명력**이다. 상관계수 r을 제곱하면 단순 선형관계에서 R^2를 구할 수 있다. 예를 들어 r=0.77이라면 $R^2 \approx 0.59$로, 두 변수의 선형적 공변동 가운데 약 59%가 서로 연결돼 있다는 뜻이다. 그러나 R^2는 인과율이 아니고 모델·표본·측정시점에 따라 달라지므로 “혈당이 암의 60% 원인”처럼 바꾸어 말해서는 안 된다.

추가 확인한 2025년 GL261 glioma **개체 마우스 연구**에서는 종양 이식 14일째 혈당과 종양부피의 상관이 r=0.952, p<0.0001이었다.[24] 단순 계산으로 R^2는 약 0.906이다. 같은 연구에서 제한형 KD는 종양부피를 25.62±6.5 mm^3에서 14.88±3.8 mm^3로 낮췄고(p=0.031), median survival은 24일에서 29일로 늘었다(log-rank p=0.012). 종양 중심부 Ki-67도 7.53±1.26에서 3.85±0.70으로 낮아졌다(p<0.05). 반대로 unrestricted KD에서는 종양부피가 증가한 조건도 관찰돼, **단순히 ‘KD를 했는가’보다 혈당·열량·ketosis와 종양의 실제 대사반응이 어떻게 바뀌었는지가 중요**하다는 점을 보여준다.[24]

그래프 10-1. GL261 신경교종 개체 마우스에서 제한형 KD의 종양성장 억제



종양부피: 25.62±6.5 → 14.88±3.8 mm^3, p=0.031
중앙생존: 24 → 29일, log-rank p=0.012
Ki-67: 7.53±1.26 → 3.85±0.70, p<0.05
14일 혈당-종양부피: r=0.952, p<0.0001 ($R^2 \approx 0.906$)
주의: R^2는 인과율이 아니라 해당 마우스 모델의 선형 공변동 설명력

그래프 10-1. Rosito et al.[24]의 GL261 glioma 개체 마우스 자료를 본서에서 재구성했다. 원 논문 Figure 1F에는 14일째 혈당과 종양부피의 실제 dot plot이 제시되어 있으며 r=0.952(figure legend 반올림 표기는 0.953), p<0.0001이었다. 논문은 CC BY 4.0으로 공개되어 있다. 본 그래

프는 원 자료의 개별 점을 임의로 재현하지 않고, 본문에 보고된 종양부피 평균±SEM과 상관계수·생존·Ki-67 수치를 함께 제시한다.

표 10-1. Rosito 2025 GL261 개체실험의 핵심 정량 결과

측정항목	대조/기준	KD·βHB 조건	통계·효과	해석
종양부피, 제한형 KD	CD 25.62±6.5 mm^3	KD 14.88±3.8 mm^3	p=0.031	제한형 KD에서 약 42% 낮음(본서 재계산)
중앙생존기간	CD 24일	KD 29일	log-rank p=0.012	약 20.8% 연장(본서 재계산)
종양 중심부 Ki-67	CD 7.53±1.26	KD 3.85±0.70	p<0.05	증식지표 약 49% 감소(본서 재계산)
혈당-종양부피 상관	CD n=5 + KD n=7	r=0.952	p<0.0001; $R^2 \approx 0.906$	해당 모델에서 매우 강한 선형 공변동
종양 이식 전/후 혈당	이식 전 153.5±9.6 mg/dL (n=12)	종양보유 239±20.3 mg/dL (n=15)	원 논문 기술값	종양보유 상태에서 혈당 상승 관찰
βHB 주사 개체실험 종양부피	saline 16.72±1.5 mm^3	βHB 7.12±1.18 mm^3	p<0.001	βHB 투여 개체에서도 종양부피 감소
unrestricted KD 종양부피	CD 8.3±2.3; SD 9.4±2.5 mm^3	KD 15.8±1.5 mm^3	p=0.04	식이조건에 따라 반대 결과가 가능함

주: 평균값의 ±는 원 논문 표기에 따른다. R^2와 백분율 변화는 본서 재계산이다. 이 결과는 GL261 마우스 모델의 생체효과이며 사람의 동일한 효과를 직접 의미하지 않는다.

Z440 DB에 저장된 "혈당이 암 변동의 약 60%를 설명한다"는 원자료는 최종 교정 단계에서 정확한 암종·모델·R^2 산출방식을 다시 확인해 별도 박스로 제시할 필요가 있다. 현재 v01에서는 출처가 확인된 수치만 사용한다.

> **우측 수리해석 | r과 R^2**
> 상관계수 r은 두 변수의 선형적 동행 방향과 강도를 나타낸다. 단순 선형관계에서 $R^2=r^2$로 볼 수 있다. 그러나 R^2가 0.60이라고 해서 "혈당이 암의 60%를 원인적으로 만든다"는 뜻은 아니다. 종양크기와 혈당이 함께 변하는 정도를 해당 모델에서 설명하는 통계량이다.

7. Warburg metabolism과 lactate는 이동할 수 있는 미세환경을 만든다

빠르게 증식하고 이동하는 암세포는 ATP만 필요한 것이 아니다. 세포막, 핵산, 단백질을 만들 탄소골격과 NADPH, redox balance가 필요하다. aerobic glycolysis가 증가하면 glucose

uptake가 커지고 pyruvate가 lactate로 전환되며, lactate와 proton export가 종양 주변을 산성화한다.[3,4]

산성 미세환경은 ECM 구조, protease activity, 면역세포 기능, 약물분포에 영향을 줄 수 있다. glycolysis가 높은 종양에서는 HIF-1α, MYC, PI3K-AKT-mTOR 신호와 lactate production이 서로 강화되며, 일부 암에서는 lactate가 단순 노폐물이 아니라 탄소원이나 signaling molecule로도 사용된다.[3-5]

사람을 대상으로 한 ketogenic diet 연구에서 lactate가 실제로 낮아졌다는 점은 그래서 주목할 가치가 있다. Khodabakhshi 등의 locally advanced 또는 metastatic breast cancer 환자 80명 무작위배정시험에서 12주 KD+chemotherapy군의 serum lactate는 10.7±3, 대조군은 13.3±4였고 P=0.02였다.[10] ALP도 149±71 대 240±164로 낮았고(P=0.007), 6주 시점의 global QoL과 physical activity는 KD군에서 더 높았다. 12주 전체 QoL 차이는 뚜렷하지 않았기 때문에 이 연구는 **대사 지표 개선은 확인됐지만 전이 억제나 생존연장을 직접 증명한 시험은 아니다**라고 읽는 것이 정확하다.[10]

표 10-2. 사람 식이중재에서 실제로 확인된 정량 변화

연구·대상	중재	정량적으로 확인된 변화	통계	이 장에서의 의미
KETOCOMP, 비전이성 유방암 방사선치료[9]	natural-food KD	fasting βHB mean 0.72 mmol/L, median 0.49 (range 0.06-4.9); 체중·지방량 약 -0.4 kg/주	βHB vs SD $p<2.2\times10^{-16}$; 체중·지방량 p<0.0001	실제 ketosis 형성 및 체성분 변화 확인
KETOCOMP[9]	natural-food KD	free T3 -0.06 pg/mL/주; QoL 66.7→75.0	$p=6.3\times10^{-5}$; QoL p=0.20	대사적 적응은 명확, QoL 증가는 탐색적
Khodabakhshi 2020, locally advanced/metastatic 유방암 80명[10]	KD+항암치료	lactate 10.7±3 vs 13.3±4	p=0.02	사람에서 lactate 감소 확인
Khodabakhshi 2020[10]	KD+항암치료	ALP 149±71 vs 240±164	p=0.007	진행 관련 biomarker 차이; 전이율 직접 측정 아님
Khodabakhshi 2020[10]	KD+항암치료	6주 global QoL·physical activity 우위; carbohydrate intake와 βHB r=-0.77	QoL p=0.02; activity p=0.01; r p<0.001	초기 QoL/활동 및 식이-케톤 반응 확인
Rieth WFPB, stage IV 유방암[11]	WFPB n=20 vs usual care n=10, 8주	TNF-α↓, leptin↓, CA15-3↓, VEGF-C↓	TNF-α p<0.05; leptin p<0.001; CA15-3·VEGF-C p<0.05 (WFPB 내 변화)	실제 전이암 환자에서 염증·종양·혈관 관련 지표가 같은 방향으로 개선

주: 서로 다른 연구의 수치를 한 효과크기로 합산하지 않았다. 각 원 임상시험에서 실제로 관찰된 변화와 설계 한계를 그대로 제시했다. Rieth 연구는 control group이 작아 between-group difference가 유의하지 않았으므로 within-group 변화와 구분해 읽어야 한다.

8. 미토콘드리아는 침윤의 '엔진'이면서 방향전환 장치다

암세포의 미토콘드리아가 항상 기능을 잃은 것은 아니다. 일부 종양은 glycolysis에 크게 의존하면서도 이동·침윤 단계에서는 mitochondrial oxidative phosphorylation이나 fatty-acid oxidation을 활용한다. 특히 세포가 영양과 산소가 다른 환경으로 이동할 때 미토콘드리아의 fission, fusion, mitophagy는 빠르게 재조정될 수 있다.[1,2]

Chen 등의 종합적 분석에서는 높은 mitochondrial fission 관련 단백질이 여러 암에서 종양성장, 이동, 침윤과 연관되고, Drp1·Mff 같은 분열기계가 세포골격과 대사 재편에 연결될 수 있음을 정리했다.[2] 종양미세환경의 저산소는 면역세포 미토콘드리아에도 영향을 주며, NK cell의 과도한 mitochondrial fragmentation이 cytotoxicity 저하와 연결된 사례도 보고됐다.[2]

따라서 "암은 미토콘드리아를 못 쓴다"는 단순화는 피해야 한다. 정확한 표현은 **암종과 세포상태에 따라 mitochondrial capacity와 fuel flexibility가 다르고, 그 차이가 침윤과 치료반응을 좌우할 수 있다**는 것이다. 이 이질성이 케톤식에 대한 암종별 반응이 다른 이유 가운데 하나다.[1,4,13]

9. 혈관으로 들어가는 순간부터 암세포는 새로운 환경에 노출된다

국소 침윤을 마친 암세포는 혈관이나 림프관에 접근한다. 종양혈관은 정상혈관보다 구조가 불규칙하고 basement membrane과 pericyte coverage가 불완전할 수 있어 intravasation이 쉬워지는 부위가 생긴다. macrophage와 endothelial cell, VEGF 신호도 이 과정에 영향을 줄 수 있다.[21,22]

혈류에 들어온 circulating tumor cell(CTC)은 오히려 매우 위험한 환경을 만난다. 혈류의 전단력, 산화스트레스, NK cell 등의 면역감시, 부착상실에 따른 anoikis가 생존을 방해한다. 일부 CTC는 platelet와 결합하거나 cluster를 형성해 물리적 보호와 면역회피 이점을 얻을 수 있다.[18,21]

아스피린의 항전이 기전을 정리한 문헌에서는 platelet COX-1/TXA_2 억제, platelet-tumor interaction 감소, CTC 감소와 EMT/anoikis resistance 조절이 제시됐다.[18] 이 자료는 흥미로운 기전 지도지만, 본서에서는 메타·문헌고찰 자체를 임상효과의 최종근거로 삼지 않는다. 실제 환자에서 전이 발생과 생존이 얼마나 변하는지는 원 임상시험을 따로 확인해야 한다.

10. 원격 장기는 암세포가 오기 전부터 ‘토양’을 바꿀 수 있다

전이는 단순한 혈류의 확률게임이 아니다. 원발종양은 cytokine, growth factor, extracellular vesicle, 대사산물을 방출해 특정 원격 장기의 stromal cell과 면역세포를 변화시킬 수 있다. 이렇게 암세포가 도착하기 전에 만들어지는 환경을 **pre-metastatic niche(전이 전 틈새)**라고 부른다.[22]

이 틈새에서는 ECM remodeling, vascular permeability 증가, neutrophil·myeloid cell recruitment, immunosuppression, metabolic reprogramming이 함께 일어날 수 있다. 따라서 전이의 “씨앗(seed)”이 아무 장기에나 자라는 것이 아니라, 특정 조직의 “토양(soil)”과 맞아야 한다는 고전적 개념이 분자 수준에서 확장된 것이다.[22]

이 관점은 식이대사 연구에도 중요하다. 식이는 종양세포 내부 대사만 바꾸는 것이 아니라 혈당, insulin, adipokine, cytokine, 장내미생물 대사산물과 간대사를 통해 전신환경을 바꾼다. 그러므로 식이의 항암 가능성을 평가할 때 원발종양의 크기만 보지 않고 **염증, 혈관, 원격 장기 미세환경, 체성분과 면역**을 함께 보는 연구설계가 필요하다.

---

11. 휴면은 ‘암세포가 사라진 상태’가 아니다

원격 장기에 도착한 disseminated tumor cell이 즉시 증식하지 않고 수개월 또는 수년 동안 휴면 상태로 남을 수 있다. 이때 세포는 낮은 증식률을 유지하면서도 완전히 죽지 않고, 면역감시와 성장억제 신호 사이의 균형 속에 존재한다.[21]

휴면에서 깨어나는 과정에는 ECM stiffness, angiogenic switch, inflammation, immune escape와 metabolic adaptation이 관여할 수 있다. 이 때문에 수술 후 오랜 시간이 지난 뒤에도 재발이 나타나는 암이 있고, 단순히 원발종양 제거만으로 전이생물학이 끝났다고 볼 수 없다.[21,22]

이 과정에서 MET와 재증식 프로그램이 중요할 수 있다. 원발부위에서 이동성에 유리했던 mesenchymal-like state가 원격장기에서는 다시 epithelial-like proliferation state로 이동하는 것이다.[6,21] 전이치료가 어려운 이유는 한 약물로 “움직이는 세포”와 “잠자는 세포”, “다시 자라는 세포”를 모두 동시에 제거하기 어렵기 때문이다.

---

12. 표 10-3 — 전이 단계별로 무엇을 측정해야 하는가

전이 단계	대표 생물학	자주 측정하는 지표	근거 해석에서 주의할 점
접착 변화·부분 EMT	E-cadherin, vimentin, ZEB/SNAIL, cytoskeleton	단백질·RNA, morphology	marker 변화만으로 실제 전이 감소를 확정할 수 없음
ECM 통과	MMP-2/9, integrin, FAK, collagen/fibronectin	invasion assay, 조직 침윤경계	배양 Matrigel 결과와 생체 조직은 다름

전이 단계	대표 생물학	자주 측정하는 지표	근거 해석에서 주의할 점
혈관내침입	endothelial barrier, VEGF, macrophage interaction	vascular invasion, CTC	원발종양 크기와 독립적으로 볼 필요
순환 생존	platelet, anoikis resistance, immune evasion	CTC 수·cluster, 혈액 marker	CTC 감소가 생존 개선으로 이어지는지 확인 필요
혈관외유출·정착	adhesion, chemokine, pre-metastatic niche	조직 micrometastasis	장기별 microenvironment 차이가 큼
휴면·재증식	cell-cycle arrest, immune equilibrium, MET	recurrence, DTC, 장기추적	짧은 실험으로 장기재발을 판단하기 어려움
임상적 전이	여러 단계의 최종 결과	metastatic lesion, PFS, OS, recurrence	가장 임상적이지만 치료·병기·암종의 영향을 함께 받음

이 표가 보여주듯 침윤과 전이는 endpoint에 따라 의미가 달라진다. 세포배양에서 migration이 40% 줄었다는 결과는 기전적으로 가치가 있지만, 동물에서 폐 전이결절이 줄거나 사람에서 recurrence와 PFS가 개선된 결과와 같은 수준으로 놓을 수 없다. 반대로 생체 개체실험에서 혈당·염증·종양무게·전이병소·생존이 함께 개선됐다면, 사람에게 바로 적용할 수 없더라도 **시스템 수준에서 치료가설이 실제 작동했는지 보여주는 중요한 단계**다.

13. ketogenic diet의 개체실험 — GL261 glioma에서 침윤 관련 회로가 동시에 변했다

Woolf 등의 연구는 이 책에서 반복해서 검토할 가치가 있다.[7] 면역기능이 존재하는 syngeneic GL261-Luc2 glioma 마우스에 KD를 적용했을 때 혈중 βHB는 증가하고 혈당은 감소했다. 종양조직에서는 HIF-1α와 CA9, NF-κB activation이 낮았고, microvasculature와 VEGFR2, MMP-2, vimentin도 감소했다. 이는 **대사-저산소-혈관-침윤**을 연결하는 여러 지표가 같은 방향으로 움직인 결과다.

이 연구의 강점은 세포배양이 아니라 뇌종양을 가진 개체에서 혈액대사와 종양조직을 동시에 본 것이다. 특히 body weight가 대체로 안정적이어서 단순한 심한 쇠약 때문에 종양지표가 줄었다고 보기 어렵다. peritumoral edema도 약 2배 감소했으며, 같은 시점의 tumor bioluminescence에는 유의한 차이가 없었다.[7]

그렇다고 이 결과가 모든 glioma 또는 모든 사람에게 동일하게 반복된다는 뜻은 아니다. 종양세포의 ketone utilization, 식이의 열량, 혈당 저하 정도, 면역계와 microbiome이 다르면 반응이 달라질 수 있다. 그러나 "KD는 세포배양에서만 효과가 있다"는 주장과는 분명히 다른 **생체 개체 수준의 긍정적 근거**다.

14. Colon-26 개체실험 — 종양무게가 줄면서 cachexia가 악화되지 않았다

Nakamura 등의 Colon-26 tumor-bearing mouse 연구는 또 다른 중요한 점을 보여준다.[8] ketogenic formula(KF)를 자유섭취하게 한 마우스는 표준식이를 먹은 tumor-bearing group보다 **종양무게와 plasma IL-6가 유의하게 낮았다.** 동시에 body weight, muscle weight, carcass weight가 보존됐고, 오히려 energy intake는 다른 군보다 높았다.

혈중 ketone body concentration은 KF군에서 뚜렷하게 증가했고 종양무게와 유의한 음의 상관을 보였다.[8] 즉 "적게 먹어서 종양이 작아진 것"만으로 설명하기 어려운 패턴이다. 또한 암 환자에서 중요한 문제인 cachexia를 악화시키지 않고 종양진행 관련 지표와 systemic inflammation이 함께 개선됐다는 점은 임상적 가설을 만드는 데 가치가 있다.

물론 Colon-26 마우스와 사람의 대장암은 동일하지 않다. 그러나 이 연구는 생체 대사·염증·근육·종양이 함께 존재하는 시스템에서 개선이 확인됐다는 점 때문에 배양세포 연구보다 한 단계 높은 의미를 가진다. 이후 사람 연구에서는 종양반응뿐 아니라 lean mass, appetite, inflammatory cytokine, treatment tolerance를 함께 측정해야 한다는 방향을 제시한다.

---

15. systemic metastatic cancer 마우스에서 KD가 생존을 늘린 연구도 있다

Poff 등의 VM-M3 systemic metastatic cancer mouse model에서는 KD 단독으로 혈당이 낮아지고 종양성장이 느려졌으며 **평균 생존기간이 대조군보다 56.7% 증가**했다.[23] KD와 hyperbaric oxygen을 병용한 군에서는 평균 생존 증가가 77.9%로 보고됐다. 이 연구는 원발종양 하나가 아니라 전신 전이성 암 모델을 사용했다는 점에서 침윤·전이 장과 직접 관련성이 높다.

중요한 것은 "ketone이 높았다"는 사실만이 아니다. 이 실험에서는 KD가 **혈당 감소, 종양성장 지연, 생존연장**과 함께 움직였다. 이는 혈당이 실제 치료반응을 설명하는 중요한 축일 수 있다는 사용자 관점과도 맞닿는다. 다만 hyperbaric oxygen 병용결과를 식이 단독효과로 섞지 말아야 하고, 사람의 metastatic cancer에서 같은 생존이득이 확인된 것은 아니다.[23]

이와 반대되는 동물자료도 존재한다. 어떤 glioma나 mammary tumor model에서는 ketosis가 만들어져도 혈당이나 종양성장이 충분히 바뀌지 않았고, KD가 전이에 뚜렷한 영향을 주지 않은 경우도 보고됐다. 따라서 앞으로 이 책에서는 **"KD를 했는가"보다 혈당·βHB·열량·단백질·암종·ketone oxidation 능력이 실제로 어떻게 바뀌었는가**를 중심으로 비교한다.

---

16. 사람에서 ketogenic diet는 무엇이 실제로 개선됐는가

사람 임상에서는 동물실험보다 endpoint를 더 엄격히 구분해야 한다. KETOCOMP breast cancer study에서 non-metastatic breast cancer 환자는 radiotherapy 동안 natural-food

KD 또는 standard diet에 배정됐다.[9] KD군에서 fasting βHB mean은 0.72 mmol/L, median 0.49 mmol/L였고, 초기 수분감소 이후 fat-free mass와 skeletal muscle mass의 추가 손실은 크지 않으면서 body weight와 fat mass가 주당 약 0.4 kg 감소했다. 이 연구는 KD의 **실행가능성과 체성분 변화**를 보여주지만 전이 억제시험은 아니었다.

Khodabakhshi 등의 80명 시험은 locally advanced 또는 metastatic breast cancer 환자에서 chemotherapy와 함께 KD를 적용했다.[10] 앞서 본 것처럼 12주 종료 시 lactate와 ALP가 대조군보다 유의하게 낮았고, 6주 시점 QoL과 physical activity도 개선됐다. compliance는 식이기록과 serum ketone >0.5 mmol/L 기준으로 약 66.7~79.2%였다. 12주 전체 QoL 차이가 지속되지 않았다는 점도 같이 기록해야 한다.

이 두 임상자료의 의미는 명확하다. 사람에서 KD는 **실제 ketosis를 만들 수 있고, 체지방·lactate·ALP·일부 QoL 지표를 개선할 가능성**이 확인됐다.[9,10] 그러나 전이 병소 감소, PFS, OS가 충분히 검증되지 않았으므로 그 경계도 분명히 해야 한다. 긍정적 효과를 숨길 필요도 없고, 확인되지 않은 endpoint를 채워 넣을 필요도 없다.

17. whole-food plant-based 식이 — metastatic breast cancer에서 실제 사람 자료가 생기고 있다

식물성 식이도 "예방에 좋다"는 일반론을 넘어 암 치료 중 환자를 대상으로 한 중재자료를 봐야 한다. Rieth 등의 연구는 stage IV breast cancer 치료를 받고 있는 여성들을 WFPB intervention 20명과 usual care 10명으로 배정해 8주간 추적했다.[11] intervention 대상자의 100%가 8회 중 최소 6회 방문했고, 94.7%가 식이 순응 기준을 충족했다는 점은 실제 실행가능성을 보여준다.

WFPB군에서는 week 8에 **TNF-α가 유의하게 감소(P<.05)**했고 leptin은 week 4와 week 8 모두 감소(P<.001)했다.[11] CA15-3와 VEGF-C도 week 8에 baseline보다 유의하게 감소했다(P<.05). 기존 principal study에서는 체중과 cardiometabolic·hormonal marker, quality of life 개선도 보고됐다. 특히 insulin resistance가 개선됐다는 점은 혈당-인슐린-성장신호를 중시하는 이 책의 논리와 연결된다.[11]

다만 control group이 작아 between-group difference는 통계적으로 유의하지 않았다. 이것을 곧바로 "효과가 없다"고 쓰는 것도, 반대로 "전이가 치료됐다"고 쓰는 것도 과도하다. **실제 환자에서 식이 중재 후 염증·종양·혈관 관련 biomarker와 대사환경이 같은 방향으로 개선된 신호가 관찰됐고, 더 큰 임상시험이 필요하다**고 쓰는 것이 가장 정보량이 많다.

18. 왜 '비유의'만 보고 효과를 버리면 안 되는가

임상시험의 p-value는 효과의 존재 여부를 자동으로 판결하는 장치가 아니다. 표본수가 작거나 대조군이 매우 작으면 표준오차가 커지고 신뢰구간이 넓어진다. 환자군의 병기, 치료선, 암종, 순응

도, baseline metabolic state가 크게 다르면 실제 반응자 집단이 존재해도 전체 평균에서는 희석될 수 있다.

예를 들어 stage IV 환자 20명과 control 10명인 WFPB 연구에서 within-group TNF-α, leptin, CA15-3, VEGF-C가 일관된 방향으로 움직였는데도 between-group significance가 없었다는 사실은 **"효과가 0"이라는 뜻과 동일하지 않다.** 반대로 within-group p-value가 있다고 해서 대조군보다 확실히 우수하다고 단정할 수도 없다.[11] 따라서 효과크기, 방향, baseline-adjusted difference, confidence interval, adherence, dropout, 실제 임상 endpoint를 함께 봐야 한다.

메타분석도 같은 원칙으로 읽는다. 암종, 병기, 열량, ketogenic ratio, 치료기간이 서로 다른 연구를 한 평균으로 묶으면 임상적으로 중요한 subgroup effect가 희석될 수 있다. 본서는 메타분석을 연구지형을 보는 데 사용하지만, 가능하면 그 안의 **원 사람 임상시험과 원 개체실험**으로 내려가 무엇이 실제로 개선됐는지를 확인한다.[14,15]

> **우측 근거평가 | 본서의 우선순위**
> ① 사람 중재에서 실제 개선된 임상·대사지표 → ② 개체 동물에서 종양·전이·생존·대사 개선 → ③ 사람 관찰자료 → ④ 세포배양·분자기전. 메타분석과 리뷰는 이 모든 연구를 찾고 비교하는 지도 역할을 하지만, 서로 다른 설계를 섞었다는 이유만으로 원자료보다 자동 우위에 놓지 않는다.

19. 식물성 식이의 항전이 가능성은 단일 phytochemical보다 '전체 대사환경'으로 보아야 한다

식물성 식품에는 sulforaphane, flavonoid, organosulfur compound, polyphenol 등 EMT, MMP, NF-κB, PI3K-AKT, apoptosis와 연결되는 물질이 많다. 그러나 이러한 연구의 상당수는 높은 농도의 세포배양 실험이거나 동물모델이므로, 각각을 사람이 음식을 먹었을 때의 효과로 그대로 바꾸어 쓰면 안 된다.[6,14]

이 책에서 더 중요하게 보는 것은 **whole-food dietary pattern이 실제 사람의 혈당·insulin resistance·leptin·TNF-α·VEGF-C·체중·장내미생물 환경을 어떻게 바꾸는가**다.[11,14] 식품 속 성분은 서로 함께 섭취되고, 섬유소는 장내미생물에 의해 대사되며, 에너지밀도와 식후혈당, 지방산 공급, 담즙산 대사가 동시에 달라진다. 따라서 단일 성분의 IC50보다 전체 식사에서 생기는 systemic effect가 임상적으로 더 중요할 수 있다.

식물성 식이와 케톤식을 경쟁시키는 것도 이 책의 목적이 아니다. 식물성 식이는 fiber·phytochemical·microbiome·inflammation 측면의 장점을 제공하고, ketogenic physiology는 glucose-insulin availability와 substrate utilization을 크게 바꿀 수 있다. **식물성 케톤식은 두 축을 동시에 설계하려는 접근**이며, 그 독립효과와 결합효과를 임상적으로 검증하는 것이 앞으로의 과제다.

20. ketone body는 암종에 따라 양면성을 보일 수 있다

β-OHB는 연료이면서 signaling metabolite다. HDAC inhibition, receptor signaling, redox regulation, lysine β-hydroxybutyrylation 등 여러 작용이 알려져 있다.[16] 따라서 같은 농도의 β-OHB라도 세포의 ketolytic enzyme, mitochondrial state, driver mutation, 주변 nutrient에 따라 결과가 달라질 수 있다.

HCC에서는 Cui 등의 연구가 반대 방향의 ketogenesis biology를 보여줬다.[12] HMGCL이 낮은 HCC 환자는 microvascular invasion, 큰 종양, 나쁜 분화, 낮은 OS, 높은 recurrence와 연관됐다. HMGCL overexpression은 동물 HCC model에서 성장과 전이를 억제했고, β-OHB와 연관된 H3K9 acetylation-DPP4-ferroptosis susceptibility가 기전으로 제시됐다.[12]

반면 TNBC 연구에서는 HMGCS2-ketogenesis-βOHB-CAST K43 β-hydroxybutyrylation-FAK phosphorylation-EMT 축이 전이를 촉진하는 방향으로 나타났다.[13] 이 두 결과는 모순처럼 보이지만, 암종과 ketogenesis 위치, downstream target이 다르다는 뜻일 수 있다. 그러므로 nutritional ketosis의 효과를 평가할 때는 **혈당이 실제로 내려갔는가, 종양이 ketone을 연료로 쓸 수 있는가, endogenous ketogenesis가 어떤 signaling을 만드는가**를 함께 측정해야 한다.

그림 10-2. 대사환경이 침윤 신호와 만나는 지점

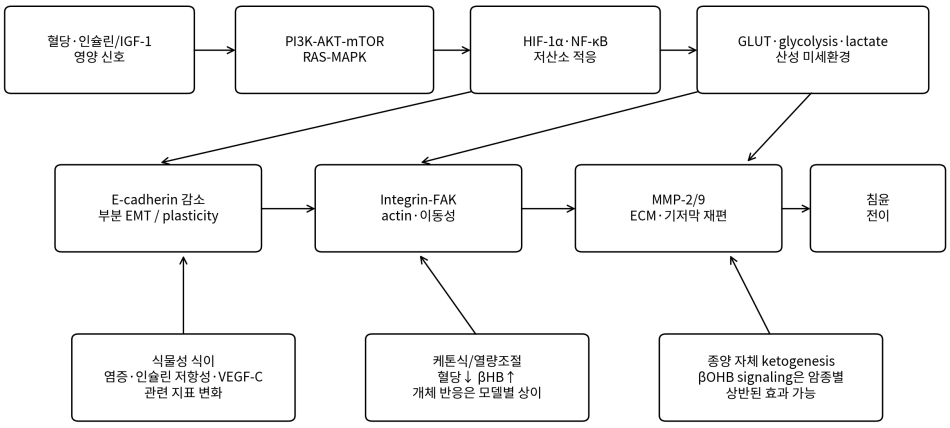


그림 10-2. 혈당·인슐린/IGF-1, HIF, glycolysis/lactate와 EMT-integrin/FAK-MMP 축이 연결되는 개념도. 식물성 식이와 ketogenic physiology가 여러 지점에 영향을 줄 수 있지만, 종양 자체 ketogenesis는 암종에 따라 반대방향 신호를 만들 수 있다. 본서 재구성.

21. 표 10-4 — 식이·케톤 관련 직접근거를 어떻게 읽을 것인가

연구	수준	실제 관찰된 개선/변화	이 장에서의 해석
Woolf 2015 GL261 glioma[7]	개체 마우스	혈당↓, βHB↑, HIF-1α·CA9·NF-κB↓, microvasculature·VEGFR2·MMP-2·vimentin↓, edema↓	침윤·혈관·저산소 회로가 생체에서 함께 변화
Nakamura 2018 Colon-26[8]	개체 마우스	tumor weight↓, IL-6↓, body/muscle weight 보존, ketone과 tumor weight 음의 상관	적게 먹어서가 아닌 systemic metabolic/inflammatory effect 가능성
Poff 2013 systemic metastatic model[23]	개체 마우스	혈당↓, tumor growth 지연, KD 단독 평균생존 +56.7%	전이성 개체모델에서 생존 endpoint 개선
Rosito 2025 GL261[24]	개체 마우스	제한형 KD tumor volume↓, median survival 24→29일, glucose-tumor volume r=.952	혈당과 종양성장의 강한 생체 연관, unrestricted 조건과 차이 중요
KETOCOMP 2020[9]	사람 중재	ketosis 형성, fat mass 감소, muscle 대체로 보존, QoL 안정/증가 경향	실행가능성·체성분 근거, 전이 endpoint 아님
Khodabakhshi 2020[10]	사람 무작위시험	lactate↓, ALP↓, 6주 QoL·활동 개선	사람에서 metabolic improvement 확인, 전이·OS 직접 증명 아님
Rieth 2025 WFPB[11]	사람 무작위 식이중재	TNF-α↓, leptin↓, CA15-3↓, VEGF-C↓, 높은 순응도	metastatic breast cancer에서 임상적으로 의미 있는 biomarker 신호, 큰 시험 필요
Cui 2023 HCC[12]	환자조직+개체+기전	low HMGCL이 vascular invasion·재발·나쁜 생존과 연관; HMGCL overexpression은 mouse growth/metastasis 억제	ketogenesis가 암종에 따라 항전이 방향일 수 있음
Jiang 2024 TNBC[13]	환자조직+개체+기전	endogenous ketogenesis/βOHB-CAST-FAK-EMT가 metastasis 촉진	식이 ketosis와 종양 내부 ketogenesis를 구분해야 함

표 10-4에서 가장 중요한 점은 "긍정 논문만 모으는 것"이 아니다. **어떤 조건에서 효과가 났고 어떤 조건에서 효과가 사라졌는지**를 찾는 것이다. 제한형 KD와 unrestricted KD가 다른 결과를 보이거나, HCC와 TNBC에서 β-OHB 관련 신호가 반대로 나타나는 차이는 실패가 아니라 맞춤형 대사치료 설계에 필요한 정보다.

22. 식물성 케톤식의 침윤·전이 가설은 어떻게 임상시험으로 검증해야 하는가

식물성 케톤식의 핵심 가설은 “탄수화물을 낮추면 암이 굶는다” 한 문장으로 끝나지 않는다. 첫째, 식후와 공복혈당 및 insulin/IGF-1 signaling을 낮춰 성장신호와 glucose flux를 줄이는 축이 있다. 둘째, βHB와 fatty-acid oxidation을 이용할 수 있는 정상조직의 대사대안을 유지하면서 종양의 metabolic inflexibility를 이용하려는 축이 있다. 셋째, whole-food plant component가 fiber, microbiome, adipokine, inflammation, phytochemical signaling을 통해 미세환경을 바꾸는 축이 있다.[3-5,11]

이를 제대로 검증하려면 식단 이름만 기록해서는 부족하다. continuous 또는 반복 fasting glucose, insulin, βHB, GKI, lactate, body composition, CRP/cytokine, lipid profile, microbiome, tumor metabolic imaging을 함께 측정하고, tumor tissue에서는 HIF-1α, GLUT, MCT, ketolytic enzyme, MMP, FAK, EMT marker를 확인할 필요가 있다. 임상 endpoint는 RECIST response만이 아니라 CTC, recurrence, PFS, treatment tolerance와 QoL을 장기추적해야 한다.

특히 환자군을 지나치게 넓게 섞지 않아야 한다. glucose-dependent phenotype, diabetes/insulin resistance, obesity, cachexia, tumor ketolytic capacity가 다른 환자를 한 평균으로 묶으면 반응이 희석된다. 대사적 responder를 사전에 정의하고, 순응도와 실제 ketosis 달성 여부를 확인하는 설계가 필요하다. 이런 연구가 쌓여야 “어떤 환자에게 식물성 케톤식이 특히 유리한가”라는 임상적으로 중요한 질문에 답할 수 있다.

23. 암환자에서 무조건적인 열량제한은 위험할 수 있다

혈당을 낮추는 것이 중요하다고 해서 모든 암환자에게 강한 열량제한이나 단식을 적용할 수 있는 것은 아니다. 이미 체중과 근육량이 감소한 환자, cachexia가 진행 중인 환자, 치료 부작용으로 섭취가 어려운 환자는 영양부족이 치료지속과 생존에 불리할 수 있다.[8,9,15]

그래서 Nakamura 연구의 의미가 더 크다. 종양무게와 IL-6가 낮아지면서도 muscle과 carcass weight가 보존됐다는 결과는 **대사개입의 목표가 단순 체중감소가 아니라 종양에 불리하고 숙주에는 견딜 수 있는 환경을 만드는 것**이어야 함을 보여준다.[8] 사람에서도 체중만이 아니라 skeletal muscle mass와 기능, albumin, appetite, treatment tolerance를 함께 봐야 한다.

식물성 케톤식도 영양적으로 잘 설계돼야 한다. 충분한 protein과 energy, 필수지방산, vitamin·mineral, fiber와 수분을 확보하면서 혈당과 insulin load를 조절해야 한다. 표준 항암치료를 중단하고 식이만으로 진행성 암을 치료하려는 방식은 현재의 임상근거를 넘어선다.

24. 침윤·전이 연구에서 세포배양 결과를 어디까지 믿을 것인가

세포배양은 분자기전을 밝히는 데 매우 강력하다. 특정 gene knockdown이 migration을 줄이는지, β-OHB가 어떤 lysine residue를 변형하는지, FAK phosphorylation이 증가하는지 같은 질문은 배양계에서 정밀하게 답할 수 있다. 그러나 배양접시에는 사람의 간, 혈류, 호르몬, 면역계, 혈소판, microbiome, 조직 ECM과 약물동태가 없다.[5,6]

또한 배양실험에서 사용하는 물질농도가 사람 혈중이나 종양조직에서 도달할 수 없는 수준인 경우가 흔하다. 따라서 자연물질이나 phytochemical이 50~200 μM에서 migration을 억제했다면, 그 농도가 식사 후 plasma 또는 tissue에서 가능한지 확인해야 한다. 그렇지 않으면 "분자기전 후보"로는 가치가 있지만 "사람에게 먹으면 전이가 줄어든다"는 근거가 되지 않는다.

본서는 세포실험을 배제하지 않는다. 오히려 사람 임상과 개체실험에서 나타난 변화가 **왜** 생겼는지를 설명할 때 적극 사용한다. 순서는 "세포에서 효과가 났으니 사람에게도 효과"가 아니라, **사람·개체에서 개선 관찰 → 조직·혈액 변화 확인 → 세포·분자실험으로 가능한 기전 해석**에 가깝게 가져간다.

---

25. 제10장의 결론 — 전이는 세포의 문제가 아니라 전신 시스템의 문제다

침윤과 전이는 암세포 하나의 이동능력만으로 결정되지 않는다. E-cadherin과 EMT, integrin-FAK, MMP와 ECM, HIF와 혈관, platelet와 CTC, 면역, 원격 장기 niche와 휴면이 연결돼 있다.[1,6,21,22] 여기에 glucose, insulin, lactate, mitochondrial dynamics와 ketone metabolism이 겹치면서 전이의 성공확률이 달라진다.[2-5]

식이와 대사개입 연구에서 가장 설득력 있는 자료는 실제 시스템에서 여러 지표가 함께 움직이는 경우다. GL261 glioma 마우스에서 혈당이 낮아지고 βHB가 올라가면서 HIF-1α, VEGFR2, MMP-2, vimentin, microvasculature가 감소한 결과, Colon-26 마우스에서 종양무게와 IL-6가 줄면서 근육량이 보존된 결과, systemic metastatic cancer 마우스에서 혈당과 종양성장 저하와 생존연장이 함께 나타난 결과는 이런 의미를 가진다.[7,8,23]

사람에서도 신호가 보인다. breast cancer 환자의 KD 임상에서 lactate와 ALP가 유의하게 낮아졌고, 다른 radiotherapy cohort에서는 ketosis를 유지하면서 fat mass를 줄이고 muscle을 비교적 보존할 수 있었다.[9,10] metastatic breast cancer의 WFPB intervention에서는 TNF-α, leptin, CA15-3, VEGF-C 등 여러 지표가 개선방향으로 움직였다.[11] 아직 이러한 변화가 전이율과 OS를 얼마나 바꾸는지는 더 큰 임상시험이 필요하지만, "아무 변화가 없다"는 것과는 분명히 다르다.

동시에 ketone biology의 양면성도 확인해야 한다. HCC에서는 HMGCL-βOHB 관련 축이 vascular invasion과 recurrence를 억제하는 방향으로 나타난 반면, TNBC에서는 endogenous ketogenesis가 CAST-FAK-EMT를 통해 전이를 촉진하는 기전이 보고됐다.[12,13]

이 차이는 식물성 케톤식을 포기해야 한다는 뜻이 아니라, **암종과 대사형을 구분하고 실제 혈당·ketone·종양대사를 측정하면서 적용해야 한다**는 뜻이다.

결국 침윤과 전이를 대사적으로 다루는 핵심 질문은 하나다. **암세포가 이동하고 살아남고 정착하는 데 필요한 전신 환경을 얼마나 불리하게 만들면서, 정상조직과 환자의 영양·면역·근육기능은 얼마나 잘 보존할 수 있는가.** 식물성 케톤식의 임상적 가치는 바로 이 질문을 사람에서 정밀하게 검증할 때 가장 명확해질 것이다.

제10장 핵심정리

1. 전이는 EMT 하나가 아니라 국소침윤 → 혈관진입 → 순환생존 → 원격장기 정착 → 휴면/재증식의 다단계 과정이다.[1,21,22]
2. 혈당·insulin/IGF-1, HIF, glycolysis·lactate, integrin-FAK, MMP와 mitochondrial dynamics는 침윤과 대사 사이의 주요 연결축이다.[1-7]
3. GL261, Colon-26, VM-M3 같은 개체 마우스 연구에서 KD 또는 ketogenic metabolic intervention은 종양성장·침윤관련 단백질·염증·생존을 개선한 결과가 있으며, 이러한 in vivo 개선은 세포배양보다 높은 생체적 의미를 가진다.[7,8,23,24]
4. 사람 breast cancer 연구에서도 KD 후 lactate·ALP·체성분·일부 QoL의 개선이, WFPB 식이 후 TNF-α·leptin·CA15-3·VEGF-C의 개선 신호가 관찰됐다.[9-11]
5. ketone body의 효과는 암종별로 다를 수 있다. HCC의 HMGCL-βOHB 축과 TNBC의 endogenous ketogenesis-CAST-FAK-EMT 축은 반대 방향 결과를 보여준다.[12,13]
6. 메타분석의 평균값만으로 효과 유무를 결정하지 않고, 사람 원 임상시험과 개체 원 실험에서 실제 무엇이 얼마나 개선됐는지를 우선 확인한다.
7. 세포배양 결과는 분자기전을 설명하는 데 사용하되, 사람의 전이 억제효과와 동일하게 표현하지 않는다.

참고문헌

1. Garcia, J. H., Jain, S., & Aghi, M. K. (2021). Metabolic drivers of invasion in glioblastoma. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 9, 683276. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.683276
2. Chen, W., Zhao, H., & Li, Y. (2023). Mitochondrial dynamics in health and disease: Mechanisms and potential targets. Signal Transduction and Targeted Therapy, 8(1), 333. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01547-9
3. Zhong, X., He, X., Wang, Y., Hu, Z., Huang, H., Zhao, S., Wei, P., & Li, D. (2022). Warburg effect in colorectal cancer: The emerging roles in tumor microenvironment and therapeutic implications. Journal of Hematology & Oncology, 15(1), 160. https://doi.org/10.1186/s13045-022-01358-5

4. Barba, I., Carrillo-Bosch, L., & Seoane, J. (2024). Targeting the Warburg effect in cancer: Where do we stand? International Journal of Molecular Sciences, 25(6), 3142. https://doi.org/10.3390/ijms25063142
5. You, M., Xie, Z., Zhang, N., Zhang, Y., Xiao, D., Liu, S., Zhuang, W., Li, L., & Tao, Y. (2023). Signaling pathways in cancer metabolism: Mechanisms and therapeutic targets. Signal Transduction and Targeted Therapy, 8(1), 196. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01442-3
6. Khan, I., Behera, A., Babu, K. R., Rehman, F., Rehan, F., Gupta, S. M., & Singh, S. (2025). Epithelial-mesenchymal dynamics in cancer: Role of signalling pathways, stromal interactions and natural therapies. ADMET & DMPK, 13(5), 2836. https://doi.org/10.5599/admet.2836
7. Woolf, E. C., Curley, K. L., Liu, Q., Turner, G. H., Charlton, J. A., Preul, M. C., & Scheck, A. C. (2015). The ketogenic diet alters the hypoxic response and affects expression of proteins associated with angiogenesis, invasive potential and vascular permeability in a mouse glioma model. PLoS ONE, 10(6), e0130357. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130357
8. Nakamura, K., Tonouchi, H., Sasayama, A., & Ashida, K. (2018). A ketogenic formula prevents tumor progression and cancer cachexia by attenuating systemic inflammation in Colon 26 tumor-bearing mice. Nutrients, 10(2), E206. https://doi.org/10.3390/nu10020206
9. Klement, R. J., Champ, C. E., Kämmerer, U., Koebrunner, P. S., Krage, K., Schäfer, G., Weigel, M., & Sweeney, R. A. (2020). Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: III-final results of the KETOCOMP study for breast cancer patients. Breast Cancer Research, 22(1), 94. https://doi.org/10.1186/s13058-020-01331-5
10. Khodabakhshi, A., Seyfried, T. N., Kalamian, M., Beheshti, M., & Davoodi, S. H. (2020). Does a ketogenic diet have beneficial effects on quality of life, physical activity or biomarkers in patients with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. Nutrition Journal, 19(1), 87. https://doi.org/10.1186/s12937-020-00596-y
11. Rieth, K. K. S., Campbell, E., Peppone, L. J., Netherby-Winslow, C., Culakova, E., McGuire, J., Sun, H., & Campbell, T. (2025). Effect of a whole food plant-based dietary intervention on cancer progression and inflammatory markers. The Oncologist, 30(10), oyaf294. https://doi.org/10.1093/oncolo/oyaf294
12. Cui, X., Yun, X., Sun, M., Li, R., Lyu, X., Lao, Y., Qin, X., & Yu, W. (2023). HMGCL-induced β-hydroxybutyrate production attenuates hepatocellular carcinoma via DPP4-mediated ferroptosis susceptibility. Hepatology International, 17(2), 377-392. https://doi.org/10.1007/s12072-022-10459-9
13. Jiang, H., Zeng, Y., Yuan, X., Chen, L., Xu, X., Jiang, X., Li, Q., Li, G., & Yang, H. (2024). Ketogenesis promotes triple-negative breast cancer metastasis via

calpastatin β-hydroxybutyrylation. Lipids in Health and Disease, 23(1), 371. https://doi.org/10.1186/s12944-024-02364-x

14. Molina-Montes, E., Salamanca-Fernández, E., Garcia-Villanova, B., & Sánchez, M. J. (2020). The impact of plant-based dietary patterns on cancer-related outcomes: A rapid review and meta-analysis. Nutrients, 12(7), E2010. https://doi.org/10.3390/nu12072010
15. Lv, M., Zhu, X., Wang, H., Wang, F., & Guan, W. (2014). Roles of caloric restriction, ketogenic diet and intermittent fasting during initiation, progression and metastasis of cancer in animal models: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE, 9(12), e115147. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115147
16. Han, Y. M., Ramprasath, T., & Zou, M. H. (2020). β-hydroxybutyrate and its metabolic effects on age-associated pathology. Experimental & Molecular Medicine, 52(4), 548-555. https://doi.org/10.1038/s12276-020-0415-z
17. Zhang, H. B., Yan, Y., Pang, J. P., Kong, M. T., & Zhu, Q. K. (2026). Research progress on the molecular mechanism of metformin regulating AMPK signaling pathway in inhibiting liver cancer. OncoTargets and Therapy, 19, 572872. https://doi.org/10.2147/OTT.S572872
18. Kanwal, R., Jawed, B., Zakir, S. K., Gaudio, F., Martinotti, R., Botteghi, M., Martinotti, S., & Toniato, E. (2026). The anti-metastatic role of aspirin in cancer: A systematic review. International Journal of Molecular Sciences, 27(3), 1288. https://doi.org/10.3390/ijms27031288
19. Duraj, T., Kalamian, M., Zuccoli, G., Maroon, J. C., D'Agostino, D. P., Scheck, A. C., Poff, A., Winter, S. F., Hu, J., Klement, R. J., Hickson, A., Lee, D. C., Cooper, I., Kofler, B., Schwartz, K. A., Phillips, M. C. L., Champ, C. E., Zupec-Kania, B., Tan-Shalaby, J., et al. (2024). Clinical research framework proposal for ketogenic metabolic therapy in glioblastoma. BMC Medicine, 22(1), 578. https://doi.org/10.1186/s12916-024-03775-4
20. Tahreem, A., Rakha, A., Rabail, R., Nazir, A., Socol, C. T., Maerescu, C. M., & Aadil, R. M. (2022). Fad diets: Facts and fiction. Frontiers in Nutrition, 9, 960922. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.960922
21. Gerstberger, S., Jiang, Q., & Ganesh, K. (2023). Metastasis. Cell, 186(8), 1564-1579. https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.003
22. Wang, Y., Jia, J., Wang, F., Fang, Y., Yang, Y., Zhou, Q., Yuan, W., Gu, X., Hu, J., & Yang, S. (2024). Pre-metastatic niche: Formation, characteristics and therapeutic implication. Signal Transduction and Targeted Therapy, 9, 236. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01937-7
23. Poff, A. M., Ari, C., Seyfried, T. N., & D'Agostino, D. P. (2013). The ketogenic diet and hyperbaric oxygen therapy prolong survival in mice with systemic metastatic cancer. PLoS ONE, 8(6), e65522. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065522

24. Rosito, M., Maqbool, J., Reccagni, A., Mangano, M., D'Andrea, T., Rinaldi, A., Peruzzi, G., Silvestri, B., Rosa, A., Trettel, F., D'Alessandro, G., Catalano, M., Fucile, S., & Limatola, C. (2025). Ketogenic diet induces an inflammatory reactive astrocytes phenotype reducing glioma growth. Cellular and Molecular Life Sciences, 82(1), 73. https://doi.org/10.1007/s00018-025-05600-4

제11장 정상세포와 암세포의 에너지대사

— 암세포는 왜 많은 포도당을 쓰며, 왜 어떤 암은 다른 연료로 도망가는가

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH011
> **편집 기준:** B5 176×250 mm / 본문 약 70% + 우측 용어·경로 박스 약 30%
> **근거 범위:** `ch011_정상세포와_암세포의_에너지대사_evidence_v02.md` 의 60편을 기본 근거로 하고, 본 장의 핵심 개체실험과 사람 식이중재는 원 논문의 정량자료를 추가 확인했다.
> **근거평가 원칙:** 사람 중재시험과 생체 개체실험의 실제 변화량을 우선해서 읽는다. 세포배양은 기전 확인용으로 명시하며 사람의 치료효과로 확대하지 않는다. 메타분석과 문헌고찰은 연구지도를 찾는 자료로 활용하지만 자동적으로 가장 높은 근거로 취급하지 않는다. 암의 대사는 이질적이므로 "모든 암은 같은 연료를 쓴다"는 전제를 피한다.

암세포가 정상세포와 다른 가장 근본적인 특징 가운데 하나는 **에너지를 만드는 방식과 영양소를 사용하는 방식이 재편되어 있다는 것**이다. 그러나 이 차이를 "정상세포는 미토콘드리아로 에너지를 만들고 암세포는 설탕을 발효한다"는 한 문장으로 끝내면 현대 암대사를 제대로 설명할 수 없다. 많은 암은 포도당과 lactate에 강하게 의존하면서도 동시에 미토콘드리아 산화적 인산화(OXPHOS), glutamine, fatty acid oxidation(FAO)을 적극 이용한다.[1-5]

핵심은 **대사 효율 하나가 아니라 대사가소성(metabolic plasticity)**이다. 암세포는 빠른 증식에 필요한 ATP뿐 아니라 DNA와 RNA, 단백질, 세포막을 만들 탄소와 질소, NADPH 같은 환원력, 산화스트레스를 견딜 redox capacity까지 확보해야 한다. 그러므로 암세포의 에너지대사는 "연료를 태우는 발전소"라기보다 **증식에 필요한 물질과 에너지를 동시에 조달하는 생산공장**에 가깝다.[1-4]

이 장에서는 먼저 정상세포의 에너지대사를 기준선으로 세운다. 그 다음 Warburg effect와 높은 glucose flux가 암세포에 어떤 이점을 주는지, mitochondria와 glutamine·지방산·ketone이 왜 다시 중요해지는지 살핀다. 마지막에는 ketogenic diet와 whole-food plant-based diet가 사람과 동물에서 실제로 어떤 대사지표와 종양지표를 변화시켰는지 정량자료로 비교한다.

> **우측 핵심개념 | Metabolic reprogramming**
> 대사 재편성은 암세포가 기존 대사경로의 사용량과 연결방식을 바꾸어 ATP, 생합성 원료, redox balance를 확보하는 현상이다. 이는 단순한 "미토콘드리아 고장"과 같지 않다. 암종·유전형·미세환경에 따라 glycolysis, OXPHOS, glutaminolysis, FAO의 비중이 달라질 수 있다.

---

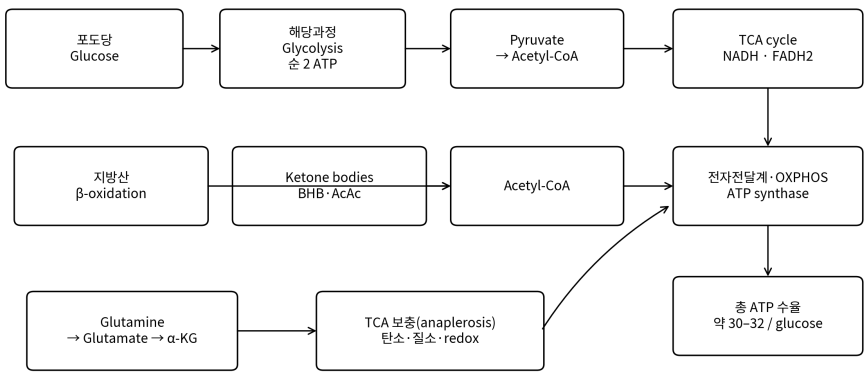
1. 정상세포에서 ATP는 어떻게 만들어지는가

포도당이 세포 안으로 들어오면 cytosol에서 **glycolysis**가 시작된다. 포도당 한 분자는 여러 효소 반응을 거쳐 두 분자의 pyruvate가 되고, 이 과정에서 순수하게 얻는 ATP는 2분자다. 산소와 정상적인 미토콘드리아 기능이 충분한 세포에서는 pyruvate가 mitochondrial matrix로 들어가 acetyl-CoA로 전환되고, TCA cycle을 거치면서 NADH와 $FADH_2$가 만들어진다.[1,2]

NADH와 $FADH_2$는 전자를 mitochondrial electron transport chain에 전달한다. Complex I, III, IV가 proton을 막사이공간으로 이동시켜 전기화학적 기울기를 만들고, Complex V인 ATP synthase가 이 proton motive force를 이용해 ADP와 무기인산으로 ATP를 합성한다. 산소는 이 전자 흐름의 최종 전자수용체다.[1]

포도당 한 분자가 완전히 산화될 때 얻는 ATP는 세포의 shuttle과 계산조건에 따라 달라지지만 보통 약 **30–32 ATP**로 설명된다. 따라서 ATP 효율만 보면 mitochondrial oxidation이 glycolysis의 순 2 ATP보다 훨씬 유리하다. 그러나 세포가 빠르게 분열할 때는 "한 분자당 효율"만큼이나 **단위시간당 대사흐름과 중간대사산물의 확보**가 중요하다.[1-4]

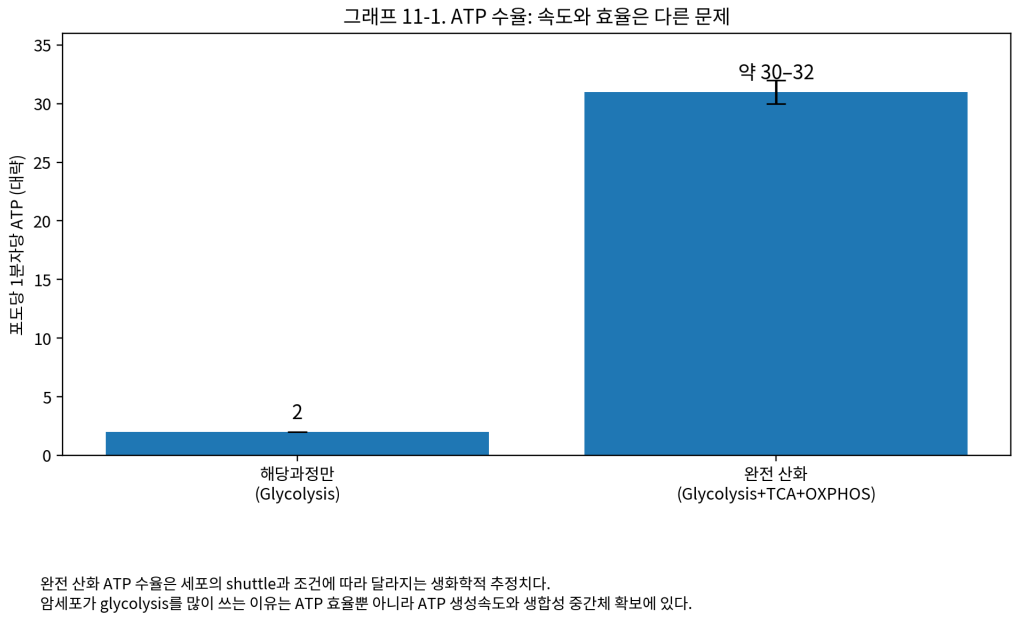
그림 11-1. 정상세포의 연료 선택과 ATP 생산 경로



정상세포도 조직과 상황에 따라 연료 선택이 달라진다. 금식·운동·저탄수 상태에서는 지방산과 케톤 이용이 증가한다.

그림 11-1. 정상세포의 연료 선택과 ATP 생산 경로

그림 11-1. 포도당은 glycolysis와 TCA/OXPHOS를 통해 ATP를 만들고, 지방산과 ketone body는 acetyl-CoA로, glutamine은 α-ketoglutarate 등으로 TCA cycle에 연결될 수 있다. 본서 재구성.



그래프 11-1. ATP 수율: 속도와 효율은 다른 문제

그래프 11-1. 포도당 1분자당 glycolysis의 순 ATP와 완전 산화의 대략적 ATP 수율을 비교했다. 완전 산화 30–32 ATP는 생화학적 추정범위이며 실제 세포의 에너지 흐름을 그대로 뜻하지 않는다.

2. 정상세포도 포도당만 쓰는 것은 아니다

사람의 정상세포는 조직과 생리상태에 따라 연료를 바꾼다. 골격근은 식후에는 glucose를 적극 이용하지만 공복과 운동에서는 fatty acid oxidation의 비중이 커진다. 심장은 지방산, lactate, glucose, ketone body를 상황에 따라 이용한다. 뇌는 평상시 glucose 의존도가 높지만 금식이나 nutritional ketosis가 지속되면 β-hydroxybutyrate(BHB)와 acetoacetate의 이용이 증가한다.[2,9,10]

Ketone body의 산화에는 대체로 BHB를 acetoacetate로 바꾸는 BDH1, succinyl-CoA를 이용해 acetoacetate를 활성화하는 OXCT1/SCOT, 그리고 acetoacetyl-CoA를 두 개의 acetyl-CoA로 만드는 thiolase 계열이 필요하다. 간은 ketone을 생산하지만 SCOT 활성이 부족하기 때문에 자신이 만든 ketone을 주된 연료로 다시 쓰지 않는다. 반면 심장·근육·뇌를 포함한 여러 extrahepatic tissue는 ketone을 mitochondrial fuel로 사용할 수 있다.[9,10]

이 정상세포의 연료전환 능력은 암의 대사치료를 이해하는 중요한 출발점이다. glucose availability가 낮아질 때 정상조직이 fatty acid와 ketone으로 일부 연료를 전환할 수 있다면 에너지 스트레스를 완충할 가능성이 있다. 하지만 모든 암세포가 ketone을 못 쓰는 것은 아니며, 어

떤 종양은 FAO와 OXPHOS를 유지하거나 강화해 다른 연료를 이용할 수 있다. 이 차이가 이후 식이반응을 갈라놓는다.[1,8]

> **우측 용어 | Ketolysis**
> ketolysis는 간에서 만들어진 BHB·acetoacetate를 extrahepatic cell이 mitochondrial acetyl-CoA로 전환해 에너지로 사용하는 과정이다. 정상세포의 ketolytic capacity와 종양세포의 ketolytic capacity가 같다고 가정해서는 안 된다.

3. Warburg effect — 산소가 있어도 lactate를 많이 만드는 이유

Otto Warburg가 관찰한 중요한 현상은 산소가 있는데도 많은 암조직이 glucose를 빠르게 흡수하고 lactate를 많이 만든다는 것이었다. 이를 **aerobic glycolysis**, 또는 Warburg effect라고 부른다. 초기에는 이것을 미토콘드리아 호흡의 고장으로만 해석했지만, 현재는 oncogene·tumor suppressor·hypoxia signaling·영양환경이 함께 만드는 능동적인 대사 재편으로 이해하는 것이 더 정확하다.[1,4]

암세포는 GLUT1/GLUT3 같은 glucose transporter를 늘리고, hexokinase 2(HK2), phosphofructokinase, PKM2, LDH-A, monocarboxylate transporter(MCT) 같은 대사축을 변화시킨다. PI3K-AKT-mTOR은 glucose uptake와 anabolic metabolism을 강화하고, HIF-1α는 GLUT와 glycolytic enzyme·LDH 발현을 증가시킨다. MYC는 glycolysis뿐 아니라 glutamine transport와 glutaminase를 포함한 여러 대사유전자를 조절한다.[2-5]

높은 glycolytic flux의 장점은 ATP 수율이 높아서가 아니다. 첫째, flux가 충분히 빠르면 낮은 효율을 속도로 보완할 수 있다. 둘째, glucose-6-phosphate를 pentose phosphate pathway로 보내 ribose와 NADPH를 만들 수 있다. 셋째, glycolytic intermediates를 amino acid와 lipid 합성으로 전환할 수 있다. 넷째, pyruvate를 lactate로 전환하면서 NAD^+를 재생해 glycolysis를 계속 돌릴 수 있다.[2-4]

4. Lactate는 노폐물이 아니라 대사신호이자 미세환경 구성원이다

과거 lactate는 산소가 부족할 때 생기는 폐기물처럼 취급되었다. 그러나 종양에서는 lactate가 연료와 signaling molecule, redox shuttle의 역할까지 할 수 있다. glycolytic tumor cell이 내보낸 lactate를 비교적 oxidative한 다른 종양세포가 다시 흡수해 TCA cycle에 넣는 metabolic symbiosis도 가능하다.[2-5]

또한 lactate와 proton의 배출은 종양 주변을 산성화한다. 낮은 pH는 ECM remodeling, protease activity, angiogenesis, 면역세포 기능에 영향을 주며 침윤과 치료저항성에 유리한 환경을 만들 수 있다. 따라서 혈중 또는 종양 내 lactate의 변화는 단순한 “피로물질 감소”가 아니라 glycolytic flux와 종양미세환경을 이해하는 지표가 될 수 있다.[3-5]

사람 유방암 환자를 무작위배정한 12주 KD 임상시험에서는 chemotherapy와 병행한 KD군의 serum lactate가 **10.7±3**으로 대조군의 **13.3±4**보다 낮았고(P=0.02), ALP도 **149±71 대 240±164**로 낮았다(P=0.007).[14] 이 숫자는 사람에서 metabolic biomarker가 실제로 달라졌음을 보여준다. 그러나 이 시험이 종양크기나 생존의 개선을 직접 입증한 것은 아니므로 "lactate 감소=암치유"로 연결해서는 안 된다.

5. 암세포의 미토콘드리아는 정말 고장 나 있는가

"암세포는 미토콘드리아를 사용하지 못한다"는 표현은 일부 암의 특징을 지나치게 일반화한다. 여러 암에서 mitochondrial DNA, TCA enzyme, respiratory complex의 이상이 발견되는 것은 사실이지만, 동시에 많은 종양이 기능적인 OXPHOS를 유지한다. 일부 암줄기세포, 치료저항성 세포, 전이세포는 오히려 mitochondrial respiration 의존성이 높아질 수 있다.[1,5,15]

Mitochondria는 ATP만 만드는 기관이 아니다. acetyl-CoA, citrate, aspartate, one-carbon metabolism, heme, Fe-S cluster, ROS signaling, apoptosis를 조절한다. 따라서 proliferating cancer cell은 glycolysis가 높으면서도 mitochondria를 생합성·redox·신호조절에 적극 활용할 수 있다.[1]

이 때문에 PET에서 FDG uptake가 높다는 사실과 mitochondrial respiration이 존재한다는 사실은 서로 모순이 아니다. 하나의 종양 안에서도 hypoxic region은 glycolytic할 수 있고 혈관에 가까운 세포는 lactate나 fatty acid를 이용해 OXPHOS를 수행할 수 있다. 실제 치료에서는 평균적인 "암세포"보다 **해당 환자의 종양이 어느 연료에 얼마나 의존하는가**가 더 중요하다.[1,5,8]

그림 11-2. 암세포의 에너지대사 재편성과 대사가소성

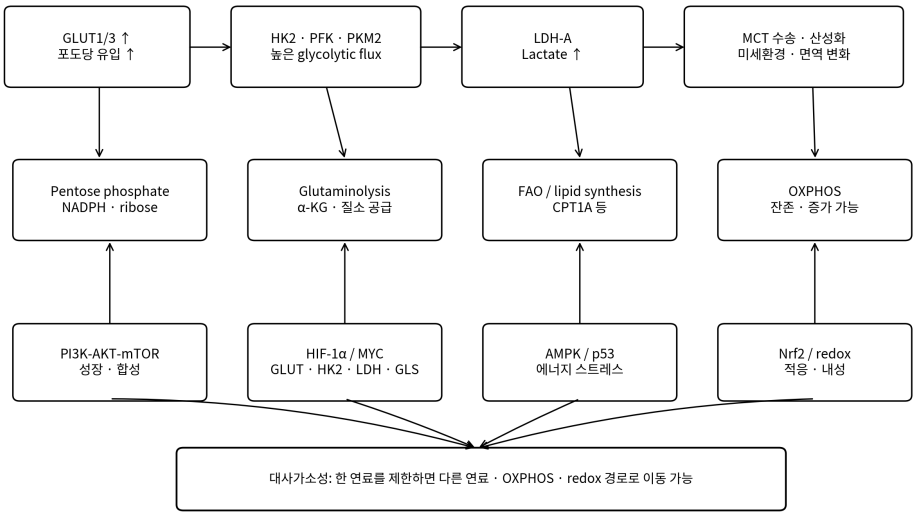


그림 11-2. 암세포의 에너지대사 재편성과 대사가소성

그림 11-2. 암세포는 높은 glycolysis와 lactate production을 보이면서도 glutamine, FAO, OXPHOS를 병행할 수 있다. oncogenic signaling과 energy-stress signaling이 이 연료선택을 계속 바꾼다. 본서 재구성.

6. Glutamine은 두 번째 탄소원이면서 질소 공급원이다

빠르게 분열하는 암세포에서 glutamine은 단순한 amino acid가 아니다. glutamine은 glutaminase에 의해 glutamate로, 다시 α-ketoglutarate로 전환되어 TCA cycle을 보충하는 **anaplerosis**에 사용될 수 있다. 동시에 nucleotide와 amino acid 합성에 필요한 nitrogen을 공급하고 glutathione 합성을 통해 redox balance에도 기여한다.[2,3,5]

MYC가 높은 암에서는 glutamine transporter와 glutaminase가 증가해 glutamine addiction이 나타나는 경우가 있다. glucose와 glutamine은 서로 대체되지 않는 역할도 갖는다. glucose는 glycolysis와 PPP를 통해 ATP·NADPH·ribose를 공급하고, glutamine은 TCA carbon과 nitrogen, glutathione을 제공한다. 그래서 glucose만 제한했을 때 glutamine metabolism이 보상적으로 증가할 수 있다.[2,5,16]

이 점은 ketogenic metabolic therapy를 설명할 때 중요하다. “혈당을 낮추면 암의 연료가 사라진다”는 단일연료 모델보다 **glucose flux를 낮추면서 glutamine과 다른 보상연료를 함께 고려하는 모델**이 현실적이다. 다만 glutamine은 장과 면역계 등 정상조직에도 중요하므로 환자에게 무분별한 glutamine 제한을 권할 근거는 없다.[16]

7. 지방산 산화 — 암세포가 포도당 제한에서 살아남는 탈출로가 될 수 있다

지방산이 mitochondria로 들어가 β-oxidation을 하려면 long-chain fatty acyl-CoA가 carnitine shuttle을 거쳐야 한다. CPT1A는 outer mitochondrial membrane에서 이 단계의 중요한 관문이다. FAO가 진행되면 acetyl-CoA, NADH, $FADH_2$가 만들어져 TCA/OXPHOS와 ATP 생산을 지원한다.[1,8]

Nandi 등은 2024년 ErbB2/HER2-driven breast cancer 개체모델에서 CPT1A를 제거했을 때 종양발생과 성장, metastasis가 지연되는 것을 관찰했다.[8] 그러나 종양은 그대로 굶어 죽지 않았다. CPT1A-deficient cell은 glucose dependency를 높이고 Nrf2-driven oxidative-stress response와 GLUT1 관련 대사를 증가시키면서 결국 다시 성장할 수 있었다. **한 연료경로를 막았더니 다른 연료경로로 이동한 것**이다.[8]

더 흥미로운 결과는 ketogenic diet를 결합했을 때였다. CPT1A가 결핍된 종양에서는 KD가 glucose availability를 낮추는 방향과 FAO blockade가 겹치면서 종양성장이 더 크게 흔들리고 apoptosis와 survival이 개선되며 lung metastasis가 감소했다.[8] 반면 연구의 wild-type metabolic context에서는 고지방 KD가 종양에 이용 가능한 지방연료를 늘려 불리하게 작용할

수 있는 조건도 나타났다. 즉 **KD 효과는 종양의 지방산 이용능력을 모른 채 일률적으로 예측할 수 없다.**

> **우측 핵심 | 대사가소성의 임상적 의미**
> 암세포가 glucose, glutamine, fatty acid 중 하나의 사용이 차단됐을 때 다른 연료로 이동할 수 있다면 단일 대사표적의 효과는 제한될 수 있다. 반대로 특정 종양이 한 경로에 크게 의존한다면 그 대사취약성이 치료의 기회가 될 수 있다.

---

8. Ketone body는 정상세포의 연료이면서 신호분자다

BHB와 acetoacetate는 지방산 β-oxidation이 증가하는 fasting, prolonged exercise, carbohydrate restriction에서 간이 만들어 혈액으로 내보내는 연료다. insulin이 낮아지면 adipose tissue lipolysis가 증가하고 간으로 유입된 fatty acid가 acetyl-CoA와 ketone으로 전환된다. 혈당은 완전히 사라지지 않고 hepatic gluconeogenesis로 필요한 수준이 유지된다.[9,10]

Ketone은 ATP substrate일 뿐 아니라 signaling molecule로도 작용할 수 있다. BHB는 HCAR2/GPR109A, histone deacetylase, NLRP3 inflammasome, redox signaling과 연결된 연구가 있으며, ketolysis에 동반되는 mild oxidative signal이 Nrf2, sirtuin, AMPK 같은 적응반응을 자극할 수 있다는 모델도 제시되어 있다.[9,10,18]

사람에서 실제 nutritional ketosis가 면역세포 대사를 바꿀 수 있다는 자료도 있다. Hirschberger 등의 healthy volunteer intervention에서 약 3주간 very-low-carbohydrate diet 후 blood ketone은 **약 1.0–1.5 mM** 범위가 되었고 fasting glucose는 정상범위를 유지했다.[9] $CD4^+$, $CD8^+$, Treg의 기능과 memory formation이 강화되고 mitochondrial oxidative metabolism, respiratory reserve, cellular energy supply가 증가했다. 이는 **사람에서 ketone 상태가 T-cell immunometabolism을 변화시킬 수 있다는 근거**지만 암환자의 종양반응이나 생존을 입증한 시험은 아니다.

---

9. “암세포는 ketone을 못 쓴다”는 문장을 어떻게 고쳐야 하는가

일부 brain tumor와 glycolysis-dominant tumor는 정상조직보다 ketolytic enzyme expression과 mitochondrial flexibility가 낮아 glucose 제한에 취약할 수 있다. 이런 종양에서 정상세포가 ketone으로 연료를 전환하는 동안 종양세포가 충분히 적응하지 못한다면 therapeutic window가 생길 수 있다.[11,16,17]

그러나 이것을 모든 암에 적용하면 오류가 생긴다. 어떤 암은 ketone oxidation machinery를 유지하고 fatty acid oxidation을 적극 활용한다. 또 종양 자체의 endogenous ketogenesis에서 만들어진 BHB가 signaling과 epigenetic modification에 관여하는 경우도 있다. 식이로 유도한

nutritional ketosis와 종양세포 내부 ketogenesis는 생리학적으로 연결될 수 있지만 동일한 현상은 아니다.[8,18]

따라서 본서에서는 "ketone이 암의 연료가 될 수 없다"가 아니라 **"암종과 대사표현형에 따라 ketone·fatty acid 이용능력이 다르며, glucose 의존성이 높은 종양에서 제한 효과가 더 클 가능성이 있다"**고 서술한다. 이 표현이 실험결과와 더 잘 맞고, 식물성 케톤식을 개인화된 대사개입으로 발전시키는 데도 더 유용하다.

10. 췌장암 개체실험 — 종양 감소와 cachexia 개선이 동시에 나타난 사례

Shukla 등은 S2-013 pancreatic cancer cell을 athymic nude mouse의 pancreas에 orthotopic implantation한 뒤, 1주 후부터 control chow와 ad libitum ketogenic diet로 나누어 3주간 관찰했다.[6] 이 연구의 중요한 점은 배양세포의 ATP 변화에서 끝나지 않고 **종양을 가진 생체 개체**에서 tumor growth와 cachexia를 함께 측정했다는 것이다.

KD mouse에서는 tumor weight와 tumor volume이 감소했고, Ki-67 staining은 낮아졌으며 cleaved caspase-3는 증가했다. 혈당은 낮고 BHB는 높았다. NMR 측정에서 plasma BHB는 **0.47–3.13 mM**, tumor tissue BHB는 **0.85–7.84 mM** 범위였고 종양조직의 BHB가 혈장보다 약 2배 높게 관찰됐다.[6]

Cachexia 결과는 특히 눈에 띈다. KD군의 **muscle weight가 control보다 45% 높고 carcass weight는 20% 높았다.** 종양을 억제하면서 숙주 근육과 체중소실이 덜했다는 의미다. 이는 "암환자는 체중이 빠질 수 있으므로 어떤 carbohydrate restriction도 위험하다"는 단순 논리와 달리, 식이 구성과 종양부하·에너지섭취에 따라 cachexia outcome이 다를 수 있음을 보여준다. 다만 nude mouse pancreatic xenograft 결과이므로 사람 환자에게 같은 정도의 효과가 난다고 단정할 수는 없다.[6]

이 연구의 cell-culture part에서는 ketone treatment가 glucose uptake, lactate release, glutamine uptake, ATP content를 dose-dependent하게 낮추고 apoptosis를 증가시켰다.[6] 이 부분은 기전을 뒷받침하지만, 사람의 혈중 농도와 배양조건 차이가 있기 때문에 **세포배양의 효과크기를 사람의 치료효과로 환산하지 않는다.** 이 장에서는 생체 개체에서 확인된 tumor/cachexia 결과를 더 높은 비중으로 해석한다.

11. GL261 glioma 개체실험 — glucose, BHB, hypoxia program이 함께 움직였다

Woolf 등의 immunocompetent syngeneic GL261-Luc2 mouse glioma 연구에서는 KD를 먹인 동물에서 blood BHB가 증가하고 glucose가 낮아졌다.[7] 동시에 tumor tissue에서 hypoxia

marker CA9와 HIF-1α가 낮아지고 NF-κB activation이 감소했다. tumor microvasculature, VEGFR2, MMP-2, vimentin도 감소했다.[7]

또 peritumoral edema가 standard diet군보다 약 **2배 낮았다.** 같은 시점의 bioluminescent tumor signal에는 통계적으로 유의한 차이가 없었기 때문에 연구진은 edema 감소가 단순히 tumor size가 작았기 때문만은 아니라고 분석했다.[7] 이처럼 개체실험에서는 glucose와 ketone 뿐 아니라 혈관, hypoxia, invasion marker, edema가 동시에 변하는 시스템 수준의 반응을 볼 수 있다.

제10장에서 살핀 2025년 GL261 연구에서는 제한형 KD에서 tumor volume과 survival, Ki-67이 개선되고 day 14 blood glucose와 tumor volume이 매우 강하게 동행했다. 제11장에서는 이 결과를 "glucose가 모든 암을 결정한다"는 단정이 아니라, **특정 glucose-sensitive tumor model에서 systemic glucose environment가 tumor growth와 강하게 연결될 수 있다는 증거**로 읽는다.

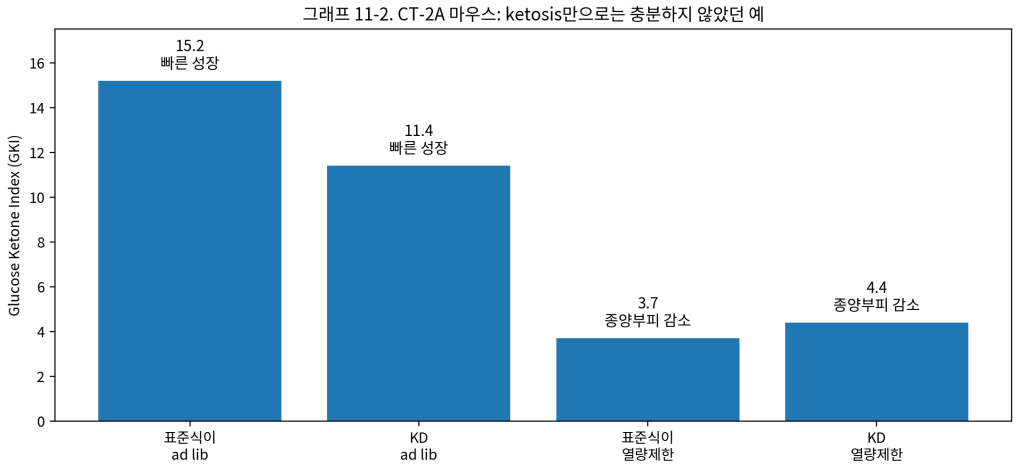
---

12. GKI는 왜 glucose와 ketone을 함께 보려는가

혈당만 보면 nutritional ketosis의 정도를 알기 어렵고, BHB만 보면 glucose availability를 알기 어렵다. 이 문제를 단순한 비율로 묶으려는 지표가 **Glucose Ketone Index(GKI)**다. 일반적으로 glucose를 mmol/L로 환산해 BHB mmol/L로 나눈다.[11]

Meidenbauer 등은 기존 brain tumor human/mouse data에 이 계산을 적용했다. CT-2A syngeneic mouse에서 13일 후 standard unrestricted diet의 GKI는 **15.2**, unrestricted KD는 **11.4**였고 두 군에서는 빠른 tumor growth가 나타났다. 반면 calorie-restricted standard diet의 GKI는 **3.7**, calorie-restricted KD는 **4.4**였으며 tumor volume이 유의하게 감소했다.[11]

이 결과는 두 가지를 말한다. 첫째, glucose와 ketone을 함께 보면 대사상태를 더 입체적으로 표현할 수 있다. 둘째, **ketosis가 생겼다는 사실만으로 tumor control이 보장되지 않는다.** 해당 CT-2A model에서는 energy/glucose restriction이 함께 작동한 조건에서 효과가 컸다. GKI는 흥미로운 monitoring concept이지만 아직 모든 암에 적용되는 임상치료 목표로 확립된 수치는 아니다.



Meidenbauer 등(2015)이 기존 CT-2A 마우스 자료에서 계산한 값. 13일째 restricted groups에서 종양부피가 유의하게 감소했다.
GKI는 임상적으로 확립된 치료목표가 아니라 glucose와 ketone을 함께 보는 연구용 지표로 해석한다.

그래프 11-2. CT-2A 마우스의 GKI와 종양반응

그래프 11-2. Meidenbauer 등[11]이 기존 CT-2A mouse data에서 계산한 GKI를 본서에서 재구성했다. unrestricted KD만으로는 빠른 성장이 지속됐고 calorie-restricted groups에서는 tumor volume이 감소했다. 전임상 결과이며 임상적 cutoff로 사용해서는 안 된다.

13. 사람 recurrent GBM에서 KD 단독효과는 제한적이었다 — ERGO trial

식이개입을 적극적으로 소개하려면 긍정 자료뿐 아니라 실제 임상에서 기대만큼 효과가 크지 않았던 연구도 정확히 봐야 한다. ERGO pilot trial은 recurrent glioblastoma 환자 **20명**에게 plant oil을 포함한 low-carbohydrate ketogenic diet를 적용했다.[12] 3명(15%)은 tolerability 문제로 중단했고, serious diet-attributed adverse event는 없었다. 평가 가능한 13명 중 12명(92%)은 최소 한 번 urinary ketosis를 달성했다.[12]

6주 후 **1명은 minor response, 2명은 stable disease**였다. 전체 median PFS는 **5주(range 3–13)**, enrollment 후 median survival은 **32주**였다.[12] 연구진 스스로도 KD single-agent의 clinical activity가 제한적이라고 해석했다. 즉 사람에게 ketosis를 만드는 것이 가능하다는 것과 recurrent GBM을 단독으로 억제한다는 것은 별개의 문제였다.

동시에 이 결과가 "대사개입은 무효"라는 뜻도 아니다. 표본은 작았고 recurrent disease라는 매우 어려운 환자군이었으며, ad libitum diet로 glucose lowering이 충분하지 않았을 가능성이 있다. mouse arm에서는 KD alone의 효과가 제한적이었지만 bevacizumab과 결합할 때

survival improvement가 나타났다. 따라서 이 연구는 **대사상태의 강도와 표준치료와의 병용, 환자선별이 중요하다**는 방향을 제시한다.[12]

14. 사람 유방암 RCT — KD가 실제로 바꾼 것은 무엇인가

Khodabakhshi 등의 randomized trial은 locally advanced 또는 metastatic breast cancer 환자 80명을 KD와 control로 배정하고 12주 동안 chemotherapy와 함께 관찰했다.[14] 12주 시점의 global QoL과 physical activity에는 유의한 between-group 차이가 없었지만 6주에는 KD군이 더 높았다. 중요한 것은 이 시험에서 metabolic biomarker가 실제로 측정됐다는 점이다.[14]

종료 시 serum lactate는 KD군 **10.7±3**, control **13.3±4(P=0.02)**였고 ALP는 **149±71 대 240±164(P=0.007)**였다. carbohydrate intake와 serum BHB는 `r=-0.77, P<0.001`의 강한 역상관을 보였다.[14] 이 결과는 carbohydrate restriction이 ketosis 형성과 연결되고, lactate와 일부 진행 관련 biomarker를 변화시킬 수 있음을 사람에서 보여준다.

그러나 종양반응률, metastasis incidence, PFS 또는 OS가 이 수치로 직접 입증된 것은 아니다. 따라서 본서에서는 "KD가 유방암 전이를 치료했다"가 아니라 **"사람 암환자에서 glycolysis와 연관된 systemic biomarker를 유의하게 바꾸었다"**고 기록한다. 이 정밀한 표현이 오히려 임상적 가능성을 과장 없이 강하게 전달한다.

15. 식물성 전식품 식이도 glucose-insulin 환경을 실제로 바꾼다

식물성 식사의 항암 가능성은 phytochemical 하나의 cell-culture effect보다 **사람의 전신대사 변화**에서 먼저 읽을 필요가 있다. 2024년 metastatic breast cancer 환자를 대상으로 한 randomized controlled trial에서 stable systemic therapy를 받고 있던 여성을 WFPB intervention 21명과 usual-care control 11명으로 2:1 배정했다.[13]

8주 후 intervention group의 평균 체중은 **6.6% 감소(P<0.01)**했다. fasting insulin은 **16.8→11.2 μIU/mL(P<0.01)**로 감소했고 insulin resistance도 유의하게 개선됐다. total cholesterol은 **193.6→159 mg/dL**, LDL cholesterol은 **104.6→82.2 mg/dL**로 낮아졌다(각 P<0.01).[13]

이 연구는 stage IV/metastatic disease라는 점에서 의미가 크다. 이미 systemic treatment를 받고 있는 환자에서도 ad libitum whole-food plant-based diet가 체중과 insulin-related metabolic environment를 상당히 변화시킬 수 있음을 보여준다. 다만 8주의 작은 연구이므로 이 결과만으로 tumor regression이나 survival improvement를 증명했다고 쓰지는 않는다. **식물성 식이가 암환자의 glucose-insulin 대사를 실제로 바꿀 수 있다는 임상 중재근거**로 사용하는 것이 정확하다.[13]

16. 식물성 식이와 케톤식을 서로 반대로 볼 필요는 없다

일반적인 vegan 또는 WFPB diet는 carbohydrate intake가 높을 수 있고, 전통적인 KD는 animal fat 중심으로 설계되는 경우가 많다. 그래서 두 식이패턴이 서로 반대라고 생각하기 쉽다. 그러나 대사적으로 보면 두 접근은 서로 다른 축을 조절한다.

Whole-food plant-based pattern은 refined carbohydrate와 초가공식품을 줄이고 fiber와 intact plant food를 늘리면서 energy density, adiposity, insulin resistance, gut microbiome, inflammatory signaling을 개선할 수 있다.[13,19] Ketogenic approach는 digestible carbohydrate를 충분히 낮춰 insulin/glucagon environment, lipolysis, hepatic ketogenesis, circulating BHB를 바꾸고 정상조직의 fuel utilization을 지방산·ketone 쪽으로 이동시킨다.[9,10,18]

따라서 **식물성 식품의 질적 이점과 nutritional ketosis의 연료전환을 결합하는 식물성 케톤식**은 생리적으로 가능한 개념이다. 핵심은 단순한 "동물성 지방을 많이 먹는 KD"가 아니라 whole plant food, 충분한 protein과 micronutrient, 적절한 energy intake를 유지하면서 glucose-insulin load를 낮추고 ketosis를 형성하는 것이다. 암환자에서는 체중감소와 cachexia risk가 있기 때문에 개별 영양상태와 치료과정에 맞춰 조정해야 한다.

그림 11-3. 식물성 식이와 케톤 대사개입이 만나는 지점

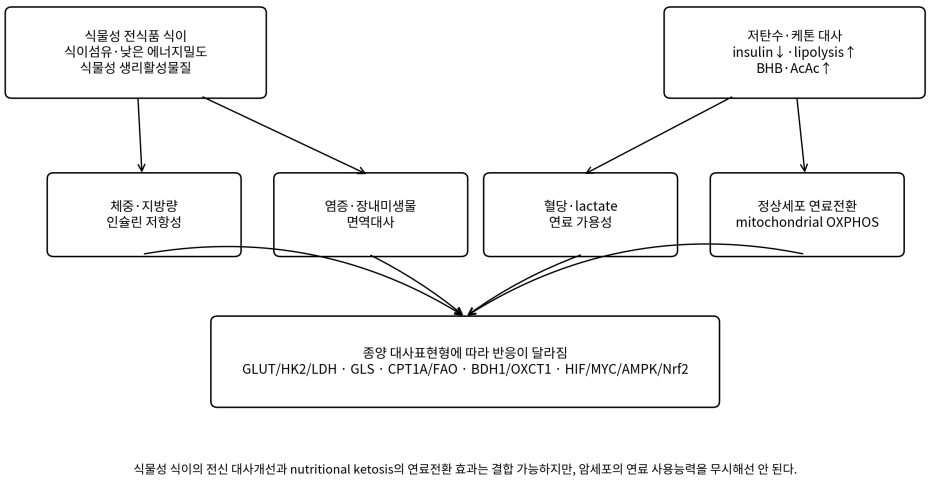


그림 11-3. 식물성 식이와 케톤 대사개입이 만나는 지점

그림 11-3. 식물성 전식품 식이와 nutritional ketosis는 서로 다른 경로로 systemic metabolic environment를 바꾼다. 최종 tumor response는 종양의 glucose·glutamine·FAO·ketolysis 능력과 치료상황에 따라 달라질 수 있다. 본서 재구성.

17. 정상세포와 암세포의 차이를 표로 보면 무엇이 보이는가

표 11-1. 정상세포와 암세포 에너지대사의 대표적 차이와 예외

항목	정상세포의 일반적 경향	암세포에서 흔한 변화	중요한 예외·해석
Glucose uptake	필요량에 맞춰 조절	GLUT1/3 증가, FDG uptake 증가가 흔함	모든 암의 glucose dependency가 동일하지 않음
Glycolysis	산소와 수요에 맞춰 조절	aerobic glycolysis와 lactate production 증가	일부 종양은 OXPHOS 비중이 큼
ATP 효율	TCA/OXPHOS로 높은 수율	glycolysis의 낮은 수율을 높은 flux로 보완	암은 ATP뿐 아니라 biomass가 필요함
Mitochondria	ATP·redox·biosynthesis 조절	기능·수·형태·substrate use가 재편	“모든 암의 mitochondria가 고장”은 부정확
Lactate	운동·조직간 shuttle에 활용	production/export 증가, acidic TME 형성	oxidative tumor cell이 lactate를 다시 연료로 쓸 수 있음
Glutamine	단백질·nitrogen·TCA 보충	일부 암에서 glutaminolysis 증가	정상 장·면역세포에도 중요해 무분별한 제한 불가
Fatty acid oxidation	공복·운동·심근 등에서 중요	일부 암에서 CPT1A/FAO dependency 증가	FAO 차단 시 glucose dependency가 증가할 수 있음
Ketone use	여러 extrahepatic tissue가 이용 가능	암종별 BDH1/OXCT1/mitochondrial capacity 차이	일부 암은 ketone/FA를 활용할 수 있음
Insulin/mTOR	영양상태에 따라 anabolic signaling	PI3K-AKT-mTOR 과활성화가 흔함	mutation-driven signaling은 insulin만 낮춰도 지속 가능
AMPK	low-energy state 감지	종양억제·생존적응 양면성	stage·genotype·stress context에 따라 방향이 달라짐
핵심 특징	metabolic flexibility로 항상성 유지	proliferation을 위한 metabolic reprogramming	암도 매우 높은 metabolic plasticity를 가질 수 있음

주: 이 표는 대표적인 경향을 비교한 것이며 암세포를 하나의 고정된 대사형으로 정의하지 않는다. [1-5,8]

18. 수치가 보여주는 사람·개체실험의 대사개입 효과

표 11-2. 본 장의 핵심 정량 연구 — 사람 중재와 생체 개체실험

연구·근거수준	대상·중재	핵심 수치	무엇이 개선됐나	어디까지 말할 수 있나
Shukla 2014, **마우스 in vivo**[6]	orthotopic pancreatic cancer, KD 3주	muscle weight **+45%**, carcass **+20%**; plasma BHB **0.47–3.13 mM**, tumor BHB **0.85–7.84 mM**	tumor weight/volume↓, Ki-67↓, apoptosis↑, cachexia 완화	강한 생체기전·효과; 사람효과 직접 증명 아님
Woolf 2015, **면역정상 GL261 mouse**[7]	KD vs standard diet	peritumoral edema 약 **2-fold 감소**; glucose↓, BHB↑	HIF-1α·CA9·NF-κB·VEGFR2·MMP-2·vimentin↓	종양미세환경의 시스템 효과; 사람 생존효과 아님
Nandi 2024, **HER2 mouse models**[8]	CPT1A/FAO ablation ± KD	방향성 효과가 genotype/metabolic context에 따라 달라짐	CPT1A loss+KD: growth↓, apoptosis↑, survival↑, lung metastasis↓	**대사가소성/반응자 선택**의 핵심 증거
Meidenbauer 2015, **CT-2A mouse 재계산**[11]	4개 diet condition	GKI **15.2, 11.4, 3.7, 4.4**	restricted groups에서 tumor volume↓	GKI는 연구용 monitoring concept; 임상 cutoff 아님
Rieger 2014 ERGO, **사람 pilot n=20**[12]	recurrent GBM, ad lib low-carb KD	1 minor response, 2 stable; median PFS **5주**, survival **32주**; discontinuation 15%	ketosis feasibility는 높았지만 KD 단독 종양 효과 제한	negative/neutral 임상 근거를 함께 반영해야 함
Khodabakhshi 2020, **사람 RCT n=80**[14]	locally advanced/metastatic breast cancer, KD+chemo	lactate **10.7±3 vs 13.3±4**, P=.02; ALP **149±71 vs 240±164**, P=.007; carb-BHB r=-.77	systemic metabolic biomarkers 개선	tumor regression/PFS를 직접 입증하지 않음
Campbell 2024, **사람 RCT n=32**[13]	metastatic breast cancer, WFPB 8주	weight **-6.6%**; fasting insulin **16.8→11.2**, P<.01; total-C **193.6→159**, LDL **104.6→82.2 mg/dL**	insulin-related cardiometabolic environment 개선	암진행 억제 자체의 직접 증거는 아님
Hirschberger 2021, **사람 중재(건강인)**[9]	very-low-carb diet 3주	BHB 약 **1.0–1.5 mM**, fasting glucose 정상 유지	T-cell mitochondrial metabolism·respiratory reserve↑	human immunometabolism 근거; 암치료 시험은 아님

주: 화살표는 원 연구가 보고한 방향을 요약한 것이다. 서로 다른 암종·모델의 수치를 한 효과크기로 합치지 않았다. 이 표의 목적은 메타분석 평균이 아니라 각 실험에서 실제 무엇이 얼마나 변했는지를 보여주는 데 있다.

19. 혈당을 낮추는 것과 암의 glucose flux를 낮추는 것은 같지 않다

혈액 glucose concentration은 중요하지만 tumor glucose metabolism의 전부는 아니다. 종양세포는 GLUT expression, 혈류, hexokinase trapping, glycogen, gluconeogenic substrate, lactate recycling, stromal nutrient transfer의 영향을 받는다. 따라서 fasting glucose가 조금 낮아졌다고 tumor glycolysis가 같은 비율로 줄었다고 가정할 수 없다.[2-5]

반대로 특정 tumor model에서는 blood glucose와 tumor growth가 매우 강하게 연결되기도 한다. 이런 경우 혈당은 단순한 lifestyle marker가 아니라 실제 tumor fuel environment의 중요한 부분일 수 있다. 이 책에서는 혈당과 insulin, BHB, lactate를 가능하면 **같은 시간축에서** 보고, tumor volume·FDG uptake·PFS 같은 endpoint와 연결해 해석할 것이다.

"혈당이 암을 60% 설명한다"와 같은 숫자는 특히 엄격하게 다룬다. 정확한 연구에서 `R²≈0.60`이 확인됐다면 해당 암종, animal/human model, 측정시점, endpoint를 함께 표시한다. R^2는 공변동의 설명력이지 인과율이 아니다. 최종 교정에서는 Z440 DB에 저장된 해당 원자료를 다시 연결해 별도 정량박스로 제시한다.

---

20. Insulin/IGF-1–PI3K–AKT–mTOR 축은 영양상태와 성장신호를 연결한다

Insulin과 IGF-1 receptor가 활성화되면 IRS–PI3K–PIP3–AKT를 거쳐 mTORC1, glucose transporter trafficking, protein synthesis, lipid synthesis, cell survival이 조절된다. 정상 조직에서는 식후 anabolic state를 만드는 생리적 신호지만, 암에서는 PIK3CA mutation, PTEN loss, receptor amplification 같은 변화로 이 축이 nutrient signal과 무관하게 과활성화될 수 있다.[2,3]

따라서 insulin을 낮추는 대사개입은 생리적으로 의미가 있지만 모든 tumor에서 PI3K-AKT-mTOR를 끌 수 있는 "off switch"는 아니다. 반대로 hyperinsulinemia가 있고 insulin receptor signaling에 민감한 종양에서는 systemic insulin reduction이 성장환경을 완화하는 한 요소가 될 수 있다. 이 차이를 환자별로 구분해야 한다.[2,3,13]

WFPB RCT에서 fasting insulin이 16.8에서 11.2 μIU/mL로 낮아진 결과는 이 관점에서 중요하다.[13] 이것은 tumor response를 직접 측정한 수치는 아니지만 stage IV breast cancer 환자의 systemic anabolic/metabolic environment가 식이중재로 실제 변할 수 있음을 보여준다. 이후 장에서는 insulin/IGF-1과 recurrence·prognosis를 직접 측정한 임상자료를 따로 연결한다.

---

21. AMPK는 '항암 스위치'가 아니라 에너지 센서다

AMPK는 AMP/ADP 대비 ATP가 낮아지는 energy stress를 감지하고 anabolic pathway를 억제하면서 catabolic pathway와 autophagy, fatty acid oxidation을 촉진한다. mTORC1을 억

제하는 측면 때문에 암억제적인 경로로 자주 설명되지만, 이미 형성된 종양에서는 AMPK activation이 stress survival을 돕는 경우도 있다.[2,3]

이 이중성은 metabolic therapy 전반의 특징이다. 정상세포에서는 energy stress adaptation이 보호적으로 작동할 수 있지만 tumor cell도 AMPK, autophagy, Nrf2를 이용해 저영양환경을 견딜 수 있다. 그렇기 때문에 "AMPK가 올라갔다=암이 억제됐다"는 단일 biomarker 해석은 충분하지 않다.

실제 임상에서는 metformin과 같은 metabolic drug의 결과가 암종과 patient subset에 따라 달랐다. 이는 대사표적이 실패했다기보다 **표적이 작동하는 환자를 구분하지 않은 평균효과가 제한적일 수 있음**을 보여준다. 향후 대사치료 연구는 glucose, insulin, mitochondrial capacity, genotype, tumor tracer uptake 같은 biomarker를 함께 사용해야 한다.

---

22. 식이효과를 평가할 때 "반응자"를 찾아야 한다

두 사람이 똑같이 carbohydrate를 줄여도 BHB response가 다르고, 같은 BHB concentration에서도 tumor metabolism은 다를 수 있다. 한 환자는 muscle mass가 유지되면서 insulin과 glucose가 개선될 수 있지만, 다른 환자는 appetite loss와 weight loss가 심해질 수 있다. 이런 차이를 평균값 하나로 지우면 임상적으로 중요한 responder pattern을 놓친다.

따라서 향후 plant-based ketogenic intervention에서는 최소한 fasting glucose, insulin, BHB, body weight, skeletal muscle, CRP/inflammatory markers, renal/liver function을 함께 추적해야 한다. 가능하다면 tumor FDG-PET, MRI volume, ctDNA, tumor marker, PFS와 같은 종양 endpoint도 연결해야 한다. "식단을 잘 지켰다"는 질문지보다 **실제로 어떤 대사상태가 형성됐는지**를 측정하는 것이 중요하다.

반응자 분석은 사전에 정의하는 것이 가장 좋다. 사후 subgroup은 흥미로운 신호를 찾는 데 유용하지만 우연한 차이를 효과처럼 보이게 할 수 있다. 그러나 heterogeneous cancer population에서 모든 환자를 하나의 평균으로 묶는 것 역시 실제 생물학을 가릴 수 있다. 두 위험을 동시에 관리하는 설계가 필요하다.

---

23. Cachexia가 있는 환자에게는 '혈당을 낮추기'보다 에너지 균형이 먼저다

암환자의 대사치료에서 가장 위험한 오류는 체중감소를 무조건 좋은 효과로 보는 것이다. 치료 전 비만과 insulin resistance가 있는 환자의 fat loss는 도움이 될 수 있지만, pancreatic·lung·GI cancer 등에서 이미 cachexia와 sarcopenia가 진행된 환자에게 추가적인 energy deficit는 치료내성과 삶의 질을 악화시킬 수 있다.

Shukla mouse model에서 KD가 tumor growth를 줄이면서 muscle weight와 carcass weight를 보존한 결과는 그래서 중요하다.[6] 해당 실험에서는 단순한 "열량 부족으로 tumor와

숙주가 같이 마른 것”이 아니라 cachectic phenotype이 완화되는 방향이 나타났다. 그러나 사람에서는 appetite, protein intake, treatment toxicity, gastrointestinal function이 훨씬 복잡하다.

따라서 식물성 케톤식의 임상 적용은 **ketosis를 만들되 malnutrition을 만들지 않는 것**이 핵심이다. 충분한 단백질과 필수지방산, mineral·vitamin, energy intake를 확보하면서 필요한 경우 dietitian과 oncology team의 모니터링을 받아야 한다. 본서에서 metabolic intervention은 표준 암치료의 대체가 아니라 생리환경을 조정하는 보조전략으로 다룬다.

---

24. 제11장의 결론 — 암대사는 고정된 약점이 아니라 움직이는 네트워크다

정상세포는 glucose, fatty acid, ketone, amino acid를 생리상태에 맞춰 전환하며 mitochondria를 중심으로 ATP와 redox balance를 유지한다. 암세포는 이 정상 회로를 버리는 것이 아니라 **증식과 생존에 맞게 다시 연결한다.** 높은 glucose uptake와 aerobic glycolysis는 많은 암에서 핵심 특징이지만, mitochondria와 glutamine, fatty acid oxidation도 여전히 중요하다.[1-5]

바로 이 점 때문에 대사치료에는 기회와 한계가 동시에 있다. glucose dependence가 높은 종양에서는 glucose-insulin environment와 glycolytic flux를 낮추는 것이 큰 압력이 될 수 있다. 하지만 FAO나 OXPHOS, glutaminolysis로 빠르게 이동하는 종양은 단일 연료제한을 견딜 수 있다. Nandi 연구에서 CPT1A blockade 후 glucose dependency가 커진 현상은 이 대사가소성을 생체 수준에서 잘 보여준다.[8]

사람 자료에서는 ketogenic diet가 lactate와 ALP 같은 대사지표를 변화시켰고[14], whole-food plant-based diet는 metastatic breast cancer 환자에서 weight와 fasting insulin을 유의하게 낮췄다.[13] 건강인 ketogenic intervention에서는 BHB 1.0–1.5 mM 수준에서 T-cell mitochondrial metabolism이 강화됐다.[9] 반면 recurrent GBM ERGO trial에서는 KD single-agent의 tumor control이 제한적이었다.[12] **긍정과 제한적 결과를 함께 볼 때, 식이대사치료의 다음 질문은 “효과가 있나 없나”가 아니라 “어떤 대사형의 암에서, 어떤 강도의 대사변화를 만들었을 때, 어떤 endpoint가 실제로 개선되는가”가 된다.**

식물성 케톤식의 과학적 가치도 여기에 있다. 식물성 전식품 식이가 insulin resistance, body composition, inflammatory environment를 개선하는 축과, nutritional ketosis가 glucose-insulin availability와 fuel selection을 바꾸는 축을 결합할 수 있다. 다음 장부터는 암세포가 포도당을 끌어들이고 분해하는 구체적인 경로를 더 깊이 들어가며, 이 대사취약성을 어떻게 측정하고 활용할 수 있는지 살펴본다.

참고문헌

1. Sainero-Alcolado, L., Liaño-Pons, J., Ruiz-Pérez, M. V., & Arsenian-Henriksson, M. (2022). Targeting mitochondrial metabolism for precision medicine in cancer. Cell Death & Differentiation, 29(7), 1304-1317. https://doi.org/10.1038/s41418-022-01022-y
2. Liu, H., Wang, S., Wang, J., Guo, X., Song, Y., Fu, K., Gao, Z., Liu, D., He, W., & Yang, L. L. (2025). Energy metabolism in health and diseases. Signal Transduction and Targeted Therapy, 10(1), 69. https://doi.org/10.1038/s41392-025-02141-x
3. You, M., Xie, Z., Zhang, N., Zhang, Y., Xiao, D., Liu, S., Zhuang, W., Li, L., & Tao, Y. (2023). Signaling pathways in cancer metabolism: mechanisms and therapeutic targets. Signal Transduction and Targeted Therapy, 8(1), 196. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01442-3
4. Kozal, K., Jóźwiak, P., & Krzesłak, A. (2021). Contemporary perspectives on the Warburg effect inhibition in cancer therapy. Cancer Control, 28, 10732748211041243. https://doi.org/10.1177/10732748211041243
5. Garcia, J. H., Jain, S., & Aghi, M. K. (2021). Metabolic drivers of invasion in glioblastoma. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 9, 683276. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.683276
6. Shukla, S. K., Gebregiworgis, T., Purohit, V., Chaika, N. V., Gunda, V., Radhakrishnan, P., Mehla, K., Pipinos, I. I., Powers, R., Yu, F., & Singh, P. K. (2014). Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia. Cancer & Metabolism, 2, 18. https://doi.org/10.1186/2049-3002-2-18
7. Woolf, E. C., Curley, K. L., Liu, Q., Turner, G. H., Charlton, J. A., Preul, M. C., & Scheck, A. C. (2015). The ketogenic diet alters the hypoxic response and affects expression of proteins associated with angiogenesis, invasive potential and vascular permeability in a mouse glioma model. PLoS ONE, 10(6), e0130357. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130357
8. Nandi, I., Ji, L., Smith, H. W., Avizonis, D., Papavasiliou, V., Lavoie, C., Pacis, A., Attalla, S., Sanguin-Gendreau, V., & Muller, W. J. (2024). Targeting fatty acid oxidation enhances response to HER2-targeted therapy. Nature Communications, 15, 6587. https://doi.org/10.1038/s41467-024-50998-3
9. Hirschberger, S., Strauß, G., Effinger, D., Marstaller, X., Ferstl, A., Müller, M. B., Wu, T., Hübner, M., Rahmel, T., Mascolo, H., Exner, N., Heß, J., Kreth, F. W., Unger, K., & Kreth, S. (2021). Very-low-carbohydrate diet enhances human T-cell immunity through immunometabolic reprogramming. EMBO Molecular Medicine, 13(8), e14323. https://doi.org/10.15252/emmm.202114323
10. Kolb, H., Kempf, K., Röhling, M., Lenzen-Schulte, M., Schloot, N. C., & Martin, S. (2021). Ketone bodies: from enemy to friend and guardian angel. BMC Medicine, 19(1), 313. https://doi.org/10.1186/s12916-021-02185-0

11. Meidenbauer, J. J., Mukherjee, P., & Seyfried, T. N. (2015). The glucose ketone index calculator: a simple tool to monitor therapeutic efficacy for metabolic management of brain cancer. Nutrition & Metabolism, 12, 12. https://doi.org/10.1186/s12986-015-0009-2
12. Rieger, J., Bähr, O., Maurer, G. D., Hattingen, E., Franz, K., Brucker, D., Walenta, S., Kämmerer, U., Coy, J. F., Weller, M., & Steinbach, J. P. (2014). ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. International Journal of Oncology, 44(6), 1843-1852. https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2382
13. Campbell, T. M., Campbell, E. K., Culakova, E., Blanchard, L. M., Wixom, N., Guido, J. J., Fetten, J., Huston, A., Shayne, M., Janelsins, M. C., Mustian, K. M., Moore, R. G., & Peppone, L. J. (2024). A whole-food, plant-based randomized controlled trial in metastatic breast cancer: weight, cardiometabolic, and hormonal outcomes. Breast Cancer Research and Treatment, 205(2), 257-266. https://doi.org/10.1007/s10549-024-07266-1
14. Khodabakhshi, A., Seyfried, T. N., Kalamian, M., Beheshti, M., & Davoodi, S. H. (2020). Does a ketogenic diet have beneficial effects on quality of life, physical activity or biomarkers in patients with breast cancer: a randomized controlled clinical trial. Nutrition Journal, 19(1), 87. https://doi.org/10.1186/s12937-020-00596-y
15. Chen, W., Zhao, H., & Li, Y. (2023). Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. Signal Transduction and Targeted Therapy, 8(1), 333. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01547-9
16. Duraj, T., Kalamian, M., Zuccoli, G., Maroon, J. C., D'Agostino, D. P., Scheck, A. C., et al. (2024). Clinical research framework proposal for ketogenic metabolic therapy in glioblastoma. BMC Medicine, 22(1), 578. https://doi.org/10.1186/s12916-024-03775-4
17. Maroon, J. C., Seyfried, T. N., Donohue, J. P., & Bost, J. (2015). The role of metabolic therapy in treating glioblastoma multiforme. Surgical Neurology International, 6, 61. https://doi.org/10.4103/2152-7806.155259
18. Murakami, M., & Tognini, P. (2022). Molecular mechanisms underlying the bioactive properties of a ketogenic diet. Nutrients, 14(4), 782. https://doi.org/10.3390/nu14040782
19. Medawar, E., Huhn, S., Villringer, A., & Witte, A. V. (2019). The effects of plant-based diets on the body and the brain: a systematic review. Translational Psychiatry, 9(1), 226. https://doi.org/10.1038/s41398-019-0552-0

제12장 워버그 효과

— 산소가 있는데도 암세포는 왜 포도당을 빠르게 젖산으로 바꾸는가

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH012
> **편집 기준:** B5 176×250 mm / 본문 약 70% + 우측 용어·경로 박스 약 30%
> **근거 범위:** `ch012_워버그_효과_evidence_v02.md` 의 60편을 기본 근거로 하고, 핵심 임상·개체 동물실험의 정량값은 원 논문의 보고값을 우선 확인했다.
> **근거평가 원칙:** 사람 중재와 생체 개체실험의 실제 변화량을 우선한다. 세포배양은 분자기전과 가설을 설명하는 수준으로 구분한다. 메타분석과 문헌고찰은 연구지도로 사용하되 자동적으로 결론의 최상위 근거로 두지 않는다. "유의하지 않다"와 "효과가 전혀 없다"를 구분하며, 암종·유전형·식이강도·순응도·병용치료에 따른 이질성을 함께 본다.

워버그 효과(Warburg effect)는 암대사를 설명할 때 가장 자주 등장하는 개념이다. 하지만 가장 자주 오해되는 개념이기도 하다. "암세포는 산소를 못 써서 발효한다"거나 "암세포의 미토콘드리아는 모두 망가져 있다"는 식의 설명은 오늘날의 근거를 충분히 반영하지 못한다. 많은 암세포는 **산소와 기능적인 미토콘드리아가 존재하는데도 포도당을 매우 빠르게 흡수하고 상당 부분을 lactate로 전환한다.** 이것이 aerobic glycolysis, 즉 워버그 효과의 핵심이다.[1-4]

이 현상은 에너지 효율만 놓고 보면 이상해 보인다. 포도당 한 분자를 lactate까지 분해하면 glycolysis에서 순수하게 얻는 ATP는 2분자에 불과한 반면, TCA cycle과 oxidative phosphorylation(OXPHOS)을 통한 완전 산화에서는 대략 30–32 ATP를 얻을 수 있다. 그런데 빠르게 증식하는 세포에게 중요한 것은 한 분자당 ATP 수율만이 아니다. **단위시간당 ATP 생산속도, nucleotide·amino acid·lipid를 만들 탄소골격, NADPH와 NAD^+의 재생, 산성 미세환경 형성**까지 함께 고려해야 한다.[1-5]

따라서 워버그 효과는 단순한 "비효율"이 아니라 증식세포가 생합성과 에너지 생산을 동시에 최적화하려는 대사전략으로 볼 수 있다. 동시에 이것은 모든 암에 동일한 강도로 존재하는 법칙도 아니다. 일부 종양은 OXPHOS와 fatty acid oxidation(FAO), glutamine metabolism을 강하게 유지하고, 어떤 종양은 glucose restriction에 적응해 다른 연료를 사용한다.[4,6,7] 이 장에서는 워버그 효과의 분자구조와 생리적 의미를 깊이 설명하고, 실제 동물과 사람 자료에서 glucose·ketone·종양성장이 어떻게 움직였는지를 정량적으로 살핀다.

> **우측 용어 | Warburg effect**
> 산소가 충분하고 미토콘드리아 기능이 남아 있는데도 glucose uptake와 glycolysis가 증가하고 pyruvate의 상당 부분이 lactate로 전환되는 대사표현형을 말한다. “anaerobic glycolysis”와 동일어가 아니며, 암세포가 OXPHOS를 전혀 쓰지 않는다는 뜻도 아니다.

1. 워버그가 본 것은 ‘산소가 있는데도 계속되는 발효’였다

Otto Warburg와 동료들은 종양조직이 정상조직에 비해 glucose를 많이 소비하고 lactate를 많이 만든다는 사실에 주목했다. 산소가 충분한 조건에서도 lactate production이 지속된다는 점이 핵심이었다. 정상 분화세포라면 산소가 있을 때 pyruvate를 mitochondria로 보내 효율적으로 산화하는 비중이 커지지만, 많은 암에서는 산소가 있어도 cytosolic glycolysis의 흐름이 매우 높게 유지된다.[1-3]

초기의 Warburg는 이러한 현상의 근본 원인을 mitochondrial respiration의 손상으로 보았다. 실제로 일부 암에는 mtDNA mutation, TCA enzyme 이상, respiratory complex 변화, mitochondrial morphology 이상이 존재한다. 그러나 현대 연구에서는 **기능적인 mitochondria를 유지하면서도 워버그형 glycolysis를 보이는 암이 매우 많다.** 따라서 오늘날에는 mitochondrial injury 하나가 아니라 oncogene, tumor suppressor loss, hypoxia signaling, nutrient sensing, microenvironment가 함께 만드는 능동적 metabolic reprogramming으로 이해하는 것이 더 정확하다.[4,6]

이 정의의 차이는 임상적으로 중요하다. “암은 미토콘드리아를 못 쓴다”는 전제에서 식이치료를 설계하면 OXPHOS나 FAO를 활용하는 종양에서 예상이 빗나갈 수 있다. 반대로 **어떤 종양이 glucose flux에 실제로 강하게 의존하는지**를 측정할 수 있다면 대사취약성을 선택적으로 이용할 가능성이 생긴다.[6-8]

그림 12-1. 워버그 효과: 산소가 있어도 포도당을 빠르게 젖산으로 보내는 흐름

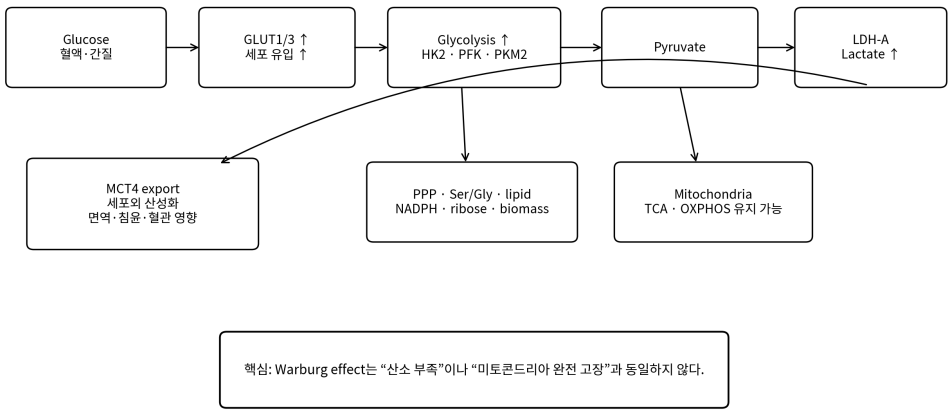


그림 12-1. 산소가 존재해도 높은 glucose uptake와 glycolytic flux, lactate export가 유지될 수 있다. 동시에 glucose carbon은 PPP와 생합성으로 분기되고 mitochondria도 기능할 수 있다. 본서 재구성.

2. ‘혐기성 해당’과 ‘호기성 해당’은 다르다

산소가 부족한 운동근이나 허혈조직에서도 lactate가 증가한다. 이 경우에는 oxygen limitation 때문에 electron transport chain으로 pyruvate-derived reducing equivalent를 충분히 처리하지 못하므로 glycolysis와 lactate production이 증가한다. 이것은 전형적인 anaerobic glycolysis다. 반면 워버그 효과는 **oxygen availability가 있음에도 glycolysis와 lactate production이 높은 상태**를 뜻한다.[1,3]

암조직에는 실제 저산소 영역도 존재하므로 두 현상이 한 종양 안에 동시에 나타날 수 있다. 혈관에서 멀리 떨어진 부위는 hypoxia 때문에 glycolysis가 올라가고, 혈관 가까운 부위에서는 산소가 있어도 oncogenic signaling 때문에 aerobic glycolysis가 유지될 수 있다. HIF-1α는 저산소에서 안정화되지만 PI3K-AKT-mTOR, ROS, succinate/fumarate 축 등의 변화로 산소가 충분한 상황에서도 관련 프로그램이 활성화될 수 있다.[2,5]

따라서 종양의 lactate가 높다고 해서 그 원인을 모두 산소 부족으로 해석할 수 없다. 반대로 FDG uptake가 높다고 해서 mitochondria가 전혀 작동하지 않는다고도 말할 수 없다. **glucose uptake, oxygen consumption, lactate production, mitochondrial respiration을 서로 다른 축으로 측정해야 한다.**

> **우측 핵심 | Aerobic ≠ anaerobic**
> 워버그 효과의 “aerobic”은 산소가 존재한다는 뜻이다. 종양 내부의 실제 hypoxia와 워버그 효과는 서로 겹칠 수 있지만 동일한 개념이 아니다.

3. ATP를 2개만 얻는데 왜 이 경로를 쓰는가

glycolysis만 보면 ATP 효율은 낮다. glucose 한 분자에서 두 개의 ATP가 순생성되며, pyruvate가 lactate로 환원될 때 추가 ATP는 생기지 않는다. 반면 pyruvate가 mitochondria에 들어가 TCA cycle과 OXPHOS를 거치면 훨씬 많은 ATP를 얻는다. 그래서 “암세포가 왜 이렇게 비효율적인 방법을 선택하는가”라는 질문이 생긴다.[1,4]

첫 번째 답은 **속도**다. glycolytic enzyme과 glucose transporter를 충분히 늘리면 한 분자당 수율이 낮더라도 단위시간당 ATP production을 빠르게 만들 수 있다. 혈관과 glucose 공급이 충분한 환경에서는 높은 substrate flux가 낮은 효율을 보완할 수 있다. 효율이 높은 발전소 한 기보다 작은 발전기를 매우 많이 돌리는 방식에 가깝다.[1,3]

두 번째 답은 **생합성**이다. 빠르게 분열하는 세포는 ATP만 필요하지 않다. DNA/RNA를 만들 ribose, membrane을 만들 lipid, protein을 만들 amino acid와 carbon skeleton이 필요하다. glycolysis를 높은 flux로 유지하면 glucose-6-phosphate, fructose-6-phosphate, 3-phosphoglycerate, pyruvate 같은 중간체를 여러 생합성 경로로 보낼 수 있다.[1-3]

세 번째 답은 **redox control**이다. glycolysis가 계속 돌기 위해서는 NAD^+가 필요하다. LDH-A가 pyruvate를 lactate로 환원하면서 NADH를 NAD^+로 되돌리면 glycolysis를 계속 유지할 수 있다. 즉 lactate production은 단순 폐기과정이 아니라 높은 glycolytic flux를 지속시키는 redox valve이기도 하다.[1,3]

4. Pentose phosphate pathway는 ‘당을 태우는 길’이 아니라 ‘세포를 만드는 길’이다

glucose-6-phosphate의 일부는 glycolysis를 떠나 pentose phosphate pathway(PPP)로 이동한다. PPP의 oxidative branch에서는 NADPH가 생성되고, non-oxidative branch에서는 ribose-5-phosphate와 glycolytic intermediate가 상호전환된다. NADPH는 fatty acid synthesis와 glutathione recycling에 필요하고, ribose는 nucleotide synthesis에 필요하다.[2,5]

이 때문에 glucose uptake가 높다는 것은 ATP production이 높다는 뜻만이 아니다. 높은 glucose flux는 세포가 산화스트레스를 견디고 DNA를 복제하며 membrane을 만들 수 있게 한다. 특히 proliferating tumor cell에서는 “에너지”와 “물질합성”이 하나의 대사네트워크로 묶여 있다.[2,5]

PPP가 과도하게 활성화되면 ROS를 중화할 NADPH를 공급해 항암치료의 oxidative stress에 대한 저항성을 높일 수도 있다. 반면 PPP를 너무 강하게 차단하면 정상 proliferating cell과 immune cell에도 영향을 줄 수 있으므로 치료표적으로서 선택성이 문제다. **암대사의 약점은 정상대사와 완전히 분리된 새로운 회로가 아니라 정상회로의 과도한 재배치에서 생기는 경우가 많다.**

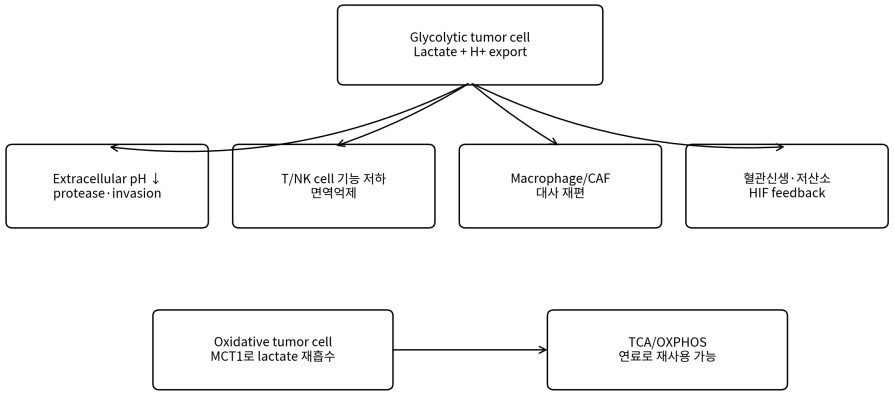
5. Lactate는 노폐물이 아니라 연료·신호·환경조절자다

과거 lactate는 glycolysis 뒤에 남는 폐기물처럼 설명됐다. 하지만 종양에서 lactate는 훨씬 적극적인 역할을 한다. glycolytic tumor cell이 lactate와 proton을 MCT4 등으로 배출하면 extracellular pH가 낮아지고, 다른 세포는 MCT1 등을 통해 lactate를 다시 흡수해 pyruvate와 TCA substrate로 사용할 수 있다.[1-3]

즉 한 종양 안에서도 **glycolytic cell과 oxidative cell 사이에 lactate shuttle**이 생길 수 있다. 저산소 부위의 세포가 lactate를 내보내고 산소가 상대적으로 풍부한 부위의 세포가 이를 연료로 이용하면, 종양 전체가 서로 다른 대사형을 협업시키는 셈이다. 이 대사공생은 한 가지 연료만 제한했을 때 종양이 버틸 수 있는 이유 가운데 하나다.[2,7]

lactate와 산성화는 면역에도 영향을 준다. 높은 lactate와 낮은 pH는 T-cell과 NK-cell 기능을 떨어뜨리고, macrophage와 stromal cell의 phenotype을 바꾸며, angiogenesis와 extracellular matrix remodeling에 영향을 줄 수 있다.[2,3] 따라서 lactate는 "암세포가 당을 많이 쓴 결과"인 동시에 **종양미세환경을 다시 암에 유리하게 만드는 원인**으로 작동할 수 있다.

그림 12-3. Lactate가 만드는 종양미세환경의 대사 네트워크



따라서 lactate는 단순 노폐물이 아니라 연료·redox·pH·면역을 연결하는 대사 매개체다. 다만 종양·세포형에 따라 역할은 달라진다.

그림 12-3. lactate export는 pH, 면역, stromal cell, angiogenesis와 연결되고 일부 oxidative tumor cell은 lactate를 다시 연료로 사용할 수 있다. 본서 재구성.

6. GLUT1과 GLUT3 — 워버그 효과의 첫 관문

세포가 glucose를 많이 쓰려면 먼저 membrane을 통과시켜야 한다. 많은 암에서 GLUT1 또는 GLUT3 expression이 증가하고, oncogenic PI3K-AKT signaling과 HIF-1α가 transporter expression과 membrane localization을 높일 수 있다.[2,3,5]

이 현상은 임상영상에서 이미 활용된다. 18F-fluorodeoxyglucose(FDG)는 glucose analog로 세포 안에 들어간 뒤 hexokinase에 의해 phosphorylation되지만 glycolysis를 끝까지 진행하지 못해 세포 내에 축적된다. FDG-PET에서 높은 uptake가 관찰되는 종양은 높은 glucose transport와 phosphorylation을 반영한다. 다만 inflammatory cell과 activated immune cell도 FDG를 많이 흡수하므로 FDG uptake가 곧 암세포의 순수한 glycolysis만을 의미하지는 않는다.[1,3]

또한 FDG-negative tumor가 metabolic inactivity를 뜻하는 것도 아니다. prostate cancer 일부, neuroendocrine tumor, 일부 low-grade tumor는 다른 substrate를 더 사용하거나 glucose uptake가 상대적으로 낮을 수 있다. 따라서 워버그 효과는 강력한 공통현상이지만 **암 진단과 치료에서 절대적인 단일 표지자는 아니다.**

> **우측 용어 | FDG-PET**
> FDG-PET은 glucose analog의 조직 섭취를 영상화한다. 높은 FDG uptake는 glucose transport/phosphorylation 증가를 시사하지만 염증세포도 FDG를 흡수하므로 종양 glycolysis의 완전한 대리표지는 아니다.

7. HK2 — 포도당을 세포 안에 붙잡는 효소

hexokinase는 glucose를 glucose-6-phosphate로 바꾸는 첫 phosphorylation step을 담당한다. 이 반응 이후 glucose는 쉽게 세포 밖으로 되돌아가기 어렵다. 여러 암에서 HK2가 증가하고 mitochondrial outer membrane의 VDAC와 결합해 glycolysis와 mitochondrial function, apoptosis resistance를 연결하는 경우가 보고됐다.[3]

HK2가 높으면 glucose uptake와 glycolytic commitment가 커질 뿐 아니라 anti-apoptotic phenotype과 연결될 수 있다. 일부 임상관찰에서는 높은 HK2 expression이 공격적인 lymphoma에서 치료저항성과 짧은 PFS/OS와 연관됐다.[3] 이것은 association이므로 HK2 자체가 생존차이를 전부 일으켰다고 단정할 수는 없지만, glycolytic phenotype이 임상행동과 연결될 수 있다는 근거다.

lonidamine처럼 mitochondria-bound HK와 glycolysis를 겨냥한 약물도 임상에서 연구됐지만 효과와 toxicity 문제가 있었다.[3] 이 사례는 metabolic target이 매력적이라고 해서 임상적으로 쉽게 성공하는 것은 아니라는 점을 보여준다. 정상조직도 glucose metabolism을 사용하고, 암세포는 우회연료를 사용할 수 있기 때문이다.

8. PFK와 PFKFB3 — 해당속도의 중심 조절점

phosphofructokinase-1(PFK1)은 fructose-6-phosphate를 fructose-1,6-bisphosphate로 전환하는 glycolysis의 중요한 committed step이다. PFK1은 ATP, AMP, citrate, fructose-2,6-bisphosphate 등에 의해 정교하게 조절된다. 세포의 에너지상태가 충분하면 ATP와 citrate가 PFK1을 억제해 불필요한 glycolytic flux를 낮추는 것이 정상적인 피드백이다.[2,5]

암에서는 PFKFB3가 fructose-2,6-bisphosphate를 높여 PFK1을 강하게 활성화할 수 있다. 성장신호와 hypoxia가 이 축을 밀어 올리면 높은 ATP 상태에서도 glycolysis가 계속될 수 있다. 즉 정상세포의 "에너지가 충분하면 속도를 줄인다"는 제어가 종양에서는 완화될 수 있다.[2,5]

PFKFB3 inhibitor와 PFK-targeting strategy는 전임상에서 연구되어 왔지만, 혈관내피세포와 immune cell도 glycolysis를 사용한다. 따라서 종양을 억제하면서 정상 면역과 혈관기능을 보존하는 dose window가 중요하다. in vitro IC50가 낮다고 해서 같은 농도를 사람 종양에 안전하게 도달시킬 수 있다는 뜻은 아니다.

9. PKM2 — ATP 생산보다 탄소배분을 조절하는 지점

pyruvate kinase는 phosphoenolpyruvate(PEP)를 pyruvate로 전환하면서 ATP를 만든다. proliferating cell에서는 PKM2 isoform이 많이 연구되어 왔다. PKM2의 중요한 특징은 효소활성이 고정돼 있지 않고 oligomeric state, phosphorylation, allosteric ligand에 따라 달라질 수 있다는 점이다.[1,3]

PKM2 activity가 지나치게 높으면 glycolytic carbon이 빠르게 pyruvate로 흘러가 생합성 중간체를 빼낼 여지가 줄어든다. 반대로 상대적으로 낮은 PKM2 activity는 upstream intermediate가 축적되어 PPP, serine/glycine synthesis, lipid precursor 경로로 분기할 시간을 준다. 그래서 proliferating cancer cell에서 PKM2는 단순히 "ATP를 만드는 효소"보다 **탄소 흐름을 증식에 맞게 조절하는 valve**로 이해할 수 있다.[1,3]

PKM2를 억제하거나 반대로 특정 conformation으로 고정하는 약물이 모두 연구되는 이유도 여기에 있다. 단순히 효소를 낮추면 좋은지 높이면 좋은지가 아니라, 어떤 방향이 해당 종양의 carbon allocation을 깨뜨리는지를 봐야 한다. 이 복잡성이 metabolic drug 개발의 난점이다.

10. LDH-A와 MCT — pyruvate를 lactate로 보내고 밖으로 내보내는 축

LDH-A는 pyruvate를 lactate로 환원하면서 NADH를 NAD^+로 산화한다. 높은 glycolysis가 지속되려면 NAD^+ regeneration이 필수이므로 LDH-A는 워버그 흐름의 말단 효소이자 속도유지 장치다.[1,3]

lactate가 세포 안에 쌓이면 산성화와 redox imbalance가 생길 수 있기 때문에 MCT1/MCT4 같은 monocarboxylate transporter가 lactate와 proton을 이동시킨다. HIF-1α는 LDHA와 MCT4를 포함한 glycolytic/hypoxic program을 강화할 수 있다.[2,3]

LDH-A나 MCT를 차단하면 일부 전임상 모델에서 tumor growth가 억제되고 immune checkpoint blockade 효과가 좋아지는 결과가 있다.[2] 그러나 이러한 결과의 상당수는 mouse 또는 cell system이다. 사람에서 같은 임상효과가 재현되는지는 별도의 시험이 필요하며, 운동근·적혈구·면역세포의 lactate handling에 미칠 영향도 고려해야 한다.

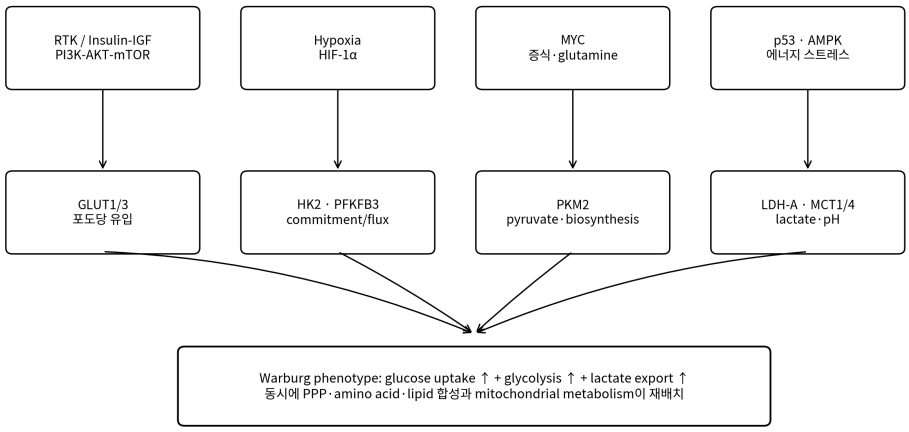
11. PI3K-AKT-mTOR, HIF-1α, MYC가 하나의 대사표현형으로 수렴한다

워버그 효과는 특정 효소 하나의 이상으로 생기는 경우보다 여러 성장신호가 glycolysis 쪽으로 수렴하는 경우가 많다. receptor tyrosine kinase와 insulin/IGF signaling은 PI3K-AKT-mTOR를 통해 glucose transport, protein synthesis, lipid synthesis, cell survival을 강화한다. PTEN loss나 PIK3CA mutation은 이 경로를 nutrient status와 무관하게 지속적으로 활성화할 수 있다.[2,5]

HIF-1α는 GLUT1, HK2, glycolytic enzyme, LDHA, PDK 등을 증가시켜 pyruvate oxidation보다 lactate formation을 유리하게 만든다. PDK가 pyruvate dehydrogenase를 억제하면 pyruvate의 mitochondrial entry가 줄어 glycolytic phenotype이 강화된다.[2,5]

MYC는 glucose metabolism뿐 아니라 glutamine transporter와 glutaminase, nucleotide synthesis를 조절한다. 그래서 MYC-high tumor에서는 glucose와 glutamine이 함께 중요한 경우가 많다. p53과 AMPK는 반대로 energy stress와 redox 상태를 감지해 glycolysis와 anabolic growth를 억제할 수 있지만, 이미 형성된 종양에서는 AMPK가 stress survival을 돕는 상황도 있다.[5]

그림 12-2. 워버그 대사를 밀어 올리는 성장·저산소·에너지 신호



유전자 변이와 미세환경이 같은 glycolytic phenotype에 여러 경로로 수렴할 수 있으므로 단일 효소만 차단하면 우회로가 생길 수 있다.

그림 12-2. 서로 다른 oncogenic·hypoxic·energy-stress pathway가 GLUT, HK2, PFKFB3, PKM2, LDHA/MCT를 통해 하나의 glycolytic phenotype에 수렴하거나 이를 조절한다. 본서 재구성.

12. 미토콘드리아가 기능해도 워버그 효과는 존재한다

암대사 연구가 발전하면서 가장 크게 수정된 부분은 “워버그 효과=mitochondrial failure”라는 등식이다. 여러 종양에서 oxygen consumption과 respiratory chain activity가 유지되고, 일부 tumor stem cell이나 therapy-resistant cell은 OXPHOS 의존성이 오히려 높다.[4,6,7]

mitochondria는 ATP뿐 아니라 citrate·aspartate·one-carbon unit·heme·Fe-S cluster·ROS signaling·apoptosis를 조절한다. 세포가 빠르게 분열하려면 mitochondrial biosynthesis가 필요하기 때문에 glycolysis가 높다고 mitochondria를 버릴 수는 없다.[4]

따라서 현대적인 설명은 “암세포가 respiration을 glycolysis로 완전히 교체한다”가 아니라 **glucose carbon의 상당 부분을 빠른 glycolysis와 lactate production으로 보내면서도 mitochondrial network를 필요에 따라 병행한다**는 것이다. 이 두 경로는 경쟁만 하는 것이 아니라 서로 보완할 수 있다.[4,6]

13. 종양 내부에서는 워버그 강도가 서로 다르다

하나의 종양을 균질한 세포덩어리로 보면 대사치료를 잘못 예측하기 쉽다. 혈관 가까운 세포와 저산소 중심부 세포는 oxygen과 nutrient availability가 다르다. cancer stem-like cell, differentiated cell, invasive front, therapy-resistant clone도 연료선택이 다를 수 있다.[7]

glioblastoma는 이질성의 대표적 예다. 일부 영역은 높은 glycolysis와 glucose dependency를 보이지만 다른 세포는 fatty acid, ketone body, glutamine, lactate를 이용할 수 있다. 치료로 혈관공급이 바뀌거나 glucose가 제한되면 metabolic selection이 일어나 다른 phenotype이 살아남을 수 있다.[7,11]

이 때문에 평균 FDG uptake나 평균 gene expression만으로 전체 종양의 연료취약성을 정의하기 어렵다. 가능하다면 spatial metabolomics, isotope tracing, PET tracer, oxygen imaging, tumor genotype를 함께 보는 것이 이상적이다. 실제 임상에서는 아직 제한이 크지만, 적어도 **"모든 암세포가 동일하게 glucose addicted"라는 가정은 피해야 한다.**

---

14. CT-2A 개체 마우스 — 혈당을 낮춘 조건에서 종양중량이 약 80–86% 줄었다

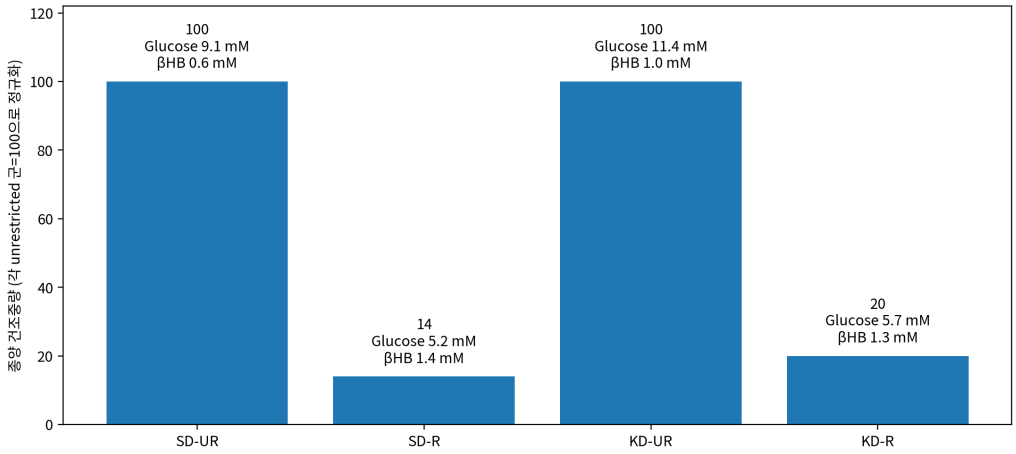
2003년 Seyfried 등은 면역계가 존재하는 C57BL/6J mouse에 syngeneic CT-2A malignant astrocytoma를 intracerebral implantation하고 네 식이조건을 비교했다.[8] standard diet unrestricted(SD-UR), ketogenic diet unrestricted(KD-UR), standard diet restricted(SD-R), ketogenic diet restricted(KD-R)였다. 제한군은 SD-UR 평균섭취량의 60% 수준으로 공급했고 13일 뒤 tumor dry weight와 plasma glucose, β-hydroxybutyrate(BHB), IGF-1을 측정했다.[8]

결과는 매우 중요하다. **SD-R의 종양 건조중량은 SD-UR보다 약 86% 낮았고, KD-R은 KD-UR보다 약 80% 낮았다.** 반면 자유섭취 SD와 자유섭취 KD에서는 종양이 빠르게 성장했다. 즉 이 모델에서는 KD라는 식이명 자체보다 **plasma glucose와 energy availability가 실제로 얼마나 낮아졌는가**가 종양성장과 더 밀접했다.[8]

혈당은 SD-UR `9.1±0.9 mmol/L`에서 SD-R `5.2±1.1 mmol/L`로, KD-UR `11.4±1.4`에서 KD-R `5.7±1.5 mmol/L`로 낮아졌다. BHB는 각각 `0.6±0.1`, `1.4±0.2`, `1.0±0.3`, `1.3±0.6 mmol/L`였다. IGF-1도 SD에서 `208±25→117±36 ng/mL`, KD에서 `294±30→193±57 ng/mL`로 제한군에서 감소했다.[8]

이 데이터는 **ketone elevation alone이 충분하지 않았다는 점**을 분명히 보여준다. 자유섭취 KD에서는 BHB가 높아졌지만 glucose는 낮지 않았고 tumor suppression도 나타나지 않았다. 반면 두 restricted group에서는 glucose가 약 5 mmol/L대로 낮아지고 tumor growth가 크게 줄었다.[8]

그래프 12-1. CT-2A 개체 마우스: 제한식에서 종양중량 약 80–86% 감소



Seyfried 등(2003). SD-R은 SD-UR 대비 약 86%, KD-R은 KD-UR 대비 약 80% 낮은 종양 건조중량을 보고했다.
막대는 각 식이의 unrestricted 군을 100으로 둔 본서 재계산값이며, 절대 종양중량의 직접 비교가 아니다.

그래프 12-1. 각 식이 unrestricted 군의 tumor dry weight를 100으로 두고 논문이 보고한 86%·80% 감소율을 본서에서 정규화해 재구성했다. 막대 위에는 같은 연구의 plasma glucose와 BHB를 표시했다. 개체 마우스 결과이며 사람 치료효과로 직접 환산하지 않는다.

15. CT-2A에서 혈당은 종양성장을 얼마나 설명했는가

이 연구는 개별 mouse의 plasma glucose와 tumor growth를 단순선형회귀로 분석했다. 전체 diet group을 합친 `n=34`에서 glucose와 CT-2A growth의 회귀기울기는 유의했고 `t=5.90, P<0.001`이었다.[8] 논문이 보고한 t와 표본수로부터 본서에서 coefficient of determination을 재계산하면 $\mathbf{R^2 \approx 0.52}$다. 즉 이 특정 실험조건에서는 tumor growth 변이의 약 절반 정도가 plasma glucose와 선형적으로 연결돼 있었다는 의미다.

중요한 것은 이 숫자의 해석이다. R^2 0.52는 "혈당이 암의 원인 52%"라는 뜻이 아니다. 한 mouse model, 특정 시점, 특정 diet manipulation에서 **glucose와 tumor dry weight가 얼마나 함께 움직였는지**를 나타내는 통계량이다. 유전형, immune response, IGF-1, calorie intake, ketone, oxygenation 같은 다른 변수가 동시에 변한다.

따라서 본서에서는 혈당의 설명력을 강하게 보여주는 실험으로 소개하되, "모든 암에서 혈당이 50~60%를 결정한다"는 보편법칙으로 확대하지 않는다. 다른 모델에서는 상관이 더 높거나 낮을 수 있으며, 사람에서는 치료와 stage, steroid, muscle mass, liver glucose production이 추가로 개입한다.

> **우측 통계 | R^2**
> R^2는 관찰된 종속변수의 변동 중 선형모형이 설명하는 비율이다. 인과율이나 질병원인의 비율이 아니다. CT-2A 연구의 보고값 `t=5.90, n=34`에서 본서 재계산 R^2는 약 0.52다.

16. 제한식과 KD를 구분해야 한다 — '케톤'과 '혈당'은 같은 변수가 아니다

CT-2A 결과에서 가장 교육적인 부분은 SD-R과 KD-R 모두 종양성장이 크게 감소했다는 점이다.[8] 이 모델에서는 calorie restriction으로 glucose가 낮아진 것이 핵심축이었고, KD를 자유섭취했을 때는 glucose가 충분히 낮아지지 않았다. 따라서 "KD가 효과가 있다/없다"만으로 결과를 분류하면 중요한 대사정보를 잃는다.

사람에서도 같은 KD라는 이름 아래 carbohydrate 양, protein, total energy, fat type, fasting interval, steroid use, treatment toxicity가 크게 다르다. 두 사람이 같은 식단표를 받아도 glucose와 insulin, BHB response는 다를 수 있다. 연구에서는 **식이명보다 실제 형성된 metabolic state**를 함께 기록해야 한다.

이 원칙은 식물성 케톤식에서도 동일하다. 식물성 식품을 사용했다는 사실만으로 ketosis가 보장되지 않고, ketosis가 형성됐다는 사실만으로 glucose·insulin이 충분히 낮아졌다고 볼 수도 없다. glucose, insulin, BHB, body composition, energy intake를 함께 보아야 한다.

17. GL261 개체 마우스 — glucose/BHB 변화와 hypoxia program이 함께 움직였다

Woolf 등의 immunocompetent GL261-Luc2 mouse glioma 연구에서는 KD를 먹인 동물에서 blood BHB가 증가하고 glucose가 감소했다.[9] 동시에 tumor tissue에서 carbonic anhydrase 9(CA9), HIF-1α, NF-κB activation이 낮아졌고, tumor microvasculature와 VEGFR2, MMP-2, vimentin도 감소했다. peritumoral edema는 standard diet군보다 약 2배 낮았다.[9]

이 연구의 장점은 glucose나 ketone 하나만 측정한 것이 아니라 **hypoxia, angiogenesis, invasion, vascular permeability라는 생체 시스템의 여러 층을 함께 본 것**이다. Warburg phenotype이 단순한 ATP pathway가 아니라 HIF-1α와 혈관·침윤 프로그램과 연결된다는 점을 개체수준에서 보여준다.[9]

다만 같은 시점의 bioluminescent tumor signal이 군 간에 유의하게 다르지 않은 분석도 있었기 때문에 모든 marker 감소를 곧바로 tumor shrinkage로 바꿔 읽어서는 안 된다. 이 결과는 "대사환경이 종양의 hypoxic/invasive phenotype을 바꿀 수 있다"는 전임상 증거로 해석하는 것이 적절하다.

18. 췌장암 개체실험 — glycolytic flux와 cachexia를 동시에 본 사례

Shukla 등의 pancreatic cancer 연구에서는 ketone body exposure가 Capan1과 S2-013 cell에서 glucose uptake와 lactate release를 dose-dependent하게 낮추고 glutamine uptake와 ATP content도 감소시켰다.[10] 이 세포배양 결과는 워버그 flux가 ketone environment에서 재편될 수 있다는 기전자료다. 그러나 배양농도와 사람 혈중농도가 같지 않을 수 있으므로 이 결과를 사람에게 직접 환산해서는 안 된다.

더 중요한 것은 orthotopic xenograft mouse 결과다. KD군에서 tumor growth와 cachectic phenotype이 감소했고, muscle weight와 carcass weight가 더 보존됐다.[10] 즉 단순히 숙주를 굶겨 tumor와 host가 함께 줄어든 상황과는 다른 방향의 생체반응이 관찰됐다.

이 연구는 워버그 효과를 "암은 당만 먹는다"는 문장보다 더 넓게 이해하게 한다. glucose uptake와 lactate release가 감소하는 동시에 glutamine과 ATP, c-Myc program이 변화했기 때문이다. 암대사 개입은 하나의 substrate만이 아니라 서로 연결된 network를 흔든다.

19. 반대 사례 — 어떤 glioblastoma는 지방산과 ketone을 이용해 자랄 수 있다

Sperry 등의 2020년 연구는 워버그 효과를 지나치게 일반화할 때 생길 수 있는 오류를 잘 보여준다.[11] patient-derived glioblastoma와 U87 model에서 fatty acid와 ketone body가 TCA intermediate에 들어가 에너지와 biomass에 사용될 수 있었고, CPT1A를 knockdown하거나 FAO를 억제하면 tumor growth가 느려지고 survival이 증가했다.[11]

더 중요한 것은 **unrestricted KD가 tumor growth를 감소시키지 않았고, 일부 model에서는 survival을 오히려 악화시켰다는 점**이다.[11] KD군에서 ketosis가 형성됐는데도 종양이 줄지 않았고, CPT1A knockdown을 결합하면 KD 조건에서도 tumor growth가 감소하고 survival이 개선됐다. 연구진은 이 모델에서 dietary fat이 FAO substrate를 제공했을 가능성을 제시했다.[11]

이 결과는 KD 자체를 부정하는 연구가 아니다. 해당 연구는 calorie-restricted KD를 시험하지 않았고, 특정 GBM model의 metabolic plasticity를 보여준다. 핵심은 **종양이 glucose만이 아니라 FAO·ketone oxidation을 사용할 수 있다면 단순한 carbohydrate restriction만으로는 충분하지 않을 수 있다**는 것이다.

이러한 상충자료는 본서에서 반드시 크게 다룬다. 긍정자료만 모으면 치료가 실제보다 보편적으로 보이고, 반대자료만 모으면 대사취약성의 존재를 놓친다. 두 자료를 함께 보면 "어떤 종양에서 glucose dependence가 높은가, 어떤 종양에서 FAO가 탈출로가 되는가"라는 더 생산적인 질문이 생긴다.

20. 사람 ERGO trial — ketosis는 가능했지만 KD 단독 종양효과는 제한적이었다

ERGO pilot study는 recurrent glioblastoma 환자 20명에게 plant oil을 포함한 low-carbohydrate ketogenic diet를 적용했다.[12] 연구의 primary endpoint는 feasibility였고, urinary ketosis와 PFS, OS 등을 함께 보았다. 3명(15%)이 tolerability 때문에 중단했고, diet에 직접 attributed된 serious adverse event는 없었다.[12]

평가 가능한 13명 중 12명(92%)은 최소 한 번 urinary ketosis를 달성했다. 6주 후 **1명은 minor response, 2명은 stable disease**였고, 전체 median PFS는 **5주(range 3–13)**, enrollment 후 median survival은 **32주**였다.[12] 연구진은 recurrent GBM에서 KD single agent의 clinical activity가 크지 않다고 결론냈다.

이 연구를 "KD가 실패했다"는 한 문장으로만 읽는 것도 충분하지 않다. recurrent GBM이라는 고난도 환자군이었고 sample이 작았으며, ad libitum diet에서 glucose lowering은 제한적이었다. mouse arm에서는 KD alone의 median survival 개선이 없었지만 bevacizumab과 결합했을 때 survival이 **52일에서 58일(P<0.05)**로 늘었다.[12]

따라서 ERGO가 주는 메시지는 **ketosis 달성, glucose lowering, 병용치료, disease stage를 분리해서 평가해야 한다**는 것이다. 사람에게 ketone이 생겼다는 사실과 종양이 실제로 억제됐다는 사실은 같은 endpoint가 아니다.

21. KEATING — 임상에서 식단의 생물학만큼 순응도가 중요하다

KEATING은 newly diagnosed GBM 환자를 ketogenic diet에 무작위 배정한 feasibility pilot study다.[13] 12명이 MCT ketogenic diet 또는 modified ketogenic diet에 1:1로 배정됐지만, 3개월 diet를 완료한 환자는 **4명뿐**이었다. recruitment rate도 eligible patient 기준 28.6%였다.[13]

중단 이유에는 adverse event뿐 아니라 diet burden, 삶의 질, 환자와 caregiver의 의사결정이 포함됐다. 즉 laboratory에서 훌륭해 보이는 대사개입도 환자가 실제 치료기간 동안 지속할 수 없다면 임상효과를 만들기 어렵다. 이것은 영양치료에서 adherence가 단순한 부수변수가 아니라 **노출량(exposure)을 결정하는 핵심 변수**라는 뜻이다.

KEATING은 종양효과를 확정하기 위한 power를 가진 trial이 아니었다. 따라서 survival curve를 두 군의 치료효과 비교로 과도하게 해석해서는 안 된다. 대신 향후 phase III trial에서 diet 기간, caregiver support, 부담, metabolic monitoring을 어떻게 설계해야 하는지 알려주는 원 임상근거로 가치가 있다.[13]

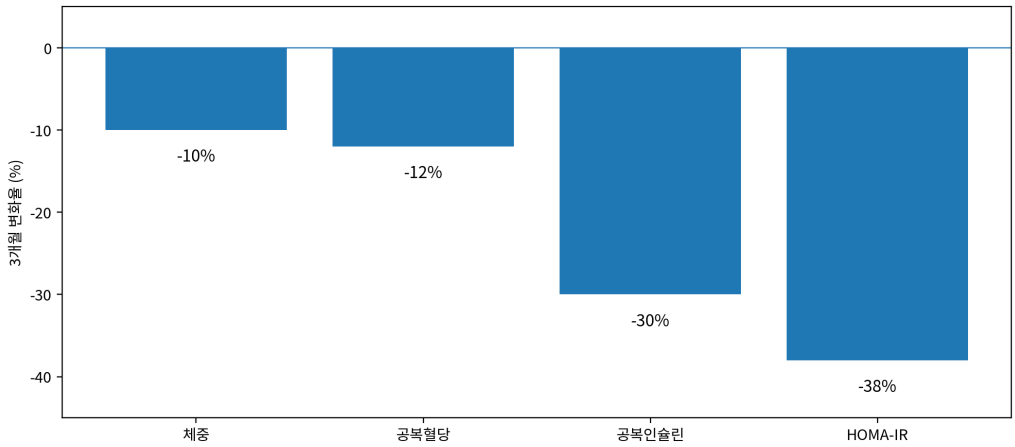
22. Keto-CARE — 전이성 유방암 환자에서 실제로 바뀐 glucose·insulin 환경

Keto-CARE는 chemotherapy를 받고 있는 stage IV metastatic breast cancer 여성 20명을 대상으로 6개월간 well-formulated ketogenic diet를 적용한 single-arm intervention이다.[14] 첫 3개월은 식품을 제공하며 고강도로 관리했고, 다음 3개월은 coaching과 함께 self-administered phase로 전환했다.

Phase I의 평균 capillary BHB는 **0.8 mM(n=15)**, Phase II는 **0.7 mM(n=9)**였다. 3개월 후 body weight는 약 **10% 감소**했으며 주로 body fat 감소였다. fasting glucose는 **12% 감소(Δ -14±5 mg/dL, P=0.009)**했고, fasting insulin은 **30% 감소(Δ -7±2 μU/mL, P=0.007)**, HOMA-IR은 **38% 감소(Δ -2.7±0.7, P=0.002)**했다.[14]

13명, 즉 87%에서 insulin sensitivity 개선이 관찰됐다.[14] 이것은 사람 암환자에서 dietary carbohydrate restriction이 glucose-insulin environment를 실제로 바꿀 수 있음을 보여준다. 그러나 이 연구는 single-arm feasibility/metabolic study이므로 이 수치로 tumor response, PFS, OS 개선을 증명할 수는 없다.

그래프 12-2. Keto-CARE: 전이성 유방암 환자의 3개월 대사변화



Buga 등(2024), stage IV metastatic breast cancer 단일군 중재. 혈당 Δ -14±5 mg/dL(p=0.009), insulin Δ -7±2 μU/mL(p=0.007), HOMA-IR Δ -2.7±0.7(p=0.002). Phase I 평균 βHB 0.8 mM, Phase II 0.7 mM. 종양반응 또는 생존효과 그래프가 아니다.

그래프 12-2. Buga 등[14]의 보고값을 변화율로 재구성했다. 대사환경 개선을 보여주는 사람 중재 자료이며 암크기·전이·생존효과를 직접 측정한 그래프가 아니다.

23. 사람에서 lactate를 낮추는 것과 암을 줄이는 것은 같은 말이 아니다

워버그 효과를 임상에 연결할 때 가장 흔한 논리적 비약은 biomarker change를 clinical outcome으로 바꾸는 것이다. serum glucose, insulin, lactate, BHB가 변하는 것은 중요한 생리학적 노출증거다. 그러나 이것만으로 tumor volume, recurrence, PFS, OS가 개선됐다고 말할 수는 없다.

예를 들어 randomized breast cancer KD trial에서 serum lactate가 KD군 10.7±3, control군 13.3±4로 낮았고(P=0.02)[15], Keto-CARE에서는 glucose와 insulin resistance가 개선됐다.[14] 이런 결과는 "대사상태를 바꿀 수 있다"는 중요한 증거다. 다음 단계는 그 metabolic change가 실제 tumor imaging, ctDNA, pathological response, PFS와 어떻게 연결되는지 보는 것이다.

반대로 종양 endpoint가 통계적으로 유의하지 않았다고 해서 metabolic effect가 없었다고 말할 수도 없다. sample이 작거나 disease heterogeneity가 크고 intervention exposure가 약하면 임상 endpoint의 variance가 커질 수 있다. 따라서 **대사변화와 임상결과를 따로 측정하고 연결분석을 하는 설계**가 필요하다.

---

24. 워버그 표적 약물이 생각보다 어려운 이유

GLUT1, HK2, PFKFB3, PKM2, LDH-A, MCT1/4는 모두 매력적인 표적이다.[1-3] 실제 cell culture와 mouse model에서는 inhibition이 proliferation, invasion, tumor growth를 낮추는 결과가 반복적으로 보고됐다. 하지만 사람에서 성공하려면 세 가지 장벽을 넘어야 한다.

첫째는 **선택성**이다. brain, muscle, red blood cell, intestinal cell, activated immune cell도 glucose metabolism을 사용한다. 종양을 충분히 억제하는 농도에서 정상조직 toxicity가 나타나면 therapeutic window가 좁다. 둘째는 **약동학과 농도**다. cell culture에서 사용하는 inhibitor concentration이 사람 plasma나 tumor interstitium에 안전하게 도달하지 못할 수 있다.

셋째는 **대사가소성**이다. glycolysis를 막으면 OXPHOS, glutaminolysis, FAO가 올라갈 수 있다.[4,7,11] 따라서 한 효소를 막는 전략보다 tumor metabolic phenotype을 측정하고 여러 경로를 적절히 조합하는 전략이 더 합리적일 수 있다. 그러나 복합대사억제는 정상조직의 energy metabolism도 동시에 압박할 수 있으므로 정밀한 환자선별이 필요하다.

표 12-1. 워버그 효과를 보여주는 핵심 개체·사람 정량자료

연구	모델/환자	개입	핵심 정량 결과	무엇을 말하는가	한계
Seyfried 2003[8]	CT-2A syngeneic mouse	SD/KD, unrestricted vs 60% feeding	tumor dry weight: SD-R 약 -86%, KD-R 약 -80%; glucose 9.1→5.2, 11.4→5.7 mmol/L	glucose/energy restriction과 tumor growth가 강하게 연결	13일 mouse model, 사람 아님
Seyfried 2003[8]	같은 개체	회귀분석 n=34	glucose-tumor growth `t=5.90, P<0.001`; 본서 재계산 $R^2 \approx 0.52$	특정 모델에서 혈당이 tumor variance의 큰 부분과 동행	인과율·보편적 비율 아님
Woolf 2015[9]	GL261 immunocompetent mouse	KD vs standard	BHB↑, glucose↓; CA9/HIF-1α/NF-κB↓; edema 약 2배 감소	대사환경이 hypoxia/vascular/invasion phenotype과 함께 변화	일부 시점 tumor signal 차이는 유의하지 않음
Sperry 2020[11]	GBM mouse/patient-derived models	unrestricted KD ± CPT1A knockdown	unrestricted KD는 tumor 억제 실패, 일부 model survival 악화; CPT1A knockdown은 성장↓ survival↑	FAO가 glucose restriction의 탈출로가 될 수 있음	calorie-restricted KD는 시험하지 않음
Rieger ERGO 2014[12]	recurrent GBM n=20	plant-oil KD	ketosis 12/13(92%); minor response 1, stable 2; median PFS 5주, OS 32주	ketosis 달성과 종양효과는 별개	small pilot, recurrent disease, 단독효과 제한
Martin-McGill KEATING 2020[13]	newly diagnosed GBM randomized n=12	MCTKD vs MKD	3개월 완료 4/12; recruitment 28.6%	임상효과 전 adherence가 핵심	feasibility study, efficacy power 없음
Buga Keto-CARE 2024[14]	stage IV MBC n=20	6개월 WFKD	3개월 weight -10%, glucose -12%, insulin -30%, HOMA-IR -38%; βHB 0.8→0.7 mM phases	사람 암환자 systemic glucose-insulin 환경은 크게 변할 수 있음	single-arm, tumor outcome 증명 아님

연구	모델/환자	개입	핵심 정량 결과	무엇을 말하는가	한계
Khodabakhshi 2020[15]	breast cancer randomized n=80	KD+chemotherapy vs control	lactate 10.7±3 vs 13.3±4(P=0.02); ALP 149±71 vs 240±164(P=0.007)	사람에서 glycolysis 관련 systemic biomarker 변화	tumor response/PFS/OS 직접 증명 아님

25. 워버그 대사를 표적으로 삼을 때 무엇을 실제로 측정해야 하는가

대사치료 연구에서 “저탄수식”이나 “KD”라는 intervention label만 기록하면 부족하다. 적어도 fasting glucose, fasting insulin, BHB, body weight, skeletal muscle, energy intake, steroid use, treatment regimen을 함께 기록해야 한다. 가능하면 lactate, HbA1c, lipid profile, CRP와 같은 systemic marker도 도움이 된다.

종양측에서는 FDG-PET, MRI tumor volume, perfusion/hypoxia imaging, ctDNA, pathological response, PFS와 OS를 연결해야 한다. tissue biopsy가 가능하다면 GLUT1/HK2/PKM2/LDHA, CPT1A, OXCT1/BDH1, HIF-1α, mitochondrial marker를 함께 보면 같은 ketosis에서도 반응이 다른 이유를 찾을 수 있다.

또한 glucose와 BHB의 시간변화를 한 번의 fasting sample보다 연속적으로 보는 것이 더 좋다. steroid나 chemotherapy가 glucose를 올릴 수 있고, appetite loss가 calorie intake를 급격히 낮출 수도 있다. **대사상태는 고정된 숫자가 아니라 시간에 따라 움직이는 exposure**이기 때문이다.

표 12-2. 워버그 경로의 주요 표적과 해석

표적/지표	대사 역할	암에서 흔한 변화	표적화 논리	임상 해석 시 주의
GLUT1/3	glucose transport	발현·막이동 증가	substrate entry 감소	뇌·면역·정상조직 glucose 이용 영향
HK2	glucose→G6P	증가, VDAC 결합	glucose trapping과 survival 동시 압박	정상 HK isoform과 선택성 필요
PFK1/PFKFB3	glycolytic commitment/flux	F2,6BP를 통한 flux 증가	높은 glycolysis 속도 제한	endothelial/immune glycolysis 영향
PKM2	PEP→pyruvate, carbon allocation	조절상태 변화	ATP와 biomass 배분 교란	억제/활성화 전략이 상황별로 다름
LDH-A	pyruvate→lactate, NAD^+ 재생	증가	glycolysis 지속과 lactate 감소	muscle/RBC lactate metabolism 고려
MCT1/4	lactate/H^+ transport	export/import 증가	산성화·lactate shuttle 차단	정상조직 lactate shuttle 영향
HIF-1α	hypoxia/glycolysis transcription	안정화·활성 증가	GLUT/HK/LDH/PDK program 동시 억제	hypoxia 외 신호로도 활성 가능

표적/지표	대사 역할	암에서 흔한 변화	표적화 논리	임상 해석 시 주의
PI3K-AKT-mTOR	nutrient/growth signaling	mutation·PTEN loss 등	glucose uptake·anabolism 억제	pathway redundancy와 toxicity
CPT1A/FAO	long-chain FA oxidation	일부 종양에서 증가	glucose 제한 탈출로 차단	모든 암에서 FAO가 주요하지 않음
FDG uptake	glucose transport/phosphorylation 영상	많은 암에서 증가	phenotype/반응 모니터링	염증도 FDG uptake 높음

26. 식물성 케톤식은 워버그 효과를 어떻게 겨냥할 수 있는가

식물성 케톤식의 대사적 논리는 “암세포를 설탕 한 숟갈로 굶긴다”는 단순한 이야기가 아니다. 첫째, digestible carbohydrate와 glycemic load를 충분히 낮춰 glucose-insulin environment를 완화한다. 둘째, 정상조직이 fatty acid와 ketone을 더 이용할 수 있는 fuel shift를 만든다. 셋째, whole plant food의 fiber와 phytochemical, unsaturated fat, 낮은 energy density를 통해 insulin resistance와 inflammatory environment를 개선하는 축을 결합한다.

그러나 이 전략의 성공은 ketosis 자체보다 **종양의 substrate flexibility와 환자의 영양상태**에 달려 있다. CT-2A에서는 BHB만 높아진 unrestricted KD가 tumor를 억제하지 못했고 glucose가 낮아진 restricted condition에서 큰 억제가 나타났다.[8] Sperry GBM model에서는 FAO가 살아 있어 unrestricted KD가 이점을 주지 못했다.[11] 반대로 다른 glioma·pancreatic model에서는 glucose lowering과 ketone environment가 tumor phenotype을 유리하게 변화시켰다.[9,10]

따라서 식물성 케톤식을 과학적으로 평가하려면 “식물성이냐 케톤이냐”를 경쟁시키기보다 **식품의 질, glucose/insulin reduction, BHB exposure, total energy, muscle preservation, tumor fuel phenotype**을 동시에 봐야 한다. 이 방식이 식이개입을 종교적 식단이나 유행식이에서 벗어나 측정 가능한 metabolic intervention으로 만든다.

27. 암환자에서 혈당을 낮춘다는 말의 안전한 의미

암환자의 혈당은 정상 생리범위가 필요하다. 뇌와 적혈구, renal medulla 등 glucose requirement가 높은 조직이 있고, liver gluconeogenesis는 fasting이나 ketosis에서도 혈당을 유지한다. 따라서 metabolic therapy의 목표를 “혈당을 가능한 한 0에 가깝게 낮추는 것”으로 이해하면 위험하다.

중요한 것은 hyperglycemia와 hyperinsulinemia를 피하면서 안전한 정상범위 안에서 대사환경을 조절하는 것이다. chemotherapy, glucocorticoid, infection, stress response는 glucose를 올릴 수 있고, 반대로 appetite loss와 cachexia는 energy deficit를 심하게 만들 수

있다. 당뇨약이나 insulin을 사용하는 환자는 저탄수식 시작 시 hypoglycemia와 ketoacidosis 위험을 별도로 관리해야 한다.

특히 SGLT2 inhibitor를 사용하는 사람에서 very-low-carbohydrate diet를 병행하면 euglycemic ketoacidosis 위험이 증가할 수 있으므로 의료진의 조정이 필요하다. 이 책에서 식이 대사치료는 표준 암치료를 중단하거나 약물을 임의로 바꾸기 위한 근거로 사용하지 않는다.

---

28. 제12장의 결론 — 워버그 효과는 암의 약점이지만 고정된 단 하나의 약점은 아니다

워버그 효과는 암세포가 산소가 있는데도 glucose uptake와 glycolysis를 높이고 lactate를 많이 만드는 대표적인 대사표현형이다. 이 흐름은 ATP를 빠르게 만들 뿐 아니라 PPP, nucleotide, amino acid, lipid synthesis와 redox control에 필요한 carbon을 공급한다. lactate는 다시 산성화, 면역억제, angiogenesis, invasion을 연결한다.[1-3]

하지만 현대 암대사는 워버그 효과를 더 정교하게 수정했다. 많은 암세포는 **glycolysis와 functional mitochondria를 동시에 사용**하고, glucose가 제한되면 glutamine, fatty acid, lactate, ketone으로 이동할 수 있다.[4,6,7,11] 따라서 "암은 오직 glucose만 먹는다"는 표현보다 "많은 암이 높은 glucose flux를 가지지만 대사가소성의 정도는 암마다 다르다"는 표현이 근거에 맞다.

개체실험에서는 metabolic state의 중요성이 분명하다. CT-2A mouse에서 restricted condition은 plasma glucose를 약 5 mmol/L대로 낮추며 tumor dry weight를 약 80–86% 줄였고, unrestricted KD는 BHB를 높였지만 glucose와 tumor growth를 충분히 낮추지 못했다.[8] 다른 GL261 model에서는 KD가 glucose/BHB와 hypoxia·vascular·invasion marker를 함께 변화시켰다.[9] 반면 FAO가 강한 GBM model에서는 unrestricted KD가 종양을 억제하지 못했다.[11]

사람에서는 ERGO가 ketosis의 feasibility를 보여줬지만 recurrent GBM에 대한 KD 단독효과는 제한적이었고[12], KEATING은 adherence의 어려움을 보여줬다.[13] Keto-CARE에서는 stage IV metastatic breast cancer 환자의 fasting glucose, insulin, HOMA-IR가 유의하게 개선되어 사람의 systemic metabolic environment를 식이로 바꿀 수 있음을 확인했다.[14] 그러나 metabolic biomarker 개선과 tumor control은 반드시 별도의 endpoint로 검증해야 한다.

따라서 워버그 효과를 임상적으로 활용하는 다음 질문은 "암이 당을 좋아하는가?"가 아니다. **어떤 환자의 어떤 종양이 glucose flux에 얼마나 의존하는가, glucose를 낮췄을 때 실제로 어느 우회연료가 올라가는가, 정상조직과 면역기능을 보존하면서 어느 정도의 metabolic pressure를 만들 수 있는가**가 더 중요한 질문이다. 다음 장에서는 glucose가 세포 안으로 들어온 뒤 glycolysis가 어떻게 조절되는지, 그리고 이 과정이 insulin·HIF·oncogenic signaling과 어떻게 연결되는지를 더 깊이 살펴본다.

참고문헌

1. Barba, I., Carrillo-Bosch, L., & Seoane, J. (2024). Targeting the Warburg effect in cancer: Where do we stand? International Journal of Molecular Sciences, 25(6), 3142. https://doi.org/10.3390/ijms25063142
2. Zhong, X., He, X., Wang, Y., Hu, Z., Huang, H., Zhao, S., Wei, P., & Li, D. (2022). Warburg effect in colorectal cancer: The emerging roles in tumor microenvironment and therapeutic implications. Journal of Hematology & Oncology, 15(1), 160. https://doi.org/10.1186/s13045-022-01358-5
3. Kozal, K., Józwiak, P., & Krześlak, A. (2021). Contemporary perspectives on the Warburg effect inhibition in cancer therapy. Cancer Control, 28, 10732748211041243. https://doi.org/10.1177/10732748211041243
4. Sainero-Alcolado, L., Liaño-Pons, J., Ruiz-Pérez, M. V., & Arsenian-Henriksson, M. (2022). Targeting mitochondrial metabolism for precision medicine in cancer. Cell Death & Differentiation, 29(7), 1304-1317. https://doi.org/10.1038/s41418-022-01022-y
5. You, M., Xie, Z., Zhang, N., Zhang, Y., Xiao, D., Liu, S., Zhuang, W., Li, L., & Tao, Y. (2023). Signaling pathways in cancer metabolism: Mechanisms and therapeutic targets. Signal Transduction and Targeted Therapy, 8(1), 196. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01442-3
6. Chen, W., Zhao, H., & Li, Y. (2023). Mitochondrial dynamics in health and disease: Mechanisms and potential targets. Signal Transduction and Targeted Therapy, 8(1), 333. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01547-9
7. Garcia, J. H., Jain, S., & Aghi, M. K. (2021). Metabolic drivers of invasion in glioblastoma. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 9, 683276. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.683276
8. Seyfried, T. N., Sanderson, T. M., El-Abbadi, M. M., McGowan, R., & Mukherjee, P. (2003). Role of glucose and ketone bodies in the metabolic control of experimental brain cancer. British Journal of Cancer, 89(7), 1375-1382. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601269
9. Woolf, E. C., Curley, K. L., Liu, Q., Turner, G. H., Charlton, J. A., Preul, M. C., & Scheck, A. C. (2015). The ketogenic diet alters the hypoxic response and affects expression of proteins associated with angiogenesis, invasive potential and vascular permeability in a mouse glioma model. PLoS ONE, 10(6), e0130357. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130357
10. Shukla, S. K., Gebregiworgis, T., Purohit, V., Chaika, N. V., Gunda, V., Radhakrishnan, P., Mehla, K., Pipinos, I. I., Powers, R., Yu, F., & Singh, P. K. (2014). Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia. Cancer & Metabolism, 2, 18. https://doi.org/10.1186/2049-3002-2-18

11. Sperry, J., Condro, M. C., Guo, L., Braas, D., Vanderveer-Harris, N., Kim, K. K. O., Pope, W. B., Divakaruni, A. S., Lai, A., Christofk, H., & Mischel, P. S. (2020). Glioblastoma utilizes fatty acids and ketone bodies for growth allowing progression during ketogenic diet therapy. iScience, 23(9), 101453. https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101453
12. Rieger, J., Bähr, O., Maurer, G. D., Hattingen, E., Franz, K., Brucker, D., Walenta, S., Kämmerer, U., Coy, J. F., Weller, M., & Steinbach, J. P. (2014). ERGO: A pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. International Journal of Oncology, 44(6), 1843-1852. https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2382
13. Martin-McGill, K. J., Marson, A. G., Tudur Smith, C., Young, B., Mills, S. J., Cherry, M. G., & Jenkinson, M. D. (2020). Ketogenic diets as an adjuvant therapy for glioblastoma (KEATING): A randomized, mixed methods, feasibility study. Journal of Neuro-Oncology, 147(1), 213-227. https://doi.org/10.1007/s11060-020-03417-8
14. Buga, A., Harper, D. G., Sapper, T. N., Hyde, P. N., Fell, B., Dickerson, R., Stoner, J. T., Kackley, M. L., Crabtree, C. D., Decker, D. D., Robinson, B. T., Krystal, G., Binzel, K., Lustberg, M. B., & Volek, J. S. (2024). Feasibility and metabolic outcomes of a well-formulated ketogenic diet as an adjuvant therapeutic intervention for women with stage IV metastatic breast cancer: The Keto-CARE trial. PLoS ONE, 19(1), e0296523. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296523
15. Khodabakhshi, A., Seyfried, T. N., Kalamian, M., Beheshti, M., & Davoodi, S. H. (2020). Does a ketogenic diet have beneficial effects on quality of life, physical activity or biomarkers in patients with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. Nutrition Journal, 19(1), 87. https://doi.org/10.1186/s12937-020-00596-y

제13장 포도당과 암세포

— 혈당, 포도당 유입, 인슐린 신호와 종양성장을 어떻게 구분해 해석할 것인가

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH013
> **편집 기준:** B5 176×250 mm / 본문 약 70% + 우측 용어·경로 박스 약 30%
> **근거 범위:** `ch013_포도당과_암세포_evidence_v02.md` 의 60편을 기본 근거로 하고, 포도당-종양성장 관계와 식이중재의 핵심 정량값은 원 논문의 보고값을 우선 확인했다.
> **근거평가 원칙:** 세포배양, 개체 동물실험, 사람 관찰연구, 사람 중재시험을 분리한다. 특히 "자유섭취(ad libitum)"는 식이 조성이 아니라 **급여 방식**이므로, 가능한 경우 탄수화물·단백질·지방 조성, 열량밀도, 실제 섭취량, 혈당·인슐린·β-hydroxybutyrate(β-HB)와 체중 변화를 함께 제시한다. 정확한 조성이 확인되지 않은 자유섭취 KD 결과를 "케톤식 자체의 효과"로 일반화하지 않는다.

암세포가 포도당을 많이 사용하는 현상은 암대사의 가장 오래되고 강력한 관찰 가운데 하나다. FDG-PET에서 많은 종양이 선명하게 보이는 이유도 상당 부분 여기에 있다. 그러나 "암은 당을 먹고 자란다"라는 한 문장만으로는 임상적으로 중요한 차이를 놓치기 쉽다. 혈액 속 glucose concentration, 종양으로 들어가는 glucose flux, insulin·IGF-1 growth signaling, 총열량과 체중, 그리고 종양이 지방산·glutamine·lactate·ketone을 대체연료로 쓸 수 있는 능력은 서로 다른 변수다.[1-5]

이 장의 핵심 질문은 그래서 단순하지 않다. 첫째, **혈당이 높을수록 실제 종양이 더 빨리 자라는가?** 둘째, 혈당을 낮추는 것과 insulin/IGF-1 신호를 낮추는 것은 같은 효과인가? 셋째, 저탄수화물 또는 케톤식이 혈당을 실제로 낮추지 못한 경우에도 "케톤식"이라는 이름만으로 효과를 기대할 수 있는가? 넷째, 식물성 식사가 insulin resistance와 에너지밀도를 낮추는 경로는 케톤식과 어떻게 다르며 어디에서 만나는가? 이 질문을 세포에서 시작해 개체 동물, 사람 중재로 단계적으로 살펴본다.

> **우측 용어 | Glucose concentration vs glucose flux**
> 혈당은 혈액 속 포도당 농도다. glucose flux는 일정 시간 동안 실제로 세포 안으로 들어가 대사되는 포도당의 흐름이다. 혈당이 같아도 혈류, GLUT 발현, hexokinase 활성, insulin signaling에 따라 종양의 glucose flux는 달라질 수 있다.

---

1. 포도당은 단순한 연료가 아니라 암세포를 만드는 탄소원이다

포도당 한 분자가 암세포에 들어오면 그것이 모두 ATP로 태워지는 것은 아니다. glucose-6-phosphate의 일부는 glycolysis를 지나 pyruvate와 lactate가 되고, 일부는 pentose phosphate pathway(PPP)로 빠져 ribose-5-phosphate와 NADPH를 만든다. 또 3-phosphoglycerate는 serine·glycine 합성으로, citrate와 acetyl-CoA는 lipid synthesis로 연결된다. 빠르게 증식하는 암세포에서 포도당은 **전기요금 같은 에너지원인 동시에 건축자재 같은 탄소원**이다.[1,2,6]

따라서 포도당 의존성은 “ATP를 포도당으로만 만든다”는 뜻과 다르다. 어떤 종양은 ATP의 상당 부분을 mitochondria의 OXPHOS로 만들면서도, nucleotide와 membrane을 합성하기 위해 높은 glucose uptake를 유지할 수 있다. 반대로 glucose를 많이 흡수하는 세포가 반드시 OXPHOS를 쓰지 않는 것도 아니다. 제11장과 제12장에서 보았듯 현대의 암대사는 glycolysis와 mitochondria가 병행하는 **metabolic plasticity**로 이해해야 한다.[1,3,7]

이 차이는 식이중재를 해석할 때 특히 중요하다. 혈당이 조금 내려갔다고 해서 종양 glucose flux가 같은 비율로 감소한다고 단정할 수 없고, ketone이 올라갔다고 해서 종양이 이를 전혀 이용하지 못한다고 가정할 수도 없다. 실제 효과는 종양의 transporter, enzyme, oncogenic signaling과 대체연료 사용능력까지 합쳐서 나타난다.

그림 13-1. 혈액 포도당이 종양세포의 탄소흐름으로 들어가는 단계

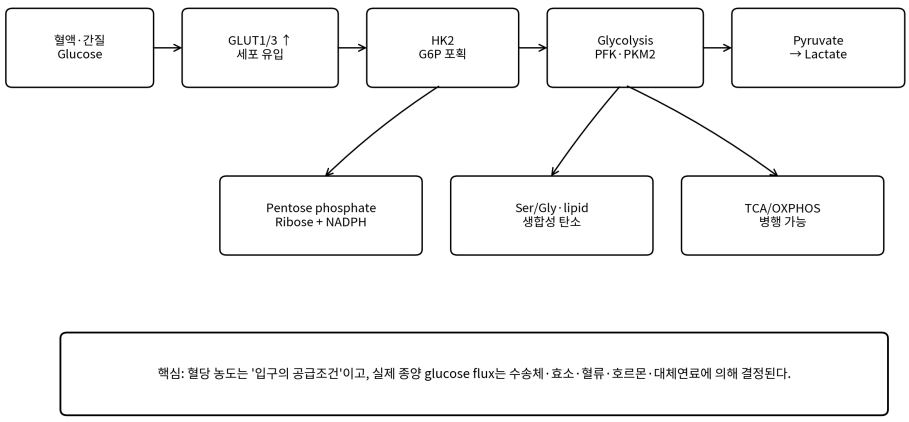


그림 13-1. 혈액 포도당이 종양세포의 탄소흐름으로 들어가는 단계

그림 13-1. 혈당은 공급조건이고, 실제 종양 glucose flux는 GLUT, HK2, glycolytic enzyme, 혈류, growth signaling과 대체연료에 의해 결정된다. 본서 재구성.

2. 혈당과 종양의 포도당 이용은 같은 숫자가 아니다

혈당은 전신의 homeostasis가 만든 결과다. 음식을 먹은 뒤 장에서 포도당이 흡수되고, pancreas의 insulin이 증가하며, liver와 muscle이 포도당을 받아들인다. 공복에는 liver glycogenolysis와 gluconeogenesis가 혈당을 유지한다. 암환자도 이 체계를 가지고 있기 때문에 탄수화물을 줄였다고 혈당이 무한히 내려가는 것은 아니다. 오히려 정상뇌와 적혈구를 보호하기 위해 간은 일정한 glucose를 계속 공급한다.[1,8]

종양이 보는 것은 혈당 한 숫자만이 아니다. 종양혈관의 관류, interstitial glucose, GLUT density, phosphorylation capacity, oxygen tension이 함께 substrate delivery를 결정한다. FDG-PET에서 보이는 signal은 혈당 농도 그 자체가 아니라 glucose analog가 **얼마나 잘 운반되고 phosphorylation되어 조직에 머무는가**를 반영한다. 그래서 같은 공복혈당을 가진 두 환자라도 tumor SUV가 크게 다를 수 있다.[2,6]

반대로 종양부담이 커지면서 전신 glucose metabolism이 변할 수도 있다. 염증, glucocorticoid, cachexia, physical inactivity, hepatic glucose production이 상승하면 혈당이 높아질 수 있다. 그러므로 "높은 혈당과 큰 종양이 함께 관찰되었다"는 사실은 매우 중요한 생물학적 단서지만, 인간 관찰자료에서는 항상 **방향성의 양쪽 가능성**을 생각해야 한다.

---

3. GLUT1·GLUT3 — 혈액의 포도당이 세포 안으로 들어가는 첫 관문

glucose는 지질막을 자유롭게 통과하지 못한다. 많은 암에서는 GLUT1 또는 GLUT3가 증가해 포도당 유입능력을 높인다. HIF-1α, MYC, PI3K-AKT signaling은 상황에 따라 transporter 발현과 세포막 이동을 증가시키고, hypoxia는 혈관이 부족한 환경에서도 glucose uptake를 유지하도록 선택압을 건다.[2,4,6]

특히 glioblastoma에서는 GLUT1, GLUT3, HK2, PKM2 등 glucose metabolism을 구성하는 여러 분자가 invasion과 therapy resistance에 연결되어 연구되어 왔다. 그러나 표현량이 높다는 사실과 사람의 생존을 직접 바꾸는 치료표적이라는 사실은 구분해야 한다. GLUT inhibitor가 cell culture 또는 xenograft에서 효과가 있어도 BBB penetration, 정상뇌의 glucose demand, systemic toxicity가 실제 사람 투여를 제한할 수 있다.[4,9]

이런 이유로 포도당 대사를 치료표적으로 볼 때는 "암세포가 포도당을 많이 쓴다"에서 한 단계 더 들어가야 한다. 어떤 암종에서 어떤 GLUT가 dominant한지, 정상조직과 치료창이 존재하는지, 치료 중 다른 substrate로 switch하는지를 확인해야 한다.

---

4. HK2 — 포도당을 세포 안에 붙잡아 두는 두 번째 관문

GLUT를 통과한 glucose는 hexokinase에 의해 glucose-6-phosphate(G6P)로 phosphorylation된다. 이 반응 이후에는 일반적인 GLUT를 통해 쉽게 세포 밖으로 빠져나가지 못한다. 따라서 HK2가 높아지면 세포는 들어온 glucose를 빠르게 포획하고 glycolysis, PPP, glycogen, biosynthesis 사이에 배분할 수 있다.[2,6]

여러 암에서 HK2는 mitochondrial outer membrane의 VDAC와 결합하며 metabolism과 apoptosis resistance를 연결하는 것으로 연구돼 왔다. 이 위치는 ATP를 빠르게 공급받아 glucose phosphorylation을 지속하기 유리하다. 동시에 mitochondrial apoptosis pathway와 물리적으로 가까워 세포생존 신호와도 연결될 수 있다.[6,9]

하지만 HK2 inhibition을 바로 식이효과와 동일시할 수는 없다. 식이는 혈액 substrate와 hormone environment를 바꾸지만 약물은 특정 효소에 더 직접 작용한다. 같은 "glucose metabolism 억제"라는 목표라도 작동점과 정상조직의 영향은 크게 다르다.

5. 포도당에서 lactate까지 — 속도가 중요한 이유

glycolysis는 glucose 한 분자당 순수 ATP 2개를 만든다. 완전한 mitochondrial oxidation보다 ATP 수율은 낮지만, enzyme abundance와 substrate supply가 충분하면 빠른 속도로 ATP를 공급할 수 있다. 더 중요한 점은 glycolytic intermediate를 PPP, serine synthesis, glycerol backbone 등의 경로로 계속 빼낼 수 있다는 것이다.[1,2]

pyruvate가 LDH-A에 의해 lactate로 환원될 때 NADH가 NAD^+로 돌아간다. 이 NAD^+ regeneration은 빠른 glycolysis를 계속 돌리기 위해 필수다. 따라서 lactate production은 단순한 폐기과정이 아니라 glucose carbon flow의 속도를 유지하는 redox mechanism이다.[2,6]

종양에서 만들어진 lactate는 MCT를 통해 이동하며 주변 immune cell과 stromal cell의 기능에도 영향을 준다. 높은 lactate와 낮은 pH가 T-cell cytotoxicity를 떨어뜨리고 macrophage phenotype, angiogenesis, invasion에 기여할 수 있다는 근거가 축적돼 있다.[2] 이 때문에 혈당-포도당 유입-젖산-미세환경은 하나의 연속된 회로로 보아야 한다.

6. insulin은 혈당조절 호르몬이면서 성장신호이기도 하다

혈당과 insulin은 자주 함께 움직이지만 같은 변수는 아니다. 탄수화물 섭취 뒤 glucose가 오르면 insulin이 증가해 skeletal muscle, adipose tissue와 liver의 대사를 조절한다. 그러나 insulin은 glucose disposal만 담당하지 않는다. insulin receptor와 IGF-1 receptor를 통해 IRS-PI3K-AKT-mTOR signaling을 활성화해 protein synthesis, lipid synthesis, cell survival과 growth program에도 영향을 줄 수 있다.[5,10]

암세포에서는 receptor expression이나 downstream mutation 때문에 이 경로가 과활성화될 수 있다. PTEN loss, PIK3CA mutation, AKT activation 등이 있으면 circulating insulin이 낮아져도 signaling이 완전히 꺼지지 않을 수 있다. 반대로 systemic hyperinsulinemia가 있는 환자에서는 이미 활성화된 pathway에 추가적인 growth input을 줄 가능성이 있다.[5,10]

그래서 임상대사에서는 fasting glucose뿐 아니라 fasting insulin과 HOMA-IR을 같이 보는 것이 유용하다. 혈당이 정상범위라도 insulin resistance가 있으면 더 많은 insulin이 필요해 glucose를 유지하고 있을 수 있다. 반대로 식이중재 뒤 혈당 변화가 작아도 insulin이 크게 내려가면 **성장신호 환경이 달라졌을 가능성**이 있다. 다만 이 변화가 종양축소나 생존연장으로 연결되는지는 별도의 임상시험이 입증해야 한다.

그림 13-2. 인슐린·IGF-1 신호가 포도당 이용과 성장신호를 연결하는 경로

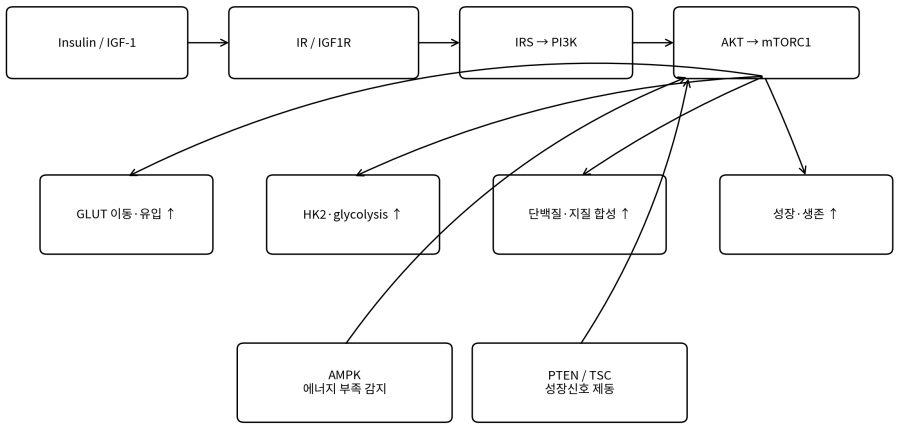


그림 13-2. 인슐린·IGF-1 신호가 포도당 이용과 성장신호를 연결하는 경로

그림 13-2. insulin/IGF-1은 PI3K-AKT-mTOR를 통해 glucose transport와 anabolic growth를 연결한다. 그러나 종양유전형에 따라 ligand 의존성이 다르므로 혈중 insulin 감소를 곧바로 종양반응으로 환산할 수 없다. 본서 재구성.

7. IGF-1은 glucose와 종양성장을 연결하는 또 하나의 축이다

IGF-1은 성장과 회복에 필요한 정상 호르몬이다. 그러나 종양에서는 IGF1R signaling이 PI3K-AKT와 RAS-MAPK를 통해 proliferation과 survival을 촉진할 수 있다. calorie restriction 동물모델에서 IGF-1 감소가 tumor growth suppression과 함께 나타나며, 일부 실험에서는 exogenous IGF-1이 이러한 효과를 부분적으로 되돌렸다.[11]

이 결과는 “IGF-1이 나쁘다”라는 뜻이 아니다. 정상인에서 지나치게 낮은 IGF-1도 frailty와 muscle loss 같은 문제와 연관될 수 있다. 암환자, 특히 체중이 감소하고 cachexia 위험이 있는 환자에게는 대사신호를 낮추는 것과 lean mass를 지키는 것 사이에 균형이 필요하다.[11]

제13장에서 IGF-1을 다루는 이유는 혈당과 insulin을 한 축으로만 보면 식이중재의 효과를 놓칠 수 있기 때문이다. 같은 혈당에서도 insulin, IGF-1, inflammatory signaling과 body composition이 달라지면 종양이 경험하는 systemic environment가 달라질 수 있다.

---

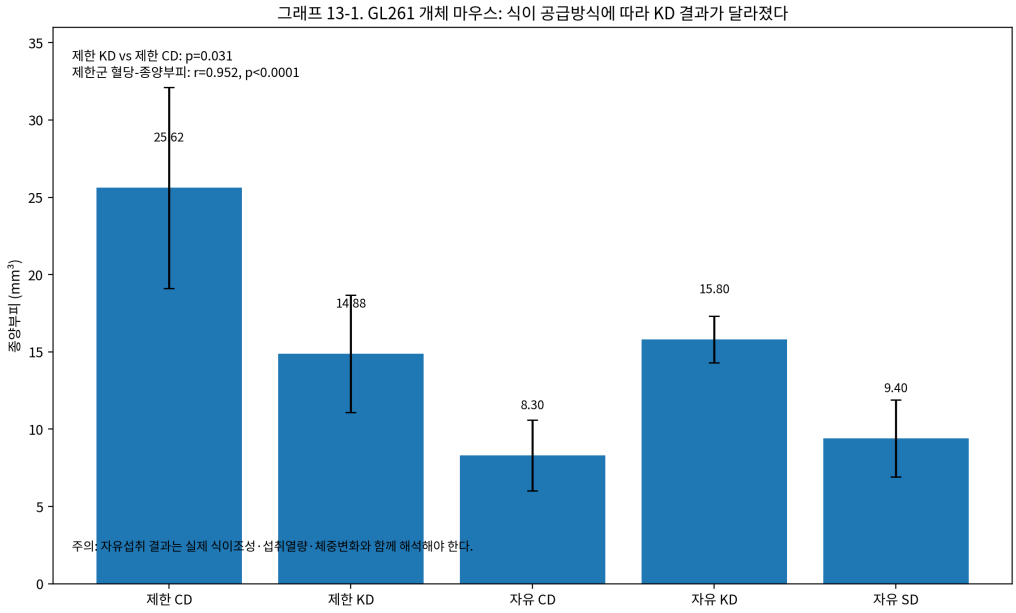
8. 2025년 GL261 개체 마우스: 혈당과 종양부피의 강한 상관

Rosito 등은 GL261 glioma를 C57BL/6N mouse 뇌에 이식하고 ketogenic diet(KD)와 matched control diet(CD)를 비교했다. 제한 급여 실험에서 KD의 열량밀도는 **6.73 kcal/g**이었고 각 동물은 **1–3 g/day**를 공급받았다. control mice는 KD에 맞춘 **isocaloric amount**를 받았으며 체중을 지속적으로 관찰해 과도한 체중감소를 피했다.[12]

제14일에 tumor-bearing mice의 혈당은 종양이식 전보다 높았고, 보고값은 **239±20.3 mg/dL 대 153.5±9.6 mg/dL**이었다. 더 주목할 값은 같은 시점의 blood glucose와 tumor volume 사이의 상관으로 **r=0.952, p<0.0001**이었다. 이것은 이 개체실험에서 혈당이 높았던 mouse일수록 종양부피가 매우 큰 경향을 보였다는 뜻이다.[12]

제한 KD의 평균 tumor volume은 **14.88±3.8 mm³**, matched CD는 **25.62±6.5 mm³**로 KD 군에서 작았고(p=0.031), median survival은 29일과 24일이었다. 이 결과는 whole-animal system에서 circulation, liver metabolism, endocrine response, glia와 immune microenvironment가 존재하는 상태에서 관찰됐다는 점에서 세포배양보다 임상에 한 단계 더 가까운 preclinical evidence다.[12]

그러나 여기서도 상관과 인과를 구분해야 한다. r=0.952는 이 실험조건에서 glucose와 tumor size가 함께 움직였다는 강한 정량관계이지, “모든 암의 90% 이상을 혈당이 결정한다”는 뜻이 아니다. sample size, 동일 암모델, feeding protocol에 묶인 값이며 다른 암종과 사람으로 그대로 옮길 수 없다.



그래프 13-1. GL261 개체 마우스: 식이 공급방식에 따라 KD 결과가 달라졌다

그래프 13-1. Rosito et al. 2025의 보고 평균±SEM을 이용한 본서 재구성. 제한 KD에서는 tumor volume이 감소했지만 자유섭취 실험에서는 결과가 달랐다. 자유섭취 결과는 식이조성·실제 에너지섭취·체중변화를 확인한 뒤 해석해야 한다.

9. 중요한 반전: 같은 논문의 자유섭취 KD에서는 종양이 작아지지 않았다

같은 연구팀은 energy restriction의 영향을 분리하기 위해 KD와 CD를 unrestricted feeding으로도 시험했다. 이 조건에서 KD group의 tumor volume은 **15.8±1.5 mm³**, CD는 **8.3±2.3 mm³**, standard diet(SD)는 **9.4±2.5 mm³**로, unrestricted KD군의 종양이 오히려 더 컸다(p=0.04). 연구진은 unrestricted KD mice의 body weight가 CD·SD보다 증가했다고 보고했다.[12]

이 결과를 "케톤식은 암을 키운다"라고도, 반대로 "실험이 잘못됐다"라고도 단정하면 안 된다. 제한실험에서는 KD가 6.73 kcal/g이라는 높은 energy density를 가진 상태에서 각 mouse에 1–3 g/day가 주어지고 control을 isocaloric하게 맞췄다. unrestricted condition에서는 섭취량과 weight trajectory가 달라져 **macronutrient composition뿐 아니라 total energy exposure가 함께 바뀐다.** 따라서 두 조건은 동일한 "KD"라는 이름 아래에서도 생리적으로 다른 실험이다.[12]

더 중요한 편집 원칙이 여기서 나온다. 이 논문은 diet composition이 Table 1에 있다고 명시하지만, 현재 본서의 자동 추출자료에서는 unrestricted arm의 탄수화물·단백질·지방 수치를 안전

하게 확인하지 못했다. 그러므로 본서에서는 이 결과를 **“Rosito 연구의 특정 unrestricted KD protocol”**로만 기술하고, 정확한 Table 1 조성을 최종 교정 때 원표에서 재확인하기 전까지 일반적인 자유섭취 KD의 효과로 확대하지 않는다.

> **우측 주의 | ad libitum은 영양조성이 아니다**
> “ad libitum”은 먹을 수 있는 양을 미리 제한하지 않았다는 급여방식이다. 탄수화물·단백질·지방 비율을 말해주지 않는다. 따라서 연구를 비교할 때는 diet composition과 kcal/g 또는 kcal/day를 별도로 확인해야 한다.

---

10. 2003년 CT-2A 연구는 왜 ’자유섭취’의 함정을 더 잘 보여주는가

Seyfried 등은 CT-2A syngeneic astrocytoma를 가진 C57BL/6J mice를 standard diet와 ketogenic diet로 나누고, 각각 unrestricted(UR)와 restricted(R) 조건을 비교했다. 이 연구는 식이 조성을 구체적으로 보고해 “KD-UR”이 무엇을 뜻하는지 비교적 명확하다.[13]

standard chow는 대략 **4.4 kcal/g**, 1 kg당 fat 55 g, carbohydrate 520 g, protein 225 g, fiber 45 g이었다. 반면 ketogenic diet는 **7.8 kcal/g**, fat **700 g/kg**, carbohydrate **0 g/kg**, protein **128 g/kg**, fiber **109 g/kg**이었고 주요 지방원은 **lard**였다. 보고된 ketogenic ratio는 fat : protein+carbohydrate 기준 약 **5.48:1**이었다.[13] 즉 KD는 standard chow보다 열량밀도가 약 77% 높았다.

CT-2A growth는 두 unrestricted group에서 빠른 반면 restricted standard diet와 restricted KD에서 약 **80%** 감소했다. 혈당은 SD-UR **9.1±0.9 mmol/L**, SD-R **5.2±1.1**, KD-UR **11.4±1.4**, KD-R **5.7±1.5**로 보고됐다. 즉 “KD”라는 이름만 보면 기대와 달리 **unrestricted KD에서는 혈당이 내려가지 않았고 오히려 높은 편**이었다.[13]

β-HB는 SD-UR 0.6±0.1, SD-R 1.4±0.2, KD-UR 1.0±0.3, KD-R 1.3±0.6 mmol/L로 나타났다. 이 실험은 ketone concentration 하나보다 glucose와 energy restriction이 tumor response를 더 잘 설명할 수 있음을 보여준다. 또한 restricted feeding에서는 IGF-1도 감소했다. 이처럼 개체실험을 해석하려면 최소한 **식이명-영양조성-열량밀도-실제 섭취-혈당-케톤-체중-종양지표**를 하나의 세트로 봐야 한다.

---

11. 표 13-1 — ‘자유섭취’ 연구를 오도하지 않기 위한 실제 식이조건 비교

연구/조건	급여방식	탄수화물	단백질	지방	열량·실제 섭취	대사결과	종양/임상결과와 해석
Seyfried 2003 CT-2A, SD-UR	unrestricted	520 g/kg	225 g/kg	55 g/kg	4.4 kcal/g	glucose 9.1±0.9 mmol/L; β-HB 0.6±0.1	종양 빠른 성장
Seyfried 2003 CT-2A, KD-UR	unrestricted	**0 g/kg**	**128 g/kg**	**700 g/kg**, lard	**7.8 kcal/g**; 양 제한 없음	glucose **11.4±1.4**; β-HB 1.0±0.3 mmol/L	종양 빠른 성장. “KD인데 혈당이 내려갔다”는 조건이 아니었음
Seyfried 2003 CT-2A, SD-R/KD-R	제한급여	각 식이조성은 위와 같음	위와 같음	위와 같음	unrestricted control 보다 제한	SD-R glucose 5.2±1.1; KD-R 5.7±1.5	두 제한군에서 tumor growth 약 80% 감소; IGF-1도 감소
Rosito 2025 GL261, restricted KD	제한 ·matched control	원 논문 Table 1; 자동추출에서 정확한 macro 재확인 필요	동일	동일	**KD 6.73 kcal/g, 1–3 g/day**; control isocaloric	day14 glucose가 tumor volume과 r=0.952	KD 14.88±3.8 vs CD 25.62±6.5 mm^3
Rosito 2025 GL261, unrestricted KD	unrestricted	**최종 교정 전 Table 1 원표 확인 필요**	동일	동일	정확한 실제 kcal/day는 본 자동추출에서 미확인; body weight 증가 보고	unrestricted 상태의 systemic exposure가 제한군과 다름	KD 15.8±1.5 vs CD 8.3±2.3 mm^3. 일반적인 “자유섭취 KD”로 확대 금지
Buga 2024 Keto-CARE, 사람 WFKD	**ad libitum이지만 조성 목표 고정**	**20–50 g/day**	**1.2–1.5 g/kg reference weight/day**	**포만감까지**	고정 calorie target 없음; 식사·식재료 제공	3개월 glucose -12%, insulin -31%, HOMA-IR -39%, β-HB 증가	대사 feasibility. 종양반응/생존효과 입증 시험은 아님
Campbell 2024 WFPB, 사람 RCT	**ad libitum**, portion/calorie 제한 없음	whole grain·legume·fruit·vegetable 중심	식물성 식품에서 섭취	added oil/solid fat 및 동물성 식품 제외	음식중량은 +16%인데 energy intake는 -26%	insulin 16.8→11.2; HOMA-IR 4.4→2.7	8주 대사지표 개선. cancer marker between-group 유의차 없음

표 13-1. “자유섭취/ad libitum”은 식이 조성이 아니라 급여방식이다. 보고된 값만 제시했다. Rosito 2025의 unrestricted diet 정확한 macro composition은 최종 출판 전 원 논문 Table 1을 직접 재확인해야 하며, 확인 전에는 일반화하지 않는다.

12. Keto-CARE의 ’ad libitum’은 동물 KD-UR과 전혀 다른 뜻이다

stage IV metastatic breast cancer 여성을 대상으로 한 Keto-CARE는 6개월 single-arm feasibility study였고, 첫 3개월은 연구팀이 식사를 매우 밀접하게 관리했다. WFKD의 목표는 carbohydrate **20–50 g/day**, protein **1.2–1.5 g/kg reference weight/day**, dietary fat은 **satiety까지**였다. 모든 식사와 grocery가 제공됐으며 개인 선호에 맞게 조정되었다.[14]

따라서 이 연구의 “ad libitum”은 “탄수화물과 단백질도 제한 없이 원하는 만큼 먹었다”는 뜻이 아니다. 두 macronutrient에는 명확한 목표가 있었고, 지방과 총열량을 포만감에 따라 조절한 것이다. blood β-HB ≥0.5 mM을 주요 metabolic engagement 목표로 매일 확인했다.[14]

3개월에 fasting glucose는 약 **119→105 mg/dL(-12%)**, fasting insulin **24.5→17.0 μU/mL(-31%)**, HOMA-IR **7.4→4.5(-39%)**, 체중은 약 **86.4→77.5 kg(-10%)**로 감소했고 β-HB는 0.18→0.81 mM로 증가했다. 이 변화는 사람에서 well-formulated carbohydrate restriction이 실제 glucose-insulin environment를 바꿀 수 있음을 보여준다.[14]

그러나 이 연구는 randomized tumor-efficacy trial이 아니다. metabolic endpoint와 feasibility가 중심이며, 이 수치로 “전이성 유방암이 치료되었다”거나 “생존이 연장되었다”고 결론낼 수 없다. 본서에서는 **대사환경 변화의 사람 근거**로 사용하고 종양치료 효과와 분리한다.

13. 식물성 식이도 전혀 다른 경로로 glucose-insulin 환경을 바꿀 수 있다

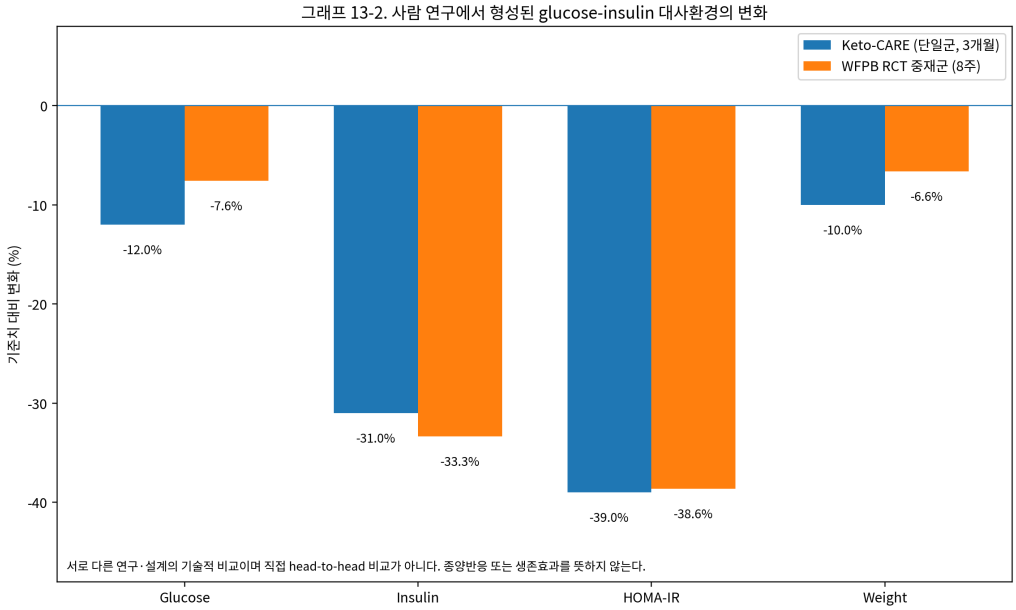
Campbell 등의 metastatic breast cancer randomized trial에서는 21명이 8주간 ad libitum whole-food plant-based(WFPB) intervention을 받고 11명이 control이었다. 중재군은 fruit, vegetable, whole grain, legume, nuts, seeds를 중심으로 먹었고 animal product와 added oil·solid fat을 제외했다. portion size나 calorie를 세지 않고 편안한 포만감까지 먹도록 했다.[15]

흥미로운 점은 마지막 food record에서 중재군이 **음식과 음료의 질량은 약 16% 더 많이 섭취하면서도 energy intake는 약 26% 적었다**는 것이다. whole plant foods의 낮은 energy density와 높은 수분·fiber 함량 때문에 “ad libitum”이 곧 high-calorie intake가 되지 않았다는 좋은 예다.[15]

8주에 body weight는 평균 **6.6% 감소**, fasting insulin은 **16.8→11.2 μIU/mL(p<0.01)**, HOMA-IR은 **4.4→2.7(p=0.01)**로 감소했다. fasting glucose는 **101.5→93.8 mg/dL**로 내려갔

지만 intervention group 내 p=0.11로 통계적 유의성에는 도달하지 않았다. IGF-1은 173.8→156.4 ng/mL로 중재군 내 감소했지만 between-group difference는 유의하지 않았다.[15]

CA27.29, CA15-3, CEA 같은 cancer progression markers의 8주 between-group difference도 유의하지 않았다. 따라서 이 연구가 말해주는 것은 **plant-based diet가 전이성 암 환자에서도 체중·insulin resistance·일부 호르몬 환경을 개선할 수 있었다**는 것이며, 8주 동안 종양치료 효과나 생존연장을 입증한 것은 아니다.



그래프 13-2. 사람 연구에서 형성된 glucose-insulin 대사환경의 변화

그래프 13-2. Keto-CARE와 WFPB 연구의 보고값을 기준치 대비 변화로 재표현한 본서 재구성. 서로 다른 연구·설계이므로 head-to-head 우열 비교가 아니며, 종양반응·생존효과를 뜻하지 않는다.

14. 표 13-2 — 사람 암환자에서 확인된 실제 glucose-insulin 변화

연구	환자/설계	식이 정의	기간	glucose	insulin / HOMA-IR	암 관련 endpoint 해석
Rieger 2014 ERGO	recurrent GBM, pilot	low-carbohydrate KD, plant oils 포함	progression까지, median follow-up 약 36일 등	분석된 환자에서 glucose/HbA1c의 유의한 변화 없음	핵심 endpoint 아님	diet 단독 median PFS 5주; single-agent clinical activity는 제한적. bevacizumab 병용은 별도 해석 필요
Buga 2024 Keto-CARE	stage IV metastatic breast cancer, single-arm	carb 20–50 g/day, protein 1.2–1.5 g/kg reference weight, fat to satiety	3개월 highly supervised + 이후	119→105 mg/dL, 약 -12%	insulin 24.5→17.0, 약 -31%; HOMA-IR 7.4→4.5, 약 -39%	metabolic feasibility 근거. randomized tumor-efficacy proof 아님
Campbell 2024 WFPB	metastatic breast cancer, randomized 2:1	ad libitum WFPB; animal products와 added oil 제외; calorie 제한 없음	8주	101.5→93.8 mg/dL, within-group p=0.11	insulin 16.8→11.2(p< 0.01); HOMA-IR 4.4→2.7(p=0.01)	cancer markers between-group 유의차 없음. metabolic/hormonal 개선 근거

표 13-2. 사람 연구는 실제 환자의 대사변화를 보여준다는 점에서 중요하지만, glucose·insulin 변화와 tumor response·PFS·OS를 동일한 endpoint로 취급해서는 안 된다.

15. ERGO는 ’케톤식=혈당저하=종양억제’라는 직선을 지지하지 않았다

ERGO pilot study는 recurrent glioblastoma 환자를 저탄수 ketogenic diet에 두고 feasibility, ketosis, PFS와 OS를 평가했다. 20명이 식이를 시작했고 3명은 poor tolerability로 중단했다. evaluable patient 중 대부분에서 적어도 한 번 urinary ketosis가 확인됐지만, 분석된 laboratory parameter에서 blood glucose와 HbA1c는 유의하게 변하지 않았다.[16]

diet 단독에서 median PFS는 5주였고 median survival from enrollment는 32주였다. 한 명이 minor response, 두 명이 6주 stable disease를 보였지만 연구진은 KD single agent가 recurrent glioma에 유의한 clinical activity를 보인다고 보기 어렵다고 결론냈다.[16] 이 결과는 “ketosis 달성”과 “glucose lowering”, 그리고 “tumor control”이 서로 다른 endpoint임을 잘 보여준다.

반면 mouse model에서 bevacizumab과 KD의 조합은 bevacizumab alone보다 median survival을 52일에서 58일로 늘렸다. 사람에서도 bevacizumab과 diet를 받은 소수의 환자에서 objective response가 관찰됐지만, randomized comparison이 아니므로 diet의 독립효과로 해석할 수 없다.[16] 임상에서는 병용치료, line of therapy, patient selection을 반드시 분리해 읽어야 한다.

16. 왜 단순히 혈당을 낮추는 것만으로 암을 굶길 수 없는가

사람의 혈당은 생존을 위해 좁은 범위 안에서 유지된다. carbohydrate intake를 크게 낮춰도 liver는 lactate, glycerol, amino acid에서 glucose를 만들어낸다. 따라서 ketogenic state에서 혈당이 낮아질 수는 있지만 완전히 사라지지 않는다. 정상뇌의 일부 세포와 red blood cell은 계속 glucose를 필요로 한다.[1,8]

종양 역시 glucose가 줄면 적응할 수 있다. glutamine oxidation을 늘리거나 fatty acid oxidation, acetate, lactate를 활용할 수 있고, 일부 cancer stem cell은 OXPHOS capacity가 높다.[3,7] 그래서 glucose restriction이 특정 glycolytic tumor에 강한 pressure를 주더라도 모든 cancer cell을 같은 방식으로 굶긴다고 가정하는 것은 위험하다.

이 점이 오히려 대사치료의 방향을 더 정밀하게 만든다. 목표는 "혈당을 0으로 만들기"가 아니라 **환자가 안전하게 유지할 수 있는 범위에서 hyperglycemia·hyperinsulinemia·excess energy availability를 줄이고, 종양의 구체적 metabolic vulnerability와 표준치료를 조합할 수 있는지 검증하는 것**이다.

17. glucocorticoid와 치료과정의 고혈당은 별도의 문제다

암환자에서 hyperglycemia는 식사만으로 결정되지 않는다. dexamethasone 같은 glucocorticoid는 뇌종양의 edema와 항암치료 관련 증상에 매우 중요하지만 hepatic glucose production을 높이고 peripheral insulin resistance를 만들 수 있다. 항구토 steroid, infection, stress hormone, reduced activity도 blood glucose를 올릴 수 있다.[1]

따라서 환자가 저탄수 또는 식물성 식사를 하고 있는데도 glucose가 높다면 "식이를 실패했다"고 단정할 수 없다. medication, infection, liver function, diabetes history와 nutrition status를 같이 봐야 한다. 반대로 혈당 때문에 필요한 steroid를 임의로 줄이는 것은 위험하다.

대사관리는 oncology care의 일부로 통합돼야 한다. 필요하면 continuous glucose monitoring, fasting glucose, HbA1c, fasting insulin을 사용해 pattern을 파악하되, medication change는 oncology/endocrinology team과 조정해야 한다.

18. 혈당과 종양의 관계에서 ’r’과 ’R^2’를 어떻게 읽을 것인가

correlation coefficient r은 두 변수의 선형적인 함께 움직임의 강도를 나타낸다. GL261 연구의 r=0.952는 +1에 매우 가까워 그 실험에서 glucose와 tumor volume이 강하게 같은 방향으로 움직였음을 뜻한다.[12] 단순 선형회귀에서 r^2를 계산하면 약 0.906이지만, 이것을 “혈당이 암의 90.6%를 원인적으로 설명한다”고 표현해서는 안 된다.

왜냐하면 r^2는 그 표본과 모델에서 **관찰된 분산의 선형 통계적 설명도**이지 원인기여율이 아니기 때문이다. 공통원인이 glucose와 tumor를 동시에 올릴 수도 있고, tumor burden이 glucose metabolism을 바꿀 수도 있다. 또한 다른 암종·다른 feeding condition·사람에서는 값이 달라질 수 있다.

본서에서 “혈당의 설명력이 몇 %”라는 표현은 반드시 **어떤 연구, 어떤 모델, 어떤 endpoint, 어떤 regression**인지 붙여 사용한다. 60%나 90%처럼 인상적인 숫자를 암 전체의 보편적 비율로 쓰지 않는다. 숫자가 강할수록 오히려 조건을 더 정확히 적어야 한다.

---

19. cell culture에서 glucose를 줄였을 때의 효과는 사람 혈당저하와 다르다

cell culture에서는 medium의 glucose concentration을 연구자가 직접 설정할 수 있다. 25 mM high-glucose medium에서 5 mM로 낮추거나 glucose-free condition을 만들 수도 있다. 이 환경은 혈류, liver gluconeogenesis, hormone feedback, immune system이 없는 단순화된 시스템이다.[6,9]

또한 ketone body를 5–10 mM 수준으로 직접 배지에 넣는 실험도 있다. nutritional ketosis에서 사람 blood β-HB는 대개 이보다 낮은 범위에 있으므로, 높은 in vitro concentration의 세포 효과를 “케톤식을 하면 환자 종양에서 그대로 일어난다”고 옮길 수 없다. concentration achievability를 확인해야 한다.

Shukla 등은 pancreatic cancer cell에서 ketone body exposure가 glucose uptake와 lactate release를 dose-dependently 낮추고 c-Myc와 glycolytic program을 변화시켰다고 보고했다.[17] 이 부분은 **세포기전 근거**다. 같은 연구의 orthotopic mouse에서 KD가 tumor growth와 cachexia를 줄인 결과는 whole-animal evidence로 별도 평가한다. 두 층위는 서로 보강하지만 같은 증거는 아니다.

---

20. glucose를 직접 겨냥하는 약물이 쉽지 않은 이유

2-deoxyglucose(2-DG)는 glucose transporter를 통해 들어가 phosphorylation되지만 glycolysis를 정상적으로 계속 진행하지 못해 energy stress를 유도한다. GLUT1 inhibitor, HK inhibitor, LDH inhibitor, MCT inhibitor도 비슷한 대사취약성을 노린다.[6,9]

문제는 정상세포도 glucose를 사용한다는 것이다. 특히 brain, activated immune cell, marrow, intestinal epithelium은 glucose metabolism 변화에 민감할 수 있다. 약물이 tumor tissue에 충분히 도달하기 전에 systemic toxicity가 생기면 이론적 선택성이 임상효과로 이어지지 않는다.[9]

암세포의 metabolic plasticity도 장애물이다. glycolysis를 막았을 때 OXPHOS나 glutaminolysis가 증가하면 단일 대사표적의 효과가 약해질 수 있다. 그래서 현재의 metabolic therapy 연구는 biomarker selection과 combination strategy가 점점 중요해지고 있다.

21. 식물성 식이는 '당을 많이 먹는 식사'라는 단순분류로 평가할 수 없다

whole grain, legume, vegetable, fruit에는 carbohydrate가 많을 수 있다. 그러나 minimally processed plant food에는 fiber, water, resistant starch와 다양한 phytochemical이 함께 들어 있고 energy density가 낮다. refined sugar beverage와 bean, intact grain을 "탄수화물 g" 하나로만 묶으면 postprandial glucose, satiety, microbiome, insulin response의 차이를 놓친다.[10,15,18]

WFPB metastatic breast cancer trial이 이를 실험적으로 보여준다. 참가자는 calorie restriction을 지시받지 않았지만 음식의 무게는 더 많이 먹고 energy intake는 낮아졌다.[15] insulin과 HOMA-IR이 크게 낮아진 것은 "탄수화물을 모두 제거해야만 insulin이 내려간다"는 단순모델과 맞지 않는다.

식물성 식이의 암 관련 대사효과는 fiber fermentation과 SCFA, body fat 감소, insulin sensitivity, inflammatory environment, IGF signaling, micronutrient·phytochemical exposure가 함께 만든다. 그중 어느 요소가 tumor outcome을 바꾸는지는 암종별 장기임상시험이 더 필요하다.

22. 케톤식도 '지방을 많이 먹는 식사'라는 한 문장으로 평가할 수 없다

ketogenic diet 역시 하나의 고정된 조성이 아니다. classic 4:1 KD, medium-chain triglyceride diet, modified Atkins, well-formulated ketogenic diet는 protein, carbohydrate, fat source와 energy density가 다르다. 암 연구에서는 calorie-restricted KD와 ad libitum KD가 섞여 있는 경우도 많다.[13,14,19]

Seyfried CT-2A 연구의 700 g/kg lard-based KD와 Keto-CARE의 personalized WFKD는 모두 "ketogenic"이지만 같은 intervention이 아니다. 전자는 mouse chow이고 carbohydrate 0 g/kg, protein 128 g/kg, energy density 7.8 kcal/g이었다. 후자는 사람에서 carbohydrate 20–50 g/day와 protein 1.2–1.5 g/kg을 정하고 fat을 satiety까지 먹도록 한 식사다.[13,14]

따라서 앞으로 본서에서 “KD 효과”를 말할 때는 가능하면 **KD의 유형·carb target·protein·fat source·calorie strategy·실제 ketosis·glucose response**를 붙인다. 연구의 이름보다 실제로 만들어진 metabolic state가 더 중요하다.

그림 13-3. 같은 '자유섭취'라도 실제 대사조건은 전혀 다를 수 있다

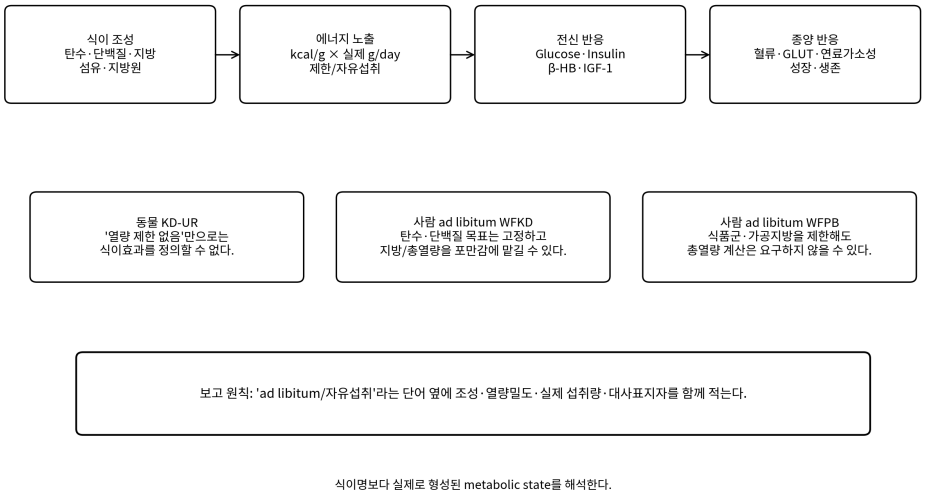


그림 13-3. 같은 ’자유섭취’라도 실제 대사조건은 전혀 다를 수 있다

그림 13-3. ad libitum은 영양조성이 아니라 급여규칙이다. 동물 KD-UR, 사람 WFKD, 사람 WFPB는 모두 자유섭취라고 표현할 수 있지만 실제 macronutrient와 energy exposure는 크게 다르다.

---

23. glucose와 ketone을 동시에 보아야 하는 이유

ketosis의 metabolic meaning은 β-HB 숫자만으로 결정되지 않는다. 같은 β-HB라도 glucose가 높고 insulin이 높은 상태와 glucose-insulin이 낮은 상태는 다른 nutrient signaling environment다. 그래서 일부 연구에서는 glucose와 ketone을 함께 묶은 glucose-ketone index(GKI)를 사용한다.[13,19]

그러나 GKI도 보편적인 암치료 목표치가 확립된 임상 biomarker는 아니다. mouse tumor model에서 유용했던 threshold를 환자에게 그대로 적용해서는 안 된다. 특히 cachexia 위험이 있거나 chemotherapy로 intake가 감소한 환자에서는 숫자를 낮추기 위해 과도한 calorie restriction을 하면 치료 내성을 오히려 떨어뜨릴 수 있다.

임상에서 더 중요한 것은 metabolic engagement와 safety를 동시에 보는 것이다. glucose, β-HB, insulin, body weight, lean mass, renal/liver function과 treatment toxicity를 같이 추

적해야 한다. “낮을수록 좋은 glucose”나 “높을수록 좋은 ketone”이라는 단순 목표는 적절하지 않다.

24. cachexia가 있는 환자에게는 같은 대사전략을 적용할 수 없다

cancer cachexia는 단순한 굶주림이 아니다. inflammatory cytokine, tumor-host metabolism, muscle proteolysis, altered appetite가 함께 일어나는 syndrome이다. body weight가 줄어도 fat만 줄었는지 skeletal muscle이 줄었는지는 임상적으로 전혀 다른 의미를 가진다.[11,17]

Keto-CARE에서 weight와 fat mass가 감소하면서 lean mass도 일부 감소했다. WFPB trial에서는 체중이 감소했지만 연구진은 progression/cachexia의 증거 없이 cardiometabolic improvement가 가능했다고 평가했다.[14,15] 이런 자료는 body composition을 단순 체중보다 세밀하게 봐야 함을 보여준다.

따라서 이미 BMI가 낮고 muscle wasting, poor appetite, dysphagia, severe treatment toxicity가 있는 환자에게 aggressive calorie restriction을 적용하는 것은 위험할 수 있다. 식이의 암대사적 이론보다 **치료를 견딜 수 있는 단백질·에너지·micronutrient 공급**이 먼저다.

25. 포도당을 낮추는 접근과 표준치료는 경쟁관계가 아니다

dietary metabolic intervention을 연구하는 목적은 surgery, radiation, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy를 대체하는 데 있지 않다. 오히려 일부 tumor model에서는 glucose restriction이나 KD가 radiation·chemotherapy·antiangiogenic therapy와 상호작용할 가능성이 연구되고 있다.[16,19]

이 조합이 유리할 수 있는 이유는 표준치료가 DNA damage와 oxidative stress를 일으킬 때 tumor cell의 glucose-dependent antioxidant capacity가 치료저항에 기여할 수 있기 때문이다. 반대로 nutrition intervention이 너무 강해 normal tissue recovery와 immune function을 해치면 병용효과가 나빠질 수도 있다.

따라서 임상시험에서 봐야 할 endpoint는 단순한 ketosis 달성률을 넘어 treatment dose intensity, adverse event, response rate, PFS, OS, quality of life, muscle mass다. 대사치료가 의미 있으려면 **환자가 표준치료를 더 안전하고 효과적으로 받을 수 있는가**까지 포함해 판단해야 한다.

26. 임상에서 측정한다면 무엇을 같이 볼 것인가

공복혈당 하나는 유용하지만 충분하지 않다. HbA1c는 수개월의 평균 glucose exposure를 보여주지만 steroid burst나 급격한 치료변화를 민감하게 반영하지 못할 수 있다. fasting insulin과 C-peptide, HOMA-IR은 insulin resistance의 대략적인 지표가 될 수 있고, β-HB는 carbohydrate restriction의 metabolic engagement를 확인하는 데 도움을 줄 수 있다.

식이와 암치료를 같이 연구한다면 body weight와 DXA 또는 CT-based muscle area를 통해 fat과 lean mass를 구분하는 것이 바람직하다. CRP 같은 inflammation marker, liver/kidney function, lipid, electrolytes도 함께 봐야 한다. glucose를 낮추는 데 성공했어도 dehydration, sarcopenia, severe dyslipidemia가 생긴다면 좋은 중재라고 할 수 없다.

종양 쪽에서는 imaging, circulating tumor marker, pathologic response, ctDNA, PFS/OS를 별도로 추적해야 한다. metabolic improvement가 tumor control로 번역되는지 확인하려면 두 종류의 endpoint를 **연결해서** 분석해야 한다.

---

27. 제13장의 결론 — 포도당은 중요한 축이지만 '식이 이름'보다 실제 대사상태를 보아야 한다

개체 동물실험은 glucose와 tumor growth의 관계가 매우 강할 수 있음을 보여준다. 2025년 GL261에서는 day-14 glucose와 tumor volume이 r=0.952로 함께 움직였고, 제한 KD에서 tumor volume과 survival이 개선됐다.[12] 2003년 CT-2A에서는 diet type보다 energy restriction과 낮아진 glucose가 tumor suppression과 더 밀접했고 unrestricted KD는 혈당을 낮추지 못했다.[13]

사람에서는 Keto-CARE처럼 carbohydrate-restricted WFKD가 glucose, insulin, HOMA-IR과 체중을 실제로 낮춘 자료가 있고, 반대로 WFPB randomized trial도 calorie counting 없이 insulin resistance를 크게 낮췄다.[14,15] 두 접근은 macronutrient composition이 정반대에 가까운데도 **낮은 insulin burden, body-fat reduction, metabolic flexibility 개선**이라는 일부 공통 결과에 도달할 수 있었다.

따라서 식물성케톤식의 연구가 앞으로 답해야 할 질문은 "채식이 맞는가, 케톤식이 맞는가"가 아니다. whole-food plant 기반의 fiber·phytochemical·micronutrient 이점과 carbohydrate restriction에 따른 낮은 insulin/glucose exposure를 어떻게 **영양결핍과 과도한 saturated-fat·energy excess 없이** 통합할 수 있는지를 검증해야 한다. 그리고 그 대사변화가 실제 tumor response, recurrence, PFS, OS와 연결되는지 사람 임상시험으로 확인해야 한다.

이 장에서 가장 중요한 실무적 교훈은 하나다. **"KD", "plant-based", "ad libitum"이라는 이름만으로 결과를 판단하지 말고 실제로 무엇을 얼마나 먹었으며, 그 결과 혈당·insulin·β-HB·체중·종양이 어떻게 변했는지를 함께 보라.** 이것이 포도당과 암을 오도 없이 이해하는 출발점이다.

장 요약

포도당은 암세포에서 ATP뿐 아니라 nucleotide, lipid, amino acid와 antioxidant system을 만드는 탄소원이다. glucose uptake는 GLUT1/3, HK2와 oncogenic signaling에 의해 높아질 수 있으며 insulin/IGF-1은 PI3K-AKT-mTOR를 통해 glucose handling과 growth signal을 연결한다. 그러나 혈당, tumor glucose flux, insulin, 총열량은 서로 다른 변수다.

GL261 mouse에서는 glucose와 tumor volume의 매우 강한 positive correlation이 관찰됐고 restricted KD가 tumor volume과 survival을 개선했다. 하지만 같은 연구의 unrestricted KD 결과는 달랐으며, body weight와 energy exposure의 차이를 함께 고려해야 했다. CT-2A 연구에서는 실제 macro composition이 보고되어 unrestricted lard-based KD가 고열량밀도였고 혈당을 낮추지 못했다는 사실을 확인할 수 있었다.

사람에서는 well-formulated KD와 WFPB가 서로 다른 식이구조임에도 glucose-insulin environment를 개선한 자료가 있다. 그러나 metabolic improvement를 cancer cure 또는 survival benefit로 자동 해석해서는 안 된다. 앞으로의 핵심은 식이의 이름이 아니라 **실제 식이조성 → energy exposure → glucose/insulin/ketone → body composition → tumor endpoint**의 전체 연쇄를 정확히 측정하는 것이다.

참고문헌

1. Liu H, Wang S, Wang J, et al. (2025). Energy metabolism in health and diseases. Signal Transduction and Targeted Therapy, 10(1), 69. https://doi.org/10.1038/s41392-025-02141-x
2. Zhong X, He X, Wang Y, et al. (2022). Warburg effect in colorectal cancer: the emerging roles in tumor microenvironment and therapeutic implications. Journal of Hematology & Oncology, 15, 160. https://doi.org/10.1186/s13045-022-01358-5
3. Sainero-Alcolado L, Liaño-Pons J, Ruiz-Pérez MV, Arsenian-Henriksson M. (2022). Targeting mitochondrial metabolism for precision medicine in cancer. Cell Death & Differentiation, 29, 1304–1317. https://doi.org/10.1038/s41418-022-01022-y
4. Garcia JH, Jain S, Aghi MK. (2021). Metabolic drivers of invasion in glioblastoma. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 9, 683276. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.683276
5. You M, Xie Z, Zhang N, Zhang Y, Xiao D, Liu S, Zhuang W, Li L, Tao Y. (2023). Signaling pathways in cancer metabolism: mechanisms and therapeutic targets. Signal Transduction and Targeted Therapy, 8(1), 196. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01442-3
6. Kozal K, Józwiak P, Krzesłak A. (2021). Contemporary perspectives on the Warburg effect inhibition in cancer therapy. Cancer Control, 28, 10732748211041243. https://doi.org/10.1177/10732748211041243

7. Allen BG, Bhatia SK, Anderson CM, et al. (2014). Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. Redox Biology, 2, 963–970. https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.08.002
8. Jensen NJ, Wodschow HZ, Nilsson M, Rungby J. (2020). Effects of ketone bodies on brain metabolism and function in neurodegenerative diseases. International Journal of Molecular Sciences, 21(22), 8767. https://doi.org/10.3390/ijms21228767
9. Barba I, Carrillo-Bosch L, Seoane J. (2024). Targeting the Warburg effect in cancer: Where do we stand? International Journal of Molecular Sciences, 25(6), 3142. https://doi.org/10.3390/ijms25063142
10. Wang T, Masedunskas A, Willett WC, Fontana L. (2023). Vegetarian and vegan diets: benefits and drawbacks. European Heart Journal, 44(36), 3423–3439. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad436
11. Simone BA, Champ CE, Rosenberg AL, et al. (2017). When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy. BMC Medicine, 15, 106. https://doi.org/10.1186/s12916-017-0873-x
12. Rosito M, Maqbool J, Reccagni A, et al. (2025). Ketogenic diet induces an inflammatory reactive astrocytes phenotype reducing glioma growth. Cellular and Molecular Life Sciences, 82, 73. https://doi.org/10.1007/s00018-025-05600-4
13. Seyfried TN, Sanderson TM, El-Abbadi MM, McGowan R, Mukherjee P. (2003). Role of glucose and ketone bodies in the metabolic control of experimental brain cancer. British Journal of Cancer, 89(7), 1375–1382. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601269
14. Buga A, et al. (2024). Feasibility and metabolic outcomes of a well-formulated ketogenic diet as an adjuvant therapeutic intervention for women with stage IV metastatic breast cancer: The Keto-CARE trial. PLOS ONE, 19(1), e0296523. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296523
15. Campbell TM, et al. (2024). A whole-food, plant-based randomized controlled trial in metastatic breast cancer: weight, cardiometabolic, and hormonal outcomes. Breast Cancer Research and Treatment, 205, 257–266. https://doi.org/10.1007/s10549-024-07266-1
16. Rieger J, Bähr O, Maurer GD, et al. (2014). ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. International Journal of Oncology, 44(6), 1843–1852. https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2382
17. Shukla SK, Gebregiworgis T, Purohit V, Chaika NV, Gunda V, Radhakrishnan P, Mehla K, Pipinos II, Powers R, Yu F, Singh PK. (2014). Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia. Cancer & Metabolism, 2, 18. https://doi.org/10.1186/2049-3002-2-18
18. Kahleova H, Levin S, Barnard N. (2017). Cardio-metabolic benefits of plant-based diets. Nutrients, 9(8), 848. https://doi.org/10.3390/nu9080848

19. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. (2020). Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? Molecular Metabolism, 33, 102–121. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026

> **편집 메모:** Rosito 2025 GL261 unrestricted arm의 정확한 탄수화물·단백질·지방 조성은 최종 출판 전 원 논문 Table 1을 직접 대조해 보완한다. 현재 확인된 것은 KD caloric density 6.73 kcal/g, restricted setup의 1–3 g/day, matched control의 isocaloric feeding, unrestricted KD의 body-weight increase와 tumor-volume 결과다. 이 확인 전에는 “자유섭취 KD 일반”에 대한 결론으로 확대하지 않는다.

제14장 글루타민과 암대사

— ‘글루타민 중독’은 어디까지 사실이며, 약물 표적과 식이 전략은 어떻게 구분해야 하는가

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH014
> **편집 기준:** B5 176×250 mm / 본문 약 70% + 우측 용어·경로·주의 박스 약 30%
> **근거 범위:** 고전적 glutaminolysis 연구, MYC·KRAS 기전연구, 생체 내 안정동위원소 추적, glutaminase 억제제 임상시험, ketogenic diet+glutamine antagonist 전임상 연구, 2024 whole-food plant-based 사람 중재, 암환자 영양 가이드라인을 함께 검토했다.
> **근거평가 원칙:** 세포배양-동물종양-사람 약물시험-사람 식이시험을 분리한다. **GLS 억제제나 DON 같은 약리학적 글루타민 차단을 ‘단백질이나 글루타민이 든 음식을 적게 먹는 것’과 동일시하지 않는다.** 암환자의 체중감소·근감소·섭취저하가 있으면 대사 억제 가설보다 영양 안전성이 우선한다.

제13장에서 포도당을 다루면서 가장 중요한 결론은 “암은 당만 먹는다”는 문장이 지나치게 단순하다는 것이었다. 빠르게 증식하는 종양은 glucose뿐 아니라 amino acid, fatty acid, lactate, acetate와 미세환경에서 얻는 여러 탄소원을 조합한다. 그중 **glutamine(글루타민)**은 포도당과 함께 가장 많이 연구된 영양소다.[1-4]

글루타민은 단백질을 만드는 아미노산이라는 역할을 넘어선다. 탄소골격은 α-ketoglutarate를 거쳐 TCA cycle을 보충할 수 있고, 질소는 purine·pyrimidine과 여러 생합성 반응에 사용된다. glutamate와 glutathione(GSH)으로 이어지는 경로는 산화환원 방어에도 관여한다. 따라서 일부 암세포는 외부 glutamine 공급이 줄거나 glutaminase가 억제되면 성장에 큰 스트레스를 받는다.[1-4]

그러나 여기서도 임상적으로 중요한 반전이 있다. 배양접시에서 glutamine에 강하게 의존하던 세포가 생체 내 종양에서는 훨씬 덜 의존할 수 있고, 어떤 종양은 자체적으로 glutamine을 합성하거나 다른 연료로 우회한다.[7-10] 즉, **“glutamine addiction”은 암 전체의 고정된 특성이 아니라 특정 유전자형과 환경에서 나타나는 조건부 대사표현형**이다.

우측 용어 | Glutamine addiction
외부 glutamine 공급이나 glutamine catabolism에 대한 의존성이 높아, 이를 차단했을 때 증식·생존이 크게 떨어지는 상태를 가리킨다. 모든 암에 공통된 진단명이 아니며 배양조건과 종양미세환경에 따라 강도가 달라질 수 있다.

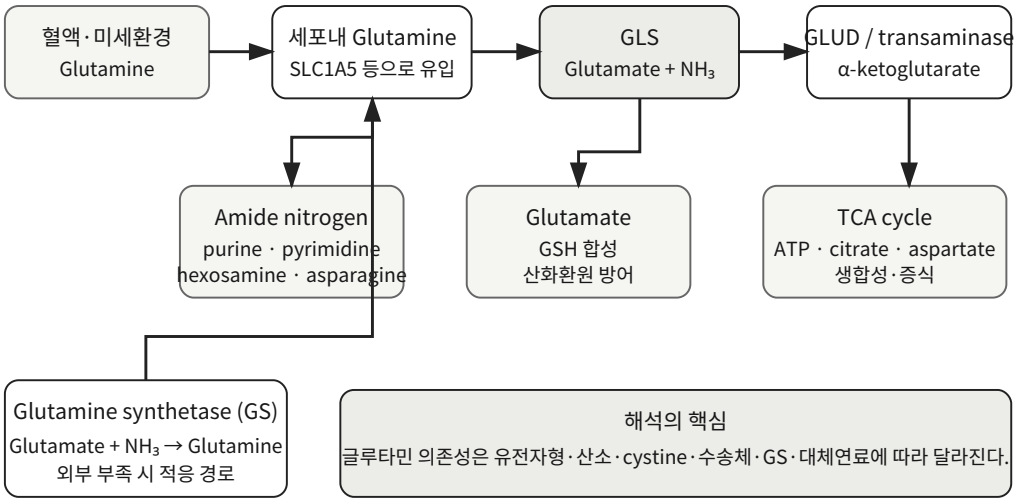
1. 글루타민은 '아미노산 하나'가 아니라 탄소와 질소의 교차로다

Glutamine은 두 개의 질소를 가진다. 하나는 α-amino nitrogen이고 다른 하나는 side-chain amide nitrogen이다. 이 구조 때문에 glutamine은 단백질 합성뿐 아니라 nucleotide, amino sugar, asparagine 등 여러 질소전달 반응에 참여할 수 있다.[4,20]

탄소 측면에서는 glutamine이 glutamate로 바뀐 뒤 α-ketoglutarate(α-KG)가 되어 TCA cycle로 들어갈 수 있다. 빠르게 증식하는 세포는 citrate, oxaloacetate, malate 같은 TCA intermediate를 지방·아미노산·nucleotide 합성으로 계속 빼낸다. 이때 빠져나간 중간체를 다시 채우는 과정을 **anaplerosis**라고 한다. 일부 종양에서 glutamine은 이 보충반응의 중요한 원료다.[1,4]

DeBerardinis 등의 2007년 연구는 transformed cell이 단백질과 nucleotide 합성에 필요한 양을 넘어서는 수준으로 glutamine을 소비하고, 상당한 carbon을 lactate 등으로 내보낼 수 있음을 보여 주었다.[1] 이 관찰은 Warburg effect의 '포도당 측'과 함께 암세포가 glutamine carbon도 매우 빠르게 순환시킨다는 개념을 정립하는 데 중요한 역할을 했다.

그림 14-1. 글루타민의 탄소·질소 흐름



본서 재구성. 경로는 대표적 흐름을 단순화한 것이며 모든 종양에 동일하게 적용되지 않는다.

그림 14-1. glutamine은 수송체를 통해 세포에 들어와 GLS에 의해 glutamate가 되고, α-KG를 거쳐 TCA cycle을 보충하거나 GSH·nucleotide·아미노산 생합성에 기여할 수 있다. GS는 반대로 glutamate와 ammonia로 glutamine을 합성할 수 있다. 본서 재구성.

2. 혈중 글루타민과 종양의 glutamine flux는 같은 숫자가 아니다

Glutamine은 혈장에 풍부한 free amino acid이며, skeletal muscle은 큰 저장·생성 풀로 작동한다. 음식에서 glutamine 섭취가 줄어도 우리 몸은 즉시 혈중 농도를 0으로 만들지 않는다. 근육과 여러 조직이 glutamine을 합성·방출하고, 장·신장·면역세포·간이 상황에 따라 소비하거나 재분배한다.[4,20]

따라서 "식사에서 글루타민을 없애면 암세포의 글루타민이 사라진다"는 직선모델은 성립하지 않는다. 혈중 concentration과 종양세포가 실제로 이용하는 **flux**는 혈류, transporter, GLS activity, glutamine synthetase(GS), TME의 교환반응에 의해 달라진다. 제13장에서 혈당과 tumor glucose flux를 분리했듯, 이 장에서도 **dietary intake → plasma pool → tumor delivery → intracellular flux**를 단계별로 구분한다.

> **우측 주의 | 음식의 glutamine ≠ 종양 glutamine flux**
> 섭취량은 한 변수일 뿐이다. 체내 합성, 근육 단백질 turnover, 장·간·신장의 대사, 종양혈류와 수송체 발현이 함께 실제 종양의 glutamine 이용량을 결정한다.

---

3. SLC1A5와 여러 수송체 — 세포로 들어오는 첫 관문

암대사 문헌에서 ASCT2로 불리는 **SLC1A5**는 glutamine transporter의 대표적 예다. 여러 암에서 SLC1A5 발현 증가와 높은 glutamine uptake가 관찰되며, MYC 같은 oncogenic program과 연동되기도 한다.[4,20,21] 그러나 glutamine transport를 SLC1A5 하나로 환원하면 안 된다. SLC38 family 등 다른 수송체가 보완할 수 있고 암종·세포상태에 따라 dominant transporter가 달라질 수 있다.

세포막에서 중요한 또 하나의 축은 **xCT/SLC7A11**이다. xCT는 extracellular cystine을 들여오는 대신 intracellular glutamate를 내보낸다. 이 교환이 강하면 세포는 glutamate pool을 보충하기 위해 glutaminolysis를 더 많이 돌릴 수 있다.[7] 따라서 glutamine dependence는 glutamine 농도만이 아니라 **cystine availability와 xCT expression**에도 의해 달라질 수 있다.

이 점은 식이 연구에도 중요한 경고다. 세포배양액의 cystine 농도와 사람 종양미세환경의 cystine 농도가 다르면, 같은 세포라도 glutamine dependence가 크게 달라질 수 있다. 배양 접시의 영양조성을 '인체 식단'으로 간주해서는 안 되는 이유다.[7]

---

4. GLS — glutamine을 glutamate로 바꾸는 대표적인 효소

Glutaminase(GLS)는 glutamine에서 amide nitrogen을 떼어 glutamate와 ammonia를 만드는 반응을 촉진한다. 암에서는 주로 GLS1 계열이 많이 연구돼 왔다. glutamate는 다시 glutamate dehydrogenase(GLUD) 또는 transaminase를 통해 α-KG로 전환되어 TCA cycle과 연결될 수 있다.[4,21]

이 때문에 GLS는 약물표적으로 매력적이었다. 정상조직도 glutamine을 사용하지만, 특정 종양이 GLS flux에 더 크게 의존한다면 therapeutic window를 만들 수 있다는 논리다. 실제로 telaglenastat(CB-839) 같은 선택적 GLS inhibitor가 개발되어 사람 임상시험까지 진행됐다.[12-16]

그러나 “효소가 중요하다”와 “이 효소를 막으면 환자가 오래 산다” 사이에는 긴 거리가 있다. 효소 억제율, 종양 조직 도달, 대체 대사, 면역세포 영향, 병용약 효과가 모두 임상 결과에 관여한다. 뒤에서 telaglenastat 임상시험의 긍정 신호와 실패를 함께 본다.

5. α-ketoglutarate와 TCA 보충 — 글루타민의 대표적 탄소 기능

TCA cycle은 단순히 ATP를 만드는 회전판이 아니다. citrate는 lipid synthesis, oxaloacetate와 aspartate는 nucleotide 및 amino acid metabolism, succinyl-CoA는 heme metabolism 등으로 이어진다. 증식세포가 중간체를 계속 빼내면 이를 다시 채우는 anaplerosis가 필요하다.[1,4]

glutamine-derived glutamate가 α-KG로 바뀌면 TCA cycle의 중간 지점으로 바로 들어갈 수 있다. 어떤 암세포에서는 이 흐름이 mitochondrial respiration과 biosynthesis를 동시에 지지한다. 그래서 glucose carbon의 일부가 lactate로 빠져나가는 상황에서도 glutamine carbon이 mitochondria를 보충할 수 있다.[1,4]

하지만 이 역시 고정된 규칙은 아니다. 2016년 Ras-driven NSCLC mouse 연구에서는 배양세포에서 기대한 것과 달리 **생체 내 폐종양의 glutamine contribution이 작고 glucose oxidation이 더 중요**하게 관찰됐다.[8] 이는 ‘어떤 연료가 TCA를 채우는가’를 종양 안에서 직접 측정해야 함을 보여준다.

6. 질소 대사 — DNA와 RNA를 만들기 위해서도 글루타민이 필요하다

빠르게 분열하는 세포는 DNA와 RNA를 계속 만들어야 한다. Purine과 pyrimidine 합성의 여러 단계에서 glutamine의 amide nitrogen이 사용된다. hexosamine biosynthetic pathway와 asparagine synthesis에도 glutamine nitrogen이 참여한다.[4,20]

이 기능은 glutamine의 역할이 ‘미토콘드리아 연료’에만 있지 않음을 뜻한다. GLS를 막는 전략과 glutamine-utilizing amidotransferase들을 넓게 억제하는 전략은 생물학적 효과가 다를 수 있다. DON(6-diazo-5-oxo-L-norleucine) 같은 glutamine antagonist는 여러 glutamine-utilizing enzyme을 폭넓게 방해할 수 있어 선택적 GLS inhibitor보다 넓은 대사 압력을 가한다.[17]

그만큼 정상조직과 면역계에 미칠 영향도 더 복잡하다. “glutamine pathway 억제”라는 같은 말 아래에서도 **어느 효소를 어느 조직에서 얼마나 억제하는가**를 구분해야 한다.

---

7. Glutathione과 ROS — 글루타민은 산화환원 방어에도 연결된다

Glutathione(GSH)은 glutamate, cysteine, glycine으로 만들어지는 주요 intracellular antioxidant다. Glutamine은 glutamate pool을 공급함으로써 GSH 합성과 redox balance에 기여할 수 있다.[4,20] 암세포는 높은 성장속도, mitochondrial activity, oncogenic signaling 때문에 ROS 압력을 받기 때문에 antioxidant capacity가 생존에 중요할 수 있다.

특히 xCT는 cystine을 들여와 cysteine 공급을 돕고, 그 대가로 glutamate를 내보낸다. 따라서 xCT가 높은 세포는 cystine uptake와 glutamine catabolism을 연결할 수 있다.[7] 이 회로는 ferroptosis sensitivity, redox balance와도 연결되지만, 실제 결과는 유전자형과 nutrient context에 따라 달라진다.

이론적으로 glutamine metabolism을 억제하면 tumor antioxidant capacity가 떨어져 chemotherapy나 radiation의 oxidative damage에 더 민감해질 가능성이 있다. 그러나 정상조직과 immune cell의 antioxidant system도 함께 영향을 받을 수 있으므로, 임상에서 단순한 “ROS를 높이면 좋다”는 목표로 사용할 수 없다.

---

8. MYC는 왜 ‘glutamine addiction’의 대표적 유전자 배경이 되었는가

Wise 등의 연구는 MYC가 mitochondrial glutaminolysis를 촉진하는 transcriptional program을 만들고, 특정 세포에서 glutamine deprivation에 대한 강한 취약성을 유도할 수 있음을 보여 주었다.[2] 이어 Gao 등은 c-Myc가 miR-23a/b를 억제함으로써 mitochondrial glutaminase expression을 높이는 경로를 보고했다.[3]

이 연구들은 oncogene이 단지 세포주기만 빠르게 만드는 것이 아니라 **연료수요와 연료처리 경로 자체를 재프로그래밍**한다는 중요한 원리를 보여준다. MYC가 높으면 nucleotide, protein, mitochondrial metabolism의 요구가 동시에 증가하면서 glutamine flux가 커질 수 있다.[2-4]

그러나 MYC-high라는 표지 하나만으로 사람에서 GLS inhibitor 반응을 예측할 수 있다고 확립된 것은 아니다. 실제 환자에서는 co-mutation, tissue origin, drug exposure, nutrient supply가 함께 작용한다. biomarker는 기전을 좁히는 도구이지 임상반응을 자동으로 보증하는 표식이 아니다.

---

9. KRAS 췌장암 — 같은 글루타민도 다른 회로로 돌릴 수 있다

Son 등의 2013년 pancreatic ductal adenocarcinoma(PDAC) 연구는 oncogenic KRAS가 glutamine을 일반적인 GLUD 중심 경로와 다르게 사용할 수 있음을 보여 주었다.[5] glutamine-derived aspartate가 GOT1을 거쳐 oxaloacetate, malate, pyruvate 쪽으로 흐르며 cytosolic redox balance와 NADPH 유지에 기여하는 비정형 회로가 제시됐다.

이 발견은 두 가지를 말해준다. 첫째, "glutamine이 중요하다"는 사실만으로 어느 enzyme을 막아야 하는지 알 수 없다. 둘째, 같은 glutamine carbon도 암종에 따라 energy production, redox control, biosynthesis 중 서로 다른 목적에 배분될 수 있다.[5]

따라서 식이중재를 설계할 때도 "glutamine을 줄인다"는 목표보다 **해당 종양에서 실제로 어떤 glutamine-derived pathway가 활성화되어 있는지**를 확인하는 정밀대사 접근이 더 과학적이다.

---

10. 저산소에서는 glutamine carbon이 거꾸로 흐를 수도 있다

일반적인 oxidative TCA flow에서는 α-KG가 succinate 방향으로 진행한다. 그러나 hypoxia 또는 mitochondrial dysfunction 같은 조건에서는 glutamine-derived α-KG가 **reductive carboxylation**을 통해 isocitrate와 citrate 방향으로 전환될 수 있다. Metallo 등의 연구는 IDH1을 통한 이 경로가 hypoxia에서 lipid synthesis를 지지할 수 있음을 보여 주었다.[6]

즉, 산소가 부족하다고 mitochondria와 glutamine metabolism이 사라지는 것이 아니다. 오히려 세포는 carbon flow의 방향을 바꾸어 membrane lipid를 만드는 데 필요한 citrate를 확보할 수 있다.[6]

종양 내부에는 oxygen gradient가 있기 때문에 한 덩어리 안에서도 oxidative glutaminolysis와 reductive pathway의 비중이 다를 수 있다. 이질성은 단일 biopsy나 단일 PET signal만으로 종양 전체의 metabolic dependency를 규정하기 어렵게 만든다.

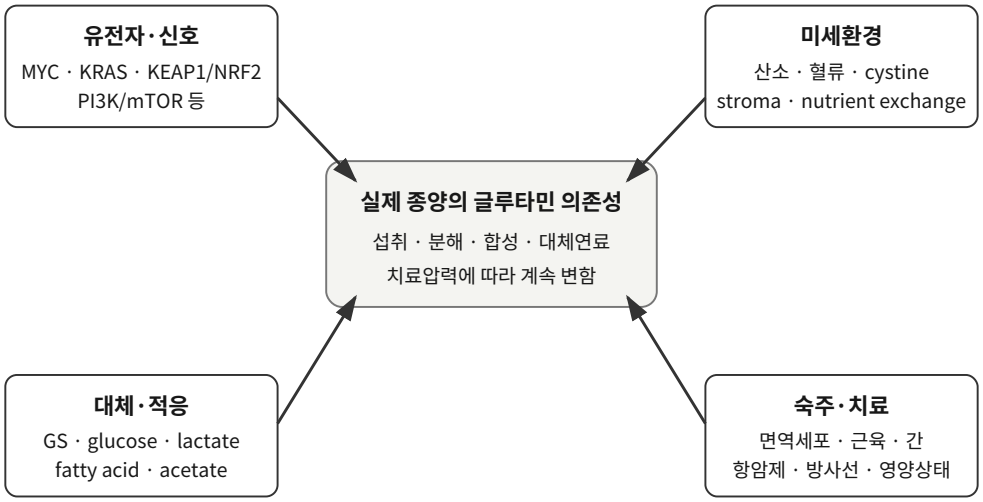
11. 배양접시의 glutamine addiction이 생체에서 사라질 수 있다

Muir 등의 2017년 연구는 이 분야에서 매우 중요한 경고를 제공한다. 표준 tissue-culture medium에서 glutamine anaplerosis와 GLS inhibitor에 강하게 의존하던 세포가, nutrient composition이 생체에 더 가까운 serum condition에서는 glutamine catabolism이 감소했다.[7]

연구진은 그 차이를 크게 설명하는 요인으로 **cystine 농도와 xCT/SLC7A11**을 제시했다. 높은 extracellular cystine이 xCT를 통한 glutamate export를 증가시키면, 세포는 glutamate를 보충하려고 더 많은 glutamine을 분해하게 된다.[7]

따라서 세포배양에서 "glutamine을 빼니 암세포가 죽었다"는 결과를 사람의 식이 제한으로 바로 번역할 수 없다. 배지에는 혈류, 간, 근육, 신장, stroma, immune cell이 없고 nutrient concentration 자체도 인체와 다를 수 있다.

그림 14-2. '글루타민 중독'은 고정된 성질이 아니라 조건부 표현형이다



배양접시에서 강한 의존성이 보여도 생체 내에서 동일하다고 가정할 수 없다.

그림 14-2. glutamine dependence는 oncogene, nutrient environment, oxygen, transporter, GS, alternative fuel, host metabolism과 치료압력의 함수다. 본서 재구성.

12. 사람 종양을 직접 추적했더니 '여러 연료를 동시에 쓰는 모습'이 보였다

Hensley 등의 2016년 연구는 수술 중 **9명의 NSCLC 환자에게 13C-glucose를 주입**하여 사람 종양과 정상 폐에서 carbon fate를 추적했다.[9] 종양에서는 높은 glycolysis뿐 아니라 glucose oxidation도 관찰됐고, lactate를 포함한 여러 non-glucose nutrient가 carbon source로 기여할 가능성이 제시됐다.

더 중요한 점은 tumor 간뿐 아니라 **한 종양 내부에서도 metabolic heterogeneity**가 관찰됐다는 것이다.[9] 혈류가 좋은 부위와 나쁜 부위, 산소가 많은 부위와 적은 부위가 서로 다른 substrate를 선택할 수 있다.

Davidson 등의 mouse NSCLC 연구와 Hensley의 사람 isotope tracing을 함께 보면, 암대사를 배양세포의 'glucose addiction' 또는 'glutamine addiction' 하나로 표현하기 어렵다는 결론에 도달한다.[8,9] 대사치료는 실제 환자의 tumor flux를 측정할 수 있는 biomarker와 함께 발전해야 한다.

---

13. Glutamine synthetase — 외부 공급이 줄면 암세포가 스스로 만들 수 있다

Glutamine synthetase(GS, GLUL)는 glutamate와 ammonia를 이용해 glutamine을 합성한다. 외부 glutamine이 부족할 때 GS가 높은 세포는 부분적으로 자가공급을 늘릴 수 있다. Issaq 등의 연구에서는 sarcoma가 glutamine deprivation에 적응하고 성장하는 데 GS가 중요하게 작용할 수 있음을 보여 주었다.[10]

이 적응은 'glutamine을 먹지 않으면 종양도 못 쓴다'는 가정의 또 다른 한계를 보여준다. 종양은 extracellular glutamine을 소비하는 동시에, 필요하면 nitrogen과 carbon을 재배치해 glutamine을 합성할 수 있다.

또한 tumor microenvironment에서는 한 세포가 버린 대사산물을 다른 세포가 사용할 수 있다. Spinelli 등의 연구는 breast cancer에서 ammonia가 단순 폐기물이 아니라 GLUD를 통해 재활용되어 biomass를 지지할 수 있음을 보여 주었다.[11] 종양은 개별 세포의 식단이 아니라 **공동체 수준의 대사순환**을 가진다.

---

14. 면역세포도 글루타민을 사용한다 — 종양만 굶기기 어려운 이유

활성화된 T cell, macrophage 등 면역세포도 증식과 기능변화를 위해 glutamine metabolism을 사용한다.[20] 따라서 전신적으로 glutamine을 줄이는 전략은 암세포만 선택적으로 압박한다는 보장이 없다. 정상 면역반응, 장점막, 근육 대사에도 영향을 줄 수 있다.

반대로 특정 glutamine inhibitor가 tumor cell과 immune cell에 서로 다른 대사적 효과를 만들어 항종양면역을 강화할 가능성도 전임상에서 연구되고 있다. 이 때문에 'glutamine blockade는 면역을 무조건 약화시킨다'는 말도 지나치게 단순하다.[20,21]

임상적으로 중요한 질문은 **어떤 약물이 어느 세포의 어느 enzyme을 어느 정도 억제하는가**다. 식사를 통한 전신 단백질 제한은 이 선택성을 만들기 어렵다. 그래서 정밀약물 표적과 영양관리를 분리해서 생각해야 한다.

15. 표 14-1 — 글루타민의 주요 역할과 치료표적을 한눈에 보면

기능	대표 경로·분자	암세포에서 가능한 의미	치료 해석의 한계
세포 유입	SLC1A5, SLC38 family	extracellular glutamine uptake	transporter redundancy 가능
glutaminolysis 시작	GLS1	glutamine → glutamate	GLS 독립적 glutamine 사용 존재
TCA 보충	GLUD, GOT/GPT → α-KG	anaplerosis, respiration, biosynthesis	암종·환경에 따라 glucose 등 대체
nucleotide 질소	glutamine amidotransferases	DNA/RNA 합성	선택적 GLS 억제와 효과가 다름
redox	glutamate → GSH, xCT	ROS 완충, therapy resistance 가능	정상세포·면역세포에도 중요
de novo 합성	GS/GLUL	glutamine deprivation 적응	GS 발현이 종양별로 다름
reductive carboxylation	IDH1/2, α-KG→citrate	저산소에서 lipid carbon 제공	oxygen·mitochondrial state 의존

표 14-1. 대표 경로를 단순화한 것이다. 하나의 표적이 모든 glutamine function을 차단하는 것은 아니다.[4-7,10,20,21]

16. Telaglenastat 1상 — 종양 GLS를 실제로 억제할 수는 있었다

Harding 등의 phase I telaglenastat 연구에는 **120명의 진행성 또는 전이성 고형암 환자**가 참여했다.[12] 가장 흔한 독성은 fatigue 23%, nausea 19%였고 최대내약용량은 도달하지 않았다. 연구의 pharmacodynamic 분석에서는 적절한 노출에서 platelet GLS inhibition이 90%를 넘고, 평가된 종양 조직에서도 75%를 넘는 GLS inhibition이 확인됐다.[12]

권장 2상 용량은 **800 mg 하루 두 번**으로 정해졌다. expansion cohort 전체에서 disease control rate는 43%, overall response rate는 5%였고 RCC에서는 disease control rate 50%가 보고됐다.[12]

이 결과는 중요한 proof-of-mechanism이다. 즉, 먹는 약으로 사람의 GLS를 상당히 억제할 수 있었다. 하지만 phase I은 효능을 확정하는 시험이 아니다. 반응률과 생존효과는 더 큰 무작위시험에서 검증해야 했다.

17. ENTRATA — 작은 무작위 2상에서 신호가 보였다

ENTRATA는 heavily pretreated metastatic RCC에서 telaglenastat+everolimus와 placebo+everolimus를 비교한 randomized double-blind phase II trial이다.[13] 총 **69명**이 2:1로 배정됐고, median PFS는 **3.8개월 대 1.9개월**, HR **0.64**(95% CI 0.34-1.20), one-sided p=0.079였다.[13]

작은 late-line trial이었고 confidence interval이 넓지만, glutamine pathway를 표적하는 전략이 임상적으로 의미 있을 가능성을 지지하는 신호로 해석됐다. 그러나 이 결과 하나만으로 GLS inhibition의 유효성을 확정할 수는 없었다.

이후 더 큰 CANTATA가 수행된 이유가 바로 이것이다. 임상개발에서는 작은 시험의 유망한 signal을 큰 무작위시험에서 재현할 수 있는지가 결정적이다.

18. CANTATA — 444명 무작위시험에서는 이득이 재현되지 않았다

CANTATA는 advanced clear-cell RCC 환자 **444명**을 telaglenastat+cabozantinib 221명과 placebo+cabozantinib 223명으로 무작위 배정했다.[14] 독립검토위원회가 평가한 median PFS는 **9.2개월 대 9.3개월**, HR **0.94**(95% CI 0.74-1.21), p=0.65로 차이가 없었다.[14]

ORR도 **31% 대 28%**로 뚜렷한 개선이 아니었다. Grade 3-4 treatment-emergent adverse event는 71% 대 79%였고, 안전성은 크게 새로운 문제를 만들지는 않았지만 **효능을 높이지 못했다**.[14]

이 결과는 이 장의 가장 중요한 임상 교훈 중 하나다. **종양이 glutamine metabolism을 사용하고 약물이 GLS를 억제한다는 사실만으로, 환자의 PFS가 자동으로 연장되지는 않는다.** 대체 연료, biomarker 부족, 병용약의 강한 효과, 종양 이질성 등이 원인이 될 수 있다.

---

19. 면역치료 병용도 아직 확립된 전략이 아니다

2025년 보고된 telaglenastat+nivolumab phase I/II trial은 melanoma, RCC, NSCLC 등에서 총 **118명**을 포함했다.[15] fatigue, nausea, photophobia 등이 흔하게 보고됐고, 일부 cohort에서 반응이 관찰됐지만 암종과 prior checkpoint exposure에 따라 결과가 달랐다. 연구는 glutamine metabolism과 immune checkpoint blockade의 병용 가능성을 탐색했지만, 일관된 임상효과를 확립한 무작위시험은 아니다.[15]

또 다른 중요한 사례는 KEAPSAKE다. KEAP1/NRF2-mutated nonsquamous NSCLC에서 telaglenastat을 pembrolizumab+chemotherapy에 추가하는 randomized phase II trial이었지만, ClinicalTrials.gov에는 **"Lack of Clinical Benefit"으로 terminated**된 것으로 기록돼 있다.[16]

따라서 2026년 현재 선택적 GLS inhibition은 매력적인 생물학적 표적이지만, 암 전반의 표준 치료로 확립됐다고 말할 수 없다. 성공하려면 적절한 metabolic biomarker와 더 정밀한 환자 선별이 필요하다.

---

20. DON과 광범위 glutamine antagonism — GLS 하나보다 넓게 막는 전략

DON은 glutamine을 사용하는 여러 enzyme을 방해할 수 있는 glutamine antagonist다. 선택적 GLS inhibitor와 달리 nucleotide synthesis 등 더 넓은 glutamine-dependent reaction을 압박할 수 있다.[17] 이론적으로는 대체경로를 줄일 수 있지만, 정상조직 독성의 가능성도 커진다.

최근에는 tumor-targeted prodrug 형태로 DON 계열의 therapeutic index를 개선하려는 전략이 개발되고 있다. DRP-104(sirpiglenastat) 같은 후보가 임상개발 중이지만, 아직 일반 암치료의 표준으로 확립된 약물이 아니다. 초기·진행 중 시험의 존재를 "효과가 입증됐다"와 혼동해서는 안 된다.

본서에서는 이런 약물연구를 식이와 분리해 다룬다. **약물은 enzyme inhibition과 tissue exposure를 정량화할 수 있지만, 음식은 같은 방식으로 GLS나 amidotransferase를 선택적으로 차단하지 않는다.**

21. 케톤식+DON 마우스 GBM 연구는 흥미롭지만 사람 식이근거가 아니다

Mukherjee 등의 2019년 연구는 VM-M3와 CT-2A syngeneic orthotopic GBM mouse model에서 **calorie-restricted ketogenic diet(KD-R)+DON**을 시험했다.[17] 이 조합은 종양세포 사멸, edema·hemorrhage·inflammation 감소와 생존개선을 보고했다.

이 연구가 식물성케톤식 연구에 주는 개념적 의미는 크다. glucose availability를 낮추는 대사환경과 pharmacologic glutamine antagonism을 동시에 걸면 일부 glioma model에서 두 연료축을 함께 압박할 수 있다는 가설이다.[17]

그러나 임상적으로는 세 가지 제한을 분명히 해야 한다. 첫째, **mouse model**이다. 둘째, calorie-restricted KD와 DON의 병용이지 "케톤식만의 효과"가 아니다. 셋째, DON 투여를 "글루타민 식품을 제한한 것"으로 바꿔 말할 수 없다. 저자들도 표준치료와 함께 동일한 효과가 나타날지는 추가 검증이 필요함을 논의했다.[17]

> **우측 주의 | DON ≠ 저글루타민 식사**
> DON은 glutamine-utilizing enzyme을 약리학적으로 방해하는 물질이다. 식이 단백질이나 특정 식품을 줄이는 것과 작용점·농도·조직분포가 전혀 다르다.

---

22. 음식으로 암의 글루타민을 '고갈'시키겠다는 목표는 현실적이지 않다

Glutamine은 non-essential amino acid로 분류되지만, 이는 "중요하지 않다"는 뜻이 아니라 **몸이 합성할 수 있다**는 뜻이다. skeletal muscle과 다른 조직은 glutamine pool을 유지하는 데 참여한다.[4,20] 식이에서 glutamine을 줄여도 종양에 도달하는 glutamine을 선택적으로 0으로 만들 수 없다.

더구나 암환자에게 protein-energy malnutrition과 sarcopenia가 생기면 치료 독성, 기능 저하, 수술·항암치료 내성에 악영향을 줄 수 있다. ESPEN practical guideline은 일반적으로 암환자의 protein intake를 **1 g/kg/day보다 높게, 가능하면 1.5 g/kg/day까지** 권고하며, 영양실조 위험 환자에서 energy restriction을 피하도록 권고한다.[19]

따라서 "암이 glutamine을 쓰니 단백질을 줄이자"는 처방은 근거가 부족할 뿐 아니라 위험할 수 있다. 대사표적 연구의 목적은 숙주를 약하게 만드는 것이 아니라 **종양의 선택적 취약성을 찾는 것**이어야 한다.

---

23. 2024년 WFPB 연구 — 아미노산은 일부 낮아졌지만 glutamine 자체는 측정되지 않았다

Scales 등의 2024년 연구는 metastatic breast cancer 환자 **17명**이 8주간 ad libitum whole-food plant-based(WFPB) diet를 시행했을 때 dietary amino acid와 serum amino acid가 어떻게 변하는지 분석했다.[18] 전체적으로 calorie·fat·여러 amino acid 섭취가 낮아지고 fiber가 증가했으며, serum에서도 일부 essential 및 non-essential amino acid가 감소했다.[18]

그러나 이 장에서 반드시 기억해야 할 기술적 제한이 있다. 연구의 food analysis에서는 **glutamine과 asparagine이 측정되지 않았다.**[18] 따라서 이 연구를 "식물성 식사가 혈중 glutamine을 낮췄다"는 근거로 사용할 수 없다.

또한 이 연구는 tumor response 또는 survival benefit를 입증하기 위한 시험이 아니다. WFPB가 systemic amino-acid environment를 바꿀 수 있다는 중요한 feasibility·metabolic evidence이지만, 구체적인 glutamine flux와 종양효과는 별도로 측정해야 한다.[18]

24. 식물성케톤식은 'glucose와 glutamine을 동시에 굶기는 식단'으로 정의하면 안 된다

식물성케톤식의 과학적 가치는 더 정교하게 정의할 필요가 있다. carbohydrate restriction과 nutritional ketosis는 systemic glucose-insulin environment와 fuel selection을 바꾸는 축이다. whole-food plant emphasis는 fiber, unsaturated fat, phytochemical, micronutrient, 낮은 energy density라는 다른 축을 제공한다.

하지만 이 조합이 **종양 glutamine flux를 직접 차단한다는 임상근거는 없다.** 식물성 단백질에도 glutamine/glutamate와 여러 amino acid가 들어 있고, 몸은 glutamine을 합성한다. 따라서 식물성케톤식을 "포도당+글루타민 이중고갈 식단"으로 홍보하는 것은 현재 근거를 넘어선다.

더 정확한 연구가설은 다음과 같다. **충분한 단백질과 미량영양소를 유지하면서 과도한 glucose-insulin exposure와 energy excess를 줄이고, 종양의 glutamine vulnerability가 확인된 경우에는 표준치료 또는 연구용 대사표적과의 상호작용을 임상시험으로 검증한다.**

25. 식물성케톤식에서 단백질을 어떻게 생각해야 하는가

암대사 관점에서 protein을 지나치게 높여야 한다는 뜻도, 반대로 낮춰야 한다는 뜻도 아니다. 환자의 체중, muscle mass, 신장·간기능, 치료종류, 상처회복, 활동량에 맞춰 충분량을 확보해야 한다. 특히 weight loss, poor intake, cachexia가 있는 환자는 **ketosis의 숫자보다 영양상태 보존이 우선**이다.[19]

식물성 식사에서는 tofu·tempeh·무가당 soy food, seitan(글루텐 섭취가 가능한 경우), nuts·seeds와 개별 탄수화물 허용범위 안의 legume 등을 조합할 수 있다. 실제 ketogenic target을 적용할 때는 carbohydrate 제한 때문에 식품 다양성이 줄어들 수 있으므로 protein, vitamin B12, calcium, iron, zinc, iodine, omega-3, electrolyte 등을 별도로 점검해야 한다.

이 장의 목적은 특정 menu를 처방하는 것이 아니라 **"glutamine을 줄이기 위해 단백질을 희생하지 않는다"**는 원칙을 세우는 데 있다. 구체적인 식물성케톤식 구성은 뒤의 실천 장에서 total energy, protein adequacy, fat quality와 함께 다룬다.

26. 표 14-2 — 사람 GLS 표적 임상시험을 나란히 보면 무엇이 보이는가

연구	설계/환자	주요 결과	이 장의 해석
Harding 2021[12]	phase I, advanced solid tumor, n=120	RP2D 800 mg BID; tumoral GLS inhibition >75%; DCR 43%, ORR 5%	target engagement 가능, 효능확정 시험 아님
ENTRATA 2022[13]	randomized phase II mRCC, n=69	PFS 3.8 vs 1.9개월; HR 0.64 (95% CI 0.34-1.20)	작은 late-line trial의 긍정 signal
CANTATA 2022[14]	randomized phase II mRCC, n=444	PFS 9.2 vs 9.3개월; HR 0.94, p=0.65; ORR 31% vs 28%	큰 시험에서 추가이득 재현 안 됨
Gouda 2025[15]	phase I/II telaglenastat+nivolumab, n=118	여러 암종·prior therapy에 따라 반응 이질적	면역병용 가설, 확립 치료 아님
KEAPSAKE[16]	phase II, KEAP1/NRF2-mutant NSCLC	trial terminated: lack of clinical benefit	biomarker 가설도 임상검증 필요

표 14-2. 서로 다른 병용약·암종·치료선의 시험이므로 PFS나 반응률을 단순 head-to-head 비교하면 안 된다.

27. 표 14-3 — ‘식이’와 ‘약물’을 반드시 분리해야 한다

접근	실제 작동점	측정 가능한 지표	현재 근거에서 말할 수 있는 것	말하면 안 되는 것
식이 protein/glutamine 조절	섭취량 변화	food record, plasma amino acid, 체중	전신 amino-acid 환경 일부 변화 가능	종양 glutamine이 선택적으로 고갈됨
WFPB	food quality·energy density·fiber·여러 amino acid	insulin, IGF, amino-acid panel 등	일부 대사지표와 amino acid 변화	glutamine 감소·암 치료효과가 입증됨
Ketogenic diet	carb restriction, ketosis, glucose-insulin 변화	glucose, insulin, β-HB, 체중	대사환경 변화 가능	GLS inhibition과 동일
Telaglenastat	GLS1 억제	PK/PD, GLS inhibition	사람에서 target engagement 확인	모든 암의 생존이 향상됨
DON/계열	여러 glutamine-utilizing enzyme 억제	drug exposure, pathway markers	강한 전임상 대사압력 가능	저단백식과 동일한 치료

28. 임상연구에서 무엇을 측정해야 ‘글루타민 전략’을 검증할 수 있는가

첫째, **dietary exposure**를 정량화해야 한다. total energy, protein, amino-acid composition, carbohydrate, fat source를 기록해야 한다. “plant-based” 또는 “ketogenic”이라는 이름만으로는 실제 nutrient exposure를 알 수 없다.

둘째, **systemic metabolism**을 측정해야 한다. fasting glucose, insulin, β-HB뿐 아니라 plasma amino-acid profile, body weight, lean mass, renal/liver function, inflammatory marker를 함께 본다. glutamine을 주장하려면 glutamine 자체를 측정해야 한다.

셋째, 가능하면 **tumor metabolism**을 확인해야 한다. isotope tracing, metabolic imaging, tumor biopsy의 transporter·GLS·GS·xCT expression, metabolomics 같은 도구가 후보가 될 수 있다. 혈중 concentration이 변했다고 tumor flux가 같은 비율로 변한다고 가정해서는 안 된다.[8,9]

넷째, 마지막 endpoint는 tumor response, pathologic response, ctDNA, PFS, OS와 treatment toxicity다. metabolic engagement는 중요한 중간지표지만, 환자에게 의미 있는 치료효과와 동의어가 아니다.

그림 14-3. 글루타민 대사 근거를 임상으로 옮기는 사다리

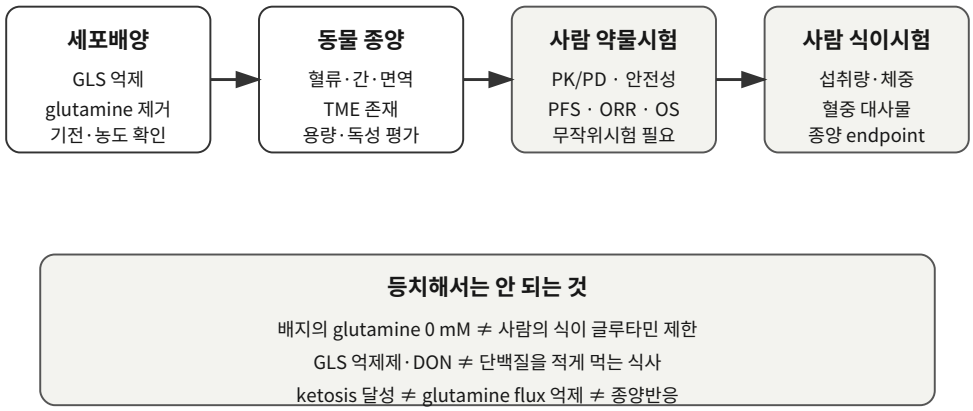


그림 14-3. 세포배양, 동물, 사람 약물시험, 사람 식이시험은 서로 다른 질문에 답한다. 각 단계의 결과를 다음 단계의 효과로 자동 번역해서는 안 된다. 본서 재구성.

29. 임상 안전성 — 암환자의 근육을 '글루타민 저장고'라는 이유로 희생시켜서는 안 된다

암환자의 skeletal muscle은 단순한 체중이 아니라 치료를 견디는 기능적 조직이다. 심한 energy/protein restriction으로 muscle proteolysis가 증가하면 오히려 amino acid가 혈중으로 방출될 수 있고, 환자의 기능과 treatment tolerance는 악화될 수 있다. 종양을 굶기려다가 숙주를 먼저 약하게 만드는 전략은 성공적인 대사치료가 아니다.

ESPEN guideline은 진단 시점부터 intake, weight change, muscle mass와 inflammation을 평가하고, 영양실조 위험이 있는 환자에게 임의의 제한식으로 energy intake를 줄이지 않도록 권고한다.[19] 또한 암을 reproducibly cure하는 특정 식이가 알려져 있지 않음을 명시한다.[19]

따라서 식물성케톤식 연구에서도 **체중·lean mass·performance·treatment dose intensity**를 안전성 endpoint로 포함해야 한다. β-HB가 올라가더라도 sarcopenia가 빠르게 진행되면 성공한 중재로 볼 수 없다.

30. 제14장의 결론 — 글루타민은 중요하지만 '고갈'보다 '의존성의 맥락'을 찾아야 한다

Glutamine은 탄소와 질소, TCA anaplerosis, nucleotide synthesis, GSH-redox, lipid metabolism을 연결하는 중요한 대사 허브다. MYC, KRAS, hypoxia, xCT/SLC7A11, GS 같은 요인이 glutamine dependence를 크게 바꿀 수 있다.[2-7,10]

그러나 생체 내 isotope tracing은 종양이 여러 연료를 동시에 사용하고, 배양접시의 의존성이 사람 종양에서 달라질 수 있음을 보여준다.[7-9] 임상에서도 telaglenastat은 GLS target engagement를 분명히 보였지만, CANTATA 같은 큰 무작위시험에서는 PFS 이득이 없었다.[12,14] **기전적 타당성과 임상적 유효성은 반드시 분리해야 한다.**

식이의 역할도 같은 원칙으로 해석해야 한다. WFPB가 여러 amino acid와 대사환경을 바꿀 수 있다는 사람 자료는 있지만 glutamine 자체가 측정되지 않은 연구도 있고, 식사만으로 tumor glutamine flux를 선택적으로 고갈시켰다는 근거는 없다.[18] 또한 암환자에게 충분한 protein과 energy를 유지하는 것은 표준 영양관리의 기본이다.[19]

따라서 식물성케톤식의 연구가 지향해야 할 질문은 "암의 두 연료를 굶길 수 있는가?"가 아니다. 더 정확한 질문은 **"어떤 종양이 어떤 조건에서 glutamine-dependent한가, 안전한 식이 대사 변화가 그 취약성과 표준치료의 효과에 어떤 영향을 주는가, 그리고 그 결과가 실제 PFS·OS와 연결되는가?"**이다. 이 질문에 답하려면 식이명보다 flux, biomarker, body composition과 임상 endpoint를 함께 측정해야 한다.

장 요약

1. Glutamine은 TCA anaplerosis, nucleotide nitrogen, GSH-redox, lipid·amino-acid biosynthesis에 관여하는 대사 허브다.[1-4]
2. MYC와 KRAS 같은 oncogenic program은 일부 암에서 glutamine dependence를 높이거나 특수한 이용경로를 만든다.[2,3,5]

3. hypoxia에서는 glutamine-derived carbon이 reductive carboxylation을 통해 citrate·lipid synthesis로 흐를 수 있다.[6]
4. 배양조건의 cystine과 xCT/SLC7A11은 glutamine dependence를 크게 바꿀 수 있어 in vitro 결과를 사람에게 직접 옮길 수 없다.[7]
5. mouse와 human isotope tracing은 실제 종양이 glucose, lactate 등 여러 연료를 쓰며 대사적으로 이질적임을 보여준다.[8,9]
6. GS를 통한 de novo synthesis와 TME의 metabolite recycling은 glutamine deprivation에 대한 적응을 가능하게 한다.[10,11]
7. telaglenastat은 사람에서 GLS를 억제했지만, 큰 CANTATA 무작위시험은 추가 PFS 이득을 보이지 않았다.[12-14]
8. KD-R+DON의 GBM mouse 결과는 흥미로운 전임상 근거지만 사람 식이효과나 저글루타민 식사의 근거가 아니다.[17]
9. 2024 WFPB metastatic breast cancer 연구는 여러 amino acid를 낮췄지만 glutamine과 asparagine dietary intake는 측정하지 않았다.[18]
10. 암환자의 protein-energy malnutrition과 sarcopenia를 피해야 하며, 식이로 종양 glutamine을 고갈시키겠다는 시도보다 안전성과 표준치료 유지가 우선이다.[19]

참고문헌

1. DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, et al. (2007). Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 104*(49), 19345-19350. https://doi.org/10.1073/pnas.0709747104
2. Wise DR, DeBerardinis RJ, Mancuso A, et al. (2008). Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 105*(48), 18782-18787. https://doi.org/10.1073/pnas.0810199105
3. Gao P, Tchernyshyov I, Chang TC, et al. (2009). c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. *Nature, 458*(7239), 762-765. https://doi.org/10.1038/nature07823

4. Altman BJ, Stine ZE, Dang CV. (2016). From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy. *Nature Reviews Cancer, 16*(10), 619-634. https://doi.org/10.1038/nrc.2016.71
5. Son J, Lyssiotis CA, Ying H, et al. (2013). Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway. *Nature, 496*(7443), 101-105. https://doi.org/10.1038/nature12040
6. Metallo CM, Gameiro PA, Bell EL, et al. (2012). Reductive glutamine metabolism by IDH1 mediates lipogenesis under hypoxia. *Nature, 481*(7381), 380-384. https://doi.org/10.1038/nature10602
7. Muir A, Danai LV, Gui DY, Waingarten CY, Lewis CA, Vander Heiden MG. (2017). Environmental cystine drives glutamine anaplerosis and sensitizes cancer cells to glutaminase inhibition. *eLife, 6*, e27713. https://doi.org/10.7554/eLife.27713
8. Davidson SM, Papagiannakopoulos T, Olenchock BA, et al. (2016). Environment impacts the metabolic dependencies of Ras-driven non-small cell lung cancer. *Cell Metabolism, 23*(3), 517-528. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.01.007
9. Hensley CT, Faubert B, Yuan Q, et al. (2016). Metabolic heterogeneity in human lung tumors. *Cell, 164*(4), 681-694. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.034
10. Issaq SH, Mendoza A, Fox SD, et al. (2019). Glutamine synthetase is necessary for sarcoma adaptation to glutamine deprivation and tumor growth. *Oncogenesis, 8*, 20. https://doi.org/10.1038/s41389-019-0129-z
11. Spinelli JB, Yoon H, Ringel AE, Jeanfavre S, Clish CB, Haigis MC. (2017). Metabolic recycling of ammonia via glutamate dehydrogenase supports breast cancer biomass. *Science, 358*(6365), 941-946. https://doi.org/10.1126/science.aam9305
12. Harding JJ, Telli ML, Munster PN, et al. (2021). A phase I dose-escalation and expansion study of telaglenastat in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Clinical Cancer Research, 27*(18), 4994-5003. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1204
13. Lee CH, Motzer RJ, Emamekhoo H, et al. (2022). Telaglenastat plus everolimus in advanced renal cell carcinoma: a randomized, double-blinded, placebo-

controlled, phase II ENTRATA trial. *Clinical Cancer Research, 28*(17), 3679-3687. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0061

14. Tannir NM, Agarwal N, Porta C, et al. (2022). Efficacy and safety of telaglenastat plus cabozantinib vs placebo plus cabozantinib in patients with advanced renal cell carcinoma: the CANTATA randomized clinical trial. *JAMA Oncology, 8*(10), 1411-1418. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.3511
15. Gouda MA, Voss MH, Tawbi H, et al. (2025). A phase I/II study of the safety and efficacy of telaglenastat (CB-839) in combination with nivolumab in patients with metastatic melanoma, renal cell carcinoma, and non-small-cell lung cancer. *ESMO Open, 10*(5), 104536. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.104536
16. ClinicalTrials.gov. (2022). KEAPSAKE: A study of telaglenastat (CB-839) with standard-of-care chemoimmunotherapy in 1L KEAP1/NRF2-mutated, nonsquamous NSCLC (NCT04265534). Trial status: Terminated - Lack of Clinical Benefit.
17. Mukherjee P, Augur ZM, Li M, et al. (2019). Therapeutic benefit of combining calorie-restricted ketogenic diet and glutamine targeting in late-stage experimental glioblastoma. *Communications Biology, 2*, 200. https://doi.org/10.1038/s42003-019-0455-x
18. Scales TQ, Smith B, Blanchard LM, et al. (2024). A whole food, plant-based diet reduces amino acid levels in patients with metastatic breast cancer. *Cancer & Metabolism, 12*(1), 38. https://doi.org/10.1186/s40170-024-00368-w
19. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer. *Clinical Nutrition, 40*(5), 2898-2913. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005
20. Nan D, Yao W, Huang L, et al. (2025). Glutamine and cancer: metabolism, immune microenvironment, and therapeutic targets. *Cell Communication and Signaling, 23*, 45. https://doi.org/10.1186/s12964-024-02018-6
21. Zou W, Han Z, Wang Z, Liu Q. (2025). Targeting glutamine metabolism as a potential target for cancer treatment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 44*, 180. https://doi.org/10.1186/s13046-025-03430-7

편집 메모: 본 장에서 사람 식이중재와 약리학적 glutamine blockade를 의도적으로 분리했다. 최종 교정 시 telaglenastat+nivolumab 2025 논문의 cohort별 ORR/CI와 진행 중 DON-prodrug 임상시험의 최신 상태를 다시 확인한다. 또한 향후 식물성케톤식 임상 프로토콜을 작성할 때는 plasma glutamine, full amino-acid panel, lean mass, GLS/GS/xCT biomarker와 종양 endpoint를 사전 지정한다.

제15장 지방산 대사와 암

— 지방은 암의 연료인가, 건축자재인가: 합성·유입·산화·막지질을 분리해서 이해하기

원고 버전: v01
장코드: CH015
편집 기준: B5 176×250 mm / 본문 약 70% + 우측 용어·경로·주의 박스 약 30%
근거 범위: 암세포의 de novo lipogenesis, 지방산 유입과 CD36, CPT1A-지방산 산화, ferroptosis와 막 PUFA, FASN 억제제의 사람 임상시험, 고전적인 유방암 식이중재시험을 함께 검토했다.
근거평가 원칙: 세포와 동물에서 관찰된 지방산 의존성을 사람의 식이 지방 섭취량과 직접 등치하지 않는다. **FASN·CPT1A 같은 효소를 약물로 억제하는 것과 저지방식 또는 고지방식을 시행하는 것은 서로 다른 중재**다. 식이 연구에서는 지방의 종류, 총열량, 체중, 단백질·섬유질, 치료순응도와 종양 endpoint를 함께 본다.

제13장에서 포도당을, 제14장에서 글루타민을 살펴보았다. 이제 암세포가 사용할 수 있는 또 하나의 거대한 자원인 **지방산(fatty acid)**을 볼 차례다. 지방산은 단순한 고열량 연료가 아니다. 세포막의 phospholipid를 만들고, lipid signaling molecule의 재료가 되며, 단백질의 acylation을 바꾸고, triglyceride와 lipid droplet에 저장되며, mitochondria에서 β-oxidation을 통해 ATP와 환원력을 공급한다.[1-4]

암에서 중요한 질문은 "지방을 먹으면 암이 자라는가"처럼 한 줄로 끝나지 않는다. 종양세포가 스스로 지방산을 합성하는지, 혈액과 주변 지방세포에서 가져오는지, 저장해 두었다가 다시 꺼내는지, mitochondria에서 태우는지, 어떤 지방산을 막에 넣는지가 서로 다른 문제다. 같은 종양도 증식기, 저산소, 전이, 치료 후 잔존 상태에서 이 비중을 바꿀 수 있다.[1,2,4]

우측 용어 | Lipid metabolic reprogramming
암세포가 지방산의 **유입-합성-불포화화-저장-분해-산화** 흐름을 성장과 스트레스 적응에 유리하도록 재배치하는 현상이다. "지방을 많이 쓴다"라는 한 문장보다 어떤 flux가 증가했는지 구분하는 것이 중요하다.

1. 지방산은 연료이면서 세포를 만드는 구조재다

탄수화물과 지방을 비교할 때 흔히 ATP 생산량만 본다. 그러나 빠르게 분열하는 세포에서는 세포막을 새로 만들어야 하므로 지방산과 cholesterol, phospholipid 공급 자체가 성장의 병목이 될 수 있다. fatty acid는 membrane bilayer의 hydrophobic tail을 구성하고, phosphatidylcholine·phosphatidylethanolamine·phosphatidylserine 같은 막지질의 핵심 재료가 된다.[1,2]

또한 지방산은 단백질 palmitoylation과 같은 post-translational modification, eicosanoid와 같은 signaling lipid, endoplasmic reticulum의 membrane homeostasis에도 연결된다. 따라서 암의 지방산 대사를 볼 때 "ATP 몇 개를 만드는가"만 보면 절반을 놓친다. **막을 얼마나 빨리 만들고, 어떤 물성을 가진 막을 만들며, 스트레스 때 얼마나 안전하게 저장할 수 있는가**도 중요하다.[1-4]

2. 암세포의 지방산 공급원은 두 개가 아니라 여러 개다

암세포의 지방산은 크게 세 경로에서 온다. 첫째, glucose·glutamine 등의 탄소를 citrate와 acetyl-CoA로 전환해 세포가 직접 만드는 **de novo fatty acid synthesis**다. 둘째, 혈액의 free fatty acid, lipoprotein, 주변 adipocyte에서 나온 지방산을 수송체를 통해 받아들이는 **exogenous uptake**다. 셋째, 이미 저장된 triglyceride나 membrane lipid를 lipolysis와 remodeling을 통해 다시 사용하는 재순환 경로다.[1,2,4]

이 세 경로는 경쟁하면서도 보완한다. 혈액 지방이 풍부해지면 uptake 비중을 늘릴 수 있고, 외부 공급이 제한되면 lipogenesis를 강화할 수 있다. 저산소에서는 일부 합성경로가 불리해지면서 외부 unsaturated fatty acid 의존성이 커질 수도 있다. 따라서 종양에서 FASN 발현이 높다는 사실은 "외부 지방을 쓰지 않는다"는 뜻이 아니다.[2,4]

그림 15-1. 암세포 지방산 대사의 세 갈래

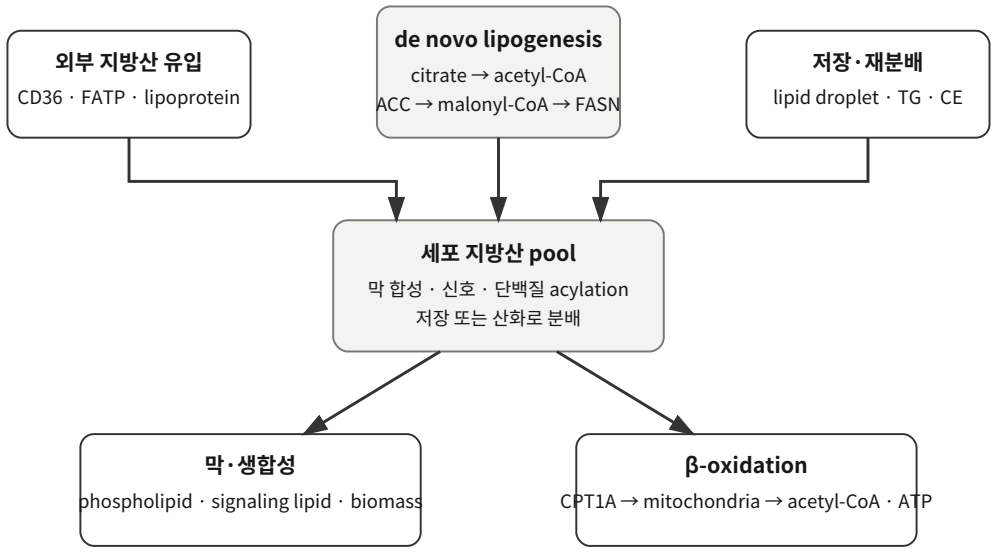


그림 15-1. 외부 유입과 de novo 합성은 세포 지방산 pool로 모이고, 막·신호·저장 또는 mitochondria의 β-oxidation으로 분배된다. 본서 재구성.[1,2,4]

3. Citrate에서 palmitate까지 — ACC와 FASN이 만드는 합성축

세포질의 acetyl-CoA는 ATP-citrate lyase(ACLY)가 citrate를 분해해 공급할 수 있다. acetyl-CoA carboxylase(ACC)는 acetyl-CoA를 malonyl-CoA로 바꾸고, fatty acid synthase(FASN)는 acetyl-CoA와 malonyl-CoA를 반복적으로 결합해 대표적으로 palmitate를 만든다. 이 과정에는 상당한 NADPH가 필요하다.[1-4]

Palmitate는 끝이 아니다. elongase가 사슬을 늘리고, stearoyl-CoA desaturase(SCD1) 같은 효소가 이중결합을 넣으며, 다양한 phospholipid와 triglyceride로 재조립된다. 즉 FASN은 거대한 lipid network의 입구 중 하나다. 암에서 FASN이 중요한 이유는 palmitate 한 분자 자체보다 **빠른 증식에 필요한 막지질 공급을 안정적으로 유지하는 능력**과 연결되기 때문이다.[2,3]

> **우측 경로 | de novo lipogenesis**
> glucose/glutamine → citrate → acetyl-CoA → **ACC** → malonyl-CoA → **FASN** → palmitate → elongation/desaturation → membrane lipid·storage lipid.

4. NADPH가 없으면 지방산 합성도 계속 돌기 어렵다

FASN이 지방산을 합성하려면 환원력이 필요하다. NADPH는 pentose phosphate pathway, malic enzyme, cytosolic isocitrate dehydrogenase 등 여러 경로에서 공급될 수 있다. 이 점은 제13장의 glucose metabolism과 제14장의 glutamine metabolism이 지방산 합성으로 다시 만나는 지점이다.[1,4]

따라서 암대사는 각각 떨어진 연료통이 아니다. glucose carbon이 citrate를 만들고, glutamine이 TCA를 보충하며, PPP가 NADPH를 공급해 lipogenesis를 돕는다. 반대로 지방산 산화도 acetyl-CoA와 reducing equivalent를 만들어 mitochondria와 redox system에 영향을 준다. **탄수화물-아미노산-지방 대사는 하나의 연결망**이다.

5. PI3K-AKT-mTOR와 SREBP는 지방산 합성 프로그램을 켠다

증식신호가 켜지면 세포는 단순히 cell cycle만 돌리지 않는다. 새 세포를 만들 재료를 확보하도록 대사 유전자도 함께 조절한다. PI3K-AKT-mTORC1 signaling은 여러 경로를 통해 SREBP 계열의 lipogenic transcription program을 촉진할 수 있고, 결과적으로 ACLY·ACC·FASN·SCD1 같은 효소의 발현과 활성이 증가할 수 있다.[2,4]

이 때문에 성장신호와 지방산 합성은 따로 움직이지 않는다. 예를 들어 oncogenic signaling이 강한 세포는 glucose uptake를 높이는 동시에 lipogenesis도 강화할 수 있다. 그러나 동일한 pathway mutation이라도 실제 종양의 산소와 nutrient availability에 따라 uptake와 synthesis의 상대적 비중은 달라질 수 있다.[2,4]

6. FASN이 암에서 반복해서 주목받은 이유

Menendez와 Lupu가 정리한 고전적 문헌에서 여러 암은 정상 성인 조직보다 FASN 발현과 de novo lipogenesis가 높게 관찰되었다.[3] 이후 연구는 FASN이 단순한 종양표지자가 아니라 membrane synthesis, signaling, ER homeostasis와 생존에 기여할 수 있음을 보여주었다.[1,2]

하지만 "FASN이 높다=그 암은 FASN 억제제로 치료된다"는 등식은 성립하지 않는다. 발현은 dependency와 다를 수 있고, 혈액에서 지방산을 충분히 가져오면 합성 억제를 일부 우회할 수 있다. 약물이 종양 안에 충분히 도달하는지, 정상조직 독성이 어느 정도인지도 임상효과를 결정한다.[2,4,10]

---

7. CD36 — 외부 지방을 받아들이는 문이 전이와 연결될 때

CD36은 long-chain fatty acid uptake에 관여하는 막단백질이다. Pascual 등의 2017년 Nature 연구는 사람 구강암에서 CD44-bright/CD36-high 성격의 일부 세포가 강한 전이개시 능력을 보였고, 동물모델에서 CD36 blockade가 전이를 크게 억제하는 결과를 제시했다.[5]

이 연구가 중요한 이유는 암세포가 항상 스스로 지방을 만들어야만 하는 것은 아니라는 점을 보여주기 때문이다. 특정 전이세포는 주변에서 제공되는 lipid를 받아 사용하는 능력을 성장상의 이점으로 활용할 수 있다. 다만 이 연구는 특정 종양·모델에서의 preclinical evidence이며, 사람에게 CD36 항체를 사용해 전이를 예방하는 표준치료가 확립됐다는 뜻은 아니다.[5]

---

8. Palmitic acid 연구가 보여준 것은 '모든 지방은 같다'가 아니었다

2021년 Pascual 등의 Nature 연구에서는 식이 palmitic acid가 mouse oral carcinoma와 melanoma model에서 prometastatic memory를 촉진한 반면, 같은 실험구조에서 oleic acid나 linoleic acid가 동일한 효과를 보인 것은 아니었다.[6] palmitic acid 노출 뒤 일부 epigenetic program과 Schwann-cell/innervation 관련 미세환경 변화가 오래 지속되는 현상이 관찰되었다.[6]

이 결과는 자주 “포화지방이 암을 전이시킨다”라는 넓은 문장으로 소비되지만, 그렇게 확대하면 안 된다. **특정 지방산, 특정 용량, 특정 동물종양, 특정 기간**에서 얻은 결과다. 사람에서 같은 섭취량이 같은 종양농도를 만들지 않으며, 전체 식사에는 단백질·섬유질·미량영양소와 총열량, 체중 변화가 동시에 존재한다.

> **우측 주의 | Palmitate study의 범위**
> palmitic acid의 전임상 결과는 지방산 종류의 차이가 중요할 수 있음을 보여준다. 그러나 이것만으로 사람의 특정 식품이나 전체 식이패턴의 암 재발효과를 계산할 수는 없다.[6]

9. 지방의 종류는 막의 물성과 산화취약성을 바꾼다

포화지방산과 단일불포화지방산, 다중불포화지방산(PUFA)은 단순히 열량이 같은 지방이 아니다. 이중결합 수와 위치가 membrane fluidity, lipid raft, peroxidation susceptibility를 바꾼다. 세포는 SCD1과 elongase, ACSL, phospholipid remodeling enzyme을 이용해 막의 지방산 구성을 조절한다.[1,2,8,9]

이 점은 암에서 역설을 만든다. 불포화지방산이 막의 기능과 성장에 필요할 수 있지만, 특정 PUFA가 phospholipid에 많이 들어가면 lipid peroxidation과 ferroptosis susceptibility가 커질 수 있다. 따라서 “불포화지방=항암” 또는 “포화지방=항암”처럼 영양학적 분류를 세포사멸 기전과 바로 연결하는 것은 정확하지 않다.[8,9]

10. SCD1은 포화지방을 불포화지방으로 바꾸며 막의 균형을 조절한다

SCD1은 saturated fatty acyl-CoA에 이중결합을 넣어 monounsaturated fatty acid를 만든다. 빠르게 증식하는 세포는 막을 많이 만들어야 하므로 포화와 불포화의 적절한 균형이 필요하다. 지나친 saturated lipid accumulation은 ER stress와 lipotoxicity를 일으킬 수 있기 때문이다.[1,2]

일부 암에서는 SCD1이 높고 억제에 민감한 결과가 보고되지만, 외부에서 oleate 같은 MUFA가 충분히 공급되면 일부 효과가 구제될 수 있다. 이것은 다시 **종양의 대사취약성이 배지와 혈액의 지방산 조성에 의존할 수 있다**는 점을 보여준다.[2,4]

11. Lipid droplet은 단순한 지방창고가 아니다

세포는 남는 fatty acid를 triglyceride나 cholesteryl ester로 묶어 lipid droplet에 저장한다. 이는 에너지 비축뿐 아니라 과도한 free fatty acid로 인한 lipotoxicity를 피하는 안전장치이기도 하다.[1,4]

치료나 저산소 스트레스에서 lipid droplet이 늘어나는 암세포가 관찰되는 이유도 여기에 있다. 필요할 때 lipolysis로 지방산을 꺼내 mitochondria에서 태우거나 membrane repair에 사용할 수 있다. 따라서 종양에서 lipid droplet이 많다는 사실만으로 "지방을 많이 먹어서 저장됐다"고 해석해서는 안 된다. de novo synthesis와 membrane turnover도 저장지방을 만들 수 있다.[1,4]

12. 지방산 산화 — CPT1A는 mitochondria로 들어가는 대표 관문이다

long-chain fatty acyl-CoA가 mitochondrial matrix에서 β-oxidation되려면 carnitine shuttle이 필요하다. CPT1 계열은 outer mitochondrial membrane에서 acyl group을 carnitine에 연결하는 핵심 단계다. 특히 CPT1A는 여러 조직과 암에서 연구되는 대표 isoform이다.[4,7]

FAO는 acetyl-CoA, NADH, FADH2를 만들어 TCA와 electron transport chain에 연결한다. 이 경로는 ATP 생산뿐 아니라 일부 조건에서 NADPH/redox balance와 therapy resistance에 기여할 수 있다. 혈액이나 adipocyte에서 지방산을 공급받기 쉬운 전이환경에서는 FAO가 생존에 유리한 연료전략이 될 수 있다.[4,7]

13. 합성을 많이 하는 암이 지방산 산화도 할 수 있는가 — 그렇다

ACC가 만드는 malonyl-CoA는 CPT1을 억제하므로 생리학적으로 fatty acid synthesis와 oxidation은 서로 반대 방향으로 조절되는 경향이 있다. 그러나 암은 공간과 시간, 세포 subpopulation을 분리해 두 경로를 모두 활용할 수 있다.[1,4]

증식하는 영역은 membrane synthesis를 위해 FASN을 높이고, 치료저항성 또는 nutrient stress를 받는 세포는 FAO를 강화할 수 있다. lipid droplet에 저장한 지방을 나중에 산화할 수도 있다. 따라서 bulk tumor에서 “FASN↑”와 “CPT1A↑”가 동시에 관찰되는 것이 반드시 모순은 아니다.[1,4]

그림 15-2. 지방산 합성과 산화는 서로 반대이지만 암에서는 둘 다 필요할 수 있다

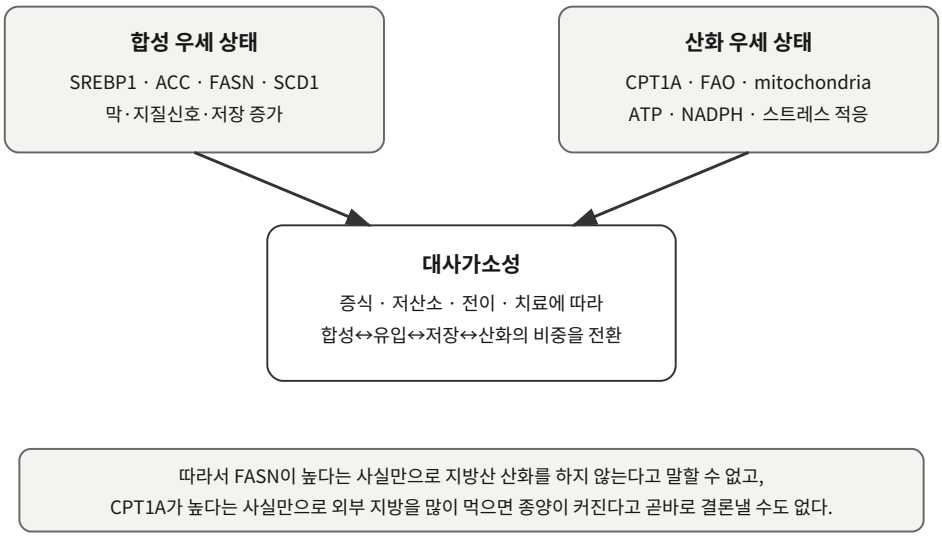


그림 15-2. 한 종양 안에서도 증식과 스트레스 적응에 따라 합성·유입·저장·산화 비중이 달라질 수 있다. 본서 재구성.[1,2,4]

14. AML 연구 — FAO를 막으면 apoptosis threshold가 낮아질 수 있었다

Samudio 등의 JCI 연구는 사람 leukemia cell과 모델에서 pharmacologic FAO inhibition이 apoptosis 유도에 대한 감수성을 높일 수 있음을 보여주었다.[7] 이 연구는 지방산 산화가 단순한 ATP 공급 외에 BCL-2 family와 mitochondrial death threshold에 연결될 수 있다는 근거가 되었다.

하지만 여기서도 약리학과 식이는 분리해야 한다. etomoxir 같은 약물을 투여해 CPT1/FAO를 직접 방해한 실험을 "지방을 적게 먹으면 같은 현상이 난다"고 바꿔 말할 수 없다. 혈중 fatty acid는 금식, 지방조직 lipolysis, 간 대사에 의해 계속 공급되며, 식사 지방을 줄여도 체지방에서 fatty acid가 나올 수 있다.[4,7]

---

15. Etomoxir는 유용한 연구도구였지만 임상 약물로 단순화하기 어렵다

Etomoxir는 CPT1 inhibition 연구에 널리 사용돼 왔지만, 높은 농도에서는 off-target effect와 독성 문제가 알려져 있고 과거 대사질환 임상개발도 간독성 등의 문제로 제한되었다.[4] 따라서 etomoxir 세포실험을 CPT1A만의 깨끗한 효과로 해석할 때는 용량과 대체실험을 확인해야 한다.

암에서 FAO를 직접 표적하는 전략은 여전히 매력적이지만, heart·skeletal muscle·liver처럼 정상적으로 지방산 산화가 중요한 장기가 존재한다. 종양선택성과 치료창을 확보하는 것이 FASN보다도 어려울 수 있다.[4]

---

16. Ferroptosis — 지방산은 암세포를 살리는 재료이면서 죽음의 기질이 될 수도 있다

Ferroptosis는 iron-dependent lipid peroxidation이 축적되어 일어나는 regulated cell death다. Doll 등의 연구는 ACSL4가 장쇄 PUFA를 활성화하고 membrane phospholipid 구성에 영향을 주어 ferroptosis sensitivity를 결정하는 핵심 인자임을 보여주었다.[8] Kagan 등의 lipidomics 연구는 arachidonic/adrenic acid를 포함한 특정 phosphatidylethanolamine의 산화가 ferroptotic death signal과 연결됨을 제시했다.[9]

이 역설이 중요하다. 암세포가 membrane을 만들기 위해 PUFA를 사용하면 성장에 도움이 될 수 있지만, 같은 lipid가 과산화되면 치명적 약점이 될 수 있다. 결국 치료표적은 "지방을 없애기"가 아니라 **어떤 lipid species를 어느 membrane에 넣고, GPX4·GSH 같은 방어계가 이를 얼마나 제어하는가**에 있다.[8,9]

---

17. 지방세포가 많은 장기는 종양에 다른 연료환경을 제공한다

breast, omentum, bone marrow처럼 adipocyte가 풍부한 조직에서는 주변 세포가 fatty acid를 방출해 암세포와 교환할 수 있다. metastasis는 원격 장기의 "토양"에 적응하는 과정이므로 lipid-rich niche는 특정 암세포에 선택압을 제공할 수 있다.[4,5]

이 현상은 비만과 암을 이해할 때도 중요하지만, 비만의 효과를 지방산 하나로 축소해서는 안 된다. insulin resistance, sex hormone, inflammation, adipokine, immune state와 mechanical environment가 동시에 변한다. **혈중 triglyceride가 높다 → 종양이 그 지방을 그대로 먹었다**라는 직선적 해석은 충분하지 않다.[4]

18. 표 15-1 — 지방산 대사를 구성하는 대표 관문

단계	대표 분자	기능	암에서의 해석	치료표적의 한계
탄소 공급	ACLY	citrate → acetyl-CoA	lipogenesis 재료 공급	정상 합성대사에도 필요
합성 시작	ACC	acetyl-CoA → malonyl-CoA	FASN 기질 제공, CPT1 조절	대사 보상 가능
지방산 합성	FASN	palmitate 합성	많은 암에서 증가	외부 지방 uptake로 우회 가능
불포화화	SCD1	MUFA 생성	막 유동성·lipotoxicity 회피	외부 MUFA가 구제할 수 있음
외부 유입	CD36/FATP	long-chain FA uptake	일부 전이·stress state에 중요	암종·상태별 차이 큼
저장	DGAT/lipid droplet	TG 저장	lipotoxicity 완충·연료 비축	증가 자체가 원인인지 결과인지 구분
산화 관문	CPT1A	mitochondrial FA entry	ATP·redox·치료저항과 연관	정상 장기 FAO와 치료창 문제
ferroptosis 기질화	ACSL4	PUFA-acyl-CoA 형성	lipid peroxidation susceptibility	암종별 ferroptosis 방어가 다름

표 15-1. 지방산 대사는 한 효소로 환원되지 않는다. 본서 재구성.[1,2,4,8,9]

19. FASN 억제제가 사람에게 실제로 들어갔을 때 무엇이 보였는가

TVB-2640(denifanstat)은 선택적 FASN inhibitor로 사람 암 임상시험에 진입한 대표 약물이다. Falchook 등의 first-in-human trial에서는 advanced solid tumor 환자 **136명**이 실제 약물을 투여받았고, monotherapy 76명과 taxane combination 60명이 포함되었다.[10]

권장 2상 용량은 약 **100 mg/m²/day**로 정리되었다. 약력학적으로 FASN target engagement와 lipogenesis inhibition이 확인됐다. 그러나 단독요법에서는 evaluable patient 중 **CR/PR은 없었고 DCR 42%**였다. paclitaxel 병용에서는 **PR 11%, DCR 70%**가 보고되었다.[10] 즉, 사람에서 FASN을 억제할 수 있다는 점은 입증됐지만 FASN inhibition alone이 보편적인 tumor shrinkage를 만든 것은 아니다.

---

20. FASN 억제의 독성은 '지방은 정상세포에 필요하다'는 사실을 보여준다

TVB-2640 monotherapy에서 흔한 adverse event는 alopecia, palmar-plantar erythrodysesthesia, fatigue, decreased appetite, dry skin 등이었다. 일부에서는 corneal edema·keratitis·iritis 같은 ocular toxicity가 dose-limiting toxicity로 나타났다.[10]

이 독성패턴은 지방산 합성이 암세포만의 경로가 아니라 피부·모낭·눈과 같이 지속적인 membrane/lipid homeostasis가 필요한 정상조직에도 중요하다는 점을 보여준다. 대사표적은 "암이 더 많이 쓰는 경로"를 겨냥하지만 완전히 암세포 전용인 경우는 드물다.

---

21. 재발 고등급 성상세포종 2상 — 신호는 있었지만 확정시험은 아니다

Kelly 등의 2023년 phase II study에서는 첫 재발 high-grade astrocytoma 환자 **25명**에게 TVB-2640과 bevacizumab을 평가했다.[11] 처음 28일 biomarker phase에는 13명이 combination, 12명이 bevacizumab alone으로 무작위 배정됐지만, 이후에는 모든 환자가 combination을 받았다. 따라서 장기 임상효과를 전 기간 randomized head-to-head로 비교한 구조는 아니다.[11]

전체 combination 결과에서 **ORR 56% (CR 17%, PR 39%)**, **PFS6 31.4%**, median PFS 약 **4.6개월**, median OS **8.9개월**이 보고되었다. 연구는 historical bevacizumab PFS6 16%와 비교해 PFS endpoint를 충족했다고 평가했지만, OS는 historical comparison에서 유의하지 않았다.[11]

이 결과는 FASN이 실제 사람 종양에서 치료표적이 될 가능성을 보여주는 중요한 신호다. 동시에 single-center, small sample, historical comparator라는 제한 때문에 "FASN 억제가 GBM 생존을 입증했다"고 쓰면 안 된다.

22. 표 15-2 — 사람 FASN 임상시험을 숫자로 읽기

연구	설계/환자	중재	주요 결과	해석
Falchook 2021[10]	phase I, advanced solid tumor, treated n=136	TVB-2640 mono 또는 taxane 병용	mono DCR 42%, CR/PR 0; paclitaxel 병용 PR 11%, DCR 70%; RP2D 100 mg/m²	target engagement와 안전성 확립, 단독 종양축소는 제한적
Kelly 2023[11]	phase II, first-relapse high-grade astrocytoma n=25	TVB-2640 + bevacizumab	ORR 56%; PFS6 31.4%; median PFS 4.6 mo; median OS 8.9 mo	유망한 신호이나 장기 비교는 historical control, 작은 단일기관 연구

표 15-2. 약리학적 FASN inhibition의 사람 근거다. 저지방식의 효과를 보여주는 표가 아니다.

23. 약물로 FASN을 막는 것과 저지방식을 하는 것은 전혀 다르다

FASN inhibitor는 세포 내부에서 acetyl-CoA와 malonyl-CoA를 이용해 fatty acid를 만드는 효소 자체를 억제한다. 반면 저지방식은 장에서 흡수되는 dietary lipid를 줄이는 식사 패턴이다. 혈액 지방산은 간 합성, adipose lipolysis, lipoprotein turnover로 계속 공급되며 암세포도 glucose carbon으로 fatty acid를 새로 만들 수 있다.[1-4]

그래서 "FASN inhibitor가 효과가 있으니 지방을 적게 먹으면 같은 효과가 난다"는 주장은 생화학적으로 성립하지 않는다. 반대도 마찬가지다. dietary fat을 많이 먹는다고 FASN이 자동으로 더 켜지는 것도 아니다. 암세포 FASN은 oncogenic signaling과 SREBP program에 의해 circulating lipid와 독립적으로 높아질 수 있다.[2,3]

그림 15-3. '식이 지방'과 '종양 지방산 대사'를 연결할 때 필요한 단계

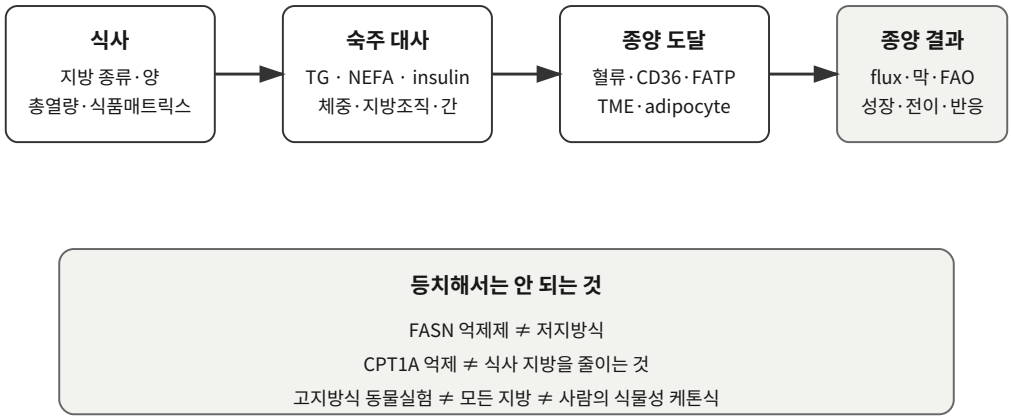


그림 15-3. 식사의 지방은 숙주 대사와 혈중 운반, 종양 uptake를 거쳐야 하며 종양 내부에서는 다시 합성·저장·산화와 섞인다. 약물표적과 식이중재는 같은 층위가 아니다.

24. '고지방식'도 하나의 식이가 아니다

동물실험에서 high-fat diet라는 이름은 지방열량비가 높다는 뜻일 뿐, 지방원이 lard인지 palm oil인지 soybean oil인지, carbohydrate와 protein이 얼마인지, energy density와 실제 섭취량이 어떤지를 말해주지 않는다. 제13장에서 ad libitum KD의 해석이 달라졌던 이유와 같다.

특히 palmitic acid, oleic acid, linoleic acid는 서로 다른 생물학을 보일 수 있다.[6] 따라서 "지방 70% 식이"라는 숫자만으로 종양결과를 비교해서는 안 된다. **fatty acid composition** + **total kcal** + **protein** + **carbohydrate** + **body weight** + **blood lipid/ketone/glucose**를 함께 봐야 한다.

25. 케톤식은 지방산 산화를 높일 수 있지만 종양의 FAO가 같은 비율로 증가한다는 뜻은 아니다

탄수화물 제한으로 insulin이 낮아지면 adipose lipolysis와 hepatic fatty acid oxidation이 증가하고 ketogenesis가 활성화된다. 이것은 정상 숙주의 연료전환이다. 그러나 혈중 fatty acid와 ketone이 올라갔을 때 종양세포가 무엇을 사용하는지는 tumor genotype, transporter, mitochondrial capacity에 따라 달라진다.[1,4]

일부 glycolytic tumor는 낮아진 glucose-insulin environment에서 불리해질 수 있지만, 다른 세포는 FAO나 ketone oxidation을 활용할 수 있다. 그러므로 식물성케톤식의 목표를 "암을 지방연료로 바꿔 굶긴다"라고 정의하면 안 된다. 연구에서는 glucose, insulin, β-HB와 함께 **free fatty acid, triglyceride, acylcarnitine, body composition과 tumor response**를 측정해야 한다.

---

26. 식물성케톤식에서 지방의 '출처'를 별도 변수로 설계해야 한다

식물성 케톤식은 지방을 동물성 포화지방에 의존하지 않고 nuts, seeds, avocado, olive, soybean/tofu 계열 등 식물성 원료에서 구성할 수 있다. 다만 "식물성"이라는 이름만으로 지방산 조성이 자동으로 이상적이 되는 것은 아니다. coconut·palm 계열은 식물성이라도 saturated fat 비율이 높고, seed와 nut의 omega-6/omega-3 구성도 서로 다르다.

암 임상시험에서 중요한 것은 브랜드나 식이명보다 실제 fatty acid profile이다. saturated FA, MUFA, linoleic acid, alpha-linolenic acid와 가능하면 RBC membrane fatty acid를 측정하면 식이 순응과 생물학적 노출을 더 정확하게 볼 수 있다. 동시에 LDL-C, triglyceride, ApoB와 liver fat 같은 숙주 안전성도 추적해야 한다.

> **우측 원칙 | Plant-based ≠ automatically low saturated fat**
> 식물성 식사에서도 coconut·palm fat을 많이 쓰면 saturated fat 비율이 높아질 수 있다. 식물성 케톤식 연구는 **식물성 여부와 지방산 조성을 별도로 기록**해야 한다.

---

27. 사람 유방암 저지방 중재시험은 서로 같은 결론을 내리지 않았다

WINS는 초기 유방암 여성 **2,437명**을 대상으로 저지방 식이중재를 시행했다. 중재군은 지방 에너지비를 약 29.2%에서 20.3%로 낮추고 평균 체중도 약 2.7 kg 더 감소했다. interim analysis에서 relapse event는 intervention군에서 낮았고 adjusted Cox model HR가 **0.76 (95% CI 0.60-0.98)**로 보고되었다.[12]

반면 WHEL randomized trial은 치료받은 초기 유방암 여성 **3,088명**에서 채소·과일·섬유를 크게 늘리고 fat intake를 낮추는 중재를 평가했다. 평균 7.3년 추적에서 invasive breast cancer event는 **16.7% 대 16.9%, HR 0.96 (95% CI 0.80-1.14)**, all-cause death는 **10.1% 대 10.3%, HR 0.91 (95% CI 0.72-1.15)**로 유의차가 없었다.[13]

두 시험을 보면 "지방을 줄이면 재발이 반드시 줄어든다"라는 보편법칙을 만들 수 없다. 식사구성, 체중변화, 대상자, 치료시대, 순응도와 비교군이 달랐다. 특히 WINS의 체중차는 지방감소 효과와 energy balance 효과를 분리하기 어렵게 만든다.[12,13]

28. 표 15-3 — 사람 식이시험은 FASN 연구와 다른 질문을 한다

시험	대상	주요 식이변화	주요 결과	이 장에서의 의미
WINS 2006[12]	early breast cancer n=2,437	fat energy 약 29.2%→20.3%, 체중 차 약 -2.7 kg	relapse HR 0.76 (95% CI 0.60-0.98)	지방감소·체중감소·식이패턴 효과가 섞여 있음
WHEL 2007[13]	treated early breast cancer n=3,088	vegetable +65%, fruit +25%, fiber +30%, fat energy 감소	invasive event HR 0.96; mortality HR 0.91, 모두 유의하지 않음	같은 '저지방·식물성 강화'라도 임상효과가 재현되지 않을 수 있음
WHI-DM 장기추적 [14]	breast cancer 없는 postmenopausal women n=48,835	fat 약 20% 목표 + fruit/vegetable/grain 증가	장기 breast-cancer death 감소 신호	예방/발생 이후 사망 분석이며 치료 후 재발시험과 구분

표 15-3. 식사 intervention은 여러 영양요소와 체중을 동시에 바꾸므로 한 영양소의 분자효과로 환산하면 안 된다.[12-14]

29. 왜 WINS와 WHEL의 차이를 '지방의 진실' 하나로 설명할 수 없는가

첫째, WINS와 WHEL의 실제 dietary contrast가 달랐다. 둘째, 체중 변화가 다르다. 셋째, hormone receptor distribution과 치료배경이 다를 수 있다. 넷째, fat의 총량 외에 fatty acid subtype과 food source가 충분히 세밀하게 분리되지 않았다.[12,13]

따라서 한 시험의 긍정 결과와 다른 시험의 중립 결과를 선택적으로 사용해 특정 식단을 '암치유 식단'으로 선언해서는 안 된다. 이 두 시험이 더 강하게 가르치는 것은 **식사 패턴을 분자표적 하나처럼 해석하면 안 된다**는 사실이다.

---

30. 식이 지방을 평가할 때 총량보다 함께 봐야 할 지표

암환자의 식이 지방 연구에서는 최소한 다음을 같이 보는 것이 좋다.

1. 총 지방 g/day와 energy %
2. saturated fat, MUFA, PUFA 및 omega-3/omega-6 구성
3. 식품원 — oil, nut, seed, avocado, coconut/palm, 동물성 지방 등
4. 총열량과 체중·fat mass·lean mass 변화
5. fasting triglyceride, NEFA, ApoB/LDL-C, liver function
6. glucose, insulin, β-HB와의 동시 변화
7. 필요하면 plasma/RBC fatty acid profile과 acylcarnitine
8. 종양 endpoint — imaging, ctDNA, pathologic response, PFS, OS

이렇게 해야 "식이 지방을 바꿨다"와 "종양 지방산 대사가 바뀌었다"를 연결할 수 있다.

---

31. 암환자의 영양안전성 — 지방을 줄이는 것보다 먼저 봐야 할 것이 있다

암환자 중 체중감소, anorexia, dysphagia, malabsorption, treatment toxicity가 있는 경우에는 충분한 energy와 protein이 치료를 견디기 위한 필수조건이다. ESPEN practical guideline은 암환자 protein intake를 **1 g/kg/day 이상, 가능하면 1.5 g/kg/day까지** 권고한다.[17]

지방은 높은 energy density를 제공하므로 섭취량이 작은 환자에서는 열량 확보에 도움이 될 수 있다. 반대로 obesity와 insulin resistance가 심한 환자에서는 energy excess를 줄이는 것이 중요할 수 있다. 따라서 "암환자라면 지방을 많이" 또는 "암환자라면 지방을 적게"라는 단일 처방은 적절하지 않다. **치료단계와 영양상태가 우선 변수**다.

---

32. '지방을 태우는 암'을 찾으려면 무엇을 측정해야 하는가

CPT1A expression 하나만으로 FAO dependency를 확정하기 어렵다. stable isotope tracer를 이용한 fatty acid oxidation flux, acylcarnitine profile, oxygen consumption, PET/MRS 계열 imaging, tumor metabolomics 같은 기능적 측정이 더 직접적이다. 동시에 glucose와 glutamine oxidation도 함께 측정해야 실제 연료선택을 알 수 있다.[1,4]

치료 전후 biopsy가 가능하다면 FASN, ACC, SREBP1, SCD1, CD36, CPT1A, ACSL4와 phospholipid composition을 묶어 볼 수 있다. 사람 암대사 연구는 점점 **한 유전자 발현값에서 실제 flux와 lipid species로 이동**해야 한다.

---

33. 식물성케톤식 임상시험에서 지방산 대사를 검증하는 방법

식물성케톤식을 암 보조중재로 시험한다면 "ketosis가 생겼는가"만 기록해서는 부족하다. 예를 들어 baseline과 2주, 8주, 12주에 glucose, insulin, β-HB, NEFA, triglyceride, ApoB, body composition을 측정하고, 가능하면 plasma/RBC fatty acid profile과 acylcarnitine을 추가한다.

종양에서는 표준치료에 맞춰 imaging, ctDNA, pathologic response 또는 PFS를 사전에 정한 primary/secondary endpoint로 둔다. exploratory biopsy가 가능하면 FASN/CPT1A/CD36/ACSL4와 lipidomics를 분석한다. 이 설계가 있어야 "식물성 지방을 중심으로 한 ketosis가 실제 종양 lipid metabolism을 어떻게 바꾸는가"라는 질문에 접근할 수 있다.

---

34. 제15장의 결론 — 지방산은 '먹는 지방'과 '암세포의 지방대사'를 분리해서 봐야 한다

암세포는 지방산을 외부에서 가져오기도 하고 스스로 만들기도 하며, 저장하거나 mitochondria에서 태울 수 있다. FASN·SCD1·CD36·CPT1A·ACSL4는 각각 다른 관문을 조절한다. 암의 lipid metabolism은 membrane synthesis, signaling, redox, metastasis, ferroptosis와 연결된 복합 네트워크다.[1-9]

사람 임상에서도 지방산 합성은 실제 약물표적이 되었다. TVB-2640은 target engagement를 보여주었고 recurrent high-grade astrocytoma의 작은 2상에서 유망한 response/PFS signal이 관찰됐다. 그러나 단독 FASN inhibition의 종양축소는 제한적이었고, 확증적 무작위시험이 필요하다.[10,11]

식사에 대해서는 더 신중해야 한다. WINS와 WHEL처럼 대규모 무작위 식이중재에서도 결과가 서로 달랐다.[12,13] dietary fat은 total energy, body weight, food matrix, insulin, blood lipid를 함께 바꾸기 때문이다. 따라서 식물성케톤식의 지방을 연구할 때는 **"고지방"이라는 이름이 아니라 실제 fatty acid composition과 metabolic response, 종양 endpoint**를 측정해야 한다.

이 장의 핵심 문장은 다음과 같다. **암세포의 지방산 대사를 표적하는 것은 과학적으로 중요한 전략이지만, 그것은 특정 효소와 flux의 문제이지 '지방을 먹느냐 안 먹느냐'의 단순한 문제가 아니다.**

장 요약

지방산은 암세포에서 ATP 연료이면서 membrane, signaling lipid, protein acylation과 저장지방의 재료다. 암은 de novo synthesis, 외부 uptake, lipid droplet, β-oxidation을 필요에 따라 재배치한다. FASN은 대표적 합성효소이고 CD36은 외부 long-chain fatty acid uptake, CPT1A는 mitochondrial FAO, ACSL4는 ferroptosis에 취약한 PUFA-phospholipid 형성과 연결된다.

Pascual 연구들은 CD36-high metastasis-initiating cell과 특정 조건의 palmitic-acid exposure가 전이에 영향을 줄 수 있음을 전임상에서 보여주었지만, 이를 모든 식이지방이나 사람의 암재발로 일반화할 수 없다. 지방산 종류와 종양 맥락이 다르다.

사람 FASN inhibitor 연구는 중요한 임상 bridge를 제공한다. TVB-2640은 실제 FASN/lipogenesis를 억제했고, phase I에서 단독 DCR 42%였지만 objective response는 없었다. recurrent high-grade astrocytoma phase II의 combination은 ORR 56%, PFS6 31.4%를 보였으나 작은 단일기관·historical-control 연구라 확증이 필요하다.

식이 연구에서는 WINS의 재발감소 신호와 WHEL의 중립 결과가 공존한다. 식물성케톤식의 지방산 축을 검증하려면 식이명보다 **fatty acid composition → 혈중 lipid/insulin/ketone → body composition → tumor lipid flux/biomarker → clinical endpoint**의 연쇄를 측정해야 한다.

참고문헌

1. Currie E, Schulze A, Zechner R, Walther TC, Farese RV Jr. (2013). Cellular fatty acid metabolism and cancer. *Cell Metabolism, 18*(2), 153-161. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.05.017
2. Röhrig F, Schulze A. (2016). The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer. *Nature Reviews Cancer, 16*(11), 732-749. https://doi.org/10.1038/nrc.2016.89
3. Menendez JA, Lupu R. (2007). Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. *Nature Reviews Cancer, 7*(10), 763-777. https://doi.org/10.1038/nrc2222
4. Koundouros N, Poulogiannis G. (2020). Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer. *British Journal of Cancer, 122*(1), 4-22. https://doi.org/10.1038/s41416-019-0650-z
5. Pascual G, Avgustinova A, Mejetta S, et al. (2017). Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36. *Nature, 541*(7635), 41-45. https://doi.org/10.1038/nature20791
6. Pascual G, Domínguez D, Elosúa-Bayes M, et al. (2021). Dietary palmitic acid promotes a prometastatic memory via Schwann cells. *Nature, 599*, 485-490. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04075-0
7. Samudio I, Harmancey R, Fiegl M, et al. (2010). Pharmacologic inhibition of fatty acid oxidation sensitizes human leukemia cells to apoptosis induction.

Journal of Clinical Investigation, 120(1), 142-156. https://doi.org/10.1172/JCI38942

8. Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. (2017). ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nature Chemical Biology, 13*(1), 91-98. https://doi.org/10.1038/nchembio.2239
9. Kagan VE, Mao G, Qu F, et al. (2017). Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nature Chemical Biology, 13*(1), 81-90. https://doi.org/10.1038/nchembio.2238
10. Falchook G, Infante J, Arkenau HT, et al. (2021). First-in-human study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of first-in-class fatty acid synthase inhibitor TVB-2640 alone and with a taxane in advanced tumors. *EClinicalMedicine, 34*, 100797. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100797
11. Kelly W, Diaz Duque AE, Michalek J, et al. (2023). Phase II investigation of TVB-2640 (denifanstat) with bevacizumab in patients with first relapse high-grade astrocytoma. *Clinical Cancer Research, 29*(13), 2419-2425. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-2807
12. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, et al. (2006). Dietary fat reduction and breast cancer outcome: Interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *Journal of the National Cancer Institute, 98*(24), 1767-1776. https://doi.org/10.1093/jnci/djj494
13. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, et al. (2007). Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: The Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA, 298*(3), 289-298. https://doi.org/10.1001/jama.298.3.289
14. Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL, et al. (2020). Dietary modification and breast cancer mortality: Long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized trial. *Journal of Clinical Oncology, 38*(13), 1419-1428. https://doi.org/10.1200/JCO.19.00435
15. Buga A, et al. (2024). Feasibility and metabolic outcomes of a well-formulated ketogenic diet as an adjuvant therapeutic intervention for women with stage IV metastatic breast cancer: The Keto-CARE trial. *PLOS ONE, 19*(1), e0296523. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296523

16. Campbell TM, et al. (2024). A whole-food, plant-based randomized controlled trial in metastatic breast cancer: weight, cardiometabolic, and hormonal outcomes. *Breast Cancer Research and Treatment, 205*, 257-266. https://doi.org/10.1007/s10549-024-07266-1

17. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical Nutrition, 40*(5), 2898-2913. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005

> **편집 메모:** 제15장에서는 FASN/CPT1A 약리학과 식이지방을 의도적으로 분리했다. 최종 출판 전에는 TVB-2640 후속 확증시험의 최신 상태, lipid-metabolism biomarker를 사용한 최신 prospective trial, 식물성 케톤식의 지방산 조성에 대한 직접 암 임상자료가 새로 발표됐는지 업데이트한다.

제16장 미토콘드리아와 암

— 암세포의 미토콘드리아는 고장 난 발전소가 아니라, 종양이 상황에 맞게 다시 배선한 대사 허브다

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH016
> **편집 기준:** B5 176×250 mm / 본문 약 70% + 우측 용어·경로·주의 박스 약 30%
> **근거 범위:** 미토콘드리아의 TCA cycle·전자전달계·aspartate 생합성·세포사멸·mtDNA·oncometabolite, 치료저항성 OXPHOS, complex I inhibitor의 사람 임상시험, mutant IDH2 표적치료, 2025년 신경-암세포 미토콘드리아 전달 연구를 함께 검토했다.
> **근거평가 원칙:** "워버그 효과가 있으므로 암세포의 미토콘드리아는 기능하지 않는다"는 단순화를 피한다. **mitochondrial function, OXPHOS dependency, mtDNA alteration, 특정 TCA enzyme mutation, 식이로 유도한 전신 대사상태는 서로 다른 층위**다. 약물로 respiratory complex를 직접 억제한 결과를 케톤식·단식·식물성 식사의 효과와 동일시하지 않는다.

제11장에서 정상세포와 암세포의 에너지대사를 비교하고, 제12장에서 워버그 효과를 다루었다. 제13장에서는 포도당, 제14장에서는 글루타민, 제15장에서는 지방산을 따라갔다. 이 세 연료의 경로가 결국 반복해서 만나는 장소가 있다. **미토콘드리아(mitochondria)**다.[1-3]

과거에는 암세포가 산소가 있어도 lactate를 많이 만드는 사실을 보고 "미토콘드리아가 망가졌기 때문"이라고 해석하는 경향이 있었다. 현대 암대사 연구는 이 그림을 크게 수정했다. 많은 암세포는 glycolysis를 높이면서도 동시에 mitochondrial TCA cycle과 oxidative phosphorylation(OXPHOS)을 유지한다. 어떤 암줄기세포, 치료후 잔존세포, 전이세포는 오히려 OXPHOS 의존성이 더 높아질 수 있다.[2-6]

이 장의 핵심 질문은 "암은 미토콘드리아를 쓰는가, 안 쓰는가"가 아니다. **어떤 암이, 어떤 시점에, 어떤 mitochondrial function을 얼마나 필요로 하는가**다. 그리고 그 취약점을 사람에게 안전하게 표적할 수 있는지가 임상적으로 더 중요한 질문이다.

> **우측 핵심 | Mitochondrial dependency**
> 미토콘드리아가 존재한다는 사실과 그 기능에 치료적으로 의존한다는 사실은 다르다. OXPHOS, TCA cycle, aspartate production, one-carbon metabolism, apoptosis control 등 여러 기능 중 어느 하나가 특정 암세포의 생존 병목이 될 때 mitochondrial dependency라고 볼 수 있다.

1. 미토콘드리아는 ATP만 만드는 소기관이 아니다

미토콘드리아는 pyruvate·fatty acid·glutamine에서 들어온 탄소를 TCA cycle에서 처리하고 NADH와 FADH2를 만든다. 이 환원당량의 전자는 inner mitochondrial membrane의 electron transport chain(ETC)을 흐르며 proton gradient를 형성하고, ATP synthase가 이 gradient를 이용해 ATP를 합성한다.[1-3]

그러나 이 소기관의 기능은 에너지 생산보다 넓다. citrate와 acetyl-CoA, aspartate, one-carbon unit, heme과 iron-sulfur cluster 생산을 돕고, NAD+/NADH redox state를 조절하며, Ca2+와 ROS signaling에 관여한다. cytochrome c를 통한 apoptosis의 실행점도 미토콘드리아에 연결된다.[1-3]

따라서 암에서 미토콘드리아를 이해할 때 “ATP가 몇 개 나오는가”만 보는 것은 부족하다. 암세포가 분열하고 생존하기 위해 필요한 **에너지·생합성·산화환원·세포사멸 문턱**이 한 소기관에 동시에 모여 있기 때문이다.

그림 16-1. 미토콘드리아는 ATP 공장보다 더 큰 대사 플랫폼이다

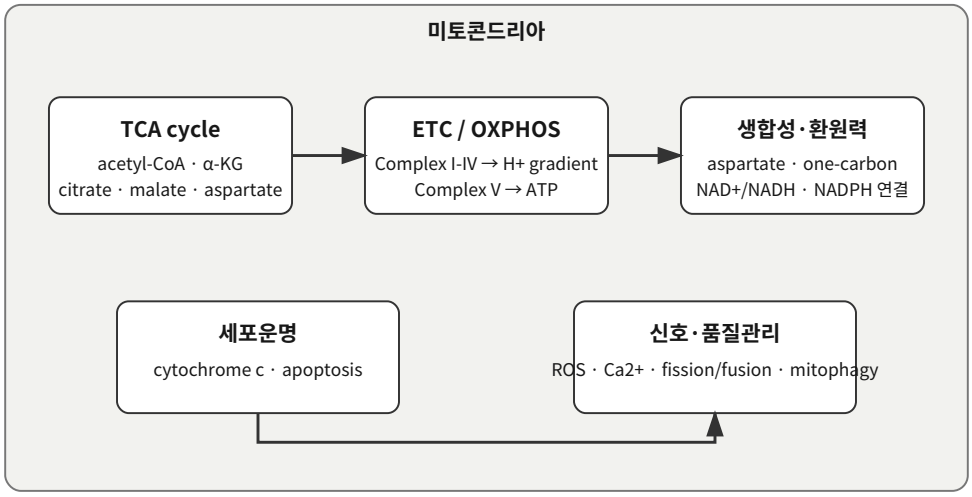


그림 16-1. TCA cycle과 ETC/OXPHOS는 미토콘드리아 기능의 일부다. aspartate·one-carbon metabolism, apoptosis, redox, Ca2+, mitochondrial dynamics와 quality control도 암세포 행동을 바꾼다. 본서 재구성.[1-3]

2. 구조가 기능을 만든다 — 외막, 내막, cristae, matrix

미토콘드리아에는 outer membrane과 inner membrane이 있고, 그 사이에 intermembrane space가 있다. inner membrane은 cristae라는 주름을 만들어 넓은 표면적을 제공하며 electron transport complex와 ATP synthase가 여기에 자리한다.[1,3]

matrix에는 TCA cycle enzyme, mitochondrial ribosome, mtDNA와 여러 대사효소가 있다. pyruvate는 mitochondrial pyruvate carrier를 통해 들어와 PDH에 의해 acetyl-CoA가 되고, long-chain fatty acid는 carnitine shuttle을 통해 들어와 β-oxidation을 받는다. glutamine carbon은 glutamate와 α-ketoglutarate를 거쳐 TCA cycle에 보충될 수 있다.[2,3]

암에서는 이 구조 자체도 바뀔 수 있다. cristae remodeling, membrane potential, fission/fusion, mitochondrial mass가 달라지며 이는 apoptosis와 respiration, 이동성과 치료반응에 영향을 줄 수 있다.[1,3]

3. 사람 mtDNA는 작지만 ETC에 필수적인 유전자를 가진다

사람 mitochondrial DNA(mtDNA)는 약 16.6 kb의 원형 DNA로, 37개 유전자를 가진다. 이 가운데 13개는 respiratory chain과 ATP synthase를 구성하는 핵심 polypeptide를 암호화하고, 나머지는 22개 tRNA와 2개 rRNA다.[1,3]

하지만 미토콘드리아 단백질의 대부분은 nuclear DNA에서 만들어져 세포질에서 번역된 뒤 미토콘드리아로 수입된다. 즉 mitochondrial function은 **핵 유전체와 mtDNA의 협업**이다. 암에서 mitochondrial phenotype이 변하는 이유도 mtDNA mutation 하나만이 아니라 oncogene, tumor suppressor, nuclear-encoded mitochondrial gene, epigenetic state가 모두 관여하기 때문이다.[1-3]

> **우측 용어 | Heteroplasmy**
> 한 세포 안에 정상 mtDNA와 변이 mtDNA가 서로 다른 비율로 공존하는 상태다. 변이 비율이 일정 threshold를 넘을 때 respiratory phenotype이 나타날 수 있어, 단순히 “mtDNA 변이가 있다/없다”보다 비율과 조직 분포가 중요하다.

4. TCA cycle은 에너지 회로이면서 생합성의 교차로다

acetyl-CoA가 oxaloacetate와 결합해 citrate를 만들면 TCA cycle이 시작된다. citrate는 isocitrate, α-ketoglutarate, succinyl-CoA, succinate, fumarate, malate를 거쳐 다시 oxaloacetate로 돌아온다. 이 순환에서 NADH와 FADH2가 만들어져 ETC에 전자를 공급한다.[2,3]

그러나 빠르게 분열하는 암세포는 TCA intermediate를 계속 밖으로 빼낸다. citrate는 lipid synthesis, α-ketoglutarate는 amino acid·epigenetic enzyme, succinyl-CoA는 heme, oxaloacetate는 aspartate synthesis와 연결된다. 이 때문에 cycle이 계속 돌려면 glutamine 같은 anaplerotic substrate가 중간체를 다시 채워야 한다.[2,3]

제14장에서 glutamine이 중요한 이유를 설명했는데, 바로 이 지점에서 미토콘드리아와 직접 연결된다. **TCA cycle은 원을 그리는 회로라기보다 들어오고 나가는 지점이 많은 교통망**이다.

5. 전자전달계는 산소를 최종 전자수용체로 사용한다

NADH의 전자는 complex I, FADH2의 전자는 complex II를 통해 ETC로 들어간다. 전자는 ubiquinone, complex III, cytochrome c, complex IV를 거쳐 최종적으로 oxygen에 전달된다. complex I, III, IV는 proton을 matrix 밖으로 펌프해 electrochemical gradient를 만든다.[2]

complex V, 즉 ATP synthase는 proton이 matrix로 되돌아오는 힘을 이용해 ADP와 phosphate로 ATP를 만든다. 따라서 oxygen이 부족하면 ETC의 전자흐름이 제한되고 NADH oxidation과 여러 biosynthetic reaction도 영향을 받는다.

이 과정은 "산소가 있으면 ATP를 많이 만든다" 정도로 끝나지 않는다. ETC가 NAD+ regeneration과 aspartate production을 가능하게 한다는 점이 암세포 증식에서 특히 중요하다.[7,8]

6. OXPHOS의 핵심 기능은 ATP만이 아니라 aspartate 생산을 가능하게 하는 것이다

2015년 Birsoy 등과 Sullivan 등은 서로 독립적인 연구에서 respiration이 proliferating cell에 왜 필요한지를 분석했다.[7,8] ETC를 억제하면 세포증식이 멈췄지만, 이 현상을 ATP 부족만으로 설명하기 어려웠다. 중요한 병목은 **aspartate biosynthesis**였다.

Aspartate는 단백질의 아미노산이면서 purine·pyrimidine nucleotide 합성의 재료다. DNA와 RNA를 빠르게 복제하려는 암세포에게 aspartate가 부족하면 cell cycle이 멈출 수 있다. ETC는 NAD+/NADH balance를 유지하고 oxaloacetate에서 aspartate를 만드는 흐름을 가능하게 한다.[7,8]

이 발견은 "OXPHOS 억제=ATP 고갈로 암세포 사망"이라는 설명을 더 정교하게 바꿨다. 일부 증식세포에서 mitochondrial respiration의 중요한 역할은 **생합성에 필요한 전자수용체 상태와 aspartate를 유지하는 것**이다.

우측 핵심 | Aspartate bottleneck
ETC inhibition은 ATP뿐 아니라 NAD+ 재생과 aspartate 합성을 제한한다. 따라서 respiration-dependent tumor의 취약성은 단순 에너지 고갈이 아니라 nucleotide biosynthesis의 차단으로도 나타날 수 있다.[7,8]

7. 워버그 효과와 미토콘드리아 기능은 동시에 존재할 수 있다

많은 암은 FDG uptake와 lactate production이 높다. 동시에 oxygen consumption도 유지할 수 있다. glucose carbon 중 일부는 lactate로 가고, 다른 일부는 mitochondria로 들어가거나 PPP·serine·lipid synthesis로 빠질 수 있다.[1-3]

현대적 해석에서 glycolysis와 OXPHOS는 스위치처럼 하나를 켜면 하나가 꺼지는 관계가 아니다. 한 세포가 두 경로를 동시에 사용할 수 있고, 같은 종양 안에서도 영역과 cell state에 따라 비중이 다르다.[1-3]

그림 16-2. 암세포는 glycolysis와 mitochondria 사이를 오간다

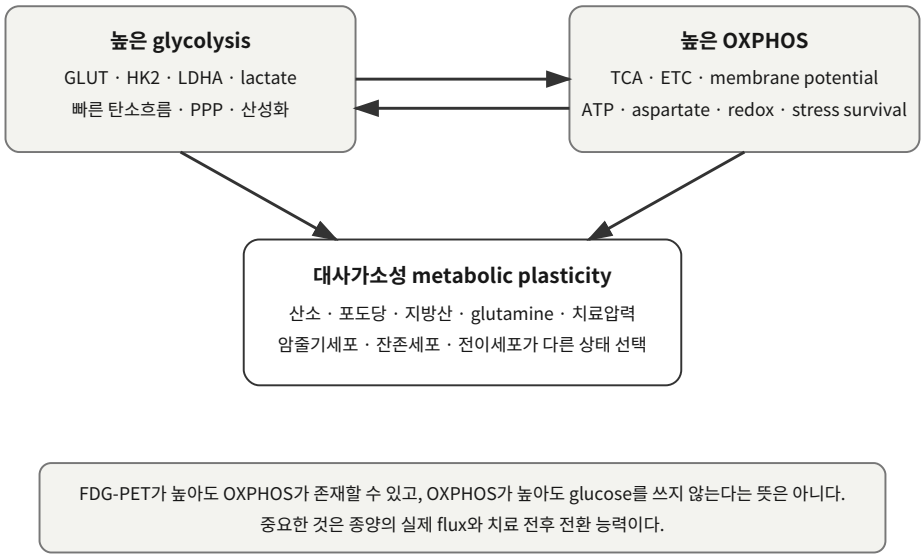


그림 16-2. 암세포는 산소·영양·치료압력에 따라 glycolysis와 OXPHOS의 비중을 전환할 수 있다. 이는 제12장의 워버그 효과를 부정하는 것이 아니라 그 위에 mitochondrial plasticity를 더하는 설명이다.[1-6]

8. 암세포의 미토콘드리아가 '고장 났다'는 말은 어느 경우에는 맞고 어느 경우에는 틀리다

일부 종양에는 respiratory chain mutation, mtDNA alteration, TCA enzyme defect가 있다. 하지만 암 전체를 놓고 보면 mitochondrial function이 완전히 소실된 세포는 증식과 tumorigenesis에 불리할 수 있다. Zong 등은 malignant progression에서 mitochondrial biogenesis와 quality control이 오히려 유지·증가되는 경우가 많음을 정리했다.[1]

따라서 "암세포의 미토콘드리아는 망가져 있다"보다 더 정확한 문장은 **"암세포의 미토콘드리아는 정상조직과 다르게 재편되어 있고, 그 방향은 종양마다 다르다"**이다.[1-3]

이 차이는 식이대사 치료에도 직접 연결된다. 미토콘드리아가 모두 고장났다고 가정하면 ketone이나 fatty acid를 암세포가 이용할 수 없다고 결론내리기 쉽지만, 실제로는 tumor-specific ketolytic/FAO/OXPHOS capacity를 확인해야 한다.

9. 미토콘드리아는 apoptosis의 결정점이기도 하다

DNA damage, oncogenic stress, nutrient deprivation이 심해지면 BCL-2 family의 균형이 바뀌고 mitochondrial outer membrane permeabilization(MOMP)이 일어날 수 있다. cytochrome c가 cytosol로 방출되면 apoptosome과 caspase-9, executioner caspase가 활성화된다.[1,3]

이 때문에 mitochondrial metabolism과 cell death는 분리된 주제가 아니다. 높은 membrane potential, BCL-2/BCL-XL 의존성, mitochondrial ROS, metabolite state가 death threshold를 바꿀 수 있다. 제6장에서 다룬 apoptosis biology가 이번 장에서는 **대사 소기관과 사멸 소기관이 같은 미토콘드리아라는 사실**로 다시 만난다.

10. Fission, fusion, mitophagy — 미토콘드리아는 계속 모양을 바꾸고 선별된다

미토콘드리아는 고정된 콩 모양의 기관이 아니다. DRP1 계열은 fission에, MFN1/2와 OPA1은 fusion과 inner-membrane architecture에 관여한다. 손상된 미토콘드리아는 mitophagy로 선택적으로 제거될 수 있다.[1,3,18]

암세포는 이동, 저산소, 치료스트레스에 따라 mitochondrial morphology를 바꿀 수 있다. fission이 증가하면 세포 이동과 mitosis에 유리한 경우가 있고, fusion은 respiratory efficiency와 stress buffering에 기여할 수 있다. 그러나 한 방향을 모든 암에서 좋거나 나쁘다고 일반화하기 어렵다.[3,18]

치료 후 살아남는 세포는 단지 연료를 바꾸는 것이 아니라 **mitochondrial mass와 quality control 자체를 재설계**할 수 있다.

---

11. mtDNA mutation은 driver와 passenger를 구분해야 한다

암 조직에서 mtDNA mutation과 copy-number change는 흔히 관찰된다. 그러나 모든 변화가 tumor growth를 촉진하는 driver는 아니다. 높은 mutation burden이 있어도 functional effect가 없을 수 있고, 매우 심한 respiratory defect는 오히려 malignant progression에 불리할 수 있다.[1,3]

중요한 변수는 mutation의 종류, heteroplasmy, affected complex, tissue context와 nuclear genotype이다. 같은 mtDNA change도 mutation fraction이 낮으면 phenotype이 거의 없을 수 있고, 높은 fraction에서 respiration을 크게 흔들 수 있다.

따라서 circulating mtDNA나 tumor mtDNA를 biomarker로 사용할 때도 “변이가 검출됐다”만으로 암의 원인이나 치료표적을 단정하지 않는다.[1,18]

---

12. SDH와 FH — TCA enzyme의 손실 자체가 암을 유발할 수 있다

succinate dehydrogenase(SDH)는 TCA cycle의 succinate→fumarate 반응을 수행하면서 동시에 ETC complex II를 구성한다. fumarate hydratase(FH)는 fumarate를 malate로 바꾼다. 이 효소의 loss-of-function mutation은 특정 hereditary cancer syndrome과 연결된다.[9,10]

SDH가 손실되면 succinate가, FH가 손실되면 fumarate가 축적된다. 이 metabolite들은 α-ketoglutarate-dependent dioxygenase를 방해하고 hypoxia/epigenetic program에 영향을 줄 수 있다. 이 현상은 대사이상이 암의 "결과"만이 아니라 **발암 driver가 될 수 있음**을 보여준 역사적 전환점이다.[9,10]

> **우측 용어 | Oncometabolite**
> 비정상적으로 축적되어 signaling·epigenetic regulation을 바꾸고 tumorigenesis에 기여할 수 있는 대사산물. succinate, fumarate, 2-hydroxyglutarate가 대표적으로 연구되어 왔다.[9-11]

---

13. IDH mutation은 '기능 상실'이 아니라 새로운 효소기능을 만들 수 있다

2009년 Dang 등의 연구는 cancer-associated IDH1 mutation이 normal isocitrate→α-ketoglutarate 반응과 다른 neomorphic activity를 획득해 R-2-hydroxyglutarate(2-HG)를 만든다는 사실을 보여주었다.[11] IDH2 mutation도 mitochondrial IDH2에서 같은 계열의 oncometabolite biology를 만든다.[12]

2-HG는 α-ketoglutarate와 구조적으로 유사해 여러 dioxygenase를 방해할 수 있고 DNA·histone methylation과 differentiation program을 변화시킨다. AML에서는 이 분화 차단이 임상적으로 매우 중요한 치료표적이 되었다.[12]

이 사례는 미토콘드리아 대사를 표적한다는 말의 가장 정밀한 형태를 보여준다. **모든 respiration을 막는 대신, tumor-specific mutant enzyme이 만든 비정상 metabolite를 선택적으로 차단**하는 전략이다.

---

14. Enasidenib — mutant IDH2를 표적했을 때 사람에게서 실제 반응이 나타났다

Stein 등의 first-in-human phase 1/2 연구에서 mutant-IDH2 relapsed/refractory AML **176명**의 overall response rate는 **40.3%**, complete remission은 **19.3%**였다.[12] 100 mg/day cohort에서도 ORR은 38.5%였다. 약물은 mutant IDH2를 억제하고 2-HG를 낮추며 leukemic cell differentiation을 회복시키는 방향으로 작동한다.[12,13]

이 반응은 cytotoxic chemotherapy처럼 모든 blast를 즉시 죽이는 방식과 다르다. 일부 환자에서는 differentiation이 일어나며 시간이 걸릴 수 있고, differentiation syndrome이라는 독특한 toxicity도 발생할 수 있다.[12,13]

Enasidenib의 성공은 "미토콘드리아가 암의 약점"이라는 넓은 문장보다 **분자선별된 mitochondrial enzyme defect가 약점**이라는 더 정밀한 결론을 지지한다.

---

15. 치료 후 잔존세포는 glycolysis보다 OXPHOS에 더 의존할 수 있다

Viale 등의 pancreatic cancer mouse model에서는 oncogenic KRAS를 껐을 때 대부분의 종양세포가 사라졌지만, relapse를 만드는 일부 dormant surviving cell이 남았다.[4] 이 세포는 mitochondrial gene program과 respiration이 높고 glycolysis 의존성이 낮았으며 OXPHOS inhibitor에 민감했다.

이 결과는 치료가 metabolic selection pressure로 작동할 수 있음을 보여준다. 치료 전 bulk tumor가 glycolytic하더라도 치료에 민감한 세포가 먼저 제거되면, 남은 population은 mitochondrial dependence가 높은 상태로 재편될 수 있다.[4]

따라서 치료 전 한 번의 metabolic snapshot만으로 재발세포의 연료전략을 예측하기 어렵다.

---

16. AML에서도 cytarabine 잔존세포는 high-OXPHOS phenotype을 보였다

Farge 등의 연구는 patient-derived AML model에 cytarabine을 투여한 뒤 살아남은 세포를 분석했다.[5] 이 residual AML cell은 단순히 quiescent stem cell이 농축된 집단이 아니었다. mitochondrial mass와 membrane polarization, ROS, fatty-acid oxidation, CD36, OXPHOS signature가 높았다.[5]

mitochondrial protein synthesis, electron transfer 또는 FAO를 억제하면 high-OXPHOS state가 약해지고 cytarabine의 antileukemic effect가 증가했다. 이 연구는 제15장의 CD36-FAO 축과 이번 장의 OXPHOS가 치료저항성에서 하나로 연결될 수 있음을 보여준다.[5]

다만 이는 preclinical/translational evidence다. 실제 환자에서 OXPHOS inhibitor를 추가하면 생존이 늘어나는지는 임상시험이 따로 입증해야 한다.

---

17. OXPHOS-high는 암종 이름이 아니라 기능적 상태다

같은 AML에서도 high-OXPHOS와 low-OXPHOS phenotype이 다를 수 있고, 같은 pancreatic tumor 안에서도 치료 전후 상태가 바뀔 수 있다.[4,5] 그러므로 "췌장암은 OXPHOS 암", "유방암은 glycolytic 암"처럼 장기명으로 고정 분류하면 실제 이질성을 놓친다.

single-cell transcriptomics, spatial metabolomics, isotope tracing이 필요한 이유가 여기에 있다. 종양 내부의 서로 다른 clone과 microenvironment가 다른 연료전략을 사용하기 때문이다.[1-3,18]

---

18. IACS-010759은 complex I을 강하게 억제하는 임상등급 약물로 개발됐다

Molina 등의 2018년 연구는 IACS-010759을 mitochondrial complex I inhibitor로 개발하고 OXPHOS-dependent brain cancer와 AML model에서 강한 전임상효과를 보고했다.[6] 기전은 ATP 감소뿐 아니라 aspartate와 nucleotide biosynthesis 제한과 연결됐다.[6-8]

동물에서는 tolerated dose에서 tumor growth inhibition이 관찰되어 사람 임상으로 빠르게 이동했다. 그러나 전임상에서의 선택성이 사람 정상조직의 mitochondrial requirement까지 충분히 예측하지 못했다는 사실이 다음 단계에서 드러났다.[6,14]

19. IACS-010759 phase I — 강력한 기전이 반드시 넓은 치료창을 뜻하지 않았다

Yap 등의 phase I 연구는 relapsed/refractory AML **17명**과 advanced solid tumor **23명**에서 IACS-010759을 평가했다.[14] AML에서는 objective response가 없었다. solid tumor에서는 castration-resistant prostate cancer 환자 **1명**이 partial response를 보였고 **8명**은 stable disease가 best response였다.[14]

더 큰 문제는 safety였다. complex I을 충분히 억제하려면 정상조직의 respiration도 흔들렸다. elevated lactate, lactic acidosis, peripheral neurotoxicity 같은 dose-limiting toxicity가 나타나 target exposure를 유지하기 어려웠고, recommended phase 2 dose를 설정하지 못한 채 두 trial은 중단됐다.[14]

이 임상시험은 대사치료의 중요한 교훈을 준다. 암세포가 OXPHOS에 의존한다는 사실과 **사람에서 OXPHOS를 안전하게 충분히 억제할 수 있다는 사실은 전혀 다른 문제**다.

20. IACS의 lactate 상승은 예상 가능한 on-target physiology이기도 했다

complex I을 억제하면 NADH oxidation이 제한되고 세포는 더 많은 pyruvate를 lactate로 보내 NAD+를 재생하려 한다. 정상조직까지 광범위하게 OXPHOS가 억제되면 systemic lactate가 상승할 수 있다.[14,15]

보고된 분석에서는 grade 3 이상 lactate elevation과 lactic acidosis, peripheral neuropathy가 중요한 toxicity였다.[15] 이 패턴은 단순한 “우연한 부작용”이 아니라 정상 신경·근육·간의 mitochondrial energy metabolism까지 함께 공격했음을 보여준다.

> **우측 임상 교훈 | Target engagement ≠ therapeutic window**
> 분자표적을 강하게 억제했다는 것은 약이 작동했다는 뜻이다. 그러나 정상조직도 같은 표적을 필요로 하면 임상적 선택성이 부족할 수 있다. IACS-010759은 이 차이를 보여준 대표 사례다.[14,15]

21. 표 16-1 — '미토콘드리아 표적'이라는 같은 이름 아래 임상결과는 크게 달랐다

전략	사람 연구	환자	주요 결과	핵심 해석
Complex I 전체 억제	IACS-010759 phase I[14]	AML 17 + solid tumor 23	AML response 0; solid tumor PR 1, SD 8; RP2D 미설정	OXPHOS 의존성은 있으나 정상조직 독성으로 치료창이 좁음
Mutant IDH2 정밀 억제	enasidenib phase 1/2[12]	R/R AML 176	ORR 40.3%, CR 19.3%	tumor-specific mutant enzyme과 2-HG를 선택적으로 표적
Mitochondrial metabolism 복합표적	ARMADA devimistat phase III[16]	randomized 200	CR 20.4% vs 21.6%, p=.57; median OS 8.9 vs 6.2 mo, p=.62	유망한 초기결과가 phase III에서 확증되지 않음

표 16-1. 서로 다른 암종과 trial을 head-to-head 비교하는 표가 아니다. 'mitochondrial target'이라는 공통 이름이 임상효과를 보장하지 않는다는 translational lesson을 보여준다.

22. Devimistat phase III — 초기 신호가 대규모 시험에서 재현되지 않을 수 있다

Devimistat은 lipoic-acid analog로 mitochondrial metabolism을 표적하도록 개발됐다. 초기 AML 연구의 긍정적 신호를 바탕으로 50세 이상 relapsed/refractory AML을 대상으로 ARMADA 2000 phase III가 시행됐다.[16]

총 **200명**이 무작위배정되어 devimistat+high-dose cytarabine/mitoxantrone과 control salvage regimen을 비교했다. complete remission은 **20.4% 대 21.6%(p=.57)**로 차이가 없었고, median overall survival도 **8.9개월 대 6.2개월(p=.62)**로 통계적으로 유의하지 않았다.[16]

이 결과는 mitochondrial metabolism이 중요하지 않다는 뜻이 아니다. **대사가 중요한 것과 특정 약물이 임상적으로 효과적인 것은 다른 주장**이라는 뜻이다.

23. 정밀 미토콘드리아 치료와 전면적 차단은 구분해야 한다

IACS-010759과 enasidenib의 대비는 매우 교육적이다. 전자는 normal cell과 tumor cell이 공유하는 complex I을 강하게 억제했고, 후자는 특정 환자의 mutant IDH2라는 비정상 효소를 선별해 차단했다.[12,14]

그림 16-3. 미토콘드리아 표적치료는 '전체 차단'과 '정밀 표적'이 다르다

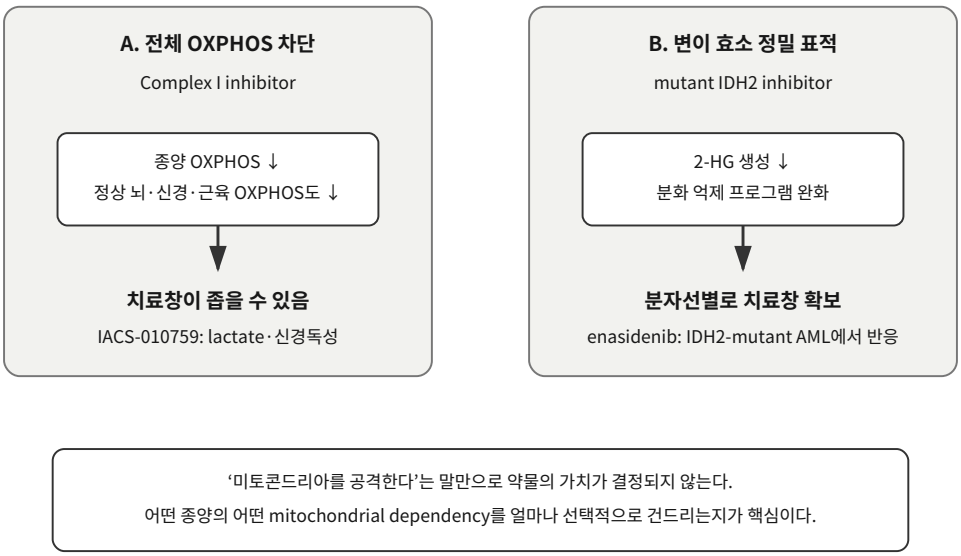


그림 16-3. 미토콘드리아를 표적한다는 전략도 선택성의 수준에 따라 전혀 다른 치료창을 가질 수 있다. 본서 재구성.[12-15]

암대사 치료의 미래가 단순히 "미토콘드리아를 억제하자"가 아닌 이유다. tumor genotype, OXPHOS dependency, 정상조직 exposure, combination therapy, drug delivery를 함께 설계해야 한다.[2,18]

24. 미토콘드리아는 세포 안에만 갇혀 있는 소기관이 아닐 수 있다

최근에는 mitochondrial transfer라는 새로운 층이 주목받고 있다. stromal cell, immune cell, neuron과 cancer cell 사이에 mitochondria 또는 mtDNA가 이동할 수 있다는 연구가 축적되고 있다.[17,18]

이 전달은 tunneling nanotube, extracellular vesicle, cell-cell contact 등 여러 경로로 연구된다. 기능적인 mitochondria를 받은 recipient cancer cell은 respiration, redox balance, proliferation, drug resistance가 달라질 수 있다.[17,18]

이 현상은 종양을 "각 세포가 자기 mitochondria만 쓰는 집합"으로 보는 관점을 바꾼다. TME는 glucose와 cytokine만 주고받는 것이 아니라 **소기관 자체를 교환하는 생태계**일 수 있다.

---

25. 2025년 Nature 연구 — 신경세포가 암세포에 기능성 미토콘드리아를 전달했다

Hoover 등의 2025년 연구는 breast cancer-neuron coculture와 동물 model, human tissue analysis를 결합해 neuron-to-cancer mitochondrial transfer를 추적했다.[17] direct cell contact condition에서 mitochondrial transfer가 transwell의 distant condition보다 훨씬 높았고, 4T1 cell의 OXPHOS capacity가 증가했다.[17]

rho-zero cancer cell처럼 mtDNA가 없어 respiration이 손상된 세포를 neuron과 coculture하면 mtDNA와 mitochondrial function이 회복되고, uridine 없이 colony를 형성하는 일부 세포가 나타났다.[17] 즉 단순 fluorescent fragment가 이동한 것이 아니라 기능적 bioenergetic rescue가 관찰됐다.

사람 breast cancer matched sample **8명**에서는 metastatic site의 mitochondrial content가 primary site보다 유의하게 높았다($p<0.001$).[17] 이 자료는 흥미롭지만, mitochondria transfer를 차단하는 치료가 사람의 전이를 줄인다는 임상시험은 아직 아니다.

---

26. MitoTRACER는 mitochondria를 받은 세포의 '후손'까지 추적했다

이 연구의 중요한 기술적 발전은 MitoTRACER였다. 일시적으로 mitochondria를 받은 순간만 보는 것이 아니라 recipient cancer cell과 그 progeny를 영구적으로 표시했다.[17]

breast cancer mouse model에서 recipient lineage는 primary tumor보다 lung과 brain metastasis에서 더 많이 enrichment되었다. 한 실험에서는 lung p=.018, brain p=1.23×10^-6 수준의 차이가 보고됐다(n=9 mice). 별도의 endogenous nerve tracing에서도 brain과 liver metastasis에 recipient lineage가 enrichment되었다.[17]

이 결과는 mitochondrial acquisition이 metastatic stress를 견디는 선택상의 이점을 줄 수 있다는 전임상 근거다. 그러나 transfer가 사람에서 얼마나 흔한지, 어떤 암종에서 치료표적이 되는지는 앞으로 규명해야 한다.

27. 암과 미토콘드리아의 관계는 세포자율성보다 더 넓다

CAF가 제공하는 lactate나 amino acid, adipocyte가 제공하는 fatty acid처럼 TME는 substrate를 공급한다. mitochondrial transfer는 한 단계 더 나아가 metabolic machinery 자체를 제공할 가능성을 보여준다.[17,18]

따라서 종양을 표적할 때 cancer-cell intrinsic mutation만 봐서는 부족할 수 있다. 신경, fibroblast, macrophage, endothelial cell이 mitochondrial state를 바꾸는지까지 spatial context에서 보는 연구가 필요하다.[18]

28. 저산소라고 mitochondria가 완전히 멈추는 것은 아니다

종양 저산소에서는 complex IV의 oxygen availability가 제한되므로 maximal respiration이 떨어질 수 있다. HIF signaling은 glycolysis와 lactate production을 높이고 pyruvate의 mitochondrial oxidation을 줄이는 방향으로 작동할 수 있다.[2,3]

하지만 hypoxic tumor cell도 mitochondria를 완전히 버리는 것은 아니다. 낮은 수준의 oxygen을 사용해 respiration을 유지하거나 glutamine·fatty acid·lactate를 활용할 수 있고, reoxygenation이나 migration 단계에서 OXPHOS를 다시 높일 수 있다.[2,3]

따라서 “저산소 종양=미토콘드리아 없음”이 아니다. oxygen gradient 자체가 metabolic heterogeneity를 만든다.

29. OXPHOS를 억제하면 종양 산소소비를 낮출 수 있지만 정상조직도 같이 영향을 받는다

2025년 review는 OXPHOS inhibitor로 tumor oxygen consumption을 낮춰 hypoxia를 완화하고 radiation/immunotherapy를 보조하려는 전략을 정리했다.[19] 이론적으로 tumor cell이 oxygen을 덜 쓰면 남은 oxygen이 tissue에 더 퍼질 수 있다.

그러나 임상에 사용된 OXPHOS inhibitor는 tumor mitochondria만 선택적으로 차단하지 못해 moderate response와 toxicity가 문제가 되었다.[19] IACS-010759의 경험이 대표적이다. 향후에는 tumor-targeted delivery, lower exposure, combination timing이 중요하다.

30. 케톤체는 미토콘드리아 밖이 아니라 안에서 산화되는 연료다

β-hydroxybutyrate(β-HB)는 혈액에서 세포로 들어온 뒤 mitochondria에서 acetoacetate로 전환되고, OXCT1/SCOT 등을 거쳐 acetyl-CoA가 되어 TCA cycle로 들어갈 수 있다. 따라서 nutritional ketosis는 정상조직의 mitochondrial fuel selection을 바꾸는 상태다.[2,20]

이 사실은 “케톤은 암세포가 사용할 수 없다”라는 보편적 주장에 주의해야 하는 이유다. 어떤 암은 ketolytic enzyme이 낮을 수 있지만 다른 암은 ketone oxidation capacity를 유지할 수 있다. 암종, mutation, mitochondrial function에 따라 방향이 달라질 수 있다.[2,20]

식물성케톤식의 임상가치는 ketone 하나의 독성효과보다 **glucose-insulin environment, fatty-acid availability, β-HB signaling, body composition과 표준치료의 상호작용**을 함께 봐야 한다.

31. 식물성케톤식이 미토콘드리아를 '정상화한다'고 단정해서는 안 된다

저탄수화물·ketogenic physiology는 liver ketogenesis와 peripheral fatty-acid oxidation을 높이고, normal tissue에서 mitochondrial substrate use를 바꾼다. whole-food plant pattern은 insulin sensitivity, fiber fermentation, micronutrient·phytochemical exposure와 body composition을 다른 경로로 바꿀 수 있다.

그러나 이 전신 변화가 tumor mitochondria를 정상화하거나 억제한다고 사람에서 확립된 것은 아니다. 종양세포의 OXPHOS, mtDNA, TCA flux, ketone oxidation은 biopsy와 imaging, tracer study로 직접 확인해야 한다.[2,18]

> **우측 주의 | Systemic metabolism ≠ tumor mitochondrial flux**
> 혈중 β-HB가 올라갔다고 종양이 ketone을 많이 쓴다는 뜻도, 반대로 못 쓴다는 뜻도 아니다. 혈당·insulin·fatty acid·ketone 변화와 tumor mitochondrial flux는 서로 측정해야 한다.

---

32. 포도당을 줄이면 mitochondria 의존성이 올라갈 수도 있다

glycolysis가 억제되거나 glucose가 제한되면 일부 암세포는 fatty-acid oxidation, glutamine oxidation, lactate oxidation을 늘려 mitochondria를 더 적극적으로 사용할 수 있다.[2,4,5] 이것이 metabolic plasticity다.

따라서 식이로 glucose availability를 낮추는 전략이 성공하려면 "glucose가 내려갔다"만 확인해서는 부족하다. 종양이 OXPHOS로 escape하는지, 표준치료가 이 상태에 더 민감해지는지 또는 더 저항성이 생기는지를 봐야 한다.

이 점은 식물성케톤식과 mitochondrial-targeting drug의 병용연구가 흥미로운 이유이면서 동시에 위험하게 단순화하기 쉬운 이유다.

---

33. 표 16-2 — 미토콘드리아를 연구할 때 실제로 무엇을 측정하는가

질문	대표 측정	무엇을 의미하나	주의점
respiration이 높은가	OCR, respiratory reserve	산소소비와 ETC activity	ex vivo 상태가 in vivo와 다를 수 있음
glycolysis와 비중은	ECAR/lactate + OCR	metabolic phenotype	ECAR가 lactate만을 뜻하지 않음
membrane potential	TMRE/TMRM 등	proton motive force 관련	cell viability·dye loading 영향
실제 연료 carbon은	13C-glucose/glutamine/fatty acid tracer	TCA·biosynthesis flux	복잡한 모델링 필요
mtDNA 변화는	sequencing, heteroplasmy, copy number	mitochondrial genome state	mutation presence만으로 기능 확정 불가
mitochondrial mass	TOMM20, MitoTracker, imaging	organelle abundance	높은 mass ≠ 높은 function
TCA metabolite	metabolomics	succinate·fumarate·2-HG 등	tissue handling과 compartment 영향
임상효과	imaging, ctDNA, PFS, OS	환자 outcome	metabolic biomarker와 별도 endpoint

표 16-2. mitochondrial biology는 한 검사로 측정할 수 없다. function, flux, genome, structure와 clinical outcome을 층별로 연결해야 한다.[1-3,18]

34. '미토콘드리아가 많다'와 '미토콘드리아 의존성이 높다'는 다르다

MitoTracker signal이나 TOMM20 staining이 높으면 mitochondrial mass가 많을 수 있다. 그러나 respiration이 반드시 높은 것은 아니다. 반대로 mitochondrial mass가 많지 않아도 특정 ETC function이 생존에 필수일 수 있다.

같은 이유로 OCR이 높다는 사실만으로 complex I inhibitor에 안전한 therapeutic window가 생기지 않는다. 정상조직의 OCR과 drug exposure를 함께 고려해야 한다.[14,15]

암대사의 기능적 biomarker는 **quantity, activity, dependency**를 구분해야 한다.

35. 식물성케톤식 임상시험에서 mitochondrial endpoint를 넣는다면

실제 사람 암환자에서 식물성케톤식과 미토콘드리아의 관계를 검증하려면 최소한 세 층이 필요하다. 첫째, systemic metabolic engagement로 glucose, insulin, β-HB, free fatty acid, lipid profile과 body composition을 측정한다. 둘째, tumor mitochondrial phenotype으로 가능하면 baseline/치료후 biopsy의 OXPHOS gene/protein, mtDNA copy number, metabolomics와 imaging을 본다. 셋째, clinical endpoint로 response, ctDNA, PFS, OS, treatment toxicity와 dose intensity를 본다.

일부 연구에서는 ex vivo tumor sample에 Seahorse OCR/ECAR 또는 isotope tracer를 적용할 수 있다. 그러나 biopsy가 작은 경우 tissue availability가 제한되므로 study design 단계에서 우선순위를 정해야 한다.

중요한 점은 "ketosis에 들어갔다"를 성공 endpoint로 끝내지 않는 것이다. **systemic ketosis → tumor mitochondrial change → clinical outcome**의 연결을 실제 데이터로 보여주어야 한다.

---

36. 암환자의 정상 미토콘드리아도 보호해야 한다

심장, 뇌, peripheral nerve, skeletal muscle은 mitochondrial ATP production에 크게 의존한다. chemotherapy, radiation, targeted therapy 자체도 mitochondrial injury와 fatigue, cardiotoxicity, neuropathy에 영향을 줄 수 있다.[18]

따라서 mitochondrial-targeting intervention을 추가할수록 cancer cell selectivity뿐 아니라 정상조직 reserve를 봐야 한다. IACS trial의 peripheral neuropathy와 lactate toxicity는 이 원칙을 임상적으로 보여줬다.[14,15]

영양중재에서도 aggressive calorie restriction으로 muscle mitochondrial function과 lean mass가 떨어지면 환자의 치료내성이 악화될 수 있다. 종양대사를 압박하는 것보다 환자가 치료를 견딜 수 있는지가 우선이다.

---

37. 제16장의 결론 — 암세포의 미토콘드리아는 '없애야 할 고장난 발전소'가 아니라 정밀하게 읽어야 할 의존성 지도다

미토콘드리아는 ATP뿐 아니라 TCA intermediate, aspartate, redox balance, apoptosis, mitochondrial genome과 cell signaling을 연결한다. 많은 암에서 glycolysis가 높아도 mitochondrial function은 유지되며, 치료후 잔존세포와 전이세포에서는 OXPHOS dependency가 더 높아질 수 있다.[1-8]

동시에 모든 mitochondrial target이 치료가 되는 것은 아니다. complex I inhibitor IACS-010759은 전임상에서 강력했지만 사람에서는 좁은 therapeutic index와 lactate·신경독성 때문에 개발이 중단됐다.[14,15] Devimistat도 phase III에서 remission과 survival을 개선하지 못했다.[16] 반대로 mutant IDH2라는 tumor-specific mitochondrial enzyme을 표적한 enasidenib은 R/R AML에서 ORR 40.3%와 CR 19.3%를 보여 실제 정밀대사치료의 성공 사례가 되었다.[12]

2025년 nerve-to-cancer mitochondrial transfer 연구는 암세포가 자기 유전체와 영양소만으로 대사를 해결하는 것이 아니라 주변 세포에서 기능성 mitochondria까지 받을 수 있음을 보여주었다.[17] 이 결과는 암대사가 세포 내부 회로이면서 동시에 종양생태계의 상호작용이라는 점을 강화한다.

식물성케톤식의 연구도 이 복잡성을 받아들여야 한다. ketosis가 생겼다는 사실만으로 tumor mitochondria가 억제되거나 정상화됐다고 말할 수 없다. 앞으로의 핵심은 **혈중 glucose-insulin-ketone 변화와 tumor OXPHOS/flux, mtDNA·metabolite, 표준치료 반응을 같은 환자에서 연결해 측정하는 것**이다.

이 장의 핵심 문장은 다음과 같다. **암세포의 미토콘드리아는 대개 꺼진 기관이 아니다. 오히려 어떤 암에서는 재발과 전이를 견디게 하는 핵심 엔진이며, 치료의 성공은 이 엔진을 '얼마나 세게'가 아니라 '얼마나 선택적으로' 표적하느냐에 달려 있다.**

장 요약

미토콘드리아는 TCA cycle과 OXPHOS를 통해 ATP를 만들지만, proliferating cancer cell에서 더 중요한 기능은 aspartate와 biosynthetic precursor, NAD+/NADH balance, apoptosis와 redox signaling을 유지하는 것일 수 있다. 워버그 효과가 존재해도 mitochondria는 동시에 기능할 수 있다.

SDH·FH·IDH mutation은 mitochondrial metabolism 자체가 tumorigenesis의 driver가 될 수 있음을 보여준다. mutant IDH2 inhibitor enasidenib은 relapsed/refractory AML 176명에서 ORR 40.3%, CR 19.3%를 보여 정밀 mitochondrial therapy의 임상적 성공 사례가 되었다.

반면 OXPHOS를 넓게 차단한 IACS-010759 phase I에서는 AML 17명 중 response가 없었고 solid tumor 23명에서 PR 1명, SD 8명에 그쳤으며, lactate와 neurotoxicity 때문에 RP2D를 정하지 못하고 중단됐다. Devimistat의 randomized phase III도 CR과 OS를 개선하지 못했다. mitochondrial biology의 중요성과 특정 약물의 임상효과를 구분해야 한다.

치료저항성 PDAC와 AML에서는 high-OXPHOS residual cell이 관찰되었고, 2025년 Nature 연구는 neuron-derived mitochondria를 받은 cancer cell이 respiration과 metastatic capacity를 높일 수 있음을 전임상에서 보여줬다. 식물성케톤식 연구는 **systemic ketosis → tumor mitochondrial phenotype → clinical endpoint**의 세 층을 연결해 검증해야 한다.

참고문헌

1. Zong WX, Rabinowitz JD, White E. (2016). Mitochondria and cancer. *Molecular Cell, 61*(5), 667-676. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.02.011
2. Sainero-Alcolado L, Liaño-Pons J, Ruiz-Pérez MV, Arsenian-Henriksson M. (2022). Targeting mitochondrial metabolism for precision medicine in cancer. *Cell Death & Differentiation, 29*(7), 1304-1317. https://doi.org/10.1038/s41418-022-01022-y
3. Porporato PE, Filigheddu N, Bravo-San Pedro JM, Kroemer G, Galluzzi L. (2018). Mitochondrial metabolism and cancer. *Cell Research, 28*(3), 265-280. https://doi.org/10.1038/cr.2017.155
4. Viale A, Pettazzoni P, Lyssiotis CA, et al. (2014). Oncogene ablation-resistant pancreatic cancer cells depend on mitochondrial function. *Nature, 514*(7524), 628-632. https://doi.org/10.1038/nature13611
5. Farge T, Saland E, de Toni F, et al. (2017). Chemotherapy-resistant human acute myeloid leukemia cells are not enriched for leukemic stem cells but

require oxidative metabolism. *Cancer Discovery, 7*(7), 716-735. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0441

6. Molina JR, Sun Y, Protopopova M, et al. (2018). An inhibitor of oxidative phosphorylation exploits cancer vulnerability. *Nature Medicine, 24*(7), 1036-1046. https://doi.org/10.1038/s41591-018-0052-4
7. Birsoy K, Wang T, Chen WW, Freinkman E, Abu-Remaileh M, Sabatini DM. (2015). An essential role of the mitochondrial electron transport chain in cell proliferation is to enable aspartate synthesis. *Cell, 162*(3), 540-551. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.016
8. Sullivan LB, Gui DY, Hosios AM, Bush LN, Freinkman E, Vander Heiden MG. (2015). Supporting aspartate biosynthesis is an essential function of respiration in proliferating cells. *Cell, 162*(3), 552-563. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.017
9. King A, Selak MA, Gottlieb E. (2006). Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase: linking mitochondrial dysfunction and cancer. *Oncogene, 25*, 4675-4682. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209594
10. Valcarcel-Jimenez L, Frezza C. (2023). Fumarate hydratase (FH) and cancer: a paradigm of oncometabolism. *British Journal of Cancer, 129*, 1546-1557. https://doi.org/10.1038/s41416-023-02412-w
11. Dang L, White DW, Gross S, et al. (2009). Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature, 462*(7274), 739-744. https://doi.org/10.1038/nature08617
12. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. (2017). Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood, 130*(6), 722-731. https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-779405
13. Amatangelo MD, Quek L, Shih A, et al. (2017). Enasidenib induces acute myeloid leukemia cell differentiation to promote clinical response. *Blood, 130*(6), 732-741. https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-779447
14. Yap TA, Daver N, Mahendra M, et al. (2023). Complex I inhibitor of oxidative phosphorylation in advanced solid tumors and acute myeloid leukemia: phase I trials. *Nature Medicine, 29*(1), 115-126. https://doi.org/10.1038/s41591-022-02103-8

15. Neuzil J, Rohlena J, Werner L, Bielcikova Z. (2023). MitoTam-01 trial: mitochondrial targeting as plausible approach to cancer therapy. *Cancers, 15*(18), 4476. https://doi.org/10.3390/cancers15184476

16. Pardee TS, Powell BL, Larson RA, et al. (2024). Devimistat plus chemotherapy vs chemotherapy alone for older relapsed or refractory patients with AML: results of the ARMADA trial. *Blood Neoplasia, 1*(2), 100009. https://doi.org/10.1016/j.bneo.2024.100009

17. Hoover G, Gilbert S, Curley O, et al. (2025). Nerve-to-cancer transfer of mitochondria during cancer metastasis. *Nature, 644*(8075), 252-262. https://doi.org/10.1038/s41586-025-09176-8

18. Du H, Xu T, Yu S, Wu S, Zhang J. (2025). Mitochondrial metabolism and cancer therapeutic innovation. *Signal Transduction and Targeted Therapy, 10*, 245. https://doi.org/10.1038/s41392-025-02311-x

19. Bussink J, et al. (2025). Mitochondria targeting of oxidative phosphorylation inhibitors to alleviate hypoxia and enhance anticancer treatment efficacy. *Clinical Cancer Research, 31*(7), 1186-1193. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-3296

20. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. (2020). Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? *Molecular Metabolism, 33*, 102-121. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026

편집 메모: 제17장 「활성산소와 산화환원 균형」에서 ROS·NADPH·GSH·thioredoxin·ferroptosis를 더 깊게 다룬다. 제16장에서는 mitochondrial ROS를 apoptosis·OXPHOS와 연결하는 수준으로 제한했다. IACS-010759, enasidenib, ARMADA의 임상수치는 원 논문 보고값을 기준으로 재확인했으며 서로 다른 질환·trial 간 직접효과 비교로 사용하지 않는다. 식물성케톤식과 tumor mitochondrial flux의 직접 사람 근거는 아직 제한적이므로 '기전 가능성'과 '임상효과'를 분리한다.

제17장 활성산소와 산화환원 균형

- ROS, glutathione, NRF2와 ferroptosis를 하나의 치료역치로 이해하기

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH017
> **편집 기준:** B5 176×250 mm / 본문 약 70% + 우측 용어·경로·주의 박스 약 30%
> **근거 범위:** ROS 생물학, mitochondrial/NOX ROS, glutathione·thioredoxin·NADPH 방어축, NRF2-KEAP1, antioxidant supplement의 전임상·사람자료, 방사선과 ferroptosis, system xc-/SLC7A11-GSH-GPX4/FSP1, β-hydroxybutyrate와 ketogenic diet의 redox 연구를 함께 검토했다.
> **근거평가 원칙:** ROS는 무조건 나쁜 물질도, 무조건 암을 죽이는 물질도 아니다. **생리적 redox signalling, 종양촉진성 산화스트레스, 치료로 유도한 치명적 산화손상**을 구분한다. 식물성 식품의 섭취와 고용량 항산화 보충제 투여를 같은 개입으로 취급하지 않으며, 세포·동물의 ferroptosis 유도를 사람의 암치료 효과로 바로 번역하지 않는다.

제16장에서 미토콘드리아는 ATP 생산기관을 넘어 대사·생합성·세포사멸의 허브라는 사실을 보았다. 그 미토콘드리아와 NADPH oxidase, 소포체, 염증세포에서 계속 만들어지는 또 하나의 변수가 있다. 바로 **reactive oxygen species(ROS)**다.[1-3]

ROS라는 말은 하나의 화학물질을 뜻하지 않는다. superoxide anion, hydrogen peroxide, hydroxyl radical, lipid peroxide처럼 반응성·수명·이동거리와 표적이 서로 다른 산소 유래 분자를 묶은 이름이다. 이들은 단백질과 DNA, 지질을 손상시킬 수 있지만 동시에 정상세포의 성장·면역·적응 신호에도 필요하다.[1]

암세포는 이 양면성을 이용한다. 성장신호와 대사속도가 올라가면서 ROS 생성도 증가하지만, 동시에 glutathione, thioredoxin, NRF2 같은 방어체계를 높여 **죽지 않을 만큼의 산화압력**을 유지한다. 그래서 암 redox biology의 핵심은 “ROS를 없애자”도 “ROS를 많이 만들자”도 아니다. **종양이 견디는 산화환원 범위와 정상조직이 견디는 범위 사이에 치료창이 있는가**가 핵심이다.[2,3]

우측 핵심 | Redox homeostasis
산화반응과 환원반응이 고정된 한 점에 머무는 상태가 아니라, ROS 생성과 제거·복구가 계속 균형을 이루는 동적 상태다. 암세포는 높은 ROS 생성과 높은 항산화 방어를 동시에 유지하는 경우가 많다.[1-3]

1. ROS는 하나의 독성물질이 아니라 서로 다른 반응성을 가진 분자군이다

superoxide(O2·-)는 전자전달계나 NADPH oxidase에서 한 전자가 산소에 전달될 때 생성될 수 있다. superoxide dismutase(SOD)는 이를 hydrogen peroxide(H2O2)로 전환한다. H2O2는 radical은 아니지만 비교적 오래 살아 세포 내에서 이동하며 단백질 cysteine의 산화 상태를 바꾸는 signalling molecule로 작동할 수 있다.[1]

반면 hydroxyl radical(·OH)은 반응성이 매우 높아 생성된 자리 근처에서 DNA, 단백질, 지질을 빠르게 공격한다. 철과 H2O2가 만나는 Fenton chemistry는 이런 강한 산화종 생성과 연결된다. 또 polyunsaturated phospholipid가 산화되면 lipid hydroperoxide가 만들어지고, 이것이 연쇄적으로 축적될 때 ferroptosis가 일어날 수 있다.[6-8]

따라서 실험에서 "ROS가 증가했다"는 한 문장만으로는 정보가 부족하다. 어떤 species를 어떤 probe로 어느 세포구획에서 측정했는지, 그것이 신호전달 수준인지 실제 macromolecular damage 수준인지가 필요하다.[1-3]

2. Oxidative eustress와 oxidative distress를 구분해야 한다

Sies와 Jones는 낮거나 조절된 수준의 ROS가 생리적 redox signalling을 수행하는 상태를 **oxidative eustress**, 방어능력을 넘어 손상이 축적되는 상태를 **oxidative distress**로 구분했다.[1] 이 구분은 암을 이해할 때 매우 유용하다.

growth factor가 receptor tyrosine kinase를 자극하면 NOX-derived H2O2가 국소적으로 증가해 phosphatase의 reactive cysteine을 일시적으로 산화시킬 수 있다. 이때 phosphatase가 잠시 억제되면 kinase signalling이 더 오래 유지된다. 즉 ROS는 단순 부산물이 아니라 증식신호의 gain을 조절하는 일부가 될 수 있다.[1-3]

그러나 ROS가 더 높아져 DNA base oxidation, strand break, protein carbonylation, membrane lipid peroxidation이 누적되면 세포는 checkpoint, senescence, apoptosis, ferroptosis 같은 방어반응으로 넘어간다. 암세포는 이 경계 바로 아래에서 성장신호의 이점을 얻으면서 치명적 손상은 피하도록 antioxidant defence를 강화하는 경우가 많다.[2,3]

그림 17-1. ROS는 너무 낮아도, 너무 높아도 문제가 된다

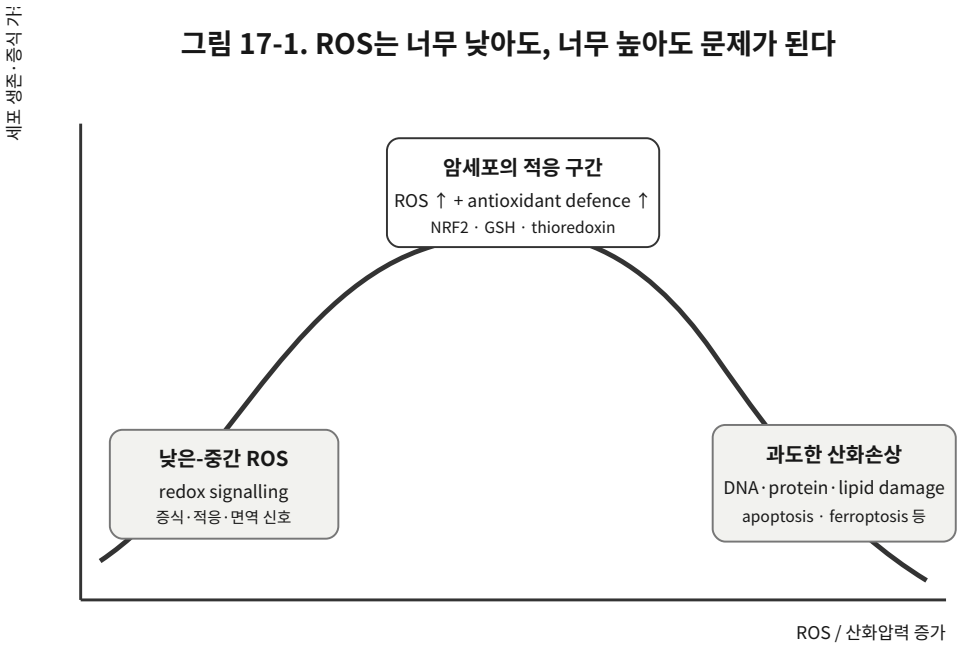


그림 17-1. ROS의 효과는 선형적이지 않다. 낮거나 중간 수준은 신호전달과 적응에 참여할 수 있고, 암세포는 높은 ROS 생성과 방어능력을 함께 높여 생존구간을 확장한다. 방어 한계를 넘는 산화손상은 세포사멸로 연결될 수 있다. 본서 재구성.[1-3]

3. 미토콘드리아 complex I과 III는 ROS의 중요한 발생지다

전자전달계는 완벽한 전선이 아니다. 일부 전자가 산소로 새어 superoxide를 만들 수 있고, 특히 complex I과 III가 주요 mitochondrial ROS source로 연구되어 왔다.[1-3] 그러나 “미토콘드리아가 ROS의 유일한 원천”은 아니다.

mitochondrial ROS는 matrix와 intermembrane space의 redox state, membrane potential, substrate supply, oxygen tension에 따라 달라진다. 높은 OXPHOS가 항상 높은 ROS를 의미하지도 않고, 낮은 respiration이 항상 낮은 ROS를 의미하지도 않는다. 전자가 어느 지점에서 병목되는지가 중요하다.[2,3]

제16장에서 본 것처럼 치료후 잔존세포가 OXPHOS 의존성을 높일 때 redox defence도 함께 높이는 이유가 여기에 있다. respiration을 늘리면서 생기는 산화압력을 견디지 못하면 그 세포는 장기적으로 살아남기 어렵다.

---

4. NADPH oxidase는 ROS를 '일부러' 만드는 효소다

NOX family는 전자를 산소로 전달해 ROS를 생성하는 것이 본래 기능인 효소군이다. 면역세포의 respiratory burst가 대표적이지만 여러 비면역세포와 암세포도 NOX를 이용해 signalling ROS를 만든다.[1-3]

따라서 ROS가 존재한다는 사실을 곧바로 mitochondrial failure로 해석하면 안 된다. 성장인자, cytokine, integrin, inflammatory signal이 NOX를 통해 국소 H2O2를 만들고 MAPK, PI3K-AKT, NF-κB 같은 신호와 상호작용할 수 있다.[2,3]

종양미세환경에서는 암세포뿐 아니라 neutrophil, macrophage, fibroblast와 endothelial cell이 redox environment에 기여한다. 암 redox biology는 한 세포 안의 화학반응이면서 동시에 미세환경 전체의 신호망이다.

---

5. 암세포는 왜 높은 ROS를 가지고도 죽지 않는가

빠른 proliferation, oncogene signalling, mitochondrial metabolism, hypoxia-reoxygenation은 ROS를 증가시킬 수 있다. 그런데 살아남아 임상적으로 보이는 암은 이미 이 스트레스를 견딜 수 있는 clone이 선택된 결과다.[2-4]

이를 위해 암세포는 SOD, catalase, glutathione peroxidase, peroxiredoxin, glutathione, thioredoxin, NADPH production을 높일 수 있다. NRF2가 켜지면 이 여러 축이 동시에 강화된다.[2-5]

그래서 암세포의 redox state는 역설적이다. **ROS가 정상세포보다 높은데 antioxidant capacity도 높다.** 이 상태는 growth signalling에는 충분한 ROS를 남기면서 lethal oxidative damage는 억제한다. 치료전략은 이 방어여유를 줄이거나 ROS 생성 자체를 더 높여 threshold를 넘기려 한다.[2,3]

---

6. SOD, catalase, peroxiredoxin은 서로 다른 위치에서 ROS의 수명을 조절한다

SOD1은 주로 cytosol, SOD2는 mitochondrial matrix에서 superoxide를 H2O2로 바꾼다. H2O2는 catalase와 peroxiredoxin, glutathione peroxidase에 의해 물로 환원될 수 있다.[1-3]

여기서 중요한 것은 제거속도다. H2O2가 너무 빨리 제거되면 signalling이 약해지고, 너무 오래 남으면 단백질 thiol oxidation과 손상이 늘어난다. peroxiredoxin은 매우 빠른 H2O2 sensor/consumer이면서 thioredoxin system과 연결된 redox relay 역할도 한다.[1]

따라서 antioxidant enzyme expression이 높다는 사실은 단순히 “세포가 건강하다”는 뜻이 아니다. 암세포에서는 같은 효소가 therapy resistance를 만들어낼 수 있다.[2,3]

---

7. Glutathione은 세포 안의 가장 큰 환원력 저장고 중 하나다

Glutathione(GSH)은 glutamate, cysteine, glycine으로 이루어진 tripeptide다. 첫 단계는 glutamate-cysteine ligase(GCL), 다음 단계는 glutathione synthetase가 담당한다. cysteine availability는 많은 상황에서 GSH synthesis의 중요한 제한요인이 된다.[5-8]

GSH는 직접 thiol redox buffer로 작동하고 glutathione peroxidase의 cofactor로 peroxide를 제거한다. 산화된 GSSG는 glutathione reductase가 NADPH를 사용해 다시 GSH로 환원한다. 따라서 GSH를 유지하려면 amino acid supply뿐 아니라 NADPH supply도 필요하다.[5]

암세포에서 GSH가 높다는 사실은 좋은 것도 나쁜 것도 아니다. 정상조직에서는 독성방어에 필수지만, 종양에서는 chemotherapy, radiation, ferroptosis를 견디는 방패가 될 수 있다.[2,5]

---

8. Thioredoxin은 GSH와 별개의 두 번째 방어선이다

thioredoxin(TXN)은 oxidized protein thiol을 환원하고 peroxiredoxin을 다시 활성화한다. thioredoxin reductase(TXNRD)는 NADPH를 사용해 oxidized thioredoxin을 환원한다. 이 축은 GSH system과 기능적으로 겹치면서도 완전히 같은 경로는 아니다.[5]

Harris 등은 mouse tumor model과 암세포에서 GSH synthesis와 thioredoxin pathway가 서로 보상할 수 있으며, 두 축을 함께 약화했을 때 강한 synthetic redox stress가 생길 수 있음을 보였다.[5] 한 antioxidant pathway만 억제했을 때 종양이 버티는 이유를 보여주는 고전적 예다.

그림 17-2. 암세포의 산화환원 방어망

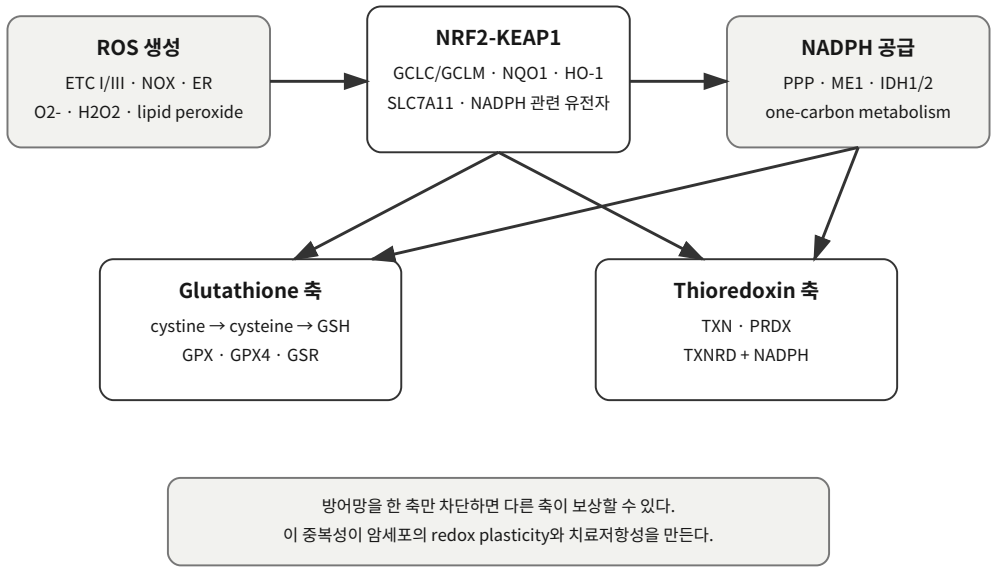


그림 17-2. 암세포의 antioxidant defence는 단일 효소가 아니라 NADPH 공급, cysteine-GSH-GPX, thioredoxin-peroxiredoxin, NRF2 transcription이 연결된 중복 네트워크다. 본서 재구성.[2-5]

9. NADPH는 지방합성과 항산화 방어를 동시에 지원한다

NADPH는 GSSG를 GSH로, oxidized thioredoxin을 reduced thioredoxin으로 돌려놓는 환원력의 공통 화폐다. pentose phosphate pathway의 G6PD/6PGD, malic enzyme, IDH1/2, one-carbon metabolism 등이 NADPH pool에 기여한다.[2,3]

이 때문에 제13장의 glucose와 제14장의 glutamine, 제15장의 lipid metabolism은 이번 redox 장과 다시 만난다. glucose carbon은 PPP로 들어가 NADPH를 만들고, glutamine은 malate와 citrate를 거쳐 redox substrate를 제공하며, lipid synthesis는 NADPH를 소비한다.

암세포의 metabolism은 ATP 생산과 biosynthesis만을 위한 것이 아니다. **산화환원 생존비용을 지불하기 위한 대사**이기도 하다.[2,3]

10. NRF2-KEAP1은 세포가 산화위험을 읽는 대표적인 전사 스위치다

평상시 KEAP1은 NRF2를 ubiquitination/degradation 방향으로 유도한다. electrophile이나 oxidative signal이 KEAP1 cysteine 상태를 바꾸면 NRF2가 안정화되어 nucleus로 이동하고 antioxidant response element를 가진 유전자들의 transcription을 높인다.[2-4]

NRF2 target에는 GSH synthesis, detoxification, NADPH generation, heme metabolism, drug export와 관련된 다양한 유전자가 포함된다. 따라서 NRF2는 단순한 “항산화 유전자 하나”가 아니라 **대사와 해독을 통합하는 transcriptional program**이다.[2-4]

정상세포에서 이 프로그램은 carcinogen과 산화손상으로부터 보호한다. 그러나 이미 암이 된 세포에서 NRF2가 상시 활성화되면 같은 보호기능이 종양의 생존과 치료저항성을 지원할 수 있다.[3,4]

11. Oncogene은 ROS를 올리기만 하는 것이 아니라 NRF2를 켜서 낮추기도 한다

DeNicola 등은 physiological oncogenic KRAS, BRAF, MYC activation이 NRF2 transcription을 높이고 intracellular ROS를 낮추는 방향으로 작동할 수 있음을 보였다.[4] KRAS-driven pancreatic tumorigenesis에서 NRF2를 유전적으로 약화하면 proliferation과 tumor formation이 감소했다.[4]

이 결과는 "oncogene = ROS 증가"라는 직선을 수정했다. 초기 oncogenic signalling은 대사를 가속해 ROS를 만들면서 동시에 antioxidant program을 켜 **견딜 수 있는 redox zone**을 확보할 수 있다.

즉 암세포가 필요로 하는 것은 높은 ROS 자체가 아니라 **조절된 ROS와 충분한 방어력의 조합**이다.[2-4]

12. NRF2의 두 얼굴 - 예방에서는 보호, 치료단계의 종양에서는 저항성이 될 수 있다

정상세포에서 NRF2 activation은 electrophile detoxification과 DNA damage reduction을 통해 carcinogenesis를 줄일 가능성이 있다. 그래서 cruciferous vegetable의 sulforaphane 같은 phytochemical은 chemoprevention 맥락에서 NRF2 activator로 오랫동안 연구됐다.[21,22]

반대로 KEAP1 loss 또는 NFE2L2 activation을 가진 암세포에서는 constitutive NRF2가 GSH synthesis, NADPH production, drug detoxification과 ferroptosis defence를 높여 therapy resistance를 촉진할 수 있다.[2-4,20,21]

따라서 "NRF2를 활성화하면 좋다" 또는 "NRF2를 억제하면 좋다"는 식의 보편 명제는 성립하지 않는다. **예방 단계의 정상조직과 이미 형성된 종양세포의 상황이 다르다.**

> **우측 주의 | NRF2 paradox**
> 같은 NRF2 pathway가 정상세포에서는 carcinogen 방어에 유익할 수 있고, 종양세포에서는 survival·drug resistance를 돕는 방향으로 작동할 수 있다. 식품의 장기 섭취, 농축 phytochemical, 약물 수준의 NRF2 modulation을 구분해야 한다.[4,20-22]

13. 항산화제가 암세포를 보호할 수 있다는 동물근거가 있다

Sayin 등은 KRAS- 또는 BRAF-driven lung cancer mouse에서 NAC와 vitamin E를 투여했을 때 tumor progression이 빨라지고 survival이 감소했다고 보고했다.[15] 기전적으로 antioxidants는 ROS, DNA damage, p53 activation을 낮추고 tumor-cell proliferation을 높였다.[15]

BRAF model에서 NAC는 tumor burden을 크게 증가시켰고 vitamin E도 dose-dependent effect를 보였다. 이 연구는 **산화손상이 언제나 종양에 유리한 것이 아니라, 때로는 이미 생긴 종양의 성장을 제한하는 brake가 될 수 있음**을 보여준다.[15]

그러나 이는 유전자조작 mouse lung-cancer model이다. 사람 암환자에게 동일한 효과크기를 적용하거나 일반 식품 속 antioxidant를 같은 방식으로 평가해서는 안 된다.

---

14. Melanoma에서는 antioxidant가 원발종양보다 전이에 더 영향을 준 전임상 결과가 있었다

Le Gal 등은 endogenous melanoma mouse model에서 NAC가 primary tumor의 수와 크기는 크게 바꾸지 않으면서 lymph-node metastasis를 증가시켰다고 보고했다.[16] human melanoma cell에서도 NAC와 vitamin E analog Trolox가 migration과 invasion을 높였고, 이 변화는 glutathione synthesis와 RHOA signalling에 연결됐다.[16]

이 결과는 redox biology가 endpoint마다 다를 수 있음을 보여준다. primary proliferation, invasion, circulating survival, metastatic colonization은 서로 다른 oxidative stress를 경험한다. 전이세포는 혈류에서 높은 oxidative stress를 견뎌야 하기 때문에 antioxidant capacity가 생존 advantage가 될 수 있다.[3,16]

따라서 antioxidant intervention을 평가할 때는 tumor size뿐 아니라 metastasis와 recurrence를 따로 봐야 한다.

---

15. 사람에서는 항산화 보충제와 치료효과의 관계가 아직 일관되게 정리되지 않았다

사람 자료는 동물실험보다 훨씬 복잡하다. supplement 종류와 용량, baseline deficiency, chemotherapy 종류, cancer stage가 서로 다르고 adherence도 정확히 측정하기 어렵다.[17,18]

SWOG S0221 breast-cancer chemotherapy trial의 ancillary prospective analysis에서 **1,134명**의 supplement use를 조사했다. 치료 전과 치료 중 antioxidant supplement를 모두 사용한 사람은 recurrence hazard가 높아지는 방향의 association을 보였지만 통계적 경계선이었다(adjusted HR **1.41**, 95% CI **0.98-2.04**, p=.06). death도 같은 방향이었으나 유의하지 않았다(HR **1.40**, 95% CI **0.90-2.18**, p=.14).[17]

이 분석은 supplement use가 randomized되지 않았으므로 인과를 증명하지 못한다. 반대로 "문제가 없다"고 결론낼 수도 없다. 2024년 high/moderate-quality systematic review를 모은 scoping review도 암치료 중 antioxidant supplement의 효과에 대해 **신뢰할 만한 일관된 결론이 부족하다**고 정리했다.[18]

표 17-1. 항산화 개입을 근거층위별로 읽는 법

근거	개입/대상	주요 관찰	해석
Sayin 2014[15]	NAC·vitamin E, lung-cancer mouse	tumor progression↑, survival↓	전임상에서 antioxidant가 tumor-protective할 수 있음
Le Gal 2015[16]	NAC·Trolox, melanoma model	metastasis/migration↑	primary tumor와 metastasis endpoint가 다를 수 있음
SWOG S0221 ancillary[17]	breast cancer n=1,134, supplement use 관찰	antioxidant use와 recurrence HR 1.41 방향, p=.06	randomized supplement trial 아님; caution signal
Wieland 2024[18]	systematic reviews의 scoping review	결과가 negative/no difference/positive로 혼재	근거의 크기·질·이질성 때문에 확정 결론 부족

표 17-1. 전임상 결과와 사람 관찰자료, systematic-review evidence를 같은 수준으로 합치지 않는다.

16. '채소와 과일을 먹는 것'과 '고용량 항산화제를 먹는 것'은 같은 실험이 아니다

whole plant food에는 vitamin C, carotenoid, polyphenol뿐 아니라 fiber, potassium, folate, water, organic acid와 수천 개의 phytochemical이 식품 matrix 안에 함께 존재한다. 흡수속도와 peak concentration도 supplement와 다르다.[18,22]

더 중요한 점은 phytochemical이 단순 radical scavenger로만 작동하지 않는다는 것이다. sulforaphane처럼 electrophilic compound는 KEAP1 cysteine을 수정해 NRF2를 활성화하는 **hormetic signal**로 작동할 수 있다. 어떤 polyphenol은 낮은 생체이용률에도 enzyme, receptor, microbiome을 통해 간접효과를 낼 수 있다.[21,22]

따라서 whole-food plant-based diet의 epidemiologic/clinical effect를 vitamin C·E tablet의 고용량 투여결과로 대신 설명할 수 없다. 반대로 supplement trial의 부정적 결과가 곧 채소·과일 섭취를 피해야 한다는 뜻도 아니다.

---

17. Sulforaphane은 '항산화제'라기보다 redox transcription을 바꾸는 electrophile에 가깝다

broccoli와 다른 cruciferous vegetable의 glucoraphanin은 myrosinase에 의해 sulforaphane으로 전환될 수 있다. sulforaphane은 KEAP1-NRF2, HDAC, inflammatory pathway 등을 포함해 여러 표적과 상호작용하는 것으로 연구돼 왔다.[22]

정상세포의 carcinogen detoxification 관점에서는 NRF2 activation이 유익할 수 있다. 하지만 이미 NRF2-high tumor에서는 더 복잡하다. 고농도 sulforaphane이 cancer cell에서 apoptosis나 ferroptosis-related pathway를 바꾸는 전임상 자료도 있으나, 식품섭취 농도와 cell-culture 농도 사이에는 큰 간격이 있을 수 있다.[21,22]

이 책에서는 sulforaphane을 “암을 치료하는 항산화 성분”으로 부르지 않는다. **식품기반 chemoprevention 신호, 전임상 약리효과, 환자 치료효과를 분리**한다.

---

18. β-hydroxybutyrate도 단순 연료가 아니라 redox signal이 될 수 있다

Shimazu 등은 β-hydroxybutyrate(β-HB)가 class I histone deacetylase를 억제하고 FOXO3A 및 oxidative-stress resistance 관련 유전자 발현을 바꿀 수 있음을 보고했다.[19] 이 연구는 mouse tissue와 세포계에서 β-HB가 단순한 fuel이 아니라 signalling metabolite일 수 있음을 보여줬다.

그러나 중요한 역설이 있다. 정상조직의 antioxidant defence를 높이는 효과가 **종양세포에서 항상 유리한 치료효과**라는 뜻은 아니다. 암세포가 같은 antioxidant program을 이용하면 오히려 therapy resistance가 생길 수 있기 때문이다.[2-4]

따라서 ketogenic state의 redox effect는 "ketone = antioxidant = 항암" 같은 직선으로 설명할 수 없다. host normal tissue protection, immune metabolism, tumor ROS generation, tumor ketone oxidation을 따로 측정해야 한다.

---

19. 케톤식이 방사선치료의 산화손상을 높인 전임상 연구가 있다

Allen 등은 NCI-H292와 A549 human lung-cancer xenograft mouse에 **KetoCal 4:1 fat:(protein+carbohydrate)** diet를 사용하고 radiation 또는 carboplatin+radiation과 병용했다.[14] ketogenic diet+radiation은 radiation alone보다 tumor growth를 느리게 했고 ($p<.05$), tumor에서 4-HNE-modified protein 증가와 PCNA 감소가 관찰됐다.[14]

이 연구는 ketogenic diet가 특정 xenograft에서 **oxidative damage를 높이는 방향으로 표준치료와 상호작용할 가능성**을 보여준다. 그러나 mouse, 특정 diet, 특정 lung-cancer line이라는 조건이 붙는다. 사람에서 같은 효과를 보였다는 임상시험이 아니다.[14,23]

또한 제13장에서 강조했듯 KD의 결과는 calorie intake, fat source, glucose, insulin, ketone, body weight에 따라 달라질 수 있다. "케톤이 올라갔다" 하나로 redox mechanism을 확정할 수 없다.

---

20. 방사선은 DNA damage뿐 아니라 lipid peroxidation과 ferroptosis도 유도할 수 있다

ionizing radiation은 물 분자의 radiolysis와 mitochondrial/metabolic response를 통해 ROS를 증가시키며 DNA double-strand break를 포함한 다양한 손상을 만든다. 최근에는 radiation-induced cell death 중 일부가 ferroptosis와 연결될 수 있다는 근거가 나왔다.[13]

Lei 등은 radiation이 ROS와 ACSL4를 증가시켜 lipid peroxidation과 ferroptosis를 촉진하고, 동시에 SLC7A11과 GPX4를 올리는 adaptive defence도 유도한다고 보고했다.[13] SLC7A11 또는 GPX4 억제는 experimental model에서 radioresistant tumor를 sensitization하는 방향으로 작동했다.[13]

즉 치료는 ROS를 올리고, 종양은 antioxidant defence를 올린다. 실제 반응은 두 힘의 경쟁 결과다.

---

21. Ferroptosis는 철과 막지질, 산화환원 방어가 만나는 세포사멸이다

Dixon 등은 erastin이 유도하는 철 의존성 비-apoptotic cell death를 **ferroptosis**라고 명명했다.[6] 핵심은 intracellular iron 자체가 많다는 사실보다 **iron-dependent lipid peroxidation이 제어되지 않고 축적되는 것**이다.[6-8]

막에 polyunsaturated fatty acid(PUFA)가 포함되면 bis-allylic hydrogen 때문에 lipid radical chain reaction의 substrate가 될 수 있다. ACSL4와 LPCAT 계열은 특정 PUFA를 phospholipid에 넣는 과정에 관여하며, GPX4는 phospholipid hydroperoxide를 detoxify한다.[8,20]

따라서 ferroptosis sensitivity는 iron metabolism, membrane lipid composition, cysteine/GSH, NADPH, GPX4, FSP1 등 여러 축의 합성결과다.[8,20]

---

22. System xc-는 cystine을 들여와 GSH와 GPX4를 유지하는 앞문이다

system xc-는 SLC7A11과 SLC3A2로 이루어진 cystine/glutamate antiporter다. extracellular cystine을 들여오고 intracellular glutamate를 내보낸다. 들어온 cystine은 cysteine으로 환원되어 GSH synthesis에 사용될 수 있다.[6-9]

SLC7A11이 높으면 cysteine supply와 GSH-GPX4 defence가 강화되어 ferroptosis resistance가 생길 수 있다. 반대로 erastin 계열처럼 system xc-를 억제하면 cysteine과 GSH가 줄어 lipid peroxide detoxification이 무너질 수 있다.[6-8]

제14장의 glutamine metabolism과도 연결된다. glutamate export와 intracellular glutamate availability, transsulfuration capacity가 system xc- dependence를 바꾼다. 즉 ferroptosis는 redox chapter이면서 amino-acid metabolism chapter이기도 하다.

23. GPX4는 ferroptosis를 막는 핵심 lipid peroxide repair enzyme이다

Yang 등은 여러 ferroptosis inducer의 공통 vulnerability를 분석해 GPX4가 핵심 regulator임을 보였다.[7] GSH depletion은 GPX4 activity를 간접적으로 낮추고, RSL3 같은 compound는 GPX4를 직접 억제해 lipid peroxide accumulation을 유도한다.[7]

177개 cancer cell line profiling에서는 특정 lineage가 GPX4-regulated ferroptosis에 더 민감했다.[7] 이후 therapy-resistant mesenchymal state와 drug-tolerant persister가 GPX4에 높은 dependency를 가질 수 있다는 연구가 이어졌다.[11,12]

이 점은 중요한 치료개념을 만든다. 기존 약물에 저항성이 생긴 세포가 모든 vulnerability를 잃는 것이 아니라, **살아남기 위해 더 의존하게 된 antioxidant enzyme**이 새 Achilles heel이 될 수 있다.

24. FSP1-CoQ는 GPX4와 병렬로 작동하는 또 하나의 ferroptosis 방어축이다

2019년 Bersuker 등과 Doll 등은 FSP1(AIFM2)이 GPX4와 독립적으로 ferroptosis를 억제하는 막 기반 defence를 제시했다.[10] FSP1은 CoQ10을 reduced form으로 유지해 membrane radical을 포획하는 방향으로 작동한다.

따라서 GPX4가 낮아져도 FSP1-CoQ axis가 강하면 cell death가 지연될 수 있다. 반대로 두 방어축을 동시에 약화하면 더 강한 lipid-peroxidation pressure가 생길 수 있다.[10,20]

그림 17-3. Ferroptosis: 막 지질과 항산화 방어의 경쟁

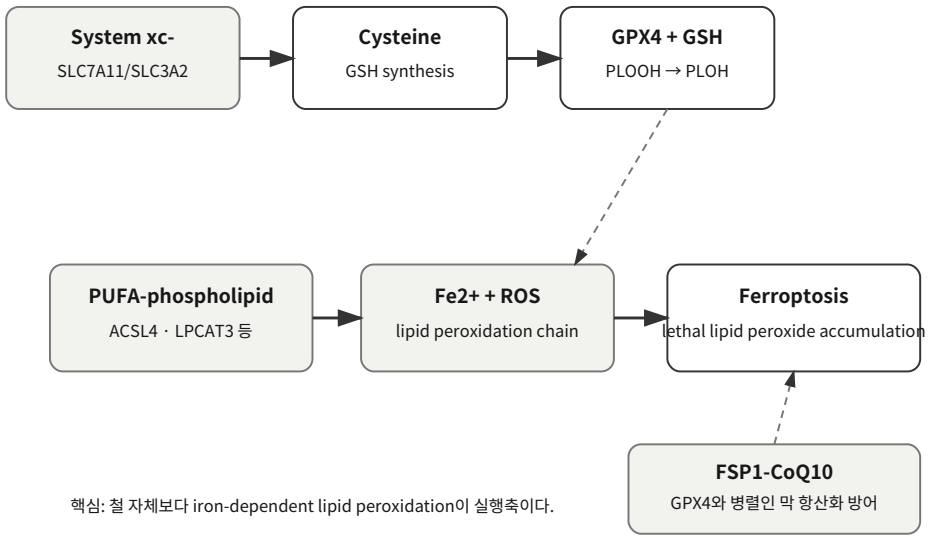


그림 17-3. Ferroptosis는 PUFA-phospholipid의 산화연쇄가 GPX4-GSH와 FSP1-CoQ 같은 방어능력을 넘어설 때 발생한다. 본서 재구성.[6-10,20]

25. p53은 apoptosis뿐 아니라 SLC7A11과 ferroptosis도 조절한다

Jiang 등은 p53이 SLC7A11 expression을 억제해 cystine uptake를 줄이고 ferroptosis sensitivity를 높일 수 있음을 보였다.[9] 특히 classical cell-cycle arrest와 apoptosis 기능이 약한 p53 mutant construct에서도 이 metabolic activity가 일부 남아 tumor suppression에 기여했다.[9]

이 결과는 제2장과 제6장의 p53 biology를 redox metabolism과 연결한다. p53은 DNA damage checkpoint만이 아니라 amino-acid transport와 lipid peroxide vulnerability도 조절할 수 있다.

그러나 p53의 ferroptosis 조절은 context-dependent하고 반대방향의 조절도 보고돼 있다. 한 실험의 p53-SLC7A11 축을 모든 종양에 적용하지 않는다.[8,20]

---

26. 치료저항성 세포가 오히려 ferroptosis에 더 약할 수 있다는 역설

Viswanathan 등은 high-mesenchymal therapy-resistant cancer cell state가 GPX4와 lipid-peroxidase pathway에 높은 dependency를 보인다고 보고했다.[12] 이 세포들은 PUFA-containing lipid를 많이 가지고 있어 peroxidation substrate가 풍부하면서 동시에 GPX4 방어가 필수였다.

Hangauer 등은 여러 cancer와 drug에서 만들어진 drug-tolerant persister가 GPX4 inhibition에 선택적으로 취약했고, mouse model에서 GPX4 loss가 relapse를 억제하는 방향으로 작동함을 보였다.[11]

이 두 연구는 ferroptosis가 단순히 “빠르게 자라는 암세포를 죽이는 길”이 아니라 **치료 후 살아남은 상태를 겨냥할 수 있는 잠재적 취약성**임을 보여준다. 다만 아직 전임상 중심의 전략이다.[11,12,20]

---

27. 지방산의 종류는 ferroptosis substrate를 바꾸지만 식이지방을 곧바로 치료제로 해석할 수 없다

제15장에서 보았듯 saturated fatty acid, monounsaturated fatty acid(MUFA), PUFA는 membrane biology가 다르다. Ferroptosis에서는 특히 PUFA-phospholipid가 oxidation substrate가 되므로 lipid composition이 sensitivity를 바꿀 수 있다.[8,20]

그렇다고 식사로 PUFA를 많이 먹으면 tumor ferroptosis가 증가한다는 단순결론은 성립하지 않는다. intestinal absorption, lipoprotein transport, liver metabolism, adipose storage, tumor uptake, FASN/SCD1, ACSL/LPCAT activity가 모두 중간에 있다.

식물성케톤식에서 견과류·씨앗·올리브·아보카도 같은 지방원을 선택하는 문제는 cardiometabolic health와 식이구성 측면에서 중요하지만, 이를 "ferroptosis 식단"이라고 부르려면 사람 tumor lipidomics와 clinical outcome이 필요하다.

28. ROS와 ferroptosis를 측정할 때 하나의 biomarker로 결론내리면 안 된다

GSH/GSSG ratio, NADPH/NADP+ ratio는 환원상태를 보여주지만 sample handling에 민감하다. 4-HNE와 malondialdehyde(MDA)는 lipid-peroxidation product이며, 8-oxo-dG는 oxidative DNA damage의 한 지표다. protein carbonyl과 F2-isoprostane도 다른 층위의 산화손상을 반영한다.[1-3]

세포실험의 DCF fluorescence는 여러 oxidant에 반응하고 localization information이 제한적이어서 "mitochondrial H2O2가 정확히 몇 배 증가했다"는 식으로 해석하면 안 된다. genetically encoded sensor나 mass-spectrometric redox proteomics가 더 구체적인 질문에 필요할 수 있다.[1-3]

ferroptosis 역시 cell viability 감소만으로 확정하지 않는다. iron dependence, lipid peroxide, ferrostatin/liproxstatin rescue, GPX4/system xc- perturbation 같은 orthogonal evidence가 필요하다.[6-8,20]

표 17-2. Redox 연구에서 자주 쓰는 지표와 한계

지표	무엇을 주로 반영하는가	한계
GSH/GSSG	glutathione redox pool	채취·산화 artifact, 조직/세포구획 차이
NADPH/NADP+	reductive capacity	매우 빠른 turnover, compartment 차이
4-HNE/MDA	lipid peroxidation downstream product	원인 ROS species를 직접 특정하지 못함
8-oxo-dG	oxidative DNA base damage	repair와 turnover 영향
DCF fluorescence	broad intracellular oxidation	species specificity와 localization 제한
C11-BODIPY	membrane lipid oxidation	ferroptosis 확정에는 rescue/iron dependence 추가 필요

29. 항암치료 중 보충제를 다룰 때는 '항산화'라는 이름보다 약물·용량·시점을 봐야 한다

vitamin C, vitamin E, NAC, selenium, CoQ10은 모두 서로 다른 pharmacokinetics와 biochemical target을 가진다. “항산화제”라는 하나의 그룹으로 묶는 순간 실제 상호작용을 놓칠 수 있다.[17,18]

더구나 일부 chemotherapy와 radiation은 oxidative damage를 치료기전의 일부로 사용하고, 다른 치료는 ROS와 큰 관련이 없거나 정상조직 protection이 중요할 수 있다. deficiency correction과 megadose supplementation도 같은 일이 아니다.[18]

따라서 임상적으로는 고용량 supplement를 임의로 추가하거나 중단하기보다 **정확한 제품·용량·치료 regimen을 oncology team과 함께 검토**하는 접근이 합리적이다. 이 책은 특정 환자에게 보충제 처방을 대신하지 않는다.

30. 식물성케톤식의 redox 가설은 '항산화제를 많이 먹는다'가 아니다

식물성케톤식이 암대사 연구에서 가질 수 있는 과학적 가설은 세 축으로 나누는 편이 정확하다.

1. **systemic metabolic axis** - glucose·insulin·IGF-1과 energy availability를 바꾸는가.
2. **fuel/redox axis** - β-HB, fatty-acid oxidation, NADPH, mitochondrial ROS와 antioxidant defence를 바꾸는가.
3. **whole-food axis** - fiber·micronutrient·phytochemical·microbiome을 통해 inflammation과 host redox capacity를 바꾸는가.

이 세 축은 종양과 정상조직에서 방향이 다를 수 있다. 예를 들어 β-HB가 정상조직의 oxidative-stress resistance를 높이면서 특정 tumor에서 radiation-induced oxidative damage를 높이는 상황도 이론적으로 가능하다.[14,19] 실제 임상에서는 tumor response와 normal-tissue toxicity를 동시에 측정해야 한다.

---

31. 임상시험이라면 redox endpoint와 종양 endpoint를 연결해야 한다

식이대사 중재를 연구한다면 fasting glucose, insulin, β-HB, body composition과 함께 redox marker를 측정할 수 있다. 그러나 plasma antioxidant capacity 하나만으로 tumor redox state를 추론하면 안 된다.

가능하다면 tumor biopsy 또는 imaging-compatible biomarker, circulating metabolomics, lipidomics와 치료반응을 함께 본다. radiation study라면 local control, pathologic response, toxicity가 중요하고 systemic therapy라면 ORR, PFS, OS와 treatment dose intensity를 봐야 한다.

redox biomarker가 변했는데 tumor endpoint가 변하지 않는다면 그것도 중요한 결과다. **기전이 움직였다는 것과 환자가 더 오래 산다는 것은 다른 층위의 증거**다.[2,18]

---

32. 제17장의 결론 - 암 redox 치료의 목표는 '0 ROS'가 아니라 선택적으로 threshold를 넘기는 것이다

ROS는 정상세포의 signalling molecule이면서 높은 농도에서는 DNA·protein·lipid damage를 일으킨다. 암세포는 높은 대사와 oncogenic signalling로 ROS pressure를 받으면서 NRF2, GSH, thioredoxin, NADPH를 높여 그 압력을 견딘다.[1-5]

이 구조 때문에 antioxidant와 pro-oxidant 모두 상황에 따라 상반된 결과를 낼 수 있다. mouse lung cancer와 melanoma에서는 antioxidant supplementation이 progression 또는 metastasis를 촉진한 전임상 결과가 있고, 사람 chemotherapy 중 supplement 자료는 아직 일관되지 않아 신중한 해석이 필요하다.[15-18]

반대로 치료저항성 암세포가 lipid peroxide defence인 GPX4에 강하게 의존한다는 연구는 ferroptosis라는 새로운 취약성을 보여준다. radiation도 일부 조건에서 ferroptosis를 유도하며, system xc--GSH-GPX4와 FSP1-CoQ가 중요한 방어축이다.[6-13,20]

식물성케톤식의 redox 가치는 “항산화 성분이 많다”는 홍보문구로 평가할 수 없다. **실제 glucose-insulin 변화, ketone exposure, mitochondrial flux, NADPH/GSH state, membrane lipid composition, 표준치료와의 상호작용, 정상조직 독성**을 함께 측정해야 한다. 이것이 redox biology를 암치료에 연결하는 가장 안전하고 과학적인 출발점이다.

장 요약

ROS는 superoxide, H2O2, hydroxyl radical, lipid peroxide 등 서로 다른 분자의 집합이며 낮은 수준에서는 신호전달, 높은 수준에서는 oxidative distress를 만든다. 암세포는 높은 ROS 생성과 높은 antioxidant defence를 동시에 유지해 성장과 생존의 redox window를 확보한다.[1-4]

GSH-GPX, thioredoxin-peroxiredoxin, NADPH와 NRF2는 서로 연결된 방어망이다. NRF2는 정상조직의 chemoprotection에는 유익할 수 있지만 이미 형성된 종양에서는 survival과 therapy resistance를 지원할 수 있는 양면성을 가진다.[4,5,20-22]

항산화 supplement의 암치료 효과는 단순하지 않다. 일부 mouse model에서 NAC·vitamin E가 tumor progression 또는 metastasis를 높였고, SWOG S0221 ancillary analysis에서는 antioxidant supplement use가 recurrence 증가 방향의 association을 보였으나 randomized evidence가 아니었다. 2024 scoping review는 신뢰할 만한 결론이 아직 부족하다고 평가했다.[15-18]

Ferroptosis는 iron-dependent lipid peroxidation이 GPX4-GSH와 FSP1-CoQ 방어를 넘어설 때 발생한다. therapy-resistant persister와 high-mesenchymal state가 GPX4에 의존할 수 있다는 전임상 연구는 새로운 치료가능성을 보여주지만, 이것을 특정 식품이나 식이의 임상 항암효과로 바로 환산해서는 안 된다.[6-13,20]

참고문헌

1) Sies, H., & Jones, D. P. (2020). Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 21(7), 363-383. https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3

2) Glorieux, C., Liu, S., Trachootham, D., & Huang, P. (2024). Targeting ROS in cancer: rationale and strategies. Nature Reviews Drug Discovery, 23, 583-606. https://doi.org/10.1038/s41573-024-00979-4

3) Wu, K., El Zowalaty, A. E., Sayin, V. I., et al. (2024). The pleiotropic functions of reactive oxygen species in cancer. Nature Cancer, 5, 384-399. https://doi.org/10.1038/s43018-024-00738-9

4) DeNicola, G. M., Karreth, F. A., Humpton, T. J., et al. (2011). Oncogene-induced Nrf2 transcription promotes ROS detoxification and tumorigenesis. Nature, 475(7354), 106-109. https://doi.org/10.1038/nature10189

5) Harris, I. S., Treloar, A. E., Inoue, S., et al. (2015). Glutathione and thioredoxin antioxidant pathways synergize to drive cancer initiation and progression. Cancer Cell, 27(2), 211-222. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.11.019

6) Dixon, S. J., Lemberg, K. M., Lamprecht, M. R., et al. (2012). Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell, 149(5), 1060-1072. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042

7) Yang, W. S., SriRamaratnam, R., Welsch, M. E., et al. (2014). Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. Cell, 156(1-2), 317-331. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.010

8) Stockwell, B. R., Friedmann Angeli, J. P., Bayir, H., et al. (2017). Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. Cell, 171(2), 273-285. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021

9) Jiang, L., Kon, N., Li, T., et al. (2015). Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. Nature, 520(7545), 57-62. https://doi.org/10.1038/nature14344

10) Bersuker, K., Hendricks, J. M., Li, Z., et al. (2019). The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. Nature, 575(7784), 688-692. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1705-2

11) Hangauer, M. J., Viswanathan, V. S., Ryan, M. J., et al. (2017). Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition. Nature, 551(7679), 247-250. https://doi.org/10.1038/nature24297

12) Viswanathan, V. S., Ryan, M. J., Dhruv, H. D., et al. (2017). Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway. Nature, 547(7664), 453-457. https://doi.org/10.1038/nature23007

13) Lei, G., Zhang, Y., Koppula, P., et al. (2020). The role of ferroptosis in ionizing radiation-induced cell death and tumor suppression. Cell Research, 30(2), 146-162. https://doi.org/10.1038/s41422-019-0263-3

14) Allen, B. G., Bhatia, S. K., Buatti, J. M., et al. (2013). Ketogenic diets enhance oxidative stress and radio-chemo-therapy responses in lung cancer xenografts. Clinical Cancer Research, 19(14), 3905-3913. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0287

15) Sayin, V. I., Ibrahim, M. X., Larsson, E., Nilsson, J. A., Lindahl, P., & Bergo, M. O. (2014). Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice. Science Translational Medicine, 6(221), 221ra15. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007653

16) Le Gal, K., Ibrahim, M. X., Wiel, C., et al. (2015). Antioxidants can increase melanoma metastasis in mice. Science Translational Medicine, 7(308), 308re8. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad3740

17) Ambrosone, C. B., Zirpoli, G. R., Hutson, A. D., et al. (2020). Dietary supplement use during chemotherapy and survival outcomes of patients with breast cancer enrolled in a cooperative group clinical trial (SWOG S0221). Journal of Clinical Oncology, 38(8), 804-814. https://doi.org/10.1200/JCO.19.01203

18) Wieland, L. S., Shade, S., Moffet, I., et al. (2024). Effects of antioxidant dietary supplement use upon response to cancer treatment: a scoping review of available evidence. Nutrition and Cancer, 76(10), 902-913. https://doi.org/10.1080/01635581.2024.2385167

19) Shimazu, T., Hirschey, M. D., Newman, J., et al. (2013). Suppression of oxidative stress by β-hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. Science, 339(6116), 211-214. https://doi.org/10.1126/science.1227166

20) Zhou, Q., Meng, Y., Li, D., et al. (2024). Ferroptosis in cancer: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. Signal Transduction and Targeted Therapy, 9, 55. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01769-5

21) Poornashree, M., Kumar, H., Ajay, A. K., et al. (2023). Dual role of Nrf2 in cancer: molecular mechanisms, cellular functions and therapeutic interventions. Molecular Biology Reports, 50(2), 1871-1883. https://doi.org/10.1007/s11033-022-08126-1

22) Kaiser, A. E., Baniasadi, M., Giansiracusa, D., et al. (2021). Sulforaphane: a broccoli bioactive phytocompound with cancer preventive potential. Cancers, 13(19), 4796. https://doi.org/10.3390/cancers13194796

23) Weber, D. D., Aminzadeh-Gohari, S., Tulipan, J., Catalano, L., Feichtinger, R. G., & Kofler, B. (2020). Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? Molecular Metabolism, 33, 102-121. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026

편집 메모: 제18장 「인슐린과 암」에서는 제13장의 glucose-insulin 환경을 확장해 insulin receptor/IGF1R, IRS-PI3K-AKT-mTOR, hyperinsulinemia, insulin resistance, obesity와 암발생·치료반응을 분리해서 다룬다. 제17장의 NRF2·NADPH·ROS는 제20장의 PI3K-AKT-mTOR와도 다시 연결한다.

제18장 인슐린과 암

- 혈당조절 호르몬이 성장신호가 될 때: hyperinsulinemia, IR-A, PI3K-AKT-mTOR와 식이중재의 임상적 의미

> **원고 버전:** v01
>
> **장코드:** CH018
>
> **편집 기준:** B5 176×250 mm / 본문 약 70% + 우측 용어·경로·주의 박스 약 30%
>
> **근거 범위:** insulin receptor와 IR-A/IR-B, IGF1R hybrid receptor, IRS-PI3K-AKT-mTOR·RAS-MAPK, hyperinsulinemia·insulin resistance와 암위험·예후, fasting insulin·C-peptide·HOMA-IR, metformin 임상시험, whole-food plant-based 식이와 well-formulated ketogenic diet의 사람 대사자료를 함께 검토했다.
>
> **근거평가 원칙:** 혈중 insulin 농도, insulin resistance, 종양세포의 insulin receptor signalling, 비만과 체성분, glucose exposure를 서로 다른 변수로 구분한다. 관찰연구의 연관성은 인과효과와 동일시하지 않으며, insulin을 낮춘 대사변화가 실제 tumor response·recurrence·PFS·OS를 개선했는지는 별도의 임상시험으로 판단한다.

제13장에서 혈당과 insulin은 자주 함께 움직이지만 같은 변수가 아니라는 점을 보았다. 혈당은 혈액 속 glucose concentration이고, insulin은 그 glucose를 처리하도록 조직의 대사를 조정하는 호르몬이다. 그런데 insulin은 단순한 혈당강하 신호에 그치지 않는다. insulin receptor(IR)는 receptor tyrosine kinase이고, 활성화되면 PI3K-AKT-mTOR와 RAS-MAPK 같은 성장·생존 경로를 연결한다.[1-4]

이 점 때문에 암에서 insulin은 두 얼굴을 가진다. 정상 생리에서는 식후 영양소를 저장하고 혈당을 안정시키는 필수 호르몬이다. 반면 지속적인 hyperinsulinemia, 종양의 IR 과발현, IR-A와 IGF-II의 결합, 또는 downstream oncogenic alteration이 겹치면 같은 신호가 종양세포의 proliferation·survival·anabolism을 돕는 입력이 될 수 있다.[1-5]

그러나 여기서 곧바로 “insulin이 암의 원인” 또는 “insulin을 최대한 낮추면 암이 치료된다”고 결론내리면 안 된다. 암은 수많은 driver와 미세환경의 결과이며, 종양에 따라 insulin dependence가 크게 다르다. 더구나 암환자에게는 cachexia, steroid use, 당뇨, 치료독성처럼 insulin을 단순한 숫자로만 볼 수 없게 하는 변수들이 존재한다.

> **우측 핵심 | Insulin은 metabolic hormone이면서 growth signal이다**
>
> insulin은 간·근육·지방조직의 glucose와 lipid metabolism을 조절하지만, IR/IRS를 통해 PI3K-AKT-mTOR와 RAS-MAPK로 연결되어 protein synthesis, growth, survival에도 영향을 준다. 암에서는 receptor 양, isoform, downstream mutation과 host insulin level을 함께 봐야 한다.[1-4]

1. Insulin receptor는 세포막의 영양상태를 성장프로그램으로 번역한다

IR은 두 개의 alpha subunit과 두 개의 beta subunit으로 이루어진 receptor tyrosine kinase다. insulin이 extracellular alpha subunit에 결합하면 beta subunit의 kinase activity가 활성화되고 tyrosine autophosphorylation이 일어난다. 이어 IRS1/IRS2 같은 adaptor가 phosphorylation되어 PI3K와 다른 signalling protein을 모집한다.[1,4]

PI3K는 PIP2를 PIP3로 바꾸고 PDK1·mTORC2가 AKT를 활성화한다. AKT는 glucose uptake, glycogen synthesis, protein synthesis, lipid synthesis, cell survival을 광범위하게 조절한다. 동시에 SHC-GRB2-SOS-RAS-RAF-MEK-ERK 축은 mitogenic gene expression을 강화할 수 있다.[4]

즉 insulin signal의 결과는 "혈당을 낮춘다" 하나가 아니다. 세포가 영양이 충분한 환경에 있다는 정보를 받아 **저장·합성·성장·생존 프로그램을 동시에 조정하는 것**에 가깝다. 정상조직에서는 정교하게 꺼졌다 켜지지만 암세포에서는 receptor overexpression이나 downstream mutation 때문에 신호의 gain이 달라질 수 있다.

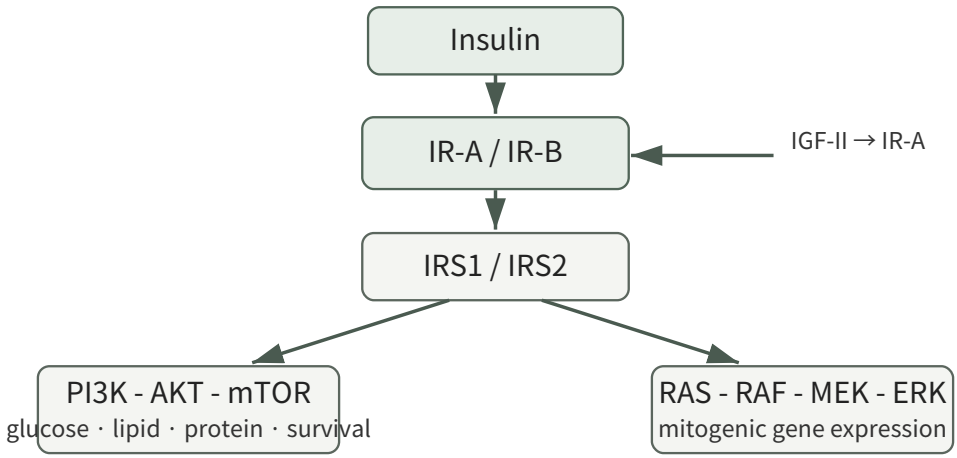


그림 18-1. insulin-IR 신호는 IRS를 거쳐 PI3K-AKT-mTOR와 RAS-MAPK로 분기한다. 정상 대사효과와 종양세포의 성장·생존효과는 같은 수용체에서 출발하지만 세포의 유전형과 signalling context에 따라 결과가 달라진다. 본서 재구성.[1-4]

2. IR-A와 IR-B는 같은 insulin receptor가 아니다

INSR mRNA의 exon 11 alternative splicing으로 IR-A와 IR-B가 만들어진다. IR-B는 성숙한 대사조직에서 metabolic action과 더 밀접하게 연결되는 반면, exon 11이 빠진 IR-A는 태아조직과 여러 암에서 상대적으로 증가하는 것으로 보고되어 왔다.[1-3]

IR-A의 중요한 특징은 insulin뿐 아니라 **IGF-II에도 높은 친화도**를 보일 수 있다는 점이다. 따라서 종양세포가 IGF-II를 자가분비하고 IR-A를 많이 발현하면 circulating insulin이 낮아도 local IGF-II-IR-A autocrine loop가 성장신호를 지속할 수 있다.[1-3]

이 사실은 식이대사 연구의 중요한 한계를 보여준다. systemic insulin을 20% 낮췄다고 종양의 insulin-family signalling이 같은 비율로 낮아진다고 가정할 수 없다. IGF-II, IGF1R, hybrid receptor, downstream PIK3CA/PTEN/AKT 상태까지 봐야 한다.

> **우측 용어 | IR-A**
>
> INSR exon 11이 빠진 isoform이다. insulin뿐 아니라 IGF-II 신호를 강하게 전달할 수 있어 일부 암에서 mitogenic signalling과 연관된다. IR-A가 있다는 사실만으로 환자의 치료반응을 예측할 수 있는 확립된 임상 biomarker는 아니다.[1-3]

3. IR과 IGF1R은 hybrid receptor를 만들 수 있다

IR과 IGF1R은 구조가 유사한 receptor tyrosine kinase다. 두 수용체의 half-receptor가 결합해 hybrid receptor를 만들 수 있으며, 이 경우 insulin, IGF-I, IGF-II의 상대적 농도와 receptor 구성에 따라 signalling 특성이 달라진다.[1]

이 네트워크가 복잡한 이유는 ligand 하나를 낮춰도 다른 ligand가 우회할 수 있기 때문이다. insulin이 낮아지더라도 IGF-II가 IR-A를 자극할 수 있고, IGF1R과 IR의 hybrid receptor가 남아 있을 수 있다. 과거 IGF1R만 단독으로 차단하는 항암전략이 기대만큼 성공하지 못한 이유 가운데 하나로 이러한 중복성과 feedback이 거론된다.[1,3]

제19장에서 IGF-1을 별도로 다루는 이유도 여기에 있다. insulin과 IGF axis는 가까이 연결되어 있지만 같은 호르몬도, 같은 receptor도 아니다.

4. Insulin resistance의 역설 - 대사반응은 둔해져도 insulin은 더 높아질 수 있다

insulin resistance에서는 skeletal muscle, liver, adipose tissue가 같은 insulin 농도에 충분히 반응하지 못한다. pancreas의 beta cell은 혈당을 유지하기 위해 더 많은 insulin을 분비한다. 그 결과 한동안 glucose는 정상 또는 경계범위인데 fasting/postprandial insulin은 이미 높을 수 있다.[5]

이 상태는 "insulin이 작동하지 않는다"는 뜻이 아니다. 조직과 pathway마다 resistance의 정도가 다를 수 있다. 일부 metabolic branch가 둔해진 상황에서도 mitogenic signalling이 완전히 사라지는 것은 아니다. 더구나 종양세포 자체는 host skeletal muscle과 같은 insulin-resistant phenotype을 반드시 공유하지 않는다.[5]

따라서 정상 fasting glucose만 보고 insulin burden이 낮다고 판단하면 놓칠 수 있다. 반대로 insulin이 높다는 사실만으로 암의 driver라고 단정할 수도 없다. **혈당, insulin, C-peptide, body composition, inflammation, tumor genotype을 분리해 측정해야 한다.**

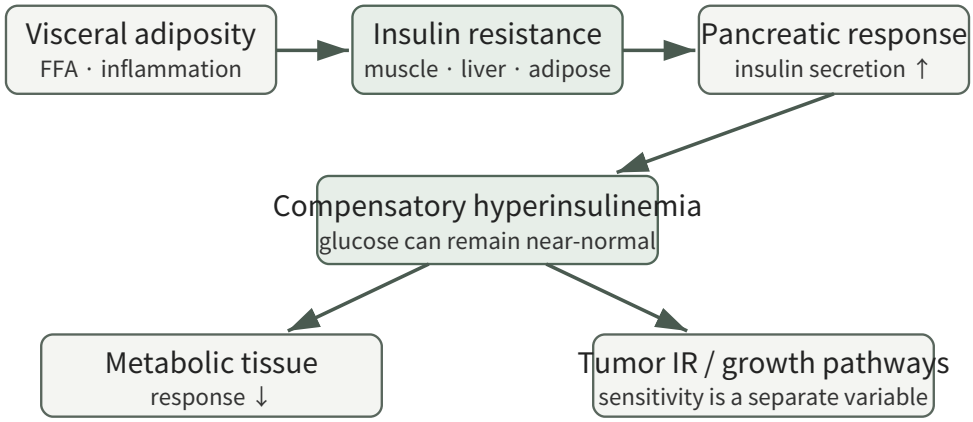


그림 18-2. peripheral insulin response가 낮아지면 pancreas가 insulin secretion을 높여 glucose를 유지하려 한다. 이 보상은 metabolic tissue의 저항성과 circulating insulin 증가가 동시에 존재하게 만든다. 종양세포의 IR signalling 민감도는 별개 변수다. 본서 재구성.[5]

5. Hyperinsulinemia와 hyperglycemia를 같은 것으로 부르면 안 된다

고혈당은 glucose exposure의 문제이고, 고insulin혈증은 hormone signalling의 문제다. 두 현상은 당뇨와 비만에서 자주 함께 나타나지만 병기와 약물, beta-cell reserve에 따라 서로 분리될 수 있다. 초기 insulin resistance에서는 insulin이 높아도 glucose가 비교적 정상일 수 있고, 진행된 beta-cell failure에서는 glucose가 높으면서 insulin response가 충분하지 않을 수 있다.[5]

암 연구에서는 이 구분이 중요하다. glucose는 carbon source와 energy substrate로 작용하고, insulin은 IR/IGF axis와 anabolic signalling을 조절한다. 같은 fasting glucose라도 insulin이 5 μU/mL인 사람과 25 μU/mL인 사람은 systemic growth-signal environment가 다를 수 있다.

반대로 insulin을 낮췄더라도 tumor의 PI3K pathway가 PIK3CA mutation, PTEN loss, AKT activation으로 ligand-independent하게 켜져 있다면 biological effect는 제한적일 수 있다. 그래서 metabolic intervention과 tumor molecular profiling을 연결하는 연구가 필요하다.[4]

6. C-peptide는 왜 insulin 연구에서 중요한가

pancreatic beta cell에서 proinsulin이 절단될 때 insulin과 C-peptide가 거의 같은 몰수로 분비된다. 그러나 exogenous insulin 제제를 투여하면 C-peptide는 함께 들어오지 않는다. 또한 insulin은 간에서 first-pass clearance를 크게 받기 때문에 peripheral insulin 농도는 secretion과 clearance가 섞인 결과다.

C-peptide는 반감기가 더 길고 변동이 상대적으로 완만해 endogenous insulin secretion을 추정하는 데 유용하다. 그래서 epidemiology에서 fasting insulin뿐 아니라 C-peptide가 hyperinsulinemia marker로 자주 사용된다.[7]

하지만 C-peptide도 renal function의 영향을 받는다. advanced kidney disease에서 농도가 높아질 수 있으므로 임상해석은 creatinine/eGFR과 함께 해야 한다.

7. HOMA-IR은 정밀한 clamp가 아니라 실용적인 근사치다

HOMA-IR은 fasting glucose와 fasting insulin을 이용해 insulin resistance를 추정한다. mg/dL 단위를 사용할 때 흔히 **HOMA-IR = fasting glucose × fasting insulin / 405**로 계산한다. 간단하고 반복측정이 쉬워 식이중재 연구에서 널리 사용된다.[11,12]

그러나 HOMA-IR은 euglycemic-hyperinsulinemic clamp와 같은 직접측정이 아니다. fasting state에 크게 의존하고, insulin assay 차이와 beta-cell function의 영향을 받는다. 따라서 서로 다른 연구의 절대 HOMA-IR을 단순 비교하기보다 같은 연구 안의 변화와 임상맥락을 보는 편이 안전하다.

표 18-1. 암 대사연구에서 glucose-insulin 지표를 구분하는 법

지표	주로 반영하는 것	장점	주의점
fasting glucose	공복 glucose homeostasis	간단·표준화	insulin burden을 직접 보여주지 않음
HbA1c	수개월 평균 glycemic exposure	장기경향	steroid burst·급격한 변화에 둔감
fasting insulin	공복 insulin burden	hyperinsulinemia 관찰	assay·간 clearance 영향
C-peptide	endogenous insulin secretion	exogenous insulin과 구분	renal function 영향
HOMA-IR	fasting glucose+insulin 기반 IR 추정	반복연구에 실용적	clamp가 아니며 절대 cutoff 일반화 주의

8. 관찰연구에서는 높은 fasting insulin과 좋지 않은 유방암 예후가 연결된 적이 있다

Goodwin 등은 당뇨가 없는 early-stage breast cancer 여성 **512명**을 전향적으로 추적했다.[6] fasting insulin 최고 사분위(>51.9 pmol/L)와 최저 사분위(<27.0 pmol/L)를 비교했을 때 distant recurrence의 hazard ratio는 **2.0(95% CI 1.2-3.3)**, death의 hazard ratio는 **3.1(95% CI 1.7-5.7)**였다.[6]

이 결과는 insulin이 단순한 당뇨 marker가 아니라 암 예후와 독립적인 생물학적 변수일 가능성을 강하게 제기했다. 그러나 cohort association은 치료효과의 증거가 아니다. insulin이 높은 사람은 BMI, visceral adiposity, physical activity, inflammation, treatment tolerance 등 여러 특성이 함께 다를 수 있다.

따라서 이 연구에서 가능한 결론은 “높은 fasting insulin이 나쁜 예후와 연관되었다”까지다. “insulin을 약으로 낮추면 recurrence가 절반으로 줄어든다”는 결론은 별도의 randomized intervention이 필요하다.

9. 2008년 meta-analysis는 암종마다 insulin과의 연관성이 다름을 보여줬다

Pisani의 meta-analysis는 colorectal, pancreatic, breast, endometrial cancer에서 circulating insulin/C-peptide와 glycemia marker를 검토했다.[7] colorectal과 pancreatic cancer에서는 높은 insulin/C-peptide와 risk 증가가 비교적 일관된 방향을 보였다. 반면 endometrial cancer는 연구 간 heterogeneity가 컸고, breast cancer의 excess risk는 retrospective study의 영향을 많이 받았다.[7]

이 결과는 중요한 원칙을 보여준다. **"insulin과 암"은 단일 질환의 관계가 아니다.** organ, sex hormone environment, obesity, tumor subtype, study design에 따라 효과크기가 다르다.

관찰연구는 mechanistic plausibility와 연결될 때 가치가 커지지만, confounding과 reverse causation을 완전히 제거하지 못한다. 암 발생 전의 metabolic disease가 insulin을 올릴 수도 있고, 진단 전 암이 체중과 glucose metabolism을 바꿀 수도 있다.

10. 유전도구를 사용한 2022년 연구에서는 colorectal·endometrial cancer 신호가 나타났다

Zhang 등은 Mendelian randomization과 UK Biobank polygenic-risk analysis를 사용해 genetically predicted fasting insulin과 암위험의 관계를 검토했다.[8] genetically higher fasting insulin은 colorectal cancer **OR 1.87(95% CI 1.23-2.84)**, endometrial cancer **OR 1.89(95% CI 1.08-3.01)**와 연관되었다.[8]

반면 overall cancer와 나머지 여러 암종에서는 동일한 수준의 association이 확인되지 않았다. 또한 연구진은 fasting insulin이 T2DM과 endometrial cancer 사이 association의 일부를 매개할 가능성을 제시했다.[8]

Mendelian randomization은 confounding을 줄일 수 있는 강점이 있지만 instrument validity, pleiotropy, ancestry, lifetime exposure의 가정이 필요하다. 이 결과 역시 "환자의 insulin을 단기간 낮추면 같은 OR만큼 위험이 줄어든다"는 임상시험이 아니다.

11. 비만과 당뇨가 암을 촉진하는 경로는 insulin 하나가 아니다

obesity와 type 2 diabetes는 hyperinsulinemia 외에도 free fatty acid 증가, adipokine 변화, chronic inflammation, sex-hormone metabolism, microbiome, liver fat, immune dysfunction을 함께 바꾼다.[5,9]

특히 pancreatic carcinogenesis review는 insulin resistance/hyperinsulinemia와 IGF axis뿐 아니라 nutrient excess, inflammatory cytokine, oxidative stress, autophagy, ER stress, immune suppression을 하나의 network로 설명한다.[9]

따라서 체중감량이나 식이중재로 cancer-related biomarker가 변했을 때 그 효과를 insulin 하나에만 귀속시키면 안 된다. body fat 감소가 estrogen, leptin, inflammatory cytokine, lipid flux를 동시에 바꿀 수 있기 때문이다.

---

12. 종양의 PI3K-AKT-mTOR가 이미 켜져 있으면 insulin lowering의 효과는 달라질 수 있다

IR에서 시작한 growth signal의 주요 downstream은 PI3K-AKT-mTOR다. 그러나 암에서는 PIK3CA gain-of-function, PTEN loss, AKT activation, TSC/mTOR alteration 등으로 이 축이 receptor ligand와 부분적으로 독립될 수 있다.[4]

이런 종양에서는 circulating insulin이 낮아져도 pathway output이 충분히 유지될 수 있다. 반대로 receptor-driven tumor, IR-A-high tumor, hyperinsulinemic host에서는 ligand reduction의 biological relevance가 더 클 가능성이 있다. 이것이 precision metabolic oncology가 필요한 이유다.

제20장에서 PI3K-AKT-mTOR를 따로 다룰 때는 insulin input과 genomic activation을 같은 경로 안에서 구분해 볼 것이다.

---

13. 사람에서 insulin을 낮출 수 있다는 것과 암을 치료한다는 것은 서로 다른 문장이다

2024년 Keto-CARE trial은 stage IV metastatic breast cancer 여성 **20명**에게 6개월 well-formulated ketogenic diet를 시행한 single-arm feasibility study였다.[11] 첫 3개월 highly supervised phase에서 fasting glucose는 약 12%, fasting insulin은 약 **30%**, HOMA-IR은 약 **38%** 감소했고 nutritional ketosis가 유지됐다.[11]

이 결과는 암환자도 체계적인 carbohydrate restriction으로 systemic glucose-insulin environment를 크게 바꿀 수 있음을 보여준다. 그러나 randomized tumor-efficacy trial이 아니며, insulin 감소가 response rate나 PFS, OS 개선을 증명한 것은 아니다.[11]

중재가 대사적으로 작동했다는 것과 종양치료가 성공했다는 것은 서로 다른 endpoint다. 본서에서는 이 둘을 계속 분리한다.

---

14. Whole-food plant-based 식사도 insulin resistance를 낮췄다

같은 해 metastatic breast cancer를 대상으로 한 randomized WFPB trial에서는 21명이 8주 intervention, 11명이 control에 배정됐다.[12,13] intervention group의 fasting insulin은 **16.8→11.2 μIU/mL**, HOMA-IR은 **4.4→2.7**로 감소했다.[12]

체중은 평균 6.6% 감소했고, 식사량을 칼로리로 제한하지 않았는데도 전체 energy intake가 낮아지는 pattern이 나타났다. whole plant food의 낮은 energy density, 높은 fiber·water content가 satiety와 body-fat reduction에 기여했을 가능성이 있다.[12,13]

그러나 8주 시점 cancer progression marker의 between-group difference는 유의하지 않았다.[12] 즉 "식물성 식사도 insulin을 낮출 수 있다"는 대사결과는 지지되지만, "그래서 전이성 유방암이 치료되었다"는 결론은 아니다.

그래프 18-1. 두 식이중재에서 fasting insulin은 비슷한 크기로 감소했다

사람 연구	baseline insulin	follow-up insulin	대략적 변화	설계
Keto-CARE WFKD[11]	24.5 μU/mL	17.0 μU/mL	-31%	single-arm, 3개월 highly supervised
WFPB RCT[12]	16.8 μIU/mL	11.2 μIU/mL	-33%	randomized 2:1, 8주

그래프 18-1은 서로 다른 연구의 대사변화를 나란히 보여주는 편집용 비교다. 직접 head-to-head 효과비교가 아니며 tumor outcome 우열을 뜻하지 않는다.

15. 식물성 식사와 ketogenic 식사가 서로 다른 길로 같은 insulin endpoint에 도달할 수 있다

WFKD는 carbohydrate를 크게 제한해 postprandial glucose와 insulin demand를 줄이는 방향으로 작동한다. WFPB는 whole grain, legume, vegetable, fruit, nuts, seeds를 포함하되 added oil과 animal product를 줄이고 energy density·body fat·insulin resistance를 낮추는 방향으로 작동했다.[11-13,16,17]

두 접근은 macronutrient composition이 매우 다르지만 실제 사람 연구에서 fasting insulin과 HOMA-IR을 낮춘 공통점이 있었다. 이것은 "insulin을 낮추는 방법은 탄수화물 제거 하나뿐"이라는 주장을 반박한다.

반대로 “탄수화물이 많아도 무조건 괜찮다”는 뜻도 아니다. refined starch/sugar 중심 식사와 intact whole-food plant 식사는 fiber, energy density, satiety, postprandial kinetics가 다르다. 식물성케톤식은 이 두 전략의 장점을 어떻게 안전하게 결합할지를 검증해야 한다.

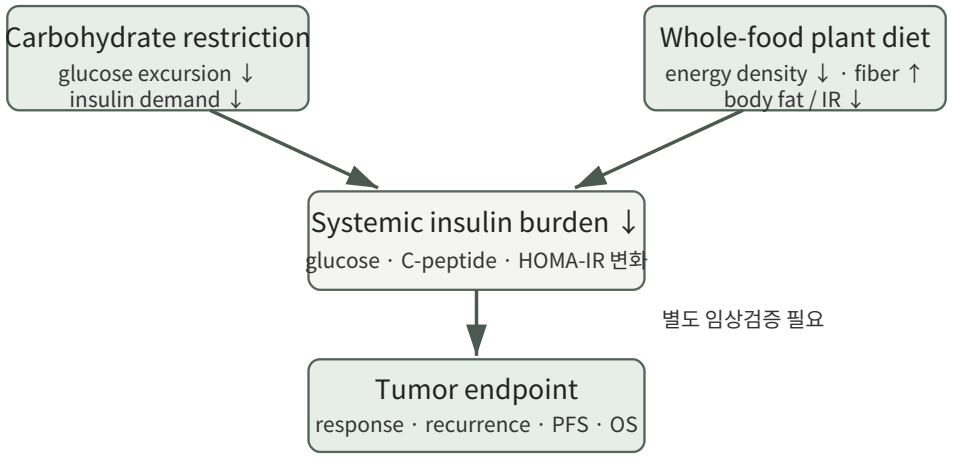


그림 18-3. carbohydrate restriction은 glucose excursion과 insulin demand를 줄이는 축, whole-food plant 식사는 energy density·body fat·insulin sensitivity를 개선하는 축을 가진다. 두 전략이 insulin을 낮춰도 tumor outcome은 별도로 검증해야 한다. 본서 재구성.[11-13,16,17]

16. Metformin은 insulin-lowering 약물이지만 항암효과는 자동으로 따라오지 않았다

metformin은 hepatic gluconeogenesis를 낮추고 insulin sensitivity를 개선해 circulating insulin을 낮출 수 있다. 세포 수준에서는 mitochondrial complex I, AMPK, mTOR 등 다양한 mechanism이 제시돼 왔지만 많은 in vitro 연구에서 사용된 metformin 농도는 실제 혈중농도보다 높다는 문제가 있다.[10]

이 때문에 observational study에서 cancer risk가 낮아 보였던 결과를 곧바로 anticancer drug effect로 해석하기 어려웠다. 필요한 것은 큰 randomized trial이었다.

MA.32는 바로 이 질문을 시험한 대표 연구다.[10]

17. MA.32 - 3,649명 무작위시험에서 metformin은 disease-free survival을 개선하지 못했다

MA.32는 diabetes가 없는 high-risk operable breast cancer 환자 **3,649명**을 metformin 850 mg twice daily와 placebo에 무작위 배정했다.[10] hormone receptor-positive primary analysis에서 invasive disease-free survival event rate는 metformin **2.78/100 patient-years**, placebo **2.74/100 patient-years**, HR **1.01(95% CI 0.84-1.21, p=.93)**였다.[10]

overall survival도 유의한 이득이 없었다(HR **1.10**, 95% CI **0.86-1.41**, p=.47).[10] 즉 표준치료에 metformin을 추가하는 전략은 전체 연구대상에서 breast-cancer outcome을 개선하지 못했다.

이 결과는 매우 중요하다. insulin을 낮출 수 있고 전임상 기전이 매력적이어도 **실제 임상 endpoint는 달라질 수 있다.** Metabolic mechanism은 randomized outcome으로 검증돼야 한다.

> **우측 핵심 | Biomarker improvement ≠ cancer efficacy**
>
> glucose·insulin·HOMA-IR이 개선되는 것은 중재가 대사적으로 작동했다는 증거다. 암치료 효과를 주장하려면 response, recurrence, PFS, OS 같은 종양 endpoint가 별도로 개선되어야 한다.[10-12]

18. 왜 metformin의 임상결과가 전임상 기대와 달랐을 수 있는가

첫째, diabetes가 없는 환자에서는 baseline hyperinsulinemia가 심하지 않을 수 있다. insulin-lowering benefit의 room이 작다면 indirect anticancer effect도 작을 수 있다. 둘째, 종양의 IR expression과 PIK3CA/PTEN 상태가 heterogeneous하다. 셋째, cell culture에서 쓰는 metformin concentration과 사람 plasma/tumor concentration이 크게 다를 수 있다.[10]

넷째, recurrence는 insulin 하나가 아니라 tumor subtype, micrometastatic burden, endocrine therapy, chemotherapy sensitivity, immune state의 합으로 결정된다. 하나의 systemic metabolic input을 낮춰도 다른 driver가 더 강할 수 있다.

따라서 MA.32는 "insulin은 암과 무관하다"는 연구가 아니다. **비당뇨 유방암 전체집단에 metformin을 일률적으로 추가하는 전략이 효과적이지 않았다는 임상시험**이다.

19. 당뇨가 있는 암환자에게 필요한 insulin 치료를 임의로 줄여서는 안 된다

exogenous insulin과 cancer risk를 다룬 observational literature는 confounding by indication이 매우 크다. insulin을 쓰는 환자는 대개 diabetes duration이 길고, beta-cell failure가 더 심하며, comorbidity와 metabolic burden도 크다. 따라서 insulin prescription과 cancer incidence가 함께 보였다고 약제가 직접 원인이라고 결론낼 수 없다.

더 중요한 임상원칙은 분명하다. hyperglycemia는 infection, dehydration, poor wound healing, chemotherapy tolerance 악화와 연결될 수 있고, severe insulin deficiency는 ketoacidosis 같은 응급상황을 일으킨다. 암환자라도 필요한 insulin은 사용해야 한다.

식이와 생활중재의 목적은 필요한 약을 무리하게 끊는 것이 아니라 **의료진과 함께 insulin resistance와 glucose variability를 개선해 필요한 약물량을 안전하게 최적화하는 것**이다.

20. Steroid가 insulin을 올리는 상황은 식이 실패가 아니다

dexamethasone과 다른 glucocorticoid는 brain edema, nausea, hypersensitivity prophylaxis 등 oncology care에서 중요한 역할을 한다. 하지만 hepatic glucose production을 높이고 muscle/adipose insulin resistance를 증가시켜 blood glucose와 insulin requirement를 크게 올릴 수 있다.

따라서 치료기간 insulin이 높아졌다고 환자가 식이를 잘못했다고 단정해서는 안 된다. steroid dose, infection, physical inactivity, enteral nutrition, liver function, pre-existing diabetes를 함께 봐야 한다.

필요한 steroid나 insulin을 대사목표 때문에 임의로 줄이는 것은 위험하다. oncology와 endocrinology가 함께 조정해야 한다.

21. 암환자에서 insulin을 측정한다면 무엇을 함께 볼 것인가

한 번의 fasting insulin보다 pattern이 중요하다. fasting glucose, HbA1c, fasting insulin, C-peptide, HOMA-IR을 함께 보고, body weight와 waist, 가능하면 CT 또는 DXA 기반 lean mass를 추적한다. triglyceride, HDL-C, liver fat marker, CRP도 metabolic context를 보강할 수 있다.[5]

식이중재 연구에서는 최소한 다음을 동시에 기록하는 것이 바람직하다.

1. 실제 carbohydrate·protein·fat intake와 energy intake
2. fasting/postprandial glucose와 insulin 또는 C-peptide
3. body fat과 skeletal muscle
4. medication, 특히 steroid와 glucose-lowering drug 변화
5. tumor response, recurrence/PFS/OS
6. adverse event와 treatment dose intensity

이렇게 해야 “insulin이 내려갔다”와 “환자가 더 오래, 더 안전하게 치료받았다”를 연결할 수 있다.

---

22. 낮은 insulin은 목표가 될 수 있지만 '낮을수록 무조건 좋다'는 목표는 아니다

insulin은 생존에 필요한 hormone이다. severe insulin deficiency는 catabolism, hyperglycemia, ketoacidosis를 일으킬 수 있다. 암환자에서는 지나친 calorie restriction으로 insulin을 낮추다 lean mass와 treatment tolerance를 잃을 위험도 있다.

특히 cachexia, sarcopenia, dysphagia, malabsorption, advanced disease가 있는 사람은 체중감량보다 nutrition repletion이 우선일 수 있다. metabolic strategy는 환자의 body composition과 stage에 맞춰야 한다.

암대사에서 좋은 목표는 “insulin을 0에 가깝게”가 아니라 **병적 hyperinsulinemia와 insulin resistance를 줄이면서 정상 대사와 치료내성을 유지하는 것**이다.

---

23. 식물성케톤식에서 insulin은 '통합지표' 가운데 하나로 사용해야 한다

식물성케톤식의 장점은 식이의 이름이 아니라 metabolic state로 검증해야 한다. whole plant food의 fiber·micronutrient·phytochemical을 유지하면서 refined carbohydrate와 excessive energy intake를 줄이고, 개인에 따라 nutritional ketosis까지 형성할 수 있다면 insulin demand와 insulin resistance를 동시에 낮출 가능성이 있다.[11-13,16,17]

그러나 ketogenic ratio를 높이기 위해 saturated fat과 energy density가 지나치게 증가하거나, plant-based라는 이유로 refined carbohydrate가 과도해지면 기대한 insulin effect가 나오지 않을 수 있다. 제13장의 “식이 이름보다 실제 조성과 대사결과를 보라”는 원칙이 그대로 적용된다.

따라서 연구에서는 fasting insulin만이 아니라 postprandial insulin, C-peptide, HOMA-IR, beta-HB, body composition을 같이 측정해야 한다. 그리고 최종 endpoint는 tumor response와 survival이다.

---

24. 제18장의 결론 - insulin은 중요한 growth input이지만 암의 단일 master switch는 아니다

insulin receptor는 metabolic control과 cell growth를 연결하는 핵심 receptor다. 특히 IR-A, IGF-II, IGF1R hybrid receptor와 PI3K-AKT-mTOR/RAS-MAPK network는 암에서 insulin-family signalling의 복잡성을 만든다.[1-4]

사람 자료에서는 높은 fasting insulin이 특정 암의 위험 또는 예후와 연결된 연구가 있고, breast cancer cohort에서는 최고 insulin 사분위가 높은 recurrence와 mortality와 연관됐다.[6-8] 그러나 association은 intervention efficacy가 아니다.

2024년 사람 식이연구는 WFKD와 WFPB라는 매우 다른 두 전략이 모두 fasting insulin과 insulin resistance를 낮출 수 있음을 보여줬다.[11-13] 반면 3,649명 MA.32 randomized trial은 metformin을 비당뇨 유방암 환자에게 일률적으로 추가해도 invasive disease-free survival이 개선되지 않았음을 보여줬다.[10]

따라서 이 책의 결론은 단순하다. **병적 hyperinsulinemia와 insulin resistance는 관리할 가치가 있지만, insulin을 낮췄다는 이유만으로 암치료 효과를 선언해서는 안 된다.** 식물성케톤식이 의미 있으려면 안전하게 insulin burden을 낮추고, 체성분과 표준치료 내성을 지키며, 그 변화가 실제 종양 endpoint와 연결되는지를 임상시험으로 입증해야 한다.

장 요약

insulin은 glucose homeostasis를 조절하는 필수 hormone이면서 IR/IRS를 통해 PI3K-AKT-mTOR와 RAS-MAPK를 활성화하는 growth signal이다. 암에서는 IR-A overexpression, IGF-II autocrine signalling, IGF1R hybrid receptor, downstream oncogenic mutation이 insulin-family signalling을 증폭하거나 ligand dependence를 바꿀 수 있다.

hyperinsulinemia와 insulin resistance는 obesity·diabetes·inflammation과 함께 특정 암의 위험과 예후에 연관되어 왔다. 그러나 observational association은 치료효과가 아니며 암종별 이질성이 크다. fasting insulin, C-peptide, HOMA-IR은 서로 다른 정보를 제공한다.

사람 식이중재에서 well-formulated ketogenic diet와 whole-food plant-based diet 모두 insulin과 HOMA-IR을 낮춘 자료가 있지만 tumor efficacy를 입증하지는 않았다. 대규모 MA.32 randomized trial에서는 metformin이 비당뇨 high-risk breast cancer의 invasive disease-free survival을 개선하지 못했다. 따라서 insulin은 중요한 대사표적이지만 암의 단일 master switch가 아니다.

참고문헌

1. Belfiore A. (2007). The role of insulin receptor isoforms and hybrid insulin/IGF-I receptors in human cancer. Current Pharmaceutical Design, 13(7), 671-686. https://doi.org/10.2174/138161207780249173
2. Frasca F, Pandini G, Scalia P, et al. (1999). Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. Molecular and Cellular Biology, 19(5), 3278-3288. https://doi.org/10.1128/MCB.19.5.3278
3. Li J, Huang G. (2024). Insulin receptor alternative splicing in breast and prostate cancer. Cancer Cell International, 24, 62. https://doi.org/10.1186/s12935-024-03252-1
4. You M, Xie Z, Zhang N, et al. (2023). Signaling pathways in cancer metabolism: mechanisms and therapeutic targets. Signal Transduction and Targeted Therapy, 8, 196. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01442-3
5. Jacobo-Tovar E, Medel-Sanchez A, Duran-Castillo C, Guardado-Mendoza R. (2025). Insulin resistance in cancer risk and prognosis. Seminars in Cancer Biology, 114, 73-87. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2025.06.006
6. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. (2002). Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. Journal of Clinical Oncology, 20(1), 42-51. https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.1.42
7. Pisani P. (2008). Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. Archives of Physiology and Biochemistry, 114(1), 63-70. https://doi.org/10.1080/13813450801954451
8. Zhang H, Li D, Liu X, et al. (2022). Fasting Insulin and Risk of Overall and 14 Site-Specific Cancers: Evidence From Genetic Data. Frontiers in Oncology, 12, 863340. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.863340
9. Ruze R, Song J, Yin X, et al. (2023). Mechanisms of obesity- and diabetes mellitus-related pancreatic carcinogenesis: a comprehensive and systematic

review. Signal Transduction and Targeted Therapy, 8, 139. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01376-w

10. Goodwin PJ, Chen BE, Gelmon KA, et al. (2022). Effect of Metformin vs Placebo on Invasive Disease-Free Survival in Patients With Breast Cancer: The MA.32 Randomized Clinical Trial. JAMA, 327(20), 1963-1973. https://doi.org/10.1001/jama.2022.6147
11. Buga A, Harper DG, Sapper TN, et al. (2024). Feasibility and metabolic outcomes of a well-formulated ketogenic diet as an adjuvant therapeutic intervention for women with stage IV metastatic breast cancer: The Keto-CARE trial. PLOS ONE, 19(1), e0296523. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296523
12. Campbell TM, Campbell EK, Culakova E, et al. (2024). A whole-food, plant-based randomized controlled trial in metastatic breast cancer: weight, cardiometabolic, and hormonal outcomes. Breast Cancer Research and Treatment, 205(2), 257-266. https://doi.org/10.1007/s10549-024-07266-1
13. Campbell EK, Campbell TM, Culakova E, et al. (2024). A whole food, plant-based randomized controlled trial in metastatic breast cancer: feasibility, nutrient, and patient-reported outcomes. Breast Cancer Research and Treatment, 206(2), 273-283. https://doi.org/10.1007/s10549-024-07284-z
14. Zhang H, et al. (2022). Fasting insulin and site-specific cancers: Mendelian-randomization and UK Biobank validation. Frontiers in Oncology, 12, 863340. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.863340
15. Ambrosone CB, et al. (contextual). Cancer metabolism and treatment studies indicate host metabolic status may modify treatment response; clinical outcome requires randomized testing.
16. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, et al. (2020). Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? Molecular Metabolism, 33, 102-121. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026
17. Wang T, Masedunskas A, Willett WC, Fontana L. (2023). Vegetarian and vegan diets: benefits and drawbacks. European Heart Journal, 44(36), 3423-3439. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad436
18. Rieger J, Bahr O, Maurer GD, et al. (2014). ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. International Journal of Oncology, 44(6), 1843-1852. https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2382
19. Zhou Q, Meng Y, Li D, et al. (2024). Ferroptosis in cancer: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. Signal Transduction and Targeted Therapy, 9, 55. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01769-5

제19장 IGF-1과 암

- 성장호르몬 축, IGF1R, IGF-II, IGFBP와 식이대사 연구를 어떻게 연결할 것인가

원고 버전: v01

장코드: CH019

편집 기준: B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%

근거 범위: GH-IGF axis, circulating IGF-1과 tissue-local IGF signalling, IGF1R·IR-A·hybrid receptor, IGF-II, IGFBP1-6, PI3K-AKT-mTOR·RAS-MAPK, 유방암·대장암·전립선암의 prospective/Mendelian-randomization 자료, IGF1R 표적치료의 무작위 임상시험, 단백질·열량과 IGF-1의 사람 연구를 함께 검토했다.

근거평가 원칙: 혈중 total IGF-1 농도, free/bioavailable IGF, 종양의 IGF1R signalling, local IGF-II, insulin/IR-A 신호를 서로 다른 변수로 본다. 관찰연구 또는 유전역학에서 암위험이 높았다는 사실을 암환자에서 IGF-1을 가능한 한 낮춰야 한다는 치료지침으로 확대하지 않는다.

제18장에서 insulin은 혈당조절 호르몬이면서 IR-PI3K-AKT-mTOR와 RAS-MAPK를 통해 성장신호를 전달할 수 있음을 보았다. IGF-1(insulin-like growth factor 1)은 이 insulin family와 가까운 친척이지만 역할과 생리적 조절방식은 다르다. 성장호르몬(GH)의 중요한 downstream mediator이며 성장기에는 정상적인 골격·근육·장기 발달에 필수적이다.[1,2]

암에서 관심을 받는 이유는 IGF1R이 강한 survival·proliferation signal을 전달하기 때문이다. 그러나 IGF system은 하나의 호르몬과 하나의 수용체가 아니라 IGF-1, IGF-II, IGF1R, IR-A, hybrid receptor, 여섯 종류의 IGF-binding protein(IGFBP), protease와 local autocrine/paracrine production이 얽힌 네트워크다.[1-3]

따라서 “IGF-1이 높으면 암, 낮으면 안전” 같은 한 줄 공식은 정확하지 않다. 혈중 IGF-1은 일부 암의 발생위험과 일관된 양의 연관성을 보이지만, 환자의 현재 종양이 얼마나 IGF dependent한지는 receptor와 local ligand, downstream mutation, 치료단계에 따라 달라진다.[1-8]

우측 핵심 | IGF-1은 위험표지자와 치료표적을 구분해 읽어야 한다

높은 circulating IGF-1이 일부 암의 발생위험과 연관된다는 역학근거는 강해지고 있다. 그러나 이미 발생한 암에서 serum IGF-1을 낮추는 것과 IGF1R signalling을 선택적으로 차단하는 것은 같은 개입이 아니며, 임상효과는 별도로 검증해야 한다.[4-8]

1. GH-IGF axis는 전신 성장상태를 조절한다

pituitary의 growth hormone(GH)은 여러 조직에 직접 작용하지만, 간에서 IGF-1 합성을 촉진하는 것이 중요한 endocrine action이다. 간에서 나온 IGF-1은 혈액을 통해 여러 장기에 전달되고, 성장·단백질합성·세포생존을 조절한다.[1,2]

그러나 IGF-1은 간에서만 만들어지는 것이 아니다. 뼈, 근육, 지방조직과 여러 종양조직에서도 local IGF-1이 생성될 수 있다. 따라서 circulating IGF-1은 endocrine environment를 보여주는 지표이지만 특정 종양의 interstitial IGF concentration을 직접 측정하는 것은 아니다.[1,2]

GH 자체도 연령, 수면, 운동, 영양상태, 스트레스와 질환에 따라 pulsatile하게 변한다. 한 번의 random GH 수치보다 IGF-1이 GH axis의 장기적 평균을 반영하는 데 유리한 이유다. 하지만 IGF-1 역시 연령과 간기능의 영향을 크게 받는다.

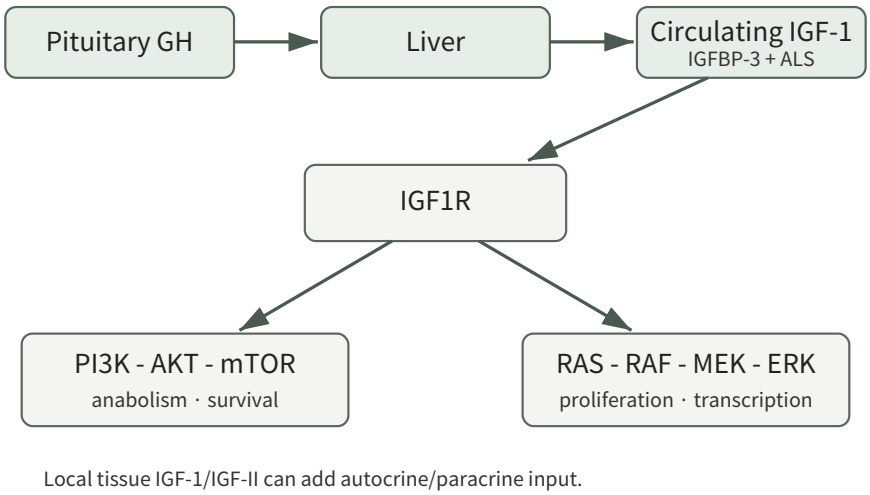


그림 19-1. pituitary GH는 간의 IGF-1 생산을 촉진하고, 혈중 IGF-1은 주로 IGFBP-3와 ALS 복합체로 운반된다. 유리된 ligand가 IGF1R에 결합하면 PI3K-AKT-mTOR와 RAS-RAF-MEK-ERK로 신호가 전달된다. 본서 재구성.[1-3]

2. IGF1R은 receptor tyrosine kinase다

IGF1R은 insulin receptor와 구조가 매우 유사한 receptor tyrosine kinase다. IGF-1 또는 IGF-II가 결합하면 receptor가 autophosphorylation되고 IRS와 SHC 계열 adaptor를 통해 PI3K-AKT와 RAS-MAPK 회로가 활성화된다.[1,2,18]

PI3K-AKT-mTOR는 glucose uptake, protein synthesis, lipid synthesis, translation, anti-apoptotic signalling을 조절한다. RAS-RAF-MEK-ERK는 proliferation과 transcriptional program을 강화한다. 즉 IGF1R은 "키를 키우는 수용체"가 아니라 세포의 생존과 증식을 조절하는 넓은 signalling hub다.

정상세포에도 필요한 경로이므로 전신적으로 강하게 차단하면 대사부작용이 생길 수 있다. IGF1R이 insulin receptor와 매우 유사하다는 점은 선택적 약물개발을 어렵게 만들고, receptor 하나를 차단해도 IR-A 또는 다른 receptor tyrosine kinase가 보상할 수 있다.[1,8,17]

---

3. IGF-II와 IR-A는 IGF-1을 낮춰도 남는 우회로다

IGF-II는 태아 성장에서 중요한 ligand지만 성인에서도 여러 조직과 암에서 발현된다. 특히 일부 종양에서는 IGF-II가 autocrine/paracrine하게 증가해 IGF1R뿐 아니라 insulin receptor isoform A(IR-A)를 활성화할 수 있다.[1,2,17]

제18장에서 본 것처럼 IR-A는 exon 11이 빠진 insulin receptor isoform이며 IGF-II를 비교적 높은 친화도로 결합할 수 있다. 그래서 serum IGF-1이 낮아져도 tumor-local IGF-II-IR-A loop가 유지되면 insulin-family growth signalling은 계속될 수 있다.

또한 IGF1R과 IR의 half-receptor가 결합한 hybrid receptor도 존재한다. 이 중복성은 "한 ligand를 낮추면 회로 전체가 꺼진다"는 단순모델을 흔든다.[17]

---

4. IGFBP는 IGF를 단순히 가두는 운반단백질이 아니다

혈중 IGF-1의 대부분은 IGF-binding protein과 결합한다. 특히 IGFBP-3는 acid-labile subunit(ALS)과 ternary complex를 형성해 IGF-1의 혈중 반감기를 늘리고 큰 저장고를 만든다.[3]

IGFBP1-6는 ligand의 receptor 접근을 제한할 수도 있고, 특정 세포표면이나 extracellular matrix에서 IGF를 전달해 signalling을 촉진할 수도 있다. 일부 IGFBP는 nucleus, apoptosis, DNA-damage response에 영향을 미치는 IGF-independent action도 보고되어 있다.[3]

따라서 total IGF-1만으로 "활성 IGF signal"을 정확히 계산할 수 없다. IGFBP-3를 하나 더 재면 완벽해지는 것도 아니다. 조직의 protease, receptor density, local ligand production까지 고려해야 한다.

> **우측 용어 | Bioavailable IGF**
>
> 혈중 total IGF-1 가운데 receptor에 접근할 수 있는 생물학적 가용성은 binding protein과 protease, tissue transport의 영향을 받는다. total IGF-1은 유용한 역학 biomarker지만 tumor IGF1R activation의 직접 대리값은 아니다.[3]

5. 혈액의 IGF-1과 종양 안의 IGF signalling은 다르다

같은 serum IGF-1 농도를 가진 두 환자라도 종양의 IGF1R expression, IGF-II production, IR-A/IGF1R ratio, PIK3CA·PTEN·RAS 상태가 다르면 실제 pathway output은 달라질 수 있다.[1,2,17,18]

PIK3CA activating mutation이나 PTEN loss가 있으면 receptor stimulation이 줄어도 AKT-mTOR가 부분적으로 계속 켜질 수 있다. 반대로 receptor-driven phenotype에서는 ligand availability의 변화에 더 민감할 가능성이 있다.

이 때문에 precision metabolic oncology에서는 host biomarker와 tumor biomarker를 함께 측정해야 한다. serum IGF-1을 "암세포 성장신호의 온도계"처럼 하나의 숫자로 사용하는 것은 부족하다.

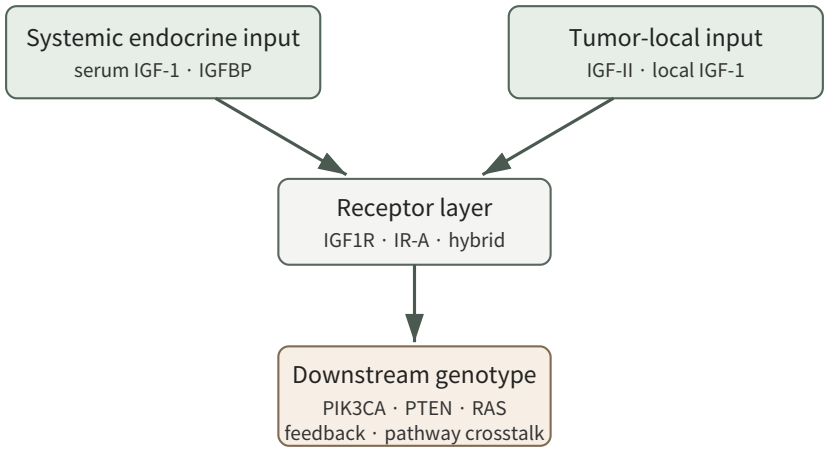


그림 19-2. circulating IGF-1은 전신 endocrine input의 한 축이다. 종양에서는 local IGF-II, IR-A, hybrid receptor, receptor abundance, PIK3CA/PTEN/RAS 같은 downstream alteration이 signalling intensity를 다시 결정한다. 본서 재구성.[1-3,17,18]

6. IGF-1의 정상범위는 연령에 따라 달라진다

IGF-1은 어린 시절과 사춘기에 높고 성인기 이후 점차 감소한다. 따라서 한 가지 절대수치를 모든 연령에 적용하면 안 된다. 임상에서는 검사실의 age- and sex-adjusted reference range 또는 Z-score를 함께 보는 것이 중요하다.

간질환, 심한 영양결핍, GH deficiency, hypothyroidism 등은 IGF-1을 낮출 수 있다. 반대로 acromegaly 같은 GH excess에서는 높아질 수 있다. 암환자에서 낮은 IGF-1이 "항암상태"를 의미한다고 자동 해석할 수 없는 이유다.

특히 cachexia와 liver dysfunction이 있는 환자에서 낮은 IGF-1은 좋은 목표가 아니라 질병중증도·영양불량의 표지일 수 있다. "낮을수록 좋다"는 방식의 치료목표는 안전하지 않다.

---

7. UK Biobank의 대규모 자료는 암종마다 IGF-1의 방향이 다름을 보여준다

Knuppel 등은 UK Biobank에서 약 41만 명을 추적하며 30개 암종과 circulating IGF-I의 관계를 분석했다.[7] higher IGF-I는 breast, prostate, colorectal cancer 등 몇몇 암종에서 위험 증가와 관련됐다. 그러나 모든 암종이 같은 방향을 보이지 않았고 일부 암에서는 inverse association도 관찰됐다.[7]

이런 site-specific heterogeneity는 매우 중요하다. IGF axis가 생물학적으로 중요한 경로라고 해서 모든 암에서 같은 효과크기를 가져야 하는 것은 아니다. organ-specific hormone environment, detection bias, reverse causation, liver function, smoking 등도 결과에 영향을 줄 수 있다.

따라서 본서에서는 "IGF-1은 모든 암을 키운다"가 아니라 **몇몇 주요 암에서 높은 circulating IGF-1과 발생위험 사이의 재현 가능한 양의 연관성이 있다**고 표현한다.

---

8. 유방암에서는 관찰연구와 Mendelian randomization이 같은 방향을 보였다

Murphy 등은 UK Biobank 여성 206,263명을 분석했고 median 7.1년 동안 4,360건의 incident breast cancer가 발생했다.[4] regression dilution을 보정한 분석에서 IGF-1이 **5 nmol/L 높을 때 breast cancer HR은 1.11(95% CI 1.07-1.16)**이었다.[4]

같은 연구의 Mendelian randomization에서는 122,977 breast cancer cases와 105,974 controls의 genome-wide data를 사용했다. genetically predicted IGF-1이 5 nmol/L 높을 때 OR은 **1.05(1.01-1.10)**였다. ER-positive tumor에서도 비슷했지만 ER-negative에서는 명확한 효과가 확인되지 않았다.[4]

관찰연구와 유전역학이 같은 방향을 가리킨다는 점은 인과가능성을 강화한다. 그러나 effect size는 modest하며, 이 수치는 암환자에서 약이나 식이로 IGF-1을 5 nmol/L 낮췄을 때 recurrence가 정확히 5-11% 줄어든다는 뜻이 아니다.

---

9. 대장암에서도 prospective와 MR 결과가 일치했다

Murphy 등은 UK Biobank 397,380명의 serum IGF-1을 분석했고 2,665건의 colorectal cancer가 관찰됐다.[5] circulating IGF-1이 1 SD 높을 때 colorectal cancer HR은 **1.11(95% CI 1.05-1.17)**이었다.[5]

Mendelian randomization에서는 52,865 colorectal cancer cases와 46,287 controls의 outcome data를 사용했고 genetically predicted IGF-1 1 SD 증가에 대한 OR은 **1.08(1.03-1.12)**였다.[5]

이 역시 lifelong genetic exposure와 실제 임상중재는 동일하지 않다. 하지만 breast cancer와 함께 "높은 IGF-1이 단순한 confounding marker일 뿐인가"라는 질문에 대해 더 강한 인과적 단서를 제공한다.

---

10. 전립선암에서는 aggressive disease까지 신호가 관찰됐다

Watts 등은 최대 20개 prospective study를 통합해 **17,009 prostate cancer cases**, 그중 2,332 aggressive cases를 분석했다.[6] IGF-I 1 SD 증가당 observational OR은 overall prostate cancer **1.09(1.07-1.11)**, aggressive disease **1.09(1.03-1.16)**이었다.[6]

Mendelian randomization에서도 overall OR **1.07(1.00-1.15)**, aggressive disease OR **1.10(1.01-1.20)**로 유사한 방향이었다.[6] early-onset disease는 방향은 비슷했지만 신뢰구간이 더 넓었다.

이 세 암종의 자료는 circulating IGF-1이 단순한 성장기 호르몬을 넘어 adult cancer susceptibility와 연결될 수 있음을 보여준다. 동시에 effect size가 비교적 작고 암종별 차이가 있다는 사실도 잊지 않아야 한다.

표 19-1. 사람에서 circulating IGF-1과 주요 암위험을 본 대표 연구

연구	대상	주요 결과	해석
Murphy 2020 breast[4]	UKB 여성 206,263명, case 4,360	5 nmol/L 증가 HR 1.11; MR OR 1.05	관찰+MR 같은 방향
Murphy 2020 colorectal[5]	UKB 397,380명, case 2,665	1 SD 증가 HR 1.11; MR OR 1.08	인과가능성 강화
Watts 2023 prostate[6]	20 studies, case 17,009	1 SD 증가 overall OR 1.09; aggressive OR 1.09	aggressive disease에서도 양의 연관
Knuppel 2020 UKB[7]	약 41만 명, 30 cancer sites	암종별 방향·크기 다름	모든 암에 동일 공식 적용 금지

11. 관찰된 위험증가를 “IGF-1을 0에 가깝게 낮추라”로 바꾸면 안 된다

정상 IGF-1은 muscle maintenance, bone turnover, tissue repair와 metabolic homeostasis에 필요하다. 성인에서 낮은 IGF-1은 노화와 함께 자연스럽게 나타나지만 심한 deficiency는 근육·골격·삶의 질과 관련한 문제를 동반할 수 있다.

특히 암치료 중에는 lean mass loss가 chemotherapy toxicity, 수술회복, 기능상태와 연결된다. 식이로 IGF-1을 낮추겠다는 목표 때문에 protein과 energy를 과도하게 제한하면 이론적 항암효과보다 sarcopenia 위험이 더 커질 수 있다.

즉 epidemiology가 제시하는 것은 physiological range 안에서의 risk gradient이지, deficiency를 치료목표로 만들라는 뜻이 아니다.

12. GHR deficiency는 흥미로운 자연실험이지만 식이중재의 모형은 아니다

Ecuador의 growth hormone receptor deficiency(GHRD) cohort는 선천적으로 severe IGF-1 deficiency를 가진 매우 드문 집단이다. Guevara-Aguirre 등은 22년 추적에서 GHRD 집단에서 **비치명적 malignancy 1건**과 diabetes 0건을 보고했고, 비교 control에서는 cancer 17%, diabetes 5%의 prevalence를 보고했다.[12]

이 결과는 GH-IGF signalling이 인간의 cancer susceptibility에 영향을 줄 수 있다는 강한 자연실험이다. 그러나 유전적 GHR deficiency는 출생부터 평생 지속되는 전신 생리이며, 성인 암환자가 몇 주간 단백질 또는 칼로리를 줄이는 것과 전혀 다른 상태다.[12]

희귀질환 cohort의 결과를 "IGF-1을 낮추는 식이요법이 암을 예방·치료한다"는 임상처방으로 직접 옮길 수 없다.

---

13. 그렇다면 IGF1R을 약으로 막으면 암이 좋아져야 하지 않는가

전임상에서는 IGF1R blockade가 proliferation과 survival을 억제하고 일부 tumor model에서 chemotherapy·radiation sensitivity를 높였다.[1,2] 이 결과를 바탕으로 monoclonal antibody와 tyrosine kinase inhibitor 개발이 활발하게 진행됐다.

하지만 환자에서 결과는 훨씬 복잡했다. receptor redundancy, IR-A/hybrid receptor, downstream mutation, feedback activation, patient selection 실패, metabolic toxicity가 임상효과를 약화시켰다.[1,8,17]

이 역사는 매우 중요한 교훈을 준다. **기전이 타당하고 동물실험이 좋아도 인간의 전체 signalling network를 충분히 선택적으로 차단하지 못하면 survival benefit으로 이어지지 않을 수 있다.**

---

14. Figitumumab phase III는 강한 negative evidence다

Langer 등의 phase III trial은 advanced NSCLC 환자 **681명**을 figitumumab+paclitaxel/carboplatin 또는 chemotherapy alone으로 무작위배정했다.[8] IGF1R antibody인 figitumumab을 더한 군의 median OS는 **8.6개월**, control은 **9.8개월**이었다(HR 1.18, 95% CI 0.99-1.40, p=.06).[8]

median PFS는 4.7개월 대 4.6개월로 유의한 개선이 없었고 ORR도 33% 대 35%였다. trial은 futility와 serious adverse event 및 treatment-related death 증가 때문에 조기 종료됐다.[8]

all-causality serious adverse event는 66% 대 51%였고, hyperglycemia도 figitumumab arm에서 더 흔했다. 즉 "IGF1R은 암생물학에서 중요하다"는 사실과 "IGF1R을 전신적으로 항체로 막으면 환자의 생존이 좋아진다"는 명제는 동일하지 않다.[8]

표 19-2. IGF axis를 건드린 사람 중재에서 무엇을 배울 수 있는가

중재	설계	핵심 결과	의미
Figitumumab + chemotherapy[8]	phase III NSCLC, randomized n=681	OS 8.6 vs 9.8개월; SAE 증가	receptor blockade가 임상효과를 보장하지 않음
Metformin + chemotherapy[13]	metastatic breast cancer, randomized n=50	3개월 IGF-1 감소; 작은 exploratory trial	biomarker 변화와 clinical outcome을 더 큰 trial로 검증 필요
MA.32 metformin[14]	non-diabetic breast cancer, randomized n=3,649	IDFS HR 1.01, OS HR 1.10; benefit 없음	metformin의 일반적 항암효과를 지지하지 않음
Protein restriction pilot[9]	CR 자원자 6명, 3주	protein 1.67→0.95 g/kg/day, IGF-1 194→152 ng/mL	작은 비암 연구; 치료효과와 별개

15. IGF1R 표적치료가 실패한 이유는 표적이 중요하지 않아서만은 아니다

negative trial을 보고 “IGF axis는 암과 무관하다”고 결론내리는 것도 잘못이다. drug target validation과 pathway importance는 다르다. IGF1R을 막으면 insulin receptor와 hybrid receptor가 보상할 수 있고, downstream PI3K-AKT 또는 RAS-MAPK가 mutation으로 계속 활성화될 수 있다.[1,2,17,18]

또한 normal tissue에서 IGF/insulin family를 차단하면 glucose homeostasis가 흔들려 hyperglycemia와 compensatory hyperinsulinemia가 나타날 수 있다. antitumor target을 막는 동시에 host metabolic environment를 불리하게 바꾸는 역설도 가능하다.[8]

향후에는 receptor expression만이 아니라 ligand, IR-A, IGF-II, pathway mutation과 pharmacodynamic marker를 조합한 biomarker selection이 더 중요하다.

16. 2025년 작은 metformin RCT는 IGF-1을 실제로 낮췄다

Salah 등은 non-diabetic metastatic breast cancer 여성 **50명**을 chemotherapy와 metformin+chemotherapy로 무작위배정했다.[13] 3개월 후 metformin group의 IGF-1은 control보다 낮았고(p=.011), baseline 대비 감소율도 두 군 사이에 차이가 있었다(p=.001).[13]

저자들은 progression과 mortality의 감소 가능성도 보고했다. 그러나 sample size가 작고 다중 clinical endpoint를 안정적으로 평가하기에는 제한이 있다. 특히 biomarker-driven exploratory RCT의 긍정적 결과는 더 큰 confirmatory trial이 필요하다.

이 연구의 가장 확실한 메시지는 **metformin이 일부 환자에서 circulating IGF-1을 변화시킬 수 있다**는 것이다. 그것이 곧바로 표준 항암치료효과를 확립했다는 의미는 아니다.

---

17. 대규모 MA.32는 metformin의 일반적 항암효과를 확인하지 못했다

반대로 MA.32는 non-diabetic high-risk operable breast cancer 환자 **3,649명**을 metformin과 placebo에 배정한 대규모 phase III trial이었다.[14] hormone receptor-positive primary analysis에서 invasive disease-free survival HR은 **1.01(95% CI 0.84-1.21, p=.93)**였고 overall survival HR은 **1.10(0.86-1.41, p=.47)**로 benefit이 없었다.[14]

따라서 작은 연구에서 IGF-1이나 insulin biomarker가 개선됐다는 사실만으로 metformin을 일반적인 암치료제로 볼 수 없다. 어떤 metabolic phenotype 또는 tumor subtype에서 benefit이 있을지 찾는 것은 별도의 precision question이다.

이 비교는 본서의 핵심 원칙을 다시 보여준다. **biomarker response < tumor response < PFS/recurrence < OS**는 서로 다른 증거층이다.

---

18. 인간에서 calorie restriction은 IGF-1을 반드시 낮추지 않는다

rodent에서는 calorie restriction이 IGF-1을 크게 낮추는 경우가 많지만 인간에서는 그대로 재현되지 않는다. Fontana 등의 2008년 연구에서 장기 severe calorie restriction without malnutrition은 serum IGF-1과 IGF-1/IGFBP-3 ratio를 유의하게 낮추지 않았다.[9]

이 차이는 동물연구에서 “칼로리를 줄이면 IGF-1이 내려가 암 억제가 된다”는 경로를 사람에게 그대로 적용할 수 없게 한다. 인간의 GH-IGF axis는 protein intake와 다른 endocrine signal의 영향을 강하게 받는다.[9,10]

2년 calorie restriction을 본 CALERIE randomized trial도 circulating IGF-1 자체가 단순하게 크게 내려가는 그림이 아니라 IGFBP와 cortisol을 포함한 복합적인 endocrine adaptation을 보여줬다.[10]

---

19. 단백질 섭취가 IGF-1에 더 직접적인 영향을 줄 수 있다는 작은 인간 연구가 있다

Fontana 연구의 소규모 실험에서 calorie-restriction을 하던 **6명**이 protein intake를 평균 **1.67 g/kg/day에서 0.95 g/kg/day**로 3주 낮추자 serum IGF-1이 **194 ng/mL에서 152 ng/mL**로 감소했다.[9]

이 결과는 protein intake가 인간 circulating IGF-1의 중요한 determinant일 수 있음을 보여준다. 하지만 n=6, 3주의 non-cancer experiment다. 암환자에게 protein restriction을 처방하는 근거로 사용하기에는 너무 작고, muscle loss와 치료내성이라는 반대 위험을 고려해야 한다.

특히 치료 중 sarcopenia가 있거나 intake가 불량한 환자에서는 "IGF-1을 낮추기 위한 단백질 제한"보다 충분한 protein-energy intake가 우선될 수 있다.

---

20. 단백질의 출처와 IGF-1 관계도 단순한 동물성 대 식물성 공식이 아니다

Watling 등은 UK Biobank **11,815명**에서 반복 24-hour dietary assessment와 serum IGF-I를 비교했다.[11] total protein은 energy 2.5% 증가당 IGF-I **+0.56 nmol/L**와 연관됐고, milk protein은 **+1.20 nmol/L**, yogurt protein은 **+1.33 nmol/L**였다.[11]

하지만 cheese protein은 뚜렷한 연관이 없었다. 더 흥미롭게도 fibre 5 g/day 증가는 IGF-I **+0.46 nmol/L**, wholegrain starch의 highest vs lowest quintile은 **+1.08 nmol/L**와 연관됐다.[11]

이 cross-sectional 결과는 "식물성 식품이면 무조건 IGF-1을 낮춘다"는 단순가설과 맞지 않는다. 식품 matrix, amino acid profile, energy balance, dairy subtype, 전체식사와 confounding을 함께 봐야 한다.

---

21. 식물성 식사 자체가 IGF-1 저하를 보장하지 않는다

whole-food plant-based diet는 body weight, insulin sensitivity, fiber intake, inflammatory environment를 개선할 수 있다. 그러나 그런 변화가 serum IGF-1을 반드시 크게 낮춘다는 규칙은 없다.[11,16]

식물성 식사에서도 soy, legume, grain, nut 등 protein-rich food를 충분히 먹으면 protein intake는 높을 수 있다. 또한 Watling 연구처럼 fibre·wholegrain intake가 높은 IGF-I와 양의 연관을 보인 자료도 있어, 식품군의 도덕적 분류로 hormone physiology를 설명하면 안 된다.[11]

암 환자의 plant-based pattern을 평가할 때는 IGF-1 하나보다 energy adequacy, protein adequacy, body composition, glycemic control, micronutrient sufficiency와 treatment tolerance를 함께 본다.

22. Ketosis와 IGF-1도 별개의 변수다

ketogenic diet는 carbohydrate restriction으로 glucose·insulin demand와 fuel selection을 바꾸지만, IGF-1은 GH axis, liver function, protein intake, total energy balance의 영향을 받는다.[1,9,15]

따라서 blood beta-hydroxybutyrate가 1 mmol/L이라는 사실만으로 IGF-1이 낮다고 추론할 수 없다. high-protein ketogenic diet와 lower-protein ketogenic diet는 IGF axis가 다를 수 있고, calorie deficit의 정도도 영향을 준다.

식물성케톤식 연구에서는 ketosis와 IGF-1을 **각각 측정**해야 한다. "케톤이 올라갔으니 growth signal이 모두 내려갔다"는 식의 추론은 피해야 한다.

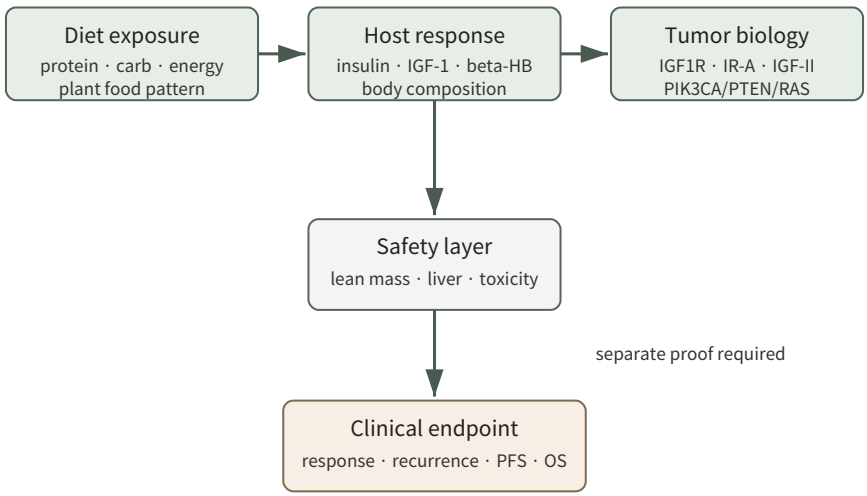


그림 19-3. carbohydrate restriction, plant-food pattern, protein intake, energy balance는 서로 다른 경로로 insulin·IGF-1·body composition에 영향을 준다. 이 metabolic engagement가 실제 tumor response나 survival로 이어지는지는 별도의 임상 endpoint로 확인해야 한다. 본서 재구성.[9-11,15,16]

23. 암환자에서 IGF-1을 낮추려다 cachexia를 악화시키면 안 된다

cancer cachexia는 단순한 calorie deficiency가 아니라 inflammation, tumor-host metabolism, appetite loss와 muscle proteolysis가 함께 일어나는 syndrome이다. 이미 weight loss와 sarcopenia가 있는 환자에게 protein restriction을 과도하게 적용하면 치료독성 증가와 기능저하를 초래할 수 있다.

따라서 IGF-1을 "낮출수록 좋은 숫자"로 목표화하는 대신 적절한 age-adjusted range와 전체 임상상태를 본다. 정상적인 anabolic recovery가 필요한 수술 전후, intensive chemotherapy, stem-cell transplantation과 같은 상황에서는 특히 nutrition safety가 우선이다.

대사치료가 의미 있으려면 tumor growth signal을 낮추는 동시에 **정상조직의 회복과 lean mass를 유지할 수 있어야 한다.**

---

24. 식물성케톤식 임상연구에서 IGF axis를 어떻게 측정할 것인가

첫째, host endocrine state를 측정한다. fasting glucose, fasting insulin, C-peptide, HbA1c, IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-3를 기본축으로 두고 body weight와 CT/DXA muscle mass, liver function을 함께 기록한다. IGF-1은 age-adjusted Z-score도 가능하면 보고한다.

둘째, metabolic engagement를 측정한다. dietary intake, protein g/kg/day, carbohydrate g/day, beta-hydroxybutyrate, energy balance를 실제로 기록해야 "식물성"이나 "ketogenic"이라는 이름을 biological exposure로 바꿀 수 있다.

셋째, 종양을 측정한다. 가능한 연구에서는 IGF1R, INSR isoform, IGF2, PIK3CA, PTEN, RAS pathway status를 조사하고 imaging response, ctDNA, recurrence, PFS, OS를 추적한다.

표 19-3. 식물성케톤식-IGF 연구의 최소 측정 프레임

층위	측정항목	질문
식이 exposure	carb g/day, protein g/kg, energy, food source	실제로 무엇을 얼마나 먹었나
host metabolism	glucose, insulin, C-peptide, beta-HB	glucose-insulin-ketone environment가 변했나
GH-IGF axis	IGF-1, IGFBP-1/3, 필요시 GH	systemic growth axis가 변했나
safety	weight, CT/DXA lean mass, liver/kidney, toxicity	중재를 견딜 수 있었나
tumor biology	IGF1R, IR-A, IGF2, PIK3CA/PTEN/RAS	종양이 이 축에 의존하는가
clinical endpoint	response, ctDNA, recurrence, PFS, OS	대사변화가 실제 환자결과로 번역됐나

25. 제19장의 결론 - IGF-1은 중요한 위험축이지만 하나의 숫자가 암을 지배하지 않는다

breast, colorectal, prostate cancer에서는 높은 circulating IGF-1과 발생위험의 양의 연관성이 대규모 prospective study와 Mendelian randomization에서 반복됐다.[4-7] 이는 GH-IGF axis가 인간 암생물학에 실제로 관여할 가능성을 지지한다.

그러나 이미 생긴 종양의 행동은 serum IGF-1 하나로 정해지지 않는다. local IGF-II, IR-A, hybrid receptor, IGFBP, IGF1R abundance, PIK3CA/PTEN/RAS alteration이 신호를 다시 구성한다.[1-3,17,18] 그리고 figitumumab phase III의 실패는 생물학적으로 중요한 target이라도 약물로 차단했을 때 자동으로 survival benefit이 생기지 않는다는 것을 보여준다.[8]

식이에서도 같은 원칙이 적용된다. calorie restriction은 인간에서 IGF-1을 반드시 낮추지 않았고, 작은 실험에서는 protein intake 감소가 더 큰 영향을 보였다.[9,10] 그러나 암환자의 muscle loss 위험 때문에 이를 곧바로 protein restriction prescription으로 바꾸어서는 안 된다. 식물성 식사와 ketosis도 IGF-1을 자동으로 결정하지 않는다.[11,15,16]

따라서 식물성케톤식 연구의 올바른 질문은 "IGF-1을 얼마나 낮췄는가"에서 끝나지 않는다. **식이조성 -> insulin·IGF axis -> body composition·safety -> tumor pathway -> clinical outcome**의 전체 연쇄를 동시에 측정해야 한다. 다음 제20장에서는 이 endocrine input이 가장 중요한 intracellular growth circuit 가운데 하나인 **PI3K-AKT-mTOR**와 어떻게 연결되는지 살펴본다.

장 요약

1. IGF-1은 GH axis의 주요 endocrine mediator이며 IGF1R을 통해 PI3K-AKT-mTOR와 RAS-MAPK를 활성화한다.[1,2]
2. IGF-II, IR-A, IGF1R/IR hybrid receptor와 IGFBP 때문에 serum IGF-1은 tumor IGF signalling과 동일하지 않다.[1-3,17]
3. breast, colorectal, prostate cancer에서 higher circulating IGF-1과 risk의 양의 연관성이 prospective study와 Mendelian randomization에서 반복됐다.[4-7]
4. IGF1R antibody figitumumab phase III는 survival benefit 없이 serious adverse event를 증가시켜 조기 종료됐다.[8]
5. 인간에서 calorie restriction은 IGF-1을 자동으로 낮추지 않았고, 작은 protein-restriction experiment에서는 194→152 ng/mL 감소가 관찰됐다.[9,10]
6. dietary protein source와 IGF-1 관계는 단순하지 않으며 plant-based 또는 ketogenic이라는 이름만으로 IGF-1을 예측할 수 없다.[11,15,16]
7. 암환자에게는 IGF-1 저하 자체보다 lean mass, nutrition safety, tumor biology와 clinical endpoint를 함께 보는 것이 중요하다.

참고문헌

1. Pollak M. (2008). Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. Nature Reviews Cancer, 8(12), 915-928. https://doi.org/10.1038/nrc2536
2. Samani AA, Yakar S, LeRoith D, Brodt P. (2007). The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. Endocrine Reviews, 28(1), 20-47. https://doi.org/10.1210/er.2006-0001
3. Baxter RC. (2014). IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights. Nature Reviews Cancer, 14(5), 329-341. https://doi.org/10.1038/nrc3720
4. Murphy N, Knuppel A, Papadimitriou N, et al. (2020). Insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-binding protein-3, and breast cancer risk: observational and Mendelian randomization analyses with approximately 430,000 women. Annals of Oncology, 31(5), 641-649. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.066
5. Murphy N, Carreras-Torres R, Song M, et al. (2020). Circulating levels of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 associate with risk of colorectal cancer based on serologic and Mendelian randomization

analyses. Gastroenterology, 158(5), 1300-1312.e20. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.020

6. Watts EL, Perez-Cornago A, Fensom GK, et al. (2023). Circulating insulin-like growth factors and risks of overall, aggressive and early-onset prostate cancer: a collaborative analysis of 20 prospective studies and Mendelian randomization analysis. International Journal of Epidemiology, 52(1), 71-86. https://doi.org/10.1093/ije/dyac124
7. Knuppel A, Fensom GK, Watts EL, et al. (2020). Circulating insulin-like growth factor-I concentrations and risk of 30 cancers: prospective analyses in UK Biobank. Cancer Research, 80(18), 4014-4021. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1281
8. Langer CJ, Novello S, Park K, et al. (2014). Randomized, phase III trial of first-line figitumumab in combination with paclitaxel and carboplatin versus paclitaxel and carboplatin alone in advanced non-small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology, 32(19), 2059-2066. https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.4932
9. Fontana L, Weiss EP, Villareal DT, Klein S, Holloszy JO. (2008). Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. Aging Cell, 7(5), 681-687. https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2008.00417.x
10. Fontana L, Villareal DT, Das SK, et al.; CALERIE Study Group. (2016). Effects of 2-year calorie restriction on circulating levels of IGF-1, IGF-binding proteins and cortisol in nonobese men and women: a randomized clinical trial. Aging Cell, 15(1), 22-27. https://doi.org/10.1111/acel.12400
11. Watling CZ, Kelly RK, Tong TYN, et al. (2021). Associations of circulating insulin-like growth factor-I with intake of dietary proteins and other macronutrients. Clinical Nutrition, 40(7), 4685-4693. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.04.021
12. Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara-Aguirre M, et al. (2011). Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. Science Translational Medicine, 3(70), 70ra13. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001845
13. Salah H, Rabea H, Sheemy MS, et al. (2025). Targeting insulin-like growth factor-1 by using metformin in non-diabetic metastatic breast cancer female patients: a randomized controlled trial. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 95(1), 64. https://doi.org/10.1007/s00280-025-04791-8
14. Goodwin PJ, Chen BE, Gelmon KA, et al. (2022). Effect of metformin vs placebo on invasive disease-free survival in patients with breast cancer: the MA.32

randomized clinical trial. JAMA, 327(20), 1963-1973. https://doi.org/10.1001/jama.2022.6147

15. Buga A, Harper DG, Sapper TN, et al. (2024). Feasibility and metabolic outcomes of a well-formulated ketogenic diet as an adjuvant therapeutic intervention for women with stage IV metastatic breast cancer: the Keto-CARE trial. PLOS ONE, 19(1), e0296523. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296523
16. Campbell TM, Campbell EK, Culakova E, et al. (2024). A whole-food, plant-based randomized controlled trial in metastatic breast cancer: weight, cardiometabolic, and hormonal outcomes. Breast Cancer Research and Treatment, 205(2), 257-266. https://doi.org/10.1007/s10549-024-07266-1
17. Belfiore A. (2007). The role of insulin receptor isoforms and hybrid insulin/IGF-I receptors in human cancer. Current Pharmaceutical Design, 13(7), 671-686. https://doi.org/10.2174/138161207780249173
18. You M, Xie Z, Zhang N, et al. (2023). Signaling pathways in cancer metabolism: mechanisms and therapeutic targets. Signal Transduction and Targeted Therapy, 8, 196. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01442-3

> **편집 메모:** 제20장 「PI3K-AKT-mTOR 신호계」에서는 receptor input과 PIK3CA/PTEN/AKT/TSC/mTOR의 genomic activation을 분리하고, insulin·IGF-1·amino acid·energy signal이 mTORC1/2에서 어떻게 통합되는지 정리한다.

제20장 PI3K-AKT-mTOR 신호계

- 인슐린·IGF-1·영양상태가 종양의 성장회로로 번역되는 과정과 정밀표적치료의 실제 성과

> **원고 버전:** v01
>
> **장코드:** CH020
>
> **편집 기준:** B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
>
> **근거 범위:** PI3K-PIP3-PTEN-AKT-TSC-RHEB-mTORC1, mTORC2, S6K·4E-BP1, FOXO·GSK3, amino-acid/Rag sensing, PIK3CA·PTEN·AKT1 alteration, endocrine resistance, PI3K/AKT/mTOR 표적치료의 무작위 임상시험, 치료유발 hyperglycemia와 insulin feedback, 식이·ketosis가 이 경로에 미치는 근거를 구분해 검토했다.
>
> **근거평가 원칙:** 혈중 insulin·IGF-1 감소, 종양의 phospho-AKT/phospho-S6 감소, 영상상 tumor response, PFS, OS를 서로 다른 endpoint로 본다. 식이중재가 insulin을 낮춘다는 사실을 PIK3CA-mutant tumor에서 kinase inhibitor와 동일한 수준의 pathway blockade로 해석하지 않는다.

제18장과 제19장에서 insulin과 IGF-1이 세포막 수용체를 통해 성장신호를 전달한다는 점을 보았다. 그 신호가 세포 안에서 가장 자주 통과하는 핵심 회로 가운데 하나가 **PI3K-AKT-mTOR**다. 이 회로는 glucose uptake, protein synthesis, lipid synthesis, nucleotide production, autophagy, cell survival과 proliferation을 동시에 조정한다.[1-4]

그래서 암대사에서 매우 매력적인 표적이다. 실제로 PIK3CA mutation, PTEN loss, AKT activation, TSC1/2 alteration, mTOR activation은 여러 암종에서 반복적으로 발견된다.[1,5,18] 반면 이 경로는 정상 근육·간·지방·면역세포에도 필수적이기 때문에 전신적으로 억제하면 hyperglycemia, rash, diarrhea, stomatitis 같은 독성이 생길 수 있다.[6-13]

이 장의 핵심은 단순하다. **PI3K-AKT-mTOR는 식이와 암을 연결하는 하나의 중요한 다리이지만, 하나의 on/off 스위치는 아니다.** 성장인자, amino acid, 에너지상태, 유전변이, feedback loop가 동시에 작동한다.[1-4]

> **우측 핵심 | 혈중 insulin을 낮추는 것과 종양 PI3K를 약으로 막는 것은 다르다**
>
> insulin 감소는 receptor-level input을 줄이는 host intervention이다. PIK3CA mutation이나 PTEN loss가 있는 종양은 ligand가 줄어도 pathway activity를 유지할 수 있다. 반대로 PI3K inhibitor는 종양뿐 아니라 정상조직의 insulin signalling도 차단해 hyperglycemia와 보상성 insulin 분비를 일으킬 수 있다.[1,6,12]

1. PI3K는 세포막에서 PIP2를 PIP3로 바꾸는 lipid kinase다

Class I PI3K는 growth-factor receptor와 insulin/IGF receptor가 활성화되면 세포막으로 모집된다. 핵심 반응은 phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate(PIP2)의 3번 위치를 인산화해 **PIP3**를 만드는 것이다.[1]

PIP3는 단순한 막지질이 아니라 signalling platform이다. PH domain을 가진 PDK1과 AKT를 세포막으로 모아 서로 가까이 위치시킨다. 이 단계에서 세포 밖의 hormone·growth factor input이 세포 안의 kinase network로 변환된다.[1,2]

PI3K에는 여러 catalytic isoform이 있지만 insulin signalling과 많은 고형암에서 특히 중요한 것은 p110alpha이며, 이를 암호화하는 유전자가 **PIK3CA**다. PIK3CA의 activating mutation이 암에서 반복적으로 발견되는 이유도 이 효소가 receptor와 대사·성장 회로 사이의 중심 지점이기 때문이다.[1,5]

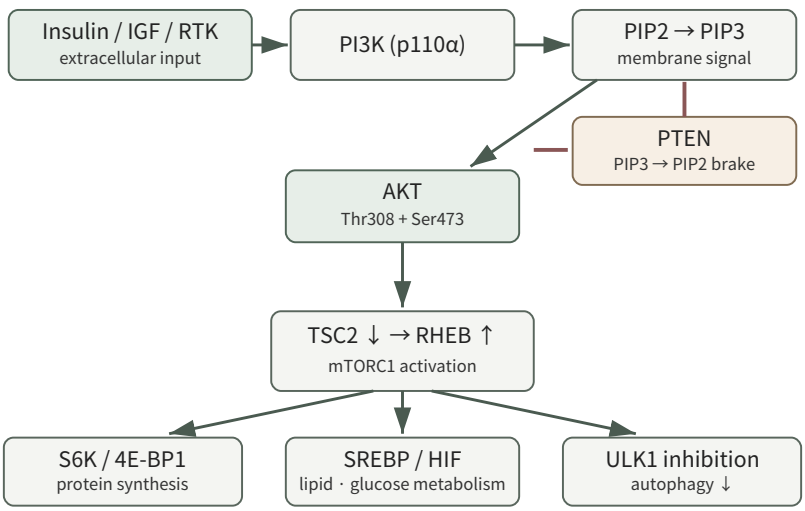


그림 20-1. RTK·insulin/IGF receptor 입력은 PI3K가 PIP2를 PIP3로 전환하도록 하고, PIP3는 PDK1·AKT를 막으로 모집한다. AKT는 TSC2와 여러 표적을 조절해 mTORC1, metabolism, survival을 연결한다. PTEN은 PIP3를 다시 PIP2 방향으로 돌리는 핵심 brake다. 본서 재구성.[1-4]

2. PTEN은 PIP3를 제거하는 종양억제 brake다

PTEN(phosphatase and tensin homolog)은 PIP3의 3-phosphate를 제거해 PIP2로 되돌린다. PI3K가 accelerator라면 PTEN은 가장 중요한 brake 가운데 하나다.[1]

PTEN이 loss-of-function mutation, deletion 또는 protein loss로 약화되면 growth-factor stimulation이 크지 않아도 PIP3가 축적되고 AKT signalling이 높아질 수 있다. 그래서 PTEN loss는 prostate, endometrial, breast, glioma 등 여러 암에서 중요한 driver 또는 progression factor가 된다.[1,5,18]

이 점은 대사식이 해석에 직접 연결된다. circulating insulin을 낮추면 receptor input은 감소하지만 **PTEN이 없는 종양에서는 intracellular brake 자체가 사라져 있기 때문에** 같은 크기의 pathway suppression이 일어난다고 보장할 수 없다.

3. AKT는 두 번의 인산화를 통해 완전한 활성상태에 접근한다

AKT는 serine/threonine kinase이며 AKT1, AKT2, AKT3 isoform이 있다. PIP3에 의해 막으로 모집된 AKT는 PDK1에 의해 Thr308이, mTORC2를 포함한 kinase machinery에 의해 Ser473이 인산화되면서 강한 활성을 얻는다.[2]

활성화된 AKT는 FOXO transcription factor를 억제하고, GSK3, BAD, TSC2, PRAS40 등 다수의 표적을 조절한다. 결과적으로 cell survival, glucose uptake, glycogen synthesis, protein synthesis, lipogenesis, cell-cycle progression이 강화될 수 있다.[2,4]

따라서 AKT는 단일한 “성장효소”가 아니라 세포가 영양이 충분하다는 정보를 실제 anabolic program으로 번역하는 central kinase에 가깝다.

4. mTOR는 mTORC1과 mTORC2라는 서로 다른 두 복합체로 작동한다

mTOR(mechanistic target of rapamycin)는 하나의 protein kinase이지만 실제 세포 안에서는 **mTORC1**과 **mTORC2**라는 두 복합체를 형성한다.[3]

mTORC1은 RAPTOR를 포함하고 S6K1과 4E-BP1을 통해 translation과 ribosome biogenesis를 촉진한다. 동시에 ULK1을 억제해 autophagy를 낮추고, SREBP를 통해 lipid synthesis를 강화한다.[3,4]

mTORC2는 RICTOR를 포함하며 AKT Ser473, SGK, PKC 계열을 조절해 survival, cytoskeleton, ion transport와 metabolism에 영향을 준다. 그래서 “rapamycin으로 mTOR를 막는다”는 표현도 실제로는 두 complex가 똑같이 차단된다는 뜻이 아니다.[3]

5. mTORC1은 growth factor만 보는 것이 아니라 amino acid도 직접 감지한다

mTORC1 activation에는 두 축이 필요하다. 첫째는 insulin·IGF-1·RTK가 PI3K-AKT를 통해 TSC complex를 억제하고 RHEB-GTP를 활성화하는 **growth-factor axis**다. 둘째는 leucine, arginine 등 amino-acid availability를 Rag GTPase와 lysosomal machinery가 감지해 mTORC1을 lysosome 표면으로 이동시키는 **nutrient axis**다.[3]

따라서 insulin을 낮추는 것만으로 mTORC1의 모든 input이 사라지지 않는다. 반대로 amino acid를 줄인다고 PI3K-AKT가 모두 꺼지는 것도 아니다. 세포는 growth factor, amino acid, ATP/AMP, oxygen과 stress를 통합해 mTORC1 output을 결정한다.[3]

제21장에서 다룰 AMPK는 이 회로에 energy stress 정보를 전달한다. ATP가 부족하면 AMPK가 TSC2와 RAPTOR를 통해 mTORC1을 억제하는 방향으로 작동할 수 있다. 그러나 이미 형성된 암에서는 AMPK가 생존적응에 기여하는 경우도 있어 “AMPK 상승=항암”으로 단순화할 수 없다.

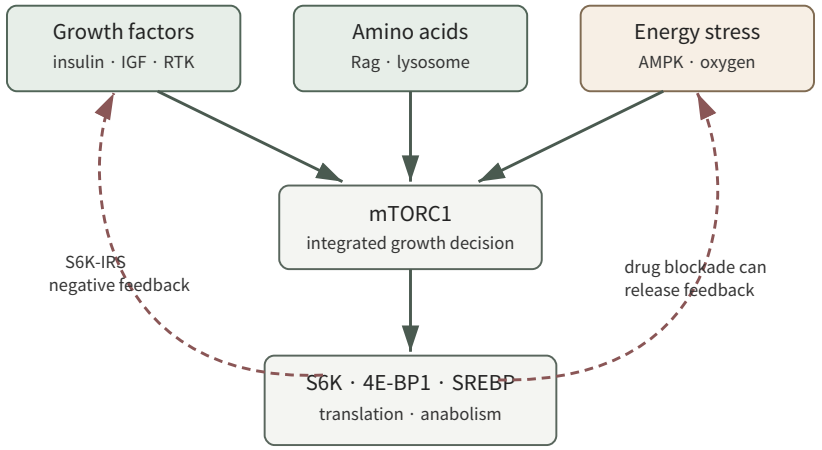


그림 20-2. insulin/IGF-PI3K-AKT, amino acid-Rag, energy stress-AMPK, oxygen/stress가 mTORC1에 합쳐진다. mTORC1-S6K가 IRS를 억제하는 negative feedback도 존재하므로 약물로 한 node를 차단하면 upstream RTK/AKT가 재활성화될 수 있다. 본서 재구성.[1-4]

6. 이 경로는 암세포의 anabolic metabolism을 직접 바꾼다

PI3K-AKT는 glucose transporter trafficking과 glycolytic enzyme activity를 높이고, mTORC1은 HIF-1alpha·MYC·SREBP와 translation machinery를 통해 glucose, amino acid, lipid 이용을 증폭시킨다.[4,14]

AKT는 ATP 생산만 늘리는 것이 아니라 carbon을 biomass로 돌리는 데 유리한 상태를 만든다. mTORC1은 ribosome biogenesis와 protein synthesis를 높이고 SREBP를 통해 de novo lipogenesis를 촉진한다. nucleotide synthesis에도 carbon과 nitrogen이 배분된다.[3,4,14]

즉 이 회로는 제11-17장에서 다룬 glucose, glutamine, fatty acid, mitochondria, redox metabolism을 상위 신호계에서 묶는 역할을 한다.

---

7. mTORC1은 autophagy를 억제하지만, 암에서 그 의미는 단계와 환경에 따라 달라진다

영양이 풍부한 상태에서 mTORC1은 ULK1 complex를 억제해 autophagy initiation을 낮춘다. 반대로 starvation이나 energy stress가 커지면 mTORC1 activity가 낮아지고 autophagy가 증가한다.[3]

그러나 암에서는 autophagy가 이중적이다. 초기에는 손상된 organelle과 genome instability를 줄이는 tumor-suppressive 작용을 할 수 있지만, 이미 형성된 종양에서는 저산소·저영양·치료 스트레스를 견디는 recycling system이 될 수 있다.[14]

따라서 “mTOR를 낮추면 autophagy가 올라가므로 무조건 항암”도, “autophagy가 올라가면 무조건 종양이 산다”도 정확하지 않다. timing, tumor genotype, 치료병용에 따라 결과가 달라진다.

---

8. PI3K pathway alteration은 여러 고형암에서 매우 흔하다

Millis 등은 **19,784개**의 다양한 solid tumor를 molecular profiling했다.[5] 한 개 이상의 PI3K pathway alteration이 약 **38%**에서 확인됐고, 가장 흔한 변화는 IHC로 본 PTEN loss 약 **30%**, PIK3CA mutation **13%**, PTEN mutation **6%**, AKT1 mutation **1%**였다.[5]

암종별 빈도는 달랐다. endometrial cancer에서는 pathway alteration이 특히 흔했고 breast, prostate, colorectal, cervical cancer 등에서도 높은 비율로 관찰됐다.[5]

이 수치는 “38%의 암이 PI3K inhibitor에 반응한다”는 뜻이 아니다. profiling platform이 mutation, amplification, protein loss를 섞어 측정했고, alteration의 기능적 강도와 drug sensitivity도 서로 다르다. 빈도는 **biological relevance**를 보여주지만 therapeutic predictive value는 별도의 문제다.[5,18]

표 20-1. PI3K-AKT-mTOR 핵심 node와 암에서의 의미

Node	정상 기능	암에서 대표 변화	해석상의 핵심
RTK / IR / IGF1R	extracellular growth signal	amplification·overexpression	ligand 환경과 receptor 양 모두 중요
PI3K p110alpha / PIK3CA	PIP2 -> PIP3	E542K, E545K, H1047R 등 activating mutation	PI3Kalpha inhibitor의 predictive biomarker가 될 수 있음
PTEN	PIP3 -> PIP2 brake	deletion, mutation, protein loss	ligand가 낮아도 pathway가 지속될 수 있음
AKT1/2/3	survival·metabolism kinase	AKT1 E17K 등	direct AKT inhibition target 가능
TSC1/2-RHEB	mTORC1 gate	TSC loss, upstream AKT activation	mTORC1 지속활성의 한 경로
mTORC1	translation, lipid synthesis, autophagy suppression	pathway hyperactivation	rapalog의 주된 임상표적
mTORC2	AKT Ser473, cytoskeleton	RICTOR amplification 등	rapalog으로 완전 차단되지 않음

9. 같은 PIK3CA mutation이라도 종양은 같은 방식으로 의존하지 않는다

PIK3CA mutation은 pathway activation을 설명하는 중요한 biomarker지만, tumor dependency는 동반변이에 의해 달라진다. PTEN loss, HER2, ESR1, FGFR, RAS-MAPK activation, cell-cycle alteration이 함께 있으면 single-node inhibition에 대한 반응이 달라질 수 있다.[18,19]

또한 같은 mutation도 암종별 lineage program과 receptor environment가 다르다. breast cancer에서 검증된 PIK3CA-targeted regimen을 colorectal, endometrial, head-and-neck cancer에 그대로 적용할 수 없는 이유다.

Precision oncology는 “mutation을 찾았다”에서 끝나지 않는다. mutation의 clonality, allele fraction, co-alteration, prior treatment, endocrine context를 같이 봐야 한다.

10. pathway에는 강력한 negative feedback과 bypass가 있다

mTORC1-S6K1 activity가 높으면 IRS1을 억제해 upstream insulin/IGF signalling을 낮추는 negative feedback이 생긴다.[1-4] 그런데 mTORC1을 약으로 억제하면 이 brake가 풀리면서 IRS-PI3K-AKT 또는 다른 RTK signalling이 다시 올라갈 수 있다.

PI3K를 막아도 MAPK pathway가 보상하거나, PI3Kalpha inhibition 뒤 PTEN loss/PI3Kbeta dependence가 나타나는 경우도 보고돼 왔다.[18]

이것이 초기의 broad PI3K/mTOR drug 개발이 기대만큼 쉽지 않았던 이유다. pathway가 선형 전선이 아니라 **branch와 feedback이 많은 network**이기 때문이다.

11. 그래서 치료는 '경로 억제'보다 '바이오마커가 맞는 병용'으로 발전했다

초기에는 PI3K, AKT, mTOR 하나를 강하게 막으면 다양한 암에서 폭넓게 효과가 있을 것으로 기대했다. 실제 임상에서는 toxicity와 feedback 때문에 효과가 제한적이었다.[18]

최근 성과는 더 정교하다. HR-positive breast cancer에서 endocrine therapy와 함께 PIK3CA mutation 또는 PIK3CA/AKT1/PTEN alteration을 선별해 PI3Kalpha 또는 AKT inhibitor를 병용하는 방식이다.[6-9]

즉 pathway biology가 clinical benefit으로 번역되려면 **tumor genotype + disease context + combination partner**가 필요하다.

12. SOLAR-1은 PIK3CA mutation을 실제 predictive biomarker로 만들었다

SOLAR-1은 이전 endocrine therapy 후 진행한 HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer에서 alpelisib+fulvestrant와 placebo+fulvestrant를 비교했다.[6]

PIK3CA-mutated cohort에서 median PFS는 **11.0개월 vs 5.7개월**, HR **0.65(95% CI 0.50-0.85)**였다.[6] 반면 PIK3CA mutation이 없는 cohort에서는 treatment effect가 훨씬 불확실했다.

이 결과는 매우 중요하다. “PI3K pathway가 중요하다”는 생물학을 넘어, **특정 mutation을 가진 환자를 선별하면 임상적 PFS benefit이 나타난다**는 것을 보여주었다.

하지만 grade 3-4 hyperglycemia는 alpelisib 군 **36.6%**, 대조군 **0.7%**였고 grade 3-4 rash는 **9.9% vs 0.3%**였다. adverse event로 alpelisib/placebo를 중단한 비율도 **25.0% vs 4.2%**였다.[6]

> **우측 임상 | On-target hyperglycemia**
>
> PI3Kalpha는 종양세포만이 아니라 정상 간·근육·지방에서 insulin action에 필요하다. 따라서 PI3Kalpha inhibitor의 hyperglycemia는 단순한 우연한 독성이 아니라 표적 자체의 생리기능과 연결된 on-target toxicity다.[6,12,13]

---

13. CAPItello-291은 AKT level에서 pathway를 막아 PFS를 늘렸다

CAPItello-291은 HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer 환자 **708명**을 capivasertib+fulvestrant 또는 placebo+fulvestrant에 무작위 배정했다.[7]

전체 population에서 median PFS는 **7.2개월 vs 3.6개월**, HR **0.60(95% CI 0.51-0.71)**였다. PIK3CA, AKT1 또는 PTEN alteration이 있는 **289명(40.8%)**에서는 median PFS가 **7.3개월 vs 3.1개월**, HR **0.50(95% CI 0.38-0.65)**였다.[7]

grade 3 이상 rash는 **12.1% vs 0.3%**, diarrhea는 **9.3% vs 0.3%**였고 adverse event에 따른 drug discontinuation은 **13.0% vs 2.3%**였다.[7]

이 trial은 PIK3CA 하나만이 아니라 **AKT pathway alteration cluster**를 biomarker로 묶을 수 있음을 보여준다.

---

14. INAVO120은 PI3Kalpha 표적치료가 얼마나 정교해졌는지를 보여준다

INAVO120은 endocrine-resistant, PIK3CA-mutated, HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer 환자 **325명**을 대상으로 inavolisib+palbociclib+fulvestrant와 placebo+palbociclib+fulvestrant를 비교했다.[8]

초기 primary analysis에서 median PFS는 **15.0개월 vs 7.3개월**, HR **0.43(95% CI 0.32-0.59)**였고 objective response는 **58.4% vs 25.0%**였다.[8]

grade 3-4 hyperglycemia는 **5.6% vs 0%**, stomatitis/mucosal inflammation **5.6% vs 0%**, diarrhea **3.7% vs 0%**였다.[8]

같은 PI3Kalpha family에서도 약물 특성과 조합이 달라지면서 clinical benefit과 toxicity profile이 달라질 수 있음을 보여준다.

15. 2025년 INAVO120 final OS는 survival benefit까지 보여주었다

2025년 final overall-survival analysis에서 inavolisib group 161명과 placebo group 164명을 장기 추적했다.[9] median OS는 **34.0개월 vs 27.0개월**, death HR **0.67(95% CI 0.48-0.94, p=.02)**였다.[9]

updated objective response는 **62.7% vs 28.0%**였고, updated progression/death HR은 **0.42(95% CI 0.32-0.55)**였다.[9]

이 결과는 본 장에서 가장 강한 임상근거 중 하나다. PI3K pathway가 중요하다는 기전적 주장뿐 아니라 **정확한 PIK3CA selection과 병용요법이 PFS와 OS를 개선할 수 있음**을 보여준다.

표 20-2. PI3K-AKT-mTOR 표적치료의 대표 무작위 임상시험

Trial / target	대상	주요 결과	중요한 독성·제한
SOLAR-1 / PI3Kalpha[6]	PIK3CA-mut HR+/HER2- ABC	PFS 11.0 vs 5.7 mo; HR 0.65	grade 3-4 hyperglycemia 36.6%
CAPItello-291 / AKT[7]	HR+/HER2- ABC, n=708	overall PFS 7.2 vs 3.6; altered 7.3 vs 3.1 mo	rash·diarrhea
INAVO120 / PI3Kalpha[8,9]	PIK3CA-mut endocrine-resistant ABC, n=325	PFS 15.0 vs 7.3; final OS 34.0 vs 27.0 mo	hyperglycemia·stomatitis·GI toxicity
BOLERO-2 / mTORC1[10,11]	HR+ advanced BC after NSAI	PFS 7.8 vs 3.2 mo; OS 31.0 vs 26.6, not significant	stomatitis·metabolic toxicity; OS endpoint negative

16. BOLERO-2는 mTORC1 inhibition의 장점과 한계를 동시에 보여준다

BOLERO-2에서 everolimus+exemestane은 placebo+exemestane보다 investigator-assessed median PFS를 **7.8개월 vs 3.2개월**, HR **0.45**로 연장했다.[10]

central review에서도 **11.0개월 vs 4.1개월**, HR **0.38**로 PFS benefit이 확인됐다.[10] 그러나 final OS는 **31.0개월 vs 26.6개월**, HR **0.89(95% CI 0.73-1.10, p=.14)**로 통계적으로 유의하지 않았다.[11]

이 차이는 endpoint hierarchy의 중요성을 보여준다. PFS improvement는 의미 있는 임상효과지만 OS benefit과 동일하지 않다. 또 rapalog은 mTORC1 일부 output을 억제하지만 mTORC2와 feedback activation을 완전히 해결하지 못한다.[3,10,11]

---

17. PI3K pathway drug의 hyperglycemia는 경로의 생리학을 역으로 보여준다

PI3K-AKT는 skeletal muscle과 adipose tissue의 glucose uptake, liver glucose production, glycogen synthesis에 깊이 관여한다. 따라서 pathway inhibitor는 정상조직에서 insulin action을 방해할 수 있다.[12,13]

그 결과 glucose가 상승하면 pancreas는 더 많은 insulin을 분비한다. 이 compensatory insulin은 normal tissue의 glucose homeostasis를 회복하려는 생리적 반응이지만, 종양세포에 남아 있는 insulin receptor-PI3K signalling을 다시 자극할 가능성이 있다.[12]

치료 전 fasting glucose, HbA1c, diabetes history를 확인하고 치료 중 glucose를 모니터링해야 하는 이유다. 특히 steroid, obesity, prediabetes가 있는 환자는 metabolic toxicity 위험이 더 클 수 있다.[13]

---

18. 2018년 Nature 연구는 'insulin feedback'이라는 중요한 저항기전을 제시했다

Hopkins 등은 PI3K inhibitor가 정상조직의 insulin signalling을 막아 acute hyperglycemia와 compensatory hyperinsulinemia를 만들고, 이 insulin surge가 mouse tumor에서 PI3K-mTOR signalling을 다시 활성화할 수 있음을 보였다.[12]

여러 mouse tumor model에서 ketogenic diet나 SGLT2 inhibitor 같은 방법으로 insulin feedback을 낮추면 PI3K inhibitor의 antitumor effect가 향상됐다. 반대로 exogenous insulin을 주면 ketogenic-diet combination의 benefit이 감소했다.[12]

그러나 이것은 **강력한 전임상 mechanistic evidence**이지, 암환자에서 ketogenic diet+PI3K inhibitor가 survival을 개선했다는 무작위 임상근거는 아니다. 연구자들도 model에 따라 ketogenic diet alone의 효과가 달랐고, AML model에서는 단독 diet가 불리할 수 있음을 보고했다.[12]

> **우측 주의 | 전임상 병용근거와 식이 단독치료를 혼동하지 않는다**
>
> Hopkins 2018의 핵심은 PI3K inhibitor가 만든 insulin feedback을 줄이는 병용전략이다. "ketogenic diet alone이 모든 PI3K-driven cancer를 치료한다"는 연구가 아니다.[12]

---

19. Ketosis와 PI3K-AKT-mTOR의 관계는 방향이 하나가 아니다

2025년 systematic review는 ketogenic diet, fasting, ketone supplementation, beta-hydroxybutyrate를 포함한 연구에서 PI3K-AKT-mTOR marker 변화를 검토했다.[15]

많은 모델에서 ketosis 또는 ketogenic intervention과 pathway suppression이 함께 나타났지만, beta-hydroxybutyrate supplementation이 AKT와 downstream marker를 증가시킨 연구도 있었다.[15] tissue, disease model, ketone concentration, energy balance, insulin level이 결과에 영향을 준다.

따라서 "BHB는 mTOR inhibitor다" 또는 "ketosis는 AKT를 항상 끈다"는 표현은 과학적으로 과도하다. **ketogenic diet의 endocrine effect, calorie/weight effect, ketone signalling 자체를 분리해 측정해야 한다.**

---

20. 암환자의 ketogenic diet 임상연구는 host metabolism 변화까지는 보여준다

Keto-CARE는 stage IV metastatic breast cancer 여성 20명을 대상으로 6개월 well-formulated ketogenic diet의 feasibility와 metabolic outcome을 본 single-arm study였다.[17]

highly supervised 초기 3개월 동안 fasting insulin과 HOMA-IR이 의미 있게 감소하고 nutritional ketosis가 유지됐다.[17] 이 결과는 사람이 실제로 systemic insulin exposure를 낮출 수 있음을 보여준다.

그러나 tumor phospho-AKT, phospho-S6 같은 tissue pharmacodynamic marker를 연속적으로 측정한 kinase-inhibitor trial이 아니며, randomized PFS/OS efficacy trial도 아니다. **host metabolism이 변한 것과 tumor pathway가 충분히 억제된 것은 별개의 주장**이다.

---

21. Whole-food plant-based 식사도 insulin input을 줄일 수 있다

제18장에서 검토한 metastatic breast cancer WFPB RCT에서는 intervention group의 fasting insulin이 **16.8 -> 11.2 μIU/mL**, HOMA-IR이 **4.4 -> 2.7**로 감소했다.[16]

즉 insulin reduction이라는 host endpoint는 ketogenic diet만의 독점적 현상이 아니다. energy density, weight loss, fiber-rich whole-food pattern, insulin sensitivity improvement를 통해서도 낮아질 수 있다.[16]

이 비교는 식물성케톤식의 논리를 더 정교하게 만든다. 목표가 pathway biology라면 "탄수화물 몇 g"만 볼 것이 아니라 실제 fasting/postprandial insulin, body composition, beta-HB, glucose variability와 tumor biomarker를 함께 측정해야 한다.

---

22. 식물성케톤식은 PI3K-AKT-mTOR를 '직접 억제하는 약'으로 설명해서는 안 된다

식물성케톤식은 whole plant foods를 기반으로 carbohydrate exposure와 energy density를 조정해 insulin demand를 낮추고 nutritional ketosis를 유도하려는 식이전략이다. 이 전략은 host endocrine environment를 바꿀 가능성이 있다.[16,17]

하지만 alpelisib는 PI3Kalpha의 catalytic activity를 직접 억제하고, capivasertib는 AKT kinase를 직접 억제하며, everolimus는 FKBP12와 결합해 mTORC1을 억제한다. 식이의 작용점과 pharmacologic target engagement는 수준이 다르다.[6,7,10]

따라서 본서에서는 "식물성케톤식이 PI3K inhibitor처럼 작동한다"가 아니라 **식이가 upstream metabolic input을 낮추어 pathway pressure를 조절할 가능성이 있으며, 실제 tumor pathway와 임상결과는 별도로 측정해야 한다**고 서술한다.

표 20-3. 식이·대사개입과 표적약물은 같은 층위의 intervention이 아니다

구분	식이·체중·insulin 개선	PI3K/AKT/mTOR 표적약물
주된 작용층	host metabolism, hormone exposure	tumor/normal-cell kinase target
직접 측정	glucose, insulin, beta-HB, body composition	drug exposure, pAKT/pS6, mutation-selected response
장점	systemic metabolic health 개선 가능	강한 target engagement와 biomarker selection
한계	tumor-specific inhibition 불확실	toxicity, feedback, resistance
임상 endpoint	별도 RCT 필요	PFS/OS benefit이 일부 biomarker-selected setting에서 확인됨

23. '당을 줄이면 mTOR가 꺼진다'는 설명도 불완전하다

mTORC1은 glucose/energy와 insulin을 보지만 amino acid-Rag signalling도 본다.[3] 반대로 tumor PIK3CA mutation이나 PTEN loss가 강하면 fasting insulin 감소가 pathway activity를 충분히 낮추지 못할 수 있다.[1,5]

또 암세포는 RAS-MAPK, MYC, AMPK-autophagy, fatty-acid oxidation 같은 다른 회로로 적응할 수 있다. 한 영양소를 줄이는 것만으로 network 전체를 통제하기 어렵다.

따라서 metabolic therapy의 목표는 “하나의 연료 고갈”보다 **host metabolic pressure를 개선하면서 종양의 실제 vulnerability와 병용치료를 찾는 것**이어야 한다.

24. 반대로 표적약물도 '암세포만 정밀하게 끄는 스위치'는 아니다

PI3Kalpha inhibitor가 hyperglycemia를 만드는 사실 자체가 정상조직도 같은 pathway를 사용한다는 증거다.[6,12,13] AKT inhibitor도 rash와 diarrhea, mTOR inhibitor도 stomatitis·hyperlipidemia·hyperglycemia·immunosuppression을 일으킬 수 있다.[7,10,13]

따라서 precision이라는 말은 toxicity가 없다는 뜻이 아니다. **선택된 환자에서 benefit-to-risk ratio가 더 좋아진다**는 뜻에 가깝다.

이 원칙은 식이에도 똑같이 적용된다. 강한 carbohydrate restriction이나 calorie restriction이 tumor biology에 유리한 신호를 만들 수 있어도 체중감소, sarcopenia, 탈수, electrolyte 문제로 치료를 못 견디게 하면 전체 임상효과는 나빠질 수 있다.

25. 가장 흥미로운 연구질문은 식이와 표적치료의 '병용'이다

Hopkins 연구는 PI3K inhibitor-induced insulin feedback을 낮추면 약물효과가 커질 수 있다는 mechanistic hypothesis를 제시했다.[12] 이를 사람에서 검증하려면 단순한 diet-alone trial보다 **PI3K-pathway drug + metabolic intervention**의 factorial 또는 randomized combination design이 적합하다.

핵심은 tumor genotype을 먼저 선별하는 것이다. PIK3CA mutation, PTEN status, AKT1 alteration, prior endocrine therapy를 기록하고, intervention 전후 fasting glucose, insulin, C-peptide, beta-HB와 함께 ctDNA, imaging, tumor pharmacodynamic marker를 측정해야 한다.

이렇게 해야 “insulin이 낮아졌다”와 “drug target engagement가 좋아졌다”를 실제로 연결할 수 있다.

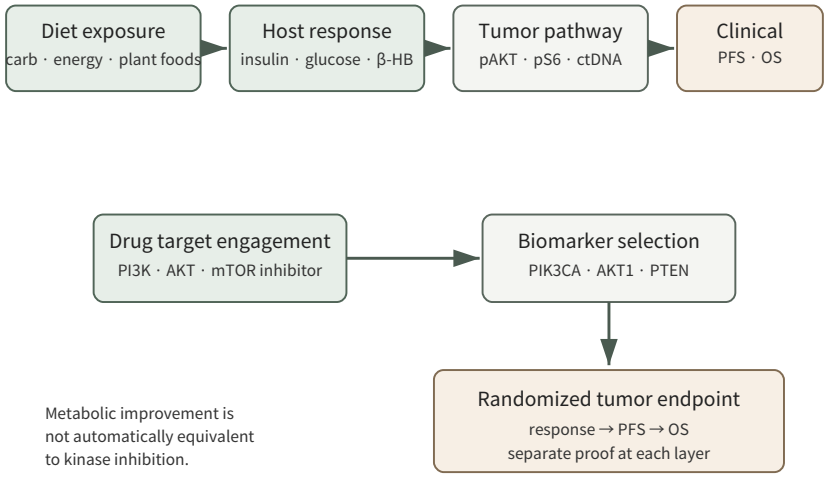


그림 20-3. 식이조성 변화 -> host metabolic response -> tumor pathway pharmacodynamics -> tumor response/PFS -> OS는 서로 다른 증거층이다. 앞 단계의 성공을 뒤 단계의 성공으로 자동 환산하지 않는다. 본서 재구성.[6-17]

26. 임상연구에서는 pathway biomarker를 직접 측정해야 한다

식이 또는 metabolic adjunct를 PI3K pathway 관점에서 평가하려면 최소한 세 층의 biomarker가 필요하다.

1. **Host metabolic layer:** fasting glucose, insulin, C-peptide, HbA1c, HOMA-IR, beta-HB, triglyceride, body composition.
2. **Tumor molecular layer:** PIK3CA, PTEN, AKT1, MTOR, TSC1/2, ctDNA allele fraction, 가능하면 pAKT, pS6, p4E-BP1.
3. **Clinical layer:** RECIST response, ctDNA kinetics, time to progression, PFS, treatment discontinuation, OS.

이 세 층을 분리하면 식이가 대사적으로는 성공했지만 종양에는 영향이 없었는지, 또는 특정 genotype에서만 benefit이 있었는지 분석할 수 있다.

---

27. 안전성은 pathway biology만큼 중요하다

PI3K/AKT/mTOR inhibitor를 쓰는 환자에서 hyperglycemia 관리가 필요할 수 있다.[13] 반대로 intensive ketogenic or fasting intervention을 병용하면 glucose-lowering medication을 쓰는 환자에서 저혈당 위험이 달라질 수 있고 체중감소가 과해질 수 있다.

암환자에서 목표는 insulin을 가능한 한 낮추는 것이 아니다. glycemic control, lean mass preservation, 충분한 protein/energy, treatment tolerance를 유지하면서 pathologic hyperinsulinemia를 줄이는 것이다.

특히 cachexia, pancreatic dysfunction, steroid therapy, diabetes, renal/liver impairment가 있으면 standard oncology team과 영양·내분비 관리가 함께 필요하다.

---

28. 이 장의 결론: 경로는 중요하지만, 임상에서는 정확한 층위를 구분해야 한다

PI3K-AKT-mTOR는 cancer metabolism의 중심 signal network다. growth factor와 nutrient input을 받아 glucose uptake, protein/lipid synthesis, autophagy와 survival을 조절한다.[1-4]

암에서는 PIK3CA mutation, PTEN loss, AKT activation 등으로 pathway가 자율화될 수 있고, biomarker-selected breast cancer에서는 alpelisib, capivasertib, inavolisib, everolimus가 실제 clinical benefit을 만들었다.[6-11]

그러나 이 성공은 “insulin을 낮추면 같은 효과가 난다”는 증거가 아니다. 반대로 hyperglycemia와 insulin feedback은 host metabolism이 drug response에 영향을 줄 수 있다는 것을 보여준다.[12,13]

식물성케톤식이 이 영역에서 과학적으로 의미 있으려면 **식이 -> insulin/ketone/body composition -> tumor PI3K pathway -> PFS/OS**의 연결고리를 사람 연구에서 단계적으로 검증해야 한다. 이 방식이 식이를 과장하지 않으면서도 새로운 병용전략의 가능성을 가장 잘 살린다.

핵심요약

1. PI3K는 PIP2를 PIP3로 바꾸고 PTEN은 반대로 PIP3를 제거한다.[1]
2. AKT는 PDK1·mTORC2의 조절을 받아 metabolism, survival, mTORC1을 연결한다.[2]
3. mTORC1은 insulin/IGF뿐 아니라 amino acid, energy, oxygen/stress를 통합한다.[3]
4. 19,784개 solid tumor profiling에서 하나 이상의 PI3K-pathway alteration이 약 38%에서 관찰됐다.[5]
5. SOLAR-1의 PIK3CA-mutant cohort에서 alpelisib는 PFS를 11.0개월 vs 5.7개월로 연장했지만 grade 3-4 hyperglycemia가 36.6%였다.[6]
6. CAPItello-291에서 capivasertib는 AKT-pathway-altered tumor의 PFS를 7.3개월 vs 3.1개월로 연장했다.[7]
7. INAVO120에서 inavolisib triplet은 PFS 15.0개월 vs 7.3개월, final OS 34.0개월 vs 27.0개월의 benefit을 보였다.[8,9]
8. BOLERO-2의 everolimus는 PFS를 개선했지만 final OS 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.[10,11]
9. PI3K inhibitor-induced hyperglycemia와 insulin feedback은 약물효과에 영향을 줄 수 있으며, ketogenic diet 병용의 강한 근거는 아직 주로 mouse model이다.[12]
10. 식물성케톤식은 kinase inhibitor와 동일한 intervention이 아니다. host metabolic input을 조절하는 전략으로 검증해야 한다.

참고문헌

1) Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, Bagrodia S, Cantley LC, Abraham RT. (2017). The PI3K pathway in human disease. Cell, 170(4), 605-635. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.029

2) Manning BD, Toker A. (2017). AKT/PKB signaling: navigating the network. Cell, 169(3), 381-405. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.001

3) Saxton RA, Sabatini DM. (2017). mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. Cell, 168(6), 960-976. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.004

4) Hoxhaj G, Manning BD. (2020). The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism. Nature Reviews Cancer, 20, 74-88. https://doi.org/10.1038/s41568-019-0216-7

5) Millis SZ, Ikeda S, Reddy S, Gatalica Z, Kurzrock R. (2016). Landscape of phosphatidylinositol-3-kinase pathway alterations across 19,784 diverse solid tumors. JAMA Oncology, 2(12), 1565-1573. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0891

6) Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. (2019). Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. New England Journal of Medicine, 380(20), 1929-1940. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904

7) Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. (2023). Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. New England Journal of Medicine, 388(22), 2058-2070. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214131

8) Turner NC, Im SA, Saura C, et al. (2024). Inavolisib-based therapy in PIK3CA-mutated advanced breast cancer. New England Journal of Medicine. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404625

9) Jhaveri KL, Im SA, Saura C, et al. (2025). Overall survival with inavolisib in PIK3CA-mutated advanced breast cancer. New England Journal of Medicine, 393, 151-161. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2501796

10) Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. (2013). Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR-positive breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. Advances in Therapy, 30(10), 870-884. https://doi.org/10.1007/s12325-013-0060-1

11) Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. (2014). Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. Annals of Oncology, 25(12), 2357-2362. https://doi.org/10.1093/annonc/mdu456

12) Hopkins BD, Pauli C, Du X, et al. (2018). Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors. Nature, 560(7719), 499-503. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0343-4

13) Busaidy NL, Farooki A, Dowlati A, et al. (2012). Management of metabolic effects associated with anticancer agents targeting the PI3K-Akt-mTOR pathway. Journal of Clinical Oncology, 30(23), 2919-2928. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.7356

14) You M, Xie Z, Zhang N, et al. (2023). Signaling pathways in cancer metabolism: mechanisms and therapeutic targets. Signal Transduction and Targeted Therapy, 8, 196. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01442-3

15) Matawali A, Yeap JW, Sulaiman SF, Tan ML. (2025). The effects of ketone bodies and ketogenesis on the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway: a systematic review. Nutrition Research, 139, 16-49. https://doi.org/10.1016/j.nutres.2025.04.010

16) Campbell TM, Campbell EK, Culakova E, et al. (2024). A whole-food, plant-based randomized controlled trial in metastatic breast cancer: weight, cardiometabolic, and hormonal outcomes. Breast Cancer Research and Treatment, 205(2), 257-266. https://doi.org/10.1007/s10549-024-07266-1

17) Buga A, Harper DG, Sapper TN, et al. (2024). Feasibility and metabolic outcomes of a well-formulated ketogenic diet as an adjuvant therapeutic intervention for women with stage IV metastatic breast cancer: the Keto-CARE trial. PLOS ONE, 19(1), e0296523. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296523

18) Janku F, Yap TA, Meric-Bernstam F. (2018). Targeting the PI3K pathway in cancer: are we making headway? Nature Reviews Clinical Oncology, 15, 273-291. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.28

19) Schmitz AE, Udgata S, Johnson KA, Deming DA. (2025). The precision-guided use of PI3K pathway inhibitors for the treatment of solid malignancies. Biomedicines, 13(6), 1319. https://doi.org/10.3390/biomedicines13061319

제21장 AMPK와 에너지 감지

- 에너지가 부족할 때 세포가 성장에서 생존으로 전환하는 방식과 암에서의 이중적 의미

> **원고 버전:** v01
>
> **장코드:** CH021
>
> **편집 기준:** B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
>
> **근거 범위:** AMPK heterotrimer, AMP/ADP-ATP sensing, LKB1·CaMKK2, ACC1/2, TSC2·RAPTOR·mTORC1, ULK1·autophagy·mitophagy, mitochondrial homeostasis, NADPH/redox, LKB1-loss tumor biology, AMPK의 tumor-suppressive·stress-survival 이중성, metformin 및 direct AMPK modulator의 임상번역 한계, 식이·ketosis와 AMPK의 관계를 구분해 검토했다.
>
> **근거평가 원칙:** 혈중 glucose·insulin·ketone 변화, 정상조직 AMPK activation, 종양조직 p-AMPK/p-ACC, tumor response, PFS, OS는 서로 다른 endpoint다. 식이 또는 운동이 AMPK를 활성화할 수 있다는 생리학을 곧바로 종양 AMPK가 항암방향으로 작동한다는 증거로 바꾸지 않는다.

제20장에서 PI3K-AKT-mTOR는 성장인자와 영양이 충분할 때 세포의 anabolic program을 밀어주는 중심 회로로 설명했다. **AMPK(AMP-activated protein kinase)**는 그 반대편에서 세포가 실제로 감당할 수 있는 에너지가 있는지를 확인하는 metabolic checkpoint다.[1-4]

ATP가 부족하고 AMP 또는 ADP 신호가 커지면 AMPK는 ATP를 많이 소비하는 합성경로를 줄이고, ATP를 만들어내는 catabolic pathway를 늘린다. 그래서 mTORC1, fatty-acid synthesis, protein synthesis를 낮추고 glucose uptake, fatty-acid oxidation, autophagy, mitochondrial quality control을 높일 수 있다.[1,2,14]

그러나 암에서는 이 설명만으로 충분하지 않다. AMPK가 비정상적인 성장을 억제하는 **tumor-suppressive brake**가 될 수도 있지만, 이미 만들어진 종양이 hypoxia·glucose deprivation·matrix detachment·치료 스트레스를 견디도록 도와주는 **survival system**이 될 수도 있다.[4,9-13,16]

> **우측 핵심 | AMPK는 '항암 스위치'가 아니라 에너지 적응 시스템이다**
>
> 정상세포와 암 초기에는 과도한 anabolism을 억제하는 brake가 될 수 있다. 반면 이미 형성된 종양에서는 ATP·NADPH 유지, autophagy, mitochondrial quality control을 통해 스트레스 생존을 도울 수 있다. 따라서 p-AMPK가 증가했다는 한 가지 biomarker만으로 치료효과를 판단해서는 안 된다.[4,9,12,16]

1. AMPK가 보는 것은 음식 이름이 아니라 세포 안의 에너지 상태다

AMPK는 세포 안에서 ATP와 AMP/ADP의 상대적 상태를 감지한다. ATP 사용이 공급보다 빨라지면 adenine nucleotide balance가 변하고, AMPK의 gamma subunit이 이를 감지해 catalytic alpha subunit의 **Thr172 phosphorylation**이 유지되기 쉬운 상태를 만든다.[1,3,4]

이것은 매우 중요한 구분이다. '저탄수화물', '단식', '운동', 'metformin'이라는 이름 자체가 AMPK를 켜는 것이 아니다. 각각의 개입이 특정 조직에서 실제 energy charge, mitochondrial ATP production, calcium signalling 또는 glucose sensing을 얼마나 바꾸는지가 AMPK response를 결정한다.[1,4]

2. AMPK는 하나의 효소가 아니라 여러 조합의 heterotrimer다

AMPK는 catalytic **alpha**, scaffolding **beta**, nucleotide-sensing **gamma**의 세 subunit으로 이루어진다. 사람에서는 alpha1·alpha2, beta1·beta2, gamma1·gamma2·gamma3 isoform이 존재해 적어도 12개의 heterotrimer 조합이 가능하다.[3]

2024년 isoform review는 alpha1과 alpha2 complex가 baseline activity, energy stress 반응, 조직분포와 조절에서 차이를 보일 수 있음을 정리했다.[3] 암에서는 PRKAA1(alpha1) amplification과 PRKAA2(alpha2) mutation이 서로 다른 방향으로 관찰되는 경우가 있어 'AMPK 전체'를 한 덩어리로 해석하면 중요한 차이를 놓칠 수 있다.[3,4]

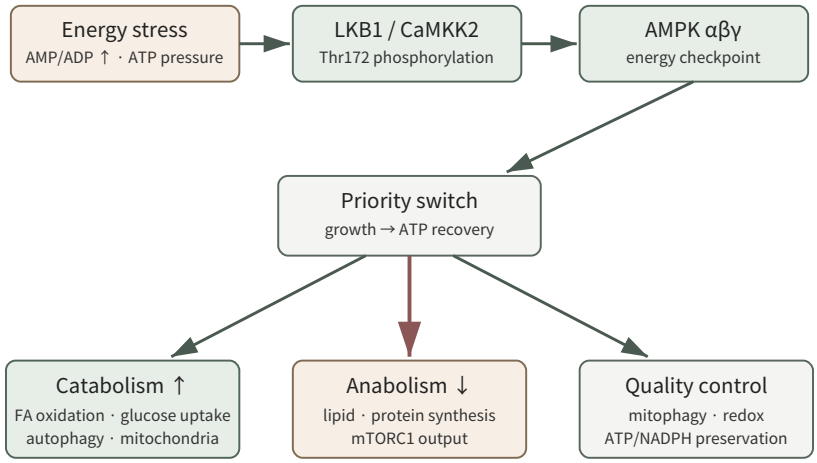


그림 21-1. AMP/ADP 증가, LKB1 또는 CaMKK2 입력은 AMPK Thr172 phosphorylation과 활성을 높일 수 있다. AMPK는 ATP 소비성 anabolism을 낮추고 ATP 생성성 catabolism 및 quality control을 높이는 방향으로 세포 상태를 재편한다. 본서 재구성.[1-4]

3. LKB1은 AMPK의 대표 upstream kinase이며 그 자체가 종양억제 유전자다

LKB1(STK11)은 AMPK family kinase를 활성화하는 대표 upstream kinase이며 Peutz-Jeghers syndrome과 여러 sporadic cancer에서 종양억제 기능이 알려져 있다.[5]

LKB1 loss가 중요한 이유는 단순히 AMPK phosphorylation 하나가 줄어들기 때문이 아니다. 세포가 energy stress를 growth control과 연결하는 능력이 약해지면서 mTORC1, HIF-1alpha, glucose·glutamine utilization과 같은 프로그램이 재편될 수 있다.[5,10,11]

특히 lung cancer의 일부에서는 STK11/LKB1 alteration이 종양의 대사·면역 환경과 함께 해석되는 중요한 분자배경이다. 하지만 LKB1의 모든 작용이 AMPK 하나를 통해서만 발생하는 것은 아니므로 'LKB1 loss = AMPK loss'로 완전히 등치시키는 것도 피해야 한다.[4,5]

4. CaMKK2는 AMP가 크게 오르지 않아도 calcium 신호로 AMPK를 활성화할 수 있다

AMPK activation은 energy charge만으로 결정되지 않는다. Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2(CaMKK2)는 intracellular calcium signal에 반응해 AMPK Thr172를 인산화할 수 있다.[1,4]

이 경로는 hormone signalling, neuronal signalling, 일부 cancer context에서 중요하다. 그래서 AMPK를 'AMP만 감지하는 센서'라고 부르면 불완전하다. 실제 세포에서는 energy stress, glucose sensing, calcium, lysosomal signalling, subcellular localization이 함께 AMPK activity를 결정한다.[1,4]

---

5. AMPK가 켜지면 세포는 성장보다 ATP 보존을 우선한다

AMPK의 기본 전략은 두 문장으로 요약할 수 있다. **ATP를 만드는 반응은 늘리고, ATP를 쓰는 반응은 줄인다.**[1,2]

단기적으로는 ACC, HMG-CoA reductase, glycogen synthase 같은 metabolic enzyme을 phosphorylation으로 조절하고, 장기적으로는 transcription factor와 coactivator를 통해 mitochondrial biogenesis, glucose transport, lipid metabolism을 재설계한다.[1,2]

이때 중요한 것은 '대사가 느려진다'가 아니라 **에너지 우선순위가 바뀐다**는 점이다. 증식에 필요한 protein·lipid·nucleotide synthesis보다 생존과 ATP 회복을 우선하게 된다.

---

6. ACC1·ACC2는 지방 합성과 산화를 연결하는 대표 AMPK 표적이다

AMPK는 acetyl-CoA carboxylase ACC1·ACC2를 인산화해 malonyl-CoA 생성과 de novo lipogenesis를 낮추는 방향으로 작동한다.[1,2,9]

malonyl-CoA가 감소하면 CPT1 inhibition이 완화돼 mitochondrial fatty-acid oxidation이 증가할 수 있다. 즉 같은 AMPK signal이 한쪽에서는 fatty-acid synthesis를 줄이고 다른 쪽에서는 fatty-acid oxidation을 촉진한다.[1,2]

이 연결은 제15장 지방산 대사와 직접 맞닿는다. 그러나 어떤 종양은 AMPK-mediated lipid suppression에 취약한 반면 다른 종양은 fatty-acid oxidation과 redox adaptation을 이용해 오히려 살아남을 수 있다.[9,12,19]

---

7. AMPK는 TSC2와 RAPTOR를 통해 mTORC1을 두 방향에서 누를 수 있다

energy stress에서 AMPK는 TSC2를 조절해 RHEB-mTORC1 activation을 억제하는 방향으로 작동할 수 있다.[6] 또한 RAPTOR를 직접 phosphorylation하여 mTORC1의 metabolic checkpoint를 형성한다.[7]

이 때문에 AMPK와 mTORC1은 흔히 catabolism과 anabolism의 'Yin-Yang'으로 설명된다.[14] 하지만 둘은 단순한 직선형 반대 스위치가 아니다. lysosome, amino acid sensing, growth factor input, feedback circuit이 함께 작동한다.

> **우측 연결 | 제20장과 제21장**
>
> insulin/IGF-PI3K-AKT는 mTORC1을 성장 방향으로 밀고, energy stress-AMPK는 mTORC1을 억제하는 방향으로 작동한다. 그러나 PIK3CA/PTEN alteration, amino-acid signal, LKB1 status에 따라 두 입력의 상대적 힘은 달라진다.[6,7,14]

---

8. ULK1은 AMPK와 mTORC1 사이에서 autophagy 시작점을 결정한다

영양이 풍부할 때 mTORC1은 ULK1 complex를 억제하고 autophagy initiation을 낮춘다. energy stress에서는 AMPK가 ULK1을 phosphorylation하고 mTORC1 activity도 낮아지면서 autophagy와 mitophagy가 촉진될 수 있다.[8,14]

autophagy는 손상된 organelle과 protein을 제거하고 그 구성성분을 재활용한다. 정상세포에서는 quality control과 생존에 중요하다. 암 초기에는 genome·organelle damage 축적을 줄이는 tumor-suppressive 역할도 가능하다.[8]

하지만 이미 만들어진 종양에서는 nutrient-poor microenvironment와 치료 스트레스 속에서 재료를 재활용하는 survival route가 될 수 있다. 그래서 'AMPK-ULK1-autophagy 증가 = 암 억제'라는 식의 단일 방향 해석은 위험하다.[4,16]

---

9. AMPK는 미토콘드리아의 숫자뿐 아니라 품질도 관리한다

AMPK는 mitochondrial biogenesis, fission, mitophagy, substrate use를 조절해 미토콘드리아 quality control에 관여한다.[2]

에너지가 부족할 때 손상된 mitochondria를 계속 유지하면 ATP 생산은 떨어지고 ROS leak는 증가할 수 있다. AMPK는 손상된 organelle을 제거하고 새로운 mitochondrial program을 조절함으로써 세포가 stress 이후에도 energy homeostasis를 회복하도록 돕는다.[2,8]

이 기능은 정상조직 보호에는 유리하지만 종양세포에도 동일한 생존 이점을 제공할 수 있다. 따라서 mitochondrial health 개선이라는 말만으로 항암효과를 결론 내릴 수 없다.

10. AMPK는 NADPH를 지켜 종양세포가 oxidative stress를 견디게 할 수 있다

Jeon 등은 2012년 Nature 연구에서 energy stress 동안 AMPK activation이 ACC1·ACC2를 억제해 fatty-acid synthesis에 쓰이는 NADPH 소비를 줄이고, fatty-acid oxidation을 통해 NADPH 유지에 기여할 수 있음을 보였다.[9]

AMPK가 없는 조건에서는 energy stress에서 NADPH balance가 더 쉽게 무너지고 oxidative stress에 취약해졌다. 반대로 AMPK가 작동하면 anchorage-independent growth와 solid-tumor survival에 필요한 redox adaptation이 강화될 수 있었다.[9]

이 결과는 제17장의 핵심과 정확히 연결된다. **항산화 능력을 높이는 변화가 항상 항암적인 것은 아니다.** 종양도 GSH, thioredoxin, NADPH, NRF2와 AMPK를 이용해 ROS threshold 아래에서 살아남는다.

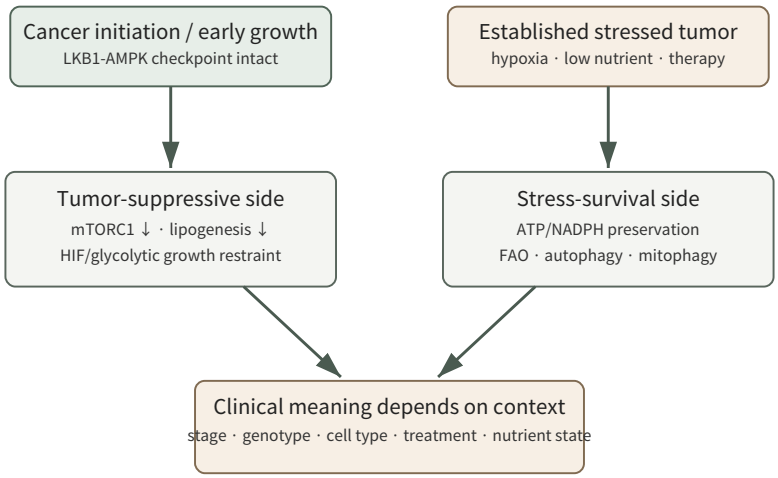


그림 21-2. 암 발생 전·초기에는 AMPK가 mTORC1, lipogenesis, Warburg-like growth program을 억제해 tumor suppressive하게 작동할 수 있다. 반면 이미 형성된 종양에서는 ATP·NADPH·autophagy·mitochondrial quality control을 통해 hypoxia·저영양·detachment를 견디게 할 수 있다. 본서 재구성.[4,9-13,16]

11. LKB1-AMPK가 유지되면 Warburg-like growth program을 억제할 수 있다

Faubert 등은 AMPK loss가 HIF-1alpha-dependent glycolytic program과 연결되고 tumor growth를 촉진할 수 있음을 동물·세포 모델에서 보였다.[10,11]

이는 AMPK의 tumor suppressor 측면을 보여주는 대표 근거다. 정상적인 energy checkpoint가 사라지면 세포는 energy limitation이 있어도 growth·biosynthesis를 계속 밀어붙일 수 있다.[5,10]

다만 이 결과는 'AMPK agonist를 투여하면 사람 암이 치료된다'는 임상 결론과는 다르다. tumor initiation을 막는 역할과 established tumor를 치료하는 역할은 반드시 구분해야 한다.[4,12]

---

12. 이미 형성된 종양에서는 같은 AMPK가 survival advantage가 될 수 있다

solid tumor 내부는 혈류와 산소·영양 공급이 균일하지 않다. glucose가 부족하고 hypoxia가 심한 영역, matrix에서 떨어져 이동하는 세포, 항암치료로 mitochondrial stress를 받는 세포는 모두 energy crisis를 경험한다.

이 상황에서 AMPK는 성장률을 낮추고 ATP 소비를 줄이며 fatty-acid oxidation, autophagy, NADPH maintenance를 동원해 세포를 살릴 수 있다.[9,12,13]

matrix detachment model에서도 AMPK-NRF2와 glutamine metabolism이 anchorage-independent survival에 기여하는 결과가 보고됐다.[13] 전이를 위해 이동하는 세포에는 '증식을 빠르게 하는 신호'보다 '죽지 않고 버티게 하는 신호'가 더 중요할 수 있다.

---

13. 그래서 AMPK는 암의 단계와 genotype을 함께 보아야 한다

표 21-1. AMPK의 상황별 기능을 구분하는 틀

상황	AMPK의 주된 효과	암에서 가능한 결과	해석
정상세포·암 발생 전	anabolism 억제, mTORC1 brake	비정상 성장 억제 가능	tumor-suppressive 측면
LKB1-intact 초기 종양	HIF/glycolysis·lipogenesis 제한	growth restraint 가능	genotype 의존
저영양·저산소 established tumor	ATP 절약, FAO·autophagy 증가	stress survival 가능	tumor-promoting 측면 가능
detachment·전이 과정	redox·substrate adaptation	anoikis resistance 가능	metastatic context 중요
치료 후 stress	mitochondrial quality control·repair	resistance 또는 recovery 가능	치료 종류·시점 의존

이 표의 핵심은 AMPK activity의 방향을 '좋다/나쁘다'로 나누지 않는 것이다. **언제, 어떤 세포에서, 어떤 substrate와 함께, 어느 정도 활성화됐는가**가 더 중요하다.[3,4,12,16]

14. AMPK isoform은 서로 같은 역할을 하지 않을 수 있다

alpha1과 alpha2는 catalytic subunit이지만 tissue distribution과 regulation이 동일하지 않다. 2024년 review는 alpha1이 baseline activity와 일부 small-molecule response에서 더 강하고, alpha2가 energy stress와 LKB1 input에 더 민감할 수 있음을 정리했다.[3]

human cancer genomics에서도 PRKAA1 amplification과 PRKAA2 mutation이 서로 다른 방향으로 나타나는 사례가 있다.[3,4]

따라서 앞으로의 precision metabolism 연구는 'p-AMPK 총량'만 측정하기보다 PRKAA1/PRKAA2 copy number, isoform expression, downstream p-ACC, p-RAPTOR, ULK1 state를 함께 보는 편이 더 합리적이다.

15. 종양세포 AMPK와 면역세포 AMPK는 같은 방향으로 움직일 필요가 없다

tumor microenvironment에는 cancer cell뿐 아니라 T cell, macrophage, dendritic cell, fibroblast, endothelial cell이 함께 존재한다. 이 세포들도 저산소·저포도당·고 lactate 환경에서 metabolic stress를 받는다.[15]

2024년 review는 AMPK가 immune-cell metabolic adaptation, memory T-cell biology, inflammatory signalling과 연결되지만 cell type에 따라 결과가 다를 수 있음을 정리했다.[15]

따라서 systemic intervention으로 AMPK를 조절할 때는 'tumor cell AMPK'와 'anti-tumor immune cell AMPK'가 서로 반대되는 임상효과를 만들 가능성까지 고려해야 한다. 이것은 단일 tumor-cell culture에서 볼 수 없는 층위다.

---

16. metformin은 'AMPK 약'으로만 설명하면 부정확하다

metformin은 mitochondrial complex I과 hepatic energy metabolism, glucose production, systemic insulin environment에 영향을 주며 여러 조건에서 AMPK를 활성화할 수 있다.[1,4,17]

하지만 metformin의 임상효과를 AMPK activation 하나로 환원할 수 없다. host insulin reduction, mitochondrial energetic stress, AMPK-dependent·independent mTOR effects가 함께 관여할 수 있다.[4,17]

즉 'metformin이 AMPK를 올린다 -> AMPK가 항암이다 -> metformin은 항암제다'라는 세 단계 추론은 성립하지 않는다. 각 단계는 별도 증거가 필요하다.

---

17. MA.32는 metabolic rationale가 임상효과를 보장하지 않음을 보여준다

MA.32는 diabetes가 없는 high-risk operable breast cancer 환자 **3,649명**을 metformin 850 mg twice daily 또는 placebo에 무작위 배정한 phase III trial이다.[17]

ER/PgR-positive primary analysis에서 invasive disease-free survival event rate는 metformin **2.78/100 patient-years**, placebo **2.74/100 patient-years**였고 HR은 **1.01(95% CI 0.84-1.21, p=.93)**였다.[17]

death rate도 **1.46 vs 1.32/100 patient-years**, HR **1.10(95% CI 0.86-1.41, p=.47)**로 유의한 이득이 없었다.[17] grade 3 nonhematologic toxicity는 **21.5% vs 17.5%**로 metformin 군에서 더 많았다.[17]

이 trial은 AMPK chapter에서 반드시 기억해야 할 임상 교훈이다. **좋은 대사기전과 preclinical signal이 있어도, 무작위 human cancer endpoint가 음성이면 그 결과를 존중해야 한다.**

표 21-2. AMPK 조절 전략의 근거 수준

전략	AMPK와의 관계	대표 근거	현재 해석
metformin	간접 energetic stress + host insulin effect	MA.32 n=3,649[17]	breast cancer adjuvant efficacy 음성
MT 63-78	direct AMPK activator	prostate cancer cell/xenograft[19]	preclinical
MK-8722	direct pan-AMPK activator	pancreatic cancer model[20]	preclinical
SBI-0206965	AMPK/ULK1 inhibitor tool compound	biochemical/cell studies[21]	selectivity·off-target 한계
diet/fasting/exercise	조직별 energy state를 간접 변화	metabolic physiology	tumor AMPK target engagement 미확립

18. direct AMPK activator는 흥미롭지만 아직 사람 암 치료효과를 입증하지 않았다

MT 63-78은 prostate cancer model에서 direct AMPK activation과 lipogenesis suppression을 통해 growth inhibition을 보였다.[19] MK-8722 역시 pancreatic cancer cell/xenograft 연구에서 proliferation·migration·invasion 억제 신호가 보고됐다.[20]

이러한 연구는 'AMPK activation 자체'의 생물학을 분리해 볼 수 있다는 장점이 있다. 그러나 cell line과 xenograft 결과는 patient PFS 또는 OS와 같은 임상 endpoint가 아니다.

또한 AMPK는 정상 심장·근육·간을 포함한 전신 energy homeostasis에 관여하므로 충분히 강한 systemic activation의 장기 안전성도 별도로 평가해야 한다.[2-4]

19. 반대로 AMPK inhibition도 쉬운 치료전략이 아니다

established tumor에서 AMPK가 stress survival을 돕는다면 AMPK inhibitor가 유리할 것이라는 논리가 생긴다.[4,9,12]

하지만 대표 연구 tool인 compound C/dorsomorphin은 selectivity 문제가 크고, SBI-0206965도 AMPK·ULK1 외 여러 kinase와 glucose/nucleoside uptake에 영향을 줄 수 있다는 후속 분석이 있다.[21]

따라서 'AMPK inhibitor로 암의 버팀목을 끊는다'는 전략도 아직은 precision pharmacology가 필요한 연구영역이다. isoform-selective, tumor-selective target engagement가 핵심 과제다.[3,4]

---

20. 식이와 AMPK를 연결할 때 가장 먼저 구분해야 할 것은 host와 tumor다

탄수화물 제한, 에너지 제한, fasting, 운동은 간·근육·지방 등 정상조직의 AMP/ATP, insulin, glycogen, fatty-acid flux를 바꿀 수 있다. ketogenic state에서는 insulin이 낮아지고 fatty-acid oxidation과 ketone production이 높아지는 host metabolic adaptation이 나타난다.[1,2]

그러나 **정상 근육에서 AMPK가 활성화되었다는 사실은 종양세포 AMPK가 같은 방향·같은 크기로 활성화되었다는 뜻이 아니다.** tumor perfusion, genotype, LKB1 status, nutrient transporter, mitochondrial capacity가 다르기 때문이다.[3,4]

식이 연구에서 tumor AMPK를 주장하려면 적어도 paired tumor biopsy 또는 ctDNA/functional imaging을 포함한 별도의 pharmacodynamic evidence가 필요하다.

---

21. whole-food plant-based 식이와 ketogenic diet 연구는 AMPK보다 먼저 실제 측정값을 보아야 한다

metastatic breast cancer의 whole-food plant-based randomized trial은 weight, cardiometabolic, hormonal biomarker가 식이중재로 변화할 수 있음을 보여줬다.[22] Keto-CARE는 stage IV breast cancer 여성에서 well-formulated ketogenic diet의 feasibility와 ketosis, insulin/HOMA-IR 등 metabolic outcome을 평가했다.[23]

이러한 결과는 host metabolic environment를 바꿀 수 있다는 근거다. 그러나 두 연구 모두 **tumor p-AMPK activation을 무작위로 입증하고 그것이 PFS/OS를 개선했다고 보여준 trial은 아니다.**[22,23]

따라서 식물성케톤식의 AMPK 설명은 '가능한 생리적 mediator' 수준에서 다뤄야 하며, 항암효과의 직접 marker로 사용하려면 별도의 임상검증이 필요하다.

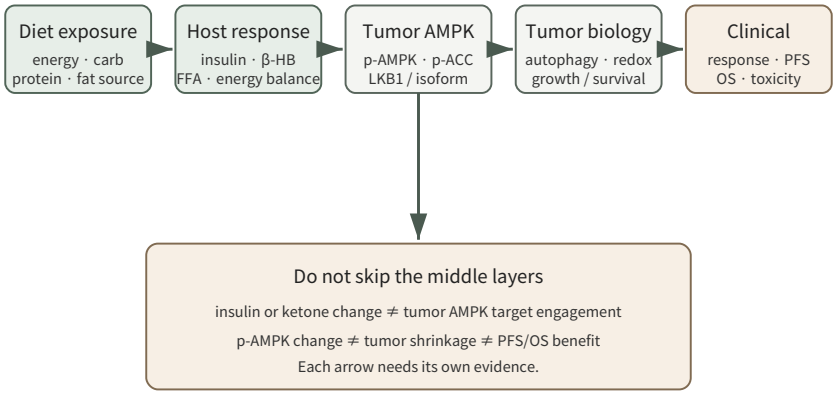


그림 21-3. 식이구성 변화가 host insulin·ketone·energy balance를 바꾸고, 그 다음에 tumor AMPK target engagement가 실제로 변하는지 확인해야 한다. 마지막 단계인 response·PFS·OS는 다시 별도의 임상 endpoint다. 이 층위를 생략하면 metabolic biomarker를 치료효과로 과대해석하게 된다. 본서 재구성.

22. 식물성케톤식 연구에서는 'AMPK를 최대한 올리는 것'이 목표가 아니다

암환자의 식이 목표는 biochemical pathway 하나를 최대치로 만드는 것이 아니다. 치료를 견딜 수 있는 체중·근육량·단백질·미량영양소를 유지하면서, hyperinsulinemia와 과도한 energy surplus를 줄이고, 실제 종양 endpoint가 개선되는지를 확인하는 것이 우선이다.[24]

심한 calorie restriction이나 protein 부족으로 체중과 lean mass가 떨어지면 host metabolism의 'energy stress'는 커질 수 있지만 임상적으로 유리하다고 볼 수 없다. malnutrition과 cachexia risk가 있는 환자에게 의도적으로 더 큰 energy deficit을 만드는 것은 특히 주의해야 한다.[24]

> **우측 안전 | AMPK activation은 치료목표 자체가 아니다**
>
> 혈당·insulin·ketone·AMPK biomarker가 원하는 방향으로 움직여도 체중, muscle mass, performance status, 치료독성, PFS/OS가 악화된다면 좋은 치료가 아니다. 암 영양은 biomarker와 임상결과를 동시에 보아야 한다.[17,24]

23. 임상시험에서는 AMPK를 어떤 수준에서 측정할 것인가

AMPK 중심 metabolic intervention trial이라면 다음 층을 분리해 측정하는 것이 바람직하다.

표 21-3. 식물성케톤식-AMPK 임상연구 권장 측정 패널

층위	권장 측정	이유
식이 노출	carbohydrate, total energy, protein, fat source, fiber, adherence	'식단 이름' 대신 실제 exposure 확인
host 대사	fasting glucose, insulin, C-peptide, HOMA-IR, beta-HB, TG/FFA	systemic metabolic response 확인
체성분·기능	body weight, DXA/lean mass, grip strength, performance status	energy restriction의 안전성 평가
tumor genotype	STK11/LKB1, PRKAA1/2, PIK3CA, PTEN, KRAS 등	AMPK dependency context 분류
tumor PD	p-AMPK Thr172, p-ACC, p-RAPTOR/p-S6, autophagy markers	실제 target engagement 확인
임상결과	RECIST, ctDNA kinetics, toxicity, PFS, OS	치료효과의 최종 판단

paired biopsy가 어려운 경우에는 ctDNA, imaging, circulating metabolic biomarker를 조합할 수 있지만, surrogate endpoint의 한계를 명확히 밝혀야 한다.

24. 제20장과 함께 보면 성장신호와 에너지센서가 하나의 회로가 된다

PI3K-AKT-mTOR는 '성장하라'는 신호를 전달하고 AMPK는 '그 성장을 감당할 에너지가 있는가'를 묻는다. 정상세포에서는 두 회로가 서로 균형을 이루며 tissue homeostasis를 유지한다.[1,14]

암에서는 PIK3CA mutation, PTEN loss, STK11 loss, KRAS activation, hypoxia, nutrient limitation이 이 균형을 비틀어 놓는다. 어떤 종양은 growth signal이 너무 강하고, 어떤 종양은 stress-adaptation system에 지나치게 의존한다.

그래서 metabolic therapy는 단일 pathway를 '켜거나 끄는' 접근보다 **tumor genotype, host metabolic state, nutrient environment, standard therapy**를 함께 묶어야 한다.

---

25. 결론 - AMPK는 암세포의 브레이크이면서 생존장치일 수 있다

AMPK는 세포가 ATP 부족을 감지하고 anabolic growth를 줄이며 catabolic recovery를 시작하게 하는 핵심 energy sensor다. mTORC1, ACC, ULK1, mitochondria, NADPH와 연결되어 glucose·fatty acid·autophagy·redox metabolism을 하나의 adaptive network로 통합한다.[1,2,14]

암 발생 초기에는 LKB1-AMPK checkpoint가 Warburg-like growth와 biosynthesis를 억제해 tumor suppressive하게 작동할 수 있다.[5,10,11] 그러나 이미 형성된 종양에서는 AMPK가 저산소·저영양·detachment·치료 스트레스에서 ATP와 NADPH를 보존하고 autophagy를 활용해 생존을 도울 수 있다.[9,12,13]

따라서 본서에서 AMPK를 '항암 스위치'라고 부르지 않는다. **식물성케톤식의 의미도 AMPK를 많이 활성화하는 데 있는 것이 아니라, 안전하게 host metabolic environment를 개선하면서 실제 tumor endpoint가 좋아지는지를 검증하는 데 있다.**

다음 제22장에서는 AMPK가 NF-kB, cytokine, macrophage·T-cell metabolism과 만나는 지점까지 확장해 **염증·면역과 암대사의 연결**을 다룬다.

참고문헌

1. Garcia D, Shaw RJ. (2017). AMPK: Mechanisms of Cellular Energy Sensing and Restoration of Metabolic Balance. Molecular Cell, 66(6), 789-800. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.05.032
2. Herzig S, Shaw RJ. (2018). AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 19(2), 121-135. https://doi.org/10.1038/nrm.2017.95
3. Smiles WJ, Ovens AJ, Oakhill JS, Kofler B. (2024). The metabolic sensor AMPK: Twelve enzymes in one. Molecular Metabolism, 90, 102042. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2024.102042

4. Russell FM, Hardie DG. (2020). AMP-Activated Protein Kinase: Do We Need Activators or Inhibitors to Treat or Prevent Cancer? International Journal of Molecular Sciences, 22(1), 186. https://doi.org/10.3390/ijms22010186
5. Shackelford DB, Shaw RJ. (2009). The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression. Nature Reviews Cancer, 9(8), 563-575. https://doi.org/10.1038/nrc2676
6. Inoki K, Zhu T, Guan KL. (2003). TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. Cell, 115(5), 577-590. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00929-2
7. Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF, et al. (2008). AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. Molecular Cell, 30(2), 214-226. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.03.003
8. Egan DF, Shackelford DB, Mihaylova MM, et al. (2011). Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy. Science, 331(6016), 456-461. https://doi.org/10.1126/science.1196371
9. Jeon SM, Chandel NS, Hay N. (2012). AMPK regulates NADPH homeostasis to promote tumour cell survival during energy stress. Nature, 485(7400), 661-665. https://doi.org/10.1038/nature11066
10. Faubert B, Boily G, Izreig S, et al. (2013). AMPK is a negative regulator of the Warburg effect and suppresses tumor growth in vivo. Cell Metabolism, 17(1), 113-124. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.001
11. Faubert B, Vincent EE, Griss T, et al. (2014). Loss of the tumor suppressor LKB1 promotes metabolic reprogramming of cancer cells via HIF-1alpha. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 111(7), 2554-2559. https://doi.org/10.1073/pnas.1312570111
12. Faubert B, Vincent EE, Poffenberger MC, Jones RG. (2015). The AMP-activated protein kinase (AMPK) and cancer: many faces of a metabolic regulator. Cancer Letters, 356(2 Pt A), 165-170. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.01.018
13. Endo H, Owada S, Inagaki Y, Shida Y, Tatemichi M. (2020). Metabolic reprogramming sustains cancer cell survival following extracellular matrix detachment. Redox Biology, 36, 101643. https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101643
14. Gonzalez A, Hall MN, Lin SC, Hardie DG. (2020). AMPK and TOR: The Yin and Yang of Cellular Nutrient Sensing and Growth Control. Cell Metabolism, 31(3), 472-492. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.01.015

15. Wang N, Wang B, Maswikiti EP, et al. (2024). AMPK-a key factor in crosstalk between tumor cell energy metabolism and immune microenvironment? Cell Death Discovery, 10, 237. https://doi.org/10.1038/s41420-024-02011-5

16. Zadra G, Batista JL, Loda M. (2015). Dissecting the Dual Role of AMPK in Cancer: From Experimental to Human Studies. Molecular Cancer Research, 13(7), 1059-1072. PMID: 25956158.

17. Goodwin PJ, Chen BE, Gelmon KA, et al. (2022). Effect of Metformin vs Placebo on Invasive Disease-Free Survival in Patients With Breast Cancer: The MA.32 Randomized Clinical Trial. JAMA, 327(20), 1963-1973. https://doi.org/10.1001/jama.2022.6147

18. Hopkins BD, Pauli C, Du X, et al. (2018). Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors. Nature, 560(7719), 499-503. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0343-4

19. Zadra G, Photopoulos C, Tyekucheva S, et al. (2014). A novel direct activator of AMPK inhibits prostate cancer growth by blocking lipogenesis. EMBO Molecular Medicine, 6(4), 519-538. PMID: 24497570.

20. Wang C, Huang B, Sun L, Wang X, Zhou B, Tang H, Geng W. (2021). MK8722, an AMPK activator, inhibiting carcinoma proliferation, invasion and migration in human pancreatic cancer cells. Biomedicine & Pharmacotherapy, 144, 112325. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112325

21. Dite TA, Langendorf CG, Hoque A, Galic S, Rebello RJ, Ovens AJ, Lindqvist LM, Ngoei KRW, Ling NXY, Furic L, Kemp BE, Scott JW, Oakhill JS. (2018). AMP-activated protein kinase selectively inhibited by the type II inhibitor SBI-0206965. Journal of Biological Chemistry, 293(23), 8874-8885. https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.003547

22. Campbell TM, Campbell EK, Culakova E, et al. (2024). A whole-food, plant-based randomized controlled trial in metastatic breast cancer: weight, cardiometabolic, and hormonal outcomes. Breast Cancer Research and Treatment, 205(2), 257-266. https://doi.org/10.1007/s10549-024-07266-1

23. Buga A, Harper DG, Sapper TN, et al. (2024). Feasibility and metabolic outcomes of a well-formulated ketogenic diet as an adjuvant therapeutic intervention for women with stage IV metastatic breast cancer: the Keto-CARE trial. PLOS ONE, 19(1), e0296523. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296523

24. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition, 40(5), 2898-2913. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005

제22장 염증·면역과 암대사의 연결

- 종양과 면역세포가 영양소·산소·대사산물을 두고 경쟁하고 협상하는 미세환경

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH022
> **편집 기준:** B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
> **근거 범위:** NF-kB·IL-1beta·IL-6/STAT3, T-cell·NK-cell·macrophage·MDSC·Treg metabolism, glucose·lactate·oxygen 경쟁, arginine·tryptophan·glutamine, CD39-CD73-adenosine-A2A, obesity-related metaflammation, fasting-mimicking diet와 ketogenic diet의 면역대사 근거를 검토했다.
> **근거평가 원칙:** CRP·cytokine 농도, 면역세포 phenotype, 종양 내 metabolic pharmacodynamics, 객관적 반응률(ORR), PFS, DFS, OS를 서로 다른 endpoint로 구분한다. 염증표지자가 낮아졌다는 사실만으로 항암효과가 입증되었다고 해석하지 않는다.

제11장부터 제21장까지 우리는 암세포가 glucose, glutamine, fatty acid, mitochondria, ROS, insulin-IGF-1, PI3K-AKT-mTOR, AMPK를 어떻게 이용하는지 살펴보았다. 그러나 종양은 암세포만으로 이루어진 덩어리가 아니다. 그 안에는 CD8 T cell, CD4 T cell, regulatory T cell(Treg), NK cell, macrophage, dendritic cell, myeloid-derived suppressor cell(MDSC), fibroblast, endothelial cell이 함께 살아간다.[1,3,4]

이 세포들은 같은 산소와 영양소를 쓰고, 서로 cytokine과 metabolite를 주고받는다. 따라서 **암대사는 동시에 면역대사(immunometabolism)**다. 암세포가 만들어낸 lactate가 면역세포의 기능을 바꾸고, macrophage가 arginine을 소모하며, hypoxia가 adenosine 축을 강화하고, obesity가 전신 염증과 면역 상태를 재편할 수 있다.[3,4]

> **우측 핵심 | 면역은 대사와 분리되지 않는다**
> 면역세포가 활성화되어 증식하고 cytokine을 만들고 세포독성을 발휘하려면 ATP뿐 아니라 탄소·질소·환원력과 막지질이 필요하다. 따라서 TME의 glucose, oxygen, amino acid, lactate, adenosine 농도는 면역반응의 강도를 직접 제한할 수 있다.[3,4]

1. 염증은 암을 막기도 하고 돕기도 한다

염증은 원래 감염과 조직손상에 대응하는 방어반응이다. 급성 염증은 손상된 세포를 제거하고 면역세포를 동원하며 조직 회복을 시작한다. 하지만 자극이 오래 지속되면 chronic inflammation은 DNA damage, ROS, cytokine signalling, angiogenesis, tissue remodeling을 통해 종양 형성과 진행에 유리한 환경을 만들 수 있다.[1,2]

Grivennikov 등은 염증이 tumor initiation뿐 아니라 promotion, malignant conversion, invasion, metastasis, 면역감시와 치료반응까지 관여한다고 정리했다.[1] 따라서 "염증은 나쁘다"보다 정확한 질문은 **어떤 염증세포가, 어떤 cytokine을, 어느 시점에, 어느 조직에서 만들고 있는가**이다.

---

2. NF-kB는 염증과 생존 신호가 만나는 대표적인 허브다

NF-kB는 TNF, IL-1, TLR 신호, ROS 등 다양한 자극에 반응하는 전사조절계다. 종양세포와 주변 면역·기질세포에서 NF-kB가 만성적으로 활성화되면 anti-apoptotic gene, cytokine, chemokine, angiogenic factor가 증가할 수 있다.[2]

하지만 NF-kB는 정상 면역방어에도 필요하다. 전신적으로 무차별 억제하면 감염방어와 조직회복도 손상될 수 있다. 암에서 염증을 표적으로 할 때 **종양촉진성 염증을 줄이면서 유효한 항종양 면역은 보존해야 한다**는 어려움이 생긴다.

---

3. IL-6-STAT3와 IL-1beta는 염증을 종양 성장 프로그램으로 번역한다

IL-6는 JAK-STAT3를 통해 proliferation, survival, acute-phase response와 면역세포 상태에 영향을 준다. IL-1beta는 inflammasome과 연결되어 국소 염증을 증폭할 수 있다.[1] 이들은 CRP 같은 전신 염증표지자와도 연결되지만, 혈중 marker가 높다는 사실과 특정 cytokine이 종양을 직접 지배한다는 것은 같은 명제가 아니다.

뒤에서 보겠지만 IL-1beta를 차단한 CANTOS에서는 폐암 발생 감소 신호가 관찰됐으나, 실제 NSCLC 환자를 대상으로 한 CANOPY-A와 CANOPY-1에서는 명확한 DFS/PFS/OS 개선이 확인되지 않았다.[17-19] 이는 biomarker와 기전, 임상효과를 분리해야 하는 이유를 잘 보여준다.

---

4. 활성화된 effector T cell은 많은 에너지를 쓰는 '증식 중인 세포'다

항원을 인식한 T cell은 빠르게 증식하고 IFN-gamma, granzyme, perforin을 만들기 위해 대사를 바꾼다. 초기 effector phase에서는 glucose uptake와 glycolysis가 증가하며, mitochondria도 biosynthesis와 signalling에 중요한 역할을 한다.[3,4]

따라서 종양이 nutrient-poor, hypoxic, acidic environment를 만들면 면역세포는 단순히 "배고픈" 상태가 아니라 transcription, epigenetics, membrane potential, calcium signalling까지 달라질 수 있다.[4]

표 22-1. 종양미세환경의 주요 면역세포와 대사 특징

세포	흔히 필요한 대사 프로그램	TME에서 받을 수 있는 압력	해석상의 주의
Effector CD8 T / NK	glycolysis + mitochondrial support	low glucose, lactate, acidity, hypoxia	활성화 단계와 exhaustion 단계가 다름
Memory T	mitochondrial respiration, FAO 관련 프로그램	chronic antigen, nutrient stress	단순히 FAO가 높다고 기능이 좋은 것은 아님
Treg	유연한 oxidative/lipid/lactate 이용	lactate-rich TME에서 상대적 적응 가능	종양 내 Treg와 말초 Treg는 동일하지 않음
TAM/MDSC	매우 이질적; glycolysis·lipid·arginase 등	hypoxia, lactate, cytokine	M1/M2 이분법만으로는 부족
Dendritic cell	antigen processing·migration에 대사 전환 필요	lipid accumulation, hypoxia, lactate	항원제시 기능을 직접 측정해야 함

5. glucose 경쟁은 T-cell 기능을 약화시킬 수 있지만, '암세포가 모든 당을 빼앗는다'는 표현은 과도하다

Chang 등은 종양세포와 T cell 사이의 glucose competition이 T-cell effector function을 제한할 수 있음을 보여주었다.[6] Ho 등은 T cell 내부의 phosphoenolpyruvate(PEP)가 Ca2+-NFAT signalling을 유지하는 metabolic checkpoint로 작동하며, glucose-poor environment가 이 회로를 약화시킬 수 있음을 제시했다.[7]

이 결과는 중요한 기전이다. 그러나 모든 종양에서 암세포가 가장 많은 glucose를 먹는다는 뜻은 아니다. Reinfeld 등의 동물모델에서는 intratumoral glucose uptake가 **myeloid cell에서 가장 높고, 그 다음 T cell, cancer cell 순**으로 관찰된 조건도 있었다.[5] 반대로 glutamine uptake는 암세포가 높았다.[5]

> **우측 주의 | '영양소 경쟁'은 세포 종류와 종양에 따라 다르다**
> TME의 nutrient partitioning은 혈류, transporter 발현, mTORC1 상태, 세포 밀도, 산소화, 종양 유전형에 따라 달라진다. “암세포가 포도당을 독점한다”는 한 문장으로 실제 공간대사를 설명할 수 없다.[5]

6. hypoxia는 암세포와 면역세포를 동시에 재편한다

종양의 혈관은 불규칙하고 산소 공급이 균일하지 않다. hypoxia는 HIF family를 통해 glycolysis, angiogenesis, pH regulation, adenosine production을 바꾸며 면역세포의 이동과 기능에도 영향을 준다.[3,4]

따라서 종양의 central core와 invasive margin은 대사조건이 다를 수 있다. 한 biopsy의 평균값만으로 전체 TME를 설명하기 어렵고, spatial transcriptomics·imaging mass spectrometry·multiplex imaging 같은 공간분석이 중요해진다.

7. lactate는 폐기물이 아니라 면역을 재편하는 대사신호다

Warburg-like glycolysis가 강한 암세포는 lactate와 H+를 많이 배출한다. Brand 등은 melanoma model에서 LDHA-associated lactic acid production이 T cell과 NK cell의 NFAT와 IFN-gamma response를 약화시키고 면역감시를 둔화시킬 수 있음을 보여주었다.[8]

즉 lactate는 “해당과정의 끝물”이 아니라 TME의 pH와 면역신호를 바꾸는 active metabolite다. 같은 lactate 농도라도 pH, transporter(MCT), 세포의 oxidative capacity에 따라 효과는 달라질 수 있다.

8. 같은 lactate가 macrophage와 Treg에는 다른 방향으로 작용할 수 있다

Colegio 등은 tumor-derived lactic acid가 TAM의 기능적 polarization을 유도할 수 있음을 보고했다.[9] Watson 등은 tumor-infiltrating Treg가 lactate-rich environment에서 대사적 이점을 얻을 수 있음을 보여주었다.[10]

이 조합은 매우 중요하다. 하나의 metabolite가 effector T/NK에는 억제적이면서 suppressive immune cell에는 상대적으로 유리하게 작용할 수 있다. 그래서 “lactate를 줄이면 면역이 좋아진다”는 가설도 실제 환자에서는 종양종류, 치료, 정상조직 독성을 포함해 검증해야 한다.

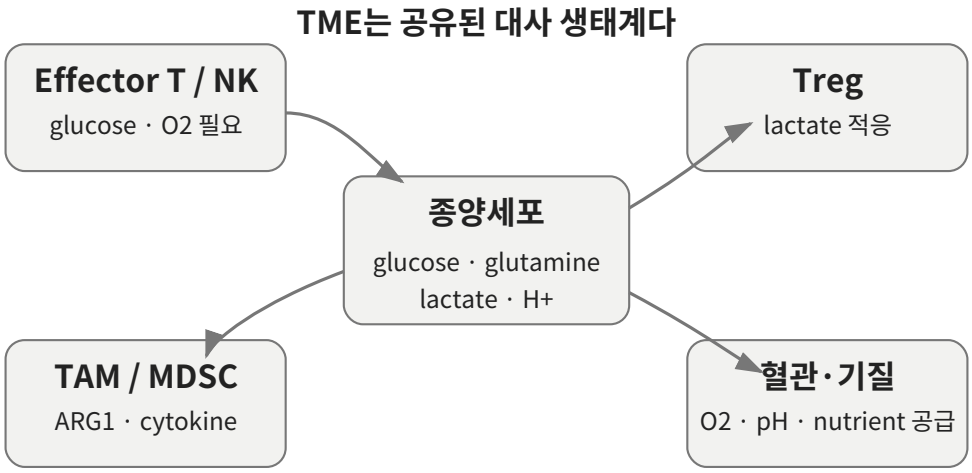


그림 22-1. 종양, effector T/NK, TAM/MDSC, Treg가 glucose·oxygen·amino acid를 공유한다. 종양과 myeloid cell에서 생성되는 lactate·kynurenine·adenosine은 면역기능을 억제하거나 suppressive cell의 적응을 도울 수 있다. 실제 분배는 종양별·공간별로 다르다. 본서 재구성.[3-5,8-10]

9. macrophage를 M1과 M2 두 칸으로 나누는 것은 임상 TME를 충분히 설명하지 못한다

전통적으로 M1-like macrophage는 inflammatory/antitumor, M2-like macrophage는 repair/immunosuppressive/protumor로 설명되었다. 교육에는 유용하지만 실제 TAM은 연속적인 transcriptional state와 tissue-specific program을 보인다.[3,4]

TAM은 cytokine뿐 아니라 lactate, fatty acid, cholesterol, hypoxia, iron, amino acid availability에 반응한다. 따라서 macrophage 표적치료는 단순히 “M2를 M1으로 바꾼다”가 아니라 **어떤 myeloid state가 어떤 대사기능으로 면역을 억제하는지**를 확인해야 한다.

10. MDSC와 TAM은 arginine을 고갈시켜 T-cell 반응을 제한할 수 있다

일부 myeloid cell은 ARG1(arginase 1)을 높여 L-arginine을 ornithine과 urea 방향으로 소모한다. T cell은 activation과 proliferation에 arginine이 필요하므로 국소 arginine depletion은 TCR signalling과 세포증식을 약화시킬 수 있다.[3,11]

Geiger 등은 T-cell 내부 L-arginine 농도가 대사프로그램과 생존, antitumor activity를 바꿀 수 있음을 보여주었다.[11] 하지만 이것은 “암 환자에게 arginine을 많이 먹이면 항암면역이 강화된다”는 임상결론이 아니다. 전신 섭취량과 tumor interstitial concentration, myeloid ARG1 activity는 서로 다른 수준의 변수다.

11. tryptophan-kynurenine-AHR 축은 대사와 면역억제를 연결한다

IDO1, IDO2, TDO는 tryptophan을 kynurenine pathway로 보낸다. tryptophan depletion과 kynurenine accumulation은 T cell, dendritic cell, Treg, AHR signalling에 영향을 줄 수 있다.[12]

이 축은 매우 매력적인 면역대사 표적이었고, 초기 임상에서 IDO1 inhibitor와 PD-1 blockade 조합이 기대를 모았다. 그러나 기전적 매력은 임상성공을 보장하지 않았다.

12. ECHO-301은 '좋은 기전'과 '좋은 임상결과'가 다를 수 있음을 보여준다

ECHO-301/KEYNOTE-252는 unresectable/metastatic melanoma **706명**을 epacadostat+pembrolizumab 또는 placebo+pembrolizumab에 무작위 배정한 phase III trial이다.[13]

median PFS는 **4.7개월 vs 4.9개월**, HR **1.00(95% CI 0.83-1.21)**이었다. OS도 개선되지 않았다(HR **1.13, 95% CI 0.86-1.49**).[13] 즉 IDO1-kynurenine biology가 중요하다는 사실과 이 용량·약물·조합이 임상적으로 유효하다는 것은 별개의 문제였다.

> **우측 임상 | ECHO-301의 교훈**
> 대사표적은 target engagement, 충분한 종양 내 농도, 적절한 환자선별, bypass pathway, 병용치료의 상호작용을 모두 통과해야 한다. pathway가 존재한다는 사실만으로 치료효과를 예측할 수 없다.[13]

13. glutamine도 암세포와 면역세포가 함께 사용하는 공유자원이다

glutamine은 암세포의 TCA anaplerosis, nucleotide synthesis, redox balance에 중요하지만 activated lymphocyte와 myeloid cell에도 필요하다.[3,4] 따라서 glutamine metabolism을 전신적으로 제한하면 tumor와 immune compartment가 서로 다른 방향으로 반응할 수 있다.

제14장에서 보았듯 glutaminase inhibitor의 효과는 tumor genotype과 metabolic plasticity에 달려 있다. 면역항암제와 병용할 때는 tumor cell effect뿐 아니라 CD8 T-cell, Treg, macrophage, dendritic cell의 변화까지 동시에 측정해야 한다.

14. extracellular ATP는 CD39-CD73를 거쳐 adenosine이라는 면역억제 신호가 될 수 있다

세포손상과 hypoxia가 있는 TME에서는 extracellular nucleotide metabolism이 중요해진다. CD39가 ATP/ADP를 AMP로, CD73가 AMP를 adenosine으로 전환한다. adenosine은 A2A receptor를 통해 T-cell/NK-cell activation을 낮추고 suppressive myeloid/Treg function을 강화할 수 있다.[14]

즉 같은 공간에서 ATP는 danger signal이 될 수 있고, 그 분해산물 adenosine은 면역억제 방향으로 작동할 수 있다. CD39, CD73, A2A/A2B receptor가 면역항암 병용표적으로 개발된 이유다.

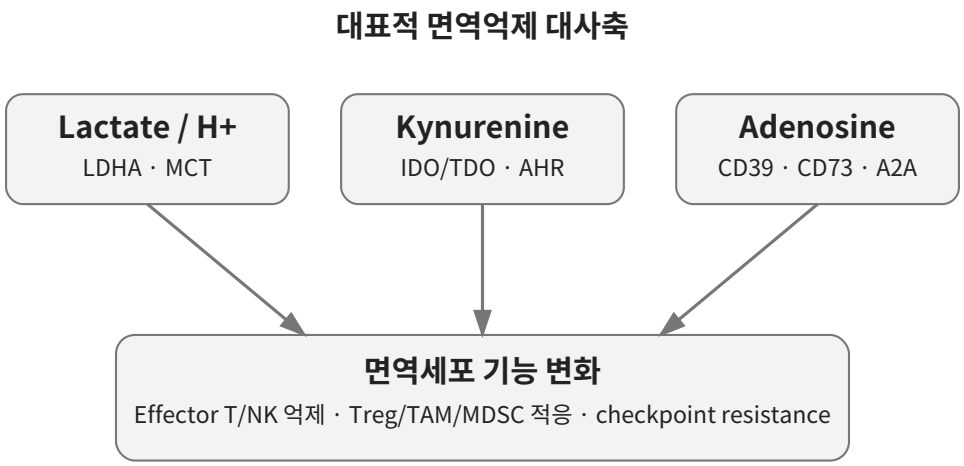


그림 22-2. lactate/산성화, tryptophan-kynurenine, ATP-CD39-CD73-adenosine은 서로 다른 출발점에서 T-cell/NK-cell 기능, Treg와 myeloid state에 영향을 준다. 각 축은 전임상 근거가 강하지만 임상성공의 정도는 서로 다르다. 본서 재구성.[8-16]

15. A2A receptor blockade는 초기 임상에서 신호를 보였지만 아직 확정적 치료효과로 볼 수 없다

Fong 등의 phase I/1b 연구에서 치료저항성 RCC **68명**이 ciforadenant(A2A antagonist) 단독 33명 또는 ciforadenant+atezolizumab 35명으로 치료받았다.[15]

RECIST partial response는 **3%(1/33)**와 **11%(4/35)**, 6개월 disease control은 **17% vs 39%**, median PFS는 **4.1 vs 5.8개월**이었다.[15] 그러나 무작위 대조 비교가 아닌 초기상 연구이므로 조합의 우월성을 확정할 수 없다.

16. COAST는 CD73 억제의 임상 가능성을 보여준 phase II 신호다

COAST trial은 definitive concurrent chemoradiotherapy 후 진행이 없는 unresectable stage III NSCLC **189명**을 durvalumab, durvalumab+oleclumab(anti-CD73), durvalumab+monalizumab으로 무작위 배정했다.[16]

confirmed ORR은 durvalumab **17.9%**, oleclumab combination **30.0%**, monalizumab combination **35.5%**였다. PFS HR은 oleclumab combination **0.44(95% CI 0.26-0.75)**였다.[16]

이 결과는 adenosine pathway targeting의 임상적 가능성을 지지하지만 phase II signal이다. 표준치료로 일반화하려면 확증 phase III와 biomarker validation이 필요하다.

표 22-2. 대표 면역대사 표적의 임상 번역

축 / 연구	단계·대상	핵심 결과	해석
IDO1 / ECHO-301[13]	phase III melanoma, n=706	PFS 4.7 vs 4.9 mo, HR 1.00; OS benefit 없음	강한 기전이 임상효과로 번역되지 않은 사례
A2A / ciforadenant[15]	phase I/1b refractory RCC, n=68	PR 3% mono, 11% combo; PFS 4.1 vs 5.8 mo	초기 signal, 비확증
CD73 / COAST[16]	phase II stage III NSCLC, n=189	ORR 30.0% combo vs 17.9% durvalumab; PFS HR 0.44	phase III 검증 필요

17. CRP와 IL-6는 위험을 알려줄 수 있지만, marker를 낮추는 것 자체가 치료목표는 아니다

CRP, IL-6, neutrophil-lymphocyte ratio 같은 지표는 여러 암에서 예후와 연관될 수 있다. 그러나 이들은 tumor burden, infection, obesity, smoking, tissue injury, treatment toxicity의 영향을 받는다.[1]

따라서 biomarker는 **원인, 결과, 동반현상** 중 무엇인지 구분해야 한다. 특히 anti-inflammatory drug이 CRP를 낮췄더라도 recurrence나 survival을 개선했는지는 별도 endpoint로 확인해야 한다.

18. CANTOS는 IL-1beta 차단과 폐암 감소의 흥미로운 신호를 만들었다

CANTOS는 암환자를 대상으로 설계된 trial이 아니라 atherosclerosis와 elevated hsCRP가 있는 **10,061명**의 cardiovascular trial이었다.[17] exploratory analysis에서 canakinumab 용량이 높을수록 incident lung cancer와 lung cancer mortality가 낮아지는 신호가 관찰되었다.[17]

예를 들어 300 mg 군에서 incident lung cancer HR이 약 **0.33**, lung cancer mortality HR이 약 **0.23**으로 보고되었다.[17] 하지만 이것은 사후적·탐색적 oncology finding이며, fatal infection/sepsis 증가 같은 안전성 문제도 있었다. 따라서 암치료 효능을 입증한 시험으로 볼 수 없다.

19. CANOPY-A와 CANOPY-1은 실제 폐암 환자에서 IL-1beta 차단의 한계를 보여주었다

CANOPY-A는 수술과 platinum-based adjuvant chemotherapy를 마친 stage II-III NSCLC **1,382명**을 canakinumab 또는 placebo에 무작위 배정했다.[18] median DFS는 **35.0 vs 29.7개월**, HR **0.94(95% CI 0.78-1.14)**로 primary endpoint를 충족하지 못했다.[18]

CANOPY-1은 advanced/metastatic NSCLC **643명**에서 pembrolizumab+chemotherapy에 canakinumab 또는 placebo를 추가했다.[19] median PFS는 **6.8 vs 6.8개월**(HR 0.85, p=.102), OS는 **20.8 vs 20.2개월**(HR 0.87, p=.123)로 유의한 개선이 없었다.[19]

흥미롭게도 CANOPY-A에서 CRP와 IL-6는 canakinumab에 의해 낮아졌지만 그 변화가 임상 outcome 차이로 이어지지 않았다.[18] 이것이 **biochemical target engagement != clinical efficacy**라는 원칙의 대표 예다.

표 22-3. 염증표적 임상근거: 신호와 확증을 구분해야 한다

연구	대상	주요 결과	결론
CANTOS[17]	심혈관질환, n=10,061	exploratory lung cancer incidence/mortality 감소 신호	가설 생성; oncology efficacy trial 아님
CANOPY-A[18]	resected stage II-III NSCLC, n=1,382	DFS 35.0 vs 29.7 mo; HR 0.94, NS	adjuvant DFS benefit 없음
CANOPY-1[19]	advanced NSCLC, n=643	PFS 6.8 vs 6.8; OS 20.8 vs 20.2 mo, NS	pembrolizumab+CT 병용 benefit 없음

20. obesity는 chronic low-grade inflammation과 면역기능을 함께 바꿀 수 있다

adipose tissue가 커지면 macrophage recruitment, cytokine production, insulin resistance, leptin/adipokine signalling이 변하며 chronic low-grade inflammation이 형성될 수 있다.[20] 이것은 breast, colorectal, endometrial 등 여러 암과 연관된 host environment의 한 요소다.

하지만 obesity와 면역항암치료의 관계는 단순하지 않다. Wang 등은 obesity가 T-cell dysfunction과 tumor progression을 악화시키는 동시에 일부 model과 임상 dataset에서 PD-1/PD-L1 blockade response가 더 크게 나타나는 역설적 현상을 보고했다.[20]

따라서 “체중이 많으면 면역항암제에 유리하다”는 권고로 해석해서는 안 된다. obesity는 심혈관·대사질환, 수술위험, 여러 암의 발생위험과 관련되며, 특정 치료반응 관찰치는 confounding과 암종 차이를 포함한다.

---

21. 식이는 면역대사를 바꿀 수 있지만, 면역세포를 굶기는 전략이 되어서는 안 된다

식이는 glucose, insulin, lipid, amino acid, gut microbial metabolite, body composition을 바꿀 수 있으므로 면역대사에 영향을 줄 가능성이 충분하다. 그러나 immune cell도 nutrient를 필요로 한다. severe restriction으로 체중과 muscle mass가 줄고 protein-energy malnutrition이 생기면 infection risk, treatment tolerance, recovery가 오히려 나빠질 수 있다.[23]

따라서 cancer nutrition에서 목표는 “암이 먹을 것을 없애는 것”이 아니라 **환자의 영양상태를 지키면서 host metabolic milieu와 종양-면역 상호작용을 유리하게 조절할 수 있는지 검증하는 것**이다.

---

22. ketogenic diet와 beta-hydroxybutyrate의 면역효과는 현재 주로 전임상 근거다

Ferrere 등은 mouse tumor model에서 ketogenic diet 또는 3-hydroxybutyrate가 T-cell-dependent tumor growth control과 PD-1 blockade response를 강화할 수 있다고 보고했다.[21] myeloid PD-L1, CXCR3+ T cell, gut microbiota 변화가 함께 관찰되었다.[21]

그러나 이 연구의 핵심은 **동물실험**이다. 사람에서 KD가 checkpoint inhibitor의 ORR, PFS, OS를 개선한다고 입증한 phase III evidence는 아니다. 또한 tumor genotype에 따라 ketone/lipid 이용능력이 다르므로 한 종양모델의 면역효과를 모든 암에 일반화해서는 안 된다.

---

23. fasting-mimicking diet의 사람 연구는 '면역생물학적 가능성'을 보여주지만 efficacy proof는 아니다

Vernieri 등은 표준항암치료와 함께 cyclic 5-day fasting-mimicking diet를 시행한 **101명의 암환자**에서 safety, feasibility와 metabolic/immune biomarker를 조사했다.[22]

blood glucose와 growth factor가 낮아지고, 말초 suppressive myeloid/Treg compartment 감소와 intratumoral Th1/cytotoxic signature 증가가 관찰되었다.[22] 그러나 이 연구는 diet가 survival을 연장하는지를 확증한 phase III efficacy trial이 아니다. 저자들도 phase II/III efficacy study의 근거를 제공하는 연구로 해석했다.[22]

---

24. 식물성케톤식은 '면역을 활성화하는 단일 식단'이 아니라 측정 가능한 대사중재로 설계해야 한다

식물성케톤식을 연구한다면 총탄수화물이나 ketone만 기록해서는 부족하다. 식이섬유, protein adequacy, omega-3/omega-6 fat, micronutrient, energy balance, body-weight change, lean mass, ketone, glucose, insulin을 함께 추적해야 한다.

면역 측정도 peripheral CRP 하나로 끝내지 않는다. 최소한 CBC differential, CRP/IL-6 같은 systemic marker, lymphocyte subset, 가능하면 paired tumor biopsy의 CD8/Treg/myeloid density와 spatial marker를 포함해야 한다. 대사측정에는 lactate, glucose, ketone, amino acid profile, 필요 시 metabolomics가 들어갈 수 있다.

> **우측 설계 | 식이 -> 면역 -> 종양의 세 단계를 분리한다**
>
> 1. 식이가 실제 섭취·혈중대사를 바꿨는가? 2) 면역세포의 수와 기능이 바뀌었는가? 3) 그 변화가 ORR·PFS·DFS·OS로 이어졌는가? 세 단계를 각각 측정해야 한다.

---

25. 암환자에서 체중감소와 sarcopenia는 면역대사 연구의 중요한 교란변수다

암환자에서 low intake, cachexia, treatment toxicity가 있으면 의도적인 fasting/KD가 체중과 lean mass 감소를 악화시킬 수 있다. ESPEN은 cancer patient의 energy/protein adequacy와 malnutrition screening을 강조하며, 일반적으로 protein intake를 **1 g/kg/day 이상, 가능하면 약 1.5 g/kg/day까지** 고려하도록 권고한다.[23]

따라서 dietary metabolic intervention은 체중, handgrip strength, CT-derived muscle area, albumin만이 아니라 실제 intake와 symptom burden을 함께 모니터링해야 한다. 식이 때문에 표준치료 dose intensity가 떨어진다면 대사 marker가 좋아져도 전체 치료전략은 실패일 수 있다.

---

26. 면역대사 연구에서는 spatial measurement가 중요하다

혈중 glucose 90 mg/dL라는 값이 tumor core의 glucose concentration을 말해주지 않는다. 같은 종양 안에서도 vessel-adjacent region, hypoxic core, invasive front의 oxygen, lactate, adenosine, immune-cell composition이 다를 수 있다.[4,5]

따라서 현대 연구에서는 spatial transcriptomics, imaging mass cytometry, multiplex immunofluorescence, PET tracer, microdialysis, metabolomics를 조합해 **누가 어디서 어떤 영양소를 쓰는지**를 측정하려 한다. 이것이 평균 혈액수치만으로 tumor immunometabolism을 추론하는 것보다 정확하다.

---

27. 임상시험에서 가장 중요한 것은 '면역표지자 변화'와 '환자에게 중요한 결과'를 연결하는 것이다

면역대사 intervention의 성공을 다음과 같이 단계적으로 평가할 수 있다.

1. **Exposure:** 식이/약물 순응도, 혈중 drug 또는 ketone 농도.
2. **Systemic metabolism:** glucose, insulin, lipid, amino acid, CRP/IL-6.
3. **Tumor pharmacodynamics:** p-S6, LDH/lactate, CD73, kynurenine/tryptophan ratio 등.
4. **Immune function:** CD8 density, Treg/MDSC, cytokine production, TCR clonality.
5. **Clinical efficacy:** ORR, pathologic response, PFS/DFS, OS.
6. **Safety:** malnutrition, sarcopenia, infection, treatment interruption, grade 3-4 toxicity.

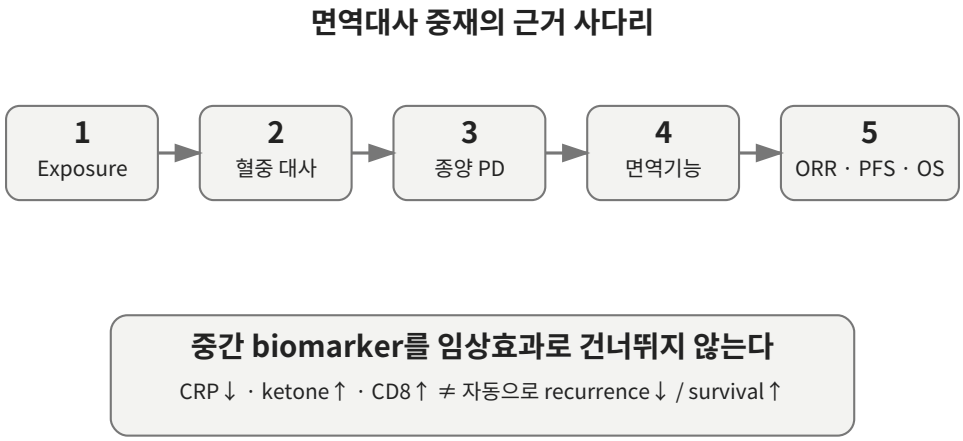


그림 22-3. 식이 또는 약물의 exposure에서 시작해 systemic metabolism, tumor pharmacodynamics, immune phenotype을 거쳐 ORR/PFS/OS까지 이어져야 임상적 주장이 강해진다. 중간 biomarker 변화만으로 마지막 임상단계를 대신할 수 없다. 본서 재구성.

---

28. 제2부의 결론 - 암세포의 대사는 혼자 존재하지 않는다

제2부에서 가장 중요한 결론은 "암은 포도당만 먹는다"도, "미토콘드리아가 고장 났다"도, "insulin을 낮추면 mTOR가 꺼진다"도 아니다. 암세포는 glucose, glutamine, fatty acid와 mitochondria를 상황에 따라 조합하며, oncogenic signalling과 AMPK 같은 stress sensor를 통해 그 흐름을 재조정한다.

그리고 제22장에서 보았듯 이 대사는 면역세포와 같은 공간에서 일어난다. glucose를 누가 쓰는지, lactate가 어디에 쌓이는지, arginine과 tryptophan이 어떤 효소에 의해 소비되는지, hypoxia가 adenosine을 얼마나 만드는지가 항종양면역의 질을 바꿀 수 있다.[3-5]

따라서 식물성케톤식의 암치유 가능성을 과학적으로 평가하려면 **암세포 대사 + host metabolism + 면역대사 + 표준치료 + 영양안전성**을 하나의 시스템으로 봐야 한다. 특정 대사지표의 변화는 출발점이지 최종 결론이 아니다.

이제 제3부에서는 이러한 종양생물학 위에서 실제 환자에게 적용되는 현대의학의 치료를 다룬다. 다음 제23장은 **「현대 암치료의 기본 원칙」**이다.

장 요약

- chronic inflammation은 암의 발생·진행·면역회피에 기여할 수 있지만, 염증 자체는 정상 방어반응에도 필수적이다.
- effector T/NK, Treg, macrophage/MDSC는 서로 다른 대사 적응을 하며 TME에서 glucose·oxygen·amino acid를 공유한다.
- lactate, kynurenine, adenosine은 면역기능을 억제하는 대표 metabolic signal이지만 효과는 세포종류와 공간에 따라 다르다.
- ECHO-301, CANOPY-A, CANOPY-1은 매력적인 면역대사·염증 표적도 phase III에서 실패할 수 있음을 보여준다.
- ketogenic diet의 checkpoint blockade 강화 근거는 주로 전임상이며, FMD의 사람 연구는 면역 biomarker 변화와 안전성을 보여준 단계다.
- 식물성케톤식의 임상시험은 영양안전성과 lean mass를 지키면서 tumor/immune pharmacodynamics와 ORR·PFS·OS를 분리해 측정해야 한다.

참고문헌

1. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. Cell, 140(6), 883-899. https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025
2. Karin M, Greten FR. (2005). NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. Nature Reviews Immunology, 5(10), 749-759. https://doi.org/10.1038/nri1703
3. Leone RD, Powell JD. (2020). Metabolism of immune cells in cancer. Nature Reviews Cancer, 20(9), 516-531. https://doi.org/10.1038/s41568-020-0273-y
4. DePeaux K, Delgoffe GM. (2021). Metabolic barriers to cancer immunotherapy. Nature Reviews Immunology, 21(12), 785-797. https://doi.org/10.1038/s41577-021-00541-y
5. Reinfeld BI, Madden MZ, Wolf MM, et al. (2021). Cell-programmed nutrient partitioning in the tumour microenvironment. Nature, 593(7858), 282-288. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03442-1
6. Chang CH, Qiu J, O'Sullivan D, et al. (2015). Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression. Cell, 162(6), 1229-1241. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.016

7. Ho PC, Bihuniak JD, Macintyre AN, et al. (2015). Phosphoenolpyruvate Is a Metabolic Checkpoint of Anti-tumor T Cell Responses. Cell, 162(6), 1217-1228. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.012
8. Brand A, Singer K, Koehl GE, et al. (2016). LDHA-Associated Lactic Acid Production Blunts Tumor Immunosurveillance by T and NK Cells. Cell Metabolism, 24(5), 657-671. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.011
9. Colegio OR, Chu NQ, Szabo AL, et al. (2014). Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. Nature, 513(7519), 559-563. https://doi.org/10.1038/nature13490
10. Watson MJ, Vignali PDA, Mullett SJ, et al. (2021). Metabolic support of tumour-infiltrating regulatory T cells by lactic acid. Nature, 591(7851), 645-651. https://doi.org/10.1038/s41586-020-03045-2
11. Geiger R, Rieckmann JC, Wolf T, et al. (2016). L-Arginine Modulates T Cell Metabolism and Enhances Survival and Anti-tumor Activity. Cell, 167(3), 829-842.e13. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.031
12. Platten M, Nollen EAA, Rohrig UF, Fallarino F, Opitz CA. (2019). Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond. Nature Reviews Drug Discovery, 18(5), 379-401. https://doi.org/10.1038/s41573-019-0016-5
13. Long GV, Dummer R, Hamid O, et al. (2019). Epacadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252). The Lancet Oncology, 20(8), 1083-1097. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30274-8
14. Moesta AK, Li XY, Smyth MJ. (2020). Targeting CD39 in cancer. Nature Reviews Immunology, 20(12), 739-755. https://doi.org/10.1038/s41577-020-0376-4
15. Fong L, Hotson A, Powderly JD, et al. (2020). Adenosine 2A Receptor Blockade as an Immunotherapy for Treatment-Refractory Renal Cell Cancer. Cancer Discovery, 10(1), 40-53. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-0980
16. Herbst RS, Majem M, Barlesi F, et al. (2022). COAST: An Open-Label, Phase II, Multidrug Platform Study of Durvalumab Alone or in Combination With Oleclumab or Monalizumab in Unresectable Stage III NSCLC. Journal of Clinical Oncology, 40(29), 3383-3393. https://doi.org/10.1200/JCO.22.00227
17. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al. (2017). Effect of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from CANTOS. The Lancet, 390(10105), 1833-1842. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32247-X

18. Garon EB, Scherpereel A, Johnson M, et al. (2024). Canakinumab as Adjuvant Therapy in Patients With Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From CANOPY-A. Journal of Clinical Oncology, 42(2), 180-191. https://doi.org/10.1200/JCO.23.00910

19. Tan DSW, Szabo PM, Freidlin B, et al. (2024). Canakinumab Versus Placebo in Combination With First-Line Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Advanced NSCLC: CANOPY-1. Journal of Clinical Oncology, 42(2), 192-204. https://doi.org/10.1200/JCO.23.00980

20. Wang Z, Aguilar EG, Luna JI, et al. (2019). Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade. Nature Medicine, 25(1), 141-151. https://doi.org/10.1038/s41591-018-0221-5

21. Ferrere G, Tidjani Alou M, Liu P, et al. (2021). Ketogenic diet and ketone bodies enhance the anticancer effects of PD-1 blockade. JCI Insight, 6(2), e145207. https://doi.org/10.1172/jci.insight.145207

22. Vernieri C, Fuca G, Ligorio F, et al. (2022). Fasting-Mimicking Diet Is Safe and Reshapes Metabolism and Antitumor Immunity in Patients with Cancer. Cancer Discovery, 12(1), 90-107. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0030

23. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition, 40(5), 2898-2913. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005

제23장 현대 암치료의 기본 원칙

- 정확한 진단과 병기에서 치료목표·병용·반응평가·지지치료까지: 암치료를 설계하는 공통 프레임

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH023
> **편집 기준:** B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
> **근거 범위:** 병리진단·병기, 치료목표, 국소치료와 전신치료, 치료순서, performance status, 분자바이오마커, 다학제 진료, RECIST/iRECIST, CTCAE, 임상시험, 환자보고결과, 조기 완화의료, shared decision-making을 검토했다.
> **근거평가 원칙:** 종양축소(ORR), 진행억제(PFS/DFS), 생존(OS), 증상·삶의 질(QOL), 독성, 치료부담을 서로 다른 결과로 구분한다. 특정 검사·수치·대체지표가 좋아졌다는 사실만으로 환자의 생존이나 완치를 자동으로 추정하지 않는다.

제1부에서는 암이 어떤 질환인지, 제2부에서는 암세포와 종양미세환경의 대사를 살펴보았다. 이제 제3부에서는 현대의학이 실제 환자에게 암치료를 어떻게 적용하는지를 다룬다. 시작점에서 가장 중요한 사실은 **암치료는 한 가지 방법을 고르는 일이 아니라, 여러 정보를 순서대로 결합해 치료전략을 설계하는 과정**이라는 점이다.[1-4]

같은 폐암이라도 병기, 조직형, driver mutation, PD-L1, 환자의 체력과 장기기능에 따라 치료가 달라진다. 같은 유방암이라도 ER/HER2 상태와 병기, 폐경상태, 수술 가능성에 따라 수술·방사선·내분비치료·항암화학요법·표적치료의 순서가 달라진다. 따라서 “어떤 치료가 제일 좋은가?”보다 먼저 물어야 할 질문은 **이 환자의 암은 정확히 무엇이고, 어디까지 퍼졌고, 어떤 생물학적 특징을 가지며, 치료의 목표는 무엇인가**이다.

> **우측 핵심 | 치료결정의 다섯 축**
>
> 1. 정확한 진단(pathology), 2) 병기와 종양부담(stage), 3) 분자·면역 생물학(biology), 4) 환자의 기능상태와 장기예비력(host), 5) 치료목표와 가치(goal). 이 다섯 축이 맞아야 수술·방사선·약물치료·지지치료의 순서를 합리적으로 설계할 수 있다.

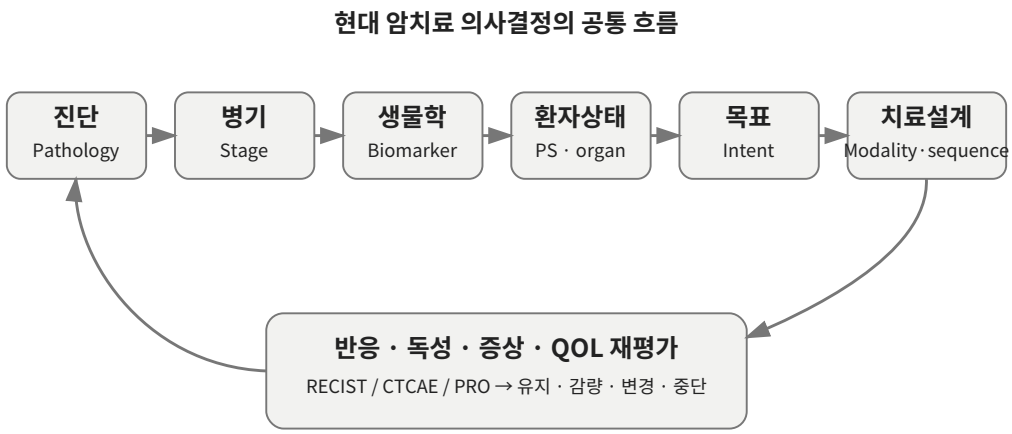


그림 23-1. 암치료는 pathology와 stage를 확인한 뒤 tumor biology와 환자의 기능상태·가치를 결합해 intent, modality, sequence를 정하고, 치료 중 response와 toxicity를 반복 측정하며 수정하는 순환 과정이다. 본서 재구성. [1-8]

1. 첫 번째 원칙은 '암이 맞는가, 어떤 암인가'를 정확히 확인하는 것이다

대부분의 고형암은 조직을 얻어 병리학적으로 진단한다. 병리보고서는 histologic type, grade, invasion, margin, lymphovascular invasion, receptor 또는 molecular marker 같은 치료 결정 정보를 제공할 수 있다.[21]

영상에서 종괴가 보인다고 곧바로 같은 방식으로 치료할 수는 없다. lymphoma와 carcinoma는 치료가 다르고, small-cell lung cancer와 non-small-cell lung cancer도 전략이 다르며, metastatic lesion의 원발부위에 따라 약제가 달라진다. 따라서 치료 전 **진단의 정확성**은 모든 이후 선택의 바닥이다.

희귀암, 경계성 병리, 예상과 맞지 않는 임상경과에서는 병리 second review가 중요할 수 있다. NCI도 환자 또는 의료진이 원할 경우 슬라이드와 paraffin block을 다른 병리전문의가 재검토할 수 있다고 안내한다.[21]

2. 두 번째 원칙은 병기다 - '어디까지 퍼졌는가'가 치료의 큰 지도를 만든다

병기(stage)는 종양 크기와 주변 침범, 림프절, 원격전이 등을 종합해 질병의 범위를 표현한다. NCI는 병기가 예후를 이해하고, 치료를 계획하고, 적절한 임상시험을 찾는 데 사용된다고 설명한다.[1,2]

대부분 고형암에서 국소 또는 국소진행 질환은 수술이나 방사선 같은 **local therapy**가 핵심이 될 수 있다. 반면 원격전이가 있는 경우에는 혈류를 따라 전신에 존재할 수 있는 미세전이까지 고려해 **systemic therapy**가 치료의 중심이 되는 경우가 많다. 그러나 oligometastatic disease처럼 일부 전이만 국소치료하는 예외도 있고, stage IV에서도 혈액암이나 고환암처럼 완치를 목표로 치료하는 질환이 있다.

따라서 “4기=치료 불가”, “초기=수술만 하면 끝” 같은 문장은 정확하지 않다. 병기는 중요한 지도지만 **암종의 생물학과 치료감수성**을 함께 봐야 한다.

3. 세 번째 원칙은 치료의 목적(intent)을 먼저 선언하는 것이다

치료를 시작하기 전에 의료진과 환자는 목적을 가능한 한 명확히 공유해야 한다. 같은 약이라도 **완치를 목표로 하는 보조치료**와 **전이암에서 생명연장·증상조절을 목표로 하는 치료**는 위험을 감수할 기준이 달라진다.

표 23-1. 대표적인 치료 intent와 의미

치료 intent	핵심 목적	대표 상황	평가할 결과
Curative	암을 제거하고 장기 무질병 상태/완치 추구	국소암 수술·방사선, 일부 혈액암 전신치료	병리완전반응, DFS/EFS, OS, 장기독성
Neoadjuvant	주치료 전 종양 축소·미세전이 치료·반응 확인	수술 전 항암/면역/방사선	pCR, 수술가능성, EFS/DFS
Adjuvant	주치료 후 남을 수 있는 미세잔존질환 제거	수술 후 항암·내분비·표적·방사선	recurrence, DFS, OS
Consolidation / maintenance	초기반응을 더 깊게 하거나 유지	일부 폐암·혈액암·난소암 등	PFS, treatment-free interval, OS
Disease-control / life-prolonging	진행 억제와 생존연장	다수 전이성 고형암	ORR, PFS, OS, QOL
Palliative symptom control	통증·출혈·호흡곤란·폐쇄 등 완화	진행암 전 과정	symptom relief, QOL, burden

완화(palliative)는 “아무 치료도 하지 않는다”는 뜻이 아니다. 방사선, 수술, 약물, 통증치료 모두 증상완화를 위해 사용할 수 있으며, 적극적 항암치료와 조기 완화의료가 동시에 진행될 수 있다.[13,14]

---

4. 국소치료와 전신치료는 경쟁관계가 아니라 서로 다른 범위를 담당한다

수술은 보이는 병변을 절제하고, 방사선은 특정 공간에 에너지를 집중하며, systemic therapy는 혈액을 통해 전신에 영향을 준다.[3] 한 환자에게 이들을 조합하는 이유는 **질병의 공간적 범위가 서로 다르기 때문**이다.

예를 들어 유방암에서는 수술로 원발종양을 제거하고, 방사선으로 국소재발 위험을 낮추며, 전신치료로 이미 존재할 수 있는 micrometastasis를 겨냥할 수 있다. rectal cancer에서는 수술 전 chemoradiation 또는 total neoadjuvant therapy를 사용해 국소와 전신 위험을 함께 다룬다.

“수술 대 항암”, “방사선 대 면역치료”처럼 둘 중 하나만 고르는 프레임보다 **각 치료가 어떤 범위의 위험을 담당하는지** 이해하는 편이 정확하다.

---

5. 같은 치료라도 순서(sequence)가 결과를 바꿀 수 있다

치료 순서는 단순한 일정이 아니다. 수술 전에 치료하면 tumor downstaging과 in-vivo sensitivity 평가가 가능할 수 있고, 수술 후 치료하면 병리학적 stage와 residual-risk를 바탕으로 선택할 수 있다. 방사선과 약물을 동시에 주면 radiosensitization을 얻는 대신 toxicity가 증가할 수 있다.

또한 표적치료와 면역치료는 이전 치료로 생긴 clonal selection에 따라 후속 반응이 달라질 수 있다. 그래서 현대 암치료는 “어떤 약을 쓰느냐”만큼 **언제, 무엇과 함께, 얼마나 오래 쓰느냐**를 중시한다.

---

6. 치료반응은 '종양이 줄었다'와 '환자가 더 오래 산다'를 구분해서 읽어야 한다

암 임상시험에는 여러 endpoint가 있다. ORR은 종양이 일정 수준 이상 줄어든 환자의 비율, PFS는 진행 또는 사망까지의 시간, DFS는 근치치료 후 재발 또는 사망까지의 시간, OS는 사망까지의 시간을 본다.

종양이 빨리 줄어드는 것은 임상적으로 매우 중요할 수 있지만 완치와 같은 뜻은 아니다. 반대로 종양 크기가 크게 줄지 않아도 진행을 오래 억제하거나 증상과 생존을 개선하는 치료가 있다. 환자에게 중요한 결과를 판단할 때는 **효과의 크기, 지속기간, 독성, 삶의 질**을 함께 봐야 한다.[17,18]

표 23-2. 암치료에서 자주 쓰는 endpoint의 의미

Endpoint	무엇을 측정하나	장점	한계
ORR	CR+PR 비율	빠르게 확인 가능	반응 지속기간·생존을 직접 말하지 않음
DoR	반응이 유지된 기간	response quality 보완	responder만 대상으로 보는 경우 있음
PFS	진행/사망까지 시간	후속치료 영향이 OS보다 적음	영상평가 주기·기준의 영향
DFS/EFS	근치치료 후 재발/사건까지	조기암에서 유용	모든 경우 OS의 완전한 surrogate는 아님
OS	전체생존	가장 직접적 hard endpoint	긴 추적, crossover·후속치료 영향
QOL/PRO	환자가 느끼는 증상·기능	환자중심 결과	측정도구·결측 관리가 중요

7. RECIST 1.1은 고형암 영상반응을 표준화하지만, 모든 치료의 '진실'을 완전히 포착하지는 않는다

RECIST 1.1은 target lesion을 최대 5개, 장기당 최대 2개로 측정하며, 진행은 target lesion 합계가 nadir 대비 20% 이상 증가하면서 절대 5 mm 이상 증가하는 조건 등을 사용한다.[5]

이런 표준화가 중요한 이유는 서로 다른 병원과 임상시험이 같은 언어로 response를 비교할 수 있기 때문이다. 그러나 bone lesion, cystic change, necrosis, 일부 targeted therapy처럼 크기 변화만으로 생물학적 효과를 설명하기 어려운 경우도 있다.

RECIST는 치료결정의 유용한 도구이지 **환자 상태 전체를 대체하는 단일 숫자**가 아니다.

8. 면역치료에서는 처음 커져 보이는 현상을 다루기 위해 iRECIST가 개발되었다

면역관문억제제는 일부 환자에서 염증세포 침윤이나 delayed response 때문에 초기 영상에서 병변이 커지거나 새 병변이 나타난 뒤 다시 줄어드는 atypical pattern이 보고됐다. 이를 임상시험에서 일관되게 기록하기 위해 iRECIST가 개발되었다.[6]

iRECIST는 최초 진행을 immune unconfirmed progressive disease(iUPD)로 기록하고 적절한 상황에서 후속 영상으로 확인하도록 설계한다. 그러나 이것을 "면역치료는 진행해도 계속하면 된다"로 일반화하면 위험하다. 임상적으로 급격히 악화되는 환자에서 true progression을 놓치면 치료기회를 잃을 수 있다.

> **우측 주의 | pseudoprogression은 예외적 패턴이다**
> iRECIST는 주로 임상시험 표준화 도구다. 실제 치료 지속 여부는 암종, 증상, performance status, 영상양상, 대체치료 가능성을 종합해 판단한다.[6]

---

9. 환자의 performance status는 종양만큼 중요한 치료변수다

ECOG performance status는 환자의 활동능력을 0-5로 표현한다. ECOG 0은 제한 없이 활동 가능한 상태, 1은 격한 활동은 제한되지만 보행과 가벼운 일이 가능한 상태, 2는 자가관리는 가능하지만 일을 하기 어렵고 깨어 있는 시간의 절반 이상 활동하는 상태다. 3은 제한적 자가관리만 가능하고 절반 이상 침대·의자에서 지내며, 4는 완전히 의존적인 상태다.[7]

performance status가 나쁘면 치료독성이 증가하고, 임상시험 eligibility와 예후가 달라지며, 같은 약의 risk-benefit이 달라질 수 있다. 그러나 ECOG가 나쁜 이유가 **암 자체 때문인지, 감염·통증·빈혈·영양불량처럼 교정 가능한 문제 때문인지**를 분리해야 한다.

---

10. 나이 하나로 치료강도를 정하지 않는다 - 장기기능·frailty·comorbidity를 함께 본다

두 명의 75세 환자가 같은 체력을 가진 것은 아니다. renal, hepatic, cardiac, pulmonary function, cognition, fall risk, polypharmacy, social support는 치료가능성을 크게 바꾼다.

반대로 젊다고 무조건 고강도 치료를 견디는 것도 아니다. cachexia, severe neuropathy, organ failure, uncontrolled infection이 있으면 치료수정이 필요하다. **chronological age보다 physiologic reserve**가 중요한 이유다.

---

11. 분자바이오마커는 '암 이름'에 새로운 층을 더한다

NCI는 biomarker testing이 precision medicine의 핵심이며, 치료에 도움이 될 가능성이 높은 사람을 선택하고 도움이 적을 치료를 피하는 데 사용된다고 설명한다.[4] NSCLC의 EGFR/ALK, breast cancer의 HER2/PIK3CA, colorectal cancer의 RAS/BRAF/MSI처럼 일부 marker는 이미 치료표준에 깊게 들어왔다.

하지만 모든 mutation이 actionable mutation은 아니다. 검사에서 변이를 찾았다는 사실과 그 변이에 효과가 입증된 약이 있다는 사실은 다르다. 같은 target이라도 tumor lineage와 동반변이에 따라 반응이 다를 수 있다.

---

12. biomarker는 예측(predictive)과 예후(prognostic)를 구분해야 한다

prognostic marker는 치료와 무관하게 질병의 자연경과나 위험을 알려준다. predictive marker는 특정 치료를 했을 때 benefit의 크기가 달라질 가능성을 알려준다.

예를 들어 PIK3CA mutation이 특정 breast cancer에서 PI3Kalpha inhibitor 선택에 사용되는 것은 predictive role이다. 반면 어떤 gene signature가 재발위험을 높인다는 사실만으로 특정 약제가 반드시 더 잘 듣는 것은 아니다.

이 구분을 놓치면 “고위험 marker니까 그 pathway 약을 써야 한다”는 잘못된 직선논리가 생긴다.

---

13. molecular tumor board는 정밀의학의 복잡성을 다루는 한 방법이다

2026년 systematic review/meta-analysis는 molecular tumor board(MTB) 관련 **78개 연구, 9,195명**을 포함했다.[11] MTB recommendation에 따른 치료는 progression risk 감소(HR 약 **0.73**)와 ORR 증가(RR 약 **1.75**) 신호를 보였고, RCT에서 OS 효과는 HR **0.87(95% CI 0.76-1.01, p=.069)**로 통계적으로 확정되지 않았다.[11]

이 결과는 정밀의학이 단순히 sequencing report를 읽는 일이 아님을 보여준다. 병리, 유전체, 약리, 임상시험, 암종별 표준치료를 함께 해석해야 한다. 동시에 많은 비무작위 연구의 bias와 heterogeneity가 있어 “MTB를 거치면 반드시 생존이 늘어난다”고 단정해서는 안 된다.[11]

---

14. 일반 다학제 진료도 치료의 질을 높이는 중요한 구조다

수술종양학, 의학종양학, 방사선종양학, 영상의학, 병리, 간호, 영양, 재활, 완화의료가 함께 논의하면 진단과 병기, 치료순서의 오류를 줄일 가능성이 있다.

2024년 JNCI meta-analysis는 **59개 연구, 134,287명**을 포함했고 multidisciplinary cancer conference 관리가 더 좋은 OS와 연관됐다(pooled mortality HR **0.67**, 95% CI 0.62-0.71).[9] 그러나 heterogeneity가 I^2 **84%**로 높았고 대부분 무작위시험이 아니므로 인과효과 크기는 과대평가될 수 있다.

2025년 systematic review에서도 37개 multivariable survival study, **56,187명**의 결과가 모두 MDT-reviewed group에서 사망위험 감소 방향을 보였지만 효과크기 변동이 컸다.[10] 핵심은 다학제가 "회의를 했다는 사실"보다 **정확한 정보가 적시에 모이고 실제 치료계획에 반영되는 과정**이라는 점이다.

표 23-3. 현대 암치료에서 조직화된 진료가 주는 임상적 의미

근거	주요 결과	해석
Huang 2024 MDT meta-analysis[9]	59 studies, n=134,287; mortality HR 0.67	큰 연관성이나 I2 84%, 주로 관찰연구
2025 MDT systematic review[10]	37 adjusted survival studies, n=56,187; 모두 MDT에 유리한 방향	암종별 효과크기 변동 큼
Russo 2026 molecular TB meta-analysis[11]	n=9,195; progression HR 0.73, ORR RR 1.75; RCT OS HR 0.87, NS	precision matching 가능성, OS 확증은 제한

15. 표준치료(standard of care)는 '낡은 치료'가 아니라 현재 근거의 기준선이다

표준치료는 특정 암종·병기·biomarker에서 임상시험과 장기간의 임상경험을 통해 benefit-risk가 확인된 치료다. 새로운 치료가 흥미로워도 standard therapy보다 우월하거나 적어도 합리적으로 비열등한지 확인해야 한다.

임상시험의 핵심도 새로운 치료가 기존 기준보다 낫거나, 독성이 적거나, 아직 치료가 없는 상황에서 의미 있는 효과가 있는지 평가하는 것이다. NCI는 후기 phase III trial이 신치료를 현재 표준치료와 비교한다고 설명한다.[12]

16. 임상시험 참여는 '마지막 수단'만이 아니라 치료선택지의 일부다

NCI는 암치료 임상시험이 새로운 약물, 수술·방사선 방법, 기존 치료의 새로운 조합을 시험한다고 설명한다.[22] eligibility는 건강상태, 치료력, tumor genetic change 등에 따라 정해진다.[12]

phase I은 주로 안전성과 용량, 초기 biological activity를 보고, phase II는 특정 암에서 효과 신호를, phase III는 더 큰 집단에서 표준치료와 비교한다.[12] 따라서 “phase I에서 반응한 환자가 있었다”와 “새 표준치료가 되었다” 사이에는 큰 근거 간격이 있다.

암치료 trial에서 placebo는 일반적인 표준치료를 빼고 단독으로 주는 방식으로는 드물다. 보통 standard treatment+placebo와 standard treatment+신약을 비교하거나, 확립된 치료가 없는 경우에 제한적으로 사용한다.[12]

---

17. 치료독성은 부수적인 문제가 아니라 치료효과의 일부다

치료가 종양을 억제해도 심각한 toxicity로 치료를 중단하거나 장기기능을 잃는다면 순이익은 감소한다. 그래서 임상시험과 실제진료에서는 hematologic, gastrointestinal, neurologic, immune-related, metabolic toxicity를 체계적으로 기록한다.

NCI는 2026년 **CTCAE version 6.0**을 공개해 baseline laboratory abnormality, immunotherapy-associated adverse events, cardiac AE 등을 보완했다.[8] 독성 grade는 단순한 부작용 목록이 아니라 dose hold, dose reduction, hospitalization, discontinuation 의사결정과 연결된다.

> **우측 핵심 | '효과가 있다'와 '쓸 만한 치료다'는 다르다**
> 좋은 치료는 tumor control만이 아니라 toxicity, duration, functional impact, patient burden을 함께 고려해야 한다. 특히 curative setting에서는 단기독성뿐 아니라 neuropathy, cardiac damage, infertility, second malignancy 같은 장기영향도 중요하다.[8,17,18]

---

18. 임상효과의 크기는 상대위험뿐 아니라 절대이득으로 읽어야 한다

HR 0.70이라는 숫자는 매력적으로 보이지만 환자에게 중요한 것은 median survival의 절대 차이, 3년 생존율 차이, 치료기간, severe toxicity와 비용일 수 있다.

ASCO Value Framework는 clinical benefit, toxicity, symptom/QOL improvement와 비용을 함께 논의하도록 설계됐다.[17] ESMO-MCBS v2.0도 curative와 non-curative setting에서 생존·DFS/PFS와 toxicity를 함께 반영하며, 2025년 개정에서 지속독성과 curve tail 등의 평가를 보완했다.[18]

따라서 통계적으로 유의한 결과가 반드시 큰 임상적 의미를 뜻하지는 않는다. 반대로 작은 평균 차이도 증상이 심한 환자에게는 가치가 클 수 있다.

---

19. 환자가 느끼는 증상은 '주관적 잡음'이 아니라 중요한 치료데이터다

통증, 호흡곤란, 피로, 식욕저하, 설사, 구토, neuropathy는 영상 CT만으로 알 수 없다. 환자보고결과(PRO)는 이런 변화를 직접 측정한다.

Basch 등의 trial에서는 metastatic cancer 치료 중 **766명**이 electronic symptom monitoring 또는 usual care에 무작위 배정되었다.[15,16] 장기분석에서 median OS는 PRO group **31.2개월** 대 usual care **26.0개월**, HR **0.83(95% CI 0.70-0.99)**였다.[16] 다만 OS 분석은 원래 primary endpoint가 아니었고 단일기관 연구라는 한계가 있다.

이 연구가 주는 메시지는 “앱이 암을 치료했다”가 아니다. 증상악화를 일찍 발견해 supportive medication, dose modification, referral 등을 신속하게 시행하는 것이 치료지속성과 환자결과에 영향을 줄 수 있다는 뜻이다.[16]

---

20. supportive care는 항암치료의 주변부가 아니라 치료를 가능하게 만드는 기반이다

antiemetic, analgesia, infection prophylaxis, transfusion, growth factor, nutrition, rehabilitation, thrombosis management, psychosocial care는 종양을 직접 줄이지 않더라도 치료완수와 기능유지에 중요하다.

특히 영양상태가 나빠지고 muscle mass가 감소하면 수술회복과 약물내성이 악화될 수 있다. 이 책의 식물성케톤식도 **표준항암치료를 견딜 수 있는 영양·근육·장기기능을 보존하는 조건**에서 연구되어야 한다.

---

21. palliative care는 말기만의 치료가 아니라 적극적 암치료와 동시에 시작할 수 있다

ASCO 2024 guideline은 advanced solid tumor와 hematologic malignancy 환자를 disease course 초기에 전문 interdisciplinary palliative care team에 의뢰하고 active cancer treatment와 병행하도록 권고한다.[13]

Temel 등의 metastatic NSCLC trial **151명**에서는 early palliative care가 12주 QOL을 개선했고 depressive symptoms는 **16% vs 38%**로 낮았다. aggressive end-of-life care는 **33% vs 54%**였고 median survival은 **11.6 vs 8.9개월**이었다.[14]

한 연구의 survival difference를 모든 암종에 그대로 적용할 수는 없지만, 최소한 완화의료가 "치료 포기"와 동의어가 아니라는 점은 분명하다.



그림 23-2. 환자는 curative treatment 중에도 symptom control이 필요하고, metastatic disease에서도 disease-modifying treatment와 palliative/supportive care를 동시에 받을 수 있다. 질병경과에 따라 비중이 변한다. 본서 재구성.[13,14]

22. shared decision-making은 치료효과의 숫자를 환자의 가치와 연결하는 과정이다

2026년 ASCO Patient-Clinician Communication guideline은 치료옵션을 논의하기 전에 환자의 질병상태와 이해수준을 확인하고, 가치·목표·선호를 다시 확인하며 shared agenda를 설정하도록 권고한다.[19]

어떤 환자는 5%의 장기생존 가능성을 위해 높은 급성독성을 감수하려 하고, 다른 환자는 비슷한 상황에서 독성·입원·기능상실을 더 크게 본다. 둘 중 하나가 비합리적인 것이 아니다. 치료의 순이익은 **의학적 근거와 환자 가치의 교집합**에서 결정된다.

---

23. second opinion은 불신의 표시가 아니라 고위험 의사결정의 품질관리다

NCI는 cancer diagnosis와 treatment plan 후 다른 전문의의 second opinion을 받는 것이 흔하며, 진단·치료계획을 확인하거나 다른 선택지를 제공할 수 있다고 설명한다.[20]

희귀암, 큰 수술, 장기독성이 큰 치료, 여러 표준옵션이 경쟁하는 경우, 병리나 molecular result가 임상상과 맞지 않는 경우에는 특히 가치가 있다. 중요한 것은 second opinion 때문에 치료가 위험하게 지연되지 않도록 urgency를 판단하는 것이다.

---

24. 치료계획은 한 번 정하고 끝나는 문서가 아니라 반복적으로 업데이트되는 가설이다

암은 치료 중 진화한다. 처음에는 sensitive clone이 줄어들지만 resistant clone이 선택될 수 있고, immune pressure와 microenvironment도 바뀐다. 환자의 장기기능과 삶의 목표도 변한다.

그래서 좋은 치료계획은 baseline을 정하고, 정해진 시점에 imaging·laboratory·PRO·toxicity를 재평가하며, response가 좋으면 유지하고, progression이나 intolerable toxicity가 생기면 다음 단계로 넘어간다.

표 23-4. 실제 진료에서 치료계획을 기록할 때 확인할 항목

영역	최소 질문
Diagnosis	정확한 histology·grade·primary site인가? 병리 재검토가 필요한가?
Stage	TNM/암종별 stage와 disease burden은? curative local therapy가 가능한가?
Biology	치료결정에 필요한 receptor, mutation, fusion, MSI/TMB 등은 확인했는가?
Host	ECOG/KPS, renal/hepatic/cardiac function, frailty, nutrition, comorbidity는?
Intent	cure, recurrence reduction, disease control, symptom relief 중 무엇인가?
Modality & sequence	surgery/radiation/systemic therapy의 역할과 순서는?
Endpoints	무엇을 성공으로 볼 것인가 - pCR, ORR, DFS/PFS, OS, symptom/QOL?
Safety	예상 grade 3-4 toxicity, fertility, neuropathy, infection, organ toxicity는?
Reassessment	언제 CT/MRI/lab/PRO를 반복하고 어떤 기준으로 변경할 것인가?
Patient values	기대이득·위험·비용·시간·가족/직업 부담을 이해하고 동의했는가?

25. 식이·운동·보완적 중재는 치료계획에서 '대체'가 아니라 '통합'의 원칙으로 다뤄야 한다

이 책이 식물성케톤식과 암치유를 다룬다고 해서 표준 암치료의 기본원칙을 건너뛸 수는 없다. 식이가 glucose, insulin, body composition, inflammation, microbiome을 바꿀 수 있다는 사실은 중요하지만, 수술가능 암에서 수술을 대체하거나 actionable driver가 있는 암에서 검증된 targeted therapy를 대체한다는 뜻은 아니다.

가장 생산적인 연구질문은 “식이로 기존 치료를 없앨 수 있는가?”가 아니라 **표준치료에 안전하게 통합했을 때 metabolic biomarker, toxicity, treatment adherence, QOL, recurrence, PFS, OS 중 무엇이 실제로 좋아지는가**이다.

특히 식이제한으로 체중·근육이 감소해 수술이 지연되거나 chemotherapy dose intensity가 낮아지면 대사수치가 좋아도 전체 치료결과에는 불리할 수 있다. 따라서 본서의 이후 식이·케톤 파트에서도 anticancer claim과 supportive metabolic effect를 분리해서 평가한다.

26. '완치'라는 말은 치료종료 시점보다 장기 추적에서 더 조심스럽게 사용해야 한다

수술 후 영상에서 병변이 없다고 microscopic residual disease가 0임을 증명한 것은 아니다. complete response 역시 imaging 기준의 반응이며, 암종에 따라 late recurrence가 가능하다.

따라서 근치치료 후에는 surveillance가 필요하고, recurrence risk는 stage, pathology, biology와 시간에 따라 달라진다. 반대로 몇 년간 disease-free 상태가 지속될수록 재발위험이 크게 낮아지는 암도 많다.

환자에게 “종양이 보이지 않는다”, “remission”, “no evidence of disease”, “완치 가능성이 높다”를 구분해 설명하는 것은 불필요한 공포나 과도한 확신을 줄이는 데 중요하다.

---

27. 현대 암치료의 기본 단위는 '약 한 개'가 아니라 전체 치료전략이다

수술이 훌륭해도 adjuvant therapy가 필요한 환자가 이를 놓치면 전체 outcome이 달라질 수 있다. 좋은 항암제가 있어도 severe toxicity를 관리하지 못하면 충분한 치료를 지속하기 어렵다. biomarker가 있어도 잘못된 병기와 진단 위에 적용하면 치료가 어긋난다.

현대 암치료의 성과는 **정확한 진단 - 병기 - biology - host - intent - modality - sequence - response/toxicity monitoring - supportive care - shared decision**가 하나의 시스템으로 연결될 때 나온다.

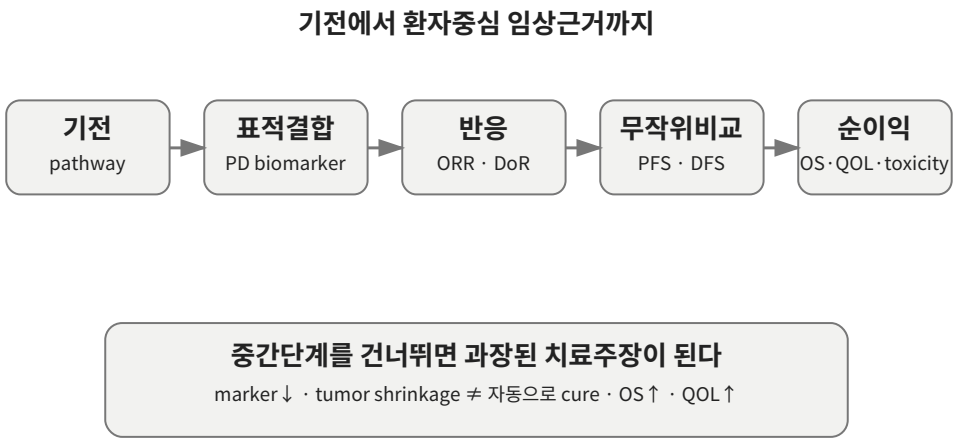


그림 23-3. 기전과 biomarker는 치료개발의 출발점이지만, 실제 환자치료의 강한 근거가 되려면 target engagement, response, randomized comparison, survival/QOL/toxicity 평가를 단계적으로 통과해야 한다. 모든 치료가 같은 단계의 근거를 갖는 것은 아니다. 본서 재구성.[4,11,12,17,18]

28. 제3부에서 앞으로 다룰 내용

다음 장부터는 이 기본 프레임 위에 실제 치료방법을 하나씩 올린다. 제24장에서는 병기와 치료선택을 더 자세히 다루고, 이후 수술·최소침습수술·방사선·SBRT·양성자치료·항암화학요법·표적치료·면역치료·CAR-T·TIL·호르몬치료·이식·ADC·이중특이항체·방사성리간드치료·정밀의학·병용치료와 지지치료로 확장한다.

이때 각 치료를 "좋다/나쁘다"로 평가하지 않는다. **누구에게, 어떤 stage와 biomarker에서, 어떤 endpoint를 얼마나 개선하며, 어떤 toxicity와 비용·부담을 지불하는가**를 같은 형식으로 비교한다.

29. 결론 - 좋은 암치료는 가장 강한 치료가 아니라 가장 잘 맞는 전략이다

현대의학에서 암치료의 핵심은 최대한 많은 치료를 동시에 하는 것이 아니다. 정확한 pathology와 stage를 확인하고, tumor biology와 환자의 기능상태를 평가하고, curative인지 disease-control인지 목표를 명확히 한 뒤, 근거가 가장 강한 치료를 적절한 순서로 배치하는 것이다.[1-4]

치료 중에는 RECIST/iRECIST 같은 response measure와 CTCAE toxicity, patient-reported symptom, QOL을 함께 보고 전략을 수정해야 한다.[5,6,8,15,16] 다학제와 molecular tumor board는 복잡한 결정을 구조화할 수 있지만 근거의 한계도 인식해야 한다.[9-11]

그리고 완화의료·영양·재활·증상관리는 항암치료와 경쟁하지 않는다. 환자가 치료를 견디고 삶을 유지하며 자신의 가치에 맞는 결정을 할 수 있도록 만드는 **현대 암치료의 구성요소**다.[13,14,19]

> **장 요약**
> 현대 암치료는 진단 -> 병기 -> biology -> 환자상태 -> 치료목표 -> 치료수단과 순서 -> 반응·독성 평가 -> 재설계의 순환구조다. 종양이 줄었다는 것, biomarker가 변했다는 것, PFS가 늘었다는 것, OS와 삶의 질이 좋아졌다는 것은 서로 다른 수준의 근거다. 제3부 전체는 이 구분을 유지하면서 각각의 현대 암치료를 평가한다.

참고문헌

1. National Cancer Institute. (2026). Diagnosis and Staging. https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging (accessed 2026-08-30).

2. National Cancer Institute. (2022). Cancer Staging. https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging (accessed 2026-08-30).

3. National Cancer Institute. (2025). Types of Cancer Treatment. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types (accessed 2026-08-30).

4. National Cancer Institute. (2026). Biomarker Testing for Cancer Treatment. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/biomarker-testing-cancer-treatment (accessed 2026-08-30).

5. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer, 45(2), 228-247. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026

6. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. (2017). iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncology, 18(3), e143-e152. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30074-8

7. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American Journal of Clinical Oncology, 5(6), 649-655. PMID: 7165009.

8. National Cancer Institute. (2026). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 6.0. NCI Division of Cancer Treatment and Diagnosis.

9. Huang RS, Mihalache A, Nafees A, et al. (2024). The impact of multidisciplinary cancer conferences on overall survival: a meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute, 116(3), 356-369. https://doi.org/10.1093/jnci/djad268

10. Pusceddu S, et al. (2025). Management changes and survival outcomes for cancer patients after multidisciplinary team discussion; a systematic review and meta-analysis. European Journal of Surgical Oncology. PMID: 40714369.

11. Russo L, Giacobini E, Lentini N, et al. (2026). Molecular Tumor Boards clinical impact on patient care and structural features: A systematic review and meta-analysis. PLOS Medicine. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1005125

12. National Cancer Institute. (2026). How Do Clinical Trials Work? https://www.cancer.gov/research/participate/clinical-trials/how-trials-work (accessed 2026-08-30).

13. Sanders JJ, Temin S, Ghoshal A, et al. (2024). Palliative Care for Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 42(19), 2336-2357. https://doi.org/10.1200/JCO.24.00542

14. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. (2010). Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine, 363(8), 733-742. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000678

15. Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. (2016). Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. Journal of Clinical Oncology, 34(6), 557-565. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.0830

16. Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. (2017). Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. JAMA, 318(2), 197-198. https://doi.org/10.1001/jama.2017.7156

17. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, et al. (2016). Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. Journal of Clinical Oncology, 34(24), 2925-2934. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2518

18. Cherny NI, Oosting SF, Dafni U, et al. (2025). ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 2.0 (ESMO-MCBS v2.0). Annals of Oncology, 36(8), 866-908. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.04.006

19. Gilligan T, Bohlke K, Alpert AB, et al. (2026). Patient-Clinician Communication: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 44(11), 1040-1057. https://doi.org/10.1200/JCO-26-00118

20. National Cancer Institute. (2026). Finding Cancer Care - Getting a Second Opinion After a Cancer Diagnosis. https://www.cancer.gov/about-cancer/managing-care/finding-cancer-care (accessed 2026-08-30).

21. National Cancer Institute. (2022). Surgical Pathology Reports. https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/pathology-reports-fact-sheet (accessed 2026-08-30).

22. National Cancer Institute. (2024). Participate in Cancer Treatment Trials. https://www.cancer.gov/research/participate/how/treatment-trials (accessed 2026-08-30).

> **편집 메모:** 제24장 「암의 병기와 치료 선택」에서는 TNM, clinical/pathologic stage, grade, resectability, oligometastatic disease, risk stratification, stage migration, staging work-up과 치료선택의 실제 연결을 더 자세히 다룬다.

제24장 암의 병기와 치료 선택

- TNM에서 c/p/yp 병기, grade, resectability, 분자생물학과 전이 범위까지: 병기를 실제 치료전략으로 번역하는 법

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH024
> **편집 기준:** B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
> **근거 범위:** TNM과 stage group, clinical/pathologic/posttherapy/restaging 분류, grade, resectability, 병기검사, stage migration, 암종별 비-TNM 체계, prognostic/predictive biology, oligometastatic disease, stage별 치료목표와 NSCLC의 무작위 임상근거를 검토했다.
> **근거평가 원칙:** 병기는 치료결정의 출발점이지 단독 처방전이 아니다. 같은 stage라도 histology·driver mutation·resectability·환자상태가 다르면 치료가 달라진다. 반대로 새로운 영상으로 stage가 달라졌다는 사실을 치료효과로 오해하지 않는다.

제23장에서 현대 암치료는 정확한 진단, 병기, tumor biology, 환자상태, 치료목표를 결합하는 과정이라고 정리했다. 그중 **병기(stage)**는 암이 현재 몸 안에서 어디까지 존재하는지를 압축해 표현하는 지도다.[1]

하지만 지도는 영토 자체가 아니다. 같은 stage III라도 수술 가능한 경우와 불가능한 경우가 있고, 같은 stage IV라도 한 개의 제한된 전이와 다발성 장기전이는 임상상황이 다르다. 같은 해부학적 범위라도 EGFR, HER2, hormone receptor, MSI 같은 생물학적 정보가 치료를 바꿀 수 있다.[3-5,13]

따라서 이 장의 핵심은 **병기를 숫자로 외우는 것보다 병기가 어떻게 만들어지고, 어떤 한계를 가지며, 실제 치료목표와 순서로 어떻게 번역되는지를 이해하는 것**이다.

> **우측 핵심 | 병기는 세 가지 질문을 압축한다**
>
> 1. 원발종양이 어디까지 자랐는가(T), 2) 주변 림프절에 얼마나 퍼졌는가(N), 3) 먼 장기로 전이했는가(M). 그러나 실제 치료는 여기에 grade, resectability, biomarker, organ function, performance status와 환자 목표를 추가해 결정한다.[1,2]

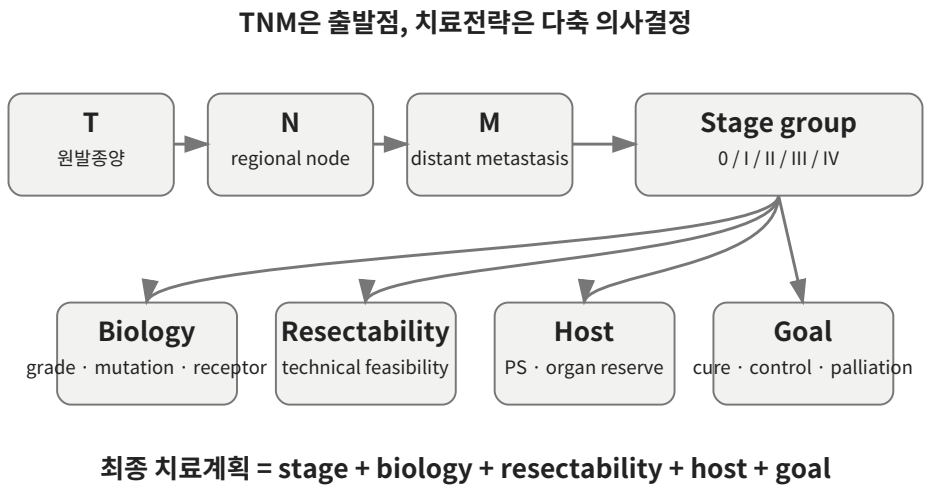


그림 24-1. TNM은 해부학적 disease extent를 압축하지만, 실제 치료선택은 병기만으로 끝나지 않는다. biology, resectability, host fitness, treatment goal을 결합해야 한다. 본서 재구성.[1-5]

1. TNM은 암의 해부학적 범위를 공통언어로 만든다

NCI는 TNM을 가장 널리 쓰이는 암 병기체계로 설명한다.[1] **T**는 원발종양의 크기와 주변조직 침범, **N**은 regional lymph node 침범, **M**은 distant metastasis 여부를 나타낸다. 각 암종에서는 T1-T4, N0-N3, M0-M1의 세부 정의가 다르다.

중요한 점은 숫자 자체가 암종을 넘어서 같은 의미를 갖지 않는다는 것이다. 예를 들어 T2의 크기 기준은 폐암, 유방암, 대장암에서 서로 다르다. 따라서 환자의 TNM은 반드시 **해당 원발암의 현재 병기체계**로 해석해야 한다.

2. Stage 0-I-II-III-IV는 TNM 조합을 임상적으로 읽기 쉽게 묶은 stage group이다

많은 고형암에서 여러 TNM 조합을 stage group으로 묶는다. 일반적으로 stage 0은 carcinoma in situ, stage I-III은 국소에서 국소진행으로 범위가 커지는 방향, stage IV는 distant spread가 있는 상태를 뜻한다.[1]

그러나 이 설명은 **교육용 큰 틀**이다. 어떤 암은 stage IVA/IVB처럼 원격전이의 위치와 양을 더 나누고, 어떤 암은 stage III 안에서도 수술가능성이 크게 다르다. 실제 치료에서는 Roman numeral만 보고 결론을 내리지 않고 T/N/M 세부항목까지 확인한다.

표 24-1. 병기표현을 읽을 때 먼저 구분할 것

표현	주된 질문	예시적 의미	치료에서의 역할
T	원발종양의 크기·주변침범	T1-T4, 세부 a/b/c	수술범위·국소치료 가능성
N	regional node 침범	N0-N3	재발위험·방사선범위·전신치료 필요성
M	distant metastasis	M0/M1 및 암종별 세분	국소근치 vs 전신치료 중심 전략
Stage group	TNM 조합의 요약	0, I, II, III, IV	예후·표준치료·trial eligibility의 큰 지도
Grade	현미경상 분화·공격성	low/intermediate/high 등	stage와 독립적으로 risk를 보완
Biomarker	분자·수용체·면역 특성	EGFR, HER2, ER, MSI 등	치료 선택과 예후를 추가로 수정

3. Clinical stage와 pathological stage는 같은 숫자의 다른 출처다

Clinical stage(cTNM)는 치료 전에 얻은 physical examination, imaging, endoscopy, biopsy 등의 정보를 기반으로 정한다. 반면 수술로 원발종양과 림프절을 제거한 뒤 더 많은 조직을 현미경으로 확인하면 **pathological stage(pTNM)**를 부여할 수 있다.[7]

수술 전 영상에서 N0였지만 수술 후 microscopic nodal metastasis가 발견되면 pN이 올라갈 수 있다. 반대로 영상에서 의심했던 병변이 염증으로 확인되면 pathological information이 더 낮은 burden을 보여줄 수 있다.

둘 중 하나가 '틀린 stage'라는 뜻은 아니다. **서로 다른 시점과 자료원으로 측정한 stage**다. clinical stage는 초기 치료계획을 만들고, pathological stage는 수술 뒤 재발위험과 adjuvant therapy 판단을 정교하게 한다.

4. Neoadjuvant therapy를 받으면 yc와 yp가 치료반응 정보를 더한다

수술 전에 chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy 또는 radiation을 시행하면 치료 전 cTNM과 치료 후 상태를 분리해서 기록해야 한다. 치료 후 임상평가는 **yc**, 이후 수술병리는 **yp** 분류로 표현한다.[7]

예를 들어 처음 cT2N1이었던 종양이 치료 후 수술에서 residual invasive cancer가 전혀 보이지 않아 ypT0N0가 될 수 있다. 이때 원래 질병이 처음부터 T0N0였던 것은 아니다. **baseline burden과 treatment response가 모두 예후정보**다.

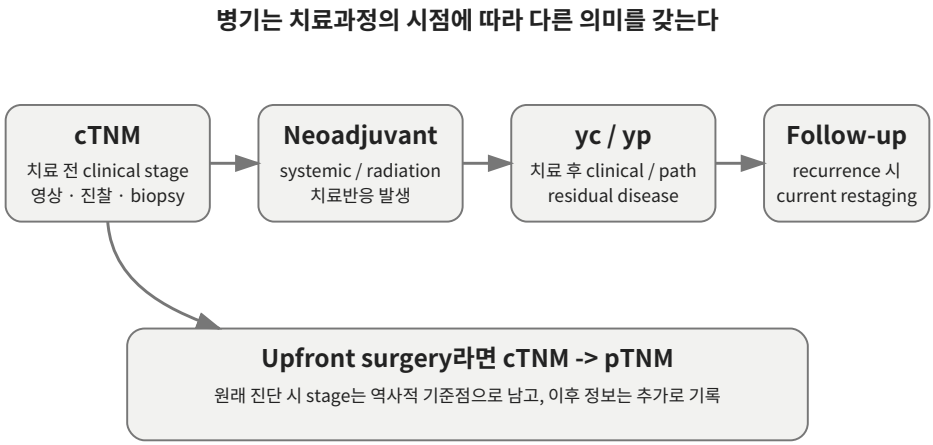


그림 24-2. 치료 전에는 clinical stage, upfront surgery 후에는 pathologic stage, neoadjuvant therapy 후에는 yc/yp 상태를 따로 기록한다. recurrence 시 restaging은 현재 disease extent를 평가하지만 원래 진단 시 병기 자체를 지우지 않는다. 본서 재구성.[6,7]

5. 암이 재발하거나 진행해도 '처음 진단 시 병기'는 역사적 기준점으로 남는다

NCI는 암이 진행하거나 전이하더라도 **진단 당시의 original stage는 그대로 유지**되고, 이후 변화는 추가 정보로 기록된다고 설명한다.[1] 재발암에서는 현재 disease extent를 다시 평가하고, restaging을 했음을 나타내는 표현을 사용할 수 있다.[6]

이 원칙이 중요한 이유는 환자의 자연경과와 치료결과를 일관되게 해석하기 위해서다. “원래 stage II였는데 지금 stage IV로 바뀌었다”는 일상 표현은 이해하기 쉽지만, 연구와 registry에서는 **stage II at diagnosis + later distant recurrence**처럼 구분해야 한다.

6. Grade는 stage가 아니다 - 위치가 아니라 세포의 생물학을 본다

NCI는 tumor grade가 현미경에서 암세포와 조직이 정상세포와 얼마나 다르게 보이는지를 나타내며, stage와 다른 개념이라고 설명한다.[2] 일반적으로 higher grade는 더 빠른 성장과 확산 가능성을 시사하지만 grading system 자체도 암종마다 다르다.

작은 stage I tumor라도 high grade일 수 있고, 큰 국소종양이라도 상대적으로 low grade일 수 있다. 따라서 **stage = extent, grade = microscopic aggressiveness**로 구분해야 한다.

---

7. 병기가 같아도 '수술 가능(resectable)' 여부는 다를 수 있다

병기는 질병범위를 말하지만 resectability는 **안전하고 종양학적으로 의미 있는 절제가 가능한가**를 묻는다. 종양이 critical vessel을 침범했는지, 절제 후 충분한 장기기능을 남길 수 있는지, 원격전이가 있는지, 환자가 큰 수술을 견딜 수 있는지가 함께 들어간다.

그래서 “stage III니까 수술” 또는 “stage III니까 수술 불가” 같은 일반화는 위험하다. pancreatic cancer의 borderline resectable, NSCLC의 resectable stage IIIA 일부와 unresectable stage III, locally advanced rectal cancer처럼 **같은 큰 stage 안에서도 local anatomy와 multidisciplinary judgment가 치료순서를 바꾼다.**

---

8. 일부 암에서는 병기 자체가 해부학만이 아니라 biology를 포함한다

유방암이 대표적이다. NCI는 breast cancer stage를 TNM에 **grade와 ER, PR, HER2 biomarker**를 결합해 결정한다고 설명한다.[4] 일부 경우 multigene test도 stage 판단에 사용될 수 있다.[4]

이것은 현대 종양학의 방향을 보여준다. 해부학적 burden은 여전히 중요하지만, 같은 T와 N이라도 tumor biology에 따라 prognosis와 systemic therapy benefit이 크게 달라질 수 있다.

> **우측 핵심 | 해부학적 stage와 prognostic stage**
> 해부학적 범위가 같아도 hormone receptor, HER2, grade처럼 치료반응과 자연경과를 바꾸는 정보가 있으면 예후분류가 달라질 수 있다. 병기표를 읽을 때 'anatomic'인지 'prognostic'인지 확인해야 한다.[3-5]

---

9. 모든 암이 TNM을 쓰는 것은 아니다

NCI도 brain/spinal cord tumor와 blood cancer 등에서는 다른 staging system을 쓴다고 설명한다.[1] Lymphoma는 Lugano classification이 널리 사용되며, FDG-avid lymphoma에서는 PET-CT가 staging과 response assessment에 중요한 역할을 한다.[8]

Multiple myeloma는 TNM 대신 disease burden과 biology를 반영하는 ISS/R-ISS/R2-ISS 같은 risk staging을 사용한다. R-ISS 개발 연구에서는 3,060명의 완전한 데이터에서 5-year OS가 stage I **82%**, II **62%**, III **40%**로 구분됐다.[9] 이후 R2-ISS는 1q gain 같은 추가 cytogenetic factor를 포함해 더 세분화했다.[10]

즉 "몇 기입니까?"라는 질문에 모든 암이 동일한 방식으로 답하지 않는다.

표 24-2. 암종에 따라 병기체계의 구조가 다르다

암종/범주	대표 체계	핵심 정보	주의점
다수 고형암	TNM -> stage group	primary tumor, node, metastasis	암종별 T/N/M 정의가 다름
유방암	TNM + grade + ER/PR/HER2 prognostic staging	anatomy + biology	anatomic stage와 prognostic stage 구분
Lymphoma	Lugano/Ann Arbor 기반	nodal/extranodal distribution, PET 등	limited vs advanced 해석이 중요
Multiple myeloma	ISS/R-ISS/R2-ISS	beta2-microglobulin, albumin, LDH, cytogenetics	TNM과 성격이 다른 prognostic risk staging
CNS tumor 등	암종별 분류	location, histology, molecular class 등	일반 TNM stage를 적용하지 않는 경우가 많음

10. Staging work-up은 '모든 검사를 다 하는 것'이 아니라 치료결정을 바꿀 검사를 선택하는 과정이다

Staging에는 CT, MRI, PET-CT, bone scan, endoscopy, ultrasound, lymph-node sampling, bone marrow evaluation 등 다양한 도구가 사용될 수 있다.[1] 어떤 검사를 사용할지는 tumor type과 초기 risk에 따라 달라진다.

작은 저위험 병변에서 전신 PET를 반복한다고 항상 가치가 커지는 것은 아니다. 반대로 stage III 가능성이 있는 폐암에서 mediastinal node와 distant metastasis를 충분히 평가하지 않으면 큰 수술이나 radical radiotherapy를 잘못 선택할 수 있다.

좋은 staging은 **검사를 많이 하는 것이 아니라, 치료목표와 modality를 바꿀 수 있는 occult disease를 합리적으로 찾는 것**이다.

---

11. M0는 '미세전이가 절대 없다'는 뜻이 아니라 현재 검사로 원격전이가 확인되지 않았다는 뜻이다

영상검사에는 detection limit가 있다. 한 개의 malignant cell, 작은 micrometastatic cluster, circulating tumor DNA level이 모두 영상에 보이는 것은 아니다. 그래서 완전히 절제된 early-stage cancer에서도 adjuvant systemic therapy가 필요할 수 있다.

이 점은 stage와 치료의 관계를 이해하는 데 중요하다. **M0라고 해서 systemic risk가 0인 것은 아니며**, adjuvant therapy는 보이지 않는 micrometastatic disease의 재발위험을 낮추려는 전략이다.

---

12. 더 좋은 영상은 더 정확한 병기를 만들지만, 통계적으로는 stage migration을 일으킬 수 있다

Feinstein 등은 새로운 diagnostic technology가 이전에는 보이지 않던 전이를 찾아 환자를 더 높은 stage로 이동시키면서, 각 stage의 생존율이 실제 치료개선 없이도 좋아 보일 수 있는 **Will Rogers phenomenon**을 설명했다.[11]

예를 들어 예전 CT에서는 stage III로 분류되던 환자의 작은 distant metastasis가 PET-CT에서 발견되어 stage IV로 이동하면, 남은 stage III 집단은 평균적으로 더 좋은 예후를 갖는다. 동시에 새 stage IV 환자는 기존에 증상이 심한 stage IV 환자보다 상대적으로 좋은 예후를 갖기 때문에 stage IV 평균생존도 좋아질 수 있다.

따라서 시대가 다른 stage-specific survival을 비교할 때는 staging technology와 분류체계가 같은지 확인해야 한다.

---

13. 병기체계 자체도 발전한다 - 숫자가 같아도 시대에 따라 정확한 정의가 달라질 수 있다

Staging system은 새로운 대규모 dataset과 치료환경에 맞춰 개정된다. Lung cancer에서는 IASLC가 전세계 자료를 이용해 9th edition TNM stage grouping을 제안했으며, 2024년 보고에서는 T와 N 조합, M subclassification을 더 세분화해 prognostic discrimination을 개선했다. [12]

이것은 과거 병기자료와 현재 환자를 비교할 때 중요한 경고다. “stage III”라는 라벨이 동일해도 **어떤 edition/version의 기준으로 분류했는지**가 다르면 환자구성이 달라질 수 있다.

---

14. 같은 stage 안에서도 위험은 연속적이다

Stage group은 편리하지만 실제 risk는 계단식으로 뚝 끊어지지 않는다. tumor size 1 mm 차이, positive node 1개 차이, histologic grade, lymphovascular invasion, circulating biomarker, genomic profile 등이 recurrence risk를 연속적으로 바꾼다.

그래서 현대 치료에서는 stage에 더해 risk model이나 biomarker를 사용한다. 병기를 **첫 번째 층**으로 보고, biology와 host factor를 **두 번째·세 번째 층**으로 쌓는 방식이 더 현실적이다.

---

15. Early/localized disease에서는 local control과 micrometastatic risk를 동시에 본다

초기 고형암에서 surgery 또는 definitive radiation이 cure의 핵심이 되는 경우가 많다. 그러나 nodal involvement, high grade, adverse pathology, driver mutation 등에 따라 adjuvant systemic therapy가 추가된다.

따라서 early stage의 질문은 “수술할 수 있는가?”에서 끝나지 않는다. **local disease를 제거한 뒤 남아 있을 가능성이 있는 systemic risk를 어느 정도까지 치료할 것인가**가 두 번째 질문이다.

---

16. Locally advanced disease에서는 multimodality treatment가 자주 필요하다

Stage III는 많은 고형암에서 local-regional burden이 커진 상태를 포함한다. 이 단계에서는 surgery, radiation, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy의 **순서와 조합**이 결과를 좌우한다.

예를 들어 unresectable stage III NSCLC에서는 concurrent chemoradiotherapy 뒤 durvalumab consolidation이 중요한 표준전략이 되었다.[13,15] 반면 resectable disease에서는 surgery-centered strategy와 perioperative systemic therapy가 고려된다.

같은 stage III라는 숫자보다 **resectable vs unresectable, nodal station, tumor biology**가 실제 처방을 더 구체화한다.

---

17. Metastatic disease에서는 systemic therapy가 중심이지만, stage IV도 하나의 균질한 상태가 아니다

Distant metastasis가 확인되면 대부분의 solid tumor에서 systemic therapy가 중심이 된다. 그러나 metastatic burden, organ involvement, symptoms, molecular target, prior therapy, tempo of progression이 매우 다르다.

한 개의 bone metastasis가 수년간 안정적인 hormone-sensitive cancer와, 여러 장기에 빠르게 진행하는 visceral metastasis를 같은 'stage IV' 한 단어로 설명하면 치료의 실제 차이를 놓친다.

---

18. Oligometastatic disease는 stage IV 안에서 국소치료 가능성을 다시 묻는 예외적 영역이다

SABR-COMET phase II trial은 controlled primary와 1-5 metastases를 가진 **99명**을 표준치료 alone 또는 모든 metastasis에 SABR를 추가하는 전략으로 무작위 배정했다.[17] 장기분석에서 5-year OS는 **17.7% vs 42.3%**, median OS는 **28 vs 50개월**이었다.[17]

그러나 이 trial은 작고 여러 암종을 섞은 phase II study였으며, 면역치료 이전 시대의 환자가 많았다. 실제로 현대 immunotherapy 기반 NSCLC를 주로 포함한 NRG-LU002에서는 local consolidative therapy 추가가 PFS를 유의하게 개선하지 못했다(2-sided p=.66)고 보고됐다.[19]

따라서 “전이가 적으면 모두 방사선으로 없애면 된다”는 결론은 과도하다. **암종, systemic therapy response, disease tempo, lesion number/location과 trial evidence**를 함께 봐야 한다.

> **우측 주의 | Oligometastatic은 '전이암이 아니다'라는 뜻이 아니다**
> M1 disease라는 사실은 유지된다. 다만 일부 환자에서 metastasis-directed local therapy가 systemic therapy와 함께 추가될 수 있는 임상상태다. 효과는 암종과 치료시대에 따라 다르므로 selection이 핵심이다.[17-19]

---

19. 병기는 치료의 목적을 바꾸고, biology는 같은 병기 안에서 약을 바꾼다

Stage는 주로 **cure-oriented local therapy가 현실적인가, systemic disease control이 중심인가**를 결정하는 큰 축이다. Biology는 그 안에서 어떤 systemic agent가 필요한지 바꾼다.

예를 들어 EGFR-mutated NSCLC에서는 resected early-stage disease와 metastatic disease 모두 EGFR biology가 중요하지만, 전자는 surgery 이후 adjuvant strategy가 되고 후자는 metastatic systemic therapy strategy가 된다. 같은 target이라도 **stage가 treatment context를 바꾼다.**

---

20. NSCLC는 병기와 biology가 치료선택을 어떻게 바꾸는지 보여주는 좋은 예다

NCI PDQ에서 stage I NSCLC는 surgery가 치료의 중심이며, 수술이 불가능하면 radiation이 중요한 대안이 된다.[13] 완전 절제된 EGFR-mutated stage IB-IIIA에서는 adjuvant osimertinib이 survival을 개선했다.[14]

ADAURA의 overall population(stage IB-IIIA, n=682)에서 5-year OS는 osimertinib **88%** 대 placebo **78%**, death HR **0.49**였다.[14] Stage II-IIIA subgroup에서는 5-year OS **85% vs 73%**였다.

Unresectable stage III에서는 PACIFIC trial의 durvalumab after chemoradiotherapy가 5-year OS **42.9% vs 33.4%**, median OS **47.5 vs 29.1개월**을 보였다.[15]

Metastatic nonsquamous NSCLC without EGFR/ALK alteration에서는 KEYNOTE-189의 pembrolizumab+platinum+pemetrexed가 5-year OS **19.4% vs 11.3%**, OS HR **0.60**을 보였다.[16]

표 24-3. 같은 NSCLC에서도 stage가 치료목표와 근거를 바꾼다

임상상황	치료전략의 중심	대표 근거	핵심 결과
Stage I, operable	surgery 중심	NCI PDQ[13]	근치 local therapy가 핵심
Resected EGFR-mut stage IB-IIIA	surgery + adjuvant targeted therapy	ADAURA[14]	5-y OS 88% vs 78%; HR 0.49
Unresectable stage III	concurrent chemoradiation + consolidation immunotherapy	PACIFIC[15]	5-y OS 42.9% vs 33.4%
Metastatic nonsquamous, EGFR/ALK-negative	systemic immunochemotherapy	KEYNOTE-189[16]	5-y OS 19.4% vs 11.3%; HR 0.60

이 표는 특정 환자에게 그대로 적용하는 처방표가 아니다. 현재 driver testing, PD-L1, comorbidity, histology와 guideline update를 반드시 함께 봐야 한다. 다만 **stage가 치료목적과 modality를 크게 바꾸고, biomarker가 같은 stage 안에서 약제를 다시 세분한다**는 구조는 잘 보여준다.

---

21. 병기만으로 예후를 개인에게 그대로 대입하면 안 된다

Stage-specific survival은 population average다. 같은 stage 안에서도 age, performance status, comorbidity, tumor biology, treatment access, response depth와 subsequent therapy가 달라진다.

또한 오래된 survival table은 현재의 imaging, surgery, radiation, targeted therapy, immunotherapy 이전 자료일 수 있다. 환자에게 “이 병기는 5년 생존율이 몇 %”라고 말할 때는 **자료의 진단연도와 치료시대, patient selection**을 함께 설명해야 한다.

---

22. Staging이 불완전하면 치료강도보다 먼저 '무엇이 아직 모르는가'를 확인해야 한다

TX, NX, unknown stage처럼 정보가 불충분한 경우가 있다. 치료가 급하지 않다면 부족한 imaging, pathology, nodal sampling, molecular test를 보완하는 것이 먼저다.

반대로 spinal cord compression, airway obstruction, severe bleeding처럼 응급상황에서는 완전한 staging보다 즉각적 치료가 우선일 수 있다. 좋은 진료는 **정보의 완전성과 치료의 긴급성 사이에서 균형**을 잡는다.

23. Stage는 clinical trial eligibility와 surveillance 계획에도 직접 연결된다

Adjuvant trial은 특정 pathological stage나 residual risk를 요구하고, metastatic trial은 measurable disease, prior therapy, metastatic sites와 biomarker를 조건으로 삼을 수 있다. 따라서 정확한 stage documentation은 단순한 행정코드가 아니라 trial access와 연결된다.

근치치료 뒤 surveillance도 recurrence risk에 따라 강도가 달라진다. 다만 무증상 환자에게 모든 imaging과 tumor marker를 자주 반복한다고 항상 survival이 좋아지는 것은 아니므로 **암종별 evidence-based follow-up**을 따라야 한다.

24. 병기와 치료반응은 다른 축이다

Stage는 주로 baseline extent를 기술하고, RECIST 같은 response criteria는 치료 후 measurable disease가 얼마나 줄거나 커졌는지를 평가한다.[20]

Stage IV 환자가 complete response를 보였다고 원래의 stage IV 진단역사가 사라지는 것은 아니다. 반대로 stage II 환자가 수술 후 recurrence하면 현재 disease burden을 다시 평가해야 한다. **baseline classification과 on-treatment response를 섞지 않는 것**이 연구해석에 중요하다.

25. 식이·대사중재도 반드시 병기별 치료맥락 안에서 평가해야 한다

식물성케톤식이 glucose, insulin, ketone, inflammation, body composition을 바꿀 가능성이 있어도, 그 의미는 stage와 표준치료에 따라 다르다.

수술 가능한 early-stage cancer에서 가장 중요한 위험은 검증된 curative local therapy를 지연시키는 것이다. Locally advanced disease에서는 chemoradiation·neoadjuvant therapy의 completion이 중요하고, metastatic disease에서는 systemic therapy와 nutritional status를 함께 관리해야 한다.

따라서 식이중재 연구는 최소한 **baseline stage, TNM details, metastatic burden, treatment line, tumor genotype, concurrent standard therapy, weight/lean mass**를 기록해야 한다. Stage가 다른 환자를 한 그룹으로 섞으면 대사효과와 tumor outcome을 해석하기 어렵다.

---

26. 치료선택은 'stage x biology x resectability x host'의 교차점이다

실제 multidisciplinary decision을 네 축으로 요약할 수 있다.

1. **Stage** - disease extent와 local/systemic risk
2. **Biology** - histology, grade, receptor, mutation, immune phenotype
3. **Resectability / technical feasibility** - 완전 절제나 definitive local therapy 가능성
4. **Host** - performance status, organ reserve, frailty, preference

이 네 축이 일치할 때 치료 intent와 sequence가 정해진다. 같은 stage라도 한 축이 달라지면 치료가 달라질 수 있다.

그림 24-3. 병기만으로 치료를 정하지 않는 4축 모델

그림 24-3. Stage는 핵심이지만 biology, resectability, host가 함께 들어가야 실제 treatment plan이 된다. 같은 stage에서 서로 다른 치료가 합리적일 수 있는 이유다. 본서 재구성.[1-5,13]

---

27. 환자가 병기 설명을 들을 때 확인해야 할 질문

표 24-4. 병기를 치료결정으로 번역하는 질문

확인할 항목	질문	왜 중요한가
정확한 stage	cTNM인가 pTNM인가? stage group은?	자료의 시점과 확실성을 구분
검사 완전성	chest/abdomen imaging, MRI/PET, node sampling 등 필요한 검사가 끝났나?	occult metastasis·node를 놓치지 않기 위해
Grade/biology	grade, receptor, mutation, MSI 등은?	같은 stage 안에서 prognosis·약제 선택 수정
Resectability	수술/definitive radiation이 가능한가?	curative local strategy 결정
Treatment intent	cure, recurrence reduction, disease control, symptom relief 중 무엇인가?	기대효과와 독성 허용범위 설정
Residual risk	수술 후 adjuvant therapy가 필요한 근거는?	micrometastatic risk 관리
Current disease	recurrence/progression이면 어디에 얼마나 있는가?	원래 stage와 현재 burden을 모두 이해
Evidence date	어떤 staging version과 guideline을 쓰는가?	시대별 기준변화를 피하기 위해

28. 결론 - 병기는 치료의 주소이지 치료 자체가 아니다

병기는 암치료에서 가장 중요한 공통언어 가운데 하나다. TNM은 primary tumor, regional node, distant metastasis를 구조화하고, stage group은 이를 치료와 예후를 논의하기 쉬운 형태로 요약한다.[1]

그러나 stage는 grade가 아니고, resectability와도 같지 않으며, biomarker를 대신하지 못한다. Clinical stage, pathological stage, posttherapy stage는 서로 다른 시점의 정보를 담고, recurrence 시 current extent를 다시 평가하더라도 진단 당시 stage는 역사적 기준점으로 남는다.[6,7]

가장 중요한 임상원칙은 **stage를 숫자로 끝내지 않는 것**이다. Stage가 local/systemic treatment의 큰 틀을 만들고, biology가 약제를 세분하며, resectability와 환자의 functional reserve가 실제 실행가능성을 결정한다.

장 요약
병기 = 질병범위의 지도다. 치료는 `stage + biology + resectability + host + goal`을 결합해 결정한다. 더 정밀한 imaging과 새로운 staging version은 환자분류를 바꿀 수 있으므로 시대가 다른 생존율을 단순 비교해서는 안 된다. Stage IV 안에서도 oligometastatic state처럼 예외적 local-treatment 기회가 있지만, 무작위근거는 암종과 치료시대에 따라 다르다.

참고문헌

1. National Cancer Institute. (2022). Cancer Staging. Reviewed October 14, 2022. https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging (accessed 2026-08-30).

2. National Cancer Institute. (2022). Tumor Grade. Updated August 1, 2022. https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-grade (accessed 2026-08-30).

3. National Cancer Institute. (2026). Breast Cancer Stages. Updated March 4, 2026. https://www.cancer.gov/types/breast/stages (accessed 2026-08-30).

4. National Cancer Institute. (2025). TNM Staging for Breast Cancer. https://www.cancer.gov/types/breast/stages/tnm-staging-system (accessed 2026-08-30).

5. National Cancer Institute. (2025). Breast Cancer Treatment (PDQ), Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq (accessed 2026-08-30).

6. National Cancer Institute. (2025). Recurrent Cancer. Updated April 2, 2025. https://www.cancer.gov/types/recurrent-cancer (accessed 2026-08-30).

7. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds. (2017). AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer.

8. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. (2014). Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. Journal of Clinical Oncology, 32(27), 3059-3068. https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800

9. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. (2015). Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. Journal of Clinical Oncology, 33(26), 2863-2869. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267

10. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. (2022). Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network Report Within the HARMONY Project. Journal of Clinical Oncology, 40(29), 3406-3418. https://doi.org/10.1200/JCO.21.02614

11. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. (1985). The Will Rogers Phenomenon: Stage Migration and New Diagnostic Techniques as a Source of Misleading Statistics for Survival in Cancer. New England Journal of Medicine, 312(25), 1604-1608. https://doi.org/10.1056/NEJM198506203122504

12. Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, et al. (2024). The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology, 19(7), 1007-1027. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.02.011

13. National Cancer Institute. (2025). Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ), Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq (accessed 2026-08-30).

14. Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. (2023). Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. New England Journal of Medicine, 389(2), 137-147. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304594

15. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. (2022). Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology, 40(12), 1301-1311. https://doi.org/10.1200/JCO.21.01308

16. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, et al. (2023). Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. Journal of Clinical Oncology, 41(11), 1992-1998. https://doi.org/10.1200/JCO.22.01989

17. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. (2020). Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. Journal of Clinical Oncology, 38(25), 2830-2838. https://doi.org/10.1200/JCO.20.00818

18. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. (2022). Stereotactic Radiation for the Comprehensive Treatment of Oligometastases (SABR-COMET): Extended Long-Term Outcomes. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 114(4), 611-616. PMID: 35643253.

19. Iyengar P, et al. (2024). NRG-LU002: Randomized phase II/III trial of maintenance systemic therapy versus local consolidative therapy plus maintenance systemic therapy for limited metastatic non-small cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology, 42(16_suppl), 8506. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8506

20. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer, 45(2), 228-247. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026

> **편집 메모:** 제25장 「암 수술」에서는 R0/R1/R2 margin, lymph-node surgery, sentinel node, minimally invasive/open approach의 종양학적 원칙, perioperative risk와 prehabilitation, 수술 전후 영양을 분리해 다룬다.

제25장 암 수술

- 종양을 제거하는 기술에서 병기·기능·삶의 질을 함께 설계하는 치료로

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH025
> **편집 기준:** B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
> **근거 범위:** curative·diagnostic·staging·debulking·palliative surgery, oncologic margin과 R0/R1/R2, lymph-node surgery와 sentinel node, organ preservation과 수술 축소, neoadjuvant 이후 수술, stage IV에서 국소수술의 한계, cytoreductive surgery/HIPEC, prehabilitation·ERAS, 수술량과 centralization, perioperative 면역가설을 무작위시험과 함께 검토했다.
> **근거평가 원칙:** '더 많이 절제하면 더 좋다' 또는 '최소수술이 항상 더 좋다'는 식으로 일반화하지 않는다. 수술의 크기보다 **암종별 종양학적 완결성, 병기, 치료목표, 기능보존, 합병증 위험, 표준 전신·방사선치료와의 조합**을 함께 평가한다.

제23장에서 암치료의 기본 원칙을, 제24장에서 병기가 치료목표를 어떻게 바꾸는지를 살펴보았다. 이제 그 원칙이 가장 직접적으로 구현되는 치료가 **수술(surgery)**이다. NCI는 암수술을 몸에서 암을 제거하는 치료로 설명하며, 특히 한 부위에 국한된 고형암에서 가장 효과적인 경우가 많다고 정리한다.[1]

그러나 현대 종양외과의 목표는 단순히 '눈에 보이는 덩어리를 크게 떼는 것'이 아니다. 수술은 병리학적 진단과 병기정보를 제공하고, 국소제어를 이루며, 장기기능과 삶의 질을 보존하고, 이후 항암·방사선·표적·면역치료가 제때 이어질 수 있도록 합병증을 최소화해야 한다.

따라서 좋은 암수술은 **절제량의 최대화가 아니라 치료가치의 최대화**에 가깝다. 어떤 환자에서는 넓은 절제가 필요하고, 다른 환자에서는 더 작은 수술이 같은 생존효과를 유지하면서 림프부종·기능상실·회복지연을 줄인다.[6-9]

> **우측 핵심 | 수술의 성공은 절개 크기로 판단하지 않는다**
> 핵심 질문은 ① 치료목표가 무엇인가, ② 종양학적으로 충분히 제거되었는가, ③ 정확한 병리·병기 정보를 얻었는가, ④ 기능과 회복을 얼마나 보존했는가, ⑤ 다음 치료를 지연시키는 합병증을 최소화했는가이다.

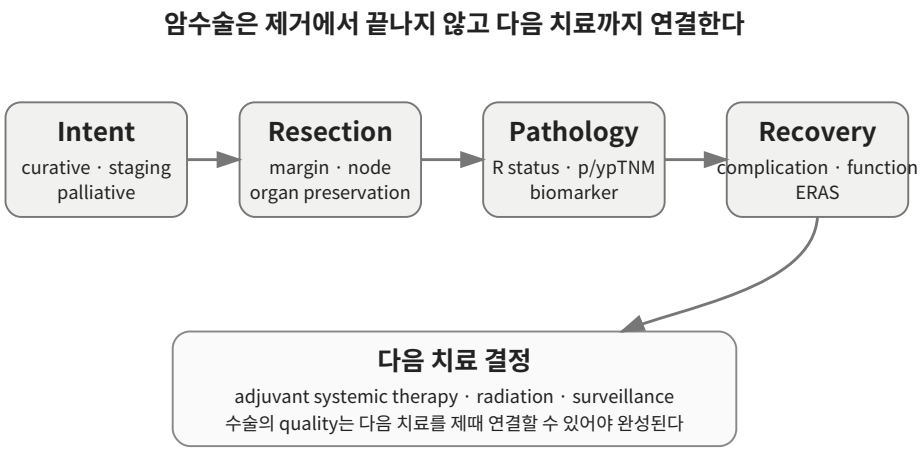


그림 25-1. 현대 암수술은 종양 제거 자체로 끝나지 않는다. 수술 목적을 정하고, oncologic resection을 시행한 뒤, 병리결과로 residual disease와 stage를 재평가하며, 회복상태를 바탕으로 adjuvant therapy 또는 surveillance를 연결한다. 본서 재구성.[1-5]

1. 암수술에는 서로 다른 목적이 있다

수술은 하나의 치료명이지만 목적은 여러 가지다. **Curative surgery**는 모든 악성조직을 제거해 완치를 목표로 하며, 종양 주변의 일부 정상조직과 필요시 주변 림프절을 함께 제거한다.[4] **Diagnostic surgery**는 생검이나 절제생검으로 조직진단을 얻고, **staging surgery**는 림프절·복막·장기 표면 등을 평가해 질병범위를 확인한다.

Debulking 또는 cytoreductive surgery는 모든 종양을 제거할 수 없거나 특정 암에서 남은 종양량을 줄이는 것이 이후 치료에 의미가 있을 때 고려한다. **Palliative surgery**는 출혈, 폐색, 천공, 통증 같은 증상을 줄이는 것이 목적이다. 위험이 매우 높은 유전성 암에서는 **risk-reducing surgery**가 별도의 예방전략이 될 수 있다.

표 25-1. 암수술의 목적은 서로 다르다

수술 목적	핵심 질문	대표적 endpoint	주의할 점
Curative resection	모든 암을 제거할 수 있는가	R0, recurrence, DFS/OS	병기·생물학에 따라 보조치료 필요
Diagnostic / staging	정확한 조직과 범위를 얻는가	병리진단, nodal stage	불필요한 광범위 절제 피하기
Cytoreduction	종양량 감소가 치료효과를 높이는가	residual burden, PFS/OS	암종·복막질환량·완전절제 가능성에 따라 다름
Palliative	증상을 줄이고 기능을 회복하는가	bleeding, obstruction, pain, QoL	생존연장과 동일한 목표가 아님
Risk-reducing	매우 높은 미래 위험을 낮추는가	cancer incidence	유전상담·대안·후유증 고려
Reconstruction	형태·기능을 복원하는가	function, QoL	종양학적 안전성과 치료순서 우선

2. 수술 전 첫 질문은 '자를 수 있는가'보다 '왜 수술하는가'다

같은 장기를 수술하더라도 stage I의 curative resection과 stage IV에서 출혈을 막기 위한 palliative operation은 성공의 정의가 다르다. 전자는 장기 생존과 재발 억제가 중요하고, 후자는 입원기간·증상완화·치료부담이 더 중요할 수 있다.

그래서 수술결정은 **intent**를 먼저 명시해야 한다. 환자에게도 “이 수술이 완치를 목표로 하는가, 병기를 정확히 하기 위한가, 증상을 줄이기 위한가”를 분명히 설명해야 한다. 목적이 불명확하면 큰 수술을 했다는 사실 자체가 치료성과로 오해되기 쉽다.

3. R0는 '보이는 종양을 다 뗐다'보다 더 엄격한 개념이다

Residual tumor(R) classification은 치료 후 남은 종양을 기술한다. 전통적으로 **R0는 잔존종양 없음, R1은 현미경적 잔존종양, R2는 육안적 잔존종양**을 뜻한다.[5] 이 판단에는 수술기록뿐 아니라 절제면에 대한 병리검사가 필요하다.[2,5]

수술자가 눈으로 완전히 제거했다고 판단했더라도 margin에 tumor cell이 닿아 있으면 R1일 수 있다. 반대로 넓은 장기를 제거했다고 자동으로 R0가 되는 것도 아니다. 중요한 것은 **해당 암종의 표준에 맞는 절제면과 병리검사**다.

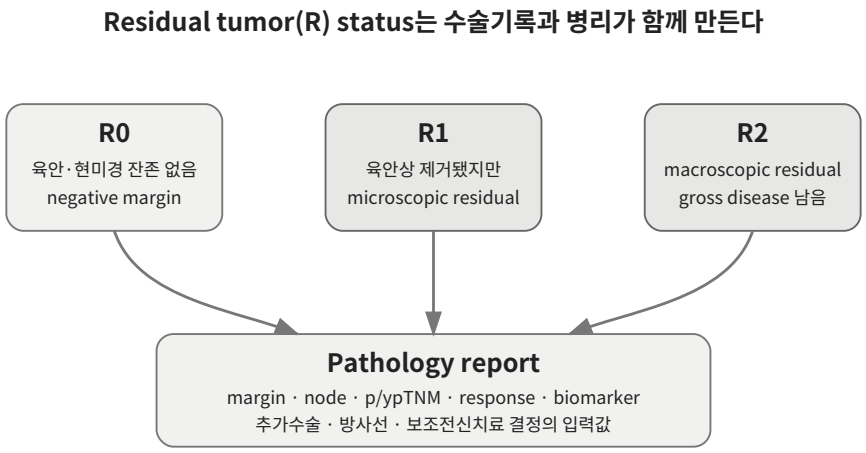


그림 25-2. 육안적 제거와 현미경적 완전절제는 같은 개념이 아니다. 수술 뒤 병리보고서의 margin과 residual disease 평가가 다음 치료를 결정한다. 본서 재구성.[2,5]

4. '안전한 margin은 몇 cm인가'라는 질문에는 암종별 답이 필요하다

NCI는 수술 시 종양 주변의 일부 정상조직을 함께 제거하고 pathologist가 margin을 검사한다고 설명한다.[1,2] 그러나 모든 암에 공통으로 적용되는 단일한 '몇 cm 법칙'은 없다. 유방, 피부, 직장, 췌장, 두경부, 육종 등은 해부학과 재발양상이 다르고, 방사선치료 여부도 다르다.

따라서 환자가 “많이 떼면 재발이 줄어드는가”라고 물을 때는 절제거리 하나보다 **positive margin의 의미, 재절제 가능성, 장기기능, 보조방사선의 역할**을 함께 봐야 한다. 현대 수술은 필요한 범위에서는 충분히, 필요 이상으로는 덜 침습적으로 가는 방향으로 발전해왔다.

5. 종양과 주변조직을 한 덩어리로 다루는 원칙은 국소전파 위험을 줄이기 위한 것이다

암수술에서는 종양을 불필요하게 파열시키거나 절단면을 통해 노출하지 않고, 가능한 경우 해부학적 plane을 따라 en bloc으로 제거하려는 원칙이 중요하다. 종양이 인접 장기를 직접 침범했다면 적절한 경우 일부 인접조직을 함께 절제해야 R0 가능성이 높아질 수 있다.

하지만 'en bloc'이라는 원칙도 무조건 더 큰 수술을 의미하지 않는다. 수술 전 영상, 내시경, 병리, neoadjuvant response를 종합해 실제 invasion인지 inflammatory adhesion인지 판단해야 하며, 기능 손실이 큰 multivisceral resection은 숙련된 다학제팀에서 위험과 이득을 비교해야 한다.

---

6. 림프절수술은 병기를 알기 위한 수술과 치료를 위한 수술이 겹쳐 있다

Regional lymph node는 많은 고형암에서 중요한 전이경로이자 병기정보다. 수술로 림프절을 평가하면 pN stage를 정교하게 하고, 이후 방사선이나 systemic therapy 선택을 바꿀 수 있다.[2,3]

하지만 림프절을 많이 제거할수록 정보가 많아진다고 해서 모든 환자에서 survival benefit이 증가하는 것은 아니다. 림프절 절제는 lymphedema, 감각신경 손상, 관절운동 제한 등의 장기 후유증을 만들 수 있다.[3,19]

---

7. Sentinel node는 '가장 먼저 퍼질 가능성이 높은 노드'를 이용한 수술 축소 전략이다

Sentinel lymph node는 원발종양에서 암세포가 처음 도달할 가능성이 가장 높은 림프절이다.[3] sentinel node가 음성이면 일부 암에서는 광범위한 nodal dissection을 피할 수 있어 수술범위와 부작용을 줄일 수 있다.

이 원칙의 가치는 단순히 절개를 작게 하는 데 있지 않다. **병기정보를 유지하면서 치료에 불필요한 조직손상을 줄이는 것**이 핵심이다. 이는 현대 종양외과에서 de-escalation이 가능한 대표적 예다.

---

8. Z0011은 일부 유방암에서 '양성 sentinel node = 반드시 겨드랑이 전체절제'가 아님을 보여줬다

ACOSOG Z0011은 임상적으로 T1-T2, palpable axillary node가 없고 1-2개의 sentinel node metastasis가 있는 여성에서 lumpectomy, whole-breast irradiation, systemic therapy를 전제로 SLND alone과 ALND를 비교했다.[8]

891명이 무작위 배정됐고 장기분석에서 **10년 OS는 86.3% 대 83.6%**, HR 0.85로 SLND alone이 noninferior였다. 10년 DFS도 **80.2% 대 78.2%**로 유의한 차이가 없었다.[8]

이 결과는 “positive node가 있어도 수술을 덜 해도 된다”는 일반법칙이 아니다. **정확히 그 trial eligibility와 병용치료 조건에 해당하는 환자**에서 routine ALND를 생략할 근거를 제공했다.

---

9. MSLT-II도 melanoma에서 더 큰 림프절수술이 survival을 자동으로 늘리지 않음을 보여줬다

Sentinel-node-positive melanoma 환자에서 MSLT-II는 immediate completion lymph-node dissection과 nodal observation을 비교했다.[9] 3년 melanoma-specific survival은 두 군 모두 약 **86%**로 유사했다.

반면 regional node control은 dissection 군에서 더 좋았지만 lymphedema는 **24.1% 대 6.3%**로 훨씬 많았다.[9] 즉 같은 수술이라도 endpoint에 따라 장점과 비용이 다르다. 국소제어가 좋아지는 것과 생존이 늘어나는 것은 같은 문장이 아니다.

---

10. 유방보존수술의 역사도 '더 큰 수술이 더 좋은 생존'이라는 가정을 바꾸었다

NSABP B-06의 20년 추적에서 총유방절제술과 lumpectomy+irradiation 사이에 overall survival 차이가 없었다. lumpectomy+irradiation의 사망 HR은 mastectomy 대비 **0.97(95% CI 0.83-1.14)**였다.[6]

다만 lumpectomy 뒤 방사선을 생략하면 ipsilateral breast recurrence가 높았다. 20년 cumulative incidence는 **lumpectomy+irradiation 14.3% 대 lumpectomy alone 39.2%**였다.[6] Milan trial에서도 breast-conserving surgery+RT와 radical mastectomy의 20년 overall mortality가 사실상 같았다.[7]

핵심은 수술이 작아도 된다는 것이 아니라 **작은 수술이 방사선·병리학적 margin·전신치료와 함께 전체 treatment package를 구성할 때 같은 생존을 만들 수 있다**는 것이다.

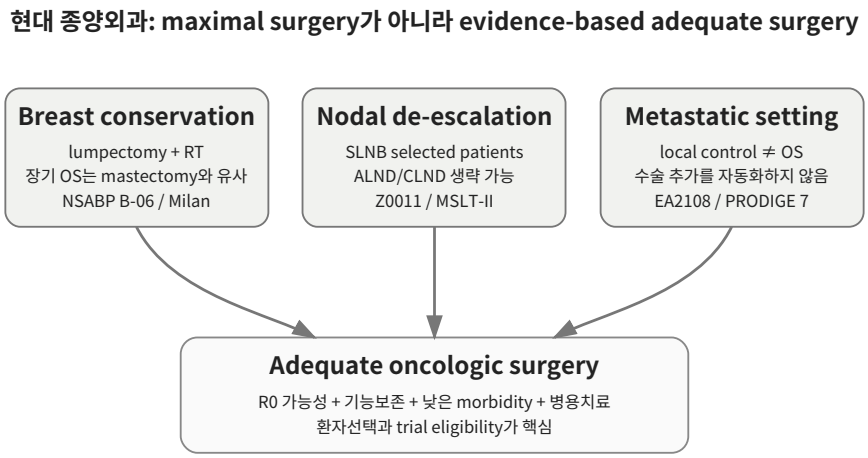


그림 25-3. 무작위시험은 일부 상황에서 더 광범위한 수술이 survival을 추가로 개선하지 않으면서 morbidity는 높일 수 있음을 보여줬다. de-escalation은 '덜 치료'가 아니라 정확히 선택된 환자에서 같은 종양학적 결과를 유지하며 치료 부담을 줄이는 전략이다.[6-10]

11. 장기보존은 종양학적 안전성과 기능보존을 동시에 평가해야 한다

유방보존 외에도 직장, 후두, 사지육종, 방광 등에서는 장기 또는 기능보존 전략이 발전해왔다. 그러나 organ preservation은 “수술을 하지 않는다”는 단순한 방향이 아니라 chemoradiation, neoadjuvant therapy, 엄격한 response assessment, salvage surgery 체계가 함께 있어야 안전해지는 경우가 많다.

따라서 환자에게 선택지를 설명할 때는 **local recurrence risk, salvage 가능성, 기능, 삶의 질, surveillance burden**을 동시에 제시해야 한다. 작은 수술 자체가 목표가 아니라 암치료 전체의 순이익이 목표다.

12. Neoadjuvant therapy는 '수술 전에 약을 쓰는 것'보다 수술전략을 재설계하는 도구다

제24장에서 설명한 것처럼 수술 전 systemic therapy나 chemoradiation을 하면 yc/yp 상태를 평가할 수 있다. neoadjuvant therapy의 목적은 종양축소, micrometastatic disease의 조기치료, organ preservation 가능성 증가, 약물민감도의 in vivo 평가 등이 될 수 있다.

수술 시점에는 baseline anatomy와 치료 후 response를 모두 고려해야 한다. 영상에서 종양이 줄었다고 해서 항상 원래의 tumor bed를 무시할 수 있는 것은 아니며, 암종별 surgical principle에 따라 resection extent를 정한다.

---

13. 수술 후 pathology report는 '결과지'가 아니라 다음 치료의 입력값이다

수술표본에서 tumor type, size, grade, margin, lymphovascular/perineural invasion, lymph-node status, treatment response, biomarker가 평가된다.[2] 이 정보가 pTNM 또는 ypTNM과 재발위험을 바꾸고 adjuvant chemotherapy, radiation, endocrine therapy, targeted therapy의 필요성을 정교하게 한다.

따라서 “수술이 잘 끝났다”는 말은 마취에서 깨어났다는 의미와 종양학적 완결성을 구분해야 한다. 최종 pathology가 나오기 전에는 margin과 nodal burden, residual disease가 확정되지 않은 경우가 많다.

---

14. Stage IV에서는 원발종양을 제거한다고 자동으로 생존이 늘지 않는다

De novo metastatic breast cancer의 EA2108은 초기 systemic therapy 4-8개월 후 progression이 없는 환자 256명을 early locoregional therapy와 계속 systemic therapy로 무작위 배정했다.[10]

3년 OS는 **locoregional therapy 68.4% 대 systemic therapy 67.9%**, HR 1.11로 생존개선이 없었다. 수술·방사선은 3년 locoregional progression을 **39.8%에서 16.3%**로 낮췄지만 전체 생존과 삶의 질을 유의하게 개선하지 않았다.[10]

이 결과는 전이암에서 수술이 무의미하다는 뜻이 아니다. bleeding, ulceration, obstruction 같은 증상완화 또는 특정 oligometastatic context에서는 역할이 있을 수 있다. 다만 **국소제어 효과를 survival benefit으로 자동 번역하면 안 된다.**

---

15. Cytoreductive surgery와 HIPEC도 구성요소별 효과를 분리해서 봐야 한다

Colorectal peritoneal metastasis의 PRODIGE 7은 complete/near-complete cytoreduction이 가능한 환자 265명에서 cytoreductive surgery에 oxaliplatin-based HIPEC을 추가할지를 시험했다.[11]

Median OS는 **41.7개월 대 41.2개월**, HR 1.00으로 HIPEC 추가 이득이 없었다. 60일 grade 3 이상 adverse event는 **26% 대 15%**로 HIPEC 군에서 더 많았다.[11]

중요한 해석은 "cytoreductive surgery가 효과가 없다"가 아니다. trial은 **수술 자체가 아니라 그 수술에 특정 HIPEC을 추가하는 효과**를 비교했다. 복합치료에서는 어떤 요소가 randomized comparison의 대상인지 정확히 읽어야 한다.

표 25-2. '더 큰 수술' 또는 '수술 추가'의 가치를 시험한 대표 무작위 근거

Trial	비교	핵심 결과	임상적 교훈
NSABP B-06[6]	mastectomy vs lumpectomy±RT	lumpectomy+RT OS는 mastectomy와 차이 없음; IBTR 14.3% vs lumpectomy alone 39.2%	작은 수술도 병용치료가 맞으면 생존 유지 가능
Z0011[8]	SLND vs ALND	10-y OS 86.3% vs 83.6%; noninferior	선택된 환자에서 routine ALND 생략 가능
MSLT-II[9]	completion LND vs observation	3-y melanoma-specific survival 약 86% vs 86%; lymphedema 24.1% vs 6.3%	nodal control과 survival은 다름
EA2108[10]	stage IV primary local therapy vs systemic alone	3-y OS 68.4% vs 67.9%; local progression 감소	local control이 OS benefit을 보장하지 않음
PRODIGE 7[11]	CRS+HIPEC vs CRS alone	OS 41.7 vs 41.2 mo; HR 1.00	복합수술의 각 요소를 따로 검증해야 함

16. 수술의 위험은 종양 크기만이 아니라 환자의 physiologic reserve가 결정한다

같은 수술도 frailty, cardiopulmonary disease, renal function, anemia, diabetes, smoking, nutritional status, sarcopenia에 따라 위험이 달라진다. 수술을 견딜 수 있는지는 chronological age 하나보다 기능과 장기예비능을 함께 봐야 한다.

특히 큰 위장관·간담췌·흉부수술에서는 30-day mortality만이 아니라 90-day mortality, major complication, readmission, loss of independence까지 고려하는 것이 중요하다. '수술 가능'은 해부학적 resectability와 physiologic operability의 교집합이다.

17. 영양불량과 근감소는 수술 전부터 적극적으로 찾아야 한다

암환자는 식욕저하, 폐색, 통증, systemic inflammation, chemotherapy 때문에 체중과 근육이 감소할 수 있다. 수술 직전 극단적 fasting이나 급격한 체중감량은 회복에 필요한 protein·energy reserve를 더 떨어뜨릴 수 있다.

따라서 본서의 식물성케톤식 원칙을 perioperative period에 적용할 때도 **암대사 가설보다 수술안전과 영양충족이 우선**이다. 충분한 protein과 energy, micronutrient, hydration을 확보하고 당뇨약·항응고제·보충제 조정은 수술팀과 함께 해야 한다. 수술을 늦추면서 '대사치료만 먼저 해보는 것'은 curative window를 잃을 수 있어 위험하다.

> **우측 주의 | 수술 전 장기금식·자가 케톤식은 표준 항암수술의 대체가 아니다**
> perioperative metabolic control은 중요하지만, 현재 사람 자료는 특정 식이로 수술재발을 낮춘다는 근거보다 **영양불량을 교정하고 합병증을 줄이며 표준치료를 제때 시행하는 근거**가 훨씬 강하다.

18. Prehabilitation은 수술 전에 환자의 '회복예비력'을 올리는 전략이다

PREHAB randomized trial은 비전이성 colorectal cancer 수술 환자 251명에서 4주간 supervised high-intensity exercise, nutrition, psychological support, 필요시 smoking cessation을 포함한 multimodal prehabilitation과 standard care를 비교했다.[12]

CCI >20의 severe complication은 **17.1% 대 29.7%**, OR **0.47(95% CI 0.26-0.87)**로 prehabilitation 군에서 낮았다. medical complication도 **15.4% 대 27.3%**였다.[12]

2025년 major abdominal cancer surgery RCT meta-analysis 27개 연구, 2,532명에서도 prehabilitation은 preoperative 6-minute walk distance를 평균 **28.32 m** 높였고 postoperative complication odds를 **0.60**으로 낮췄다.[13] 다만 프로그램 구성과 수술종류가 이질적이어서 모든 환자에게 같은 처방을 적용해서는 안 된다.

19. ERAS는 수술 후 빨리 퇴원시키는 프로그램이 아니라 전체 perioperative pathway다

Enhanced Recovery After Surgery(ERAS)는 수술 전 교육·위험요인 교정, 적절한 fasting/영양, multimodal analgesia, fluid management, nausea prevention, 조기 경구섭취, 조기 mobilization 등 여러 요소를 묶는다.[14,15]

2025 ERAS Society colorectal guideline은 최신 근거를 바탕으로 elective colorectal surgery의 perioperative care를 업데이트했다.[14] 핵심은 단일 약이나 한 가지 식이가 아니라 **여러 작은 evidence-based process를 일관되게 실행해 surgical stress와 회복지연을 줄이는 것**이다.

표 25-3. 수술 전후 최적화에서 확인할 항목

시점	주요 항목	기대효과	해석상의 주의
수술 전	anemia·nutrition·frailty·smoking·glycemia	risk stratification, reserve 개선	암수술을 불필요하게 장기 지연하지 않음
Prehabilitation	exercise+nutrition+psychological support	complication 감소 가능	환자·수술종류별 적용
수술 중	oncologic plane, hemostasis, normothermia, fluid/anesthesia	안전한 R0, organ protection	장기 oncologic effect는 기법별 근거가 다름
수술 후	pain control, early feeding/mobilization, VTE prevention	회복·입원기간·합병증 개선	ERAS bundle adherence가 중요
퇴원 후	wound·nutrition·function·pathology review	readmission 예방, adjuvant 연결	warning sign과 follow-up 명확화

20. 합병증은 단기문제이면서 다음 암치료의 timing을 흔드는 변수다

주요 수술합병증에는 bleeding, infection, pneumonia, anastomotic leak, thromboembolism, cardiac event, delirium, renal injury, wound complication 등이 있다. 합병증은 입원기간과 기능을 악화시킬 뿐 아니라 adjuvant chemotherapy 또는 radiation의 시작을 지연시킬 수 있다.

그래서 종양외과의 quality metric은 margin과 lymph-node yield뿐 아니라 30/90-day mortality, major complication, reoperation, readmission, length of stay, patient-reported recovery를 포함해야 한다. 단순히 '수술은 성공했다'는 binary 표현으로는 충분하지 않다.

21. 림프부종·신경손상·장기기능은 생존 이후에도 남는 endpoint다

NCI는 많은 림프절을 제거할수록 lymphedema 위험이 증가하고 sentinel node만 제거할 때 더 낮다고 설명한다.[3,19] 유방·melanoma 무작위시험에서 수술 축소가 발전한 중요한 이유도 survival을 유지하면서 chronic morbidity를 줄일 수 있었기 때문이다.[8,9]

장기생존자가 늘수록 urinary/sexual function, bowel function, shoulder motion, swallowing, speech, fertility, body image 같은 결과가 중요해진다. 따라서 수술동의 과정에서는 사망·재발만 아니라 **기능적 대가와 재활가능성**을 설명해야 한다.

22. 큰 암수술에서는 병원과 수술팀의 경험도 치료의 일부다

일부 복잡한 cancer surgery에서 수술량과 operative mortality 사이의 역상관이 반복적으로 관찰됐다. Birkmeyer 등의 미국 자료에서 low-volume surgeon은 high-volume surgeon보다 여러 고위험 수술의 operative mortality가 높았고, 차이는 수술종류별로 달랐다.[16]

2021년 centralization systematic review/meta-analysis는 15개 policy evaluation study에서 centralization 후 postoperative mortality의 pooled OR을 **0.68(95% CI 0.54-0.85)**로 추정했다.[17] 다만 연구 대부분이 before-after design이고 이질성이 높아 인과효과가 과대추정될 수 있다고 저자들도 경고했다.

그래도 췌장, 식도, 간, pelvic exenteration 같은 고난도 수술에서 **multidisciplinary expertise, ICU·interventional radiology·endoscopy·pathology·rescue system**이 갖춰진 센터가 중요하다는 실무적 메시지는 강하다.

23. 수술 중 마취방법이 장기 재발을 바꾼다는 가설은 사람 RCT에서 신중하게 봐야 한다

수술 스트레스와 catecholamine, inflammation, transient immune suppression이 micrometastatic disease에 영향을 줄 수 있다는 생물학적 가설은 흥미롭다. 이 때문에 propofol, volatile anesthesia, opioid, regional block의 장기암결과가 오랫동안 연구됐다.

그러나 2,108명의 분석대상 여성을 포함한 breast cancer randomized trial에서 paravertebral block+propofol과 sevoflurane+opioid general anesthesia 사이 breast cancer recurrence는 **10% 대 10%**, HR **0.97(95% CI 0.74-1.28)**로 차이가 없었다.[18]

따라서 perioperative immunology를 이유로 표준마취의 안전성보다 검증되지 않은 '항암 마취법'을 우선해서는 안 된다. 현재는 통증조절, hemodynamic stability, pulmonary protection, 빠른 회복 같은 확립된 perioperative 목표가 우선이다.

---

24. 수술 뒤 '아무 치료도 안 한다'와 surveillance는 다르다

R0 resection 후 추가치료가 필요 없는 저위험 암도 있다. 그러나 이는 치료를 포기하는 것이 아니라 pathology와 stage를 근거로 recurrence risk가 낮아 **surveillance가 표준전략**인 것이다.

반대로 microscopic residual risk가 높은 경우에는 adjuvant systemic therapy나 radiation이 생존을 개선할 수 있다. 수술은 local disease를 제거하지만 혈액이나 림프를 통해 이미 이동한 microscopic disease를 직접 제거하지 못한다. 이것이 curative surgery와 adjuvant therapy가 자주 결합되는 이유다.

---

25. 환자가 수술 전 반드시 물어볼 질문은 '몇 시간 걸리나요'보다 더 많다

수술 전에는 다음을 확인하는 것이 좋다.

1. 수술의 목적은 완치, 병기확인, 증상완화 중 무엇인가?
2. 예상하는 절제범위와 장기·림프절 제거범위는?
3. R0 가능성과 positive margin 시 다음 계획은?
4. 수술 전 항암·방사선이 필요한가?
5. 수혈·stoma·재건 가능성과 기능적 후유증은?
6. 30/90일 major complication과 회복기간은?

7. pathology는 언제 나오며 adjuvant therapy 결정은 언제 하는가?
8. 이 수술을 자주 하는 팀과 병원인가?
9. 영양·운동·금연·당뇨조절 등 prehabilitation이 필요한가?
10. 수술을 하지 않았을 때의 합리적 대안은 무엇인가?

이 질문들은 수술을 두려워하게 만들기 위한 것이 아니라, **수술이 전체 암치료에서 어떤 역할을 하는지 구조화하기 위한 질문**이다.

---

26. 식물성케톤식은 수술의 대체가 아니라 perioperative metabolic care의 연구대상이다

본서의 주제상 가장 중요한 경계가 있다. localized resectable cancer에서 수술로 cure 가능성이 있다면, 식사로 glucose·insulin·inflammation을 낮추는 전략을 이유로 표준수술을 미루는 것은 현재 근거로 정당화되지 않는다.

반면 perioperative nutrition, obesity, diabetes, muscle mass, inflammatory state가 surgical risk와 회복에 영향을 주므로 대사건강을 최적화하는 것은 의미가 있다. 이때 식물성식사의 장점은 fiber·micronutrient·unsaturated fat·cardiometabolic profile에 있을 수 있고, carbohydrate restriction은 selected patient의 glycemic management에 도움이 될 수 있다. 그러나 **수술 전후 충분한 energy와 protein을 확보하는 것**이 우선이며, 케톤수치 자체를 surgical oncology endpoint로 해석해서는 안 된다.

향후 임상시험에서는 diet intervention이 수술 전 insulin/HOMA-IR, body composition, inflammatory marker, complication, length of stay뿐 아니라 **time-to-adjuvant therapy, recurrence, DFS**까지 개선하는지 검증해야 한다.

---

27. 결론 - 좋은 암수술은 '가장 큰 수술'이 아니라 '가장 적절한 수술'이다

암수술은 많은 고형암에서 완치를 가능하게 하는 핵심 치료다.[1,4] 그러나 현대 종양외과가 지난 수십 년 동안 배운 가장 중요한 교훈 가운데 하나는 **radicality 자체가 치료효과가 아니라는 것**이다. breast-conserving surgery, sentinel-node strategy, selective omission of completion dissection은 같은 생존을 유지하면서 morbidity를 줄일 수 있음을 보여줬다.[6-9]

반대로 metastatic disease나 complex peritoneal disease에서는 수술을 추가한다고 생존이 자동으로 늘지 않는다. EA2108과 PRODIGE 7은 local control 또는 치료강화와 OS benefit을 구분해야 한다는 점을 보여준다.[10,11]

수술의 진짜 성과는 **적절한 환자선택 + R0 가능성 + 충분한 병리정보 + 기능보존 + 낮은 합병증 + 다음 치료의 적시 연결**로 평가해야 한다. prehabilitation과 ERAS는 그 과정에서 환자의 회복가능성을 높이는 도구다.[12-15]

다음 제26장에서는 이 수술 원칙을 유지하면서 절개와 접근법을 어떻게 바꿨는지를 살펴본다. **복강경·로봇·최소침습 수술**은 '작은 상처'만의 이야기가 아니라 oncologic equivalence, conversion, learning curve, 비용과 회복을 함께 비교해야 한다.

참고문헌

1. National Cancer Institute. Surgery to Treat Cancer. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery (accessed 2026-08-30).
2. National Cancer Institute. Surgical Pathology Reports. https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/pathology-reports-fact-sheet (accessed 2026-08-30).
3. National Cancer Institute. Sentinel Lymph Node Biopsy. https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging/sentinel-node-biopsy-fact-sheet (accessed 2026-08-30).
4. National Cancer Institute. Definition of curative surgery. NCI Dictionary of Cancer Terms. https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/curative-surgery (accessed 2026-08-30).
5. Hermanek P, Wittekind C. (1994). The pathologist and the residual tumor (R) classification. Pathology Research and Practice, 190(2), 115-123. https://doi.org/10.1016/S0344-0338(11)80700-4
6. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. (2002). Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. New England Journal of Medicine, 347(16), 1233-1241. https://doi.org/10.1056/NEJMoa022152

7. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. (2002). Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. New England Journal of Medicine, 347(16), 1227-1232. https://doi.org/10.1056/NEJMoa020989

8. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. (2017). Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. JAMA, 318(10), 918-926. https://doi.org/10.1001/jama.2017.11470

9. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. (2017). Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. New England Journal of Medicine, 376(23), 2211-2222. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613210

10. Khan SA, Zhao F, Goldstein LJ, et al. (2022). Early local therapy for the primary site in de novo stage IV breast cancer: results of a randomized clinical trial (EA2108). Journal of Clinical Oncology, 40(9), 978-987. https://doi.org/10.1200/JCO.21.02006

11. Quénet F, Elias D, Roca L, et al. (2021). Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncology, 22(2), 256-266. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30599-4

12. Molenaar CJL, Minnella EM, Coca-Martinez M, et al.; PREHAB Study Group. (2023). Effect of multimodal prehabilitation on reducing postoperative complications and enhancing functional capacity following colorectal cancer surgery: the PREHAB randomized clinical trial. JAMA Surgery, 158(6), 572-581. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2023.0198

13. Soh NH, Yau CRZ, Low XZ, et al. (2025). Prehabilitation outcomes in surgical oncology patients undergoing major abdominal surgery: a meta-analysis of randomized control trials. Annals of Surgical Oncology, 32(2), 1236-1247. https://doi.org/10.1245/s10434-024-16527-8

14. Gustafsson UO, Rockall TA, Wexner S, et al. (2025). Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations 2025. Surgery, 184, 109397. https://doi.org/10.1016/j.surg.2025.109397

15. Irani JL, Hedrick TL, Miller TE, et al. (2023). Clinical practice guidelines for enhanced recovery after colon and rectal surgery from the American Society of Colon and Rectal Surgeons and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. Surgical Endoscopy, 37(1), 5-30. https://doi.org/10.1007/s00464-022-09758-x

16. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. (2003). Surgeon volume and operative mortality in the United States. New England Journal of Medicine, 349(22), 2117-2127. https://doi.org/10.1056/NEJMsa035205

17. Grilli R, Violi F, Bassi MC, Marino M. (2021). The effects of centralizing cancer surgery on postoperative mortality: a systematic review and meta-analysis. Journal of Health Services Research & Policy, 26(4), 289-301. https://doi.org/10.1177/13558196211008942

18. Sessler DI, Pei L, Huang Y, et al.; Breast Cancer Recurrence Collaboration. (2019). Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: a randomised controlled trial. Lancet, 394(10211), 1807-1815. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32313-X

19. National Cancer Institute. Lymphedema. Updated March 6, 2024. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/lymphedema (accessed 2026-08-30).

편집 메모: 제26장 「복강경·로봇·최소침습 수술」에서는 open surgery와 minimally invasive approach의 oncologic equivalence, conversion, R0·lymph-node yield, perioperative recovery, learning curve, robotic cost, 암종별 무작위근거를 별도로 검토한다.

제26장 복강경·로봇·최소침습 수술

- 작은 절개가 좋은 수술이 되려면: 종양학적 완결성, 회복, 전환, 학습 곡선과 비용을 함께 보는 법

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH026
> **편집 기준:** B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
> **근거 범위:** conventional laparoscopy, video-assisted thoracic surgery(VATS), robot-assisted surgery, pneumoperitoneum·positioning, conversion to open, oncologic margin·lymph-node yield, colon·gastric·lung·rectal·cervical·prostate cancer의 무작위시험, robotic learning curve와 비용을 검토했다.
> **근거평가 원칙:** 작은 절개·짧은 입원·낮은 통증 같은 perioperative endpoint와 recurrence·DFS·OS 같은 oncologic endpoint를 분리한다. 기술의 새로움이나 로봇 플랫폼의 정밀성을 곧바로 생존우월성으로 해석하지 않는다.

제25장에서 좋은 암수술은 '가장 큰 수술'이 아니라 **가장 적절한 수술**이라고 정리했다. 제26장은 그 원칙을 유지하면서 몸 안으로 들어가는 방법, 즉 **접근법(approach)**이 어떻게 바뀌었는지를 다룬다.

복강경과 로봇수술은 절개를 줄이고 카메라를 통해 확대된 시야를 얻는다는 점에서 매력적이다. 그러나 암수술에서 중요한 질문은 단순히 흉터가 작은가가 아니다. 같은 R0 가능성, 같은 림프절 평가, 같은 병리학적 절제질, 같은 장기 재발·생존을 유지하면서 회복부담을 줄일 수 있는가가 핵심이다.[1-6]

이 원칙이 지켜진 암종에서는 minimally invasive surgery(MIS)가 표준이 되었다. 반대로 **조기 자궁경부암 radical hysterectomy의 LACC trial**처럼 작은 절개가 오히려 재발과 생존에서 불리했던 예도 있다.[10] 따라서 "최소침습=더 좋은 암치료"는 성립하지 않는다.

> **우측 핵심 | 접근법보다 oncologic operation이 먼저다**
> Open, laparoscopic, robotic 중 어떤 방법을 쓰더라도 절제면, lymph-node dissection, specimen integrity, tumor spillage 방지, 병리검사의 질이 우선이다. 기술은 이 목표를 더 안전하고 덜 침습적으로 달성하기 위한 수단이다.

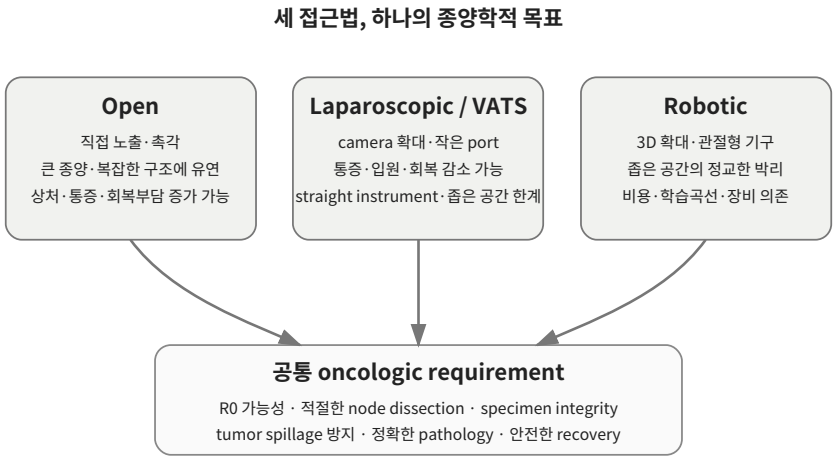


그림 26-1. Open surgery는 직접 촉각과 넓은 접근을, laparoscopy는 작은 절개와 카메라 시야를, robotic surgery는 3차원 확대영상과 관절형 기구를 제공한다. 그러나 세 접근법 모두 R0, 적절한 nodal surgery, specimen integrity라는 동일한 종양학적 목표를 충족해야 한다. 본서 재구성.[1-5,11-15]

1. 최소침습수술은 '작은 절개'가 아니라 다른 작업환경이다

복강경수술은 몇 개의 trocar를 통해 카메라와 긴 기구를 삽입하고, 복부수술에서는 주로 CO2 pneumoperitoneum으로 작업공간을 만든다. 흉부의 VATS는 rib spreading을 피하면서 camera port와 working port를 이용한다.[6]

로봇수술은 대개 복강경과 같은 port-based access를 사용하지만 surgeon이 console에서 조작하고, 3차원 확대영상·tremor filtering·wristed instruments를 사용한다.[11-14] 이것은 좁은 골반, 깊은 종격동, 섬세한 봉합과 박리에서 기술적 장점을 줄 수 있다.

하지만 로봇이 종양을 '자동으로' 수술하는 것은 아니다. 절제범위와 plane, vessel control, lymph-node dissection, anastomosis의 질은 수술자의 판단과 팀의 경험에 달려 있다.

표 26-1. Open, laparoscopic, robotic 접근의 차이

항목	Open	Laparoscopic / VATS	Robotic
절개·접근	큰 절개, 직접 노출	여러 작은 port, camera	port + robotic arms
시야	직접 3차원 시야	확대 camera, 2D/3D 시스템	안정된 3D 확대영상
기구 자유도	손목·손가락의 높은 자유도	straight instrument의 제한	articulating wristed instrument
촉각	직접 촉각 가능	제한됨	직접 촉각이 제한적/없음
장점 후보	큰 종양·복잡한 유착·다장기절제	통증·회복·입원 부담 감소	좁은 공간의 정교한 박리·봉합
한계	상처·통증·회복부담	instrument fulcrum, 깊은 공간 난이도	비용·도킹·학습곡선·장비 의존
암수술 핵심	R0·node·specimen quality	동일	동일

2. CO2 pneumoperitoneum과 자세는 수술을 가능하게 하지만 생리적 부담을 만든다

복강경·로봇 복부수술에서는 CO2로 복강 내 압력을 높여 장기를 분리하고 시야를 확보한다. 이 과정은 정맥환류, 폐 compliance, CO2 흡수, renal perfusion에 영향을 줄 수 있으며, steep Trendelenburg가 필요한 골반수술에서는 얼굴·기도부종과 안압, 호흡역학 부담이 커질 수 있다.

대부분의 환자는 마취팀의 환기·수액·혈역학 관리로 안전하게 견디지만, 심한 cardiopulmonary disease나 intracranial/ocular risk, 매우 긴 수술에서는 접근법 선택에 영향을 줄 수 있다. 따라서 "상처가 작으니 몸의 부담도 항상 작다"는 표현은 정확하지 않다.

3. 최소침습수술의 가장 일관된 이득은 perioperative recovery에서 나타난다

여러 암종의 무작위시험에서 MIS의 장점은 통증, narcotic 사용, 입원기간, 기능회복, 상처합병증 같은 단기결과에서 반복적으로 나타났다. COST colon trial에서는 laparoscopic colectomy가 open보다 parenteral narcotic 사용과 입원기간을 줄였고, 장기 재발·생존은 비슷했다.[2,3]

VIOLET lung cancer trial에서도 VATS는 open lobectomy보다 5주 physical function이 좋았고, 입원기간은 median **4일 대 5일**, prolonged pain과 합병증은 더 적었다.[6] 이처럼 최소침습의 가치는 '암을 더 잘 죽인다'보다 **동일한 종양학적 목표를 더 낮은 수술부담으로 달성한다**는 데서 시작한다.

> **우측 해석 | perioperative superiority와 oncologic superiority는 다르다**
> 통증 감소·조기보행·짧은 입원은 환자에게 중요한 이득이다. 그러나 recurrence·DFS·OS가 같거나 더 좋은지는 별도의 장기추적이 필요하다.

---

4. 대장암은 복강경 암수술의 안전성을 확립한 대표 영역이다

COST trial은 48개 기관에서 colon adenocarcinoma 환자 **872명**을 open과 laparoscopically assisted colectomy로 무작위 배정했다.[2] 초기 분석에서 3년 recurrence는 **16% 대 18%**, 3년 OS는 **86% 대 85%**로 유사했다. wound recurrence도 두 군 모두 1% 미만이었다.[2]

5년 추적에서는 DFS가 **69.2% 대 68.4%**, OS가 **76.4% 대 74.6%**로 차이가 없었다.[3] COLOR의 10년 추적에서도 장기 DFS·OS와 port/wound-site recurrence가 비슷했다.[16]

이 결과들은 초기 복강경 도입기의 핵심 공포였던 "기구를 넣는 구멍으로 암이 퍼진다"는 우려가 적절한 oncologic technique과 credentialed surgeon 조건에서는 일반적인 문제로 재현되지 않았음을 보여준다.

---

5. 위암에서도 경험 많은 센터에서는 복강경 gastrectomy의 장기 안전성이 축적됐다

KLASS-01은 임상 stage I gastric cancer **1,416명**을 laparoscopic distal gastrectomy와 open surgery로 비교했다.[4] 5년 OS는 **94.2% 대 93.3%**, cancer-specific survival은 **97.1% 대 97.2%**로 laparoscopic approach의 noninferiority가 확인됐다.

더 진행된 위암을 다룬 CLASS-01에서는 1,056명이 무작위 배정됐고, 경험 많은 고용량 센터의 D2 lymphadenectomy 조건에서 5년 OS가 **72.6% 대 76.3%**, HR 1.17(95% CI 0.93-1.48)로 유의한 차이가 없었다.[5]

그러나 이 결과를 모든 병원·모든 환자에 그대로 복사할 수는 없다. trial은 숙련된 surgeon과 specialized center에서 시행되었고 bulky node나 unresectable disease는 제외됐다. **기술의 효과는 credentialing과 case selection을 포함한 시스템의 효과**다.

---

6. 폐암의 VATS는 회복이 빠르면서 1년 oncologic outcome을 손상시키지 않았다

VIOLET trial은 known/suspected early-stage lung cancer 환자 **503명**을 VATS와 open lobectomy로 비교했다.[6] 5주 physical function은 VATS에서 평균 **4.65점** 높았고, day-2 pain, prolonged pain, hospital stay, complication이 유리했다.

52주 시점의 progression-free survival HR은 **0.74**, overall survival HR은 **0.67**이었지만 confidence interval이 넓어 장기 생존우월성을 주장할 수는 없었다.[6] trial의 메시지는 "VATS가 암을 더 잘 치료한다"가 아니라 **초기 회복을 개선하면서 관찰기간 내 oncologic compromise가 보이지 않았다**에 가깝다.

7. 직장암은 결장암보다 최소침습의 종양학적 난도가 높다

직장은 좁은 골반 안에 있고, 특히 중·하부 rectum에서는 total mesorectal excision(TME)의 plane, circumferential resection margin(CRM), pelvic autonomic nerve 보존이 중요하다. 긴 straight laparoscopic instrument는 비만 남성의 좁은 골반이나 bulky tumor에서 움직임이 제한될 수 있다.

그래서 colon cancer에서 성공한 laparoscopy의 근거를 rectal cancer에 그대로 적용할 수 없었다. ALaCaRT와 ACOSOG Z6051은 바로 이 질문을 randomized trial로 검증했다.[7,8]

8. ALaCaRT와 Z6051은 '병리학적 성공'에서 laparoscopic noninferiority를 입증하지 못했다

ALaCaRT에서 successful resection은 complete TME, clear CRM, clear distal margin을 모두 만족한 경우였다. 성공률은 laparoscopic **82%**, open **89%**였고 비열등성이 입증되지 않았다.[7]

Z6051에서도 successful resection은 **81.7% 대 86.9%**로 laparoscopic noninferiority가 확인되지 않았다.[8] 두 trial은 당시의 숙련된 surgeon 조건에서도 **좁은 골반에서 작은 절개가 곧 같은 specimen quality를 보장하지 않는다**는 중요한 경고였다.

9. 2026년 ALaCaRT+Z6051 개별환자 메타분석은 국소재발 신호를 다시 강조했다

2026년 7월 발표된 planned individual-patient-data meta-analysis는 두 trial의 **935명**을 합쳐 장기 oncologic outcome을 분석했다.[9] 병리학적 successful resection은 laparoscopic **85.1%**, open **89.9%**였고, 3년 DFS는 **75.2% 대 76.5%**였다. DFS noninferiority는 prespecified margin에서 입증되지 않았다.

더 중요한 점은 3년 locoregional recurrence가 laparoscopic **5.4%**, open **2.0%**였다는 것이다.[9] 이것이 모든 현대 laparoscopic rectal surgery가 위험하다는 뜻은 아니다. 하지만 rectal cancer에서는 **접근법 선택보다 TME quality와 CRM이 우선**이며, center·surgeon experience와 환자해부학을 엄격히 고려해야 한다.

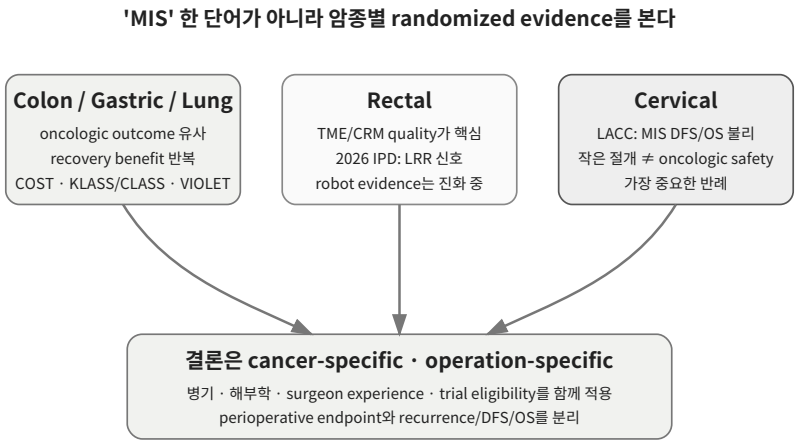


그림 26-2. Colon, gastric, lung에서는 적절한 조건의 MIS가 open과 유사한 oncologic outcome과 더 빠른 회복을 보였다. Rectal cancer에서는 병리질과 국소재발 신호가 더 복잡하고, early cervical cancer radical hysterectomy에서는 LACC가 MIS의 생존열등성을 보였다. 따라서 'MIS'라는 한 단어로 암종을 묶어서는 안 된다. 본서 재구성.[2-10]

10. LACC trial은 기술혁신에서 가장 중요한 반례 가운데 하나다

LACC trial은 early-stage cervical cancer에서 minimally invasive radical hysterectomy와 open abdominal radical hysterectomy를 비교했다.[10] MIS에는 conventional laparoscopy와 robotic approach가 포함됐다.

4.5년 disease-free survival은 MIS **86.0%**, open **96.5%**였다. 3년 DFS는 **91.2% 대 97.1%**, recurrence or cervical-cancer death HR은 **3.74**였다. 3년 OS는 **93.8% 대 99.0%**, all-cause death HR은 **6.00**으로 MIS가 불리했다.[10]

이 결과는 국제진료를 크게 바꾸었다. 왜 이런 차이가 발생했는지에 대해서는 uterine manipulator, intracorporeal colpotomy, CO2 exposure, tumor containment, learning curve 등이 논의되었지만, 어느 하나로 완전히 설명되지는 않는다. 임상적으로 중요한 사실은 **작은 절개와 기술적 세련됨이 장기 생존 안전성을 대신 증명할 수 없다는 것**이다.

---

11. Port-site metastasis는 초기 공포였지만 현대의 일반적 금기는 아니다

복강경 암수술 초기에는 trocar site에 tumor implantation이 생긴 사례가 보고되면서 pneumoperitoneum 자체가 암을 퍼뜨릴 수 있다는 우려가 컸다. 그러나 randomized colon trials에서 wound/port-site recurrence는 open과 laparoscopic 모두 매우 낮고 유사했다.[2,3,16]

현재의 실무적 초점은 CO2 자체보다 **tumor violation을 피하고, specimen을 bag/wound protector로 회수하며, malignant fluid를 적절히 다루고, oncologic plane을 지키는 것**이다. "복강경은 공기로 암을 퍼뜨린다"는 일반화는 근거와 맞지 않는다.

---

12. Conversion to open은 실패가 아니라 안전전략일 수 있다

Laparoscopic 또는 robotic procedure를 시작했다가 bleeding, dense adhesion, poor visualization, organ injury risk, bulky tumor, inability to maintain oncologic plane 때문에 open으로 전환할 수 있다.

Conversion 자체는 통증·입원·합병증을 늘릴 수 있지만, 위험한 minimally invasive dissection을 억지로 지속하는 것보다 적시에 open으로 전환하는 것이 더 안전할 수 있다. 좋은 수술자는 conversion rate가 '0'인 사람이 아니라 **언제 전환해야 하는지 아는 사람**이다.

---

13. 로봇은 복강경의 한계를 줄이려는 플랫폼이지 별개의 항암기전이 아니다

Robotic platform은 stable 3D view, articulated instrument, motion scaling과 tremor filtering을 제공한다.[11-14] 깊은 pelvis에서 needle angle과 dissection trajectory를 자유롭게 만들 수 있고, surgeon ergonomics도 개선될 수 있다.

반면 haptic feedback이 제한되고, docking·arm collision·equipment failure 가능성이 있으며, operating room workflow가 복잡하고 비용이 높다.[11,12] 따라서 로봇의 기술적 정밀함을 곧바로 "암을 더 깨끗하게 제거한다"고 표현할 수는 없다.

14. ROLARR는 robotic rectal surgery의 초기 대규모 RCT에서 명확한 우월성을 보이지 못했다

ROLARR는 rectal cancer **471명**을 robotic과 conventional laparoscopy로 무작위 배정했다.[11] primary endpoint인 conversion to open은 robotic **8.1%**, laparoscopy **12.2%**, adjusted OR 0.61이었지만 p=.16으로 통계적으로 유의하지 않았다. CRM positivity, complication, 30-day mortality, bladder/sexual dysfunction도 유의한 차이가 없었다.[11]

3년 DFS와 OS 역시 차이가 없었다.[12] 이 trial은 로봇이 안전하지 않다는 뜻이 아니라, **비싼 새 플랫폼의 기술적 장점이 자동으로 환자 outcome superiority로 이어지지는 않는다**는 것을 보여줬다.

15. 비용은 로봇수술 평가에서 피할 수 없는 endpoint다

ROLARR health-economic analysis에서 acquisition·maintenance cost를 제외하고도 robotic surgery는 laparoscopic surgery보다 평균 약 **£980** 더 비쌌다.[12] 6개월 QALY 차이는 0.014에 불과했고 estimated ICER는 약 **£69,837/QALY**였다.[12]

이 수치는 2010년대 특정 robotic system과 영국·미국 비용구조를 반영하므로 2026년의 모든 플랫폼에 그대로 적용할 수는 없다. 새로운 경쟁기기, instrument reuse, shorter docking time, higher utilization은 비용을 바꿀 수 있다. 그럼에도 **로봇 장비의 구매 자체가 임상효과를 증명하지 않는다**는 원칙은 유지된다.

16. REAL trial은 더 최근 세대의 robotic rectal surgery에서 긍정적 결과를 제시했다

중국 11개 센터의 REAL trial은 middle/low rectal cancer **1,240명**을 randomized했고, primary analysis에는 **1,171명**이 포함됐다.[13,14] 2022년 short-term report에서 robotic approach는 일부 surgical quality와 recovery endpoint에서 장점을 보였다.[13]

2025년 장기결과에서 3년 locoregional recurrence는 robotic **1.6%**, laparoscopic **4.0%**, HR **0.45**였다. 3년 DFS는 **87.2% 대 83.4%**, HR **0.74**로 robotic group이 유리했다. 3년 OS는 **94.7% 대 93.0%**로 유의한 차이가 없었다.[14]

또한 일부 urinary·sexual·defecation function이 robotic group에서 더 좋았다.[14] 이는 ROLARR 이후 플랫폼·surgeon experience·training·case selection이 진화하면서 결과가 달라질 수 있음을 보여준다.

---

17. ROLARR와 REAL의 차이는 '누가 맞고 틀렸는가'보다 구현조건을 묻게 한다

ROLARR와 REAL은 모두 randomized trial이지만 시대, surgeon experience, 국가·센터, device generation, eligibility, endpoint가 다르다.[11-14] ROLARR 참여 surgeon은 robotic experience의 폭이 넓었고, REAL은 high-volume rectal surgery network에서 수행됐다.

따라서 현재의 결론은 "robot이 무조건 superior"도 "robot은 쓸모없다"도 아니다. **특정 해부학적으로 어려운 수술에서 숙련된 팀이 사용하면 장점이 나타날 가능성이 있지만, 그 효과는 암종·센터·학습 단계에 의존한다**는 것이 더 정확하다.

표 26-2. 암종별 대표 무작위근거가 말하는 것

암종 / Trial	비교	대표 결과	해석
Colon / COST[2,3]	lap vs open	5-y OS 76.4% vs 74.6%	lap oncologic safety + 빠른 회복
Stage I gastric / KLASS-01[4]	lap vs open	5-y OS 94.2% vs 93.3%	experienced center에서 noninferior
Advanced gastric / CLASS-01[5]	lap vs open	5-y OS 72.6% vs 76.3%, NS	D2 quality와 credentialing 중요
Lung / VIOLET[6]	VATS vs open	physical function·pain·LOS 유리, 1-y survival 유사	perioperative benefit이 중심
Rectal / ALaCaRT+Z6051[7-9]	lap vs open	pathologic success↓, 3-y LRR 5.4% vs 2.0%	rectal TME는 신중한 선택 필요
Cervix / LACC[10]	MIS vs open	4.5-y DFS 86.0% vs 96.5%	MIS가 불리한 대표 반례
Rectal / ROLARR[11,12]	robot vs lap	conversion 8.1% vs 12.2%, NS	초기 우월성 입증 못함, 비용↑
Rectal / REAL[14]	robot vs lap	3-y LRR 1.6% vs 4.0%; DFS 87.2% vs 83.4%	newer high-volume setting의 긍정 신호

18. 전립선암에서 robot-assisted prostatectomy의 가장 확실한 장점도 '기술적 최소침습성'에 가깝다

Australian randomized trial에서 localized prostate cancer의 robot-assisted laparoscopic prostatectomy와 open radical retropubic prostatectomy를 비교했을 때 24개월 urinary·sexual function은 유의한 차이가 없었다.[15]

Biochemical recurrence 숫자에는 차이가 있었지만 postoperative management와 salvage treatment가 표준화되지 않아 연구자들이 oncologic 해석에 주의를 권고했다.[15] 저자들의 결론도 로봇의 이득을 주로 minimally invasive nature와 연관해 설명했다.

전립선수술의 실제 결과는 nerve-sparing 가능성, baseline function, tumor extent, surgeon volume과 technique에 크게 좌우된다. "로봇이면 발기기능과 요실금이 반드시 더 좋다"고 약속할 근거는 충분하지 않다.

19. 로봇의 학습곡선은 수술시간만의 문제가 아니다

새 기술은 operating time이 줄어드는 시점만으로 숙련도를 판단해서는 안 된다. oncologic surgeon에게 중요한 learning curve는 complication, conversion, margin, lymph-node yield, anastomotic leak, functional outcome까지 포함한다.

Robot-assisted minimally invasive esophagectomy의 systematic review에서는 reported learning curve가 lymph-node yield 약 **18-73 cases**, operative time 약 **20-80 cases**로 매우 다양했다.[17] formal training pathway가 없는 연구에서 더 뚜렷한 learning effect가 나타나는 경향도 있었다.

따라서 병원은 "로봇을 보유했다"보다 **simulation, proctoring, case selection, team training, outcome audit**를 갖췄는지를 물어야 한다.

---

20. 새로운 플랫폼의 평가는 surgeon learning curve와 device learning curve를 분리해야 한다

로봇기술은 빠르게 바뀐다. arm configuration, stapler, fluorescence imaging, energy device, integrated table motion, AI-assisted video analytics가 추가될 때마다 이전 세대의 trial 결과가 새 시스템과 완전히 같지는 않을 수 있다.

그러나 기술이 바뀔 때마다 처음부터 uncontrolled adoption을 반복해서도 안 된다. 신기술은 단계적으로 feasibility, safety, pathology quality, randomized comparative effectiveness, long-term oncologic outcome을 확인해야 한다. JCOG1907 MONA LISA처럼 robotic gastrectomy의 superiority를 대규모 randomized design으로 검증하려는 이유도 여기에 있다.[18]

---

21. 2024년 gastric cancer phase 2 trial은 robot의 단기 장점을 탐색했지만 장기생존의 최종답은 아니다

Resectable gastric cancer의 randomized phase 2 trial에서 robotic distal gastrectomy와 laparoscopic distal gastrectomy가 비교되었고, robotic approach의 perioperative safety·surgical performance 측면의 장점 가능성이 보고됐다.[19]

하지만 phase 2 short-term result는 5년 recurrence·OS superiority를 증명하는 연구가 아니다. 그래서 large phase 3 trial과 장기추적이 필요하다. **새 플랫폼의 가장 좋은 결과 한 편을 전체 cancer surgery의 결론으로 확장하지 않는 것**이 중요하다.

22. 최소침습의 합병증은 open surgery와 일부 다르게 나타난다

Port-site bleeding, trocar injury, CO2-related hypercarbia, subcutaneous emphysema, position-related nerve injury, prolonged Trendelenburg의 pressure injury 등이 최소침습 특이 위험이다. Robotic surgery에서는 arm collision, limited access to patient after docking, equipment malfunction과 emergency undocking protocol도 고려해야 한다.

반면 open surgery는 큰 incision과 tissue exposure 때문에 wound pain, pulmonary splinting, wound complication, incisional hernia 부담이 더 클 수 있다. 중요한 것은 합병증을 단순히 '더 적다/많다'가 아니라 **종류와 환자취약성에 맞춰 비교**하는 것이다.

23. 수술 중 시야가 좋다는 것과 촉각이 부족하다는 것은 동시에 사실이다

Laparoscopic·robotic camera는 확대된 visual anatomy를 제공해 small vessel, nerve, fascial plane을 잘 볼 수 있다. fluorescence imaging을 이용하면 selected case에서 perfusion이나 lymphatic mapping을 보조할 수 있다.

그러나 직접 손으로 tumor firmness나 tissue plane을 느끼는 촉각은 open보다 제한된다. bulky tumor, occult peritoneal disease, dense fibrosis에서 tactile information이 중요할 수 있다. 그래서 어떤 상황에서는 hand-assisted technique이나 planned open approach가 더 합리적이다.

24. Specimen extraction과 tumor containment가 최소침습 암수술의 핵심 세부기술이다

수술이 port로 이루어져도 종양표본은 결국 충분한 크기의 extraction incision으로 꺼내야 한다. specimen bag 또는 wound protector를 사용하고, 종양을 파열시키지 않으며, 절제면과 orientation을 보존해 병리평가가 가능하게 하는 것이 중요하다.

무리하게 작은 상처로 큰 tumor를 끌어내다가 capsule이나 serosa를 손상시키면 '최소침습'의 미용적 이득보다 종양학적 위험이 커질 수 있다. **incision length는 oncologic integrity 다음의 목표**다.

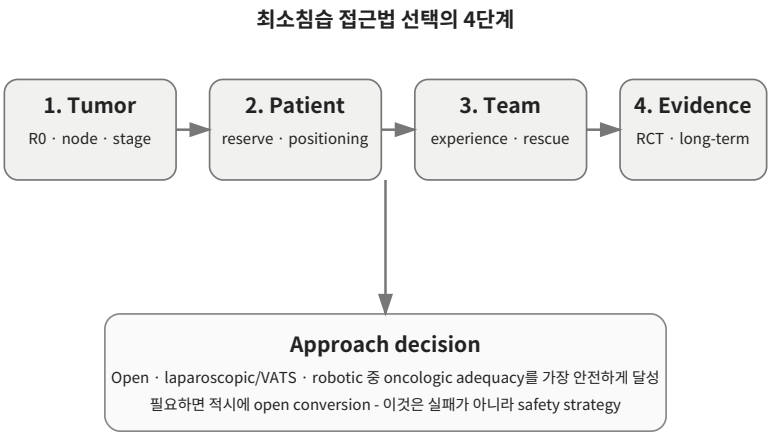


그림 26-3. 접근법 선택은 tumor resectability, 환자의 physiologic reserve, surgeon/team experience, 암종별 randomized evidence를 함께 판단한다. 필요하면 open conversion을 안전전략으로 포함한다. 본서 재구성. [1,7-18]

25. 환자선택은 종양과 환자, surgeon의 세 축으로 이루어진다

종양 측에서는 location, T stage, size, adjacent-organ invasion, nodal bulk, prior radiation, inflammatory/fibrotic change를 본다. 환자 측에서는 obesity, cardiopulmonary reserve, previous abdominal surgery, frailty와 positioning tolerance를 본다. surgeon/team 측에서는 해당 암종의 open·laparoscopic·robotic experience와 rescue capability를 본다.

표 26-3. 최소침습 암수술을 결정할 때 확인할 질문

축	질문	최소침습에 유리할 수 있는 상황	Open을 고려할 수 있는 상황
Tumor	R0와 nodal dissection이 가능한가	localized, anatomy 명확	bulky T4, multivisceral invasion, uncontrolled bleeding
Patient	pneumoperitoneum·positioning을 견디는가	recovery benefit이 큰 frail/older selected patient	severe cardiopulmonary intolerance, positioning contraindication
Prior treatment	fibrosis·adhesion 정도는	limited prior surgery	extensive adhesions, radiation fibrosis
Team	해당 approach의 숙련도는	credentialed high-volume team	learning curve 초반·rescue system 부족
System	비용과 장비가 지속가능한가	high utilization, trained team	device availability/maintenance 불안정
Evidence	이 암종에서 RCT 장기근거가 있는가	colon, selected gastric/lung 등	cervical radical hysterectomy처럼 불리한 근거 존재

26. '로봇수술 가능'과 '로봇수술이 최선'은 다른 문장이다

환자에게는 로봇이 최신기술이라는 설명보다 **이 환자의 암에서 어떤 endpoint를 얼마나 개선하는가**를 알려주는 것이 중요하다. 절개통증, transfusion, hospital stay, conversion, margin, lymph-node yield, urinary/sexual function, recurrence, DFS, OS, cost를 분리해 설명해야 한다.

특히 자비부담이 큰 의료환경에서는 "로봇이라 더 정밀하므로 재발이 줄어든다"는 표현을 무작위 근거 없이 사용해서는 안 된다. REAL처럼 긍정적 RCT가 있는 영역도 다른 population과 center에서 재현되는지를 계속 확인해야 한다.[14]

27. 식물성케톤식은 접근법 선택을 대체하지 않는다

복강경·로봇수술의 핵심 임상질문은 nutrition strategy가 아니라 oncologic adequacy와 perioperative safety다. 식물성식사, carbohydrate restriction, ketone body가 수술 스트레스나 inflammation에 미치는 기전은 연구할 수 있지만, 현재 어떤 식이가 open을 robot으로 바꾸거나 수술 자체를 생략할 수 있게 한다는 사람 근거는 없다.

오히려 수술 전후에는 제25장에서 강조한 것처럼 **영양불량·근감소를 피하고 충분한 protein·energy·micronutrient·hydration을 확보하는 것**이 우선이다. 당뇨·insulin resistance가 있다면 perioperative glucose management를 수술·마취팀과 조정해야 하며, 장기금식이나 자가 극저탄수화물식으로 탈수·전해질 이상을 만드는 것은 피해야 한다.

---

28. 결론 - 최소침습은 기술 이름이 아니라 '같은 암수술을 더 적은 부담으로 하는가'라는 검증문제다

복강경과 로봇수술은 현대 종양외과를 크게 바꾸었다. Colon cancer, selected gastric cancer, early-stage lung cancer에서는 randomized evidence가 **oncologic outcome을 손상시키지 않으면서 recovery를 개선할 수 있음**을 보여줬다.[2-6]

그러나 rectal cancer에서는 TME와 CRM이라는 해부학적 어려움 때문에 결과가 더 복잡하다. 2026 ALaCaRT/Z6051 meta-analysis는 laparoscopic proctectomy의 병리학적 성공과 locoregional recurrence에 경고신호를 남겼고,[9] LACC trial은 cervical cancer에서 MIS가 실제 DFS와 OS를 악화시킨 대표적 반례다.[10]

Robotic surgery도 같은 원칙으로 평가해야 한다. ROLARR는 뚜렷한 우월성을 입증하지 못했고 비용이 높았지만,[11,12] 더 최근의 REAL trial은 middle/low rectal cancer에서 lower locoregional recurrence와 better DFS를 보여주었다.[14] 이는 기술의 효과가 **platform + surgeon + training + disease context**의 결합임을 시사한다.

따라서 환자에게 가장 중요한 질문은 "로봇인가 복강경인가" 하나가 아니다. **이 암에서 장기근거가 있는가, 집도의가 해당 술기에 충분히 숙련됐는가, open conversion을 포함한 rescue plan이 있는가, 그리고 종양학적 수술원칙을 훼손하지 않는가**를 함께 물어야 한다.

다음 제27장에서는 접근법을 넘어 종양을 직접 파괴하는 또 하나의 국소치료인 **방사선치료**를 다룬다. 분할선량, 선량분포, 정상조직 보호, radiosensitivity와 병용치료의 원칙을 임상근거와 함께 연결한다.

참고문헌

1. National Cancer Institute. Surgery to Treat Cancer. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery (accessed 2026-08-30).

2. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. (2004). A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. New England Journal of Medicine, 350(20), 2050-2059. https://doi.org/10.1056/NEJMoa032651

3. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, et al. (2007). Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. Annals of Surgery, 246(4), 655-662. https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318155a762

4. Kim HH, Han SU, Kim MC, et al.; KLASS Trial Study Group. (2019). Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with stage I gastric cancer: the KLASS-01 randomized clinical trial. JAMA Oncology, 5(4), 506-513. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6727

5. Yu J, Huang C, Sun Y, et al.; Chinese Laparoscopic Gastrointestinal Surgical Study Group. (2021). Laparoscopic vs open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: five-year outcomes from the CLASS-01 randomized clinical trial. JAMA Surgery, 156(9), 826-834. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.5104

6. Lim E, Batchelor TJP, Dunning J, et al. (2022). Video-assisted thoracoscopic or open lobectomy in early-stage lung cancer. NEJM Evidence, 1(3), EVIDoa2100016. https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100016

7. Stevenson ARL, Solomon MJ, Lumley JW, et al. (2015). Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the ALaCaRT randomized clinical trial. JAMA, 314(13), 1356-1363. https://doi.org/10.1001/jama.2015.12009

8. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. (2015). Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. JAMA, 314(13), 1346-1355. https://doi.org/10.1001/jama.2015.10529

9. Brown KGM, Stevenson ARL, Solomon MJ, et al. (2026). Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: individual patient data meta-analysis of the ALaCaRT and Z6051 randomized trials. BJS Open, 10(4), zrag119. https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrag119

10. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. (2018). Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. New England Journal of Medicine, 379(20), 1895-1904. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806395

11. Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, et al. (2017). Effect of robotic-assisted vs conventional laparoscopic surgery on risk of conversion to open laparotomy among patients undergoing resection for rectal cancer: the ROLARR randomized clinical trial. JAMA, 318(16), 1569-1580. https://doi.org/10.1001/jama.2017.7219

12. Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, et al. (2019). Robotic-assisted surgery compared with laparoscopic resection surgery for rectal cancer: the ROLARR RCT. Efficacy and Mechanism Evaluation, 6(10). https://doi.org/10.3310/eme06100

13. Feng Q, Yuan W, Li T, et al.; REAL Study Group. (2022). Robotic versus laparoscopic surgery for middle and low rectal cancer (REAL): short-term outcomes of a multicentre randomised controlled trial. Lancet Gastroenterology & Hepatology, 7(11), 991-1004. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00248-5

14. Feng Q, Yuan W, Li T, et al. (2025). Robotic vs laparoscopic surgery for middle and low rectal cancer: the REAL randomized clinical trial. JAMA, 334(2), 136-148. https://doi.org/10.1001/jama.2025.8123

15. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, et al. (2018). Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. Lancet Oncology, 19(8), 1051-1060. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30357-7

16. Deijen CL, Vasmel JEE, de Lange-de Klerk ESM, et al.; COLOR Study Group. (2017). Ten-year outcomes of a randomised trial of laparoscopic versus open surgery for colon cancer. Surgical Endoscopy, 31(6), 2607-2615. https://doi.org/10.1007/s00464-016-5270-6

17. Pickering OJ, van Boxel GI, Carter NC, Mercer SJ, Knight BC, Pucher PH. (2023). Learning curve for adoption of robot-assisted minimally invasive esophagectomy: a systematic review of oncological, clinical, and efficiency outcomes. Diseases of the Esophagus, 36(6), doac089. https://doi.org/10.1093/dote/doac089

18. Makuuchi R, Terashima M, Terada M, et al. (2023). Randomized controlled phase III trial to investigate superiority of robot-assisted gastrectomy over laparoscopic gastrectomy for clinical stage T1-4aN0-3 gastric cancer patients (JCOG1907, MONA LISA study): a study protocol. BMC Cancer, 23, 987. https://doi.org/10.1186/s12885-023-11481-2

19. Lu J, Xu BB, Zheng HL, et al. (2024). Robotic versus laparoscopic distal gastrectomy for resectable gastric cancer: a randomized phase 2 trial. Nature Communications, 15, 4668. https://doi.org/10.1038/s41467-024-49013-6

> **편집 메모:** 제27장 「방사선치료」에서는 photon radiation의 물리·생물학, fractionation, 4Rs/5Rs, DNA damage와 ROS, normal-tissue toxicity, concurrent chemoradiation, 대표 무작위 임상근거를 분리해 다룬다.

제27장 방사선치료

- 보이지 않는 선량을 종양에 집중하고 정상조직을 보호하는 치료설계의 원리

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH027
> **편집 기준:** B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
> **근거 범위:** ionizing radiation의 DNA·ROS 효과, fractionation과 5Rs, hypoxia, CT simulation과 GTV/CTV/PTV/OAR, 3D-CRT·IMRT·VMAT·IGRT·adaptive RT, brachytherapy, definitive·neoadjuvant·adjuvant·palliative RT, 정상조직 dose-volume, 대표 무작위 임상시험, 영양·ketogenic intervention의 전임상 및 사람 자료를 함께 검토했다.
> **근거평가 원칙:** 물리적 선량(Gy), 종양 국소제어, DFS/PFS/OS, 정상조직 독성, 삶의 질을 서로 다른 endpoint로 구분한다. 선량을 많이 주는 것, 최신 장비를 쓰는 것, 특정 식이를 병행하는 것이 자동으로 더 좋은 암치료를 의미하지 않는다.

제25장과 제26장에서 수술은 눈에 보이는 종양을 직접 제거하는 국소치료라고 설명했다. **방사선치료(radiation therapy, radiotherapy)**도 국소치료이지만 수술과 방식이 정반대다. 피부를 열어 종양을 떼어내는 대신, 고에너지 방사선을 공간적으로 설계해 종양과 주변 위험영역에 선량을 전달한다.[1-3]

방사선은 암세포의 DNA를 직접 손상시키고 물의 radiolysis를 통해 ROS를 만들어 간접적으로 DNA·단백질·막을 손상시킨다.[1,4] 그러나 정상세포도 같은 물리법칙을 받는다. 따라서 방사선치료의 핵심은 '암세포만 방사선에 맞는다'가 아니라 **종양에는 충분한 생물학적 선량을 주면서 정상조직의 손상을 허용 가능한 범위에 묶는 therapeutic ratio**를 만드는 데 있다.[6,7]

현대 방사선치료는 그래서 단순한 기계조작이 아니다. 영상으로 target과 organ at risk(OAR)를 정의하고, 수천 개의 beamlet을 최적화하며, 매 치료일 위치를 확인하고, 필요하면 해부학 변화에 맞춰 계획을 다시 만드는 정밀한 치료설계 과정이다.[2,8]

> **우측 핵심 | 방사선치료는 '선량을 주는 것'이 아니라 '선량분포를 설계하는 것'이다**
> 같은 60 Gy라도 어디에 얼마나 균일하게 들어갔는지, 정상 폐·심장·척수·장·침샘이 얼마를 받았는지, 몇 회로 나누었는지, 전체 치료기간이 얼마인지에 따라 임상효과와 독성이 달라진다.[6,7]

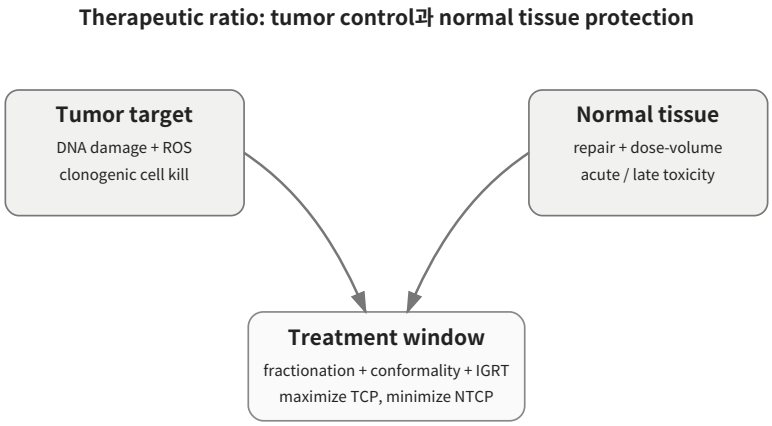


그림 27-1. 방사선은 종양과 정상조직 모두에 물리적 손상을 만들지만, target conformality, fractionation, 정상조직 회복, image guidance를 이용해 tumor control probability는 높이고 normal tissue complication probability는 낮추는 치료창을 설계한다. 본서 재구성.[1,4-7]

1. 방사선치료는 ionizing radiation으로 DNA 복구능력을 넘어서는 손상을 만든다

고에너지 photon, electron, proton 등은 원자와 분자를 ionize할 수 있다.[2] 저선형에너지전달(low-LET) photon에서는 세포 내 물이 방사선을 흡수해 hydroxyl radical 같은 reactive species를 만들고, 이들이 DNA를 손상시키는 간접효과가 큰 비중을 차지한다.[4]

DNA single-strand break는 비교적 복구가 가능하지만 clustered damage와 double-strand break(DSB)가 잘못 복구되거나 복구되지 않으면 chromosome aberration, mitotic catastrophe, senescence, apoptosis 등으로 이어질 수 있다. 즉 방사선은 조사 직후 암세포를 모두 즉시 죽이는 것이 아니라, **다음 분열을 지속할 수 없는 손상**을 남기는 경우가 많다.[1]

이 때문에 치료 후 영상에서 종양이 바로 사라지지 않아도 치료가 실패했다고 말할 수 없다. NCI도 방사선에 의해 손상된 암세포가 치료 중과 치료 종료 후 수주에서 수개월에 걸쳐 계속 죽을 수 있다고 설명한다.[1]

2. Gy는 물리적 흡수선량이고, 생물학적 효과는 fraction size와 조직에 따라 달라진다

방사선치료 선량은 **gray(Gy)**로 표시한다. 1 Gy는 물질 1 kg이 1 joule의 에너지를 흡수한 것이다. 그러나 60 Gy를 30회에 나누어 주는 것과 60 Gy를 5회에 나누어 주는 것은 같은 생물학적 치료가 아니다.

한 번에 주는 dose per fraction이 커지면 tumor와 normal tissue 모두의 생물학적 효과가 달라진다. 특히 late-responding normal tissue는 fraction size 변화에 민감한 경우가 많다. 이 때문에 total dose, fraction number, fraction size, overall treatment time을 항상 함께 읽어야 한다.[5-7]

표 27-1. 방사선치료에서 자주 쓰는 기본 용어

용어	뜻	임상적으로 중요한 이유
Gy	흡수선량 단위	물리적 dose의 기본단위
Fraction	한 번의 치료 회차	dose per fraction과 정상조직 회복을 결정
GTV	영상·진찰로 보이는 gross tumor	명확한 종양 덩어리
CTV	microscopic spread 위험을 포함한 clinical target	보이지 않는 미세질환을 포함
PTV	setup·motion uncertainty를 반영한 planning target	실제 전달오차를 흡수하는 margin
OAR	organ at risk	척수·심장·폐·장·침샘 등 보호대상
DVH	dose-volume histogram	target coverage와 OAR exposure를 요약
BED/EQD2	fractionation을 생물학적으로 비교하는 모델값	서로 다른 schedule 비교에 보조적으로 사용

3. Fractionation은 정상조직을 살리고 종양을 반복해서 공격하는 전략이다

전통적인 외부방사선치료는 하루 약 1.8-2 Gy를 주 5회, 여러 주에 걸쳐 전달하는 방식으로 발전했다.[2] 한 번에 모든 선량을 주지 않고 나누는 이유는 단순한 편의가 아니라 radiobiology에 있다.

분할 사이에 정상조직은 sublethal DNA damage를 복구할 시간을 얻는다. 동시에 종양세포는 cell-cycle redistribution과 reoxygenation을 거쳐 다음 fraction에서 다른 감수성을 보일 수 있다.[4,5] 반대로 치료가 너무 길어지면 살아남은 종양세포가 repopulation할 수 있다.

따라서 fractionation은 '적게 주기'가 아니라 **시간을 치료변수로 사용하는 방법**이다.

4. 5Rs는 방사선치료의 시간생물학을 설명하는 기본 언어다

고전적 5Rs는 Repair, Redistribution, Reoxygenation, Repopulation, intrinsic Radiosensitivity다.[4,5]

Repair는 손상된 DNA를 세포가 복구하는 능력이다. **Redistribution**은 살아남은 세포가 cell cycle의 다른 단계로 이동하는 현상이다. G2/M은 일반적으로 더 radiosensitive하고 late S phase는 상대적으로 resistant하다. **Reoxygenation**은 첫 fraction에서 산소가 충분한 세포가 죽은 뒤 hypoxic cell의 산소상태가 개선될 수 있다는 개념이다. **Repopulation**은 치료 중 살아남은 종양세포가 다시 증식하는 현상이다. **Radiosensitivity**는 세포·암종·유전배경에 따른 고유 감수성 차이다.[4,5]

최근에는 radiation-induced immune activation을 여섯 번째 R로 추가하자는 제안도 있다.[4] 다만 면역효과는 임상적으로 매우 맥락의존적이므로 '방사선이 면역을 올린다'는 한 문장으로 정리할 수 없다.

5. Hypoxia는 photon radiotherapy의 중요한 저항성 요인이다

Oxygen은 radiation-induced radical damage를 화학적으로 고정해 DNA 손상을 더 치명적으로 만드는 역할을 한다. 따라서 같은 photon dose에서도 hypoxic tumor cell은 well-oxygenated cell보다 더 살아남을 수 있다.[4]

고형암의 hypoxia는 단순히 혈관이 적어서만 생기지 않는다. 불규칙한 혈관, 높은 interstitial pressure, 빠른 oxygen consumption, 빈혈, perfusion fluctuation이 함께 작용한다. HIF signaling은 metabolism, angiogenesis, DNA repair, stem-like phenotype까지 바꿔 radioresistance에 기여할 수 있다.[4]

이 점은 제12장의 Warburg effect와 제17장의 ROS/redox biology를 방사선치료와 직접 연결한다. 산소, ROS, antioxidant capacity, DNA repair가 한 치료반응 안에서 만난다.

6. 치료계획은 CT simulation에서 시작된다

외부방사선치료를 시작하기 전에 환자를 치료와 동일한 자세로 고정하고 planning CT를 촬영한다.[2] 두경부에서는 thermoplastic mask, 흉부·복부에서는 vacuum cushion이나 arm support, 골반에서는 bladder·rectum preparation 같은 재현성 전략을 사용한다.

CT에 MRI나 PET 정보를 fusion해 tumor와 정상조직 경계를 더 명확히 하기도 한다. 그 뒤 radiation oncologist가 GTV, CTV, PTV와 OAR를 contour하고, medical physicist와 dosimetrist가 처방선량과 OAR constraint를 만족하도록 plan을 최적화한다.

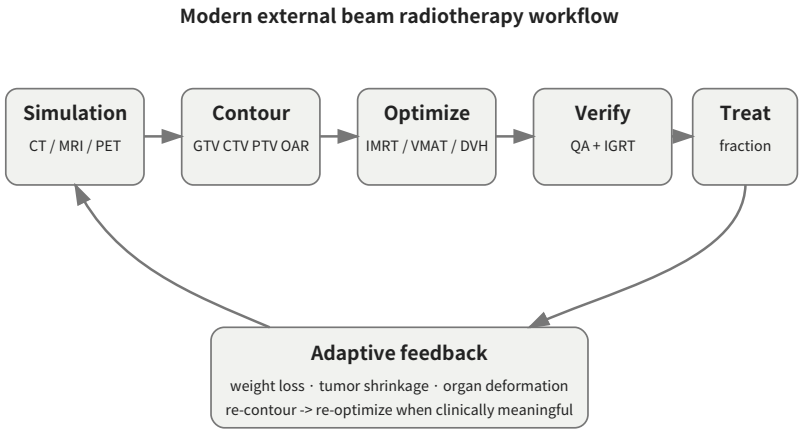


그림 27-2. Simulation imaging에서 target과 OAR를 정의한 뒤 inverse planning으로 선량을 설계하고, treatment day마다 IGRT로 위치를 확인한다. 체중감소·tumor shrinkage·장기변형이 의미 있게 발생하면 adaptive replanning을 고려한다. 본서 재구성.[2,6-8]

7. GTV-CTV-PTV를 구분해야 '보이는 종양만 쏜다'는 오해를 피할 수 있다

GTV(gross tumor volume)는 영상이나 진찰로 보이는 종양이다. **CTV(clinical target volume)**는 GTV 주변의 microscopic disease 위험영역이나 수술 후 tumor bed, regional node risk를 포함한다. **PTV(planning target volume)**는 호흡·장기운동·setup error 같은 불확실성을 보상하기 위해 추가한 planning margin이다.

따라서 영상에서 보이는 종양만 정확히 맞히는 것이 방사선치료의 전부가 아니다. 암종과 병기에 따라 microscopic spread를 포함하는 것이 재발예방에 중요할 수 있다. 반대로 margin을 불필요하게 크게 잡으면 정상조직 선량이 올라간다. 정밀영상과 IGRT의 발전은 이 uncertainty margin을 줄이는 방향으로 활용된다.[8]

8. 3D-CRT에서 IMRT·VMAT로 발전한 핵심은 '선량 모양'의 자유도다

3D conformal radiotherapy(3D-CRT)는 여러 방향의 shaped beam으로 target을 둘러싸는 방식이다. **IMRT**는 각 beam 내부의 intensity를 세밀하게 조절해 concave target 주변의 정상조직을 더 잘 피할 수 있다. **VMAT**은 gantry가 회전하는 동안 aperture와 dose rate를 변화시켜 IMRT 원리를 효율적으로 구현한다.

중요한 것은 최신 이름 자체가 아니라 실제 dose distribution이다. RTOG 0617 secondary analysis에서 stage III NSCLC 환자의 IMRT는 3D-CRT보다 더 큰 tumor volume과 더 진행된 병기가 있었음에도 grade 3 이상 pneumonitis가 **3.5% 대 7.9%**로 낮았고 heart dose도 낮았다.[13]

이 결과는 기술적 정밀성이 임상독성 감소로 번역될 수 있음을 보여준다. 그러나 모든 암종에서 모든 최신기술이 OS를 개선한다는 뜻은 아니다.

9. IGRT는 계획한 위치와 실제 치료일의 위치 차이를 줄인다

환자는 매일 미세하게 다른 자세로 눕고, bladder·rectum filling, respiration, weight change에 따라 장기가 움직인다. **Image-guided radiation therapy(IGRT)**는 kilovoltage imaging, cone-beam CT(CBCT), surface guidance, fiducial marker 등으로 치료 직전 위치를 확인한다.

IGRT가 중요한 이유는 두 가지다. 첫째, target miss를 줄인다. 둘째, setup uncertainty를 줄여 PTV margin을 더 합리적으로 설계할 수 있다. 그러나 margin을 지나치게 줄이면 intrafraction motion이나 contour uncertainty를 놓칠 수 있으므로 technology와 protocol이 함께 가야 한다.

10. 호흡하는 종양은 4D-CT, gating, breath-hold, tracking이 필요할 수 있다

폐·간·췌장·유방은 호흡에 따라 위치가 달라진다. 4D-CT는 respiratory phase별 위치를 기록해 internal motion을 파악한다. gating은 특정 호흡구간에만 beam을 켜고, tracking은 target motion을 실시간으로 따라가려는 방법이다.

왼쪽 유방암에서 deep inspiration breath hold(DIBH)는 흉벽과 심장을 물리적으로 멀어지게 해 heart dose를 줄이는 데 활용된다. 즉 '정밀방사선'은 beam shape뿐 아니라 **환자의 생리적 움직임을 치료계획에 포함하는 것**이다.

---

11. Adaptive radiotherapy는 치료 중 변한 몸에 plan을 다시 맞추는 전략이다

전통적 방사선치료는 첫 planning CT의 anatomy가 전체 치료기간 동안 크게 변하지 않는다고 가정했다. 실제로는 head-and-neck cancer에서 체중이 빠지고 tumor와 node가 줄어들 수 있으며, pelvic organ은 하루마다 형태가 달라진다.[8]

Adaptive radiotherapy(ART)는 반복영상에서 중요한 anatomy change가 확인될 때 contour와 plan을 업데이트한다. Offline adaptation은 며칠 단위로 재계획하고, online adaptation은 치료 직전 CBCT 또는 MRI를 바탕으로 그날 plan을 다시 최적화한다.[8]

2026년 현재 adaptive RT의 가장 강한 근거는 dosimetric recovery, OAR sparing, workflow feasibility와 일부 toxicity reduction에 있고, 광범위한 OS improvement 증거는 아직 제한적이다. 최신기술의 가치는 **측정 가능한 임상문제를 해결할 때** 평가해야 한다.

---

12. 선량을 더 많이 주는 것이 항상 더 좋은 것은 아니다 - RTOG 0617의 교훈

방사선치료에서 가장 위험한 직관 중 하나는 '암세포를 죽이려면 선량을 더 올리면 된다'는 생각이다. Stage III NSCLC의 RTOG 0617은 이 직관을 정면으로 반박했다.[12]

Concurrent carboplatin/paclitaxel chemoradiotherapy에서 74 Gy와 60 Gy를 비교했을 때 median OS는 **20.3개월 대 28.7개월**로 오히려 74 Gy군이 나빴고, 74 Gy versus 60 Gy death HR은 **1.38(95% CI 1.09-1.76)**였다.[12]

원인은 단순히 하나로 환원할 수 없지만 treatment time, heart dose, toxicity, plan quality 등이 논의됐다. 이 trial의 핵심은 명확하다. **높은 tumor dose가 therapeutic ratio를 자동으로 개선하지 않는다.**

---

13. 반대로 잘 검증된 hypofractionation은 더 적은 횟수로 같은 암 제어를 만들 수 있다

Hypofractionation은 한 fraction dose를 키우고 치료횟수를 줄이는 방법이다. 최신 장비 때문만이 아니라 암과 정상조직의 fraction sensitivity에 대한 장기 임상시험이 쌓이면서 표준이 되었다.

Early breast cancer의 FAST-Forward trial은 40 Gy/15 fractions/3주와 26 Gy/5 fractions/1주를 비교했다.[9,10] 2026년 10년 분석에서 ipsilateral breast recurrence cumulative incidence는 **3.6% 대 2.1%**였고, clinician-reported moderate/marked breast or chest-wall effect는 **13.1% 대 14.4%**였다.[10] 26 Gy/5 fractions의 장기 효과와 안전성이 유지됐다.

Localised prostate cancer의 CHHiP trial에서는 **60 Gy/20 fractions**가 74 Gy/37 fractions보다 biochemical or clinical failure에서 non-inferior했다. 5년 failure-free proportion은 **90.6% 대 88.3%**, HR 0.84였다.[11]

이 두 연구는 '짧은 치료=약한 치료'라는 오해도, '큰 fraction=항상 위험'이라는 오해도 수정한다. 정답은 **암종별 무작위시험으로 검증된 schedule을 쓰는 것**이다.

표 27-2. Fractionation과 dose escalation을 이해하는 대표 임상시험

Trial	비교	주요 결과	교훈
FAST-Forward 10-year[10]	Breast 40 Gy/15 fx vs 26 Gy/5 fx	10-y ipsilateral recurrence 3.6% vs 2.1%	검증된 ultrahypofractionation은 장기적으로 가능
CHHiP[11]	Prostate 74 Gy/37 fx vs 60 Gy/20 fx	5-y failure-free 88.3% vs 90.6%; non-inferior	적절한 hypofractionation은 표준치료가 될 수 있음
RTOG 0617[12]	Stage III NSCLC 60 Gy vs 74 Gy	median OS 28.7 vs 20.3 mo	dose escalation은 독성·시간·OAR 때문에 역효과 가능
RTOG 0617 IMRT analysis[13]	IMRT vs 3D-CRT	grade >=3 pneumonitis 3.5% vs 7.9%	더 좋은 dose shaping이 toxicity를 낮출 수 있음

14. BED와 EQD2는 fractionation을 비교하는 언어이지 임상시험을 대체하는 계산기가 아니다

Linear-quadratic(LQ) model은 cell survival을 alpha와 beta component로 표현하고, 이를 이용해 biologically effective dose(BED)와 2 Gy fraction equivalent dose(EQD2)를 계산한다.[5]

이 모델은 서로 다른 fractionation을 생물학적으로 비교하는 데 매우 유용하다. 하지만 alpha/beta ratio는 조직·endpoint에 따라 불확실하고, high dose per fraction에서는 model extrapolation 논쟁이 있다.[5] 특히 SBRT처럼 매우 큰 fraction을 다루는 다음 장에서는 BED 숫자만으로 치료우열을 결정해서는 안 된다.

따라서 본서에서는 BED/EQD2를 **schedule을 이해하는 보조언어**로 사용하고, 실제 임상선택은 randomized trial, tumor site, OAR constraint와 함께 판단한다.

---

15. Brachytherapy는 radiation source를 종양 안이나 가까이에 배치한다

Brachytherapy는 radioactive source를 catheter, applicator, seed 형태로 tumor 내부 또는 바로 옆에 배치하는 internal radiation therapy다.[3] cervix, prostate, 일부 breast, head-and-neck, eye cancer 등에 사용된다.

장점은 distance가 조금만 멀어져도 dose가 급격히 감소하는 물리적 특성을 이용해 tumor에는 높은 선량을 주고 주변 정상조직을 상대적으로 보호할 수 있다는 점이다. HDR는 source를 수분에서 수십 분 동안 삽입했다 빼는 방식이고, LDR는 더 낮은 dose rate로 오래 유지한다.[3]

외부방사선과 brachytherapy는 경쟁관계가 아니다. Cervical cancer처럼 external beam으로 pelvis를 치료한 뒤 brachytherapy로 primary tumor dose를 높이는 것이 치료의 핵심인 경우가 있다.

---

16. 방사선치료의 목적은 definitive, neoadjuvant, adjuvant, consolidation, palliative로 나뉜다

Definitive RT는 수술 없이 완치를 목표로 방사선을 주는 방식이다. 일부 prostate, head-and-neck, cervix, anal, lung cancer 등에서 사용된다. **Neoadjuvant RT/chemoradiation**은 수술 전에 종양을 줄이고 국소제어를 높이기 위해 시행한다. **Adjuvant RT**는 수술 후 microscopic residual disease와 locoregional recurrence risk를 줄이기 위해 사용한다.

Consolidation은 선행치료 후 남은 재발위험을 낮추는 전략이며, **palliative RT**는 bone pain, bleeding, obstruction, brain metastasis symptoms, cord compression 같은 증상완화를 목표로 한다.[1]

즉 같은 '방사선'이라도 치료목표가 완전히 다르므로 처방선량·분할·target volume·평가 endpoint도 달라진다.

---

17. 방사선은 단독치료가 아니라 수술·항암·면역치료와 순서가 설계된다

Esophageal cancer의 CROSS trial은 carboplatin/paclitaxel과 **41.4 Gy/23 fractions**의 preoperative chemoradiotherapy 뒤 surgery를 시행하는 전략을 surgery alone과 비교했다.[16,17] 10년 OS는 **38% 대 25%**, death HR은 **0.70**으로 장기 benefit이 유지됐다.[17]

Unresectable stage III NSCLC에서는 concurrent chemoradiotherapy 뒤 durvalumab consolidation이 PACIFIC trial에서 standard가 됐다.[14,15] 5년 OS는 durvalumab **42.9%**, placebo **33.4%**, OS HR 0.72였다.[15]

이 두 사례는 방사선치료가 독립된 한 줄의 치료가 아니라 **multimodal sequence의 한 구성요소**라는 점을 보여준다. 언제 수술하고, 언제 systemic therapy를 병용하며, 방사선 후 무엇을 이어가는지가 결과를 바꾼다.

18. Concurrent chemoradiation은 radiosensitization과 systemic control을 동시에 노리지만 독성도 커진다

Cisplatin, carboplatin/paclitaxel, fluoropyrimidine 계열은 특정 암종에서 radiation과 병용될 때 local control과 survival을 개선할 수 있다. Mechanistically chemotherapy는 DNA repair, cell cycle, hypoxia, clonogenic survival에 영향을 주어 radiosensitization을 만들 수 있다.

그러나 mucositis, esophagitis, marrow suppression, nausea, renal toxicity, weight loss가 더 심해질 수 있다. 특히 head-and-neck, esophagus, cervix, anal cancer에서는 영양과 hydration 지원이 치료완수율에 직접 중요하다.

따라서 '항암과 방사선을 같이 하면 더 세다'가 아니라 **병용으로 얻는 tumor benefit이 증가된 toxicity보다 큰 암종과 병기를 선별하는 것**이 원칙이다.

19. OAR dose-volume constraint는 정상조직 독성을 정량화하려는 핵심 도구다

Radiotherapy plan에서는 target coverage뿐 아니라 spinal cord maximum dose, lung V20/mean lung dose, heart mean dose, parotid mean dose, bowel/rectum/bladder dose-volume 등 OAR metric을 평가한다. QUANTEC은 이러한 dose-volume-outcome 자료를 체계화한 대표적 framework다.[6,7]

하지만 QUANTEC 숫자를 절대적인 생물학적 경계로 보면 안 된다. 원래 자료는 환자선택, chemotherapy, contouring, dose calculation, toxicity definition이 서로 달랐고, 새로운 fractionation과 proton/SBRT에는 직접 적용하기 어려운 경우가 있다.[6,7]

현대 계획은 constraint를 '합격/불합격' 체크박스가 아니라 **risk gradient를 관리하는 도구**로 본다.

20. Acute toxicity와 late toxicity는 시간축과 조직생물학이 다르다

Acute toxicity는 치료 중 또는 직후 나타나는 dermatitis, mucositis, esophagitis, diarrhea, cystitis, fatigue, marrow suppression 등이 대표적이다.[1] 빠르게 turnover하는 epithelium이 큰 영향을 받는다. 많은 acute effect는 치료 후 회복된다.

Late toxicity는 수개월에서 수년 뒤 나타날 수 있다. fibrosis, vascular injury, xerostomia, lymphedema, bowel stricture, pulmonary fibrosis, cardiac disease, cognitive change, secondary malignancy 등이 포함된다.[1,6,7]

Late effect는 암이 완치되어 오래 생존할수록 중요해진다. 그래서 modern RT는 tumor control만이 아니라 **survivorship toxicity**를 줄이는 방향으로 진화하고 있다.

표 27-3. 조사부위에 따라 달라지는 대표 독성

부위	Acute effect 예	Late effect 예	계획에서 중요한 OAR
Brain	fatigue, alopecia, edema, nausea	neurocognitive decline, necrosis	hippocampus, optic apparatus, brainstem
Head & neck	mucositis, dysphagia, dermatitis	xerostomia, dysphagia, fibrosis, hypothyroidism	parotid, oral cavity, pharyngeal constrictor, cord
Thorax	esophagitis, cough, pneumonitis	lung fibrosis, cardiac injury	lungs, heart, esophagus, cord
Breast	dermatitis, fatigue, edema	fibrosis, cosmetic change, heart/lung effects	heart, lung, contralateral breast
Abdomen/pelvis	nausea, diarrhea, cystitis	bowel/rectal injury, urinary/sexual dysfunction	bowel, rectum, bladder, kidney

21. 정상조직 보호는 '암을 덜 치료하는 것'이 아니라 다음 치료와 장기생존을 지키는 것이다

Severe pneumonitis, esophagitis, enteritis, marrow toxicity가 생기면 treatment break나 chemotherapy dose reduction이 필요할 수 있다. 결과적으로 tumor treatment intensity도 떨어질 수 있다.

반대로 heart, lung, salivary gland, bowel 같은 OAR dose를 낮추면 삶의 질뿐 아니라 치료완수와 장기건강을 개선할 가능성이 있다. RTOG 0617에서 heart dose와 OS가 연관되고 IMRT가 severe pneumonitis를 줄인 관찰은 이 원칙을 잘 보여준다.[13]

'정상조직을 보호한다'와 '암을 충분히 치료한다'는 서로 반대 목표가 아니다. 좋은 planning은 두 목표의 **Pareto frontier**를 개선하려는 작업이다.

---

22. 재조사(re-irradiation)는 가능하지만 첫 치료보다 복잡한 누적선량 문제다

같은 부위에 다시 암이 생겼다고 방사선이 무조건 불가능한 것은 아니다. 그러나 spinal cord, brainstem, bowel, carotid, lung, heart 등이 이미 상당한 dose를 받은 경우 cumulative dose와 tissue recovery를 계산해야 한다.

Re-irradiation에서는 과거 plan의 DICOM dose를 불러와 deformable registration과 EQD2/BED를 사용해 누적선량을 추정하기도 한다. 하지만 anatomy가 달라지고 tissue repair가 불완전하며 model uncertainty가 크다. 따라서 highly selected patient와 experienced center가 중요하다.

---

23. 방사선이 면역을 자극할 수 있지만 abscopal effect를 일상적인 결과처럼 말하면 안 된다

Radiation은 immunogenic cell death, antigen release, type I interferon signaling, immune-cell trafficking을 바꿀 수 있다.[4] 이 때문에 local radiation이 조사하지 않은 distant tumor까지 줄이는 **abscopal effect**가 관심을 받았다.

그러나 spontaneous abscopal response는 임상에서 드물고, dose/fractionation, tumor type, immune checkpoint therapy, T-cell 상태에 따라 크게 달라진다. PACIFIC의 성공도 '방사선이 면역치료를 강화했기 때문' 하나로 설명하면 과도하다. Trial이 입증한 것은 **chemoradiotherapy 후 durvalumab이라는 치료순서의 임상적 benefit**이다.[15]

24. 치료 중 영양의 첫 원칙은 체중과 근육을 지키고 치료를 완수하는 것이다

NCI는 radiation therapy 중 nausea, oral sore, esophagitis 때문에 먹기 어려울 수 있으므로 충분한 calorie와 protein을 섭취하고 weight maintenance를 지원해야 한다고 설명한다.[1]

특히 head-and-neck, esophageal, pelvic chemoradiation은 dysphagia, mucositis, taste change, diarrhea로 malnutrition risk가 높다. 이 환자에서 aggressive fasting이나 단백질 제한을 무비판적으로 적용하면 dehydration, sarcopenia, treatment interruption 위험이 생길 수 있다.

따라서 식이중재는 **표준 방사선치료를 견디게 하는 영양안전성**을 먼저 충족해야 한다.

25. Ketogenic diet와 방사선의 radiosensitization 가설은 전임상에서는 흥미롭다

Allen 등은 NCI-H292와 A549 lung cancer xenograft에서 ketogenic diet를 radiation과 병용했을 때 radiation alone보다 tumor growth가 느려지고, 4-HNE modified protein 증가와 PCNA 감소를 관찰했다.[20] Conventional fractionation과 6 Gy hypofractionation 모두에서 signal이 있었다.

이 연구는 제17장에서 설명한 redox hypothesis와 맞닿는다. Tumor의 높은 baseline oxidative stress에 lipid peroxidation과 mitochondrial redox burden을 추가하면 radiation ROS의 치료창이 넓어질 수 있다는 가설이다.

하지만 이것은 **mouse xenograft evidence**다. Nude mouse의 immune system, ketogenic formula, tumor implantation, radiation geometry는 사람의 curative radiotherapy와 다르다. 기전적으로 흥미롭지만 표준진료를 바꿀 근거는 아니다.

26. 사람 연구에서 ketogenic diet는 '가능성'과 '치료효과'를 분리해서 봐야 한다

KETOCOMP 연구는 breast, rectal, head-and-neck cancer 환자가 radiotherapy 중 ketogenic diet를 시행할 수 있는지와 body composition을 살펴봤다.[21-24] Breast cancer에서는 natural-food KD가 feasible했고, 초기 수분감소 뒤 fat mass가 감소하는 동안 skeletal muscle mass가 비교적 보존됐다.[21]

Rectal cancer에서는 KD군 24명, standard diet군 25명이 배정됐고 분석가능 환자는 18명 대 23명이었다. KD는 체중·fat mass를 줄이면서 skeletal muscle을 보존했고 pathologic response가 수치상 더 좋아 보였지만 작은 표본이고 주요 비교 일부는 경계적이었다.[22]

2026년 rectal/head-and-neck cohort 장기 post-hoc 분석에서는 **OS, PFS, locoregional RFS에서 유의한 차이를 검출하지 못했다.**[24] 이는 매우 중요한 최신 결과다. '방사선 중 KD가 안전하게 가능할 수 있다'와 '생존을 개선한다'는 서로 다른 주장이다.

27. 더 엄격한 ketogenic protocol은 chemoradiation 중 tolerability 문제가 있었다

Head-and-neck squamous cell carcinoma의 phase 1 trial에서는 12명이 ketogenic diet와 platinum chemoradiation을 시도했지만 protocol대로 5주를 완료한 환자는 **4명**뿐이었다.[25] 8명은 식이부담이나 toxicity 때문에 완료하지 못했고, dose-limiting toxicity에는 grade 4 hyperuricemia 2명과 grade 3 pancreatitis 1명이 포함됐다.[25]

이 결과는 'ketosis가 좋다/나쁘다'는 단순 결론이 아니라 **식이의 형태와 강도, cancer site, concurrent chemotherapy, tube feeding, baseline nutrition에 따라 tolerability가 크게 달라진다**는 것을 보여준다.

식물성케톤식을 연구할 때도 지방구성, protein adequacy, electrolyte, renal function, uric acid, weight and muscle trajectory를 함께 모니터링해야 한다.

28. 방사선치료 중 환자가 실제로 확인해야 할 질문은 장비 이름보다 치료설계다

환자는 '최신 기계인가'만 물을 필요가 없다. 더 중요한 질문은 다음과 같다. 치료목표가 cure인지 palliation인지, target volume은 무엇인지, 몇 Gy를 몇 fraction으로 주는지, 어떤 OAR가 dose-limiting인지, motion은 어떻게 관리하는지, chemotherapy나 immunotherapy와 어떤 순서인지다.

또한 expected acute toxicity와 late toxicity, fertility·sexual function, swallowing, bowel/bladder function, cardiopulmonary risk, dental care, nutrition support를 치료 전에 확인해야 한다.

재발위험과 toxicity risk가 모두 작지 않은 경우에는 radiation oncologist, surgeon, medical oncologist가 함께 보는 multidisciplinary decision이 중요하다.

---

29. 정밀한 장비보다 더 중요한 것은 QA와 반복가능성이다

Radiotherapy는 한 번의 수술처럼 '그날 잘하면 끝'나는 치료가 아니다. 매 fraction에서 같은 patient identity, prescription, setup, imaging, machine output, accessory, plan version을 정확히 재현해야 한다.

그래서 physics QA, machine calibration, independent dose check, image registration, timeout, record-and-verify system이 치료의 일부다. 작은 geometric error가 20-30 fractions 누적되면 systematic miss가 될 수 있다.

Modern RT의 안전성은 technology의 화려함보다 **표준화된 workflow와 오류방지 시스템**에 의존한다.

---

30. 방사선치료의 발전방향은 '더 강한 선량'보다 '더 개인화된 therapeutic ratio'다

과거의 발전은 더 높은 에너지의 beam과 better shielding이었다. 이후 CT planning, MLC, IMRT, IGRT가 dose distribution을 바꾸었다. 이제 adaptive RT, functional imaging, radiomics, AI segmentation, biologically guided planning이 환자별 variation을 치료에 반영하려 한다.[8]

하지만 technology가 clinical benefit으로 번역되려면 endpoint가 필요하다. plan conformity가 좋아졌는가, OAR dose가 낮아졌는가, acute/late toxicity가 줄었는가, local control이나 survival이 좋아졌는가를 단계적으로 입증해야 한다.

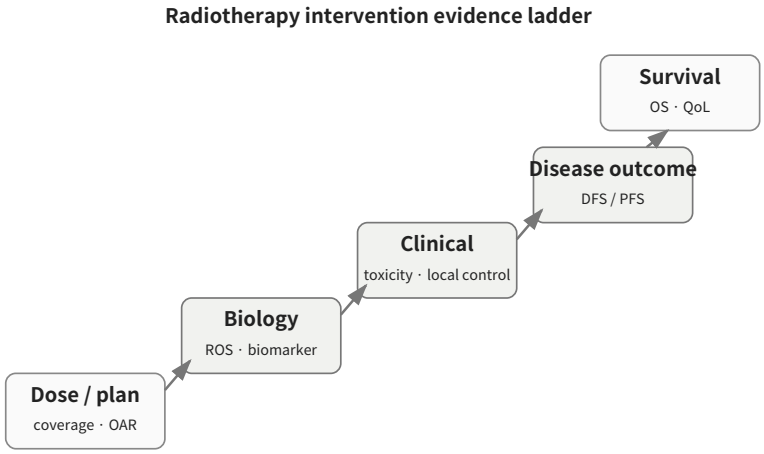


그림 27-3. 기술 또는 식이중재가 방사선치료를 개선한다는 주장은 물리선량 개선 -> biomarker/대사변화 -> toxicity/local control -> DFS/PFS -> OS의 순서로 근거를 확인해야 한다. FAST-Forward, CHHiP, RTOG 0617은 fractionation/dose의 임상 endpoint를, ketogenic 연구는 아직 주로 feasibility·body composition·작은 임상자료를 제공한다. 본서 재구성.[9-13,20-25]

31. 결론 - 방사선치료의 본질은 암과 정상조직 사이의 치료창을 설계하는 것이다

방사선치료는 DNA damage와 ROS를 이용해 clonogenic tumor cell을 제거하는 강력한 국소치료다. 하지만 성공을 결정하는 것은 total dose 하나가 아니다. fractionation, 5Rs, hypoxia, target definition, OAR dose, image guidance, motion, treatment time, systemic therapy와의 조합이 함께 작동한다.[1-8]

FAST-Forward와 CHHiP는 **적절히 검증된 짧은 fractionation이 같은 효과를 낼 수 있음**을 보여주고, RTOG 0617은 **더 높은 dose가 오히려 나쁠 수 있음**을 보여준다.[10-13] CROSS와 PACIFIC은 방사선의 가치를 multimodal sequence 속에서 평가해야 함을 보여준다.[15,17]

식물성케톤식의 방사선 병용가설은 redox와 glucose-insulin biology 측면에서 연구가치가 있지만, 사람에서 survival benefit은 아직 입증되지 않았다. 2026년 KETOCOMP post-hoc 결과도 유의한 생존차이를 확인하지 못했다.[24] 따라서 임상적으로는 치료완수, 체중·근육 유지, 독성관리와 표준 oncologic therapy가 우선이다.

다음 제28장에서는 이 원리를 한 번 또는 소수 fraction의 매우 높은 정밀선량으로 압축하는 **SBRT·SABR 정위방사선치료**를 다룬다.

참고문헌

1. National Cancer Institute. Radiation Therapy to Treat Cancer. Reviewed May 15, 2025. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy

2. National Cancer Institute. External Beam Radiation Therapy for Cancer. Reviewed May 15, 2025. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy/external-beam

3. National Cancer Institute. Brachytherapy to Treat Cancer. Updated May 14, 2025. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy/brachytherapy

4. Boustani J, Grapin M, Laurent PA, Apetoh L, Mirjolet C. (2021). Hypoxia in Solid Tumors: How Low Oxygenation Impacts the Six Rs of Radiotherapy. Frontiers in Oncology, 11, 718250. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.718250

5. Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. (2014). The Tumor Radiobiology of SRS and SBRT: Are More than the 5 R's Involved? International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 88(2), 254-262. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.07.022

6. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. (2010). Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 76(3 Suppl), S3-S9. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.040

7. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. (2010). Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 76(3 Suppl), S10-S19. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754

8. Lemus OMD, Cao M, Cai B, et al. (2024). Adaptive Radiotherapy: Next-Generation Radiotherapy. Cancers, 16(6), 1206. https://doi.org/10.3390/cancers16061206

9. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, et al. (2020). Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet, 395(10237), 1613-1626. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30932-6

10. Brunt AM, Cafferty FH, Kirby AM, et al. (2026). Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 10-year efficacy and late normal tissue effects. Lancet Oncology, 27(6), 686-698. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(26)00076-8

11. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. (2016). Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the CHHiP trial. Lancet Oncology, 17(8), 1047-1060. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30102-4

12. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. (2015). Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for stage III NSCLC (RTOG 0617). Lancet Oncology, 16(2), 187-199. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71207-0

13. Chun SG, Hu C, Choy H, et al. (2017). Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of NRG Oncology RTOG 0617. Journal of Clinical Oncology, 35(1), 56-62. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.1378

14. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. (2017). Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine, 377, 1919-1929. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937

15. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. (2022). Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. Journal of Clinical Oncology, 40(12), 1301-1311. https://doi.org/10.1200/JCO.21.01308

16. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. (2012). Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. New England Journal of Medicine, 366, 2074-2084. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112088

17. Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. (2021). Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The CROSS Trial. Journal of Clinical Oncology, 39(18), 1995-2004. https://doi.org/10.1200/JCO.20.03614

18. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al. (2015). Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 373(4), 307-316. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415340

19. Post CCB, de Boer SM, Powell ME, et al. (2025). Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): 10-year clinical outcomes and molecular classification. Lancet Oncology, 26(10), 1370-1381. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00379-1

20. Allen BG, Bhatia SK, Buatti JM, et al. (2013). Ketogenic diets enhance oxidative stress and radio-chemo-therapy responses in lung cancer xenografts. Clinical Cancer Research, 19(14), 3905-3913. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0287

21. Klement RJ, Champ CE, Kammerer U, et al. (2020). Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: final results of the KETOCOMP study for breast cancer patients. Breast Cancer Research, 22, 94. https://doi.org/10.1186/s13058-020-01331-5

22. Klement RJ, Koebrunner PS, Meyer D, Kanzler S, Sweeney RA. (2021). Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: final results of the KETOCOMP study for rectal cancer patients. Clinical Nutrition, 40(7), 4674-4684. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.05.015

23. Klement RJ, Sweeney RA. (2022). Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: final results of the KETOCOMP study for head and neck cancer patients. Strahlentherapie und Onkologie, 198(11), 981-993. https://doi.org/10.1007/s00066-022-01941-2

24. Klement RJ, Sweeney RA. (2026). Survival outcomes of rectal and head and neck cancer patients receiving radio(chemo)therapy with a ketogenic diet: a post-hoc analysis from the KETOCOMP trial. Strahlentherapie und Onkologie, 202(5), 526-538. https://doi.org/10.1007/s00066-025-02499-5

25. Strowd RE, Cervenka MC, Henry BJ, et al. (2021). Ketogenic Diet with Concurrent Chemoradiation in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Preclinical and Phase 1 Trial Results. Frontiers in Oncology, 11, 662613. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.662613

편집 메모: 제28장 「SBRT·SABR 정위방사선치료」에서는 stereotactic localization, high dose per fraction, BED, motion management, early-stage NSCLC, oligometastasis, spine/liver/prostate SBRT와 HyTEC normal-tissue constraint를 다룬다. 제29장에서는 proton·particle therapy의 Bragg peak와 RBE를 별도로 분리한다.

제28장 SBRT·SABR 정위방사선치료

- 소수 회차의 고선량을 작은 표적에 집중하는 정밀 방사선치료의 원리와 임상적 경계

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH028
> **편집 기준:** B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
> **근거 범위:** stereotactic localization, SBRT/SABR와 SRS의 구분, high dose per fraction과 BED, 4D-CT·IGRT·motion management, peripheral·central·ultracentral lung tumor, localized prostate cancer, spine metastasis, liver/HCC, oligometastatic·oligoprogressive disease, HyTEC normal-tissue tolerance와 대표 무작위시험을 검토했다.
> **근거평가 원칙:** 높은 국소제어율을 곧바로 생존이득으로 해석하지 않는다. 암종, 병기, 표적 크기와 위치, 전신치료 시대, 정상조직 위험, 환자선택을 분리해 판단한다.

제27장에서 방사선치료의 기본 원리는 **종양제어확률(tumor control probability)을 높이면서 정상조직 합병증확률(normal tissue complication probability)을 낮추는 치료창**을 만드는 것이라고 설명했다. SBRT(stereotactic body radiation therapy) 또는 SABR(stereotactic ablative radiotherapy)는 이 원리를 가장 극단적으로 구현한 외부방사선치료다.[1-6]

SBRT는 대개 작은 extracranial target에 매우 정밀한 위치확인과 가파른 dose fall-off를 이용해 한 번 또는 소수 fraction으로 높은 dose를 전달한다. 그러나 핵심은 단순히 “몇 번 안 한다”가 아니다. 표적의 위치오차가 작아야 하고, 호흡이나 장기운동을 관리해야 하며, 근접한 기관의 작은 부피에도 과도한 고선량이 들어가지 않도록 해야 한다.[3-6]

따라서 SBRT의 가장 중요한 역설은 명확하다. **치료횟수는 줄지만 한 번의 실수가 갖는 생물학적 비용은 커진다.** 정밀한 immobilization, 4D imaging, IGRT, motion management, treatment planning, physics QA가 기존 분할치료보다 더 엄격해야 하는 이유다.

> **우측 핵심 | SBRT는 '짧은 방사선치료'가 아니다**
> 3-5회로 끝난다는 편의성보다 중요한 것은 작은 표적에 ablative dose를 안전하게 전달할 수 있느냐이다. 같은 50 Gy/5회라도 폐 말초, 기관지 바로 옆, 척수 옆, 장과 맞닿은 간종양의 위험은 전혀 다르다.[4-6]

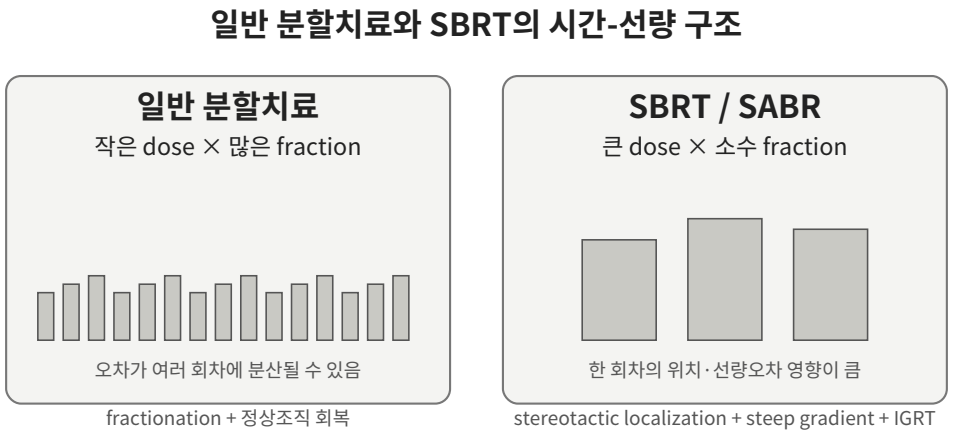


그림 28-1. 일반 분할치료는 비교적 작은 dose per fraction을 여러 번 반복하고, SBRT는 더 적은 fraction에 높은 dose를 집중한다. 대신 SBRT는 표적 위치와 정상조직 dose constraint에 대한 오차 허용범위가 훨씬 작다. 본서 재구성.[1,3-6]

1. SBRT와 SABR은 대체로 같은 치료개념을 가리킨다

SBRT와 SABR은 임상에서 거의 같은 의미로 사용된다. SBRT는 기술적 명칭이고 SABR은 목표가 ablative dose라는 점을 강조한 표현이다. 뇌에서는 같은 stereotactic 원리를 single-fraction 또는 소수 fraction으로 적용할 때 SRS(stereotactic radiosurgery) 또는 fractionated SRS라는 용어를 더 많이 사용한다.[1,6]

즉 'radiosurgery'라는 이름에 surgery가 들어가지만 절개를 하는 수술은 아니다. 고정밀 방사선으로 매우 제한된 부위를 절제에 가까운 국소효과로 치료한다는 역사적 표현이다.

2. SBRT의 핵심은 high dose per fraction과 steep dose gradient의 결합이다

예를 들어 early-stage peripheral NSCLC에서는 54 Gy/3회, 48 Gy/4회, 50 Gy/5회와 같은 schedule이 연구되어 왔다.[2-4] 총선량만 보면 기존 60 Gy/30회보다 작아 보일 수 있지만 한 fraction의 크기가 매우 크기 때문에 종양에 대한 생물학적 효과는 강할 수 있다.

동시에 target 밖으로 나가면 dose가 빠르게 감소하도록 계획한다. 이 steep gradient가 중요하다. 수 cm 떨어진 정상 폐나 흉벽은 훨씬 낮은 선량을 받게 할 수 있지만, 반대로 기관지·식도·척수처럼 표적 바로 옆에 있는 serial organ은 작은 위치오차나 hotspot도 심각한 독성으로 이어질 수 있다.[4-6]

3. BED는 fractionation을 비교하는 유용한 언어이지만 절대적인 진실은 아니다

서로 다른 fractionation의 생물학적 효과를 비교할 때 **biologically effective dose(BED)**를 자주 사용한다. 선형-이차(linear-quadratic, LQ) 모델에서 BED는 `nd[1+d/(alpha/beta)]`로 계산한다. n은 fraction 수, d는 한 fraction의 Gy다.[1]

종양에서 alpha/beta를 10 Gy라고 가정하면 54 Gy/3회는 BED10 약 **151 Gy**, 50 Gy/5회는 **100 Gy**, 60 Gy/30회는 **72 Gy**가 된다. 이 계산은 왜 SBRT가 작은 total dose로도 강한 local control을 만들 수 있는지 직관을 준다.

하지만 아주 큰 fraction에서 LQ 모델이 실제 세포생물학을 완벽히 설명하는지는 논쟁이 있다.[1] 혈관손상, 면역반응, 종양미세환경 변화 등 고선량에서 추가적인 현상이 관여할 수 있다. 따라서 BED는 비교도구이지 치료결정을 자동화하는 공식이 아니다.

표 28-1. 대표 fractionation의 BED10 예시

Schedule	Dose/fraction	BED10	해석상의 주의
60 Gy / 30 fx	2 Gy	72 Gy	전통적 분할치료 예시
48 Gy / 4 fx	12 Gy	105.6 Gy	peripheral lung SBRT의 대표 범위
50 Gy / 5 fx	10 Gy	100 Gy	여러 장기에서 쓰이는 common SBRT scale
54 Gy / 3 fx	18 Gy	151.2 Gy	peripheral lung의 매우 높은 ablative intensity
24 Gy / 2 fx	12 Gy	52.8 Gy	spine에서는 종양뿐 아니라 cord/thecal sac constraint가 핵심

4. SBRT에서는 1-2 mm의 오차도 임상적 의미가 커질 수 있다

Conventional RT에서 fraction당 dose가 작으면 작은 위치오차가 여러 회차에서 평균화되는 측면이 있다. 그러나 SBRT는 fraction 수가 적고 dose가 크므로 systematic setup error가 그대로 누적될 수 있다.

그래서 stereotactic frame 또는 body immobilization, indexed vacuum system, fiducial marker, cone-beam CT, surface guidance, image registration이 중요하다. 치료 직전뿐 아니라 긴 fraction 중 환자나 장기가 움직이는 intrafraction motion도 관리해야 한다.

> **우측 용어 | Geometric miss**
> 계획한 PTV와 실제 종양위치가 어긋나 표적 일부가 충분한 dose를 받지 못하는 현상이다. SBRT에서는 margin을 무작정 크게 잡으면 OAR toxicity가 증가하므로 imaging과 motion control로 불확실성 자체를 줄이는 것이 중요하다.

---

5. 폐와 간 SBRT의 첫 관문은 호흡운동이다

폐·간·상복부 종양은 호흡에 따라 수 mm에서 수 cm 움직일 수 있다. planning CT 한 장만으로 이 움직임을 표현하면 target miss 또는 불필요한 PTV enlargement가 생길 수 있다.

4D-CT는 호흡주기 여러 phase에서 종양위치를 기록해 internal target volume(ITV)을 만든다. 다른 전략으로 respiratory gating, abdominal compression, active breath-hold, real-time tracking이 있다. 어떤 방법이 항상 우월한 것은 아니며 종양의 motion amplitude, 환자의 호흡 재현성, 장비와 인력에 따라 선택한다.[3-6]

---

6. Peripheral early-stage NSCLC는 SBRT의 가장 확립된 적응증 가운데 하나다

RTOG 0236은 수술이 어려운 peripheral T1-T2N0M0 NSCLC 환자에서 54 Gy를 3 fraction으로 전달한 대표적인 다기관 phase 2 연구다.[2] 55명의 평가가능 환자에서 **3년 primary tumor control은 97.6%**, overall survival은 **55.8%**였다.[2]

이 연구의 의미는 수술불가능 환자에서 기존 conventional RT보다 높은 국소제어를 다기관 수준에서 재현했다는 데 있다. 다만 overall survival이 local control보다 낮은 이유도 중요하다. 고령과 폐·심장 동반질환, distant failure가 competing risk로 작동했기 때문이다.

즉 **국소제어 98%에 가까운 숫자가 생존 98%를 뜻하지 않는다.** SBRT는 국소치료이고 환자의 전체 예후는 전신질환과 동반질환까지 포함한다.

---

7. 1회 SBRT도 가능하지만 모든 환자에게 더 좋은 것은 아니다

NRG/RTOG 0915는 medically inoperable peripheral stage I NSCLC에서 **34 Gy/1회**와 **48 Gy/4회**를 비교한 randomized phase 2 연구다.[3] 장기추적에서 5년 primary tumor failure는 각각 10.6%와 6.8%, OS는 29.6%와 41.1%였지만 이 trial은 survival superiority를 검정하도록 설계된 대규모 phase 3가 아니었다.[3]

핵심은 1회 치료가 기술적으로 가능하다는 것과 1회가 항상 최적이라는 것은 다르다는 점이다. tumor size, chest wall distance, centrality, lung function과 OAR constraint를 보고 fraction 수를 조정한다.

---

8. Central lung tumor에서는 같은 ablative philosophy라도 더 많은 fraction이 필요할 수 있다

Central tumor는 proximal bronchial tree, trachea, esophagus, heart, major vessel과 가깝다. 초기의 매우 큰 dose per fraction 경험에서 severe toxicity가 보고되면서 'central no-fly zone'이라는 표현까지 생겼다.

NRG/RTOG 0813은 central early-stage NSCLC에서 5 fraction dose escalation을 연구했다.[4] 12 Gy x 5, 즉 60 Gy/5회까지 평가했고 해당 dose level의 estimated dose-limiting toxicity probability는 **7.2%**였다. 11.5-12 Gy/fraction cohort의 2년 local control은 약 **88-89%**였다.[4]

이 결과는 central tumor에서도 SBRT가 가능할 수 있음을 보여주지만 peripheral tumor schedule을 그대로 복사해서는 안 된다는 뜻이기도 하다.

---

9. Ultracentral tumor는 '더 정밀하게 쏘면 해결된다'는 생각이 위험하다

Ultracentral은 정의가 연구마다 다르지만 대체로 PTV 또는 GTV가 trachea, main bronchus, proximal bronchial tree, esophagus 같은 핵심 구조에 직접 닿거나 매우 가까운 상황을 뜻한다.

HILUS 연구에서는 56 Gy/8회의 aggressive schedule로 ultracentral tumor를 치료했을 때 치명적 bronchopulmonary hemorrhage가 문제로 나타났다.[5] 이후 pooled analysis 230명에서는 **grade 5 toxicity 13%**, 그중 20명이 fatal bronchopulmonary bleeding이었다. 기관지 압박과 main/intermediate bronchus의 높은 maximum dose가 위험인자로 나타났다.[5]

이 숫자는 SBRT의 가장 중요한 안전교훈 가운데 하나다. **dose gradient는 거리가 있을 때 정상조직을 보호한다. 종양과 위험기관이 붙어 있으면 물리적으로 피할 공간 자체가 없다.** 이 경우 fraction을 늘리거나 target coverage 일부를 양보하거나 다른 치료법을 선택할 수 있다.

---

10. HyTEC는 SBRT 시대의 정상조직 dose-volume 지식을 체계화했다

Conventional fractionation의 QUANTEC가 있었다면, high dose per fraction 영역에서는 **HyTEC(High Dose per Fraction, Hypofractionated Treatment Effects in the Clinic)** 프로젝트가 중요한 참고체계다.[6]

HyTEC는 brain, spinal cord, lung, liver, kidney, chest wall, gastrointestinal tract 등 여러 기관에서 single 또는 multifraction stereotactic treatment 후 toxicity와 dose-volume 관계를 검토했다. 이 자료는 '한 점의 최대선량'만 보는 것이 아니라 volume effect와 fraction number를 함께 고려해야 함을 강조한다.[6]

그러나 HyTEC 숫자도 절대적인 안전선은 아니다. 환자의 prior RT, surgery, systemic agent, vascular disease, connective-tissue disease, organ function, contouring method에 따라 실제 위험은 달라진다.

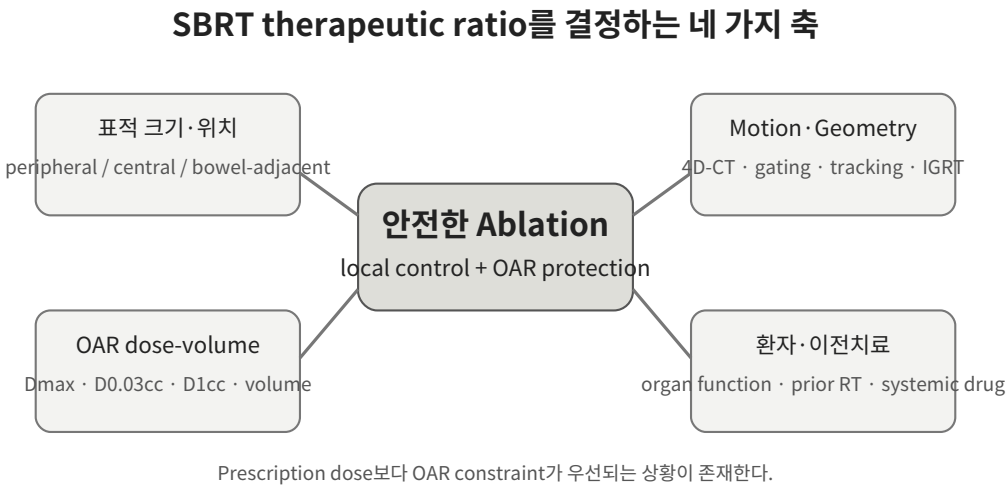


그림 28-2. SBRT의 성공은 tumor BED 하나가 아니라 target size/location, motion uncertainty, OAR dose-volume, 환자의 장기기능과 prior treatment가 동시에 결정한다. 특히 central lung, spine, bowel-adjacent abdominal tumor에서는 OAR constraint가 prescription보다 우선될 수 있다. 본서 재구성.[4-6]

11. Prostate SBRT는 '짧은 치료'가 phase 3 근거까지 도달한 대표 사례다

PACE-B phase 3 trial은 localized T1-T2 prostate cancer, Gleason 3+4 이하, PSA 20 ng/mL 이하 환자 **874명**을 SBRT 36.25 Gy/5회와 conventional 또는 moderate hypofractionated RT에 무작위 배정했다.[7]

중앙 추적 74개월에서 5년 biochemical or clinical failure-free rate는 SBRT **95.8%**, control **94.6%**였고 noninferiority가 입증됐다.[7] 즉 적절히 선택된 low-to-intermediate risk prostate cancer에서는 5회 SBRT가 훨씬 긴 course와 비슷한 암제어를 달성할 수 있었다.

하지만 late grade 2 이상 genitourinary toxicity의 5년 누적발생은 **26.9% vs 18.3%**로 SBRT에서 높았고, gastrointestinal toxicity는 10.7% vs 10.2%로 비슷했다.[7] Convenience와 cancer control만 볼 것이 아니라 urinary toxicity까지 함께 설명해야 한다.

---

12. Prostate에서 alpha/beta 가정은 BED 해석을 더 복잡하게 만든다

전립선암은 다른 많은 종양보다 낮은 alpha/beta를 가진다는 radiobiologic 가설이 오래전부터 제기되어 왔다. 그래서 큰 fraction이 tumor control 측면에서 유리할 수 있다는 논리가 hypofractionation과 SBRT 개발을 뒷받침했다.

하지만 alpha/beta는 환자 한 명의 종양에서 직접 측정하는 고정 상수가 아니다. 정상 rectum, bladder, urethra의 response도 함께 봐야 한다. PACE-B의 의미는 단순한 BED 계산보다 **실제 randomized clinical outcome으로 5-fraction regimen을 검증했다**는 데 있다.[7]

---

13. Spine SBRT는 통증, 국소제어, 척수안전, 골절을 동시에 봐야 한다

척추전이는 SBRT의 장점과 위험이 동시에 드러나는 부위다. tumor가 spinal cord 또는 cauda equina와 가까울 수 있고, 이미 뼈가 약해져 vertebral compression fracture 위험이 있을 수 있다. epidural disease가 심하면 방사선만으로는 spinal cord decompression이 불충분해 수술이 먼저 필요할 수도 있다.

따라서 spine SBRT 전에는 neurologic deficit, mechanical instability, SINS(spinal instability neoplastic score), epidural spinal cord compression, prior RT, histology와 expected survival을 함께 평가한다.

---

14. SC.24는 선택된 painful spine metastasis에서 24 Gy/2회의 장점을 보였다

SC.24/TROG 17.06은 painful spine metastasis 환자 **229명**을 SBRT 24 Gy/2회와 conventional RT 20 Gy/5회에 무작위 배정했다.[8] 3개월 complete pain response는 SBRT **35%**, conventional RT **14%**였고 유의한 차이를 보였다.[8]

이는 dose-escalated conformal treatment가 단순 영상상 local control뿐 아니라 환자가 느끼는 pain endpoint도 개선할 수 있음을 보여준 중요한 trial이다.

다만 이 결과를 모든 spine metastasis에 적용할 수는 없다. trial selection, neurologic status, stability, target geometry와 전문적 planning 조건을 충족해야 한다.

---

15. RTOG 0631은 모든 '고정밀 고선량'이 더 좋은 것은 아님을 보여준다

NRG/RTOG 0631 phase 3 trial은 vertebral metastasis 환자 **339명**을 single-fraction SRS 16 또는 18 Gy와 conventional 8 Gy/1회에 비교했다.[9] 3개월 pain response는 SRS **41.3%**, conventional RT **60.5%**로, primary endpoint에서 SRS가 우월하지 않았고 오히려 conventional arm이 더 좋았다.[9]

SC.24와 RTOG 0631의 차이는 'SBRT는 효과가 있다/없다'는 이분법이 아니라 **dose, fraction, endpoint, patient selection, pain definition이 결과를 바꾼다**는 것을 보여준다. SC.24의 24 Gy/2회와 RTOG 0631의 16-18 Gy/1회는 생물학적으로도 임상적으로도 같은 치료가 아니다.

---

16. Vertebral compression fracture는 spine SBRT의 대표적인 late structural toxicity다

고선량을 vertebral body에 집중하면 암제어는 높아질 수 있지만 취약한 뼈에서 compression fracture가 새로 생기거나 진행할 수 있다. 위험은 baseline fracture, lytic lesion, spinal deformity, 높은 dose per fraction과 관련된다.[6]

따라서 '척수 constraint를 지켰다'만으로 spine plan이 안전하다고 볼 수 없다. bone stability와 surgical stabilization 여부도 treatment planning의 일부다.

---

17. 간 SBRT는 정상 간의 parallel-organ 특성을 이용하지만 남은 간기능이 핵심이다

Liver는 비교적 parallel organ 성격이 있어 일부 부위에 높은 dose를 주더라도 충분한 정상 간 volume을 보존하면 치료가 가능하다. 하지만 cirrhosis, Child-Pugh class, portal hypertension, prior TACE, viral hepatitis, baseline bilirubin과 albumin이 toxicity risk를 바꾼다.[6,16]

그래서 liver SBRT는 tumor dose만 보는 치료가 아니다. mean liver dose, spared normal-liver volume, stomach/duodenum/bowel dose, biliary structure, chest wall과 kidney를 함께 평가한다.

---

18. RTOG 1112는 locally advanced HCC에서 SBRT가 systemic therapy와 연결될 수 있음을 보여준다

NRG/RTOG 1112 phase 3 trial은 기존 locoregional therapy가 적합하지 않은 HCC 환자에서 sorafenib 단독과 **SBRT 후 sorafenib**을 비교했다.[16] eligible 177명 중 74%는 macrovascular invasion이 있었다.

Median OS는 12.3개월에서 **15.8개월**로 증가했지만 primary unadjusted comparison은 HR 0.77, one-sided p=.06으로 통계적 기준을 넘지 못했다.[16] 그러나 adjusted OS HR은 0.72였고, median PFS는 **5.5개월 vs 9.2개월**, HR 0.55로 개선됐다.[16]

이 trial은 중요한 균형점을 준다. SBRT가 복잡한 locally advanced HCC에서도 임상적 활성을 보였지만, primary OS 결과를 '명확한 생존승리'로 과장해서는 안 된다.

---

19. Oligometastatic disease는 병변 수만으로 정의되는 단순한 상태가 아니다

Oligometastasis는 전이가 있으나 burden이 제한된 중간 상태라는 개념이다. 연구에서는 흔히 1-3개 또는 1-5개 lesion을 사용하지만, 실제 생물학은 lesion count보다 복잡하다.[10-15]

Synchronous disease인지, 오래 안정되다가 생긴 metachronous recurrence인지, systemic therapy 후 일부만 남은 oligopersistence인지, 대부분 조절되는데 몇 곳만 커지는 oligoprogression인지에 따라 임상질문이 달라진다.

ASTRO/ESTRO guideline은 oligometastatic NSCLC에서 모든 disease site를 안전하게 치료할 수 있는지, systemic therapy와 어떻게 sequence할지, 적절한 staging이 되었는지를 multidisciplinary하게 판단하도록 권고한다.[15]

20. SABR-COMET은 oligometastatic paradigm을 강하게 지지한 phase 2 trial이다

SABR-COMET은 controlled primary cancer와 1-5개 metastasis를 가진 환자 99명을 standard palliative care와 모든 lesion에 SABR를 추가하는 전략으로 무작위 배정했다.[10,11]

장기결과에서 5년 OS는 control **17.7%**, SABR **42.3%**였고,[10] extended follow-up에서 8년 OS는 **13.6% vs 27.2%**, HR 0.50이었다.[11] 8년 PFS는 control 0%와 SABR 21.3%였다.[11]

이 결과는 제한된 전이병변을 적극적으로 제거하는 전략이 일부 환자에서 장기 생존으로 이어질 수 있다는 강한 proof-of-concept를 제공했다. 그러나 phase 2, small sample, 여러 암종이 섞인 trial이라는 점을 기억해야 한다.

21. 초기 NSCLC randomized phase 2는 local consolidation의 생존신호를 보였다

Gomez 등의 randomized phase 2 trial은 first-line systemic therapy 후 progression이 없고 3개 이하 metastasis를 가진 stage IV NSCLC에서 local consolidative therapy(LCT)를 모든 active site에 적용했다.[12]

장기추적에서 median PFS는 **14.2개월 vs 4.4개월**, median OS는 **41.2개월 vs 17.0개월**로 LCT군이 좋았다.[12] 이 연구도 작았지만 oligometastatic NSCLC에서 이후 대규모 trial을 추진하게 한 중요한 근거였다.

22. 그러나 modern immunotherapy 시대의 NRG-LU002는 routine LCT의 이득을 확인하지 못했다

NRG-LU002는 first-line systemic therapy 후 3개 이하 extracranial metastasis가 남은 NSCLC 환자에서 maintenance systemic therapy와 LCT+maintenance를 비교했다.[14] 215명이 등록됐고 약 90%가 immunotherapy-containing regimen을 받았다.

2024 ASCO에 보고된 randomized phase 2 결과에서 PFS HR은 **0.93(95% CI 0.66-1.31)**, OS HR은 **1.05(0.70-1.56)**로 유의한 이득이 없었다.[14] Grade 3 이상 pneumonitis는 maintenance 단독 **1%**, LCT 추가 **10%**였다.[14]

이 자료는 매우 중요하다. SABR-COMET이나 초기 Gomez trial의 긍정적 결과를 모든 현대 환자에게 자동 적용할 수 없다는 뜻이다. 더 효과적인 systemic therapy가 micrometastatic disease를 오래 조절하는 시대에는 local therapy의 추가가치와 toxicity balance가 달라질 수 있다.

> **우측 근거등급 | NRG-LU002**
> 현재 핵심 결과는 2024 ASCO meeting abstract로 공개된 randomized phase 2 interim/decision analysis다. Peer-reviewed full manuscript와 장기추적이 나오면 수치와 해석을 다시 업데이트해야 한다.[14]

---

23. Oligoprogression은 oligometastasis와 다른 임상문제다

Oligoprogression은 systemic therapy가 대부분의 병변을 억제하는 동안 소수 lesion만 resistant clone으로 자라는 상태다. 이 경우 SBRT의 목표는 모든 metastatic disease를 '완치'하려는 것보다 **현재 잘 듣고 있는 systemic therapy를 더 오래 유지하도록 resistant site를 제거하는 것**일 수 있다.

CURB randomized phase 2 trial은 breast cancer와 NSCLC 환자에서 5개 이하 oligoprogressive lesion을 SBRT로 치료하는 전략을 평가했다.[13] 전체 cohort의 median PFS는 standard care **3.2개월**, SBRT 추가 **7.2개월**, HR 0.53이었다.[13]

특히 NSCLC subgroup에서는 median PFS가 **2.2개월 vs 10.0개월**, HR 0.41로 개선됐지만 breast cancer subgroup에서는 유의한 이득이 없었다.[13] 같은 'oligoprogression'이라도 cancer biology가 다르면 효과가 다를 수 있음을 보여준다.

---

24. 전이병변을 다 쏘는 것과 전신질환을 치료하는 것은 같은 일이 아니다

SBRT는 영상에 보이는 lesion을 매우 잘 제어할 수 있다. 하지만 imaging resolution 아래의 micrometastasis와 circulating tumor clone까지 제거하지는 못한다. 따라서 metastatic cancer에서 systemic therapy가 사라지는 것이 아니다.

오히려 현대 전략은 **systemic control + selective local ablation**의 조합이다. local therapy의 의미는 primary resistance site 제거, oligoprogression delay, symptom control, drug-free interval 연장, 또는 selected oligometastatic state에서 disease eradication 가능성으로 나눠 생각해야 한다.[10-15]

---

25. SBRT와 immunotherapy의 병용은 흥미롭지만 'abscopal effect'를 약속할 수 없다

고선량 radiation은 tumor antigen release, interferon signalling, immune-cell trafficking에 영향을 줄 수 있다. 이 때문에 SBRT와 immune checkpoint inhibitor의 병용이 연구되어 왔다.

그러나 한 lesion을 쏘면 멀리 떨어진 모든 tumor가 면역반응으로 사라진다는 **abscopal effect**는 임상에서 드문 현상이다. dose/fraction, irradiated volume, immune phenotype, systemic therapy timing에 따라 결과가 달라진다.

따라서 면역시대의 SBRT는 '면역을 깨우는 만능백신'이 아니라, local control과 systemic therapy interaction을 임상시험으로 검증해야 하는 병용요법이다.

---

26. SBRT의 독성은 표적 밖 작은 부피의 고선량에서 시작될 수 있다

Conventional RT에서는 mean dose와 넓은 low-dose bath가 중요할 수 있지만 SBRT에서는 0.03-1 cc 같은 작은 hot volume의 maximum/near-maximum dose가 critical structure 손상을 결정하는 경우가 있다.[6]

대표 위험은 lung pneumonitis, chest-wall pain와 rib fracture, bronchial stenosis/bleeding, esophageal ulcer/fistula, spinal cord myelopathy, vertebral fracture, gastric/duodenal ulcer/perforation, hepatic dysfunction이다.[4-6]

그래서 SBRT plan review에서는 PTV coverage만큼 **Dmax, D0.03cc, D1cc, D5cc와 organ-specific volume constraint**를 확인한다. 숫자는 fraction number와 contour definition에 따라 달라지므로 서로 다른 protocol의 constraint를 섞어 쓰면 안 된다.

표 28-2. SBRT의 부위별 핵심 임상질문

부위	SBRT의 대표 강점	특히 주의할 정상조직	임상적 핵심
말초 폐	매우 높은 local control	정상 폐, chest wall, rib	motion과 tumor size
central/ ultracentral 폐	수술불가 환자의 국소치료	bronchus, trachea, esophagus, vessel	fraction 증가와 OAR 우선
전립선	5회 치료 가능	urethra, bladder, rectum	PACE-B: noninferior control, GU toxicity 고려
척추	radioresistant lesion과 selected pain control	spinal cord/thecal sac, vertebra	stability와 cord constraint
간	focal ablation	normal liver, stomach, duodenum, bile duct	baseline liver function 필수
oligometastasis	모든 visible site의 ablation	lesion별 OAR	systemic therapy 시대와 patient selection

27. Reirradiation에서는 이전 선량을 잊고 새 계획만 보면 위험하다

SBRT는 이미 방사선을 받은 부위의 재조사에도 사용된다. 그러나 spinal cord, bowel, esophagus, bronchus 같은 정상조직은 과거 dose의 생물학적 효과를 완전히 리셋하지 않는다.

재조사에서는 이전 DICOM plan을 불러와 dose summation을 시도하고, interval, prior fractionation, organ recovery, current target urgency를 함께 본다. 단순히 '이번 SBRT가 25 Gy/5회라 낮다'는 식으로 안전성을 판단하면 안 된다.

28. 작은 표적이라고 항상 SBRT가 가능한 것은 아니다

Tumor size가 커질수록 conformality와 정상조직 보존이 어려워진다. 또 bowel, proximal airway, optic pathway, spinal cord처럼 severe toxicity를 일으키는 구조에 붙어 있으면 target이 작아도 ablative dose를 안전하게 줄 수 없을 수 있다.

따라서 SBRT eligibility는 lesion number보다 **geometry**가 먼저다. PET/CT, contrast CT, MRI, fiducial 또는 4D-CT를 통해 실제 target/OAR relationship을 확인해야 한다.

29. SBRT 치료계획에서 OAR constraint가 prescription보다 우선되는 순간이 있다

Curative-intent RT에서는 target coverage가 중요하지만, irreversible grade 4-5 toxicity 위험이 있는 OAR를 넘기면서까지 prescription을 지키는 것은 합리적이지 않다. Ultracentral lung, pancreas/duodenum, liver hilum, spine cord-adjacent disease가 대표적이다.[5,6]

이때 선택지는 fraction 수를 늘리거나, total dose를 조정하거나, simultaneous integrated protection 같은 전략으로 OAR 근접부의 dose를 낮추거나, 다른 local modality를 선택하는 것이다.

이는 'SBRT 실패'가 아니라 therapeutic ratio를 지키는 올바른 설계다.

---

30. SBRT는 장비보다 프로그램의 질이 중요하다

CyberKnife, conventional LINAC, MR-LINAC, robotic tracking 등 여러 플랫폼이 SBRT를 수행할 수 있다. 특정 브랜드가 SBRT의 정의가 아니다. 핵심은 작은 target을 검증된 geometric accuracy로 치료할 수 있는 전체 workflow다.

Simulation, contouring, motion management, inverse planning, dose calculation, independent plan check, machine QA, image guidance, intrafraction monitoring, physician review가 하나의 프로그램을 이룬다.

> **우측 핵심 | 좋은 SBRT 센터의 질문**
> “어떤 기계를 쓰나요?”보다 “이 부위 SBRT를 얼마나 자주 시행하는가, motion과 OAR를 어떻게 관리하는가, 어떤 prospective protocol/constraint를 쓰는가, 재계획과 emergency 대응체계가 있는가”가 더 중요하다.

---

31. 식이·ketosis가 SBRT의 ablative 효과를 추가로 높인다는 사람 근거는 아직 없다

제27장에서 ketogenic diet와 방사선의 redox·glucose 가설을 다루었다. SBRT는 한 fraction의 oxidative and DNA damage가 크기 때문에 metabolic radiosensitization 가설이 더욱 매력적으로 보일 수 있다.

그러나 현재 사람에서 **ketogenic diet가 SBRT의 local control, PFS 또는 OS를 추가 개선한다는 randomized evidence는 없다.** Conventional chemoradiation에서조차 feasibility와 body-composition 자료가 중심이고 survival benefit은 확립되지 않았다.

따라서 SBRT를 받는 환자에게 가장 중요한 영양목표는 dehydration, electrolyte disturbance, sarcopenia, poor oral intake를 피하고 treatment positioning과 recovery를 유지하는 것이다. 식물성케톤식은 향후 연구대상일 수 있지만 OAR constraint나 validated oncologic treatment를 대신하지 않는다.

---

32. SBRT를 평가할 때는 local control에서 OS까지 근거사다리를 올라가야 한다

SBRT의 가장 강한 endpoint는 대개 treated lesion의 local control이다. 그 다음은 symptom control, time to systemic-therapy change, PFS이고, 가장 높은 수준의 질문은 OS와 quality of life다.

Early-stage inoperable NSCLC에서는 local control 자체가 curative intent의 핵심이어서 SBRT의 역할이 매우 확립되어 있다.[2-4] Localized prostate에서는 PACE-B가 phase 3 noninferiority까지 보여주었다.[7] Spine에서는 schedule에 따라 randomized pain 결과가 엇갈린다.[8,9] Oligometastasis에서는 positive phase 2와 negative modern trial이 공존한다.[10-15]

즉 **SBRT라는 기술 하나의 근거등급은 존재하지 않는다. 적응증마다 별도의 근거등급이 있다.**

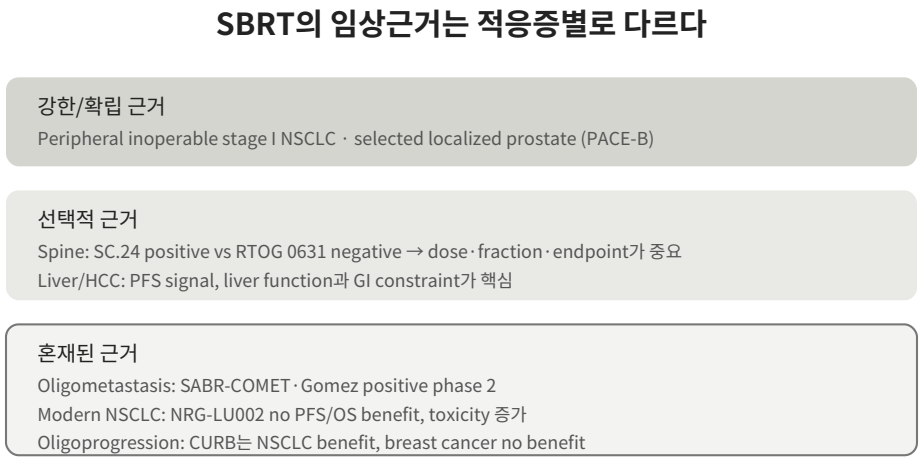


그림 28-3. SBRT의 근거는 peripheral early-stage NSCLC와 selected localized prostate에서 강하고, spine에서는 regimen과 endpoint에 따라 다르며, oligometastatic disease에서는 SABR-COMET·Gomez·CURB의 긍정적 신호와 NRG-LU002의 음성 결과가 공존한다. 본서 재구성.[2,7-15]

33. 환자가 SBRT 전에 확인해야 할 질문

첫째, 이 치료의 목표가 cure, durable local control, symptom relief, oligoprogression delay 중 무엇인지 확인한다. 둘째, 왜 conventional fractionation이 아니라 SBRT를 선택하는지 묻는다. 셋째, target과 가장 가까운 critical organ이 무엇인지 확인한다.

넷째, 몇 Gy를 몇 fraction으로 주는지, motion을 어떻게 관리하는지, 치료 중 systemic therapy를 쉬어야 하는지 확인한다. 다섯째, local control이 좋아져도 distant progression 가능성이 얼마나 남는지 확인한다.

이 질문을 통해 SBRT를 '첨단장비 치료'가 아니라 **정확한 적응증·정확한 선량·정확한 공간설계가 결합된 국소치료**로 이해할 수 있다.

34. 결론 - SBRT의 힘은 고선량이 아니라 선택성과 정밀성에서 나온다

SBRT/SABR는 한 번 또는 소수 fraction에 높은 biologic dose를 집중해 작은 extracranial tumor를 매우 강하게 제어하는 기술이다. Peripheral early-stage NSCLC에서는 RTOG 0236이 3년 primary tumor control 97.6%를 보여주었고,[2] localized prostate cancer에서는 PACE-B가 5회 SBRT의 noninferior disease control을 phase 3로 입증했다.[7]

그러나 central/ultracentral lung, spine, liver처럼 critical organ이 가까운 부위에서는 **ablative dose보다 therapeutic ratio가 먼저**다. HILUS의 fatal bronchopulmonary toxicity와 RTOG 0631의 음성 pain endpoint는 '강하게 쏘면 더 좋다'는 단순화의 위험을 보여준다.[5,9]

Oligometastatic disease에서도 SABR-COMET과 Gomez trial의 장기 생존신호가 있지만, modern immunotherapy 시대의 NRG-LU002는 routine LCT benefit을 확인하지 못했다.[10-15] 따라서 lesion count만으로 SBRT를 결정하지 말고 disease biology, systemic therapy response, all-site treatability, toxicity와 patient goals를 함께 봐야 한다.

정위방사선치료의 본질은 고선량 자체가 아니라, 고선량을 줄 가치가 있는 환자와 위치를 정확히 고르고 그 선량을 정상조직이 견딜 수 있는 공간 안에 가두는 것이다.

다음 제29장에서는 photon SBRT와 다른 물리학을 가진 **양성자·입자치료**의 Bragg peak, RBE, range uncertainty와 실제 임상근거를 다룬다.

참고문헌

1. Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. (2014). The Tumor Radiobiology of SRS and SBRT: Are More than the 5 R's Involved? International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 88(2), 254-262. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.07.022

2. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. (2010). Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. JAMA, 303(11), 1070-1076. https://doi.org/10.1001/jama.2010.261

3. Videtic GMM, Hu C, Singh AK, et al. (2015). A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer: NRG Oncology RTOG 0915. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 93(4), 757-764. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.07.2260

4. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. (2019). Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. Journal of Clinical Oncology, 37(15), 1316-1325. https://doi.org/10.1200/JCO.18.00622

5. Lindberg K, Grozman V, Karlsson K, et al. (2021). The HILUS-Trial - a Prospective Nordic Multicenter Phase 2 Study of Ultracentral Lung Tumors Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. Journal of Thoracic Oncology, 16(7), 1200-1210. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.03.019

6. Grimm J, Marks LB, Jackson A, Kavanagh BD, Xue J, Yorke E. (2021). High Dose per Fraction, Hypofractionated Treatment Effects in the Clinic (HyTEC): An Overview. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 110(1), 1-10. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.10.039

7. van As N, Griffin C, Tree A, et al. (2024). Phase 3 Trial of Stereotactic Body Radiotherapy in Localized Prostate Cancer. New England Journal of Medicine, 391, 1413-1425. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403365

8. Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, et al. (2021). Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet Oncology, 22(7), 1023-1033. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00196-0

9. Ryu S, Deshmukh S, Timmerman RD, et al. (2023). Stereotactic Radiosurgery vs Conventional Radiotherapy for Localized Vertebral Metastases of the Spine: Phase 3 Results of NRG Oncology/RTOG 0631 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology, 9(6), 800-807. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.0356

10. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. (2020). Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. Journal of Clinical Oncology, 38(25), 2830-2838. https://doi.org/10.1200/JCO.20.00818

11. Harrow S, Palma DA, Olson R, et al. (2022). Stereotactic Radiation for the Comprehensive Treatment of Oligometastases (SABR-COMET): Extended Long-Term Outcomes. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 114(4), 611-616. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.05.004

12. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. (2019). Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. Journal of Clinical Oncology, 37(18), 1558-1565. https://doi.org/10.1200/JCO.19.00201

13. Tsai CJ, Yang JT, Shaverdian N, et al. (2024). Standard-of-care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy in patients with oligoprogressive breast cancer or non-small-cell lung cancer (CURB oligoprogression): an open-label, randomised, controlled, phase 2 study. Lancet, 403(10422), 171-182. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01857-3

14. Iyengar P, Hu C, Gomez DR, et al. (2024). NRG-LU002: Randomized phase II/III trial of maintenance systemic therapy versus local consolidative therapy plus maintenance systemic therapy for limited metastatic NSCLC. Journal of Clinical Oncology, 42(16_suppl), 8506. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8506

15. Iyengar P, All S, Berry MF, et al. (2023). Treatment of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: An ASTRO/ESTRO Clinical Practice Guideline. Practical Radiation Oncology, 13(5), 393-412. https://doi.org/10.1016/j.prro.2023.04.004

16. Dawson LA, Winter KA, Knox JJ, et al. (2025). Stereotactic Body Radiotherapy vs Sorafenib Alone in Hepatocellular Carcinoma: The NRG Oncology/RTOG 1112 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology, 11(2), 136-144. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.5403

편집 메모: 제29장 「양성자·입자치료」에서는 photon의 exponential attenuation과 proton Bragg peak를 비교하고, LET/RBE, range uncertainty, pencil-beam scanning, robust optimization, pediatric/brain/head-and-neck/prostate/lung evidence, 비용효과성과 randomized data를 별도로 다룬다.

제29장 양성자·입자치료

- Bragg peak의 물리학에서 RBE·LET·range uncertainty와 실제 비교임상까지

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH029
> **편집 기준:** B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
> **근거 범위:** photon과 charged-particle의 depth-dose 차이, proton Bragg peak와 spread-out Bragg peak, passive scattering·pencil-beam scanning·IMPT, range uncertainty·motion·robust optimization, proton RBE와 LET, pediatric cancer·esophageal·lung·prostate·oropharyngeal cancer의 비교임상, carbon-ion radiotherapy의 물리·생물학과 임상근거를 검토했다.
> **근거평가 원칙:** 선량분포의 우월성(dosimetric superiority)을 독성감소 또는 생존향상의 임상적 우월성과 동일시하지 않는다. proton과 carbon ion의 근거를 분리하고, 암종·표적 위치·정상조직·치료기술 세대·endpoint별로 판단한다.

제27장과 제28장에서는 photon 방사선치료의 기본 원리와 SBRT/SABR의 고선량 정밀치료를 살펴보았다. 이번 장의 질문은 다르다. **같은 방사선이라도 입자의 물리학을 바꾸면 정상조직에 들어가는 선량을 더 줄일 수 있는가**, 그리고 그 물리적 이점이 실제 환자의 독성, 삶의 질, 종양제어와 생존으로 이어지는가이다.[1-4]

양성자치료(proton beam therapy, PBT)는 X-ray photon 대신 양전하를 가진 proton을 가속해 사용한다. proton은 조직을 지나면서 에너지를 잃다가 정해진 깊이 부근에서 에너지 침적이 급격히 커지는 **Bragg peak**를 만들고, 그 뒤에는 선량이 빠르게 감소한다.[1-3] 이 때문에 표적 뒤쪽의 불필요한 exit dose를 줄일 수 있다.

그러나 여기서 바로 결론을 내리면 안 된다. 현대 photon IMRT/VMAT도 매우 정교하고, proton은 range uncertainty, anatomy change, motion, LET/RBE variation 같은 고유한 불확실성을 가진다.[2-5] 따라서 proton의 핵심 가치는 "더 강한 방사선"이 아니라 **필요한 곳에는 충분한 선량을 주면서 불필요한 정상조직 적분선량(integral dose)을 줄일 가능성**에 있다.

> **우측 핵심 | Bragg peak가 곧 임상적 우월성을 뜻하지 않는다**
> proton plan이 심장·폐·뇌·골수·침샘 선량을 낮추더라도 환자가 느끼는 독성, 기능, 2차암, PFS 또는 OS가 실제로 좋아지는지는 별도의 임상자료가 필요하다. 반대로 생존차이가 없어도 장기 독성 감소가 중요한 소아·청년층에서는 정상조직 선량감소 자체의 가치가 클 수 있다.[2,6-10]

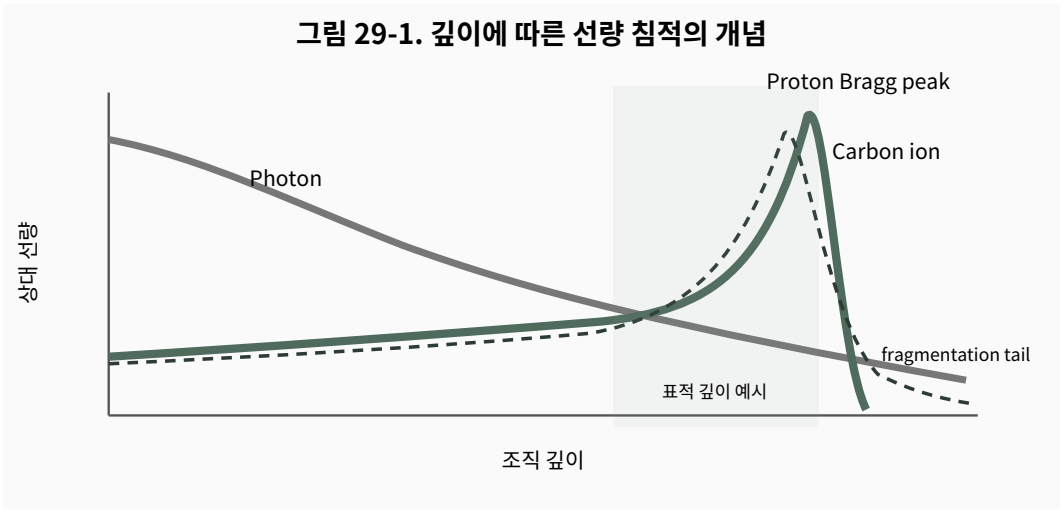


그림 29-1. photon은 입구에서부터 선량을 주고 표적 뒤에도 exit dose가 남는다. proton은 특정 깊이에서 Bragg peak를 만들며 임상에서는 여러 에너지를 겹쳐 spread-out Bragg peak(SOBP)를 형성한다. carbon ion도 Bragg peak를 가지지만 핵 파편화(fragmentation)와 높은 LET/RBE라는 별도의 특성이 있다. 개념도이며 실제 환자 선량분포를 뜻하지 않는다. 본서 재구성.[1-5]

1. Photon과 proton의 가장 큰 차이는 에너지 침적의 깊이 패턴이다

고에너지 photon은 조직에 들어오면서 상호작용하고 산란하며 표적을 지난 뒤에도 일정한 exit dose를 남긴다. 여러 방향에서 beam을 겹치면 종양에 고선량을 집중할 수 있지만, 정상조직의 넓은 부피가 저선량에 노출될 수 있다.[1-3]

Proton은 유한한 range를 가진 charged particle이다. 입구에서는 비교적 낮은 선량을 주다가 속도가 느려지는 끝부분에서 에너지 손실이 급격히 증가해 Bragg peak를 형성하고 이후 선량이 빠르게 감소한다. 임상적으로 한 개의 좁은 peak만으로 두꺼운 종양을 덮을 수 없으므로 서로 다른 에너지의 peak를 겹쳐 **spread-out Bragg peak(SOBP)**를 만든다.[1-3]

2. Proton의 장점은 종양선량 증가보다 정상조직선량 감소에서 먼저 나타난다

많은 환자에서 photon과 proton 모두 종양에 필요한 처방선량을 충분히 줄 수 있다. 이때 proton의 이점은 표적보다 앞이나 뒤에 위치한 정상조직의 dose bath를 줄이는 방향에서 나타난다.[2,3]

이 차이는 특히 표적 뒤에 심장, 뇌간, 척수, 신장, 성장판, 정상 뇌, 장관이 놓이는 경우 중요할 수 있다. Craniospinal irradiation처럼 긴 표적을 치료할 때는 몸통의 심장·폐·장·골수·생식선에 들어가는 불필요한 저선량을 크게 줄일 가능성이 있다.[6,7]

하지만 표적이 매우 얕거나 photon IMRT로도 정상조직을 충분히 피할 수 있는 경우에는 proton의 incremental benefit가 작을 수 있다. 따라서 “proton이 더 최신이므로 항상 더 좋다”는 방식의 선택은 근거중심적이지 않다.

---

3. Passive scattering에서 pencil-beam scanning과 IMPT로 기술이 발전했다

초기의 proton therapy는 scattering foil, aperture, compensator를 이용해 beam을 넓히고 모양을 만드는 **passive scattering proton therapy(PSPT)**가 중심이었다.[2] 현재는 좁은 proton pencil beam을 자기장으로 좌우·상하에 스캔하면서 여러 energy layer를 쌓는 **pencil-beam scanning(PBS)**이 널리 사용된다.

여러 field의 spot weight를 동시에 최적화하면 **intensity-modulated proton therapy(IMPT)**가 된다. IMPT는 복잡한 두경부, skull base, 소아 종양에서 정상조직선량을 더 줄일 수 있지만, 계획이 정교할수록 range·motion·setup 변화에 민감해질 수 있다.[2-5]

> **우측 용어 | IMPT**
> intensity-modulated proton therapy. 여러 방향의 proton spot와 energy layer를 동시에 최적화해 표적선량과 정상조직선량을 조절한다. photon IMRT와 이름은 비슷하지만 proton의 range라는 추가 자유도와 불확실성을 함께 관리해야 한다.

---

4. Proton은 '멈추는 위치'를 계산해야 하므로 range uncertainty가 핵심이다

Photon에서는 주로 setup과 organ motion을 걱정하지만 proton에서는 **얼마나 깊이 들어가서 멈추는가**가 추가로 중요하다. CT Hounsfield unit을 proton stopping power로 변환하는 과정, 환자의 체형과 내부 공기·뼈·금속, 수술 후 변화, 체중 감소가 range를 바꿀 수 있다.[2,3]

예를 들어 두경부 환자가 치료 중 체중이 크게 줄거나 부비동의 공기와 점액 상태가 바뀌면 계획 당시의 proton path와 실제 path가 달라질 수 있다. 표적 뒤에 brainstem이나 spinal cord가 있다면 distal fall-off가 예상보다 깊어지는 것이 임상적으로 중요하다.

따라서 proton planning은 단일 nominal plan만 예쁘게 만드는 것이 아니라 여러 setup/range scenario에서도 target coverage와 OAR constraint가 유지되는지를 확인해야 한다.

5. Robust optimization은 proton 시대의 PTV margin만큼 중요한 개념이다

Photon planning에서는 CTV에 기하학적 margin을 더해 PTV를 만드는 방식이 핵심이었다. Proton에서도 PTV를 사용할 수 있지만 단순한 등방성 margin만으로 range uncertainty를 충분히 설명하기 어렵다.[2,3]

Robust optimization은 ±setup shift, stopping-power/range error 같은 여러 scenario를 계획 단계에 넣고, 가장 불리한 조건에서도 target과 OAR가 허용범위 안에 있도록 최적화한다. 치료 중 anatomy가 달라지면 verification CT, cone-beam CT, adaptive replanning이 필요할 수 있다.

그림 29-2. Proton 치료의 robust planning



그림 29-2. proton 치료의 실제 선량은 nominal plan뿐 아니라 range conversion, setup, 호흡·장기운동, 체중·공기강·종양수축 같은 anatomy change의 영향을 받는다. Robust optimization과 반복 영상·적응치료가 중요한 이유다. 본서 재구성.[2-5]

6. 움직이는 폐·간 종양에서는 spot-scanning의 interplay effect를 고려한다

PBS는 작은 spot를 순차적으로 그린다. 그런데 종양이 호흡으로 움직이면 beam spot의 시간적 스캔과 tumor motion이 서로 어긋나면서 한 fraction 안에서 국소적인 underdose 또는 overdose가 생길 수 있다. 이를 **interplay effect**라고 한다.[2]

여러 fraction을 반복하면 일부 평균화되지만 hypofractionation이나 큰 motion에서는 충분하지 않을 수 있다. 4D-CT, gating, breath-hold, abdominal compression, repainting, motion-robust optimization 같은 전략을 적용한다.

따라서 “proton은 exit dose가 없으니 폐 SBRT에도 자동으로 더 안전하다”는 결론은 성립하지 않는다. 움직임과 density change가 큰 흉부는 proton의 장점과 취약성이 동시에 큰 부위다.

---

7. 임상 proton dose에는 관례적으로 RBE 1.1을 곱한다

같은 물리적 Gy라도 방사선 종류에 따라 생물학적 효과가 다를 수 있다. Proton therapy에서는 역사적으로 photon 대비 **relative biological effectiveness(RBE) 1.1**을 사용해 Gy(RBE) 또는 GyE로 처방해 왔다.[4,5]

예를 들어 physical proton dose 60 Gy에 RBE 1.1을 적용하면 66 Gy(RBE)로 표현한다. 이 단순화는 임상 표준화를 가능하게 했지만 proton RBE가 실제로 공간 전체에서 정확히 1.1로 고정되어 있다는 뜻은 아니다.[4,5]

---

8. Proton RBE는 LET, dose, 조직특성에 따라 달라질 수 있다

Linear energy transfer(LET)는 입자가 단위 길이를 지나며 얼마나 조밀하게 에너지를 전달하는지를 나타낸다. Proton은 일반적으로 low-LET radiation으로 분류되지만 range 끝으로 갈수록 LET가 상승한다.[4,5]

Paganetti의 종합검토와 최근 연구들은 proton RBE가 LET, dose per fraction, biological endpoint와 조직의 alpha/beta에 따라 변할 수 있음을 보여준다.[4,5] 임상에서는 여전히 1.1을 널리 사용하지만, distal edge를 민감한 정상조직 안에 두지 않으려는 planning 관행과 LET-aware optimization 연구가 이어지는 이유다.

> **우측 핵심 | RBE 1.1은 임상적 규약이지 자연상수는 아니다**
> 현재 처방과 비교를 위해 1.1이 실용적으로 사용되지만 실제 biological effect는 위치와 조직에 따라 달라질 수 있다. 따라서 proton dose map의 숫자만으로 biological dose가 완전히 확정된다고 보면 안 된다.[4,5]

9. Distal edge는 선량이 떨어지는 곳이면서 LET가 올라갈 수 있는 곳이다

Bragg peak 뒤에서 physical dose는 급격히 떨어지지만 proton의 속도가 느려지는 영역에서는 LET가 증가한다. 이 때문에 distal edge가 brainstem, optic chiasm, spinal cord 같은 serial organ 안에 놓이는 것을 피하려는 planning 전략이 중요하다.[4,5]

2024년 in-vivo 연구에서도 SOBP 중심보다 distal edge에서 acute·late normal-tissue RBE가 더 높아지는 방향이 확인됐다.[5] 동물자료를 환자 위험도로 곧바로 환산할 수는 없지만 fixed 1.1 model의 한계를 보여주는 사례다.

10. Proton의 임상적 질문은 '같은 암을 더 잘 죽이나'보다 '같이 죽이면서 덜 다치게 하나'인 경우가 많다

많은 암에서 photon과 proton의 tumor dose는 이미 충분하다. 이때 proton trial의 중요한 endpoint는 local control superiority가 아니라 dysphagia, pneumonitis, cardiac event, neurocognitive function, endocrine dysfunction, quality of life처럼 정상조직의 임상적 결과가 된다.[6-13]

이 관점은 치료의 성공을 “암이 줄었는가” 하나로만 보지 않게 한다. 특히 치료 후 수십 년을 살아야 하는 소아·청년, 장기생존이 기대되는 환자, 심폐 reserve가 낮은 환자에서는 작은 정상조직선량 차이가 장기간 누적될 수 있다.

11. 소아암은 proton의 물리적 장점이 임상적으로 가장 설득력 있는 영역이다

소아는 장기가 성장 중이고 치료 후 기대수명이 길다. 따라서 normal brain, hypothalamic-pituitary axis, thyroid, heart, lung, bowel, gonad, bone marrow의 불필요한 선량을 줄이는 가치가 성인보다 클 수 있다.[6,7]

2018년 PTCOG/PROS/EPTN 공동 consensus는 소아에서 proton이 non-target radiation bath를 줄이는 분명한 dosimetric advantage를 가진다고 정리했다.[6] 그러나 개별 적응증의 임상근거 수준은 서로 다르고, 모든 소아암에서 randomized trial이 존재하는 것은 아니다.

---

12. 2026 medulloblastoma meta-analysis는 생존은 비슷하고 일부 장기독성은 적다고 보고했다

Viani 등의 2026 meta-analysis는 medulloblastoma craniospinal irradiation에서 proton과 photon을 비교한 **10개 cohort, 1,034명**을 분석했다.[7] 무작위시험은 없었다.

Overall survival은 유의한 차이가 없었지만 proton군에서 growth hormone deficiency RR **0.379**, hypothyroidism RR **0.256**, neurocognitive decline은 proton에 유리한 방향으로 나타났다.[7] 저자들은 survival을 유지하면서 장기 sequelae를 줄일 가능성을 제시했다.

이 자료의 장점은 소아 장기독성이라는 proton의 핵심 가설과 일치한다는 점이다. 한계는 모두 cohort 비교이므로 referral, 시대, 수술·항암, 위험군 분포가 완전히 통제되지 않았다는 점이다.

---

13. '2차암 위험이 낮을 것'이라는 가설도 장기간 직접 비교가 필요하다

Proton은 정상조직의 integral dose를 줄이기 때문에 radiation-induced second cancer 위험을 줄일 것으로 기대된다. 그러나 2차암은 수년에서 수십 년 뒤 나타날 수 있어 모델링과 짧은 추적만으로 확정하기 어렵다.[6,8]

Indelicato 등의 1,713명 소아 proton cohort에서 5년과 10년 second-tumor cumulative incidence는 각각 **0.8%와 3.1%**였다.[8] 이는 proton 치료 후 2차종양이 드물다는 정보를 주지만 photon과 무작위 비교한 연구가 아니므로 “proton이 몇 % 줄인다”는 인과적 결론은 낼 수 없다.

대규모 Pediatric Proton and Photon Therapy Comparison Cohort 같은 장기 직접비교가 필요한 이유다.

---

14. Esophageal cancer randomized phase IIB에서는 proton이 total toxicity burden을 낮췄다

Lin 등의 randomized phase IIB trial은 locally advanced esophageal cancer에서 PBT와 IMRT를 비교했다.[9] 145명이 무작위 배정됐고 107명이 evaluable했다. 대부분의 proton treatment는 당시의 passive scattering이었다.

1년간 11개 adverse event를 합산한 **total toxicity burden(TTB)**의 posterior mean은 IMRT **39.9**, PBT **17.4**로 IMRT가 약 2.3배 높았다.[9] 수술받은 환자에서 postoperative-complication burden도 proton군에서 낮았다.

반면 3년 PFS는 **50.8% vs 51.2%**, 3년 OS는 **44.5% vs 44.5%**로 같았다.[9] 즉 이 trial은 proton의 전형적인 가치를 보여준다. **종양제어를 더 높이지 않아도 치료부담을 낮출 수 있다.** 다만 phase II 규모이며 현재 phase III NRG-GI006이 이 질문을 더 크게 검증 중이고 2026년 8월 accrual이 종료된 상태다.[18]

15. Locally advanced NSCLC의 초기 randomized proton trial은 명확한 임상우월성을 보이지 못했다

Liao 등의 Bayesian randomized trial은 concurrent chemoradiation이 필요한 locally advanced NSCLC에서 PSPT와 photon IMRT를 비교했다.[10] IMRT 92명, PSPT 57명이 분석됐다.

Grade 3 이상 radiation pneumonitis는 IMRT **6.5%**, PSPT **10.5%**였고 local failure는 **10.9% vs 10.5%**였다.[10] Proton은 심장선량을 낮췄지만 primary clinical endpoint의 우월성을 보이지 못했다.

이 연구는 중요한 역사적 교훈을 준다. Proton physics가 우월해도 passive scattering, learning curve, motion·anatomy uncertainty, plan selection이 임상결과를 좌우할 수 있다. 최신 PBS/IMPT 결과를 과거 PSPT trial과 동일시할 수도 없고, 반대로 과거 음성결과만으로 현대 proton을 전부 부정할 수도 없다.

16. Localized prostate cancer에서는 PARTIQoL이 proton과 IMRT의 차이를 거의 찾지 못했다

PARTIQoL phase III trial은 low/intermediate-risk localized prostate cancer 환자 450명을 proton과 IMRT에 무작위 배정했다.[11] 24개월 bowel quality-of-life 변화가 primary endpoint였다.

2024년 발표된 primary 결과에서 24개월 bowel score 변화는 proton **-2.4**, IMRT **-2.2**로 차이가 없었고(p=0.836), urinary·sexual·hormonal domain에서도 지속적인 차이가 없었다.[11] 5년 PFS도 **93.4% vs 93.7%**로 비슷했다.

이 결과는 prostate라는 흔한 적응증에서 **dosimetric advantage가 항상 measurable clinical advantage로 번역되지 않는다**는 강한 근거다. Proton 사용가치는 개인 해부학, 이전치료, 재조사, 특수한 dose constraint 같은 상황에서 따로 판단해야 한다.

---

17. 2026년 oropharyngeal cancer에서는 서로 다른 두 phase III trial이 중요한 메시지를 주었다

미국 다기관 randomized phase III trial은 stage III-IV oropharyngeal cancer 440명을 IMPT와 IMRT에 배정했다.[12] 3년 PFS에서 IMPT는 IMRT에 **noninferior**했고, severe lymphopenia, dysphagia, xerostomia, gastrostomy-tube dependence가 IMPT에서 더 낮았다. 5년 OS는 90.9% vs 81.0%로 IMPT에 유리한 secondary signal이 보고됐다.[12]

그러나 같은 해 영국 TORPEdO phase III trial 205명에서는 12개월 gastrostomy dependence/severe weight loss와 physical QoL의 co-primary endpoint에서 IMPT superiority가 입증되지 않았고, 24개월 locoregional control과 OS도 비슷했다.[13]

두 trial을 함께 읽는 것이 중요하다. 결과의 차이는 population, protocol, endpoint, treatment delivery, health-system selection, crossover와 통계설계의 영향을 받을 수 있다. **한 trial만 골라 'proton이 무조건 우월' 또는 '아무 차이 없음'으로 결론내리는 것은 부정확하다.**

표 29-1. 대표적인 proton vs photon 비교임상

질환 / 연구	설계	핵심 결과	해석
Esophagus, Lin 2020[9]	randomized phase IIB	TTB 17.4 PBT vs 39.9 IMRT; 3-y PFS/OS similar	독성부담 감소, disease control 유사
NSCLC, Liao 2018[10]	randomized Bayesian	grade >=3 RP 10.5% PSPT vs 6.5% IMRT; LF similar	초기 PSPT 임상우월성 미확인
Prostate, PARTIQoL[11]	phase III, n=450	24-mo bowel QoL difference 없음; 5-y PFS 93.4% vs 93.7%	흔한 저/중위험 전립선에서 차이 작음
Oropharynx, US phase III[12]	randomized, n=440	PFS noninferior; 일부 severe toxicity 감소; OS secondary signal	IMPT의 임상 benefit 신호
Oropharynx, TORPEdO[13]	randomized, n=205	12-mo functional/QoL co-primary superiority 없음	endpoint와 시스템에 따라 결과 다름

18. Head-and-neck proton의 가치는 저선량과 중간선량을 여러 정상조직에서 동시에 줄이는 데 있다

Oropharyngeal cancer는 primary tumor와 bilateral neck node를 함께 치료하는 경우가 많아 oral cavity, salivary gland, pharyngeal constrictor, larynx, esophagus, bone marrow가 넓게 노출될 수 있다. IMPT는 이들 정상조직의 mean dose를 낮출 가능성이 있다.[12,13]

그러나 실제 swallowing, xerostomia, feeding-tube dependence는 dose뿐 아니라 tumor location, baseline nutrition, smoking, HPV status, cisplatin, surgery, supportive care의 영향을 받는다. Proton이 임상적으로 의미 있으려면 dosimetric delta가 충분히 크고 그 장기가 실제 toxicity driver여야 한다.

19. Model-based selection은 '누가 proton에서 실제 이득을 볼지'를 예측하려는 접근이다

모든 환자를 randomized trial에 넣기 어려운 상황에서 일부 유럽센터는 같은 환자에게 photon plan과 proton plan을 모두 만들어 정상조직 선량 차이를 계산하고, validated NTCP model로 예상 독성감소가 일정 threshold 이상일 때 proton을 선택하는 **model-based approach**를 사용해 왔다.

이 방식의 강점은 기술명이 아니라 개별 환자의 예상 benefit에 자원을 집중한다는 것이다. 한계는 NTCP model 자체가 population과 endpoint에 따라 calibration이 달라지고, 새로운 systemic therapy나 supportive care가 들어오면 과거 model의 정확도가 변할 수 있다는 점이다.

---

20. Carbon ion은 proton보다 더 높은 LET와 복잡한 DNA 손상을 만든다

Carbon ion은 proton보다 질량과 전하가 크며 Bragg peak와 비교적 낮은 entrance dose를 이용할 수 있다. 동시에 tumor region에서 LET가 높아 조밀한 ionization track과 복잡한 DNA damage를 만들고, 저LET photon보다 oxygen dependence가 낮아질 수 있다.[1,14,15]

이 특성은 hypoxic하거나 photon-resistant한 tumor에서 매력적이다. 그러나 높은 biological effectiveness는 정상조직에 잘못 전달될 때 위험도 커질 수 있다는 뜻이기도 하다. Carbon ion은 물리학과 radiobiology를 모두 정확히 모델링해야 하는 치료다.

---

21. Carbon ion의 RBE-weighted dose는 proton의 단순 1.1과 같은 방식으로 읽으면 안 된다

Carbon ion에서는 RBE가 proton보다 크고 beam depth에 따라 변화한다. 임상센터는 microdosimetric kinetic model(MKM), local effect model(LEM) 등 서로 다른 biological model을 사용해 RBE-weighted dose를 계산한다.[14,15]

따라서 예를 들어 '60 Gy(RBE)'라는 숫자를 서로 다른 carbon-ion center, proton plan, photon plan 사이에서 단순히 같은 생물학적 선량이라고 간주하면 안 된다. 모델과 fractionation, tissue endpoint를 같이 봐야 한다.

또한 carbon nucleus가 조직과 핵반응을 하면서 더 가벼운 fragment를 만들기 때문에 carbon Bragg peak 뒤에는 proton보다 뚜렷한 **fragmentation tail**이 남을 수 있다.[1,14]

표 29-2. Photon, proton, carbon ion의 핵심 차이

특성	Photon	Proton	Carbon ion
Depth-dose	entrance + exit dose	Bragg peak, 낮은 distal dose	Bragg peak + fragmentation tail
LET	낮음	대체로 낮지만 distal에서 증가	높음
임상 RBE	기준 1.0	통상 1.1 사용, 실제는 variable	높고 variable; model-dependent
Motion/range	setup·motion 중심	range + motion + interplay	range + motion + biological model
강점	접근성·광범위한 RCT	정상조직 integral dose 감소	physical sparing + high-LET biology
핵심 한계	exit/low-dose bath	비용·range/RBE uncertainty	제한된 시설·비교임상 부족·모델 차이

22. Carbon-ion evidence는 유망하지만 proton보다도 randomized comparative evidence가 적다

2024년 systematic review/meta-analysis는 CIRT의 여러 solid tumor comparative study를 종합해 일부 survival·toxicity 지표에서 유리한 pooled association을 보고했다.[14] 그러나 포함 연구는 암종, dose, comparator, 시대가 매우 이질적이고 무작위시험이 적었다.

더 이른 health-technology assessment도 다수 적응증에서 superiority를 확정하기에 과학적 근거가 부족하다고 평가했다.[15] 따라서 CIRT의 높은 LET라는 생물학적 매력과 clinical superiority의 증명은 분리해서 봐야 한다.

23. Skull-base chordoma는 particle therapy가 자주 고려되는 대표적 기하학적 상황이다

Chordoma는 skull base나 sacrum에서 생기며 높은 국소선량이 필요한데 뇌간, optic pathway, spinal cord 같은 critical organ과 매우 가까울 수 있다. 이런 geometry는 proton이나 carbon ion의 sharp distal dose fall-off가 가치 있을 가능성이 큰 상황이다.[16]

2024 meta-analysis는 skull-base chordoma 14개 연구, **1,145명**을 분석했고 5년 local control과 OS에서 proton과 carbon ion 사이 유의한 차이를 찾지 못했다.[16] 두 modality 모두 효과적이지만 어떤 입자가 더 우월한지는 현재 자료로 단정하기 어렵다.

24. Locally advanced pancreatic cancer의 carbon-ion phase II는 가능성을 보였지만 primary endpoint는 충족하지 못했다

2025 prospective phase II trial은 induction chemotherapy를 받은 locally advanced pancreatic adenocarcinoma 환자 **49명**에게 carbon ion 67.5 Gy(RBE)/15회와 chemotherapy를 병용했다.[17]

Median OS는 진단시점부터 **24.1개월**, CIRT 시작부터 **19.6개월**이었고 2년 locoregional control은 72.9%였다. Grade 3 이상 acute/late toxicity는 보고되지 않았다.[17]

그러나 primary endpoint인 2년 locoregional progression-free survival 목표는 충족되지 않았다. 저자들 역시 randomized trial이 필요하다고 결론냈다.[17] 이 예시는 “유망한 단일군·phase II 결과”와 “표준치료를 바꾸는 비교근거” 사이의 간격을 보여준다.

25. Particle therapy의 최적 적응증은 '암종 이름'보다 geometry와 life-years at risk로 설명되는 경우가 많다

같은 암종이라도 환자마다 proton benefit가 다를 수 있다. 종양 뒤에 중요한 정상장기가 위치하고, 넓은 field가 필요하며, 장기생존이 기대되고, photon plan에서 heart/lung/brain/bowel dose가 높게 나오는 환자일수록 dosimetric advantage가 커질 가능성이 있다.[2,6]

반대로 작은 prostate target처럼 현대 photon으로 이미 excellent conformality와 낮은 toxicity를 달성하는 상황에서는 추가적인 임상차이가 작을 수 있다.[11] 따라서 proton 적응증은 '질환 목록'만이 아니라 **비교 treatment plan**으로 판단하는 것이 합리적이다.

26. 좋은 proton plan은 nominal DVH보다 worst-case와 실제 치료중 해부학을 본다

Nominal dose-volume histogram(DVH)이 훌륭해 보여도 range error나 weight loss scenario에서 spinal cord 또는 brainstem dose가 급증할 수 있다. Robust evaluation은 여러 uncertainty scenario의 minimum target coverage와 maximum OAR dose를 함께 보여준다.[2,3]

치료 중에는 필요에 따라 repeat CT 또는 adaptive imaging으로 anatomy change를 확인한다. Pediatric, head-and-neck, thoracic, abdominal tumor처럼 성장·체중·air cavity·tumor response가 중요한 경우 plan adaptation의 가치가 커질 수 있다.

27. Proton therapy의 '정밀성'은 QA 부담도 높인다

Proton의 range와 spot delivery는 machine calibration, CT calibration, patient positioning, image registration, dose calculation algorithm에 민감하다. Monte Carlo dose calculation, independent QA, patient-specific QA, imaging verification이 중요하다.[2,3]

특히 metal implant나 dental artifact, high-density bone, lung처럼 heterogeneity가 큰 부위에서는 dose calculation과 range prediction이 더 복잡해진다. 최첨단 장비의 존재보다 **commissioning, physics team, adaptive workflow, disease-site experience**가 중요하다.

28. 비용은 기술의 우열과 별개이지만 실제 의료의 일부다

Cyclotron 또는 synchrotron, gantry, shielding, beam transport, maintenance가 필요한 proton·carbon-ion center는 건설·운영비가 크다.[2,6] 따라서 health-system 관점에서는 정상조직선량 감소가 실제 toxicity avoidance, hospitalization 감소, secondary cancer 감소, productivity·quality-of-life 개선으로 어느 정도 전환되는지 평가해야 한다.

이것은 "비싸니 나쁘다"거나 "첨단이니 돈값을 한다"는 문제가 아니다. **추가비용당 추가임상가치**를 환자군별로 묻는 cost-effectiveness 문제다. Pediatric CSI와 low-risk prostate처럼 benefit의 크기가 다른 상황을 같은 경제성 가정으로 묶을 수 없다.

29. Proton은 전신치료가 아니며 microscopic distant disease를 제거하지 않는다

Proton, carbon ion, photon은 모두 기본적으로 **국소·영역 치료**다. Bragg peak가 정교해도 이미 혈액이나 다른 장기에 퍼진 microscopic metastatic disease를 자동으로 제거하지 않는다.

따라서 locally advanced esophageal, head-and-neck, lung cancer에서는 chemotherapy나 immunotherapy와의 병용과 치료순서가 중요하다.[9,10,12,13] Particle therapy 선택이 필요한 systemic therapy를 생략하는 근거가 되지는 않는다.

30. 식이·ketosis가 proton 또는 carbon-ion RBE를 임상적으로 높인다는 근거는 없다

높은 LET, ROS, DNA repair, hypoxia와 대사환경의 연결 때문에 식이 또는 ketosis가 particle therapy의 생물학적 효과를 바꿀 수 있다는 전임상 가설은 세울 수 있다. 그러나 현재 사람에서 ketogenic 또는 plant-based ketogenic diet가 proton이나 carbon-ion 치료의 local control, PFS, OS를 유의하게 개선한다는 randomized evidence는 없다.

치료 중 영양의 실제 목표는 체중급감, 탈수, sarcopenia, electrolyte disturbance를 피하고 mask·immobilization의 재현성과 치료완수를 유지하는 것이다. Head-and-neck처럼 체중감소가 proton range와 anatomy를 바꿀 수 있는 부위에서는 과도한 체중감량이 오히려 adaptive replanning 필요성을 높일 수 있다.

> **우측 안전 | 치료 중 체중을 일부러 급격히 줄이지 않는다**
> proton은 anatomy 변화에 민감하다. 항암·방사선 중 식사법을 적용하더라도 oncologic dietitian과 치료팀이 체중, muscle mass, hydration, renal function을 함께 관리해야 한다. 영양개입은 particle-therapy planning과 표준치료를 대신하지 않는다.

31. 환자는 'proton이 가능한가'보다 '내 plan에서 무엇이 얼마나 줄어드는가'를 물어야 한다

첫째, photon IMRT/VMAT와 proton plan을 모두 만들었을 때 어떤 OAR의 mean/max dose가 얼마나 줄어드는지 확인한다. 둘째, 그 dose reduction이 어떤 실제 부작용과 연결되는지 묻는다. 셋째, range uncertainty와 motion을 어떤 방식으로 robust하게 평가하는지 확인한다.

넷째, proton이 disease control을 높이기 위한 것인지, toxicity를 낮추기 위한 것인지 치료목표를 명확히 한다. 다섯째, 보험·비용·치료거리·치료지연까지 포함해 전체 치료가치를 평가한다.

32. Proton vs photon을 볼 때는 세 단계의 근거사다리를 구분해야 한다

첫 단계는 dosimetry다. heart mean dose, lung V5, oral cavity dose, integral dose가 낮아지는가를 본다. 둘째는 clinical toxicity다. pneumonitis, dysphagia, feeding tube, endocrine dysfunction, neurocognitive decline이 실제로 줄어드는지 본다. 셋째는 tumor endpoint와 survival이다.

Esophageal phase IIB는 **toxicity benefit + similar PFS/OS**의 예이고,[9] PARTIQoL은 **dosimetric technology difference가 QoL/PFS difference로 이어지지 않은** 예다.[11] 2026 oropharyngeal trial들은 같은 질환에서도 endpoint와 study context에 따라 proton benefit의 크기가 다르게 보일 수 있음을 보여준다.[12,13]

그림 29-3. Particle therapy의 근거사다리

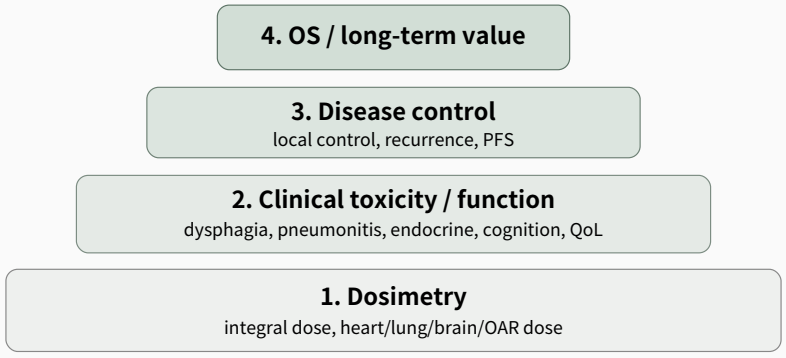


그림 29-3. particle therapy의 평가에는 물리적 dose reduction, 임상독성 감소, disease control, 생존·삶의 질이라는 서로 다른 층위가 있다. 아래 단계의 성공이 위 단계의 성공을 자동으로 보장하지 않는다. 소아처럼 장기독성이 핵심인 경우에는 toxicity 층위 자체가 매우 중요한 임상목표가 될 수 있다. 본서 재구성.[6-13]

33. 현재의 결론은 'proton이 좋다/나쁘다'가 아니라 적응증별로 benefit가 다르다는 것이다

2026년 현재 proton의 임상근거는 한 방향으로만 정리되지 않는다. 소아 medulloblastoma에서는 생존을 유지하면서 endocrine·neurocognitive toxicity 감소 신호가 있고,[7] esophageal phase IIB에서는 total toxicity burden이 낮았다.[9] 미국 oropharyngeal phase III에서도 severe toxicity 감소와 noninferior PFS가 보고됐다.[12]

반면 locally advanced NSCLC의 초기 PSPT trial은 pneumonitis/local failure benefit을 보이지 못했고,[10] localized prostate PARTIQoL은 QoL과 PFS 차이가 거의 없었다.[11] TORPEdO도 prespecified functional/QoL superiority를 입증하지 못했다.[13]

즉 **particle therapy라는 기술 전체에 하나의 근거등급을 붙일 수 없다.** 환자, 질환, anatomy, comparator 기술, endpoint별로 근거를 다시 평가해야 한다.

34. 결론 - 입자치료의 핵심은 더 강한 빔이 아니라 더 좋은 치료창이다

Proton therapy의 Bragg peak는 photon과 다른 독특한 depth-dose distribution을 만들어 정상조직의 불필요한 선량을 줄일 수 있다. PBS와 IMPT는 이 물리적 장점을 더 정교하게 활용한다. 그러나 range uncertainty, motion, anatomy change, variable LET/RBE 때문에 proton은 오히려 더 엄격한 robust planning과 QA를 요구한다.[2-5]

임상적으로는 **dosimetric superiority와 clinical superiority를 분리**해야 한다. 소아, 일부 esophageal·head-and-neck 환자처럼 정상조직 보존의 이익이 커 보이는 상황이 있는 반면, prostate처럼 현대 IMRT와 차이가 작게 나타난 적응증도 있다.[7,9,11-13]

Carbon ion은 Bragg peak와 높은 LET/RBE를 결합해 radioresistant tumor에 매력적이지만, 현재 비교임상은 제한적이고 biological dose model도 복잡하다.[14-17] 따라서 'heavy ion이 더 강하므로 더 좋은 치료'라고 단순화할 수 없다.

입자치료의 최종 목적은 선량곡선을 아름답게 만드는 것이 아니라, 같은 종양제어를 더 적은 정상조직 손상으로 달성하거나, 정상조직 한계 때문에 photon으로 불가능했던 치료창을 열어 실제 환자결과를 개선하는 것이다.

다음 제30장에서는 국소치료가 아니라 전신에 작용하는 **항암화학요법**의 세포독성 원리, dose intensity, 병용요법, 내성, 부작용 관리와 실제 생존근거를 다룬다.

참고문헌

1. Durante M, Loeffler JS. (2010). Charged particles in radiation oncology. Nature Reviews Clinical Oncology, 7(1), 37-43. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.183
2. Mohan R, Grosshans D. (2017). Proton therapy - Present and future. Advanced Drug Delivery Reviews, 109, 26-44. https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.11.006
3. National Cancer Institute. (2025). External Beam Radiation Therapy for Cancer. NCI Cancer Treatment. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy/external-beam
4. Paganetti H. (2014). Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy: variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. Physics in Medicine & Biology, 59(22), R419-R472. https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/22/R419

5. Luhr A, et al. (2025). Recommendations for reporting and evaluating proton therapy beyond dose and constant relative biological effectiveness. Physics and Imaging in Radiation Oncology, 33, 100692. https://doi.org/10.1016/j.phro.2024.100692

6. Weber DC, Habrand JL, Hoppe BS, et al. (2018). Proton therapy for pediatric malignancies: Fact, figures and costs. A joint consensus statement from the pediatric subcommittee of PTCOG, PROS and EPTN. Radiotherapy and Oncology, 128(1), 44-55. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.05.020

7. Viani GA, Hamamura AC, Arruda CV, et al. (2026). Children's outcomes in medulloblastoma proton versus photon craniospinal radiotherapy (CURE): meta-analysis. Radiotherapy and Oncology, 111367. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2026.111367

8. Indelicato DJ, Bates JE, Mailhot Vega RB, et al. (2021). Second tumor risk in children treated with proton therapy. Pediatric Blood & Cancer, 68(7), e28941. https://doi.org/10.1002/pbc.28941

9. Lin SH, Hobbs BP, Verma V, et al. (2020). Randomized Phase IIB Trial of Proton Beam Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy for Locally Advanced Esophageal Cancer. Journal of Clinical Oncology, 38(14), 1569-1579. https://doi.org/10.1200/JCO.19.02503

10. Liao Z, Lee JJ, Komaki R, et al. (2018). Bayesian Adaptive Randomization Trial of Passive Scattering Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Radiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology, 36(18), 1813-1822. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.0720

11. Efstathiou JA, Yeap BY, Michalski JM, et al. (2024). Prostate Advanced Radiation Technologies Investigating Quality of Life (PARTIQoL): Phase III Randomized Clinical Trial of Proton Therapy vs. IMRT for Localized Prostate Cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 120(2 Suppl), S1. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2024.08.012

12. Frank SJ, Busse PM, Lee JJ, et al. (2026). Proton versus photon radiotherapy for patients with oropharyngeal cancer in the USA: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. Lancet, 407(10524), 174-184. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01962-2

13. Thomson DJ, Price JM, Tyler M, et al. (2026). Proton beam therapy for oropharyngeal cancer (TORPEdO): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet, 407(10535), 1259-1275. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(26)00314-4

14. Yun JE, Kim S, Park KY, Lee W. (2024). Effectiveness and Safety of Carbon Ion Radiotherapy in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Yonsei Medical Journal, 65(6), 332-340. https://doi.org/10.3349/ymj.2023.0439

15. Choi SH, Koom WS, Yoon HI, et al. (2024). Clinical indications and future directions of carbon-ion radiotherapy: a narrative review. Ewha Medical Journal, 47(4), e56. https://doi.org/10.12771/emj.2024.e56

16. Rodrigues ACLF, Tos SM, Shaaban A, et al. (2024). Proton beam and carbon ion radiotherapy in skull base chordoma: a systematic review, meta-analysis and meta-regression with trial sequential analysis. Neurosurgical Review, 47(1), 893. https://doi.org/10.1007/s10143-024-03117-1

17. Zhang G, Cai X, Cao H, et al. (2025). Prospective Phase 2 Clinical Trial of Carbon Ion Radiation Therapy Combined With Chemotherapy for Locally Advanced Pancreatic Carcinoma. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 123(4), 1061-1070. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2025.06.3881

18. NRG Oncology. (2026). NRG-GI006: Phase III Randomized Trial of Proton Beam Therapy Versus Intensity Modulated Photon Radiotherapy for the Treatment of Esophageal Cancer. Closed to accrual August 7, 2026.

제30장 항암화학요법

- 세포독성 항암제의 원리에서 병용·용량강도·내성·독성관리와 영양중재의 실제까지

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH030
> **편집 기준:** B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
> **근거 범위:** 세포독성 항암제의 역사와 치료목표, DNA 손상·핵산합성·topoisomerase·microtubule 표적, cell-cycle specificity, 병용요법과 dose intensity, adjuvant·neoadjuvant·전이암 치료, 약제내성, 골수억제·오심·신경독성·심장·신장·생식독성, pharmacogenomics, supportive care, fasting/FMD·영양·보충제 근거를 검토했다.
> **근거평가 원칙:** 세포나 동물에서 나타난 chemosensitization을 사람의 종양반응 또는 생존이득으로 동일시하지 않는다. 항암제의 효과와 부작용은 암종·병기·regimen·용량·장기기능·동반약물에 따라 달라지며, 식이중재는 표준 항암요법을 대체하지 않는다.

제23장에서 현대 암치료의 목표를, 제24장에서 병기와 치료선택을, 제25-29장에서 수술과 방사선치료를 살펴보았다. 이제 전신치료의 고전적 중심인 **항암화학요법(cytotoxic chemotherapy)**을 다룬다. 표적치료와 면역치료가 크게 발전했지만 세포독성 항암제는 여전히 유방암, 대장암, 난소암, 폐암, 림프종, 백혈병, 생식세포종양 등 많은 암에서 완치 가능성을 높이거나 장기간 질병을 조절하는 핵심 치료다.[1,2]

항암화학요법의 기본 아이디어는 빠르게 분열하는 암세포의 DNA 복제, 핵산합성 또는 mitosis를 방해해 세포사멸을 유도하는 것이다. 그러나 골수, 장점막, 모낭, 생식세포처럼 정상적으로 빠르게 교체되는 조직도 영향을 받기 때문에 치료효과와 독성은 같은 약리학의 양면이다.[1]

따라서 현대 항암화학요법은 “독한 약으로 암을 공격한다”는 단순한 개념이 아니다. 정확한 암종·병기·분자특성에 맞는 regimen을 고르고, 적절한 **dose intensity**를 유지하며, 골수·신장·간·심장·신경계 독성을 예방·감시하고, 필요하면 감량·지연·약제교체를 통해 치료가치를 최대화하는 정밀한 전신치료다.[1,7-14]

> **우측 핵심 | 항암제는 강할수록 좋은 것이 아니다**
> 항암화학요법의 목표는 최대 독성이 아니라 **최대 순임상효과(net clinical benefit)**다. 완치 목적에서는 근거가 있는 dose intensity를 가능한 유지하는 것이 중요하지만, 심각한 독성이 생기면 치료지연·감량·약제변경이 오히려 안전성과 치료완결성을 높일 수 있다.[7,8]

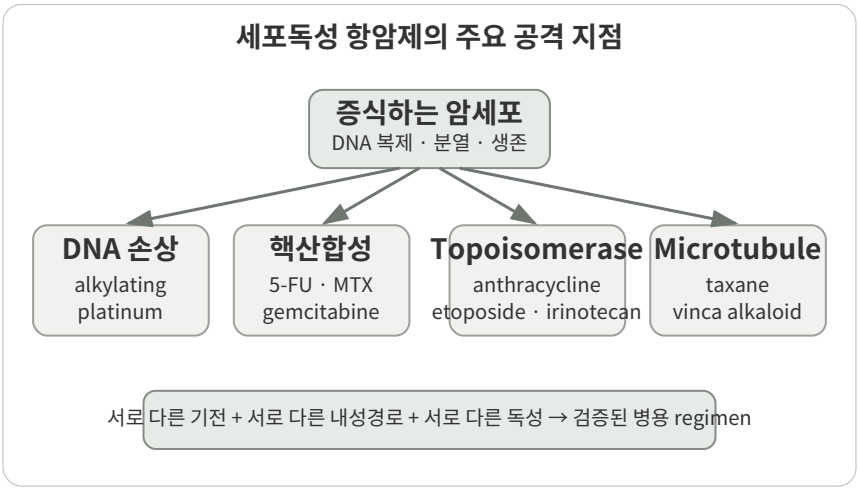


그림 30-1. 대표적인 세포독성 항암제는 DNA 자체를 손상시키거나, nucleotide 합성을 방해하거나, topoisomerase를 억제하거나, microtubule dynamics를 교란한다. 서로 다른 표적을 병용하는 이유 가운데 하나는 종양의 이질성과 내성경로를 동시에 압박하기 위해서다. 본서 재구성.[1-4]

1. 항암화학요법은 전쟁 중 독성물질 연구에서 현대 종양학의 핵심으로 발전했다

암에 약물을 사용하는 시도는 오래되었지만, 현대 chemotherapy의 전환점은 제2차 세계대전 전후 nitrogen mustard 계열의 골수·림프조직 억제 효과가 관찰되고 이를 림프종 치료에 적용하면서 시작됐다.[2]

이후 methotrexate가 융모성 종양에서 완치를 보이고, 여러 약제를 조합한 regimen이 소아 급성 백혈병과 Hodgkin lymphoma에서 진행성 질환까지 치료할 수 있음을 보여주면서 “전신에 퍼진 암도 약물로 완치할 수 있다”는 개념이 확립됐다.[2]

Cisplatin 기반 병용요법은 진행성 고환 생식세포종양의 치료성적을 극적으로 바꿨다. 2023년 리뷰는 진행성 germ-cell tumor의 cure rate가 1970년대 약 25%에서 현대에는 거의 80% 수준으로 향상됐다고 정리했다.[6] 이 사례는 세포독성 항암제가 단지 완화치료가 아니라 일부 전이암에서 **완치를 만드는 치료**가 될 수 있음을 상징한다.

2. ’세포독성’은 무차별 독성과 같은 말이 아니다

세포독성 항암제는 정상세포보다 암세포가 가진 높은 증식률, DNA replication stress, checkpoint 결함, 특정 대사·수선 의존성을 이용한다. 그러나 암세포만 존재하는 고유표적을 완벽히 겨냥하는 것은 아니므로 therapeutic window가 제한된다.[1]

같은 약도 암종마다 효과가 크게 다른 이유는 proliferation rate만이 아니라 drug uptake·efflux, DNA repair, apoptosis machinery, tumor microenvironment와 clone composition이 다르기 때문이다.[3,4]

따라서 "암세포는 빨리 자라므로 항암제가 듣는다"는 설명은 출발점일 뿐이다. 실제 임상반응은 약리학과 종양생물학이 만나는 결과다.

---

3. Alkylating agents와 platinum은 DNA에 치명적 손상을 남긴다

Cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan 같은 alkylating agent는 DNA에 alkyl group을 붙여 cross-link와 비정상 결합을 만들고 복제와 전사를 방해한다.[1] Platinum 계열인 cisplatin, carboplatin, oxaliplatin은 화학적으로 alkylating agent는 아니지만 DNA adduct와 intra/interstrand cross-link를 만들어 비슷하게 replication을 막는다.

이 계열은 cell-cycle 전체에서 작용할 수 있지만 분열이 활발하고 DNA 손상복구 능력이 제한된 세포에서 더 큰 효과가 나타난다. 동시에 골수억제, 생식독성, 2차 혈액암 위험 같은 장기 독성이 발생할 수 있다.[1,14]

Cisplatin은 특히 nephrotoxicity, ototoxicity, peripheral neurotoxicity, electrolyte disturbance가 중요하다. 2024년 리뷰에서도 이 독성들이 cisplatin 치료의 대표적인 dose-limiting 문제로 정리됐다.[13]

---

4. Antimetabolites는 DNA와 RNA를 만들 재료 또는 효소를 속인다

5-fluorouracil(5-FU)·capecitabine은 fluoropyrimidine 계열로 thymidylate synthase를 억제하고 비정상 nucleotide를 RNA·DNA에 삽입한다. Methotrexate는 folate metabolism을 방해하고, cytarabine·gemcitabine은 nucleoside analog로 DNA 합성에 들어가 chain elongation과 replication을 교란한다.[1]

이 약들은 비교적 S-phase 의존성이 강하다. 그래서 노출시간과 schedule이 중요하며, 5-FU를 bolus로 주는 것과 지속주입하는 것은 독성 패턴도 다를 수 있다.

항대사제의 임상사용은 매우 넓다. 5-FU/capecitabine은 대장·위·췌장·유방암 등에서, gemcitabine은 췌장·담도·방광·폐암 등에서, cytarabine은 급성골수성백혈병에서 핵심 약물이다.

---

5. Anthracycline과 topoisomerase inhibitor는 DNA의 비틀림과 절단을 이용한다

Doxorubicin, epirubicin 같은 anthracycline은 DNA intercalation, topoisomerase II 억제, free-radical generation 등 여러 기전을 통해 DNA damage를 만든다.[1,12] 강력한 항종양효과 때문에 유방암, 림프종, 육종 등에서 오랫동안 핵심 약제로 사용되어 왔다.

Etoposide도 topoisomerase II를, irinotecan과 topotecan은 topoisomerase I을 억제한다. Topoisomerase는 복제와 전사 중 생기는 DNA torsional stress를 풀어주는 효소인데, 이를 차단하면 DNA break가 축적된다.

이 기전은 효과적이지만 정상조직에도 부담을 준다. Anthracycline은 cumulative cardiotoxicity가 중요하고, etoposide와 일부 DNA-damaging agent는 드물게 therapy-related leukemia와 연결될 수 있다.[12]

> **우측 주의 | 누적용량은 치료이력 전체로 본다**
> 예를 들어 anthracycline 심장독성은 한 번의 투여보다 lifetime cumulative exposure와 관련된다. 과거 치료기록과 방사선치료, 기존 심혈관질환을 함께 확인해야 한다.[12]

6. Taxane과 vinca alkaloid는 염색체 분리 장치인 microtubule을 교란한다

Paclitaxel·docetaxel은 microtubule을 과도하게 안정화해 정상적인 dynamic turnover를 막는다. 반대로 vincristine·vinblastine은 microtubule polymerization을 억제한다. 방향은 다르지만 결과적으로 mitotic spindle 기능이 무너지고 세포분열이 정지한다.[1]

이 계열은 M-phase와 밀접하게 작용하며 peripheral neuropathy가 대표적 독성이다. Vincristine은 감각·운동·자율신경 독성이, taxane은 sensory neuropathy와 nail·skin toxicity, myelosuppression이 문제가 될 수 있다.[10]

ASCO guideline은 현재까지 **CIPN을 확실히 예방하는 약제를 권고하지 않으며**, 통증성 CIPN이 이미 생긴 경우 duloxetine이 가장 근거가 있는 약물이라고 정리한다.[10]

표 30-1. 대표적인 세포독성 항암제 계열과 임상적 주의점

계열	대표 약물	주된 표적/기전	대표적 중요한 독성
Alkylating	cyclophosphamide, ifosfamide	DNA alkylation/cross-link	골수억제, 생식독성, 방광독성
Platinum	cisplatin, carboplatin, oxaliplatin	DNA adduct/cross-link	신장·청각·신경독성, 골수억제
Antimetabolite	5-FU, capecitabine, methotrexate, gemcitabine	nucleotide synthesis/analog	점막염, 설사, 골수억제, hand-foot syndrome
Anthracycline	doxorubicin, epirubicin	topo II, DNA, ROS	심장독성, 골수억제, 탈모
Topoisomerase inhibitor	irinotecan, etoposide	topo I/II	설사, 골수억제, 2차 혈액암 위험
Taxane	paclitaxel, docetaxel	microtubule stabilization	신경독성, 골수억제, hypersensitivity
Vinca alkaloid	vincristine, vinblastine	microtubule assembly 억제	신경독성, 변비/ileus

7. Cell-cycle specificity 때문에 투여시간과 반복주기가 중요하다

종양 덩어리 안의 모든 암세포가 같은 순간에 분열하지 않는다. 일부는 S phase, 일부는 mitosis, 일부는 quiescent state에 있다. 특정 phase에 더 잘 작용하는 약물은 한 번의 노출로 모든 clone을 제거하기 어렵다.[1]

그래서 chemotherapy는 대개 **cycle**로 반복된다. 한 cycle에서 민감한 세포군을 줄이고 정상 골수가 회복할 시간을 준 뒤 다음 cycle에서 다시 종양세포를 공격한다. 이 반복이 치료효과와 정상조직 회복 사이의 균형을 만든다.

그러나 모든 regimen에서 “간격을 줄이는 것이 무조건 좋다”는 뜻은 아니다. 간격과 용량은 무작위 시험으로 검증된 regimen별 schedule을 따라야 한다.

8. Combination chemotherapy는 서로 다른 약을 단순히 많이 쓰는 것이 아니다

병용요법의 목적은 ① 서로 다른 기전을 사용해 resistant clone의 생존확률을 낮추고, ② 서로 다른 cell-cycle 단계와 경로를 공격하며, ③ 각 약의 dose-limiting toxicity가 완전히 겹치지 않도록 구성하는 것이다.[2-4]

예를 들어 FOLFOX는 fluoropyrimidine과 oxaliplatin을 조합하고, BEP는 bleomycin·etoposide·cisplatin을 조합한다. 각 구성약은 역할과 독성이 다르다.

하지만 조합이 늘수록 효과가 반드시 커지는 것은 아니다. 같은 표적을 중복하거나 독성이 겹치면 오히려 치료중단과 사망위험을 높일 수 있다. 따라서 현대 combination regimen은 역사적 경험이 아니라 randomized trial의 efficacy-toxicity balance로 정립된다.

9. Dose intensity와 relative dose intensity는 완치 목적 치료에서 특히 중요하다

Dose intensity는 일정 기간에 투여되는 약물량을 의미한다. 예를 들어 동일한 총량을 3주마다 주는 것보다 2주마다 주면 시간당 dose intensity가 높아진다. Relative dose intensity(RDI)는 실제 투여량과 계획된 표준 투여량의 비율을 본다.

초기 유방암의 EBCTCG patient-level meta-analysis는 37,298명을 포함한 26개 무작위시험을 분석했다.[7] Dose-intense 전략은 표준 schedule보다 10년 recurrence risk를 **31.4%에서 28.0%**, breast-cancer mortality를 **21.3%에서 18.9%**로 낮췄다.[7]

이 결과는 "무조건 센 항암"의 근거가 아니다. 해당 연구는 검증된 regimen과 G-CSF 지원을 포함해 **같은 치료를 더 계획적으로 전달했을 때**의 효과다. 환자가 독성을 견디지 못하는데 무리하게 용량을 유지하라는 의미도 아니다.

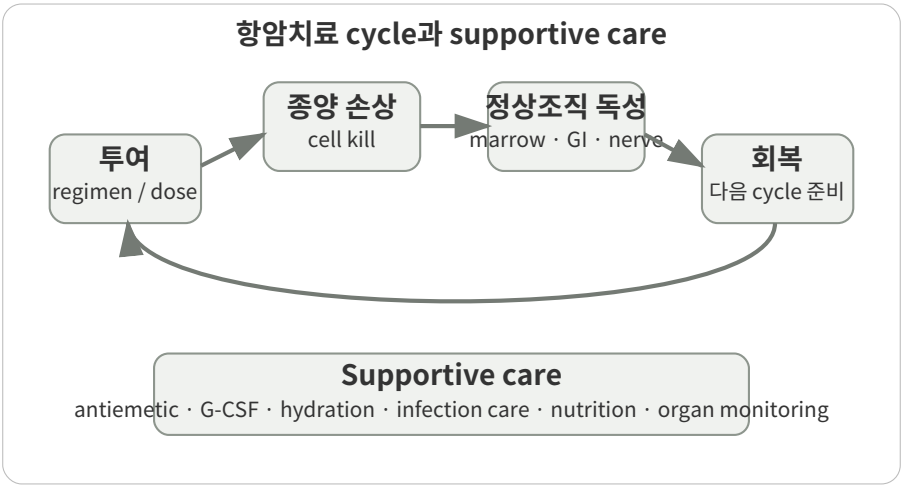


그림 30-2. 한 cycle은 투여-종양세포 손상-정상조직 독성-회복-다음 cycle의 반복으로 구성된다. Dose intensity를 유지하려면 antiemetic, G-CSF, 수액, 감염관리, 장기기능 감시와 영양지원이 치료의 주변부가 아니라 본체의 일부가 된다. 본서 재구성.[7-14]

10. Adjuvant chemotherapy는 보이지 않는 미세잔존암을 겨냥한다

수술로 영상과 육안상 모든 종양을 제거해도 micrometastatic disease가 남을 수 있다. Adjuvant chemotherapy는 이 잔존 clone을 제거해 recurrence risk를 낮추는 전략이다.

MOSAIC trial은 절제된 stage II-III colon cancer 2,246명을 장기추적했다.[5] 전체 10년 OS는 fluorouracil/leucovorin 단독 **67.1%** 대 FOLFOX4 **71.7%**였고, stage III에서는 **59.0% 대 67.1%**, HR 0.80이었다.[5] 반면 stage II에서는 10년 OS 차이가 없었다.

이 결과는 항암제의 이득이 "암이면 모두 같다"가 아니라 **재발위험이 충분히 높은 집단에서 절대이득이 커진다**는 원칙을 보여준다.

---

11. 초기 유방암의 대규모 메타분석도 항암효과와 독성의 trade-off를 보여준다

2023년 EBCTCG meta-analysis는 86개 무작위시험, 약 10만 명의 초기 유방암 환자 자료를 종합했다.[8] Taxane regimen에 anthracycline을 추가한 비교에서 recurrence rate는 평균 **14% 상대감소(RR 0.86)**했고 10년 절대 recurrence risk는 18.9%에서 16.4%로 2.6% 감소했다.[8]

Breast-cancer mortality도 상대적으로 12% 감소했고 10년 절대차이는 약 1.6%였다.[8] 그러나 급성골수성백혈병 같은 드문 late toxicity도 추가됐다.

즉 "통계적으로 유의한 항암효과"와 "개인에게 가치 있는 절대이득"은 다르다. 기저 재발위험이 낮으면 작은 절대이득에 장기 독성이 더 중요해질 수 있다.

---

12. Neoadjuvant chemotherapy는 종양을 줄이는 것 이상으로 정보를 준다

수술 전 chemotherapy는 종양을 축소해 절제 가능성을 높이고, 유방보존 등 organ-preserving surgery 가능성을 넓힐 수 있다. 동시에 실제 종양이 약물에 얼마나 반응하는지를 수술 전 관찰할 수 있다.

특히 유방암에서는 pathologic complete response(pCR)가 일부 subtype에서 예후와 연관되고, 수술 후 residual disease에 따라 adjuvant treatment를 조정하는 전략이 발전했다.

그러나 pCR은 모든 암종에서 OS의 완전한 surrogate가 아니다. Neoadjuvant therapy의 가치는 downstaging, micrometastatic control, response information을 함께 평가해야 한다.

13. 전이암에서 chemotherapy의 목표는 암종에 따라 완치 또는 질병조절로 달라진다

진행성 고환 생식세포종양, 일부 lymphoma와 leukemia는 전이가 있어도 cytotoxic chemotherapy로 완치가 가능하다.[2,6] 반면 많은 전이성 고형암에서는 tumor burden 감소, 증상완화, PFS/OS 연장이 주목적이다.

따라서 같은 “항암치료”라는 말이라도 치료목표가 다르면 허용 가능한 독성과 치료기간도 달라진다. 완치 가능성이 높은 환자는 일시적인 강한 독성을 감수할 가치가 클 수 있지만, palliative setting에서는 quality of life와 cumulative toxicity가 훨씬 큰 비중을 갖는다.

표 30-2. 항암화학요법의 임상적 역할을 보여주는 대표 근거

상황	연구/근거	정량 결과	핵심 해석
Stage III colon adjuvant	MOSAIC[5]	10-y OS 59.0% -> 67.1%; HR 0.80	수술 후 micrometastatic control이 생존으로 연결
Early breast dose intensity	EBCTCG 2019[7]	10-y recurrence 31.4% -> 28.0%	검증된 schedule에서 dose intensity의 의미
Early breast regimen	EBCTCG 2023[8]	recurrence RR 0.86; 10-y 절대 -2.6%	상대효과와 절대이득을 구분
Metastatic germ-cell tumor	현대 review[6]	advanced cure ~25% -> nearly 80%	일부 전이암은 chemotherapy로 완치 가능
FMD + neoadjuvant chemo	DIRECT[16]	pCR 차이 없음; radiologic response signal	영양중재는 아직 탐색적이며 생존근거 아님

14. 항암제 내성은 ’약이 약해졌다’가 아니라 종양 생태계가 선택된 결과다

Intrinsic resistance는 처음부터 반응하지 않는 경우이고 acquired resistance는 처음에는 반응하다가 치료 중 살아남은 clone이 확장되는 경우다.[3,4]

내성기전에는 ABC transporter에 의한 drug efflux, drug target 변화, 약물 불활성화, DNA damage repair 증가, apoptosis 회피, cell-state plasticity, EMT-like program, cancer stem-like state, metabolic rewiring, protective tumor microenvironment가 포함된다.[3,4]

Chemotherapy가 종양을 줄일수록 민감한 clone이 먼저 사라지고 resistant clone이 상대적으로 남을 수 있다. 이것이 병용요법, 충분한 치료완결성, biomarker와 반복평가가 중요한 이유다.

15. 골수억제는 가장 흔한 전신독성 중 하나이며 '숫자'보다 감염·출혈 위험이 핵심이다

Neutropenia는 세균·진균 감염 위험을 높이고, thrombocytopenia는 출혈 위험을, anemia는 피로·호흡곤란·기능저하를 높인다. CBC의 nadir 시점은 regimen마다 다르다.

특히 **febrile neutropenia(FN)**는 응급상황이다. 2026년 ASCO WBC growth factor guideline은 chemotherapy regimen의 FN 위험이 약 **20% 이상**이면 동등하게 효과적이고 더 안전한 대안 regimen이 없는 경우 primary G-CSF prophylaxis를 권고한다.[9] 위험이 20% 미만이어도 고령, 동반질환, 질병특성 등 개인위험이 높으면 예방을 고려할 수 있다.

G-CSF는 "백혈구 수치를 올리는 보조제"가 아니라 근거가 있는 환자에서 infection-related complication과 치료지연을 줄여 planned treatment를 유지하기 위한 supportive therapy다.

16. 오심·구토 예방은 치료 순응도를 좌우하는 표준치료의 일부다

Chemotherapy-induced nausea and vomiting(CINV)은 과거 항암치료의 대표적 공포였지만 5-HT3 antagonist, NK1 antagonist, dexamethasone, olanzapine 등의 조합으로 크게 개선됐다.[11]

ASCO는 emetogenic risk에 따라 예방요법을 정한다. 고위험 regimen에서는 여러 기전의 antiemetic을 선제적으로 조합하고, 저위험에서는 과도한 prophylaxis를 피한다.[11]

중요한 원칙은 증상이 생긴 뒤 참다가 약을 쓰는 것이 아니라 **예상 위험도에 맞게 처음부터 예방**하는 것이다. 영양섭취와 수분상태를 유지하는 데도 직접적인 영향을 준다.

17. 신경독성은 누적되며 회복이 느리거나 불완전할 수 있다

Oxaliplatin, cisplatin, taxane, vinca alkaloid는 chemotherapy-induced peripheral neuropathy(CIPN)를 일으킬 수 있다.[10,13] 손발 저림, burning pain, 감각저하, fine-motor impairment, gait instability가 나타날 수 있으며 약마다 양상이 다르다.

Oxaliplatin은 cold-triggered acute neuropathy와 cumulative sensory neuropathy가 특징적이고 vincristine은 autonomic neuropathy로 심한 변비나 ileus가 나타날 수 있다.

ASCO는 intolerable neuropathy 또는 기능장애가 생기면 dose delay, reduction, substitution, discontinuation을 논의하도록 권고한다.[10] “계획된 용량을 끝까지 맞는 것”보다 영구 신경손상을 막는 것이 더 중요한 시점이 존재한다.

18. 심장·신장·청각 독성은 치료 전에 baseline reserve를 평가해야 한다

Anthracycline은 dose-dependent cardiac dysfunction의 대표 약제다. 2022 ESC cardio-oncology guideline은 누적 doxorubicin-equivalent exposure와 기존 심혈관질환을 포함해 위험을 계층화하고 baseline·치료중 surveillance를 강조한다.[12]

Cisplatin은 kidney에서 농축되어 nephrotoxicity를 일으킬 수 있어 hydration, renal function, magnesium 등 electrolyte monitoring이 중요하다.[13] 청력손실은 특히 젊은 환자와 장기생존자에서 삶의 질에 큰 영향을 줄 수 있다.

정상장기 보호는 항암효과의 반대말이 아니다. 치료를 중단하지 않고 완주하고 장기생존자의 기능을 보존하기 위한 **종양학적 치료의 일부**다.

19. 생식독성은 치료 전에 이야기해야 한다

Alkylating agents와 platinum, 고용량 conditioning regimen 등은 난소예비력과 정자생성에 손상을 줄 수 있다.[14] 치료 후에야 fertility 문제를 논의하면 선택지가 줄어들 수 있다.

2025 ASCO fertility preservation guideline은 암 진단 시와 survivorship 과정에서 reproductive risk를 평가하고, 관심이 있거나 확신하지 못하는 환자도 치료 전에 reproductive specialist와 상담하도록 권고한다.[14] 남성에서는 sperm cryopreservation, 여성에서는 embryo·oocyte·ovarian tissue cryopreservation 등 환자 상황에 맞는 확립된 방법을 논의한다.

치료시작이 급한 암에서는 시간제약을 종양내과와 생식의학팀이 함께 판단해야 한다.

20. Pharmacogenomics는 일부 심각한 독성을 사전에 설명할 수 있다

5-FU와 capecitabine은 dihydropyrimidine dehydrogenase(DPD)에 의해 분해된다. DPD activity가 심하게 낮으면 fluoropyrimidine exposure가 과도하게 높아져 심한 mucositis, diarrhea, neutropenia, neurotoxicity, 심하면 사망까지 발생할 수 있다.

FDA는 2024년 fluorouracil injection label에 DPD deficiency 관련 serious adverse reaction 위험을 강화하고 pharmacogenomics subsection을 추가했다.[15] 유럽 등에서는 pretreatment DPYD genotype 또는 DPD phenotype testing을 더 적극적으로 활용한다.

이 사례는 같은 표준용량도 환자의 대사유전형에 따라 실제 drug exposure가 달라질 수 있음을 보여준다. 향후 항암화학요법은 tumor biomarker뿐 아니라 **host pharmacogenomics**까지 더 많이 통합할 가능성이 크다.

21. '항암제를 낮추면 안전하고 높이면 효과적'이라는 이분법은 틀리다

임상에서는 renal/hepatic function, age, performance status, prior toxicity, body composition, pharmacogenomics, concurrent drugs에 따라 dose를 조정한다. 어떤 경우 감량은 치료효과를 크게 해치지 않으면서 severe toxicity를 줄이고 다음 cycle을 가능하게 한다.

반대로 curative regimen에서 반복적인 비의학적 dose reduction과 delay는 치료효과를 낮출 수 있다. 그래서 dose modification은 "부작용이 무서우니 조금씩"이 아니라 protocol과 toxicity grade를 바탕으로 한다.

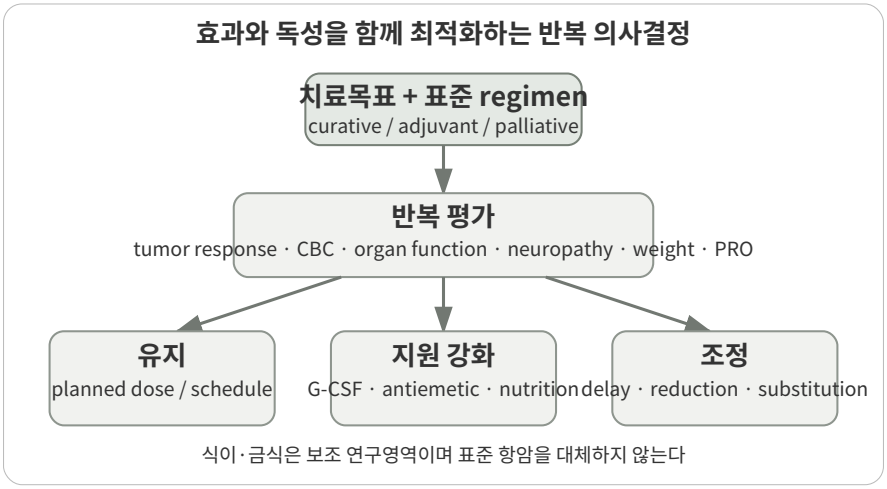


그림 30-3. 항암치료는 tumor response만 보는 과정이 아니다. 치료목표와 regimen을 정한 뒤 CBC·장기기능·증상·영양상태·환자보고결과를 반복평가하고, 효과와 독성에 따라 그대로 유지하거나 supportive care 강화, 감량·지연·약제교체를 선택한다. 식이중재는 이 회로의 보조 영역이며 표준 항암을 대체하지 않는다. 본서 재구성.[1,7-15]

22. 항암 중 영양의 첫 목표는 '암을 굶기는 것'보다 치료를 견딜 몸을 유지하는 것이다

암환자는 종양 자체, 염증, 식욕저하, 오심, taste change, mucositis, diarrhea 때문에 체중과 skeletal muscle을 잃을 수 있다. Malnutrition과 sarcopenia는 treatment tolerance와 기능에 불리하다.[17]

ESPEN guideline은 암환자의 영양상태를 반복 평가하고 에너지·단백질 섭취가 부족하면 조기 영양지원을 권고한다.[17] 근거가 없는 restrictive diet가 에너지·단백질·미량영양소 부족을 일으키는 것을 경고한다.

따라서 식물성 식사를 적용하더라도 "깨끗한 음식"의 이미지보다 실제 calorie, protein, leucine-rich plant protein, hydration, electrolyte, micronutrient sufficiency와 증상별 식사조절이 중요하다.

23. Fasting 또는 fasting-mimicking diet는 흥미로운 연구주제이지만 표준 항암보조요법은 아니다

전임상에서는 fasting이 정상세포의 stress resistance를 높이고 일부 종양세포를 chemotherapy에 더 민감하게 만들 수 있다는 differential stress resistance/sensitization 가설이 제시됐다.[16]

DIRECT phase II trial은 HER2-negative stage II/III breast cancer 131명을 neoadjuvant chemotherapy 중 fasting-mimicking diet(FMD) 또는 regular diet로 무작위 배정했다.[16] Grade III/IV toxicity에는 유의한 차이가 없었고 **pCR도 10.8% 대 12.7%로 차이가 없었다.** 다만 radiologic CR/PR과 per-protocol Miller-Payne 4/5 response에서 FMD에 유리한 탐색적 신호가 있었다.[16]

2024년에 보고된 또 다른 무작위 연구에서도 일부 hematologic toxicity와 response 지표에서 FMD에 유리한 결과가 보고됐지만 단일 연구 규모이고 장기 PFS/OS 확증이 아니다.[18]

따라서 현재 단계에서 장기금식이나 FMD를 모든 chemotherapy 환자에게 권하는 것은 근거가 부족하다. 특히 저체중, sarcopenia, cachexia, diabetes, renal disease가 있는 환자에서는 위험이 더 클 수 있다.[17]

> **우측 안전선 | 금식은 항암효과를 보장하지 않는다**
> 대사 marker 변화나 영상반응 signal은 흥미롭지만 pCR·PFS·OS의 확립된 개선과 같지 않다. 영양상태가 나쁜 환자에게 금식을 강행하면 치료완결성을 해칠 수 있다.[16-18]

24. Ketogenic diet도 chemotherapy를 '선택적으로 암에만 독하게' 만든다는 사람 근거는 부족하다

저탄수화물·ketogenic diet가 glucose·insulin·ketone을 바꾸고 일부 동물모델에서 chemotherapy와 상호작용할 수 있다는 연구는 있다. 그러나 암종과 약제에 따라 결과가 다르고 human randomized survival data는 부족하다.[17]

ESPEN practical guideline은 cancer cure 또는 recurrence prevention이 입증되지 않은 restrictive diet에 주의하며, ketogenic diet가 energy intake와 체중을 떨어뜨릴 수 있음을 지적한다.[17]

식물성케톤식을 연구한다면 핵심 질문은 "ketosis가 생겼는가"가 아니라 ① 체중·근육을 지켰는가, ② chemotherapy dose intensity가 유지됐는가, ③ severe toxicity가 감소했는가, ④ 객관적 tumor endpoint와 survival이 개선됐는가이다.

25. 고용량 antioxidant supplement는 '항암 부작용 보호' 목적으로 임의복용하면 안 된다

항산화제가 정상세포를 보호할 것이라는 가설은 직관적이지만 일부 chemotherapy는 ROS와 oxidative damage를 항종양기전의 일부로 사용한다. 따라서 고용량 antioxidant supplement가 치료효과를 낮출 가능성에 대한 우려가 있다.

SWOG S0221 ancillary prospective analysis는 유방암 chemotherapy 환자 1,134명의 supplement use를 조사했다.[19] 치료 전과 치료 중 antioxidant supplement를 사용한 환자에서 recurrence hazard가 높아지는 방향(adjHR 1.41, 95% CI 0.98-2.04)이 관찰됐다. Vitamin B12와 iron 사용에서도 불리한 association이 일부 나타났다.[19]

이 연구는 supplement를 무작위배정한 시험이 아니므로 인과관계를 확정할 수 없다. 그러나 "천연 antioxidant이므로 항암 중 많이 먹어도 안전하다"는 주장에도 근거가 없음을 보여준다. 결핍 치료를 제외한 고용량 supplement는 oncology team과 상의하는 것이 안전하다.

26. Neutropenic diet보다 중요한 것은 실제 식품안전이다

백혈구가 낮은 환자에게 생과일·생채소를 광범위하게 금지하는 neutropenic diet가 오랫동안 사용돼 왔다. 그러나 randomized study를 포함한 meta-analysis에서 infection 또는 mortality 감소가 확인되지 않았다.[20]

2019 updated meta-analysis는 1,116명을 포함해 major infection과 bacteremia/fungemia, mortality에서 neutropenic diet의 이득을 찾지 못했다.[20] 따라서 과도한 식품제한보다 손씻기, 충분한 가열, 교차오염 방지, 안전한 보관 등 표준 food-safety practice가 중요하다.

식물성 식사를 하는 neutropenic 환자에서도 채소 자체를 두려워하기보다 환자별 면역상태와 병원 지침에 맞춰 세척·조리·보관 안전을 강화해야 한다.

27. 치료 중 평가해야 할 것은 CT 한 장이 아니라 여러 축이다

Chemotherapy 효과는 tumor size, metabolic imaging, tumor marker, pathology, ctDNA 등 질환에 맞는 지표로 평가한다. 동시에 CBC, renal/hepatic function, electrolyte, cardiac function, neuropathy, hearing, weight, muscle status, performance status와 patient-reported symptom을 본다.

어떤 치료는 tumor response가 좋지만 neuropathy가 누적되어 중단해야 하고, 어떤 치료는 영상상 stable disease만 보여도 증상이 크게 좋아지고 장기간 유지되어 임상적 가치가 있을 수 있다.

표 30-3. 항암화학요법에서 함께 추적할 핵심 축

평가축	대표 지표	왜 중요한가	단독 해석의 한계
종양효과	RECIST, pCR, marker, PFS	치료가 암을 억제하는지	surrogate가 OS와 항상 일치하지 않음
골수	ANC, Hb, platelet	infection·출혈·피로	수치와 임상증상을 함께 봄
장기기능	Cr/eGFR, AST/ALT, LVEF, hearing	dose-limiting toxicity 예방	약제별 위험이 다름
신경	감각·통증·보행·기능	CIPN 누적 감시	CTCAE grade만으로 삶의 질 완전 반영 어려움
영양·체성분	체중, 섭취량, muscle, PG-SGA 등	치료내성·회복과 연결	체중만 보면 근손실을 놓칠 수 있음
환자경험	nausea, fatigue, QoL, PRO	실제 치료부담	종양반응과 별개의 중요한 endpoint

28. 항암화학요법과 표적·면역치료는 경쟁관계가 아니라 병용·순서의 문제다

현대의 regimen 이름에는 chemotherapy와 targeted therapy 또는 immunotherapy가 함께 들어가는 경우가 많다. 예를 들어 일부 폐암에서는 platinum doublet와 immune checkpoint inhibitor를 병용하고, HER2-positive breast cancer에서는 chemotherapy와 anti-HER2 therapy를 조합한다.

따라서 “항암화학요법은 구식이고 표적치료는 신식”이라는 구분은 실제 진료와 맞지 않는다. 약제의 세대보다 **그 환자의 종양에서 survival benefit을 입증했는가**가 중요하다.

다음 장에서는 이 가운데 분자표적을 직접 겨냥하는 **표적항암치료**가 어떻게 chemotherapy와 다른 선택성을 만들고, 동시에 resistance와 새로운 독성을 만드는지 살펴본다.

29. 환자가 항암치료 전에 확인해야 할 질문

1. 이 chemotherapy의 목표는 완치, 재발감소, 수술 전 축소, 혹은 질병조절 중 무엇인가.
2. 이 regimen이 내 암종과 병기에서 PFS 또는 OS를 얼마나 개선하는가.
3. 가장 중요한 급성·누적 독성은 무엇이고 어떤 검사를 미리 해야 하는가.
4. G-CSF, antiemetic, hydration 등 예방적 supportive care가 필요한가.

5. 신장·간·심장·청력·신경기능 또는 fertility 때문에 약제선택을 바꿔야 하는가.
6. 처방약·한약·건강기능식품·고용량 vitamin과 상호작용은 없는가.
7. 체중과 근육이 줄고 있다면 식이제한보다 영양지원이 먼저 필요한가.
8. 독성이 생겼을 때 어느 증상과 체온에서 즉시 병원에 연락해야 하는가.

이 질문들은 환자가 치료를 거부하거나 통제하기 위한 것이 아니라, 치료목표와 위험을 이해하고 **예방 가능한 합병증을 줄이기 위한 shared decision-making**이다.

---

30. 결론 - 항암화학요법은 '독성'이 아니라 검증된 치료창을 설계하는 기술이다

세포독성 항암제는 DNA, nucleotide synthesis, topoisomerase, microtubule을 공격해 암세포의 증식과 생존을 차단한다. 이 과정에서 정상 골수·점막·신경·심장·신장·생식기관도 영향을 받을 수 있기 때문에 efficacy와 toxicity는 분리할 수 없다.[1]

그러나 chemotherapy는 단순히 오래된 독성치료가 아니다. Stage III colon cancer의 FOLFOX, 초기 유방암의 anthracycline·taxane, 진행성 germ-cell tumor의 cisplatin 기반 regimen처럼 무작위시험과 장기추적을 통해 재발과 사망을 줄이거나 완치를 만든 사례가 명확하다.[5-8]

동시에 2026 ASCO G-CSF guideline, antiemetic, cardio-oncology, pharmacogenomics, fertility preservation 같은 supportive science가 발전하면서 현대 chemotherapy는 과거보다 훨씬 더 개인화되고 안전해졌다.[9-15]

식물성케톤식, fasting, FMD는 chemotherapy와의 상호작용을 연구할 가치가 있지만 현재 근거는 표준 항암을 대체하거나 모든 환자에게 적용할 수준이 아니다.[16-18] 특히 영양불량·근감소증이 있는 환자에서는 restriction보다 체력과 치료완결성 유지가 우선이다.[17]

이 책의 원칙은 항암제를 무조건 찬성하거나 반대하는 것이 아니다. 암종·병기·치료목표에 따라 검증된 생존이득을 정확히 평가하고, 독성을 적극적으로 예방하며, 영양·대사중재는 표준치료와 충돌하지 않는 방식으로 임상근거를 쌓는 것이다.

장 요약

- Cytotoxic chemotherapy는 DNA 손상, nucleotide synthesis, topoisomerase, microtubule을 표적으로 한다.
- 일부 전이성 혈액암·생식세포종양은 chemotherapy로 완치가 가능하다.

- Combination regimen과 dose intensity는 무작정 약을 늘리는 개념이 아니라 무작위시험으로 검증된 치료설계다.
- MOSAIC과 EBCTCG 자료는 adjuvant chemotherapy가 특정 위험군에서 재발과 사망을 줄일 수 있음을 보여준다.
- Neutropenia, CINV, neuropathy, cardiotoxicity, nephrotoxicity, ototoxicity, fertility loss는 예방·감시·용량조절의 대상이다.
- 2026 ASCO는 FN 위험 약 20% 이상 regimen에서 조건에 맞으면 primary G-CSF prophylaxis를 권고한다.
- DPD deficiency는 fluoropyrimidine의 중증 독성을 크게 높일 수 있어 host pharmacogenomics의 중요성을 보여준다.
- Fasting/FMD는 일부 유방암 무작위시험에서 탐색적 신호가 있었지만 pCR·PFS·OS의 확립된 이득은 아니다.
- 근거 없는 restrictive diet와 고용량 supplement는 치료 중 영양불량 또는 상호작용 위험을 높일 수 있다.
- 식물성케톤식의 임상가치는 ketosis 자체가 아니라 **치료완결성, 체성분, 독성, 종양반응, PFS/OS**로 검증해야 한다.

참고문헌

1. Zhang B. (2025). Overview of systemic anticancer treatments: conventional cytotoxics. Drug and Therapeutics Bulletin, 63(3), 37-43. https://doi.org/10.1136/dtb.2023.000059
2. DeVita VT Jr, Chu E. (2008). A history of cancer chemotherapy. Cancer Research, 68(21), 8643-8653. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6611
3. Weng X, Zeng WH, Zhong LY, et al. (2024). The molecular mechanisms of chemotherapeutic resistance in tumors. Oncology Reports, 52(5), 157. https://doi.org/10.3892/or.2024.8816
4. Khan SU, Fatima K, Aisha S, Malik F. (2024). Unveiling the mechanisms and challenges of cancer drug resistance. Cell Communication and Signaling, 22, 109. https://doi.org/10.1186/s12964-023-01302-1
5. André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. (2015). Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. Journal of Clinical Oncology, 33(35), 4176-4187. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4238
6. Gilligan T, et al. (2023). Testicular cancer in 2023: Current status and recent progress. CA: A Cancer Journal for Clinicians. PMID: 37947355.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2019). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37,298 women in 26 randomised trials. The Lancet, 393(10179), 1440-1452. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33137-4

8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2023). Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100,000 women from 86 randomised trials. The Lancet, 401(10384), 1277-1292. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00285-4

9. Gyawali B, Bohlke K, Dickter JK, et al. (2026). WBC Growth Factors: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 44(9), 812-824. https://doi.org/10.1200/JCO-25-02938

10. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. (2020). Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 38(28), 3325-3348. https://doi.org/10.1200/JCO.20.01399

11. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. (2020). Antiemetics: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 38(24), 2782-2797. https://doi.org/10.1200/JCO.20.01296

12. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. (2022). 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. European Heart Journal, 43(41), 4229-4361. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244

13. El-Sayed El-Sisi A, et al. (2024). Advances in understanding cisplatin-induced toxicity: Molecular mechanisms and protective strategies. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 203, 106939. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106939

14. Su HI, Lacchetti C, Letourneau J, et al. (2025). Fertility Preservation in People With Cancer: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 43(12), 1488-1515. https://doi.org/10.1200/JCO-24-02782

15. U.S. Food and Drug Administration. (2024). FDA approves safety labeling changes regarding DPD deficiency for fluorouracil injection products. March 21, 2024.

16. de Groot S, Lugtenberg RT, Cohen D, et al. (2020). Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. Nature Communications, 11, 3083. https://doi.org/10.1038/s41467-020-16138-3

17. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition, 40(5), 2898-2913. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005

18. Fasting mimicking diet during neo-adjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a randomized controlled trial study. (2024). PMID: 39703333.

19. Ambrosone CB, Zirpoli GR, Hutson AD, et al. (2020). Dietary Supplement Use During Chemotherapy and Survival Outcomes of Patients With Breast Cancer Enrolled in a Cooperative Group Clinical Trial (SWOG S0221). Journal of Clinical Oncology, 38(8), 804-814. https://doi.org/10.1200/JCO.19.01203

20. Sonbol MB, Firwana B, Diab M, et al. (2019). Neutropenic diets to prevent cancer infections: updated systematic review and meta-analysis. BMJ Supportive & Palliative Care. https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2018-001742

21. Correa-Morales JE, et al. (2024). Prevention and treatment of cisplatin-induced ototoxicity in adults: A systematic review. Clinical Otolaryngology. https://doi.org/10.1111/coa.14106

22. de Wit R, Stoter G, Kaye SB, et al. (1997). Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma. Journal of Clinical Oncology, 15(5), 1837-1843. https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.5.1837

제31장 표적항암치료

- 종양의 driver alteration을 겨냥하는 정밀치료: biomarker selection, 임상효과, 내성과 재검사의 원리

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH031
> **편집 기준:** B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
> **근거 범위:** molecularly targeted therapy의 정의, small-molecule inhibitor와 monoclonal antibody, oncogene addiction, companion diagnostic과 tissue/ctDNA profiling, BCR::ABL1·HER2·EGFR·ALK·BRAF·NTRK·KRAS G12C·BRCA/HRD의 대표 임상근거, tissue-agnostic therapy, acquired resistance와 drug-tolerant persister, CNS penetration, 표적별 독성, oral anticancer drug의 food·supplement interaction을 검토했다.
> **근거평가 원칙:** "표적이 있다"는 사실과 "그 표적을 억제하면 환자의 PFS·OS가 개선된다"는 사실을 구분한다. 분자기전, tumor response, PFS, OS, 장기독성을 단계별로 평가하며, 식이·보충제·대사중재를 승인된 표적치료의 대체수단으로 해석하지 않는다.

제30장에서 항암화학요법이 DNA·핵산합성·mitosis 같은 비교적 넓은 세포과정을 공격한다는 점을 보았다. **표적항암치료(targeted therapy)**는 이보다 더 좁은 분자적 취약점을 겨냥한다. NCI는 암세포의 성장·분열·전이에 필요한 특정 단백질을 겨냥하는 치료로 설명하며, 현대 precision medicine의 핵심 기반으로 본다.[1]

하지만 "표적"이라는 이름 때문에 오해하기 쉽다. 첫째, 표적치료가 암세포에만 작용하는 것은 아니다. EGFR, VEGF, HER2, PI3K, PARP 같은 단백질은 정상조직에도 생리적 역할이 있으므로 피부독성, 설사, 고혈압, 심장독성, 간독성, 대사독성이 생길 수 있다. 둘째, 암세포에서 어떤 mutation이 발견됐다고 그 mutation이 자동으로 약제 반응을 예측하지 않는다. **driver인지, 해당 암종에서 predictive biomarker로 검증됐는지, 약물이 실제로 그 분자상태에 도달하는지**가 중요하다.[1,2]

표적치료의 가장 큰 성취는 "암종 이름만으로 약을 고르는 시대"에서 "암종 + 분자변화 + 치료상황"을 함께 보는 시대로 넘어간 데 있다. 동시에 가장 큰 한계도 분명하다. 종양은 하나의 clone이 아니며 치료압력 아래 끊임없이 진화한다. 처음에는 극적인 반응을 보이던 종양이 on-target mutation, bypass pathway, lineage transformation, non-genetic persister state를 통해 다시 자랄 수 있다.[14,15]

> **우측 핵심 | 표적치료의 공식은 'mutation = drug'가 아니다**
> 실제 임상결정은 **암종·병기 + biomarker + variant의 기능 + 승인/임상근거 + 이전 치료 + 뇌전이 + 동반변이 + 환자 상태**를 함께 본다. 같은 BRAF V600E라도 melanoma와 colorectal cancer의 최적 억제전략이 다른 것이 대표적인 예다.[8,9]

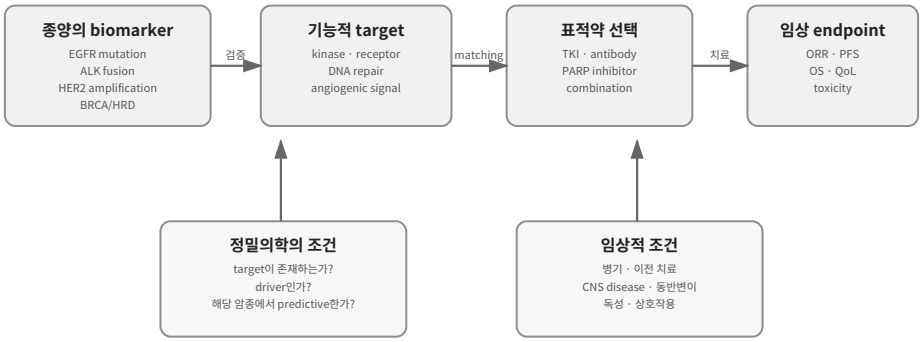


그림 31-1. Biomarker에서 실제 임상효과까지의 연결

그림 31-1. 정밀표적치료는 biomarker를 발견하는 것으로 끝나지 않는다. 그 변화가 기능적 driver인지 확인하고, 해당 암종·치료선에서 predictive evidence가 있는 약물을 선택한 뒤, ORR·PFS·OS와 독성을 실제 임상 endpoint로 확인해야 한다. 본서 재구성.[1,2,16]

1. 표적치료는 세포 전체가 아니라 '의존성(dependency)'을 공격한다

암세포는 수많은 변이를 가지고 있지만 모든 변이가 생존에 똑같이 중요하지 않다. 일부 변화는 종양의 증식과 생존을 지속적으로 지탱하는 **driver alteration**이고, 다른 변화는 종양진화 과정에서 따라온 passenger일 수 있다. 표적치료가 큰 효과를 내려면 암세포가 해당 분자경로에 상당히 의존해야 한다.[1,3]

이 개념을 흔히 **oncogene addiction**이라고 부른다. BCR::ABL1에 의존하는 chronic myeloid leukemia(CML), EGFR activating mutation을 가진 일부 NSCLC, ALK fusion-positive NSCLC가 대표적이다. 이런 종양에서는 하나의 핵심 kinase를 억제했을 때 tumor burden이 빠르게 줄어드는 dramatic response가 나타날 수 있다.[3-7]

그러나 대부분의 고형암은 하나의 단일 dependency만 가진 시스템이 아니다. 여러 RTK와 MAPK·PI3K pathway가 겹치고, stromal cell과 immune microenvironment가 생존신호를 제공한다. 따라서 표적치료는 "암의 원인을 한 점에서 제거한다"기보다 **그 시점에 종양이 가장 크게 의존하는 회로를 약물로 압박하는 치료**에 가깝다.

2. Small molecule과 monoclonal antibody는 같은 '표적치료'라도 작동 장소가 다르다

NCI는 대부분의 targeted therapy를 **small-molecule drug**와 **monoclonal antibody**로 구분한다.[1] Small molecule은 세포막을 통과해 intracellular kinase나 enzyme을 억제할 수 있다. Imatinib, osimertinib, lorlatinib, encorafenib, larotrectinib, sotorasib, olaparib가 여기에 해당한다.

Monoclonal antibody는 주로 세포표면 receptor나 extracellular ligand를 겨냥한다. Trastuzumab은 HER2에 결합하고, cetuximab은 EGFR에 결합한다. Antibody는 receptor signalling을 방해할 뿐 아니라 Fc-mediated immune mechanism을 유발할 수 있다. 항체에 cytotoxic payload를 붙인 ADC는 제37장에서 별도로 다룬다.

약물의 크기와 구조는 pharmacology도 바꾼다. Small molecule은 oral dosing이 흔하지만 CYP enzyme·acid suppression·food interaction 영향을 받을 수 있다. 항체는 정맥 또는 피하 투여가 많고 반감기가 길며 infusion reaction이나 immune-mediated mechanism이 더 중요할 수 있다.

표 31-1. 대표적인 표적-바이오마커-약물의 연결

분자축	대표 biomarker	대표 표적약	핵심 임상포인트
BCR::ABL1	t(9;22), BCR::ABL1 fusion	imatinib 등 ABL TKI	강한 oncogene dependency의 고전적 모델
HER2/ERBB2	amplification / IHC overexpression	trastuzumab 등	protein expression·amplification과 치료가 직접 연결
EGFR	exon 19 deletion, L858R 등	osimertinib	mutation subtype과 CNS efficacy가 중요
ALK	ALK fusion	lorlatinib 등	장기 PFS와 뇌전이 억제가 중요한 차별점
BRAF-MEK	BRAF V600E/K	dabrafenib + trametinib; CRC에서는 BRAF+EGFR 억제	같은 mutation도 암종 맥락이 다름
NTRK	NTRK1/2/3 fusion	larotrectinib	tissue-agnostic 표적치료의 대표 사례
KRAS	KRAS G12C	sotorasib 등	과거 'undruggable' target도 직접억제 가능, 내성은 빠름
PARP/HRR	BRCA1/2, 일부 HRD	olaparib 등	synthetic lethality; biomarker 정의가 암종·상황별로 다름

3. Companion diagnostic은 약물만큼 중요한 precision medicine의 구성요소다

표적치료는 정확한 검사가 전제다. FDA는 **companion diagnostic**을 특정 치료제를 안전하고 효과적으로 사용하는 데 필수적인 정보를 제공하는 진단기기로 정의한다.[16] 잘못된 검사결과는 효과없는 약을 선택하거나, 효과가 있는 환자를 놓치게 만들 수 있다.

검사방법도 biomarker에 따라 다르다. DNA hotspot mutation은 PCR 또는 DNA-NGS로 찾을 수 있지만 fusion은 RNA sequencing이 더 민감한 상황이 있다. HER2는 IHC와 in situ hybridization, 일부 혈액암은 flow cytometry·FISH·PCR이 중심이다. 따라서 "NGS 하나면 모든 표적을 완벽히 찾는다"는 말은 정확하지 않다.[2,16]

NCI는 biomarker testing을 tissue뿐 아니라 혈액 기반 **liquid biopsy**로도 수행할 수 있다고 설명한다.[2] 다만 plasma ctDNA에서 음성이 나왔다고 종양에 alteration이 없다고 단정할 수 없다. Tumor shedding이 낮거나 disease burden이 적으면 false negative가 가능하므로, 임상적으로 중요한 음성은 가능한 경우 tissue testing으로 보완한다.[2,17]

> **우측 검사 | Germline과 somatic을 구분한다**
> BRCA1/2처럼 같은 유전자라도 종양세포에서 후천적으로 생긴 somatic alteration과 태어날 때부터 존재하는 germline variant는 환자치료뿐 아니라 가족 유전상담의 의미가 다르다. Tumor-only NGS 결과가 유전성 암 가능성을 시사하면 별도 germline confirmation이 필요할 수 있다.[2]

4. Imatinib은 '분자표적이 임상역사를 바꾼다'는 가장 선명한 사례다

CML의 Philadelphia chromosome은 BCR::ABL1 fusion을 만들고, 지속적으로 활성화된 ABL tyrosine kinase가 leukemic clone을 지탱한다. Imatinib은 바로 이 kinase를 억제하도록 개발됐다.[3,4]

IRIS trial은 newly diagnosed chronic-phase CML **1,106명**을 imatinib 또는 interferon-alpha+low-dose cytarabine에 무작위 배정했다.[3] 18개월 complete cytogenetic response는 **76.2% 대 14.5%**, accelerated phase/blast crisis로 진행하지 않을 확률은 **96.7% 대 91.5%**로 imatinib이 우수했다.[3]

5년 추적에서 imatinib initial therapy군의 estimated overall survival은 **89%**, accelerated phase 또는 blast crisis로 진행하지 않은 비율은 **93%**였다.[4] 이는 하나의 dominant molecular driver를 정확히 억제했을 때 혈액암의 자연사가 얼마나 크게 바뀔 수 있는지를 보여준다.

동시에 CML은 표적치료의 예외적으로 깨끗한 모델이기도 하다. 대부분의 고형암은 이보다 더 이질적이고 여러 clone·pathway가 얽혀 있어 같은 수준의 장기조절을 기대하기 어렵다.

5. Trastuzumab은 '표적을 가진 환자를 선별하는 항체치료'의 시대를 열었다

HER2(ERBB2) amplification/overexpression은 유방암의 중요한 driver다. 2001년 pivotal randomized trial에서 HER2-overexpressing metastatic breast cancer 환자 **469명**이 chemotherapy 단독 또는 chemotherapy+trastuzumab을 받았다.[5]

Trastuzumab 추가군은 time to progression이 **7.4개월 대 4.6개월**, objective response가 **50% 대 32%**, median survival이 **25.1개월 대 20.3개월**로 개선됐다.[5] 즉 표적항체가 단순한 biomarker response를 넘어 survival improvement로 연결됐다.

하지만 이 연구는 또 다른 원칙도 보여줬다. Anthracycline/cyclophosphamide와 trastuzumab을 함께 투여한 군에서 cardiac dysfunction이 높았다.[5] 이후 HER2 therapy는 cardiac monitoring과 regimen 설계를 함께 발전시켰다. **표적치료는 '독성이 없는 치료'가 아니라 독성의 종류가 달라진 치료**다.

---

6. EGFR-mutant NSCLC는 1세대에서 3세대로 발전하며 'CNS와 내성'을 치료설계에 넣었다

EGFR activating mutation이 있는 NSCLC에서 EGFR TKI는 chemotherapy보다 높은 response와 긴 PFS를 보이며 치료패러다임을 바꿨다. 그러나 초기 세대 약물 뒤에는 T790M 같은 acquired resistance가 흔했고 CNS penetration도 제한적이었다.

3세대 osimertinib은 sensitizing EGFR mutation을 억제하면서 CNS activity와 resistance profile을 개선했다. FLAURA trial의 overall-survival analysis에서 untreated EGFR-mutated advanced NSCLC 환자의 median OS는 osimertinib **38.6개월**, comparator EGFR TKI **31.8개월**, death HR **0.80**이었다.[6]

이 결과는 "같은 표적을 억제하는 약은 모두 같다"는 가정을 깨뜨린다. **target affinity, mutant selectivity, 정상 EGFR 억제정도, CNS penetration, resistance barrier**가 임상성과를 바꾼다.

---

7. ALK-positive NSCLC에서는 뇌전이를 억제하는 능력이 약제의 핵심 가치가 됐다

ALK fusion-positive NSCLC는 비교적 젊은 환자에서 발견되는 경우가 많고 CNS progression이 임상적으로 중요한 문제다. 3세대 ALK inhibitor lorlatinib은 brain penetration과 다양한 ALK resistance mutation 억제를 목표로 개발됐다.[7]

CROWN phase III의 5년 분석에서 untreated advanced ALK-positive NSCLC **296명** 중 lorlatinib군의 median PFS는 아직 도달하지 않았고 crizotinib군은 **9.1개월**이었다. HR은 **0.19**, 5년 PFS는 **60% 대 8%**였다.[7] Intracranial progression까지의 HR은 **0.06**이었다.[7]

표적치료에서 "뇌는 별도의 장기"라는 개념이 중요해진 이유다. 혈액에서 약물농도가 충분해도 blood-brain barrier를 통과하지 못하면 CNS가 sanctuary site가 될 수 있다. 같은 target class 안에서도 CNS efficacy는 약제선택의 핵심 변수다.

---

8. 같은 BRAF V600E라도 melanoma와 colorectal cancer는 같은 약으로 치료되지 않는다

BRAF V600 mutation은 MAPK pathway를 강하게 활성화한다. Metastatic melanoma에서는 BRAF inhibitor 단독보다 BRAF+MEK dual blockade가 더 지속적인 pathway suppression을 제공한다. Dabrafenib+trametinib pooled 5-year analysis에서 5년 PFS는 **19%**, 5년 OS는 **34%**였고 complete response를 보인 환자의 5년 OS는 **71%**였다.[8]

그러나 BRAF V600E colorectal cancer에서 BRAF inhibitor 단독은 효과가 제한적이다. BRAF를 차단하면 EGFR-mediated feedback이 MAPK pathway를 다시 살릴 수 있기 때문이다. BEACON trial에서 이전 치료를 받은 BRAF V600E metastatic CRC 환자 **665명**에게 encorafenib+binimetinib+cetuximab, encorafenib+cetuximab 또는 control을 비교했다.[9]

초기 분석에서 triplet의 median OS는 **9.0개월 대 5.4개월**, death HR **0.52**였고, doublet도 **8.4개월**, HR **0.60**으로 control보다 우수했다.[9] 이 사례는 precision oncology의 본질을 보여준다. **mutation의 이름보다 그 mutation이 놓인 tissue-specific signalling network가 중요하다.**

9. NTRK fusion은 '암종을 넘어 biomarker로 치료한다'는 tissue-agnostic 모델을 만들었다

NTRK1/2/3 fusion은 전체 암에서는 드물지만 일부 희귀암과 소아암에서 높은 빈도로 발견된다. Fusion이 생기면 TRK kinase가 ligand 없이 지속적으로 활성화되어 강한 driver가 될 수 있다.[10]

Larotrectinib의 초기 pooled study는 17개의 서로 다른 TRK fusion-positive cancer type을 가진 **55명**을 분석했다. Independent review ORR은 **75%**, 1년 시점에 반응의 **71%**가 지속 중이었고 **55%**가 progression-free였다.[10]

이 결과는 tissue-agnostic targeted therapy의 상징이 됐다. FDA도 tissue-agnostic oncology drug을 특정 molecular alteration을 공유하는 여러 암종에서 사용하는 개념으로 설명한다.[18] 다만 모든 biomarker가 tissue-agnostic하게 작동하는 것은 아니다. BRAF CRC의 예처럼 tissue context가 반응을 크게 바꿀 수 있다.

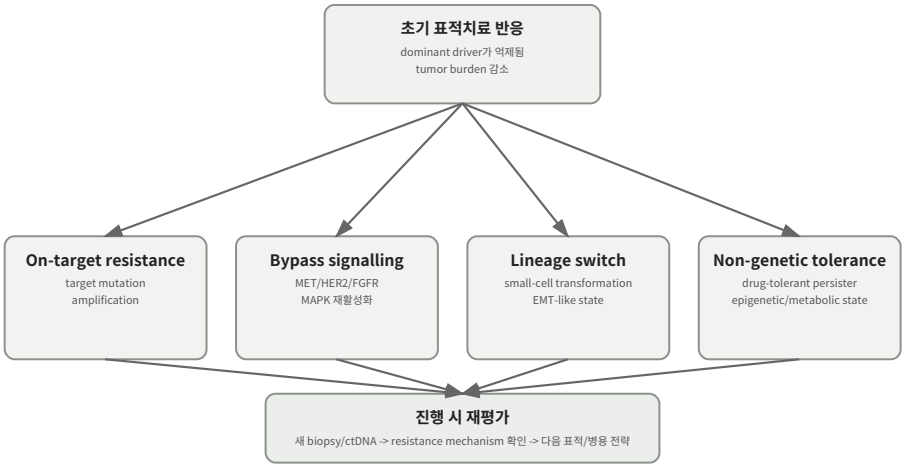


그림 31-2. 표적치료 내성의 네 가지 큰 경로

그림 31-2. 표적치료 후 진행은 하나의 원인으로 생기지 않는다. 표적 자체의 mutation, bypass receptor/pathway, histologic·lineage transformation, non-genetic drug-tolerant persister state가 단독 또는 동시에 나타날 수 있다. 진행 시 resistance mechanism을 다시 평가해야 하는 이유다. 본서 재구성.[14,15]

10. KRAS G12C는 ’undruggable’이라는 분류도 기술에 따라 바뀔 수 있음을 보여준다

KRAS는 오랫동안 직접 약물화가 어려운 target으로 여겨졌다. 그러나 KRAS G12C의 cysteine residue와 inactive GDP-bound conformation을 이용하는 covalent inhibitor가 개발되면서 상황이 달라졌다.

CodeBreaK 200 phase III에서는 이전 platinum chemotherapy와 PD-1/PD-L1 inhibitor를 받은 KRAS G12C-mutated advanced NSCLC에서 sotorasib와 docetaxel을 비교했다.[11] Median PFS는 **5.6개월 대 4.5개월**로 sotorasib가 개선했지만, 그 차이는 EGFR·ALK의 초기 표적치료 혁명처럼 압도적이지 않았다.[11]

이는 중요한 교훈이다. **target을 약물화할 수 있다는 것과 tumor가 그 target에 깊이 의존한다는 것은 다른 문제**다. KRAS-mutant tumor는 RTK, SHP2, MAPK, PI3K, cell-state 변화 등 다양한 bypass를 사용해 빠르게 적응할 수 있다.

11. PARP inhibitor는 ’활성화된 oncogene’이 아니라 DNA repair 취약성을 표적한다

Targeted therapy는 kinase inhibitor만을 뜻하지 않는다. PARP inhibitor는 homologous recombination repair가 손상된 종양에서 DNA single-strand repair와 replication-fork stress를 추가로 압박하는 **synthetic lethality** 전략이다.

SOLO1은 BRCA1/2-mutated newly diagnosed advanced ovarian cancer에서 platinum therapy에 반응한 환자를 olaparib maintenance 또는 placebo에 무작위 배정했다.[12] 7년 추적에서 OS HR은 **0.55**였고, 7년 생존율은 **67.0% 대 46.5%**였다. 다만 prespecified statistical threshold 때문에 OS는 formal statistical significance 기준을 충족하지 못했다고 저자들이 명시했다.[12]

이 사례는 endpoint와 통계계획을 정확히 읽어야 함을 보여준다. 큰 수치 차이가 보여도 trial이 정한 multiplicity-adjusted threshold를 충족했는지 따로 확인해야 한다. 동시에 PARP inhibitor는 MDS/AML 같은 드문 장기독성도 감시해야 한다.[12]

12. ’Actionable alteration’은 검출 가능하다는 뜻이 아니라 치료 의사결정을 바꿀 수 있다는 뜻이다

Comprehensive genomic profiling은 한 번에 수백 개 유전자를 읽을 수 있지만, 결과지에 수십 개 variant가 적혀 있다고 모두 약물표적이 되는 것은 아니다. 임상적으로 actionable하려면 variant의 pathogenicity, 약물의 승인 암종·치료선, 근거수준, 동반변이, 환자의 치료가능성을 함께 평가해야 한다.[2,16]

Variant of unknown significance(VUS)는 특히 주의해야 한다. VUS는 “유전자가 변했다”는 기술적 사실일 뿐, 그 변이가 protein function을 바꾸거나 특정 약제가 듣는다는 뜻이 아니다. VUS만으로 off-label targeted therapy를 선택하면 효과 없는 치료와 독성·비용을 감수할 수 있다.

반대로 매우 드문 fusion이나 mutation은 작은 basket trial의 높은 response가 충분히 강한 근거가 될 수 있다. Precision oncology에서는 근거의 질을 고전적 large phase III만으로 평가하지 않고 **효과크기, rarity, biological coherence, durability**를 함께 판단한다.[10,18]

표 31-2. 표적치료의 대표 임상근거와 무엇을 증명했는가

표적 / 연구	환자집단	핵심 정량 결과	이 연구가 보여준 원칙
BCR::ABL1 / IRIS[3,4]	newly diagnosed chronic-phase CML	18-mo CCyR 76.2% vs 14.5%; 5-y OS ~89%	dominant driver 억제의 장기효과
HER2 / Slamon 2001[5]	HER2+ metastatic breast cancer	OS 25.1 vs 20.3 mo; ORR 50% vs 32%	biomarker-selected antibody가 survival 개선
EGFR / FLAURA[6]	untreated EGFR-mut advanced NSCLC	OS 38.6 vs 31.8 mo; HR 0.80	세대별 selectivity와 CNS activity가 임상차이를 만듦
ALK / CROWN[7]	untreated ALK+ advanced NSCLC	5-y PFS 60% vs 8%; HR 0.19	장기 disease control와 CNS prevention의 가치
BRAF CRC / BEACON[9]	treated BRAF V600E mCRC	OS 9.0 vs 5.4 mo triplet vs control	tissue-specific feedback 때문에 병용이 필요
NTRK / larotrectinib[10]	17 tumor types, NTRK fusion+, n=55	ORR 75%	tumor-agnostic driver targeting 가능
KRAS G12C / CodeBreaK 200[11]	previously treated NSCLC	PFS 5.6 vs 4.5 mo	druggability와 깊은 dependency는 다름
BRCA / SOLO1[12]	BRCA-mut advanced ovarian cancer	7-y alive 67.0% vs 46.5%; OS HR 0.55	synthetic lethality와 maintenance strategy

13. 표적치료의 가장 보편적인 실패원인은 acquired resistance다

초기 반응이 좋아도 치료가 종양을 완전히 제거하지 못하면 살아남은 세포에 강한 evolutionary pressure가 걸린다. Resistance는 크게 **on-target**, **bypass**, **phenotypic transformation**, **non-genetic tolerance**로 나눌 수 있다.[14,15]

On-target resistance는 약물이 결합하는 부위의 mutation이나 target amplification으로 생긴다. BCR::ABL1 T315I, ALK compound mutation, TRK solvent-front mutation 등이 대표적이다. 약물이 더 이상 충분히 결합하지 못하면 같은 pathway가 다시 켜진다.

Bypass resistance는 표적 자체가 억제돼도 MET, HER2, FGFR, RAS-MAPK 같은 우회경로가 성장신호를 되살리는 방식이다. EGFR-mutant lung cancer에서 MET amplification이 대표적 예다. 이 경우 단순히 같은 EGFR inhibitor 용량을 올리는 것이 해결책이 아닐 수 있다.

14. Histologic transformation은 '같은 암이 약에 내성을 얻었다'보다 더 큰 변화다

일부 EGFR-mutant lung adenocarcinoma는 치료 중 small-cell lung cancer phenotype으로 transformation할 수 있다. Genomic ancestry는 이어지지만 morphology, neuroendocrine program, drug sensitivity가 달라진다.

이런 변화는 plasma mutation만으로는 충분히 파악하기 어려울 수 있다. Progression pattern이 예상과 다르거나 tumor marker·영상·임상경과가 크게 바뀌면 tissue rebiopsy가 중요해지는 이유다.

Targeted therapy resistance에서 "재검사"는 단지 처음 검사한 mutation이 남았는지 확인하는 절차가 아니다. **종양의 새로운 정체성과 새 dependency를 다시 묻는 과정**이다.

15. Drug-tolerant persister는 mutation 없이도 살아남을 수 있다

최근 연구는 치료 직후 살아남는 일부 세포가 새로운 resistance mutation을 갖지 않아도 reversible cell state를 이용해 견딜 수 있음을 보여준다. 이를 **drug-tolerant persister(DTP)**라고 부른다.[14,15]

DTP는 느린 증식, chromatin reprogramming, altered mitochondrial metabolism, oxidative-stress adaptation, lineage plasticity 등 다양한 상태를 보일 수 있다. 이후 이 세포집단에서 유전적 resistance가 새로 생기거나 기존 rare clone이 확장될 수 있다.[14]

중요한 점은 DTP가 현재 routine clinical biomarker가 아니라 활발한 연구영역이라는 사실이다. "persister를 없애는 식사"나 특정 supplement가 임상적으로 검증된 것은 아니다. Mechanistic vulnerability와 환자 치료법 사이에는 아직 큰 번역격차가 있다.

16. Progression 때 ctDNA와 repeat biopsy는 치료가 만든 새 종양지도를 제공할 수 있다

NCI는 liquid biopsy가 biomarker testing의 한 방법이라고 설명한다.[2] 진행 시 ctDNA는 여러 metastatic site에서 나온 DNA를 동시에 포착할 수 있어 acquired mutation과 emerging clone을 빠르게 볼 수 있다는 장점이 있다.

그러나 ctDNA는 tissue architecture와 histology를 보여주지 못하고, shedding이 적으면 false negative가 가능하다. FDA-approved liquid CDx 문서도 plasma negative가 tumor negative를 의미하지 않으며 가능한 경우 tissue confirmation을 고려해야 한다고 명시한다.[17]

따라서 가장 좋은 전략은 경쟁관계가 아니라 **상보성**이다. 빠르게 전체 clone signal을 보는 ctDNA와 morphology·protein expression·microenvironment를 직접 보는 tissue biopsy를 상황에 맞게 조합한다.

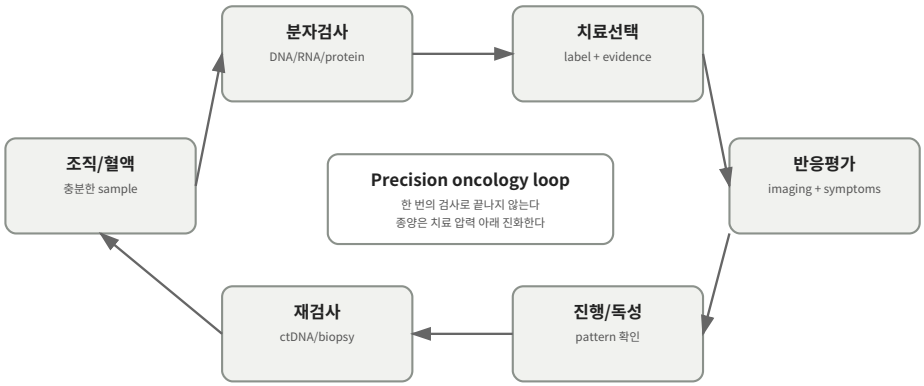


그림 31-3. Precision oncology는 반복되는 순환과정이다

그림 31-3. 종양은 치료 전과 진행 후의 생물학이 같지 않을 수 있다. 충분한 specimen을 얻고, 적절한 DNA/RNA/protein 검사를 시행하고, 근거가 있는 약물을 선택한 뒤, progression 또는 예상치 못한 toxicity가 생기면 ctDNA·재생검으로 새로운 resistance mechanism을 확인한다. 본서 재구성.[2,16,17]

17. Oligoprogression은 전신약이 완전히 실패한 것과 다를 수 있다

Targeted therapy를 오래 사용하는 동안 대부분의 disease site가 억제되고 한두 군데만 자라는 **oligoprogression**이 나타날 수 있다. 이는 특정 subclone이 국소적으로 resistance를 얻었음을 뜻할 수 있다.

이 경우 모든 환자에서 즉시 systemic therapy를 바꾸는 것이 유일한 전략은 아니다. 일부 상황에서는 resistant lesion에 SBRT·surgery 같은 local ablative therapy를 시행하면서 효과가 유지되는 systemic targeted therapy를 계속하는 접근이 임상에서 사용된다. 그러나 적응증은 암종, progression burden, drug option, CNS disease, 환자상태에 따라 다르며 randomized evidence 수준도 상황별로 다르다.

이 개념은 제28장에서 다룬 SBRT와 연결된다. Local therapy와 targeted therapy는 경쟁관계가 아니라 **서로 다른 clone·공간을 다루는 조합**이 될 수 있다.

18. 표적치료의 독성은 ’off-target’뿐 아니라 정상 생리기능을 막는 on-target toxicity다

EGFR은 피부와 장점막의 정상 homeostasis에 필요하므로 EGFR inhibitor는 acneiform rash와 diarrhea를 일으킬 수 있다. VEGF pathway inhibition은 혈관생리와 연결되어 hypertension, proteinuria, bleeding·thrombosis risk가 문제가 될 수 있다. HER2-directed therapy는 일부 환자에서 cardiac dysfunction을 일으킬 수 있다.[5]

PI3K-alpha inhibitor의 hyperglycemia처럼, 정상조직에서 해당 pathway가 수행하는 기능을 막기 때문에 생기는 독성도 있다. 제20장에서 보았듯 이런 toxicity는 오히려 약물이 target을 실제로 건드리고 있음을 반영하는 pharmacodynamic 현상일 수 있지만, 심각하면 dose modification과 supportive care가 필요하다.

Lorlatinib은 hyperlipidemia와 CNS/neurocognitive adverse effect가 특징적이고, BRAF/MEK therapy는 fever, skin toxicity, cardiac·ocular toxicity 등을 일으킬 수 있다. 따라서 “표적항암제라서 몸이 편하다”는 일반화는 잘못이다.

표 31-3. 표적치료 독성은 표적과 약물군에 따라 달라진다

약물군/표적	대표 독성	감시의 예	해석
EGFR TKI/antibody	rash, diarrhea, paronychia, pneumonitis(드묾)	피부·GI·호흡증상	정상 epithelial EGFR 억제와 연결
HER2 therapy	LV dysfunction, infusion reaction	LVEF·심부전 증상	일부 cardiac risk는 regimen과 병용약에 좌우
VEGF/VEGFR	hypertension, proteinuria, bleeding/thrombosis	BP·urine protein	혈관 homeostasis 억제의 on-target effect
ALK/lorlatinib	hyperlipidemia, edema, CNS effects	lipid·인지/기분·약물상호작용	CNS penetration이 efficacy와 toxicity 모두에 연결
BRAF/MEK	fever, rash, cardiac/ocular effects	체온·LVEF·눈 증상	pathway dual blockade 특유 독성
PARP	anemia, fatigue, nausea; rare MDS/AML	CBC·장기 추적	DNA repair 억제의 치료창 관리

19. Oral targeted therapy는 ’집에서 먹는 약’이어서 오히려 약물 상호작용 관리가 중요하다

많은 TKI는 매일 장기간 복용한다. 병원에서 주사하는 chemotherapy보다 생활 속 약물·음식·supplement exposure가 더 직접적으로 pharmacokinetics에 영향을 줄 수 있다.

NCI PDQ는 grapefruit와 유사 citrus가 intestinal CYP3A4를 억제해 일부 anticancer drug의 exposure를 바꿀 수 있다고 정리한다.[19] Imatinib, sunitinib, nilotinib 등에서 food interaction 자료가 보고돼 있다.[19] St. John’s wort 같은 강한 enzyme inducer도 여러 oral anticancer drug의 농도를 낮출 수 있다.

또 일부 TKI는 위산도에 따라 흡수가 변해 proton-pump inhibitor와 상호작용할 수 있다. 따라서 환자가 “자연식품이라 약과 상관없다”고 생각하는 것은 위험하다. 건강기능식품, 한약, 농축 추출물, grapefruit 계열을 포함한 섭취목록을 의료진과 공유해야 한다.

> **우측 안전 | 식품은 약리학 밖에 있지 않다**
> Targeted therapy의 상당수는 좁은 therapeutic window와 CYP/P-gp interaction을 가진 oral drug다. 약물 label에 공복·식후·acid-suppressive drug·grapefruit 관련 지침이 있으면 그 지침이 식이철학보다 우선한다.[19]

20. 식물성케톤식이 표적치료의 molecular blockade를 대신할 수는 없다

식사조절이 insulin, glucose, body composition, inflammation 같은 host metabolic environment를 바꿀 수 있다는 점은 앞 장들에서 살펴보았다. 그러나 EGFR exon 19 deletion을 가진 tumor에서 carbohydrate를 줄인다고 EGFR kinase의 ATP-binding pocket이 osimertinib처럼 선택적으로 억제되는 것은 아니다.

마찬가지로 식물성 식품의 phytochemical이 세포실험에서 HER2, PI3K, MAPK phosphorylation을 낮췄다는 결과가 trastuzumab, EGFR TKI, BRAF/MEK inhibitor와 동등한 임상효과를 뜻하지 않는다. Food-derived compound의 achievable concentration, bioavailability, tumor exposure, off-target effect가 전혀 다르다.

식물성케톤식의 현실적 역할은 표적치료를 대체하는 것이 아니라, 치료 중 체중·근육량·혈당·혈압·지질·GI symptom을 안전하게 관리하고 약물순응도를 지키는 **supportive metabolic strategy**로 연구하는 데 있다. 체중감소나 심한 식욕저하가 있는 환자에서는 restrictive diet가 오히려 치료완결성을 해칠 수 있다.

21. Biomarker response와 환자에게 중요한 clinical benefit은 서로 다른 endpoint다

표적치료는 molecular pharmacodynamics를 비교적 직접 측정할 수 있다. Phospho-ERK가 낮아지거나 BCR::ABL1 transcript가 떨어지고 ctDNA variant allele fraction이 감소할 수 있다. 그러나 이런 변화가 항상 OS improvement와 같은 것은 아니다.

임상시험은 ORR, duration of response, PFS, OS, symptom, QoL, toxicity를 구분한다. 희귀 driver의 basket trial에서는 매우 높은 ORR와 긴 duration이 승인근거가 될 수 있지만, 흔한 암의 later-line trial에서는 randomized PFS 또는 OS가 요구될 수 있다.[10,18]

따라서 “종양표지자가 떨어졌다”, “ctDNA가 감소했다”, “PET SUV가 줄었다”는 결과는 중요한 정보지만 치료 성공의 전체 정의가 아니다. 환자가 오래 살고, 증상이 줄며, 기능을 유지하는지가 궁극적인 목표다.

---

22. Precision oncology는 ’한 번 검사하고 한 약을 끝까지 쓰는 치료’가 아니다

표적치료 시대에는 diagnosis 시점의 molecular profile이 치료선택을 바꾸지만, progression 뒤 profile도 중요하다. Tumor evolution 때문에 처음에 없던 resistance alteration이 생기고, 처음부터 존재하던 minor clone이 커질 수 있다.[14,15]

그래서 치료의 흐름은 **test -> treat -> measure -> retest -> redesign**으로 반복된다. 일부 환자는 sequential TKI를 사용하고, 일부는 resistance-targeted combination으로 넘어가며, 일부는 chemotherapy 또는 immunotherapy로 치료축이 바뀐다.

이 과정에서 molecular tumor board가 도움이 될 수 있다. 특히 rare alteration, multiple co-mutation, off-label evidence, trial eligibility가 복잡한 경우에는 pathology, molecular diagnostics, oncology, genetics가 함께 해석해야 한다.

---

23. 환자가 표적치료를 제안받았을 때 확인해야 할 질문은 명확하다

첫째, **내 암의 어떤 biomarker가 이 약의 선택근거인가?** 둘째, 그 biomarker는 tissue, blood, protein 중 어떤 방법으로 확인됐고 검사품질은 충분한가? 셋째, 이 치료선과 암종에서 예상되는 absolute benefit은 무엇인가? 넷째, 뇌전이가 있다면 CNS efficacy가 검증됐는가?

다섯째, 가장 중요한 독성과 monitoring plan은 무엇인가? 여섯째, 다른 약·보충제·음식과 상호작용이 있는가? 일곱째, 진행했을 때 repeat biopsy나 ctDNA로 resistance mechanism을 다시 볼 계획이 있는가?

이 질문은 표적치료에 대한 기대를 낮추기 위한 것이 아니라 오히려 **precision medicine을 진짜 정밀하게 사용하기 위한 질문**이다.

---

24. 결론 - 표적치료의 힘은 '정확한 분자'와 '정확한 환자'를 연결하는 데 있다

Imatinib은 BCR::ABL1-driven CML의 역사를 바꿨고, trastuzumab은 HER2-positive breast cancer의 생존을 개선했다. Osimertinib과 lorlatinib은 driver-positive NSCLC에서 CNS까지 고려한 장기조절을 가능하게 했고, larotrectinib은 암종을 넘어 fusion 자체를 기준으로 치료하는 tissue-agnostic 모델을 만들었다.[3-7,10]

하지만 표적치료의 성공은 단순한 "유전자 검사 + 맞춤약"의 공식이 아니다. 같은 mutation도 tissue context에 따라 반응이 다르고, tumor heterogeneity와 acquired resistance가 효과를 제한한다. Progression 시 molecular reassessment가 필요한 이유다.[9,14,15]

본서의 식이·대사 관점에서도 경계선은 분명하다. Host metabolism을 개선하는 식사는 치료환경을 보조할 수 있지만, **driver kinase · fusion protein · DNA-repair dependency를 검증된 약리학적 강도로 선택적으로 차단하는 표적항암치료와 동일하지 않다.** 표적치료와 식이의 병용효과를 주장하려면 각각의 표적, 약물, 암종에서 별도의 임상시험이 필요하다.

제31장 핵심요약

1. 표적항암치료는 특정 분자변화 또는 단백질 의존성을 겨냥하지만, "표적이 존재한다"는 것만으로 약효가 보장되지는 않는다.
2. Companion diagnostic과 정확한 biomarker interpretation은 약물선택 자체만큼 중요하다.
3. Imatinib, trastuzumab, osimertinib, lorlatinib 등은 biomarker-selected therapy가 실제 장기 임상효과를 만들 수 있음을 보여준다.
4. 같은 BRAF V600E도 melanoma와 colorectal cancer에서 최적전략이 다르며 tissue context가 중요하다.
5. Acquired resistance는 on-target mutation, bypass pathway, lineage transformation, drug-tolerant persister 등 다양한 방식으로 발생한다.
6. Progression 시 ctDNA와 tissue rebiopsy를 상보적으로 사용해 새로운 resistance mechanism을 확인할 수 있다.

7. 표적치료도 정상 생리경로를 억제하므로 고유 독성이 있고, oral TKI는 food·supplement interaction 관리가 중요하다.
8. 식물성케톤식은 표적치료의 molecular blockade를 대신할 수 없으며, 병용의 임상효과는 별도 시험으로 검증해야 한다.

참고문헌

1. National Cancer Institute. (2025). Targeted Therapy to Treat Cancer. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies
2. National Cancer Institute. (2025). Biomarker Testing for Cancer Treatment. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/biomarker-testing-cancer-treatment
3. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. (2003). Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. New England Journal of Medicine, 348, 994-1004. https://doi.org/10.1056/NEJMoa022457
4. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. (2006). Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. New England Journal of Medicine, 355, 2408-2417. https://doi.org/10.1056/NEJMoa062867
5. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. New England Journal of Medicine, 344, 783-792. https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101
6. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. (2020). Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. New England Journal of Medicine, 382, 41-50. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662
7. Solomon BJ, Liu G, Felip E, et al. (2024). Lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase III CROWN study. Journal of Clinical Oncology, 42(29), 3400-3409. https://doi.org/10.1200/JCO.24.00581
8. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. (2019). Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. New England Journal of Medicine, 381, 626-636. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904059
9. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. (2019). Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. New England Journal of Medicine, 381, 1632-1643. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908075
10. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. (2018). Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. New England Journal of Medicine, 378, 731-739. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448
11. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al. (2023). Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRAS G12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet, 401(10378), 733-746. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00221-0
12. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. (2023). Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: The SOLO1/GOG 3004 trial. Journal of Clinical Oncology, 41(3), 609-617. https://doi.org/10.1200/JCO.22.01549

13. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, et al. (2021). Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. Journal of Clinical Oncology, 39(4), 273-284. https://doi.org/10.1200/JCO.20.02088

14. Russo M, Chen M, Mariella E, et al. (2024). Cancer drug-tolerant persister cells: from biological questions to clinical opportunities. Nature Reviews Cancer, 24, 694-717. https://doi.org/10.1038/s41568-024-00737-z

15. He J, Qiu Z, Fan J, et al. (2024). Drug tolerant persister cell plasticity in cancer: a revolutionary strategy for more effective anticancer therapies. Signal Transduction and Targeted Therapy, 9, 209. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01891-4

16. U.S. Food and Drug Administration. (2026). Companion Diagnostics. https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/companion-diagnostics

17. U.S. Food and Drug Administration. (2026). FoundationOne Liquid CDx - PMA P200016. FDA AccessData. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P200016

18. U.S. Food and Drug Administration. (2022). Tissue Agnostic Drug Development in Oncology: Draft Guidance for Industry. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/tissue-agnostic-drug-development-oncology

19. National Cancer Institute. (2026). Cancer Therapy Interactions With Foods and Dietary Supplements (PDQ®). https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/dietary-interactions-pdq

20. U.S. Food and Drug Administration. (2026). List of FDA-Authorized Companion Diagnostic Devices. https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/list-fda-authorized-companion-diagnostic-devices-in-vitro-and-imaging-tools

제32장 면역관문억제제

- 면역의 브레이크를 풀어 종양을 공격하게 하는 치료: CTLA-4·PD-1/PD-L1, 바이오마커, 장기생존과 면역독성

원고 버전: v01
장코드: CH032
편집 기준: B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
근거 범위: T-cell priming과 co-stimulation, CTLA-4·PD-1/PD-L1 checkpoint biology, melanoma·NSCLC·MSI-H/dMMR colorectal cancer의 무작위 임상시험과 장기추적, PD-L1·MSI/dMMR·TMB biomarker, primary/acquired resistance, pseudoprogression과 iRECIST, immune-related adverse events(irAE), steroid-based management, microbiome·antibiotic·dietary-fiber·FMT 자료를 검토했다.
근거평가 원칙: 면역활성화의 기전, 영상반응, PFS, OS, 장기생존 plateau, 면역독성을 서로 다른 endpoint로 본다. 식이·장내미생물 관련 연관성은 무작위 항암효과와 동일시하지 않으며, 면역관문억제제를 식이중재로 대체할 수 있다고 해석하지 않는다.

제31장에서 표적항암치료가 종양세포의 특정 driver dependency를 직접 겨냥한다는 점을 보았다. **면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor, ICI)**는 표적이 다르다. 종양세포의 kinase를 직접 끄는 대신, T세포가 지나치게 억제되지 않도록 존재하는 **면역의 brake**를 차단해 이미 존재하거나 새로 유도되는 항종양 면역반응이 작동할 기회를 넓힌다.[1,2]

CTLA-4, PD-1, PD-L1은 원래 암을 위해 만들어진 분자가 아니다. 과도한 면역반응과 자가면역을 막아 정상조직을 보호하는 생리적 tolerance system이다.[1,2] 암은 이 정상 제어장치를 이용한다. 종양세포와 주변 면역·기질세포가 PD-L1을 높이거나, T세포가 만성항원자극 아래 PD-1 등 inhibitory receptor를 높이면 cytotoxic function이 약해질 수 있다.

그래서 ICI의 임상적 힘과 독성은 같은 뿌리에서 나온다. Brake를 풀면 일부 환자에서는 수년 이상 지속되는 깊은 반응이 가능하지만, 동시에 피부·장·폐·간·갑상선·뇌하수체·심장·신경계 등 정상조직에 **immune-related adverse event(irAE)**가 생길 수 있다.[1,10]

우측 핵심 | 면역관문억제제는 면역을 무조건 '세게' 만드는 약이 아니다
항종양 T세포의 inhibitory signalling을 완화하는 치료다. 종양에 인식 가능한 항원, 항원제시, T세포 침윤과 effector function이 부족하면 checkpoint만 차단해도 반응하지 않을 수 있다. 반대로 정상조직 tolerance가 깨지면 irAE가 발생한다.[1,2,15]

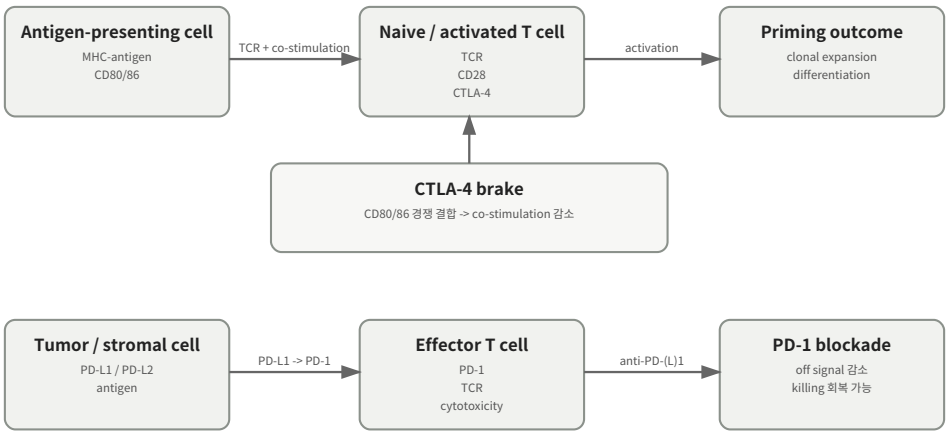


그림 32-1. CTLA-4와 PD-1/PD-L1은 서로 다른 위치에서 T세포 brake로 작동한다

그림 32-1. CTLA-4는 T-cell priming과 co-stimulation 단계에서 중요한 brake로 작동하고, PD-1/PD-L1은 말초조직과 종양미세환경에서 activated T cell의 effector function을 억제하는 대표 축이다. 실제 생물학은 더 복잡하지만 이 구분은 두 계열 약물의 작동원리를 이해하는 데 유용하다. 본서 재구성.[1,2]

---

1. T세포가 암을 죽이려면 '항원 인식'만으로는 충분하지 않다

T세포 활성화에는 최소한 세 가지 층이 필요하다. 첫째, T-cell receptor(TCR)가 MHC에 제시된 peptide antigen을 인식해야 한다. 둘째, CD28-CD80/86 같은 co-stimulatory signal이 필요하다. 셋째, cytokine과 tissue context가 증식·분화 방향을 결정한다.[2]

이 과정은 감염을 제거하는 데 필요하지만 무제한으로 작동하면 정상조직을 해칠 수 있다. 그래서 activated T cell에는 CTLA-4, PD-1 같은 inhibitory receptor가 증가하고 면역반응을 다시 낮춘다. 암은 바로 이 **physiologic negative feedback**을 이용해 immune escape를 강화할 수 있다.

ICI는 항원을 새로 만들어 주는 약이 아니다. 항원제시와 T-cell recruitment가 거의 없는 immune-desert tumor에서는 brake를 풀어도 달릴 자동차가 없는 것과 비슷할 수 있다. 이 때문에 같은 약이 암종·환자별로 매우 다른 결과를 낸다.

---

2. CTLA-4는 co-stimulation 단계의 경쟁적 brake다

CD28은 antigen-presenting cell의 CD80/CD86과 결합해 T-cell activation을 돕는다. CTLA-4는 activated T cell과 regulatory T cell에서 발현되어 CD80/CD86에 높은 친화도로 결합하고 co-stimulation을 낮춘다.[2]

Ipilimumab은 CTLA-4를 차단하는 monoclonal antibody다. 역사적으로 중요한 이유는 단순한 response가 아니라 **phase III trial에서 metastatic melanoma의 overall survival을 개선한 최초의 checkpoint blockade**였기 때문이다.[3]

Hodi 등 2010 연구에서 이전 치료를 받은 metastatic melanoma **676명**이 ipilimumab±gp100 또는 gp100에 배정됐다. Ipilimumab 단독 median OS는 **10.1개월**, gp100은 **6.4개월**, death HR은 **0.66**이었다.[3] 당시 진행성 melanoma에서 randomized OS benefit 자체가 큰 전환점이었다.

그러나 grade 3-4 immune-related adverse events는 ipilimumab 투여군의 약 **10-15%**에서 발생했고, 치료관련 사망도 보고됐다.[3] 면역의 brake를 푸는 전략은 시작부터 efficacy와 autoimmunity-like toxicity가 함께 존재했다.

---

3. PD-1/PD-L1 축은 종양미세환경에서 T세포의 effector function을 약화시킨다

PD-1은 activated T cell 등에 발현되며 PD-L1 또는 PD-L2와 결합하면 TCR/CD28 downstream signalling을 억제하는 방향으로 작동한다. 종양세포의 constitutive oncogenic signalling이나 IFN-gamma에 대한 adaptive response로 PD-L1이 증가할 수 있다.[1,2]

Anti-PD-1 antibody는 T세포의 PD-1을, anti-PD-L1 antibody는 ligand인 PD-L1을 차단한다. Pembrolizumab, nivolumab은 대표 anti-PD-1이고 atezolizumab, durvalumab, avelumab은 대표 anti-PD-L1 계열이다.

CTLA-4와 PD-1은 모두 checkpoint지만 완전히 같은 약은 아니다. CTLA-4 blockade는 priming repertoire를 넓히는 효과가 상대적으로 강조되고, PD-1 blockade는 tumor bed의 exhausted/dysfunctional effector T cell을 재활성화하는 효과가 강조된다. 실제 환자에서는 두 축이 겹치며 병용도 가능하다.

표 32-1. 면역관문억제제의 대표 축

축	주된 생리적 역할	대표 약물	임상적 특징
CTLA-4	CD28 co-stimulation 제어, priming 단계 brake	ipilimumab, tremelimumab	병용 시 반응 확대 가능, irAE 증가
PD-1	activated/exhausted T-cell inhibitory receptor	pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab 등	여러 암종에서 단독·병용 표준치료
PD-L1	PD-1 ligand; tumor·immune cell에서 발현 가능	atezolizumab, durvalumab, avelumab 등	암종별 PD-L1 assay·cutoff가 다름

4. CheckMate 067의 10년 추적은 ’일부 환자의 장기생존 plateau’를 실제로 보여준다

Advanced melanoma의 CheckMate 067은 untreated 환자를 nivolumab+ipilimumab, nivolumab, ipilimumab 세 군으로 무작위 배정했다.[4] 2025년에 발표된 최소 10년 추적에서 median OS는 각각 **71.9개월, 36.9개월, 19.9개월**이었다.[4]

Ipilimumab 대비 death HR은 nivolumab+ipilimumab에서 **0.53**, nivolumab에서 **0.63**이었다.[4] 더 인상적인 것은 3년 시점에 살아 있고 progression-free였던 환자에서 10년 melanoma-specific survival이 nivolumab+ipilimumab **96%**, nivolumab **97%**였다는 점이다.[4]

이 결과는 면역치료의 Kaplan-Meier curve에서 보이는 장기 plateau가 단순한 초기 착시가 아니라 일부 환자에게서 매우 긴 disease control로 이어질 수 있음을 보여준다. 그러나 모든 환자가 이 plateau에 도달하는 것은 아니며, 누가 장기생존자가 될지 완벽하게 예측하는 biomarker도 아직 없다.

> **우측 임상 | 병용이 항상 더 좋은 선택은 아니다**
> CheckMate 067에서 nivolumab+ipilimumab은 강한 장기효과를 보였지만 초기 분석에서 grade 3-4 treatment-related adverse event는 병용군 약 59%, nivolumab 단독 약 21%였다.[4,16] 병용 여부는 암종·질병부담·예상효과·독성감수성을 함께 봐야 한다.

5. KEYNOTE-024는 PD-L1 high NSCLC에서 chemotherapy보다 먼저 면역치료를 선택할 수 있음을 보여줬다

PD-L1은 완벽한 biomarker는 아니지만 특정 상황에서 실제 치료선택을 바꾼다. KEYNOTE-024는 tumor proportion score(TPS) **50% 이상**인 untreated metastatic NSCLC에서 pembrolizumab monotherapy와 platinum chemotherapy를 비교했다.[5]

5년 추적에서 overall survival rate는 pembrolizumab **31.9%**, chemotherapy **16.3%**였다.[5] 초기 분석부터 PFS와 OS가 개선됐고, 장기추적에서도 benefit이 유지됐다.

이 연구는 "면역치료는 chemotherapy가 실패한 뒤 쓰는 약"이라는 순서를 바꿨다. 다만 EGFR/ALK driver가 있는 환자는 연구에서 제외됐고, 같은 PD-L1 50%라도 임상상황과 driver status를 함께 봐야 한다.

---

6. KEYNOTE-189는 PD-L1이 낮아도 chemotherapy와 함께 checkpoint blockade가 효과를 낼 수 있음을 보여준다

Metastatic nonsquamous NSCLC에서 KEYNOTE-189는 pembrolizumab+pemetrexed+platinum과 chemotherapy alone을 비교했다.[6] **616명**의 5년 분석에서 OS HR은 **0.60**, PFS HR은 **0.50**이었다.[6]

5년 OS rate는 pembrolizumab combination **19.4%**, control **11.3%**였다.[6] 중요한 점은 benefit이 PD-L1 expression subgroup 전반에서 관찰됐다는 것이다. PD-L1 TPS가 1% 미만인 환자도 combination strategy의 대상이 될 수 있었다.

이것은 PD-L1을 binary on/off test처럼 쓰면 안 되는 이유다. PD-L1 high는 단독 anti-PD-1의 benefit probability를 높일 수 있지만, chemotherapy가 antigen release와 immune context를 바꾸는 병용에서는 predictive meaning이 달라진다.

---

7. MSI-H/dMMR는 암세포의 '돌연변이 생성 과정'을 면역치료 biomarker로 바꾼 대표 사례다

DNA mismatch repair가 결핍되면 microsatellite instability와 많은 insertion/deletion mutation이 축적되고 neoantigen burden이 증가할 수 있다. MSI-H/dMMR는 여러 암종에서 PD-1 blockade sensitivity와 연결되며 tissue-agnostic immunotherapy의 대표 biomarker가 됐다.[7]

KEYNOTE-177은 untreated MSI-H/dMMR metastatic colorectal cancer **307명**을 pembrolizumab 또는 chemotherapy에 무작위 배정했다.[7] 5년 추적에서 median PFS는 **16.5개월 대 8.2개월**, HR **0.60**이었다. Median OS는 **77.5개월 대 36.7개월**, HR **0.73**이었고 5년 OS rate는 **54.8% 대 44.2%**였다.[7]

Chemotherapy군의 약 62%가 이후 PD-(L)1 therapy를 받은 effective crossover가 있었음에도 장기 separation이 관찰됐다. 이 연구는 biomarker-selected immunotherapy가 실제 first-line standard를 바꾼 강한 예다.

8. PD-L1은 유용하지만 공간·시간·검사법에 따라 달라지는 불완전한 biomarker다

PD-L1은 IHC로 측정하지만 암종과 약제에 따라 **TPS(tumor proportion score)**, **CPS(combined positive score)** 또는 immune-cell score 등 서로 다른 계산법을 사용한다. Antibody clone, cutoff, sample type도 다르다.

종양 내부에서도 PD-L1 expression은 균일하지 않다. IFN-gamma exposure와 treatment history에 따라 변할 수 있어 오래된 작은 biopsy가 현재 metastatic site의 면역환경을 완전히 대표하지 못할 수 있다.

PD-L1 negative라도 combination immunotherapy나 chemo-immunotherapy에 반응하는 환자가 있고, PD-L1 high라도 primary resistance가 가능하다. 따라서 PD-L1은 **probability-enriching biomarker**이지 면역치료 반응을 완벽히 결정하는 단일 스위치가 아니다.

표 32-2. 대표적인 ICI 임상시험과 무엇을 보여줬는가

Trial	대상	핵심 결과	해석
Hodi 2010 / ipilimumab[3]	pretreated metastatic melanoma, n=676	OS 10.1 vs 6.4 mo; HR 0.66	CTLA-4 blockade의 최초 phase III OS proof
CheckMate 067 10y[4]	untreated advanced melanoma	OS 71.9 vs 36.9 vs 19.9 mo	anti-PD-1±CTLA-4의 장기 생존 plateau
KEYNOTE-024 5y[5]	PD-L1 TPS >=50% metastatic NSCLC	5y OS 31.9% vs 16.3%	PD-L1-selected monotherapy
KEYNOTE-189 5y[6]	nonsquamous metastatic NSCLC, n=616	OS HR 0.60; 5y OS 19.4% vs 11.3%	chemo+ICI benefit across PD-L1 strata
KEYNOTE-177 5y[7]	MSI-H/dMMR mCRC, n=307	PFS 16.5 vs 8.2 mo; OS 77.5 vs 36.7 mo	genomic instability biomarker 기반 first-line ICI

9. TMB-high는 ’mutation이 많을수록 항원이 많다’는 가설을 임상 biomarker로 옮겼지만 완벽하지 않다

Tumor mutational burden(TMB)은 보통 megabase당 somatic mutation 수로 표현한다. Mutation이 많으면 neoantigen이 늘 가능성이 있지만, 모든 mutation이 immunogenic peptide를 만드는 것은 아니다.

FDA는 2020년 KEYNOTE-158 분석을 근거로 **TMB >=10 mutations/Mb**인 일부 unresectable/metastatic solid tumor에 pembrolizumab accelerated approval을 허가했다.[8] TMB-high **102명**의 ORR은 **29%**, 57%의 response가 12개월 이상 지속됐다.[8]

그러나 이 수치는 반대로 약 70%가 objective response를 보이지 않았다는 뜻이기도 하다. TMB threshold와 assay가 다르고 암종별 baseline mutation distribution도 달라 단순히 “TMB 10 이상이면 잘 듣는다”고 말할 수 없다.

표 32-3. 면역관문억제제 biomarker의 장점과 한계

Biomarker	무엇을 반영하는가	강점	한계
PD-L1 IHC	adaptive/constitutive checkpoint ligand expression	여러 암종에서 실제 처방선택에 사용	spatial/temporal heterogeneity, assay/cutoff 차이
MSI-H/dMMR	mismatch-repair failure와 높은 indel burden	강한 tissue-agnostic predictive signal	전체 암 중 일부에서만 존재
TMB	mutation burden의 양적 대리표지	일부 tumor-agnostic indication	mutation quality·암종·assay 맥락을 충분히 반영 못함
T-cell inflamed signatures	IFN-gamma·T-cell infiltration	biological plausibility	표준화와 routine use 제한
ctDNA kinetics	치료 중 tumor burden 변화	조기 dynamic marker 가능	아직 암종별 임상 의사결정 표준이 제한적

10. 면역치료 저항성은 ’PD-L1 하나’보다 암-면역 순환의 여러 단계에서 생긴다

ICI가 효과를 내려면 종양항원이 생성되고, dendritic cell이 이를 제시하며, T세포가 priming되고, 혈관을 통해 종양에 침윤하고, MHC-I로 표적을 인식한 뒤 실제 killing을 수행해야 한다.[15]

어느 단계든 막히면 primary resistance가 가능하다. Tumor antigen이 적거나, beta-2-microglobulin(B2M) loss로 MHC-I presentation이 깨지거나, WNT/beta-catenin 같은 oncogenic program이 T-cell exclusion을 만들 수 있다. Myeloid suppressor, Treg, adenosine, lactate, hypoxia도 effector function을 약화시킨다.

Acquired resistance에서는 처음 반응하던 clone이 사라진 뒤 antigen-loss clone이 선택되거나, IFN-gamma-JAK pathway, antigen presentation, alternative checkpoint가 변할 수 있다. 따라서 “처음 들었는데 나중에 안 듣는다”는 현상은 면역계가 약해졌다는 한 문장으로 설명되지 않는다.[15]

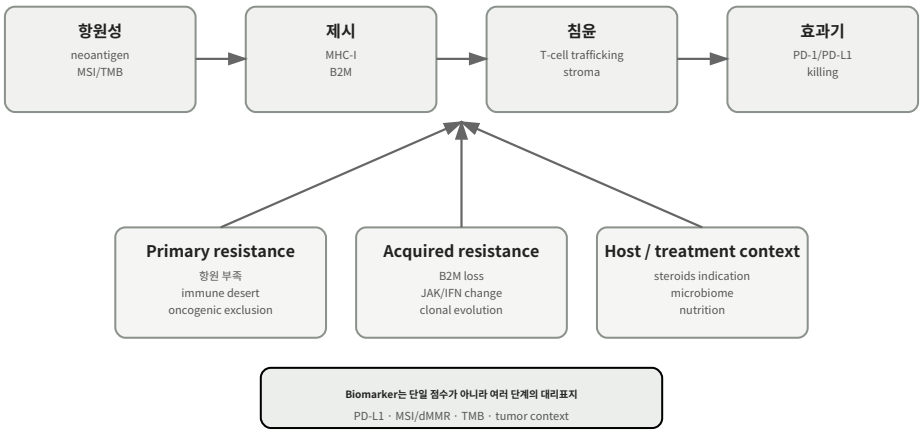


그림 32-2. 면역관문억제제 반응은 암-면역 순환 전체에 의존한다

그림 32-2. PD-1/PD-L1 blockade는 중요한 한 단계이지만 항원성, MHC antigen presentation, T-cell trafficking, tumor microenvironment가 함께 작동해야 임상반응이 나타날 수 있다. PD-L1·MSI·TMB는 이 복잡한 과정의 일부를 대리하는 biomarker다. 본서 재구성.[2,8,15]

11. CTLA-4 + PD-1 병용은 서로 다른 brake를 동시에 풀지만 독성도 증가시킨다

Nivolumab+ipilimumab은 melanoma, renal-cell carcinoma 등 여러 상황에서 사용된다. 두 checkpoint를 함께 막으면 priming과 effector phase를 동시에 넓힐 수 있어 response depth와 durability가 증가할 수 있다.[4]

그러나 efficacy gain의 대가는 irAE다. CheckMate 067의 초기 장기분석에서 grade 3-4 treatment-related adverse event는 combination **59%**, nivolumab **21%**, ipilimumab **28%**였다.[16]

따라서 combination은 '더 센 약이니 더 좋다'가 아니다. Rapid disease control이 필요한지, single-agent가 충분한 biomarker context인지, autoimmune history와 organ reserve가 어떤지 등을 함께 평가한다.

12. Pseudoprogression은 존재하지만 '진행처럼 보이면 무조건 기다린다'는 뜻은 아니다

면역치료에서는 종양 내 immune-cell infiltration, edema, 새로운 작은 병변의 일시적 출현 때문에 영상상 tumor burden이 증가한 뒤 줄어드는 **pseudoprogression**이 보고된다.[9]

이 현상 때문에 RECIST Working Group은 immunotherapy trial을 위한 **iRECIST**를 제안했다. 첫 progression을 iUPD(unconfirmed progressive disease)로 기록하고 임상적으로 안정한 환자에서 후속 영상을 통해 iCPD를 확인하는 방식이다.[9]

하지만 pseudoprogression은 흔한 기본현상이 아니다. 증상이 빠르게 악화되고 organ function이 떨어지는 진짜 progression을 "면역반응일 수 있다"며 치료전환 없이 기다리는 것은 위험하다. Imaging pattern, symptoms, performance status, laboratory change를 함께 본다.

13. irAE는 chemotherapy 독성과 다른 시간표와 장기분포를 가진다

ICI 독성은 활성화된 면역반응이 정상조직을 공격하거나 tissue-specific tolerance가 깨지면서 발생한다. 피부 rash와 pruritus, colitis, hepatitis, thyroiditis, hypophysitis, pneumonitis, nephritis, arthritis가 대표적이다.[10]

드물지만 myocarditis, myositis, Guillain-Barre-like neuropathy, encephalitis 같은 신경·심장 독성은 발생률이 낮아도 치명적일 수 있다. 일부 irAE는 치료 중단 뒤에도 늦게 나타날 수 있어 "주사가 끝났으니 면역독성도 끝났다"고 볼 수 없다.[10]

Endocrine irAE는 특히 다르다. Thyroid or pituitary gland destruction 뒤 호르몬 기능이 영구적으로 회복되지 않을 수 있어 장기 hormone replacement가 필요할 수 있다. 반면 많은 피부·장·간 독성은 적절한 면역억제 후 호전될 수 있다.

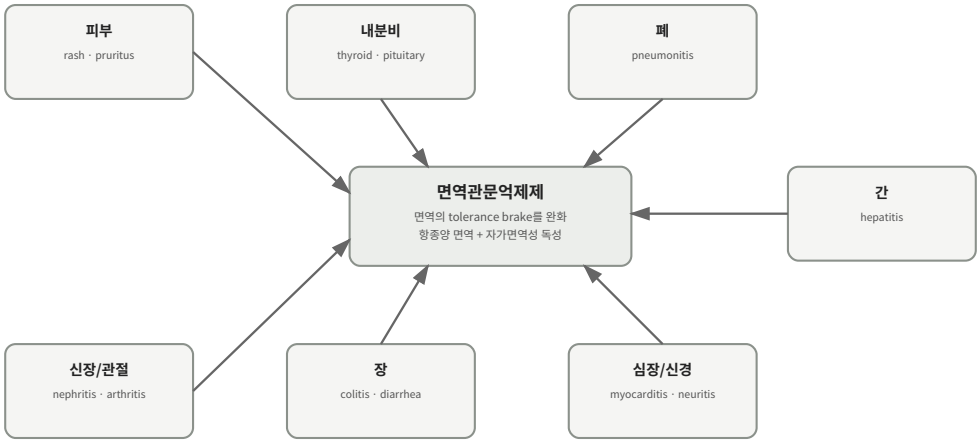


그림 32-3. 면역관문억제제의 irAE는 여러 장기에 발생할 수 있다

그림 32-3. Checkpoint blockade는 종양에만 선택적으로 면역을 켜는 장치가 아니다. 정상조직 tolerance도 영향을 받을 수 있어 피부, 장, 내분비, 폐, 간, 신장, 심장·신경계 등 여러 장기의 irAE를 감시해야 한다. 본서 재구성.[10]

14. irAE 관리는 '항암효과를 지키기 위해 무조건 참는 것'이 아니다

ASCO guideline은 organ과 grade에 따라 ICI hold, corticosteroid, specialist evaluation, additional immunosuppression을 단계적으로 권고한다.[10] Mild toxicity는 monitoring만으로 관리되는 경우도 있지만 grade 2 이상에서 치료보류와 steroid가 필요한 상황이 많다.

Grade 3-4 colitis, pneumonitis, hepatitis, neurologic/cardiac toxicity는 입원과 고용량 steroid 또는 infliximab·vedolizumab·mycophenolate 같은 additional immunosuppression이 필요할 수 있다. 독성 종류에 따라 사용하면 안 되는 면역억제제도 있어 organ-specific guideline을 따른다.[10]

환자가 steroid가 항암면역을 모두 없앨까 걱정해 치료를 미루면 오히려 위험하다. **Clinically significant irAE를 치료하는 것이 우선**이며, steroid dose·duration과 ICI rechallenge는 담당 oncology team이 독성장기와 암의 위험을 함께 판단한다.

> **우측 안전 | 바로 연락해야 할 증상**
> 새로 생긴 호흡곤란·흉통·지속되는 심한 설사·혈변·황달·심한 두통과 시야변화·근력저하·의식변화·고열은 단순한 '항암 부작용'으로 집에서 버티지 않는다. Pneumonitis, myocarditis, colitis, hepatitis, endocrine crisis, neurologic irAE 가능성을 평가해야 한다.[10]

15. 면역치료 전 기존 autoimmune disease와 장기이식은 특별한 위험-편익 판단이 필요하다

초기 pivotal trial은 active autoimmune disease, 높은 면역억제 치료가 필요한 환자, solid-organ transplant 환자를 자주 제외했다. 따라서 일반 trial population보다 evidence가 약한 영역이 남아 있다.

기존 autoimmune disease가 있다고 ICI가 절대 금기는 아니지만 flare와 de novo irAE 위험을 고려해야 한다. 장기이식 환자는 특히 immune activation이 graft rejection을 유발할 수 있어 종양 benefit과 graft loss risk를 함께 논의한다.

이런 경우 “면역력이 약하니 면역치료를 하면 된다” 또는 “자가면역이 있으니 절대 못 한다”는 단순화가 모두 부정확하다. 암종의 대안치료, autoimmune severity, 현재 면역억제제, 이식장기 종류를 포함한 다학제 판단이 필요하다.

---

16. 장내미생물은 ICI 반응과 연결되지만 아직 routine 처방 biomarker는 아니다

여러 관찰연구에서 gut microbiome composition과 anti-PD-1 response의 연관성이 보고됐다. 또 ICI 시작 전후 antibiotic exposure가 나쁜 결과와 연관된다는 meta-analysis가 반복됐다.[13]

2023 meta-analysis는 **123개 cohort, 41,663명**을 포함했고 antibiotic use가 shorter OS(HR **1.61**)와 PFS(HR **1.45**)에 연관됐다고 보고했다.[13] 그러나 대부분 observational data이므로 infection severity, frailty, hospitalization 같은 confounding을 완전히 제거하기 어렵다.

따라서 필요한 antibiotic을 면역치료 효과 때문에 거부해서는 안 된다. 반대로 바이러스성 감기처럼 항생제가 필요하지 않은 상황에서 불필요한 antibiotic을 줄이는 antimicrobial stewardship는 일반 원칙과도 맞는다.

---

17. 식이섬유와 ICI의 인간자료는 흥미롭지만 아직 ’고섬유 식이가 항암제’라는 근거는 아니다

Spencer 등은 ICI를 받은 melanoma 환자에서 dietary fiber와 microbiome을 분석했다.[11] 식이자료가 있는 **128명**에서 fiber intake가 높을수록 PFS가 좋았고, 매일 fiber 5 g 증가당 progression/death risk가 약 **30% 낮은 연관성**을 보였다.[11]

연구에서 충분한 fiber(>=20 g/day) + probiotic supplement 미사용군은 다른 군보다 PFS가 좋았고 adjusted HR은 **0.44**였다.[11] 그러나 이것은 식이배정을 한 randomized trial이 아니다. 건강상태, 식습관, 약물, 사회경제적 요인 등 residual confounding 가능성이 있다.

또 commercial probiotic supplement를 임의로 복용하면 면역치료가 좋아진다는 근거는 없다. 해당 연구에서도 probiotic 사용은 benefit을 보이지 않았고 동물모델에서는 일부 probiotic이 response를 떨어뜨렸다.[11]

18. FMT는 microbiome이 '원인'일 가능성을 시험하기 시작했지만 아직 표준 면역치료는 아니다

Anti-PD-1-refractory melanoma에서 responder-derived fecal microbiota transplantation(FMT)과 anti-PD-1 재투여를 결합한 초기 임상시험이 수행됐다.[12,17]

Davar 등 연구에서는 **15명 중 6명**이 clinical benefit을 보였고 microbiome과 CD8 T-cell activation 변화가 함께 관찰됐다.[12] 별도의 Baruch 연구에서는 **10명 중 3명**에서 objective response가 관찰됐다.[17]

이 결과는 microbiome manipulation이 실제 antitumor immunity에 영향을 줄 가능성을 지지하지만, 매우 작은 early-phase study다. Donor selection, manufacturing, pathogen safety, antibiotics preconditioning, cancer type을 표준화해야 하므로 일반적인 '건강인 대변이식'이나 상업적 microbiome product로 확대해 해석할 수 없다.

19. 식물성케톤식과 면역관문억제제의 직접 병용효과는 아직 확립되지 않았다

식물성 식사는 식이섬유와 다양한 발효기질을 제공할 수 있고, ketogenic metabolism은 glucose·insulin·ketone body와 T-cell metabolism을 바꿀 수 있다. 전임상에서는 ketogenic diet 또는 beta-hydroxybutyrate가 특정 모델에서 anti-PD-1 efficacy를 바꾸는 결과가 보고돼 왔다.[18]

하지만 사람에게서 **plant-based ketogenic diet + ICI**가 표준식이보다 ORR, PFS, OS를 개선한다고 입증한 대규모 randomized trial은 현재 없다. 따라서 "케톤이 면역세포를 활성화하므로 ICI가 더 잘 듣는다"는 식의 결론은 근거를 앞선다.

본서의 실용적 원칙은 두 가지다. 첫째, 치료 중 충분한 protein·energy와 체중·근육량을 보존한다. 둘째, 가능한 범위에서 식이섬유가 풍부한 whole plant foods를 활용하되, diarrhea·colitis가 생긴 시기에는 fiber tolerance가 달라질 수 있으므로 식사전략을 irAE management와 조정한다.

20. 면역치료 중 체중감소·근감소증·대사질환도 함께 관리해야 한다

ICI는 cytotoxic chemotherapy보다 nausea와 marrow suppression이 적을 수 있지만, cancer 자체의 cachexia와 fatigue는 그대로 존재한다. Endocrine irAE로 hypothyroidism, adrenal insufficiency, diabetes가 생기면 에너지대사와 체중이 크게 달라질 수 있다.[10]

또 steroid로 irAE를 치료하면 hyperglycemia, muscle catabolism, infection risk가 증가할 수 있다. 따라서 식이의 목표는 추상적인 "면역력 강화"보다 **영양상태, glucose control, protein adequacy, hydration, treatment adherence**를 실제로 유지하는 데 둔다.

고강도 제한식이로 체중이 빠르게 줄거나 oral intake가 떨어지면 면역치료를 잘 받는 데 도움이 되기보다 반대가 될 수 있다. 특히 severe colitis·mucositis·endocrine crisis가 있을 때는 케톤수치보다 급성 독성치료와 영양회복이 우선이다.

21. ICI 효과를 평가할 때는 response rate만이 아니라 duration과 survival tail을 본다

ICI의 특징 중 하나는 모든 환자의 tumor를 작게 만드는 것이 아니라 **반응한 일부 환자에서 매우 긴 duration of response**를 만들 수 있다는 점이다.[4-7]

그래서 ORR이 30%라고 해서 단순히 "70% 실패"라고만 보는 것도 불완전하다. 반응하지 않은 환자의 조기 progression 위험과 반응한 환자의 장기 plateau를 함께 봐야 한다. 반대로 장기생존 tail이 존재한다고 모든 환자가 cured된다고 표현해서도 안 된다.

PFS curve, OS curve, landmark survival, treatment-free interval, long-term toxicity가 함께 필요하다. 면역치료의 가치평가는 바로 이 **heterogeneous outcome distribution**을 읽는 작업이다.

22. 환자가 면역관문억제제를 시작할 때 확인해야 할 질문

첫째, 내 암에서 ICI가 표준인 근거는 무엇이며 monotherapy인가 combination인가? 둘째, PD-L1, MSI/dMMR, TMB, driver mutation 가운데 치료선택에 실제로 필요한 검사는 무엇인가? 셋째, 예상 ORR·PFS·OS benefit과 grade 3-4 toxicity는 어느 정도인가?

넷째, 기존 autoimmune disease·transplant·간질성폐질환 같은 특별 위험이 있는가? 다섯째, 새로운 설사·호흡곤란·흉통·심한 피로·두통이 생겼을 때 어느 번호로 즉시 연락해야 하는가? 여섯째, irAE 뒤 rechallenge 가능성은 어떤 기준으로 판단하는가?

일곱째, 식이·probiotic·antibiotic에 대한 조언이 근거 기반인지 확인해야 한다. **필요한 항생제를 피하거나 검증되지 않은 probiotic/FMT를 자가실험하는 것은 면역치료 최적화가 아니다.**

23. 결론 - 면역관문억제제의 혁신은 '모든 암을 면역으로 치료한다'가 아니라 일부 환자의 자연사를 바꾼 데 있다

Ipilimumab은 metastatic melanoma에서 처음으로 checkpoint blockade의 OS benefit을 입증했고, anti-PD-1 therapy는 melanoma와 lung cancer 등에서 이를 크게 확장했다.[3-6] CheckMate 067의 10년 결과는 일부 환자가 장기간 disease control을 유지할 수 있음을 보여준다.[4]

MSI-H/dMMR와 PD-L1은 치료선택을 실제로 바꾼 biomarker지만 완전한 예측도구는 아니다.[5,7] TMB 역시 biological rationale과 clinical signal이 있으나 암종·assay·threshold에 따라 해석해야 한다.[8]

면역관문억제제는 정상 면역 tolerance를 건드리기 때문에 irAE라는 독특한 위험을 가진다. 따라서 치료성공은 종양반응뿐 아니라 독성을 조기에 인지하고 안전하게 관리하는 능력에 달려 있다.[10]

식이와 microbiome은 유망한 연구영역이다. 특히 높은 dietary fiber와 ICI outcome의 연관성, FMT early-phase trial은 추가 연구 가치가 크다.[11,12] 그러나 **식물성케톤식이 checkpoint blockade를 대체하거나 임상효과를 증폭한다고 확정할 근거는 없다.** 향후 randomized diet-microbiome-immunotherapy trial에서 실제 PFS·OS와 독성을 검증해야 한다.

제32장 핵심요약

1. CTLA-4와 PD-1/PD-L1은 정상적인 immune tolerance를 유지하는 brake이며, ICI는 이 inhibitory signal을 차단한다.
2. Ipilimumab은 melanoma에서 OS benefit을 처음 입증했고, anti-PD-1 therapy는 여러 암종에서 장기생존을 크게 개선했다.
3. CheckMate 067 10년 추적은 일부 advanced melanoma 환자의 매우 긴 생존 plateau를 보여준다.
4. PD-L1은 유용하지만 불완전하며, MSI-H/dMMR는 강한 tissue-agnostic predictive biomarker다.
5. TMB-high는 일부 상황에서 쓰이지만 단일 cutoff가 면역반응을 완벽히 예측하지 않는다.
6. Combination checkpoint blockade는 efficacy를 높일 수 있지만 grade 3-4 irAE도 증가한다.

7. Pseudoprogression은 가능하지만 진짜 progression을 무조건 기다리게 하는 근거는 아니다.
8. irAE는 피부·장·폐·간·내분비·심장·신경계에 생길 수 있고 조기 steroid/전문치료가 중요하다.
9. Dietary fiber·microbiome·FMT 자료는 흥미롭지만 대부분 observational 또는 early-phase이며 표준 ICI를 대체하지 않는다.
10. 식물성케톤식과 ICI의 직접적인 PFS·OS benefit은 아직 무작위 임상시험으로 입증되지 않았다.

참고문헌

1. National Cancer Institute. (2025). Immune Checkpoint Inhibitors. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/checkpoint-inhibitors
2. Pardoll DM. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nature Reviews Cancer, 12, 252-264. https://doi.org/10.1038/nrc3239
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. (2010). Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. New England Journal of Medicine, 363, 711-723. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466
4. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, et al. (2025). Final, 10-year outcomes with nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. New England Journal of Medicine, 392, 11-22. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407417
5. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. (2021). Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score >=50%. Journal of Clinical Oncology, 39, 2339-2349. https://doi.org/10.1200/JCO.21.00174
6. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, et al. (2023). Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from KEYNOTE-189. Journal of Clinical Oncology, 41, 1992-1998. https://doi.org/10.1200/JCO.22.01989
7. Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. (2025). Pembrolizumab versus chemotherapy in MSI-H/dMMR metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from KEYNOTE-177. Annals of Oncology, 36(3), 277-284. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.11.012

8. U.S. Food and Drug Administration. (2020). FDA approves pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors. https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adults-and-children-tmb-h-solid-tumors
9. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. (2017). iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncology, 18, e143-e152. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30074-8
10. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. (2021). Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. Journal of Clinical Oncology, 39, 4073-4126. https://doi.org/10.1200/JCO.21.01440
11. Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, et al. (2021). Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. Science, 374, 1632-1640. https://doi.org/10.1126/science.aaz7015
12. Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, et al. (2021). Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. Science, 371, 595-602. https://doi.org/10.1126/science.abf3363
13. Crespin A, Le Bescop C, de Gunzburg J, et al. (2023). A systematic review and meta-analysis evaluating the impact of antibiotic use on clinical outcomes of cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. Frontiers in Oncology, 13, 1075593. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1075593
14. Sharma P, Allison JP. (2015). The future of immune checkpoint therapy. Science, 348, 56-61. https://doi.org/10.1126/science.aaa8172
15. Schoenfeld AJ, Hellmann MD. (2020). Acquired resistance to immune checkpoint inhibitors. Cancer Cell, 37, 443-455. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.03.017
16. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. (2017). Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. New England Journal of Medicine, 377, 1345-1356. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684
17. Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. (2021). Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. Science, 371, 602-609. https://doi.org/10.1126/science.abb5920
18. Zitvogel L, Daillere R, Roberti MP, Routy B, Kroemer G. (2017). Anticancer effects of the microbiome and its products. Nature Reviews Microbiology, 15, 465-478. https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.44

제33장 CAR-T 치료

- 환자의 T세포를 유전공학적으로 다시 설계하는 살아 있는 치료제: CD19·BCMA, 장기관해, CRS·ICANS와 다음 세대의 과제

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH033
> **편집 기준:** B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
> **근거 범위:** CAR 구조와 T-cell engineering, autologous manufacturing·lymphodepletion·bridging therapy, CD19·BCMA 표적, B-ALL·large B-cell lymphoma·multiple myeloma의 장기추적 및 무작위 임상시험, antigen escape·T-cell exhaustion·solid-tumor barriers, CRS·ICANS·hematotoxicity·infection·hypogammaglobulinemia·secondary malignancy, FDA의 2024-2026 안전성 조치, 영양·cachexia 자료를 검토했다.
> **근거평가 원칙:** 높은 complete response와 MRD negativity를 곧바로 cure와 동일시하지 않는다. 단일군 등록시험과 무작위 2·3상 시험을 분리하고, CAR-T 자체의 효과와 lymphodepletion·bridging·후속이식의 영향을 구분한다. 식이중재가 CAR-T expansion이나 생존을 높인다는 주장은 사람 임상근거가 있을 때만 다룬다.

제32장에서 면역관문억제제는 환자 몸 안에 이미 존재하는 T세포의 brake를 완화한다고 설명했다. **CAR-T(chimeric antigen receptor T-cell) therapy**는 한 단계 더 적극적이다. 환자의 T세포를 몸 밖으로 꺼내 암세포 표면항원을 인식하도록 유전적으로 재설계하고, 증식시킨 뒤 다시 주입한다.[1,2]

이 때문에 CAR-T는 전통적인 의미의 약물과 다르다. 한 번 제조된 세포가 체내에서 증식하고, 종양을 죽이고, 일부는 memory-like population으로 남아 수개월 또는 수년 동안 기능할 수 있다. 동시에 세포가 너무 빠르게 활성화되면 cytokine release syndrome(CRS), immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome(ICANS) 같은 독특한 독성이 생긴다.[1,3]

혈액암에서 CAR-T는 이미 치료의 자연사를 바꾸었다. 5년 이상 지속되는 관해가 소아 B-ALL, large B-cell lymphoma, multiple myeloma의 일부 환자에서 확인됐고, large B-cell lymphoma와 myeloma에서는 표준치료와 직접 비교한 무작위시험에서 PFS 또는 OS 개선도 입증됐다.[4-10]

그러나 **CAR-T는 모든 암을 치료하는 범용 면역세포가 아니다.** 표적항원이 사라지거나, T세포가 exhaustion에 빠지거나, 종양이 너무 빠르게 진행하거나, solid tumor의 혈관·기질·면역억제 환경이 세포 진입을 막으면 실패할 수 있다.[2,17]

> **우측 핵심 | CAR-T는 living drug다**
> 약의 농도가 주입 뒤 계속 감소하는 전통적 pharmacology와 달리 CAR-T는 환자 안에서 expansion하고 contraction하며 일부는 persistence한다. 따라서 efficacy와 toxicity는 투여량만이 아니라 tumor burden, T-cell fitness, CAR design, lymphodepletion, cytokine environment에 의해 결정된다.[1,2]

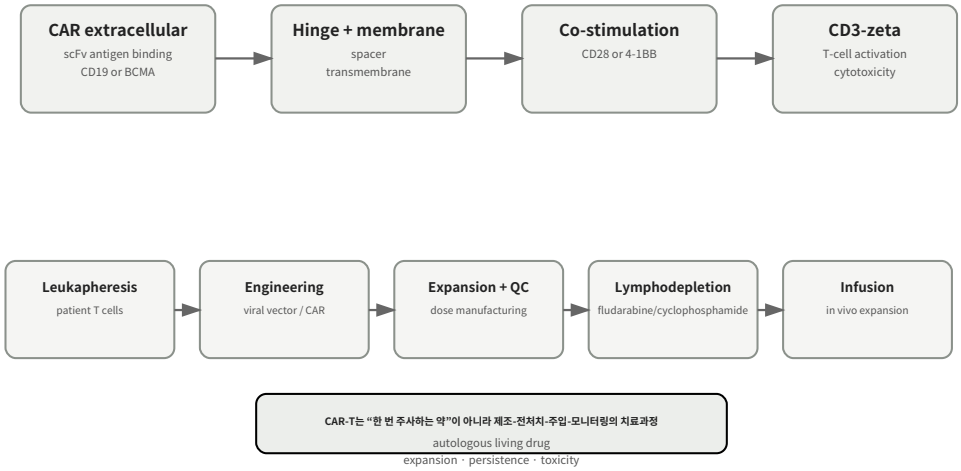


그림 33-1. CAR 구조와 autologous CAR-T 치료의 제조·투여 흐름

그림 33-1. CAR는 표면항원을 인식하는 extracellular domain, hinge/transmembrane, co-stimulatory domain, CD3-zeta activation domain을 연결한다. 실제 치료는 leukapheresis에서 시작해 유전자도입·증식·품질검사, lymphodepleting chemotherapy, 세포 주입과 독성 모니터링까지 이어지는 과정이다. 본서 재구성.[1,2]

1. CAR는 항체의 표적 인식과 T세포의 살상기능을 한 수용체에 결합한다

전통적인 TCR은 peptide가 MHC에 제시돼야 표적을 인식한다. 반면 CAR의 extracellular binding domain은 대개 항체의 single-chain variable fragment(scFv)를 이용해 세포표면 항원을 직접 인식한다.[2]

그 뒤 hinge와 transmembrane domain이 수용체를 세포막에 고정하고, intracellular domain이 신호를 전달한다. 현재 승인 제품의 핵심은 **CD3-zeta activation domain + CD28 또는 4-1BB co-stimulation**을 가진 이른바 second-generation CAR 구조다.[2]

이 설계는 MHC-independent recognition이라는 장점이 있다. 종양이 antigen presentation machinery를 일부 잃어도 surface target이 남아 있다면 CAR가 직접 인식할 수 있다. 그러나 표적이 정상세포에도 존재하면 **on-target, off-tumor toxicity**가 생길 수 있다.

---

2. CD19와 BCMA가 성공한 이유는 '암에만 존재해서'가 아니라 임상적으로 감당 가능한 표적이기 때문이다

CD19는 B-cell lineage의 넓은 단계에 발현되고 B-ALL과 여러 B-cell lymphoma에서 유지되는 경우가 많다. 정상 B세포도 CD19를 발현하므로 anti-CD19 CAR-T 뒤 B-cell aplasia와 hypogammaglobulinemia가 생길 수 있다.[1]

하지만 B세포 소실은 면역글로불린 보충과 감염예방으로 어느 정도 관리할 수 있다. 즉 CD19는 완벽하게 tumor-specific하지 않지만 **정상조직 손상의 임상적 관리가 가능한 lineage target**이라는 점이 중요했다.

BCMA(B-cell maturation antigen)는 plasma cell differentiation과 연관되어 있고 multiple myeloma의 대표 표적이 되었다. BCMA CAR-T 역시 정상 plasma cell과 humoral immunity를 건드릴 수 있지만, refractory myeloma에서 얻은 깊은 반응이 치료가치를 만들었다.[9,10]

---

3. 환자 T세포를 채취하는 순간부터 치료가 시작된다

Autologous CAR-T는 leukapheresis로 환자의 T세포를 채취한다. 이후 T세포를 활성화하고 viral vector 등을 이용해 CAR gene을 도입한 뒤 세포를 증식·품질검사한다.[1,2]

이 기간 동안 암은 기다려주지 않는다. Aggressive lymphoma나 leukemia에서는 제조가 끝나기 전에 질환이 진행할 수 있어 **bridging therapy**가 필요할 수 있다. Bridging은 단순한 보조과정이 아니라 tumor burden과 환자상태를 CAR-T infusion까지 연결하는 치료다.

제조 실패, 세포수 부족, 감염, 장기기능 악화, 급격한 progression 때문에 leukapheresis를 했어도 실제 infusion까지 도달하지 못하는 환자가 생길 수 있다. 그래서 trial의 enrolled population, infused population, intention-to-treat population을 구분해야 한다.

---

4. Lymphodepletion은 면역을 없애기 위한 것이 아니라 CAR-T가 확장할 공간을 만든다

CAR-T 주입 전에는 대개 fludarabine과 cyclophosphamide 기반 lymphodepleting chemotherapy를 사용한다. 이 과정은 endogenous lymphocyte를 줄이고 homeostatic cytokine 환경을 바꾸어 주입된 CAR-T가 증식하기 좋은 niche를 만든다.[1,2]

따라서 CAR-T의 효과는 세포만의 효과로 완전히 분리하기 어렵다. Lymphodepletion 강도, 이전 치료, steroid exposure, 감염과 염증상태가 expansion과 toxicity에 영향을 줄 수 있다.

또 lymphodepletion 자체가 neutropenia와 infection risk를 높인다. 이후 CAR-T 관련 hematotoxicity가 겹치면 회복이 길어질 수 있으므로, “한 번 세포를 주입하면 끝나는 치료”라는 설명은 실제 환자 경험과 거리가 멀다.

---

5. 2026년 미국 승인 CAR-T의 핵심 표적은 여전히 CD19와 BCMA다

미국 FDA의 2026년 승인 cellular/gene therapy 목록에는 **Abecma, Aucatzyl, Breyanzi, Carvykti, Kymriah, Tecartus, Yescarta**가 CAR-T 계열로 포함되어 있다.[11] 이들 승인 CAR-T의 표적은 CD19 또는 BCMA이며, 적응증은 B-ALL, 여러 B-cell lymphoma, CLL/SLL, multiple myeloma에 집중돼 있다.[11-13]

고형암에 대해서는 2026년 현재 미국 FDA가 승인한 전통적 CAR-T 제품이 없다. 2024년 synovial sarcoma에 승인된 afamitresgene autoleucel은 engineered TCR therapy이며 CAR-T와 다른 플랫폼이다.

표 33-1. 2026년 미국 승인 CAR-T의 대표적 위치

표적	대표 제품	대표 암종/상황	핵심 해석
CD19	tisagenlecleucel, axi-cel, liso-cel, brexu-cel, obe-cel	B-ALL, LBCL, FL, MCL, CLL/SLL 등	B-cell lineage antigen; B-cell aplasia 관리 필요
BCMA	ide-cel, cilta-cel	relapsed/refractory multiple myeloma	deep response 가능; cytopenia·infection·late toxicity 관리
Solid tumor CAR-T	-	임상시험 단계	trafficking, antigen heterogeneity, TME가 큰 장벽

> **우측 주의 | 승인목록은 계속 바뀐다**
> 같은 CAR-T라도 암종·치료선·이전치료 조건이 제품별로 다르다. 제품명이 같다고 모든 CD19-positive 또는 BCMA-positive 암에 사용할 수 있는 것은 아니다. 실제 치료는 최신 허가사항과 전문센터의 disease-specific guideline을 따라야 한다.[11]

6. 소아·청년 B-ALL의 ELIANA 5년 결과는 장기관해가 실제로 가능함을 보여준다

Tisagenlecleucel은 CAR-T 역사의 상징적 치료다. 2026년 발표된 ELIANA 5년 분석은 relapsed/refractory B-ALL 소아·청년 **79명**을 장기 추적했다.[4]

전체 responder 70명에서 5-year relapse-free survival은 후속치료 censoring 방식에 따라 **47.3-51.0%**였고, median OS는 도달하지 않았다. 5-year OS estimate는 분석방식에 따라 **55.0-62.4%**였다.[4]

이 결과는 매우 강력하지만 "79명 중 절반이 CAR-T만으로 완치됐다"는 식으로 단순화하면 안 된다. 일부 환자는 이후 stem-cell transplantation 또는 다른 치료를 받았고 censoring 방식이 결과해석에 영향을 준다.[4]

7. ZUMA-1의 5년 생존은 refractory large B-cell lymphoma에서 cure 가능성을 뒷받침한다

ZUMA-1에서 axi-cel을 받은 refractory large B-cell lymphoma **101명**의 overall response rate는 **83%**, complete response는 **58%**였다.[5]

Median follow-up 63.1개월에서 median OS는 **25.8개월**, estimated 5-year OS는 **42.6%**였다. 약 31%는 data cutoff 시점에도 response가 지속됐다.[5]

특히 late relapse가 상대적으로 드물어 일정 기간 disease-free로 지낸 환자 중 일부는 장기치유에 가까운 경과를 보인다. 그러나 real-world 5년 자료에서는 감염과 secondary malignancy에 의한 non-relapse mortality가 중요한 survivorship 문제로 남았다.[19]

8. ZUMA-7은 CAR-T가 '마지막 치료'에서 second-line 표준으로 이동할 수 있음을 입증했다

ZUMA-7은 first-line chemoimmunotherapy에 refractory이거나 12개월 이내 재발한 large B-cell lymphoma **359명**을 axi-cel과 salvage chemoimmunotherapy-고용량치료-ASCT 전략에 무작위 배정했다.[6]

초기 primary analysis에서 median event-free survival은 **8.3개월 vs 2.0개월**, HR **0.40**이었다. Response는 **83% vs 50%**, complete response는 **65% vs 32%**였다.[6]

장기 OS 분석에서 estimated 4-year OS는 **54.6% vs 46.0%**, death HR **0.73(95% CI 0.54-0.98)**이었다.[6] 이 결과는 CAR-T가 salvage failure 뒤의 구조요법만이 아니라 특정 high-risk LBCL의 **조기 치료전략**이 될 수 있음을 보여준다.

표 33-2. CAR-T의 대표 임상 근거

Trial	대상/표적	주요 결과	해석상의 핵심
ELIANA 5y[4]	pediatric/young adult r/r B-ALL, CD19	5y OS 약 55-62%; responder RFS 약 47-51%	단일군 장기추적, 후속 SCT 영향
ZUMA-1 5y[5]	refractory LBCL, CD19	ORR 83%, CR 58%, 5y OS 42.6%	일부 장기치유 가능성
ZUMA-7[6]	early r/r LBCL second-line	EFS HR 0.40; 4y OS 54.6 vs 46.0%, death HR 0.73	randomized OS benefit
TRANSFORM[7]	early r/r LBCL second-line	median EFS NR vs 2.4 mo; CR 74 vs 43%	liso-cel도 second-line efficacy 확인
FELIX[8]	adult r/r B-ALL, CD19	overall remission 77%; grade >=3 CRS 2.4%	intermediate-affinity CAR 설계
CARTITUDE-4[10]	lenalidomide-refractory MM, BCMA	PFS HR 0.29; OS HR 0.55	randomized OS benefit, earlier-line myeloma

9. TRANSFORM은 second-line LBCL에서 liso-cel의 강한 event-free survival 개선을 확인했다

TRANSFORM은 autologous transplant candidate인 primary refractory 또는 early-relapsed large B-cell lymphoma **184명**을 liso-cel과 standard salvage-ASCT 전략에 무작위 배정했다.[7]

Median follow-up 17.5개월의 primary analysis에서 median EFS는 liso-cel에서 도달하지 않았고 standard care에서는 **2.4개월**이었다. Complete response는 **74% vs 43%**, PFS HR은 약 **0.40**이었다.[7]

ZUMA-7과 함께 보면 CAR-T는 서로 다른 제품으로도 second-line LBCL에서 기존 salvage-ASCT sequence를 바꿀 수 있음을 보여준다. 다만 trial eligibility와 실제 환자의 frailty, organ function, manufacturing logistics는 다를 수 있다.

---

10. 성인 B-ALL에서도 CAR-T 설계와 독성 최적화가 빠르게 발전하고 있다

Brexucabtagene autoleucel의 ZUMA-3 3년 분석에서 relapsed/refractory adult B-ALL **78명**의 median OS는 **25.6개월**, responder에서는 **38.9개월**이었다.[14]

Obecabtagene autoleucel(obe-cel)은 lower/intermediate affinity CD19 CAR 설계를 사용한다. FELIX에서 main cohort 94명의 overall remission은 **77%**였고, 전체 infused 127명에서 median EFS는 **11.9개월**, median OS는 **15.6개월**이었다.[8]

Grade 3 이상 CRS는 **2.4%**, grade 3 이상 ICANS는 **7.1%**였다.[8] 단일군 연구이므로 다른 제품과 독성을 직접 head-to-head 비교할 수는 없지만, receptor affinity와 dosing strategy를 조정해 efficacy와 toxicity balance를 개선하려는 방향을 보여준다.

---

11. Multiple myeloma의 BCMA CAR-T는 매우 깊은 반응과 5년 무진행 생존을 만들 수 있다

CARTITUDE-1은 heavily pretreated relapsed/refractory multiple myeloma에서 cilta-cel을 평가했다. 2025년 5년 이상 추적에서 treated **97명**의 median OS는 **60.7개월**이었다.[9]

특히 **32/97명**, 약 3분의 1이 단 한 번의 cilta-cel infusion 뒤 maintenance therapy 없이 5년 이상 생존하면서 progression-free 상태를 유지했다.[9] 일부 환자에서는 MRD negativity와 imaging negativity가 5년 이상 확인됐다.

이 결과는 myeloma가 전통적으로 반복재발을 특징으로 하는 질환이라는 점에서 중요하다. 그러나 single-arm selected population의 결과이므로 모든 relapsed myeloma 환자에게 동일한 5년 outcome을 적용할 수는 없다.

---

12. CARTITUDE-4는 cilta-cel이 더 이른 myeloma 치료선에서 OS까지 개선할 수 있음을 보여줬다

2026년 CARTITUDE-4 updated randomized analysis는 lenalidomide-refractory multiple myeloma 환자에서 cilta-cel **208명**과 standard care **211명**을 비교했다.[10]

Median follow-up **33.6개월**에서 median PFS는 cilta-cel에서 도달하지 않았고 standard care는 **11.8개월**, PFS HR은 **0.29(95% CI 0.22-0.39)**였다. OS HR은 **0.55(95% CI 0.39-0.79, p=0.0009)**였다.[10]

CAR-T가 terminal-line salvage에서 **첫 재발 이후의 전략**으로 이동하는 대표 사례다. 동시에 cytopenia, infection, delayed neurotoxicity와 product-specific late toxicity를 더 긴 생존 기간 동안 관리해야 한다는 새로운 과제가 생긴다.

---

13. KarMMa-3는 PFS benefit과 초기 사망위험을 함께 읽어야 하는 사례다

KarMMa-3에서 ide-cel은 triple-class-exposed relapsed/refractory myeloma **386명**을 대상으로 standard regimens와 비교됐다.[15] Median PFS는 **13.3개월 vs 4.4개월**, progression/death HR은 **0.49**였고 response는 **71% vs 42%**였다.[15]

그러나 FDA의 2024 earlier-line approval 검토에서는 ide-cel arm에서 randomization 후 초기 약 15개월 동안 overall survival detriment 신호가 문제로 논의됐다.[16] 이는 제조기간, disease progression, bridging, crossover와 감염·치료관련 사망을 함께 고려해야 하는 복잡한 benefit-risk 사례다.

따라서 "PFS가 좋아졌으니 모든 시점에서 사망위험도 낮다"는 식으로 읽으면 안 된다. CAR-T의 임상적 위치는 **disease kinetics와 제조 대기시간까지 포함한 strategy-level outcome**으로 평가해야 한다.

---

14. CAR-T가 오래 살아남는 것이 중요하지만 persistence 자체가 목적은 아니다

주입된 CAR-T는 초기 expansion 후 contraction을 거치고 일부가 장기 persistence할 수 있다. CD19 CAR-T에서는 B-cell aplasia가 functional persistence의 간접표지가 되기도 한다.[4]

그러나 장기반응을 위해 항상 지속적인 B-cell aplasia가 필요한 것은 아니다. ZUMA-1 5년 추적에서는 장기반응자에서 수년 뒤 B-cell recovery가 관찰됐고, persistence와 cure의 관계는 제품·질환마다 다를 수 있다.[5]

따라서 peripheral CAR transgene level이나 B-cell aplasia는 유용한 biological marker지만 독립적인 surrogate of cure로 사용해서는 안 된다.

15. 가장 이해하기 쉬운 내성은 antigen escape다

CAR는 특정 surface target을 인식한다. 치료압력 아래 CD19-negative clone이 선택되거나 splice/lineage change로 target이 사라지면 CAR-T가 종양을 보지 못할 수 있다.[2]

BCMA도 downregulation, shedding, antigen-low state가 relapse mechanism이 될 수 있다. 한 가지 표적만 겨냥하는 single-antigen strategy의 구조적 약점이다.

Dual-target CAR, tandem CAR, sequential targeting, bispecific immune approaches는 이 문제를 줄이려는 전략이다. 그러나 표적을 늘리면 정상조직 toxicity와 제조복잡성도 함께 증가할 수 있다.

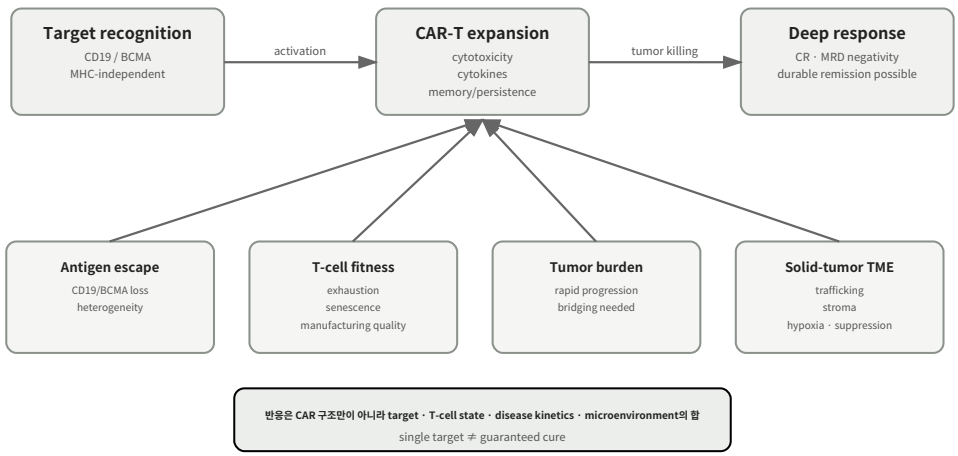


그림 33-2. CAR-T efficacy를 결정하는 네 가지 층: target, T-cell fitness, disease kinetics, microenvironment

그림 33-2. CAR-T가 효과를 내려면 target expression, 충분한 T-cell expansion/persistence, infusion까지 질환을 통제할 수 있는 시간, 종양미세환경에서의 기능이 함께 필요하다. 실패원인은 하나의 pathway로 설명되지 않는다. 본서 재구성.[2,17]

16. T-cell fitness는 leukapheresis 전부터 결정되고 manufacturing 과정에서 더 달라진다

환자는 CAR-T 전에 여러 차례 chemotherapy, antibody, targeted therapy, transplant를 받았을 수 있다. 이 치료들은 lymphocyte number와 phenotype, mitochondrial fitness, exhaustion state에 영향을 준다.[2]

같은 CAR construct라도 시작 T세포의 품질과 manufacturing process가 다르면 expansion potential이 달라질 수 있다. 그래서 earlier-line CAR-T는 단순히 "빨리 쓰는 것"이 아니라 **더 건강한 T-cell substrate를 사용할 가능성**이라는 생물학적 장점도 가진다.

Allogeneic off-the-shelf CAR-T, gene-edited universal T cell, NK-cell platform은 제조시간과 patient-specific cell fitness 문제를 줄이려는 전략이지만 graft-versus-host risk, rejection, persistence 등 해결해야 할 문제가 남아 있다.

---

17. Solid tumor에서는 표적을 찾는 것보다 표적까지 도달하고 버티는 것이 더 어렵다

2025-2026년 review들은 solid tumor CAR-T의 핵심장벽으로 **antigen heterogeneity, tumor-specific target 부족, abnormal vasculature, dense extracellular matrix, immunosuppressive myeloid/Treg population, hypoxia와 metabolic competition**을 반복해서 지적한다.[17,18]

혈액암에서는 CAR-T가 혈액과 골수에서 표적세포에 직접 접근하기 쉽다. 반면 solid tumor에서는 혈관 밖으로 나가고, 기질을 통과하고, 산성·저산소·저영양 환경에서도 기능을 유지해야 한다.

Armored CAR, cytokine-secreting CAR, checkpoint-resistant CAR, logic-gated CAR, locoregional infusion, multi-antigen targeting 등이 연구되고 있지만 **임상시험에서의 가능성**과 **승인된 표준치료**는 구분해야 한다.[17,18]

---

18. CRS는 CAR-T expansion이 전신염증으로 번질 때 생긴다

CRS는 CAR-T와 immune effector cell therapy의 대표 급성독성이다. 발열에서 시작해 hypotension, hypoxia, organ dysfunction으로 진행할 수 있다.[3]

ASTCT grading은 fever, hypotension, hypoxia를 중심으로 CRS 중증도를 표준화했다.[3] 치료는 severity와 product protocol에 따라 supportive care, **tocilizumab**, corticosteroid 등을 사용한다.[1,3]

CRS가 생겼다고 치료가 잘 듣는다는 뜻도 아니고, CRS가 없다고 CAR-T가 실패한 것도 아니다. Toxicity는 antitumor efficacy의 필수조건이 아니다.

19. ICANS는 단순한 '혼돈'이 아니라 신속한 신경학적 평가가 필요한 syndrome이다

ICANS는 confusion, attention impairment, aphasia, handwriting change, tremor, somnolence, seizure 등으로 나타날 수 있으며 드물게 cerebral edema 같은 중증경과가 가능하다.[3]

CRS와 시간적으로 겹치거나 뒤에 나타날 수 있다. ASTCT는 ICE score와 consciousness, seizure, motor finding, intracranial pressure/cerebral edema를 이용해 grading한다.[3]

Tocilizumab은 IL-6 receptor를 차단하지만 isolated ICANS의 핵심치료는 아니다. 중증도에 따라 steroid, seizure management, ICU-level monitoring이 필요하다. 제품마다 neurotoxicity incidence와 timing이 다르므로 해당 protocol을 따라야 한다.

표 33-3. CAR-T의 대표 독성과 대응 원칙

독성	대략적 시간축	핵심 신호	관리 원칙
CRS	주입 후 수일-2주	fever, hypotension, hypoxia	ASTCT grading, tocilizumab ± steroid, organ support
ICANS	수일-수주	aphasia, confusion, seizure, encephalopathy	ICE/neurologic grading, steroid 중심, seizure/ICU 관리
Cytopenia/ICAHT	수주-수개월	neutropenia, thrombocytopenia, anemia	infection prophylaxis, transfusion/G-CSF 등 individualized care
B-cell aplasia/ hypogammaglobulinemia	수개월-수년	recurrent infection, low IgG	immunoglobulin replacement를 포함한 감염 관리
Secondary malignancy	장기	new cytopenia/mass/ lymphadenopathy 등	lifelong surveillance; CAR transgene testing 고려
IEC-enterocolitis (cilta-cel)	수주-수개월	severe/prolonged diarrhea, pain, weight loss	urgent specialist evaluation; perforation/ sepsis 위험

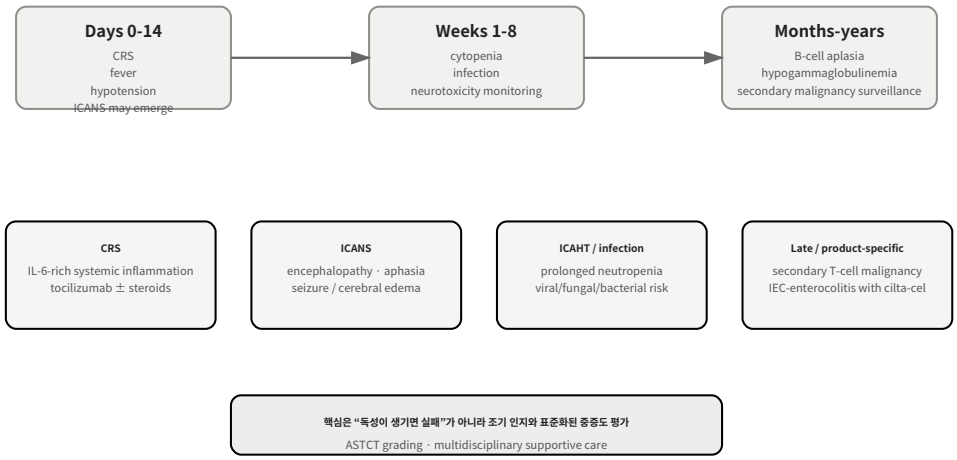


그림 33-3. CAR-T toxicity는 급성 CRS·ICANS에서 장기 감염·secondary malignancy까지 이어진다

그림 33-3. 급성 cytokine/neurotoxicity만이 CAR-T 안전성의 전부가 아니다. prolonged cytopenia, infection, hypogammaglobulinemia와 secondary malignancy 같은 survivorship 문제가 장기추적에서 중요하다. Cilta-cel에는 2025년 IEC-associated enterocolitis boxed warning이 추가됐다. 본서 재구성.[3,12,13]

20. Hematotoxicity와 infection은 장기생존 시대에 더 중요해졌다

Lymphodepletion, 이전 chemotherapy, marrow involvement, systemic inflammation이 겹치면 neutrophil과 platelet 회복이 지연될 수 있다. EHA/EBMT는 immune effector cell-associated hematotoxicity(ICAHT)를 별도로 다룰 만큼 이 문제를 중요하게 본다.[20]

B-cell aplasia와 hypogammaglobulinemia는 특히 CD19-targeted therapy 뒤 감염위험을 높일 수 있다. Vaccination, antiviral/Pneumocystis prophylaxis, immunoglobulin replacement, antimicrobial strategy는 환자별 immune recovery에 맞춰야 한다.[20]

장기 real-world follow-up에서 non-relapse mortality의 주요 원인으로 infection이 반복적으로 나타난다.[19] 종양이 사라졌더라도 면역재건이 끝난 것은 아니다.

21. FDA의 secondary T-cell malignancy 경고는 '위험이 크다' 보다 '평생 추적이 필요하다'는 의미가 중요하다

FDA는 2024년 BCMA- 또는 CD19-directed genetically modified autologous CAR-T class에 대해 **T-cell malignancy boxed warning**을 요구했다.[12] CAR-positive lymphoma를 포함한 mature T-cell malignancy가 임상시험과 postmarketing 자료에서 보고됐기 때문이다.

FDA는 현재 benefit이 approved indication에서 risk를 상회한다고 판단하면서도 **secondary malignancy에 대한 lifelong monitoring**을 권고했다.[12]

이 위험을 과장해 효과적인 CAR-T를 피하게 해서도 안 되고, 반대로 "한 번 치료하면 끝"이라고 해서도 안 된다. Long-term survivorship registry와 새로운 malignancy 발생 시 CAR transgene 분석이 중요하다.

22. 2025년 REMS 제거는 CAR-T가 안전해졌다는 뜻이 아니라 의료 체계가 관리경험을 축적했다는 뜻이다

FDA는 2025년 6월 approved autologous CD19/BCMA CAR-T에 대한 REMS를 제거했다.[13] 이는 CRS와 neurologic toxicity 위험이 사라졌다는 의미가 아니다.

FDA는 축적된 clinical experience와 labeling, 병원 시스템이 위험을 관리할 수 있다고 판단해 별도 restricted distribution program의 부담을 줄인 것이다.[13]

실제로 monitoring과 driving restriction은 완화됐지만, 전문센터에서의 toxicity recognition, emergency contact, 가까운 의료접근은 여전히 중요하다.

23. Cilta-cel의 2025년 enterocolitis 경고는 late toxicity가 제품별로 달라질 수 있음을 보여준다

FDA는 2025년 10월 cilta-cel에 **immune effector cell-associated enterocolitis(IEC-EC)** boxed warning을 추가했다.[21] Severe/prolonged diarrhea, abdominal pain, weight loss가 주입 후 수주-수개월에 발생했고, 일부는 parenteral nutrition과 immunosuppression이 필요했으며 bowel perforation과 sepsis 관련 fatal outcome도 보고됐다.[21]

이 사례는 "CAR-T toxicity = 주입 후 2주 내 CRS/ICANS"라는 좁은 그림이 충분하지 않다는 것을 보여준다. 제품별 late neurologic, GI, hematologic toxicity가 추가로 밝혀질 수 있다.

따라서 새 증상을 일반적인 장염이나 치료 후 피로로 단정하지 말고 제품별 최신 safety label을 확인해야 한다.

24. CAR-T 치료 전후 영양의 목표는 ’대사적으로 암을 굶기는 것’이 아니라 치료를 견딜 reserve를 보존하는 것이다

CAR-T 대상 환자는 반복치료와 active malignancy 때문에 이미 cachexia·sarcopenia·malnutrition 위험이 높을 수 있다. 2024년 실제 임상자료에서는 malnutrition/cachexia가 CAR-T 환자의 낮은 생존과 불량 outcome과 연관됐다.[22]

이 연구는 관찰자료이므로 영양공급 자체가 생존을 개선한다고 증명하지는 않는다. 그러나 최소한 **의도적 장기금식이나 과도한 열량제한으로 체중·근육을 더 잃게 하는 전략을 정당화하지 않는다.**

CAR-T 전에는 단백질·열량 섭취, 근육량, swallowing/GI symptoms, micronutrient deficiency, glucose control을 평가하고 필요하면 dietitian과 early nutritional support를 연결하는 것이 합리적이다.

> **우측 영양 | neutropenic diet와 plant-based ketogenic diet를 구분한다**
> EHA/EBMT consensus는 neutropenic diet가 infection을 줄인다는 근거가 부족해 routine use를 권하지 않는다.[20] 식물성 식단을 선택할 수는 있지만 severe neutropenia·mucositis·diarrhea 시에는 식품위생과 충분한 에너지·단백질이 우선이다. 식물성 케톤식이 CAR-T response·PFS·OS를 높인다는 사람 무작위 근거는 아직 없다.

25. 케톤·단식·대사조절을 CAR-T에 연결하는 연구는 현재 주로 preclinical hypothesis 수준이다

T-cell metabolism은 실제로 중요하다. Memory formation에는 mitochondrial fitness와 fatty-acid oxidation이 관련되고, exhausted T cell은 nutrient-poor TME에서 기능을 잃을 수 있다.[2,17]

하지만 여기서 “ketosis가 CAR-T를 강화한다” 또는 “glucose를 낮추면 CAR-T가 더 잘 듣는다”는 임상결론으로 바로 갈 수 없다. 환자의 T세포와 종양세포는 모두 glucose·amino acid·lipid를 사용하고, lymphodepletion·CRS·infection 시 대사요구는 급격히 변한다.

따라서 식물성케톤식은 연구가치가 있을 수 있지만, 우선 endpoint는 ketone level이 아니라 **manufacturing success, CAR expansion, severe toxicity, infection, PFS, OS, body composition과 quality of life**여야 한다.

26. 다음 세대 CAR-T는 '더 강한 세포'보다 더 정교한 제어를 목표로 한다

현재 개발 방향은 multi-antigen recognition, logic-gated CAR, armoring cytokine, checkpoint-resistant design, inducible safety switch, gene-edited allogeneic products, in vivo CAR programming 등이다.[17,18]

핵심은 무조건 activation을 높이는 것이 아니다. Antigen density가 낮을 때는 민감하게 반응하되 정상조직에는 반응하지 않고, TME에서는 지치지 않으면서도 CRS·off-tumor toxicity는 억제해야 한다.

CAR engineering은 점점 **signal strength, persistence, trafficking, metabolic fitness, safety control의 최적화 문제**로 바뀌고 있다.

27. 결론 - CAR-T는 암세포 표적과 환자 면역세포를 동시에 설계하는 치료다

CAR-T의 가장 큰 혁신은 refractory hematologic malignancy에서 한 번의 cellular infusion으로 장기 remission과 일부 cure-like survival을 만들었다는 데 있다.[4,5,9]

Randomized ZUMA-7과 CARTITUDE-4는 CAR-T가 단순한 마지막 salvage가 아니라 earlier-line treatment에서 기존 전략보다 OS를 개선할 수 있음을 보여주었다.[6,10] 반면 KarMMa-3의 초기 mortality signal처럼 benefit-risk는 disease kinetics와 제조과정을 포함해 해석해야 한다.[16]

CRS와 ICANS는 이제 표준화된 grading과 치료가 가능해졌지만 prolonged cytopenia, infection, hypogammaglobulinemia, secondary malignancy, product-specific late toxicity가 장기생존자의 중요한 문제가 되었다.[3,12,19-21]

Solid tumor에서는 아직 antigen heterogeneity와 TME가 큰 벽이다.[17,18] 그래서 CAR-T의 미래는 '모든 암을 같은 CAR로 공격'하는 방식보다 질환과 환자에 맞는 target, cell source, signaling, delivery, safety switch를 정밀하게 조합하는 방향으로 갈 가능성이 크다.

그리고 본서의 관점에서 가장 중요한 안전선은 분명하다. **식물성케톤식·금식·보충제가 CAR-T를 대체하거나 CAR-T의 장기생존을 높인다고 확정할 사람 근거는 아직 없다.** CAR-T 전후에는 치료를 견디는 체력과 면역회복을 보호하면서, 향후 임상시험에서 metabolic intervention의 실제 임상 endpoint를 검증해야 한다.

제33장 핵심요약

1. CAR-T는 환자 T세포에 synthetic antigen receptor를 넣어 표면항원을 MHC-independent하게 인식하게 하는 living drug다.
2. 승인 제품의 핵심 표적은 CD19와 BCMA이며 2026년 현재 고형암 승인 CAR-T는 없다.
3. ELIANA 5년, ZUMA-1 5년, CARTITUDE-1 5년은 일부 환자의 장기관해 가능성을 보여준다.
4. ZUMA-7은 early r/r LBCL에서 axi-cel의 OS benefit을, CARTITUDE-4는 earlier-line myeloma에서 cilta-cel의 OS benefit을 입증했다.
5. CAR-T는 leukapheresis-제조-bridging-lymphodepletion-infusion-monitoring으로 이어지는 치료과정이다.
6. Antigen escape, T-cell exhaustion, rapid disease progression, TME가 대표 내성원인이다.
7. CRS와 ICANS는 급성 핵심독성이며 ASTCT grading과 tocilizumab/steroid 기반 관리가 중요하다.
8. 장기적으로 cytopenia, infection, hypogammaglobulinemia, secondary malignancy를 추적해야 한다.
9. FDA는 2024년 secondary T-cell malignancy boxed warning을 요구했고 2025년 REMS를 제거했지만 lifelong safety surveillance는 계속 필요하다.
10. Malnutrition은 불량 outcome과 연관되며, 장기금식이나 과도한 제한식으로 영양 reserve를 낮추지 말아야 한다. 식물성케톤식의 CAR-T PFS·OS 개선 근거는 아직 없다.

참고문헌

1. National Cancer Institute. (2025). CAR T Cells: Engineering Immune Cells to Treat Cancer. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells
2. June CH, Sadelain M. (2018). Chimeric Antigen Receptor Therapy. New England Journal of Medicine, 379, 64-73. https://doi.org/10.1056/NEJMra1706169
3. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. (2019). ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 25(4), 625-638. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758
4. Laetsch TW, Maude SL, et al. (2026). Long-Term Clinical Outcomes of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/

Refractory ALL. Journal of Clinical Oncology. https://doi.org/10.1200/JCO-25-01471

5. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, et al. (2023). Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. Blood, 141(19), 2307-2315. https://doi.org/10.1182/blood.2022018893
6. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al. (2023). Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. New England Journal of Medicine, 389, 148-157. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2301665
7. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, et al. (2023). Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. Blood, 141(14), 1675-1684. https://doi.org/10.1182/blood.2022018730
8. Roddie C, Sandhu KS, Tholouli E, et al. (2024). Obecabtagene Autoleucel in Adults with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. New England Journal of Medicine, 391, 2219-2230. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2406526
9. Jagannath S, Martin TG, Lin Y, et al. (2025). Long-Term (>=5-Year) Remission and Survival After Treatment With Ciltacabtagene Autoleucel in CARTITUDE-1 Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Journal of Clinical Oncology, 43, 2766-2771. https://doi.org/10.1200/JCO-25-00760
10. Einsele H, et al. (2026). Cilta-cel in lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): an updated analysis including overall survival from an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncology, 27(2), 254-268. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00653-9
11. U.S. Food and Drug Administration. (2026). Approved Cellular and Gene Therapy Products. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products
12. U.S. Food and Drug Administration. (2024). FDA Requires Boxed Warning for T cell Malignancies Following Treatment with BCMA-Directed or CD19-Directed Autologous CAR T cell Immunotherapies. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-boxed-warning-t-cell-malignancies-following-treatment-bcma-directed-or-cd19-directed
13. U.S. Food and Drug Administration. (2025). FDA Eliminates Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell Immunotherapies. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-eliminates-risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems-autologous-chimeric-antigen-receptor

14. Shah BD, Cassaday RD, Park JH, et al. (2025). Three-year analysis of adult patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with brexucabtagene autoleucel in ZUMA-3. Leukemia, 39, 1058-1068. https://doi.org/10.1038/s41375-025-02532-7

15. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, et al. (2023). Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine, 388, 1002-1014. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213614

16. U.S. Food and Drug Administration / Al Hadidi S, et al. (2025). FDA Approval Summary: Idecabtagene Vicleucel for the Treatment of Triple-Class-Exposed, Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Clinical Cancer Research, 31(16), 3362-3367. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-4181

17. Lamplugh ZL, Wellhausen N, June CH, Fan Y, et al. (2026). Microenvironmental regulation of solid tumour resistance to CAR T cell therapy. Nature Reviews Immunology, 26, 230-248. https://doi.org/10.1038/s41577-025-01229-3

18. Li J, Liu C, Zhang P, et al. (2025). Optimizing CAR T cell therapy for solid tumours: a clinical perspective. Nature Reviews Clinical Oncology, 22, 953-968. https://doi.org/10.1038/s41571-025-01075-1

19. Jain MD, et al. (2024). Five-Year Follow-Up of Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. Journal of Clinical Oncology. PMID 39094076.

20. Rejeski K, et al. (2023). Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. Blood, 142(10), 865-877. https://doi.org/10.1182/blood.2023020578

21. U.S. Food and Drug Administration. (2025). FDA approves labeling changes that include a Boxed Warning for Immune Effector Cell-associated Enterocolitis following treatment with Ciltacabtagene Autoleucel (CARVYKTI). https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-approves-labeling-changes-include-boxed-warning-immune-effector-cell-associated-enterocolitis

22. Cucchiaro B, Davies NA, Weekes CE, et al. (2024). Malnutrition and cachexia are associated with poor CAR T-cell therapy outcomes including survival. Clinical Nutrition ESPEN, 62, 206-215. https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.05.020

제34장 TIL과 세포치료

- 종양 안에 들어가 있던 T세포를 꺼내 다시 투입하는 치료에서 TCR-T·NK 세포까지: 고형암 세포치료의 가능성과 한계

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH034
> **편집 기준:** B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
> **근거 범위:** tumor-infiltrating lymphocyte(TIL) therapy의 생물학·제조·lymphodepletion·IL-2, melanoma의 무작위 3상 및 lifileucel 5년 추적, uveal melanoma·NSCLC 등 비흑색종 고형암 초기자료, TCR-engineered T-cell therapy와 MAGE-A4/HLA selection, afamitresgene autoleucel의 2024 승인과 2026 적응연령 확대, CAR-NK/NK-cell therapy, 고형암 종양미세환경과 영양·대사 안전성을 검토했다.
> **근거평가 원칙:** TIL, TCR-T, CAR-T, NK-cell therapy는 모두 세포치료지만 표적인식 방식과 임상 성숙도가 다르다. melanoma의 무작위 TIL 근거를 다른 고형암에 일반화하지 않으며, accelerated approval의 ORR·DOR을 확증된 OS benefit과 동일시하지 않는다.

제33장에서 CAR-T는 synthetic receptor를 이용해 세포표면 항원을 직접 인식하는 living drug라고 설명했다. 이번 장의 중심인 **tumor-infiltrating lymphocyte(TIL) therapy**는 출발점이 다르다. 종양 안으로 이미 침투해 들어간 환자 자신의 T세포를 종양조직에서 꺼내 대량 증식시킨 뒤 다시 주입한다.[1]

이 방식의 매력은 한 개의 인공 표적만 바라보지 않는다는 데 있다. TIL population에는 서로 다른 T-cell receptor(TCR)를 가진 많은 clonotype이 섞여 있을 수 있고, 이들 가운데 일부는 환자 종양의 somatic mutation이나 cancer-associated antigen을 인식한다.[1]

2022년 advanced melanoma의 무작위 3상 시험에서 TIL therapy는 ipilimumab보다 PFS와 객관적 반응률을 유의하게 개선했고, 2024년에는 lifileucel이 미국에서 최초의 FDA 승인 TIL therapy가 되었다.[2-4] 2025년 5년 분석에서는 일부 반응이 수년간 지속됨이 확인됐다.[5]

그러나 TIL은 CAR-T보다 단순한 치료가 아니다. 치료 가능한 종양을 절제해 제조용 조직을 확보해야 하고, 수주간의 제조기간을 기다린 뒤 lymphodepleting chemotherapy와 고용량 또는 protocol-defined IL-2를 견뎌야 한다.[3,6] 따라서 **세포의 항암능력뿐 아니라 수술 가능성, 질환진행 속도, 심폐·신장 reserve, 골수회복능력**이 실제 치료성공을 좌우한다.

우측 핵심 | TIL은 종양에서 출발하는 personalized polyclonal therapy다
CAR-T는 보통 하나의 surface antigen을 synthetic receptor로 인식하지만 TIL은 환자 종양 안에서 자연적으로 선택된 다양한 TCR repertoire를 이용한다. 대신 TCR 인식은 HLA/MHC antigen presentation에 의존하며, tumor가 HLA를 잃거나 antigen presentation을 약화시키면 저항성이 생길 수 있다.[1]

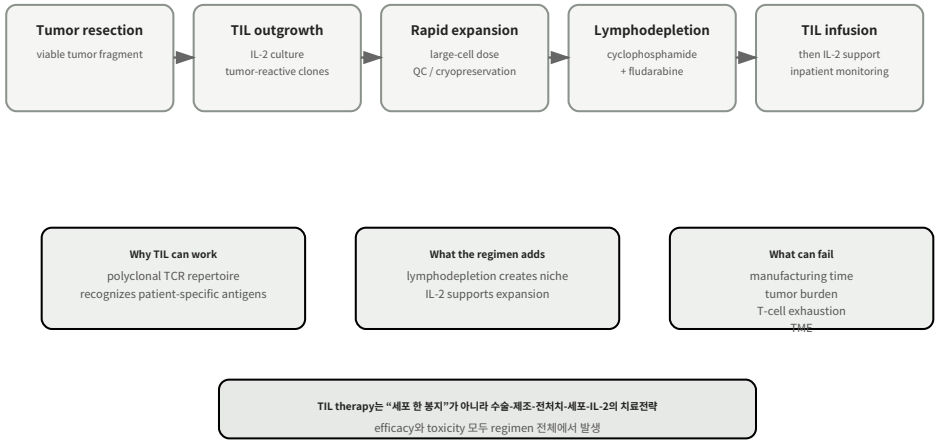


그림 34-1. TIL therapy의 제조와 투여 흐름

그림 34-1. TIL therapy는 종양절제, TIL outgrowth와 대량증식, lymphodepletion, TIL infusion, IL-2와 입원 모니터링이 결합된 치료전략이다. 각 단계에서 manufacturing failure, 질환진행, 감염·골수억제·장기독성이 생길 수 있다. 본서 재구성.[3,6]

1. TIL은 '종양에 들어간 림프구'라는 병리소견에서 치료제로 발전했다

병리슬라이드에서 종양 안에 lymphocyte가 많이 보인다는 관찰은 오래전부터 있었다. 그러나 모든 TIL이 암을 죽이는 것은 아니다. TIL에는 tumor-reactive CD8+ T cell뿐 아니라 CD4+ helper T cell, regulatory T cell, bystander T cell 등 다양한 세포가 섞인다.[1,16]

현대 TIL therapy는 이 heterogeneity를 약점이자 기회로 본다. 종양조직을 여러 fragment로 나눠 IL-2 환경에서 배양하면 일부 clone이 outgrowth하고, rapid expansion protocol을 통해 수십억 개 이상의 세포로 증식시킬 수 있다.

과거에는 tumor-reactivity를 개별적으로 선별하는 방식이 많았지만, 상업화된 lifileucel처럼 제조시간을 줄이기 위해 **unselected bulk TIL**을 표준화된 공정으로 증식시키는 접근이 발전했다.[3,5]

2. TIL의 표적은 하나가 아니라 환자 종양의 antigen landscape다

TCR은 HLA molecule에 제시된 peptide를 인식한다. 따라서 TIL은 cell-surface protein뿐 아니라 세포 안에서 만들어져 HLA에 제시되는 mutated protein fragment도 표적으로 삼을 수 있다.[1]

이 점은 surface target에 제한되는 전통적 CAR보다 넓은 잠재적 target space를 제공한다. 실제로 melanoma에서는 높은 mutation burden과 UV-induced neoantigen이 TIL 반응의 생물학적 배경 가운데 하나로 생각된다.

반대로 tumor가 beta-2 microglobulin(B2M), HLA class I, antigen-processing machinery를 잃으면 TCR-dependent recognition이 약해질 수 있다. 즉 **다양한 표적을 볼 수 있다는 장점은 MHC/HLA presentation이라는 관문에 의존한다.**

3. TIL therapy에는 제조용으로 절제할 수 있는 종양이 필요하다

Lifileucel 같은 상용 TIL therapy는 먼저 viable tumor tissue를 확보해야 한다. 보통 영상에서 접근 가능하고 충분한 크기의 병변을 수술적으로 절제해 제조시설로 보낸다.[3,6]

이 과정은 단순 biopsy와 다르다. 제조에 충분한 viable tissue가 필요하고, 수술 뒤 환자가 lymphodepletion을 견딜 만큼 회복해야 한다. Brain-only disease나 접근하기 어려운 병변, 매우 빠른 disease kinetics에서는 현실적 장벽이 커질 수 있다.

또 수술로 한 병변을 제거하는 것이 전체 stage IV disease를 치료하는 것은 아니다. 절제의 목적은 **세포치료용 원재료 확보**이며, systemic antitumor effect는 이후 주입한 TIL에서 기대한다.

4. 제조기간 동안 종양이 진행할 수 있다는 점은 cell therapy의 실제 효과를 결정한다

TIL manufacturing은 contemporary process에서도 보통 수주가 필요하다.[15] 이 기간 동안 aggressive disease가 진행하면 환자가 예정된 lymphodepletion과 infusion까지 도달하지 못할 수 있다.

따라서 trial에서 tumor harvest를 시행한 환자 수와 실제 TIL을 infusion한 환자 수가 다를 수 있다. 이 attrition을 숨기고 infused population만 보면 real-world strategy effectiveness를 과대평가할 수 있다.

Bridging therapy를 사용할 수 있는 상황도 있지만, 치료가 TIL expansion을 방해하거나 수술회복·골수 reserve를 악화시킬 수 있어 질환과 protocol에 따라 결정한다.

5. Lymphodepletion은 TIL이 들어갈 생태학적 공간을 만든다

TIL infusion 전에 cyclophosphamide와 fludarabine을 이용한 nonmyeloablative lymphodepletion을 시행하는 regimen이 흔하다.[2,3]

목적은 기존 lymphocyte와 suppressive population을 일시적으로 줄이고 IL-7·IL-15 같은 homeostatic cytokine 환경을 바꾸어 주입한 TIL이 expansion하도록 돕는 것이다.[1]

그러나 이 전처치는 neutropenia, lymphopenia, thrombocytopenia, febrile neutropenia와 infection risk를 만든다. TIL 치료의 grade 3-4 toxicity 상당 부분이 세포 자체보다 lymphodepleting chemotherapy와 뒤따르는 IL-2에서 나온다는 점이 반복적으로 보고됐다.[2,6,17]

6. IL-2는 TIL을 지지하지만 치료의 독성부담도 크게 만든다

TIL infusion 뒤 aldesleukin(IL-2)을 투여해 transferred T cell의 in-vivo expansion을 지원하는 regimen이 널리 사용되어 왔다.[2,3]

고용량 IL-2는 fever, hypotension, capillary leak, tachycardia, hypoxia, renal dysfunction 등을 일으킬 수 있다. 그래서 lifileucel prescribing information은 inpatient hospital setting과 cardiopulmonary·renal monitoring을 요구한다.[6]

최근 연구에서는 attenuated IL-2 regimen이나 alternative cytokine support를 탐색하지만, **IL-2를 덜 쓰는 것이 같은 antitumor efficacy를 유지하는지**는 regimen별 임상근거로 판단해야 한다.

표 34-1. Adoptive cell therapy 플랫폼은 표적 인식 방식이 다르다

플랫폼	세포 원천·설계	항원 인식	장점	핵심 한계
TIL	종양에서 추출한 autologous T cell, 보통 bulk/poly-clonal	endogenous TCR + HLA	여러 neoantigen/항원 동시 인식 가능	종양절제·제조시간, HLA loss, IL-2 독성
TCR-T	혈액 T cell에 정의된 TCR gene 도입	peptide-HLA complex	intracellular antigen까지 표적 가능	특정 HLA·antigen 둘 다 필요, off-target TCR risk
CAR-T	T cell에 synthetic CAR 도입	surface antigen, MHC-independent	강한 혈액암 임상근거	surface target 필요, 고형암 TME·antigen heterogeneity
CAR-NK / NK	donor/cord/iPSC NK 또는 engineered NK	innate receptor ± CAR	allogeneic off-the-shelf 잠재력	persistence·expansion·임상성숙도 제한

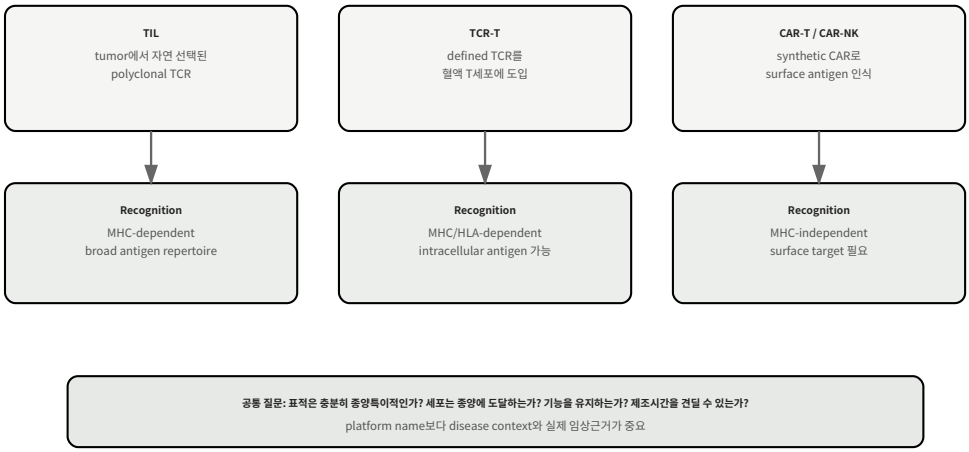


그림 34-2. TIL, TCR-T, CAR-T/CAR-NK의 표적 인식 차이

그림 34-2. TIL과 TCR-T는 peptide-HLA complex를 TCR로 인식하므로 intracellular antigen까지 겨냥할 수 있지만 HLA에 의존한다. CAR-T/CAR-NK는 MHC-independent하게 surface antigen을 인식한다. 본서 재구성.[1,10,13]

7. Melanoma의 무작위 3상 시험은 TIL을 '가능성 있는 세포치료'에서 실제 비교치료로 올려놓았다

Rohaan 등의 multicenter phase 3 trial은 unresectable stage IIIC-IV melanoma **168명**을 TIL과 ipilimumab에 1:1 무작위 배정했다.[2] 환자의 **86%**는 anti-PD-1 치료에 refractory했다.

Median PFS는 **7.2개월 vs 3.1개월**, progression/death HR은 **0.50(95% CI 0.35-0.72, p<0.001)**였다. Objective response는 **49% vs 21%**였고 median OS는 **25.8개월 vs 18.9개월**이었다.[2]

이 시험은 TIL therapy가 heavily pretreated melanoma에서 단순 single-arm response를 넘어 **active comparator보다 PFS를 개선**할 수 있음을 보여준 중요한 근거다.

하지만 grade 3 이상 treatment-related adverse event는 TIL군에서 사실상 모든 환자에게 발생했고, 대부분 lymphodepleting chemotherapy와 연관된 myelosuppression이었다.[2]

---

8. 2024년 lifileucel 승인과 Rohaan phase 3를 같은 제품 근거로 섞으면 안 된다

FDA는 2024년 2월 lifileucel(Amtagvi)을 prior PD-1 therapy 후 진행한 unresectable/metastatic melanoma에 accelerated approval했다.[3,4]

승인근거가 된 population에서 ORR은 **31.5%**, median duration of response는 당시 not reached였다.[3] 그러나 이 제품은 Rohaan phase 3에서 사용한 academic TIL product와 동일한 제조공정·제품이 아니다.

따라서 "TIL이라는 치료개념이 phase 3에서 우월했다"와 "lifileucel이라는 상용제품이 accelerated approval을 받았다"를 구분해야 한다. Lifileucel의 confirmatory phase 3 IOV-MEL-301은 2026년에도 recruiting 중이며 pembrolizumab 병용과 pembrolizumab 단독을 비교한다.[18]

> **우측 규제 | Accelerated approval은 임상가치가 없다는 뜻도, OS가 확정됐다는 뜻도 아니다**
> Lifileucel의 현재 미국 적응증은 ORR·DOR에 기반한 accelerated approval이며, continued approval은 confirmatory trial의 임상적 benefit 검증에 달려 있다.[4,18]

---

9. Lifileucel 5년 추적은 반응자가 생기면 일부에서 매우 오래 지속될 수 있음을 보여준다

C-144-01 pooled cohorts에서 lifileucel을 투여받은 환자는 **153명**이었다.[5] 5년 cutoff에서 ORR은 **31.4%**였고 complete response **5.9%**, partial response **25.5%**였다.

Median duration of response는 **36.5개월**이었고, responder의 **31.3%**는 5년 assessment 시점에도 response가 지속됐다. Median OS는 **13.9개월**, 5-year OS는 **19.7%**였다.[5]

흥미롭게도 일부 환자는 1년 이후 PR에서 CR로 deepening했다. 이는 세포치료의 response kinetics가 일반 cytotoxic drug와 다를 수 있음을 보여준다.

그러나 전체 population의 median OS가 13.9개월이었다는 사실도 함께 봐야 한다. **오래 반응하는 소수의 존재와 전체 환자의 평균적 기대효과는 같은 질문이 아니다.**

표 34-2. TIL·TCR 세포치료의 대표 임상근거

연구	대상	주요 결과	근거 수준/해석
Rohaan 2022[2]	advanced melanoma, n=168	PFS 7.2 vs 3.1 mo; HR 0.50; ORR 49% vs 21%	randomized phase 3, TIL vs ipilimumab
C-144-01 5y[5]	post-ICI melanoma, lifileucel n=153	ORR 31.4%; median DOR 36.5 mo; 5y OS 19.7%	single-arm long-term
Chandran 2017[7]	metastatic uveal melanoma	7/20 evaluable PR = 35%	single-center phase 2
Creelan 2021[8]	anti-PD-1-resistant NSCLC	3/13 evaluable confirmed responses	phase 1 + nivolumab
SPEARHEAD-1[10]	MAGE-A4+/HLA-A*02 sarcoma	ORR 37% overall; synovial sarcoma 39%	single-arm phase 2 TCR-T
FDA Tecelra subset[11]	approved synovial sarcoma subset n=44	ORR 43.2%; median DOR 6 mo	accelerated approval

10. TIL이 melanoma에서 성공했다고 모든 고형암이 같은 반응을 보이는 것은 아니다

2026년 systematic review는 contemporary TIL therapy가 melanoma에서 가장 일관된 clinical activity를 보였지만, non-melanoma solid tumor의 근거는 제한적이고 heterogeneous하다고 정리했다.[15]

그 이유는 tumor mutation landscape, T-cell infiltration density, HLA expression, antigen presentation, metastatic site, prior treatment가 암종마다 다르기 때문이다.

따라서 “고형암이므로 TIL이 가능하다”가 아니라, **그 암에서 tumor-reactive TIL을 충분히 만들 수 있는가와 실제 임상시험이 어떤 endpoint를 보여줬는가**를 따로 봐야 한다.

11. Uveal melanoma는 checkpoint-resistant tumor에서도 TIL이 작동할 가능성을 보여준 초기 사례다

Metastatic uveal melanoma는 cutaneous melanoma와 생물학이 다르고 checkpoint inhibitor 반응률이 낮은 암이다. Chandran 등의 phase 2에서 21명이 치료를 받았고, evaluable 20명 중 **7명(35%)**이 partial response를 보였다.[7]

일부 responder는 이전 checkpoint therapy에 refractory였다. 이 결과는 "ICI가 안 들으면 T-cell therapy도 안 듣는다"는 단순한 추론이 틀릴 수 있음을 보여줬다.

하지만 표본이 작고 single-center study였으며 treatment-related sepsis death도 있었다. 현재의 standard-of-care를 결정하는 수준의 randomized evidence는 아니다.[7]

---

12. NSCLC TIL 연구는 가능성을 보여줬지만 아직 표준치료와는 거리가 있다

Anti-PD-1-resistant metastatic NSCLC의 phase 1 trial에서 20명이 TIL+nivolumab protocol에 등록됐고, evaluable 13명 가운데 **3명**이 confirmed response를 보였다.[8]

11/13에서 tumor burden reduction이 관찰됐고 median best change는 -35%였다.[8] 이는 lung cancer에서도 tumor-reactive T cell을 harvest·expand할 수 있다는 proof-of-concept다.

그러나 표본이 작고 single-arm이며 nivolumab maintenance가 함께 사용됐다. 따라서 TIL 단독효과나 PFS·OS 우월성을 입증한 자료로 해석할 수 없다.

---

13. TCR-T는 TIL의 자연적 repertoire 대신 하나의 정의된 TCR을 유전공학적으로 넣는다

TCR-engineered T-cell therapy는 말초혈액 T세포를 채취한 뒤 특정 peptide-HLA complex를 인식하는 TCR gene을 도입한다.[1,10]

장점은 tumor tissue에서 충분한 TIL을 얻지 못해도 제조가 가능하고, intracellular protein에서 유래한 peptide까지 표적으로 삼을 수 있다는 점이다.

하지만 두 조건이 동시에 필요하다. 첫째 tumor가 해당 antigen을 충분히 발현해야 하고, 둘째 환자가 그 TCR이 인식하는 **특정 HLA allele**을 가져야 한다. 따라서 대상환자군은 biomarker로 매우 좁아질 수 있다.

14. Afamitresgene autoleucel은 solid tumor에서 승인된 최초의 TCR-engineered T-cell therapy다

Afamitresgene autoleucel(afami-cel, Tecelra)은 MAGE-A4 peptide를 HLA-A*02에서 인식하는 affinity-enhanced TCR을 환자 T세포에 도입한 제품이다.[10,11]

FDA는 2024년 prior chemotherapy를 받은 unresectable/metastatic synovial sarcoma에서 accelerated approval했다. 승인분석의 44명에서 ORR은 **43.2%**, median DOR는 **6개월**이었다.[11]

2026년 FDA label은 적응연령을 **12세 이상**으로 확장했다.[12] 이 변화는 세포치료가 성인 rare sarcoma에서 일부 소아·청소년 영역까지 확장되는 흐름을 보여준다.

하지만 여전히 HLA-A*02의 특정 allele과 MAGE-A4 expression이라는 두 companion-diagnostic gate를 통과해야 한다.[12]

15. SPEARHEAD-1은 TCR-T의 효능과 동시에 antigen/HLA selection의 중요성을 보여준다

SPEARHEAD-1 cohort 1에서 advanced synovial sarcoma 또는 myxoid/round cell liposarcoma **52명**이 afami-cel을 투여받았다.[10]

Overall ORR은 **37%**, synovial sarcoma에서는 **39%**였다. Median follow-up은 32.6개월이었다. CRS는 **71%**에서 발생했지만 grade 3은 1건이었고, grade 3 이상 cytopenia는 매우 흔했다.[10]

이 결과는 TCR-T가 solid tumor에서 meaningful response를 만들 수 있음을 보여준다. 동시에 treatment candidate를 HLA type과 antigen expression으로 정밀하게 선별해야 한다는 점이 CAR-T와 다른 특징이다.

16. Neoantigen-specific TCR과 TIL은 '환자 고유 mutation'을 약으로 바꾸려는 정밀면역치료다

2016년 metastatic colorectal cancer 환자에서 KRAS G12D를 인식하는 HLA-C*08:02-restricted TIL을 투여해 7개의 폐전이가 모두 regression한 사례가 보고됐다.[9]

이 사례는 common driver mutation도 적절한 HLA context에서는 T-cell target이 될 수 있음을 보여줬다. 그러나 특정 mutation + 특정 HLA가 함께 필요한 경우 eligible population은 작아질 수 있다.

현재 personalized neoantigen TCR discovery는 sequencing, peptide-HLA prediction, single-cell TCR sequencing을 결합해 더 빠르게 tumor-reactive clone을 찾는 방향으로 발전하고 있다.[16]

---

17. NK-cell therapy는 'off-the-shelf' 세포치료의 중요한 후보지만 아직 임상성숙도가 다르다

Natural killer(NK) cell은 germline-encoded activating/inhibitory receptor를 이용해 stressed or transformed cell을 인식할 수 있다. TCR처럼 특정 HLA-peptide를 반드시 요구하지 않고 graft-versus-host disease 위험이 상대적으로 낮아 allogeneic platform에 매력적이다.[13]

2020년 cord-blood-derived anti-CD19 CAR-NK phase 1/2 trial에서 11명 중 **8명(73%)**이 response했고 7명은 complete remission을 보였다. 해당 소규모 trial에서는 CRS, neurotoxicity, graft-versus-host disease가 관찰되지 않았다.[13]

그러나 11명이라는 작은 표본이며 혈액암 연구다. NK/CAR-NK를 CAR-T보다 안전하고 동등하게 효과적인 표준치료로 일반화할 수 없다.

---

18. Solid tumor cell therapy의 가장 큰 장벽은 세포를 많이 만드는 것이 아니라 종양 안에서 기능을 유지시키는 것이다

Transferred T cell이 효과를 내려면 혈액을 떠나 tumor vessel을 통과하고, dense extracellular matrix를 지나 cancer cell에 접근해야 한다.[16]

그 안에서는 hypoxia, low pH, lactate, adenosine, nutrient competition, suppressive macrophage/MDSC/Treg, TGF-beta, PD-L1 등이 지속적으로 effector function을 제한한다.

따라서 ex-vivo에서 매우 강한 cytotoxicity를 보인 T cell이라도 환자 안에서는 trafficking과 persistence가 부족해 실패할 수 있다. 이 점이 혈액암 CAR-T의 성공을 solid tumor에 그대로 복제하기 어려운 핵심 이유다.

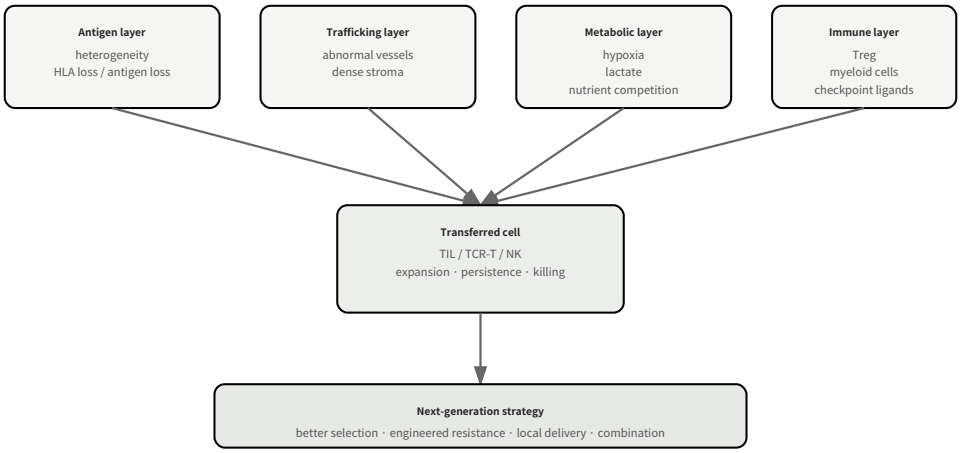


그림 34-3. 고형암 세포치료가 넘어야 하는 종양미세환경의 장벽

그림 34-3. 고형암 세포치료는 antigen/HLA뿐 아니라 혈관·기질, hypoxia와 lactate, suppressive immune-cell network를 동시에 통과해야 한다. 다음 세대 ACT는 세포선별·유전공학·국소전달·병용치료로 이 장벽을 낮추려 한다. 본서 재구성.[15,16]

19. TIL 치료 독성은 CAR-T의 CRS·ICANS 패턴과 다르다

TIL regimen에서 가장 흔한 중증독성은 **lymphodepleting chemotherapy에 의한 pancytopenia와 infection**, 그리고 IL-2의 cardiopulmonary·renal toxicity다.[2,6,17]

CAR-T처럼 CRS가 치료의 중심 독성인 것은 아니다. TCR-T에서는 product와 target에 따라 CRS가 발생할 수 있고, afami-cel SPEARHEAD-1에서는 CRS가 흔했지만 대부분 low grade였다.[10]

따라서 "세포치료니까 모두 같은 독성"으로 관리하면 안 된다. 어떤 세포를 썼는지, lymphodepletion·IL-2가 포함됐는지, synthetic receptor가 cytokine release를 얼마나 유발하는지를 구분해야 한다.

표 34-3. TIL/TCR 세포치료의 주요 위험과 모니터링

위험	주된 원인	대표 임상문제	관리 원칙
Pancytopenia	cyclophosphamide/fludarabine lymphodepletion	febrile neutropenia, bleeding, transfusion need	CBC·감염감시, 표준 supportive care
Severe infection	neutropenia, mucosal injury, prior therapy	sepsis, pneumonia, opportunistic infection	prophylaxis/early cultures·antimicrobials
Hypotension/capillary leak	high-dose IL-2	edema, hypoxia, renal dysfunction	inpatient cardiopulmonary/renal monitoring
CRS	특히 engineered TCR/CAR platform	fever, hypotension, hypoxia	product-specific grading·supportive care
Off-target/on-target toxicity	TCR cross-reactivity 또는 shared antigen	정상조직 손상 가능	antigen/HLA selection, product-specific surveillance
Manufacturing attrition	tissue quality, rapid progression	harvest 후 infusion 불가	disease kinetics·bridging·센터 logistics 평가

20. Lifileucel prescribing information의 boxed warning은 'TIL은 자연세포라 안전하다'는 오해를 막는다

AMTAGVI label에는 **treatment-related mortality, prolonged severe cytopenia, severe infection, cardiopulmonary and renal impairment**에 대한 boxed warning이 있다.[6]

또 inpatient hospital에서 투여하고 intensive-care capability가 이용 가능해야 한다고 명시한다. 이는 TIL이 유전공학 CAR가 아니더라도 regimen 전체가 고강도 치료라는 뜻이다.

5년 C-144-01 분석에서도 adverse event는 주로 첫 2주에 집중됐지만 treatment-related death가 보고됐다.[5] 따라서 건강식이나 보충제로 독성을 "상쇄"할 수 있다는 방식의 접근은 위험하다.

21. 환자 선택에서 ECOG, 심폐·신장기능, 골수 reserve와 disease kinetics가 biomarker만큼 중요하다

세포치료는 종양의 antigen biology만 맞으면 끝나는 치료가 아니다. Lifileucel trial의 환자들은 대체로 ECOG 0-1이었고, intensive lymphodepletion과 IL-2를 견딜 수 있는 organ function을 요구했다.[5,6]

심한 frailty, uncontrolled infection, 심폐기능 저하, 진행성 renal dysfunction, 골수 reserve 부족은 치료위험을 높일 수 있다. 제조기간을 기다리는 동안 빠르게 진행할 암인지도 중요하다.

즉 세포치료 적합성은 **tumor biomarker + harvest feasibility + time-to-infusion + host reserve**의 곱이다.

---

22. 식물성 식사·케톤식·금식이 TIL 또는 TCR-T의 반응을 높인다는 임상근거는 아직 없다

T-cell metabolism이 efficacy에 중요하다는 사실은 분명하다. Tumor-reactive T cell은 activation 후 glycolysis와 mitochondrial metabolism을 재편하고, TME의 glucose·amino acid·oxygen 부족에서 exhaustion에 빠질 수 있다.[16]

그러나 이것을 "환자가 ketogenic diet를 하면 TIL이 더 잘 살아남는다" 또는 "단식으로 tumor glucose를 줄이면 TIL response가 올라간다"는 임상결론으로 바꿀 근거는 없다.

2026년까지 TIL/TCR-T에서 plant-based ketogenic diet나 fasting이 ORR·DOR·PFS·OS를 개선했다는 randomized human trial은 확립돼 있지 않다. 특히 lymphodepletion과 IL-2 시기에는 dehydration·electrolyte disturbance·weight loss를 악화시키는 제한식이 위험할 수 있다.

> **우측 영양 | 치료 전후 목표는 metabolic stress가 아니라 reserve 보존이다**
> 세포치료 전에는 충분한 에너지와 단백질, 근육량·체중, hydration, renal function, electrolyte를 우선 평가한다. 식물성 식사를 유지하더라도 severe nausea·diarrhea·mucositis·neutropenia에서는 섭취 가능성과 식품위생을 우선해야 한다.

---

23. '암세포를 굶기면 면역세포는 더 잘 싸운다'는 문장은 대사경쟁을 너무 단순화한다

Tumor cell과 activated T cell 모두 glucose와 amino acid를 필요로 한다. Glutamine, arginine, fatty acid, oxygen availability는 cancer cell과 immune cell에 서로 다른 방식으로 영향을 준다.

따라서 systemic nutrient restriction이 tumor보다 T cell을 더 불리하게 만들 가능성도 있다. 특히 lymphodepletion 뒤 재증식하는 immune system과 감염 방어에는 충분한 substrate가 필요하다.

대사개입을 cell therapy와 병용하려면 혈중 ketone이나 glucose 하나가 아니라 **TIL expansion/persistence, cytokine profile, infection, body composition, patient-reported outcome, tumor response와 survival**을 함께 측정해야 한다.

24. 다음 세대 TIL은 더 많은 세포가 아니라 더 좋은 tumor-reactive 세포를 고르는 방향으로 발전한다

현대 연구는 bulk TIL에서 실제 neoantigen-reactive clonotype을 찾아 선택하거나, stem-like/memory phenotype을 보존하고, exhaustion-resistance gene을 편집하며, cytokine support를 세포 안에 설계하는 방향으로 이동하고 있다.[15,16]

또 PD-1 blockade와 TIL을 병용하거나, TGF-beta·adenosine·myeloid suppression을 동시에 조절하는 전략이 연구되고 있다.

2026년에도 lifileucel+pembrolizumab first-line phase 3 confirmatory study가 진행 중이다.[18] 이러한 연구가 성공한다면 TIL의 위치는 refractory salvage에서 earlier-line combination으로 이동할 수 있다.

25. 결론 - 고형암 세포치료의 핵심은 '어떤 세포를 넣는가'보다 '누구에게 어떤 표적·환경에서 넣는가'다

TIL therapy는 melanoma에서 decades-long experimental therapy를 넘어 randomized phase 3 efficacy와 FDA-approved product를 가진 실제 치료영역이 되었다.[2-5]

Lifileucel 5년 자료는 전체 ORR이 약 31%인 가운데 responder 일부가 3년 이상 매우 긴 response를 유지할 수 있음을 보여준다.[5] 그러나 전체 환자의 5-year OS가 19.7%였다는 점은 반응자와 전체 population을 구분해 읽어야 함을 보여준다.

TCR-T는 MAGE-A4/HLA-A*02 synovial sarcoma에서 solid tumor cell therapy의 새로운 길을 열었고, Tecelra는 2026년 12세 이상으로 적응연령이 확대됐다.[10-12] 반면 NK/CAR-NK는 off-the-shelf 가능성이 흥미롭지만 아직 작은 초기 임상연구와 개발단계가 중심이다.[13]

가장 큰 과제는 antigen heterogeneity, HLA loss, T-cell exhaustion, trafficking, hypoxia·lactate와 suppressive TME다.[15,16] 세포를 강하게 만드는 것만으로는 충분하지 않다.

본서의 안전선도 명확하다. **식물성케톤식이나 금식이 TIL·TCR-T를 대체하거나 임상반응·생존을 높인다는 사람 근거는 아직 없다.** 세포치료 전후에는 체중·근육·수분·전해질·심폐·신장 reserve를 보호하면서, 대사개입이 실제 임상 endpoint를 개선하는지는 향후 시험으로 검증해야 한다.

제34장 핵심요약

1. TIL은 환자 종양에서 자연적으로 침투한 polyclonal T cell을 추출·증식해 다시 투여하는 adoptive cell therapy다.
2. TIL은 다양한 peptide-HLA antigen을 볼 수 있지만 HLA/MHC antigen presentation에 의존한다.
3. 치료는 tumor harvest-제조-lymphodepletion-TIL infusion-IL-2의 전체 regimen으로 봐야 한다.
4. Advanced melanoma phase 3에서 TIL은 ipilimumab보다 PFS를 개선했다(HR 0.50).
5. Lifileucel은 2024년 미국 최초 승인 TIL이며 현재 적응증은 accelerated approval이다.
6. C-144-01 5년 분석에서 ORR 31.4%, median DOR 36.5개월, 5-year OS 19.7%였다.
7. Uveal melanoma·NSCLC의 TIL 근거는 흥미롭지만 아직 작은 초기 임상시험이다.
8. TCR-T는 특정 peptide-HLA를 겨냥하며 afami-cel은 MAGE-A4/HLA-A*02 synovial sarcoma에서 승인됐다.
9. NK/CAR-NK는 off-the-shelf 가능성이 있으나 표준치료 근거는 아직 제한적이다.
10. 세포치료 전후의 제한식·금식보다 치료를 견딜 영양·심폐·신장·골수 reserve 보존이 우선이며, 식물성케톤식의 TIL/TCR-T 생존이득은 입증되지 않았다.

참고문헌

1. Rosenberg SA, Restifo NP. (2015). Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. Science, 348(6230), 62-68. https://doi.org/10.1126/science.aaa4967
2. Rohaan MW, Borch TH, van den Berg JH, et al. (2022). Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab in Advanced Melanoma. New England Journal of Medicine, 387(23), 2113-2125. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210233
3. U.S. Food and Drug Administration. (2024). FDA grants accelerated approval to lifileucel for unresectable or metastatic melanoma.
4. U.S. Food and Drug Administration. (2024-2026). AMTAGVI (lifileucel) product information and ongoing accelerated approval requirements.
5. Medina T, Chesney J, Kluger HM, et al. (2025). Long-Term Efficacy and Safety of Lifileucel Tumor-Infiltrating Lymphocyte Cell Therapy in Patients With Advanced Melanoma: A 5-Year Analysis of the C-144-01 Study. Journal of Clinical Oncology, 43(33), 3565-3572. https://doi.org/10.1200/JCO-25-00765
6. U.S. Food and Drug Administration. (2024). AMTAGVI (lifileucel) Prescribing Information.
7. Chandran SS, Somerville RPT, Yang JC, et al. (2017). Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncology, 18(6), 792-802. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30251-6
8. Creelan BC, Wang C, Teer JK, et al. (2021). Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: a phase 1 trial. Nature Medicine, 27(8), 1410-1418. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01462-y
9. Tran E, Robbins PF, Lu YC, et al. (2016). T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer. New England Journal of Medicine, 375, 2255-2262. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609279
10. D'Angelo SP, Araujo DM, Abdul Razak AR, et al. (2024). Afamitresgene autoleucel for advanced synovial sarcoma and myxoid round cell liposarcoma (SPEARHEAD-1): an international, open-label, phase 2 trial. Lancet, 403(10435), 1460-1471. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00319-2

11. U.S. Food and Drug Administration. (2024). FDA grants accelerated approval to afamitresgene autoleucel for unresectable or metastatic synovial sarcoma.
12. U.S. Food and Drug Administration. (2026). TECELRA (afamitresgene autoleucel) Product Information and June 17, 2026 Approval Letter.
13. Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. (2020). Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors. New England Journal of Medicine, 382(6), 545-553. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910607
14. Schumacher TN, Schreiber RD. (2015). Neoantigens in cancer immunotherapy. Science, 348(6230), 69-74. https://doi.org/10.1126/science.aaa4971
15. Surendran HP, Gopisetty G, Rajappa SJ, Rao TS, Unnikrishnan MK. (2026). Efficacy, safety, and characteristics of adoptive tumor-infiltrating lymphocyte therapy in solid tumours: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Oncology, 16, 1859306. https://doi.org/10.3389/fonc.2026.1859306
16. Rizkallah J, Wehbeh BED, Wassouf W, et al. (2026). Adoptive cell therapies in solid tumors: current clinical landscape, challenges, and future directions. Frontiers in Immunology, 17, 1800292. https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1800292
17. (2025). Safety of adoptive therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and high-dose recombinant interleukin 2 in advanced cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. Annals of Oncology, 36(8), 909-919. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.04.001
18. ClinicalTrials.gov. (2026). NCT05727904, Phase 3 lifileucel plus pembrolizumab versus pembrolizumab in untreated advanced melanoma. Last update June 26, 2026.

제35장 호르몬·내분비치료

- 에스트로겐과 안드로겐을 끊는 치료에서 ESR1·AR 내성과 정밀 내분비치료까지

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH035
> **편집 기준:** B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
> **근거 범위:** estrogen receptor(ER)·androgen receptor(AR) 생물학, tamoxifen·aromatase inhibitor·ovarian function suppression·SERD/ER degrader, androgen-deprivation therapy(ADT), GnRH agonist/antagonist, androgen-receptor pathway inhibitor, androgen synthesis inhibition, ESR1·AR-mediated resistance, ctDNA 기반 적응치료, 골·근육·심혈관·대사 부작용과 영양·운동 지지전략을 검토했다.
> **근거평가 원칙:** 호르몬 의존성은 모든 유방암·전립선암에 동일하지 않다. 수용체 상태, 병기, 폐경상태, 이전 치료, 분자내성, 동반질환을 함께 본다. 혈중 호르몬 감소나 PSA 변화는 중요한 지표이지만, recurrence·MFS·PFS·OS와 같은 임상 endpoint와 구분한다.

제34장까지는 수술·방사선·항암화학요법·표적치료·면역치료·세포치료를 살펴보았다. 이번 장에서는 그보다 훨씬 오래전부터 사용돼 왔으면서도 지금도 가장 정교하게 발전하고 있는 치료인 **호르몬·내분비치료(endocrine therapy)**를 다룬다.[1-3]

내분비치료의 핵심은 "호르몬을 보충하는 치료"가 아니다. 암세포가 성장신호로 이용하는 estrogen 또는 androgen의 **생성을 줄이거나, 수용체에 결합하지 못하게 하거나, 수용체 자체를 분해·억제하는 치료**다.[1-3]

이 원리는 가장 대표적으로 ER-positive breast cancer와 prostate cancer에서 확립돼 있다. 5년 tamoxifen은 ER-positive early breast cancer의 15년 유방암 사망을 약 3분의 1 줄였고, 현대 prostate cancer에서는 ADT에 androgen-receptor pathway inhibitor나 androgen synthesis inhibitor를 더해 생존을 연장한다.[4,11-14]

하지만 endocrine therapy도 단순한 on/off switch가 아니다. ER-positive breast cancer는 ESR1 mutation과 growth-factor signalling을 이용해 estrogen deprivation을 우회할 수 있고, prostate cancer는 매우 낮은 testosterone 환경에서도 AR amplification·mutation·splice variant·intratumoral steroidogenesis로 AR signalling을 다시 살릴 수 있다.[9,15]

> **우측 핵심 | 내분비치료는 '호르몬을 낮추는 것'과 '수용체 신호를 막는 것'을 함께 포함한다**
> 난소·고환의 호르몬 생성을 억제하는 전략과 ER·AR 자체를 차단하는 전략은 다른 층위의 치료다. 진행암에서는 두 층위를 병용하는 경우가 많다. 반대로 식사만으로 estrogen 또는 androgen을 조금 바꾸는 효과를 약물 수준의 receptor blockade와 동일시해서는 안 된다.[1-3]

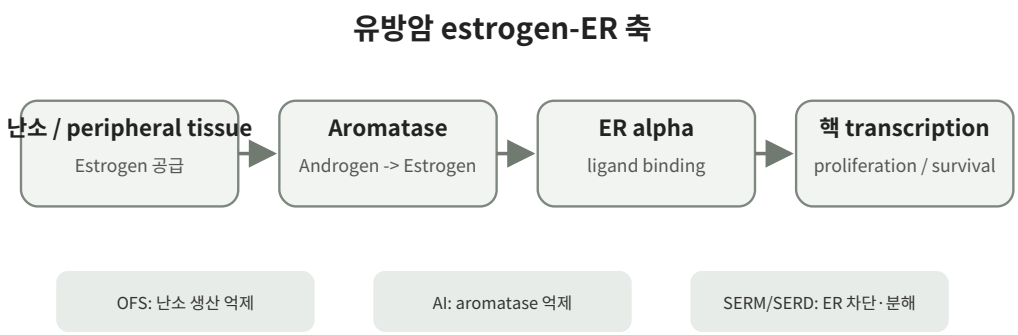


그림 35-1. 유방암에서 estrogen-ER 축과 내분비치료의 표적

그림 35-1. 폐경 전에는 난소기능 억제, 폐경 후에는 peripheral aromatization 억제, 그리고 ER 차단·분해가 서로 다른 층위의 endocrine therapy다. ER은 핵에서 transcription program을 조절하지만 성장인자 경로와도 교차한다. 본서 재구성.[2,9]

1. 호르몬 수용체는 정상 생리의 전사조절장치이자 일부 암의 성장축이다

Estrogen receptor와 androgen receptor는 nuclear receptor family에 속한다. Ligand가 결합하면 receptor conformation이 변하고, DNA의 response element와 co-regulator network를 통해 세포증식·분화·생존과 관련된 유전자 발현을 조절한다.[9,15]

정상 유방과 전립선에서 이 축은 생리적으로 필요하다. 문제는 암세포가 해당 lineage program을 성장에 이용할 때다. ER-positive breast cancer에서는 ER alpha가 중요한 driver가 되고, prostate adenocarcinoma에서는 대부분의 질병단계에서 AR signalling이 핵심 축으로 남는다.

따라서 endocrine therapy는 세포독성 항암제처럼 빠르게 분열하는 모든 세포를 직접 공격하기보다 **종양이 의존하는 lineage-specific growth program을 약화시키는 치료**라고 이해하는 편이 정확하다.

2. 먼저 물어야 할 것은 ’이 암이 실제로 호르몬 의존적인가’이다

Breast cancer에서는 ER과 progesterone receptor(PR)를 병리학적 면역조직화학으로 평가하고, HER2 status와 함께 치료축을 결정한다. ER-negative tumor에 tamoxifen을 투여해도 ER-positive disease에서 보이는 큰 장기효과를 기대할 수 없다.[4]

Prostate cancer는 조직학적으로 AR-driven lineage가 흔하지만, 치료가 진행될수록 AR-independent neuroendocrine transformation이나 mixed biology가 나타날 수 있다. 이때 PSA만 낮거나 AR drug를 계속 쓴다고 모든 질환활성이 억제되는 것은 아니다.[15]

즉 endocrine therapy의 첫 biomarker는 **수용체와 lineage dependency**다. 그 다음에 병기, recurrence risk, 폐경상태, mutation, 치료이력과 organ function을 덧붙인다.

---

3. Tamoxifen은 estrogen을 없애는 약이 아니라 ER을 조직 선택적으로 조절한다

Tamoxifen은 selective estrogen receptor modulator(SERM)다. 유방에서는 ER-dependent transcription을 억제하는 방향으로 작동하지만 뼈와 자궁 등에서는 조직별 partial agonist 성격이 나타날 수 있다.[2]

이 조직 선택성 때문에 장점과 부작용이 함께 생긴다. 폐경 전후 모두 사용할 수 있고 뼈에는 상대적으로 보호적인 면이 있지만, venous thromboembolism과 endometrial cancer 위험을 증가시킬 수 있다.[4]

중요한 점은 tamoxifen이 단순한 “약한 호르몬제”가 아니라는 것이다. ER-positive early breast cancer에서 수십 년에 걸친 recurrence와 mortality를 바꾼 대표적인 정밀치료다.

---

4. 5년 tamoxifen의 15년 효과는 endocrine therapy가 실제 생존을 바꾼다는 강한 근거다

EBCTCG patient-level meta-analysis는 약 21,000명의 무작위시험 자료를 분석했다.[4] ER-positive disease에서 약 5년의 tamoxifen은 recurrence를 치료기간 중 크게 줄였고, **breast-cancer mortality는 첫 15년 동안 약 3분의 1 감소**했다.

연도별 breast-cancer mortality rate ratio는 0-4년에 **0.71**, 5-9년에 **0.66**, 10-14년에 **0.68**이었다.[4] 반대로 ER-negative disease에서는 recurrence나 mortality에 거의 효과가 없었다.

이 결과가 주는 교훈은 두 가지다. 첫째 receptor biomarker가 맞으면 endocrine therapy의 효과는 매우 크고 오래 간다. 둘째 **biomarker가 맞지 않으면 같은 약의 가치가 급격히 떨어진다.**

5. Aromatase inhibitor는 폐경 후 estrogen 공급원을 다르게 겨냥한다

폐경 후에는 난소 estrogen 분비가 크게 감소하지만 지방·근육 등 peripheral tissue의 aromatase가 androgen을 estrogen으로 전환한다. Anastrozole, letrozole, exemestane 같은 aromatase inhibitor(AI)는 이 과정을 억제한다.[2]

폐경 전 여성에게 AI만 단독으로 사용하면 난소 feedback이 estrogen 생성을 다시 자극할 수 있다. 그래서 premenopausal patient에서 AI를 사용할 때는 ovarian function suppression(OFS)을 함께 시행하는 방식이 중요하다.[6,7]

AI는 tamoxifen과 독성 profile이 다르다. Thromboembolism·endometrial cancer는 적지만 arthralgia와 bone loss·fracture가 더 문제가 될 수 있다.[5]

6. 31,920명 meta-analysis에서 AI는 tamoxifen보다 recurrence와 유방암 사망을 더 줄였다

EBCTCG는 ER-positive early breast cancer의 postmenopausal women **31,920명**을 individual-patient meta-analysis했다.[5]

5년 AI와 5년 tamoxifen을 비교한 trial에서 AI는 치료가 다른 기간의 recurrence를 더 줄였고, **10년 breast-cancer mortality는 12.1% vs 14.2%**, RR **0.85(95% CI 0.75-0.96)**였다.[5]

그러나 독성 trade-off가 있었다. 5년 fracture risk는 AI **8.2%**, tamoxifen **5.5%**였다. 반대로 10년 endometrial cancer incidence는 AI **0.4%**, tamoxifen **1.2%**였다.[5]

표 35-1. 유방암 내분비치료의 주요 계열과 임상적 차이

치료계열	주된 작용점	대표약	주로 쓰이는 상황	핵심 독성·주의
SERM	ER modulation	tamoxifen	폐경 전·후 ER+ 조기/일부 진행암	VTE, hot flash, endometrium
Aromatase inhibitor	estrogen synthesis 감소	anastrozole, letrozole, exemestane	폐경 후 또는 OFS 병용	arthralgia, bone loss, fracture
OFS / GnRH agonist	ovarian estrogen 생산 억제	goserelin 등	고위험 폐경 전 ER+	menopausal symptoms, bone loss
SERD	ER antagonism/degradation	fulvestrant, oral SERD	진행성 ER+	injection burden 또는 약별 GI/lipid effects
ESR1-selected oral ER therapy	mutant ER axis	elacestrant, imlunestrant 등	ESR1-mut advanced disease	ctDNA/tissue selection 필요
ER degrader(PROTAC)	ER 단백질 분해 유도	vepdegestrant	ESR1-mut advanced disease	QTc 등 약별 monitoring

7. 폐경 전 고위험 환자에서는 ovarian function suppression의 추가가 중요할 수 있다

SOFT는 premenopausal hormone-receptor-positive early breast cancer에서 tamoxifen, tamoxifen+OFS, exemestane+OFS를 비교했다.[6]

12년 DFS는 **71.9%, 76.1%, 79.0%**였고, 12년 OS는 각각 **86.8%, 89.0%, 89.4%**였다.[6] Tamoxifen+OFS와 tamoxifen 비교의 DFS HR은 **0.82(95% CI 0.69-0.98)**였다.

특히 chemotherapy가 필요했던 HER2-negative 고위험군에서는 절대 OS 차이가 더 크게 나타났다. 따라서 OFS의 가치는 모든 젊은 환자에게 동일하지 않고 **baseline recurrence risk**에 따라 달라진다.[6,7]

8. 더 강한 endocrine suppression이 항상 더 좋은 삶의 질을 뜻하지는 않는다

OFS와 AI를 결합하면 estrogen suppression은 강해지지만 hot flash, sexual dysfunction, vaginal dryness, sleep disturbance, arthralgia, bone loss가 누적될 수 있다.[1,2,6]

조기 유방암 endocrine therapy는 수년간 지속되는 경우가 많기 때문에 약을 처방한 사실보다 **실제로 복용을 지속할 수 있는가**가 중요하다. Adherence가 나쁘면 trial에서 기대한 장기효과가 현실에서 줄어든다.

따라서 증상을 참다가 임의 중단하기보다 약제 변경, supportive care, bone health 관리, 비호르몬성 증상조절을 통해 치료지속성을 높이는 접근이 필요하다.[2]

---

9. 진행성 ER-positive 유방암에서도 수용체 축은 계속 중요하지만 내성이 진화한다

Metastatic ER-positive/HER2-negative breast cancer의 많은 환자에서 endocrine therapy는 치료 backbone이다. 다만 시간이 지나면서 ER pathway 자체와 PI3K-AKT-mTOR, MAPK, cell-cycle pathway가 변해 내성이 생길 수 있다.[9]

대표적인 변화가 **ESR1 ligand-binding-domain mutation**이다. AI가 estrogen 생성을 낮춰도 mutant ER이 ligand-independent activity를 유지할 수 있어 AI resistance가 생길 수 있다.

이 때문에 진행암에서는 "ER-positive인가"만 보는 시대에서 **어떤 ESR1 mutation이 생겼는가, PI3K/AKT/PTEN alteration이 있는가, 이전 CDK4/6 inhibitor를 어떻게 사용했는가**를 함께 보는 시대로 이동했다.

---

10. ESR1 mutation은 내분비 내성을 ctDNA로 추적할 수 있는 대표 biomarker가 됐다

ESR1 mutation은 처음 metastatic disease가 발견될 때보다 AI exposure 뒤 더 흔해진다. 2026 FDA 자료는 advanced breast cancer에서 AI 진행 후 ESR1 mutation이 상당수에서 나타날 수 있음을 설명한다.[20]

Blood ctDNA는 반복적인 tissue biopsy 없이 acquired mutation을 추적할 수 있다는 장점이 있다. 이미 elacestrant, imlunestrant, vepdegestrant는 ESR1-mutated advanced breast cancer에서 companion diagnostic 기반 사용이 가능하다.[8,18,19]

하지만 "mutation이 혈액에서 보였다"는 사실만으로 즉시 치료를 바꿔야 하는지는 별도 질문이다. mutation detection 시점과 radiographic progression 사이에 치료를 선제적으로 바꾸는 전략은 2026년에도 활발히 검증 중이다.[10,20]

---

11. EMERALD는 ESR1-mutated disease에서 oral SERD가 실제 PFS를 개선할 수 있음을 보여줬다

EMERALD phase 3는 이전 endocrine therapy와 CDK4/6 inhibitor를 받은 ER-positive/HER2-negative advanced breast cancer **478명**을 elacestrant와 standard endocrine monotherapy에 무작위 배정했다.[8]

ESR1-mutated subgroup에서는 PFS HR이 **0.55(95% CI 0.39-0.77)**로 elacestrant가 우월했다. 다만 OS endpoint는 당시 확정적인 benefit을 보여주지 못했다.[8]

이 결과는 endocrine resistance가 생겨도 "호르몬치료가 끝났다"가 아니라 **변이된 ER을 다른 방식으로 겨냥할 수 있다**는 점을 보여준다.

---

12. 2025-2026년에는 oral ER antagonist와 ER degrader가 빠르게 확대됐다

FDA는 2025년 **imlunestrant**를 ESR1-mutated ER-positive/HER2-negative advanced or metastatic breast cancer에 승인했다.[18] EMBER-3 ESR1-mutated population에서 median PFS는 **5.5 vs 3.8개월**, HR **0.62**였다.

2026년 5월에는 heterobifunctional ER degrader **vepdegestrant**가 승인됐다.[19] VERITAC-2의 ESR1-mutated population에서 median PFS는 **5.0 vs 2.1개월**, HR **0.57**, ORR은 **19% vs 4%**였다.[19]

이들 수치는 의미 있지만, median PFS가 몇 개월 수준이라는 사실도 같이 봐야 한다. **새로운 endocrine drug가 내성을 완전히 없애는 것이 아니라 다음 치료시간을 연장하는 것**이 현재 임상효과의 핵심이다.

---

13. SERENA-6는 '영상진행 전에 ctDNA 내성을 발견해 바꾸는 전략'이라는 새로운 질문을 던졌다

SERENA-6는 AI+CDK4/6 inhibitor 1차 치료 중 radiographic progression이 없지만 ctDNA에서 emergent ESR1 mutation이 발견된 환자 **315명**을 대상으로 AI를 camizestrant로 바꾸는 전략을 시험했다.[10]

초기 분석에서 median PFS는 **16.0 vs 9.2개월**, HR **0.44**였다. 2026년 확장분석에서는 median PFS **16.8 vs 9.2개월**, HR **0.45**, second-PFS도 **25.7 vs 19.1개월**, HR **0.63**으로 보고됐다.[10]

그러나 2026년 8월 현재 미국 FDA의 camizestrant 규제결정은 완료된 승인으로 간주하면 안 된다. 2026년 4월 ODAC는 benefit-risk에 다수 찬성하지 않았고 FDA 심사기한은 추가자료 검토를 위해 연장됐다.[20]

> **우측 최신근거 | positive phase 3와 regulatory approval은 같은 말이 아니다**
> SERENA-6는 biologically elegant한 ctDNA-guided switching trial이지만 OS는 아직 미성숙하고 규제기관은 임상적 의미와 long-term benefit을 별도로 평가하고 있다. 본서는 2026-08-30 현재 상태를 기준으로 기술한다.[10,20]

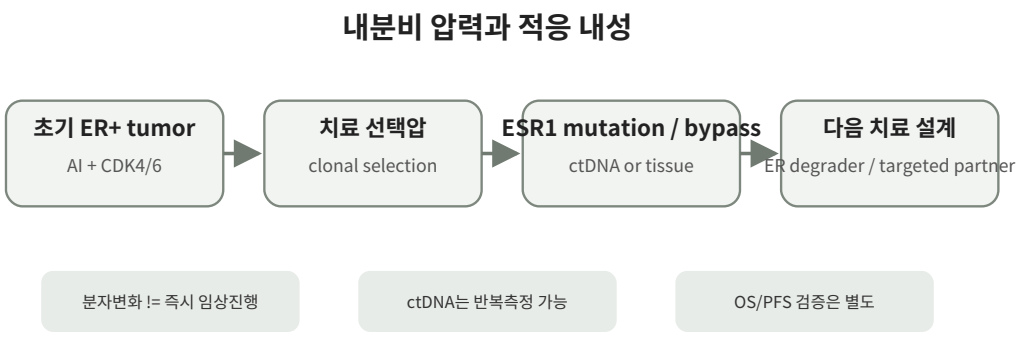


그림 35-3. 내분비 내성과 ctDNA 기반 적응치료

그림 35-3. Endocrine pressure 아래 ESR1 mutation 또는 bypass pathway가 선택될 수 있다. Tissue/ctDNA는 변화된 biology를 포착해 다음 endocrine/targeted combination을 선택하는 도구가 되지만, molecular progression을 언제 치료할지는 임상시험으로 검증해야 한다. 본서 재구성.[8-10,20]

14. Endocrine therapy와 targeted therapy의 경계는 점점 흐려지고 있다

현대 ER-positive advanced breast cancer에서는 endocrine drug 하나만 쓰기보다 CDK4/6 inhibitor, PI3K/AKT pathway inhibitor, mTOR inhibitor 같은 targeted therapy를 함께 사용하는 경우가 많다.

이 조합의 논리는 ER transcription과 cell-cycle/growth signalling이 서로 우회로를 제공하기 때문이다.[9] 제20장과 제31장에서 다룬 PI3K-AKT-mTOR·표적치료가 이 지점에서 endocrine therapy와 만난다.

따라서 "호르몬치료냐 표적치료냐"의 이분법보다 **endocrine backbone + molecularly selected partner**라는 구조로 이해하는 것이 현대치료에 더 가깝다.

15. Prostate cancer의 ADT는 혈중 testosterone을 castrate range로 낮추는 치료 backbone이다

Prostate cancer에서는 androgen receptor가 핵심 growth driver다. Androgen-deprivation therapy(ADT)는 고환의 testosterone production을 억제하거나 orchiectomy로 제거해 circulating androgen을 크게 낮춘다.[3]

Medical ADT에는 GnRH agonist와 antagonist가 있다. Agonist는 초기에 LH·testosterone surge가 생길 수 있지만 antagonist는 receptor를 직접 차단해 빠른 suppression을 만든다.

중요한 점은 testosterone을 낮추는 것이 prostate cancer 치료의 끝이 아니라 **AR axis를 약화시키는 첫 층위**라는 것이다. Advanced disease에서는 AR inhibitor나 androgen synthesis inhibitor를 병용해 더 깊게 차단한다.[3]

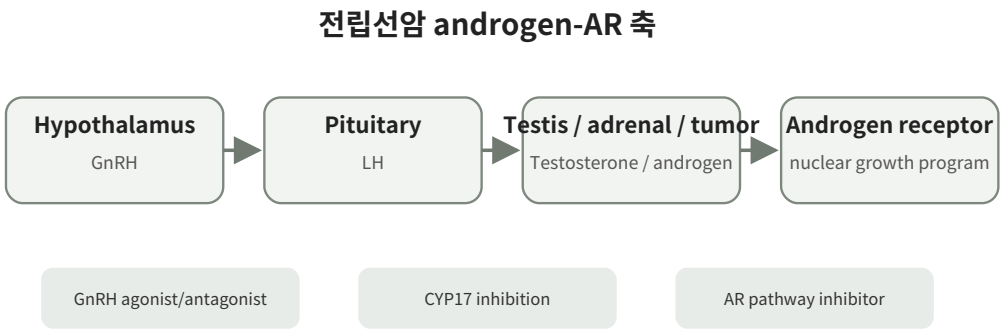


그림 35-2. 전립선암에서 androgen-AR 축과 치료 표적

그림 35-2. Hypothalamus-pituitary-testis axis는 testosterone 공급을 만들고 tumor AR은 이를 growth program으로 번역한다. GnRH agonist/antagonist, CYP17 inhibition, AR pathway inhibitor는 서로 다른 층위를 차단한다. CRPC에서도 AR signalling이 지속될 수 있다. 본서 재구성.[3,15]

16. GnRH antagonist는 testosterone flare 없이 빠르게 억제할 수 있다

HERO phase 3는 advanced prostate cancer 환자 **930명**에서 oral GnRH antagonist relugolix와 leuprolide를 비교했다.[16]

48주 sustained castration은 **96.7% vs 88.8%**였고 day 4 castrate testosterone은 **56% vs 0%**였다. 치료 중단 90일 뒤 testosterone recovery도 relugolix에서 더 빨랐다.[16]

Trial에서 major adverse cardiovascular event는 **2.9% vs 6.2%**였지만 이 cardiovascular endpoint는 trial의 primary adjudicated efficacy endpoint가 아니었다. 따라서 개인 환자의 심혈관 선택은 기존 CVD, 약물상호작용, adherence와 전체 근거를 함께 봐야 한다.[16]

---

17. ’Castration-resistant’는 androgen receptor가 더 이상 중요하지 않다는 뜻이 아니다

ADT 중 testosterone이 castrate range인데도 PSA나 영상질환이 진행하면 castration-resistant prostate cancer(CRPC)라고 부른다. 과거에는 이를 hormone-independent disease로 생각했지만 현재는 많은 CRPC에서 AR signalling이 계속 중요하다는 사실이 확립돼 있다.[15]

종양은 AR amplification, ligand-binding mutation, AR splice variant, intratumoral androgen synthesis, glucocorticoid receptor bypass 등을 이용할 수 있다.[15]

그래서 CRPC에서도 enzalutamide·apalutamide·darolutamide 같은 AR pathway inhibitor나 abiraterone 같은 androgen synthesis inhibitor가 임상효과를 보인다. **내분비 내성은 종종 hormone pathway의 소멸이 아니라 재설계다.**

---

18. Abiraterone은 androgen 합성을 더 깊게 차단해 metastatic hormone-sensitive disease의 OS를 연장했다

Abiraterone은 CYP17A1을 억제해 testis뿐 아니라 adrenal·tumor의 androgen synthesis를 낮춘다. Mineralocorticoid excess를 줄이기 위해 glucocorticoid를 함께 사용하는 regimen이 표준적으로 사용된다.[3,11]

LATITUDE final analysis에서 newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer 환자 **1,199명**이 ADT에 abiraterone+prednisone 또는 placebo를 더했다.[11]

Median OS는 **53.3 vs 36.5개월**, HR **0.66(95% CI 0.56-0.78)**였다. 그러나 grade 3-4 hypertension은 **21% vs 10%**, hypokalemia는 **12% vs 2%**로 더 흔했다.[11]

---

19. ENZAMET은 AR blockade 강화가 5년 생존을 실제로 높일 수 있음을 보여줬다

ENZAMET은 metastatic hormone-sensitive prostate cancer **1,125명**에서 testosterone suppression에 enzalutamide 또는 conventional non-steroidal antiandrogen을 더했다.[12]

Median follow-up 68개월에서 OS HR은 **0.70(95% CI 0.58-0.84)**였고, **5년 OS는 67% vs 57%**였다.[12]

Fatigue와 hypertension, memory impairment 등 toxicity가 증가했다. 따라서 "더 강한 AR blockade가 생존을 늘린다"와 "모든 환자가 같은 조합을 견딘다"는 서로 다른 질문이다.

---

20. 비전이 고위험과 biochemical recurrence에서도 endocrine intensification의 범위가 넓어지고 있다

STAMPEDE high-risk non-metastatic analysis에서 ADT에 abiraterone 기반 therapy를 추가하면 **6년 metastasis-free survival이 82% vs 69%**, HR **0.53**으로 개선됐다.[13]

EMBARK는 high-risk biochemical recurrence에서 enzalutamide+leuprolide, leuprolide alone, enzalutamide monotherapy를 비교했다.[14] 5년 MFS는 **87.3%, 71.4%, 80.0%**였으며 combination vs leuprolide HR은 **0.42**였다.[14]

이 결과는 PSA recurrence stage에서도 risk selection에 따라 endocrine intensification이 disease trajectory를 바꿀 수 있음을 보여준다. 그러나 biochemical recurrence의 모든 환자에게 동일한 intensification이 필요한 것은 아니다.

표 35-2. 유방암·전립선암 내분비치료의 대표 임상근거

연구	대상	비교	핵심 결과	해석
EBCTCG tamoxifen[4]	ER+ early BC	~5y tamoxifen vs none	15y BC mortality 약 1/3 감소	receptor-selected long-term survival evidence
EBCTCG AI[5]	postmenopausal ER+ early BC, n=31,920	AI vs tamoxifen	10y BC mortality 12.1% vs 14.2%	fracture trade-off
SOFT 12y[6]	premenopausal HR+ early BC	TAM / TAM+OFS / EXE+OFS	DFS 71.9/76.1/79.0%	high-risk에서 OFS 절대이득 큼
VERITAC-2[19]	ESR1-mut advanced BC	vepdegestrant vs fulvestrant	PFS 5.0 vs 2.1 mo; HR 0.57	2026 FDA-approved ER degrader
LATITUDE[11]	high-risk mCSPC	ADT+ABI vs ADT	OS 53.3 vs 36.5 mo; HR 0.66	androgen synthesis intensification
ENZAMET[12]	mHSPC, n=1,125	ENZA vs standard antiandrogen + ADT	5y OS 67% vs 57%; HR 0.70	AR blockade intensification
EMBARK[14]	high-risk BCR	ENZA+LHRH vs LHRH	5y MFS 87.3% vs 71.4%; HR 0.42	nonmetastatic recurrence stage

21. Breast endocrine therapy의 부작용은 '여성호르몬 부족' 하나로 묶을 수 없다

Tamoxifen과 AI·OFS는 서로 다른 adverse-event profile을 가진다. Tamoxifen은 VTE와 endometrial pathology에 주의하고, AI·OFS는 bone loss, fracture, arthralgia, menopausal symptom의 부담이 커질 수 있다.[4,5]

Sexual health, vaginal symptoms, sleep, mood와 body composition 변화도 치료지속성을 좌우한다. 증상을 "암치료니까 참아야 한다"고만 접근하면 adherence가 떨어질 수 있다.

Bone mineral density와 fracture risk, cardiovascular risk factor, gynecologic symptom을 치료별로 모니터링하고 필요한 supportive treatment를 연결해야 한다.[1,2]

22. ADT는 근육·지방·인슐린·뼈를 동시에 바꿀 수 있다

NCI는 prostate cancer hormone therapy의 주요 부작용으로 hot flash, sexual dysfunction, bone loss, muscle mass·strength 감소, lipid 변화, insulin resistance와 weight gain을 제시한다.[3]

대규모 observational data에서 ADT는 fracture risk 증가와 연결됐다. 5년 생존자 중 fracture는 ADT 사용군 **19.4%**, 비사용군 **12.6%**였다.[17]

또 Medicare cohort에서는 GnRH agonist 사용이 diabetes와 cardiovascular events 증가와 연관됐다.[21] 이는 observational association이므로 개인 환자에서 인과량을 단정하면 안 되지만, 장기간 ADT에서 metabolic surveillance가 필요한 이유를 뒷받침한다.

---

23. 근감소와 골소실은 단순한 삶의 질 문제가 아니라 다음 치료의 reserve 문제다

근육량과 근력 저하는 fatigue, 낙상, 활동량 감소를 만들 수 있고 fracture는 치료중단·입원·기능상실로 이어질 수 있다. 그래서 ADT·AI/OFS를 오래 받는 환자에서 resistance exercise와 aerobic activity, 충분한 protein·energy intake, calcium·vitamin D 상태, bone-directed therapy 적응증을 함께 평가한다.

여기서 영양의 목표는 호르몬을 "더 낮추는 것"보다 **치료가 유발한 body-composition 손실을 최소화하고 cardiometabolic risk를 관리하는 것**에 가깝다.

체중이 증가한 환자에게도 무리한 단식으로 빠르게 감량하는 것보다 근육을 보존하며 허리둘레·혈압·lipid·glucose를 개선하는 접근이 치료지속성에 더 중요할 수 있다.

---

24. 식물성 식사는 endocrine therapy의 대사부작용 관리에 도움을 줄 가능성이 있지만 항암제를 대신하지 않는다

Whole-food plant-predominant eating pattern은 energy density, fiber, unsaturated fat, potassium-rich foods를 통해 체중·lipid·glycemic control 개선에 기여할 수 있다. 이러한 host-metabolic benefit은 ADT의 weight gain·insulin resistance나 장기 survivorship에서 합리적인 목표가 될 수 있다.

그러나 tamoxifen, AI, OFS, ADT, abiraterone, AR inhibitor의 randomized survival benefit을 **식사로 대체할 임상근거는 없다.** ER 또는 AR signalling은 유전적·약리학적 강도로 조절되며, 식사로 serum hormone이 변하는 정도를 receptor blockade와 동일시할 수 없다.

식물성 식사를 선택하더라도 충분한 protein, calcium, vitamin D, vitamin B12, 총 energy를 확보해 bone·muscle reserve를 보호해야 한다.

---

25. Ketogenic diet가 estrogen 또는 androgen을 낮춘다는 이유만으로 endocrine therapy와 동등해지는 것은 아니다

저탄수화물 또는 ketogenic diet는 insulin, 체중, 일부 sex-hormone-binding globulin을 변화시킬 수 있다. 하지만 이런 systemic biomarker 변화가 tamoxifen의 ER occupancy, AI의 aromatase suppression, ADT의 castration, AR inhibitor의 receptor antagonism과 같은 것은 아니다.

특히 ADT 중 이미 muscle loss가 진행하는 환자, AI/OFS로 bone loss가 큰 환자, advanced cancer의 cachexia가 있는 환자에게 과도한 energy restriction은 오히려 치료 reserve를 악화시킬 수 있다.

따라서 본서의 식물성케톤식은 endocrine drug를 줄이거나 끊기 위한 수단이 아니라, 선택적으로 적용할 경우 **metabolic health와 체성분을 안전하게 관리하는 보조전략**으로 연구돼야 한다.

---

26. Oral endocrine drug는 '식사법'보다 처방 라벨의 복용조건과 상호작용이 우선이다

현대 endocrine therapy에는 oral agents가 많다. 일부 약은 food effect, CYP interaction, QT prolongation, hepatotoxicity, mineralocorticoid effect 등 약마다 복용조건이 다르다.[18,19]

예를 들어 2025 승인 imlunestrant와 2026 승인 vepdegestrant도 FDA label의 식사조건이 서로 다르다.[18,19] 따라서 "모든 항암제는 공복에 먹어야 한다" 또는 "기름진 식사와 함께 먹어야 흡수가 좋다" 같은 일반화는 위험하다.

Supplement·herbal product도 CYP enzyme이나 bleeding risk에 영향을 줄 수 있으므로, endocrine drug와 병용할 때는 약사·의료진에게 실제 제품을 확인받는 것이 안전하다.

---

27. 치료가 잘 듣는지는 hormone level 하나가 아니라 질환별 endpoint로 판단한다

Breast cancer adjuvant therapy에서는 recurrence, distant recurrence, DFS, breast-cancer mortality와 OS가 중요하다. Metastatic disease에서는 imaging response, PFS, symptom control, OS를 본다.

Prostate cancer에서는 testosterone suppression과 PSA가 유용하지만, advanced disease에서 radiographic progression, MFS, PFS, OS를 함께 봐야 한다. PSA가 낮아도 AR-independent clone이 진행할 수 있기 때문이다.[15]

따라서 endocrine therapy의 목표를 “estrogen 수치를 낮췄다” 또는 “testosterone이 0에 가깝다”로 끝내지 않는다. **종양이 실제로 덜 재발하고 덜 전이하며 환자가 더 오래·더 잘 사는가**가 최종 endpoint다.

---

28. Endocrine resistance는 실패가 아니라 다음 생물학을 측정해야 할 신호다

ER-positive breast cancer가 AI에서 진행하면 ESR1 mutation, PI3K-AKT alteration, HER2/MAPK escape, cell-cycle change를 다시 평가할 수 있다.[9] Prostate cancer가 ADT에서 진행하면 AR pathway가 여전히 dominant한지, DNA-repair defect나 neuroendocrine transformation 같은 새로운 biology가 나타났는지 본다.[15]

이때 tissue re-biopsy와 ctDNA가 중요한 이유는 **처음 진단의 분자지도와 재발 시점의 분자지도가 다를 수 있기 때문**이다.

현대 endocrine therapy는 “한 약을 오래 쓰다 안 들으면 chemotherapy로 넘어가는” 단순한 순서에서, serial biomarker를 이용해 endocrine-targeted combinations을 재설계하는 방향으로 이동하고 있다.[8-10,18-20]

---

29. 결론 - 내분비치료는 오래된 치료이지만 가장 현대적인 정밀치료 중 하나다

Tamoxifen은 ER-positive breast cancer의 장기 사망을 약 3분의 1 줄였고, AI와 OFS는 폐경상태·위험도에 맞춰 recurrence를 더 줄였다.[4-7] 2025-2026년에는 imlunestrant와 vepdegestrant처럼 ESR1 mutation을 companion diagnostic으로 선택하는 새로운 ER-directed therapy가 등장했다.[18,19]

Prostate cancer에서는 ADT가 backbone이며 abiraterone·enzalutamide 같은 intensification이 metastatic hormone-sensitive disease의 survival을 유의하게 연장했다.[11,12] High-risk nonmetastatic·biochemical recurrence 단계까지 적용범위도 넓어지고 있다.[13,14]

반대로 endocrine therapy는 장기간 투여되기 때문에 bone, muscle, cardiovascular·metabolic health, sexual function과 adherence를 치료효과의 일부로 관리해야 한다.[1-3,17,21]

본서의 안전선은 분명하다. **식물성 식사나 ketogenic diet가 표준 endocrine therapy를 대체한다는 근거는 없다.** 식이중재의 역할은 치료를 중단시키는 것이 아니라, 체중·근육·뼈·혈당·심혈관 위험을 안전하게 관리하면서 표준치료를 견딜 수 있는 host reserve를 지키는 데 있다.

다음 제36장에서는 고용량 chemotherapy 뒤 조혈계를 다시 세우는 **조혈모세포이식**을 다룬다.

제35장 핵심요약

1. Endocrine therapy는 hormone production을 낮추거나 ER·AR signalling을 차단·분해하는 치료다.
2. ER-positive breast cancer에서 5년 tamoxifen은 15년 breast-cancer mortality를 약 3분의 1 줄였다.
3. Postmenopausal ER+ early breast cancer에서 AI는 tamoxifen보다 recurrence와 10년 breast-cancer mortality를 더 낮췄지만 fracture가 증가했다.
4. Premenopausal high-risk disease에서는 OFS 추가와 exemestane+OFS의 절대이득이 커질 수 있다.
5. ESR1 mutation은 AI resistance의 대표 biomarker이며 oral SERD/ER degrader 선택에 사용된다.
6. Imlunestrant는 2025년, vepdegestrant는 2026년 미국에서 ESR1-mutated advanced breast cancer에 승인됐다.
7. SERENA-6는 ctDNA에서 ESR1 mutation을 영상진행 전에 포착해 therapy를 바꾸는 전략을 제시했지만 2026-08-30 현재 camizestrant 미국 규제결정은 완료된 승인으로 볼 수 없다.
8. Prostate cancer에서 ADT는 backbone이고 LATITUDE·ENZAMET은 androgen-axis intensification의 OS benefit을 보여줬다.
9. ADT·AI/OFS의 bone loss, sarcopenia, metabolic·sexual toxicity는 장기 치료효과와 함께 관리해야 한다.
10. 식물성 식사·ketogenic diet는 host metabolic health를 보조할 수 있으나 tamoxifen·AI·ADT·AR inhibitor의 항암효과를 대체한다는 사람 근거는 없다.

참고문헌

1. National Cancer Institute. (2025). Hormone Therapy to Treat Cancer. Reviewed May 15, 2025.
2. National Cancer Institute. (2025). Hormone Therapy for Breast Cancer.
3. National Cancer Institute. (2025). Hormone Therapy for Prostate Cancer Fact Sheet.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2011). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet, 378(9793), 771-784. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8

5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2015). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet, 386(10001), 1341-1352. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1
6. Francis PA, Fleming GF, Láng I, et al. (2023). Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Breast Cancer: 12-Year Results From SOFT. Journal of Clinical Oncology, 41(7), 1370-1375. https://doi.org/10.1200/JCO.22.01065
7. Pagani O, Walley BA, Fleming GF, et al. (2023). Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials. Journal of Clinical Oncology, 41(7), 1376-1382. PMID 36521078.
8. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, et al. (2022). Elacestrant Versus Standard Endocrine Therapy for ER-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. Journal of Clinical Oncology, 40(28), 3246-3256. https://doi.org/10.1200/JCO.22.00338
9. Osborne CK, Schiff R. (2011). Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. Annual Review of Medicine, 62, 233-247. https://doi.org/10.1146/annurev-med-070909-182917
10. Bidard FC, et al. (2025). First-Line Camizestrant for Emerging ESR1-Mutated Advanced Breast Cancer. New England Journal of Medicine. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2502929; extended SERENA-6 analysis published 2026, PMID 42442380.
11. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. (2019). Abiraterone acetate plus prednisone in newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis. Lancet Oncology, 20(5), 686-700. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30082-8
12. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. (2023). Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET). Lancet Oncology, 24(4), 323-334. PMID 36990608.
13. Attard G, Murphy L, Clarke NW, et al. (2022). Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: meta-analysis of two randomised phase 3 STAMPEDE trials. Lancet, 399(10323), 447-460. PMID 34953525.
14. Freedland SJ, de Almeida Luz M, De Giorgi U, et al. (2023). Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. New England Journal of Medicine, 389(16), 1453-1465. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303974
15. Watson PA, Arora VK, Sawyers CL. (2015). Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer. Nature Reviews Cancer, 15(12), 701-711. PMID 26563462.
16. Shore ND, Saad F, Cookson MS, et al. (2020). Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. New England Journal of Medicine, 382(23), 2187-2196. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004325
17. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. (2005). Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. New England Journal of Medicine, 352(2), 154-164. https://doi.org/10.1056/NEJMoa041943
18. U.S. Food and Drug Administration. (2025). FDA approves imlunestrant for ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer. September 25, 2025.
19. U.S. Food and Drug Administration. (2026). FDA approves vepdegestrant for ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer. May 1, 2026.
20. U.S. Food and Drug Administration. (2026). Oncologic Drugs Advisory Committee materials for camizestrant, April 30, 2026; AstraZeneca. (2026). FDA decision date extended for SERENA-6 filing, May 27, 2026.
21. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. (2006). Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. Journal of Clinical Oncology, 24(27), 4448-4456. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.2497

제36장 조혈모세포이식

- 고용량 치료의 혈액세포 회복에서 동종 면역의 graft-versus-leukemia 효과까지

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH036
> **편집 기준:** B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
> **근거 범위:** autologous·allogeneic hematopoietic cell transplantation(HCT), peripheral-blood·bone-marrow·cord-blood graft, HLA donor selection, myeloablative·reduced-intensity conditioning, engraftment, graft-versus-leukemia(GVL), graft-versus-host disease(GVHD), post-transplant cyclophosphamide(PTCy), infection·CMV prophylaxis, relapse·MRD, 영양·근감소·식품안전과 식물성케톤식의 위치를 검토했다.
> **근거평가 원칙:** 이식 전 질병위험, 이식 자체의 비재발사망(non-relapse mortality, NRM), 재발위험, GVHD·감염·장기독성을 함께 본다. 자가이식과 동종이식은 생물학적 목적이 다르며, 이식 후 혈구 회복이나 면역지표 개선을 곧바로 완치와 동일시하지 않는다.

조혈모세포이식(hematopoietic cell transplantation, HCT)은 흔히 “골수이식”이라고 불리지만 실제 임상에서는 말초혈액에서 채집한 조혈모세포가 가장 널리 사용되고, 골수나 제대혈도 graft source가 될 수 있다.[1,2]

HCT의 핵심은 손상된 골수를 단순히 새것으로 바꾸는 데 있지 않다. **자가이식(autologous HCT)**은 환자 자신의 조혈모세포를 미리 채집해 고용량 항암치료 뒤 혈액생성을 구조(rescue)하는 치료다. 반면 **동종이식(allogeneic HCT)**은 공여자의 조혈·면역계를 이식해 새로운 혈액생성을 만들면서 공여자 면역이 남은 백혈병세포를 공격하는 graft-versus-leukemia 효과를 이용한다.[1,2]

그래서 같은 “이식”이라는 이름 아래에서도 치료목표와 위험은 크게 다르다. 자가이식에서는 GVHD가 거의 문제가 되지 않지만 고용량 conditioning 독성과 재발이 중요하다. 동종이식에서는 재발뿐 아니라 GVHD, 감염, graft failure, 장기 면역억제, NRM이 중요한 경쟁위험이 된다.[1-3]

> **우측 핵심 | 이식은 ’강한 항암치료’와 ’면역치료’가 겹치는 영역이다**
> 자가이식의 주된 항암효과는 이식 전에 투여하는 고용량 치료에서 나온다. 동종이식은 conditioning의 세포독성뿐 아니라 공여자 T·NK cell이 만드는 GVL이 추가된다. 그러나 같은 alloimmunity가 정상조직을 공격하면 GVHD가 된다.[1,2]

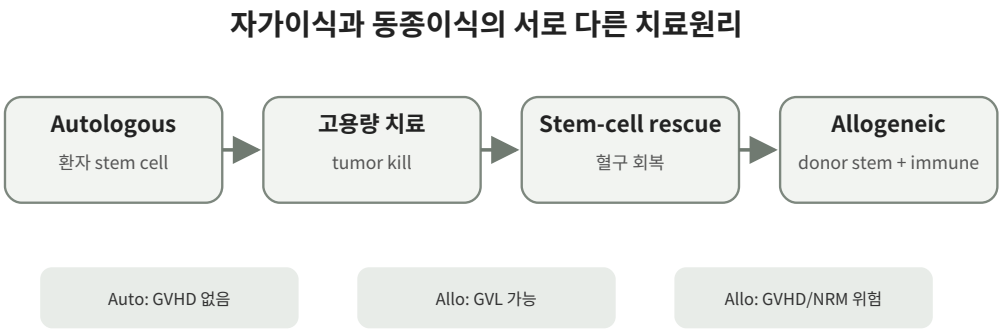


그림 36-1. 자가이식과 동종이식은 치료목적이 다르다

그림 36-1. Autologous HCT는 환자 자신의 조혈모세포를 이용한 marrow rescue가 중심이고, allogeneic HCT는 donor hematopoiesis와 GVL을 함께 이용한다. Allogeneic HCT에서는 relapse와 GVHD/NRM을 동시에 줄이는 균형이 핵심이다. 본서 재구성.[1,2]

1. ’조혈모세포’는 모든 혈액세포를 다시 만드는 장기재생 세포다

Hematopoietic stem/progenitor cell은 골수에서 self-renewal을 하면서 적혈구, 혈소판, 호중구, 림프구 등 여러 혈액세포 계열을 만들어낸다. HCT에서는 충분한 수의 stem/progenitor cell을 주입해 conditioning으로 손상된 marrow를 다시 재건한다.[2]

임상적으로는 CD34-positive cell count가 graft adequacy를 평가하는 대표 지표로 사용된다. 다만 이식의 성공은 CD34 cell 수만으로 결정되지 않는다. 질병상태, donor-recipient HLA, conditioning intensity, 감염, GVHD prophylaxis, organ reserve가 모두 engraftment와 생존을 바꾼다.[1,2]

2. 말초혈액·골수·제대혈은 같은 줄기세포 공급원이지만 임상특성이 다르다

Peripheral-blood stem cell은 G-CSF 등으로 조혈모세포를 말초혈액으로 mobilization한 뒤 apheresis로 채집한다. 빠른 혈구회복과 높은 세포량이 장점이지만 allogeneic setting에서는 chronic GVHD 위험이 bone marrow graft보다 높아질 수 있다.[2]

Bone marrow harvest는 마취하에 장골에서 채집한다. Cord blood는 HLA mismatch 허용폭이 비교적 크고 즉시 사용 가능한 장점이 있지만 세포량이 적어 성인에서는 engraftment가 느리거나 graft failure 위험이 문제가 될 수 있다.[2]

따라서 “어느 graft가 최고인가”가 아니라 질환, 환자체격, donor availability, GVHD 위험, 센터 경험을 함께 본다.

표 36-1. 자가이식과 동종이식의 핵심 차이

구분	Autologous HCT	Allogeneic HCT
세포 출처	환자 자신의 조혈모세포	HLA 적합/부분적합 공여자
주된 항암원리	고용량 chemotherapy 후 marrow rescue	conditioning + graft-versus-leukemia
GVHD	원칙적으로 없음	핵심 합병증
주요 감염위험	일시적 neutropenia·면역저하	neutropenia + 장기간 면역재구성·면역억제
대표 적응증	multiple myeloma, 일부 lymphoma 등	AML, ALL, MDS, myelofibrosis 등 위험도에 따라
핵심 위험	mucositis, infection, organ toxicity, relapse	relapse, GVHD, infection, graft failure, NRM

3. 자가이식은 ’줄기세포가 암을 치료하는 것’이 아니라 고용량 항암치료를 가능하게 한다

자가이식에서는 먼저 환자의 조혈모세포를 채집·동결한다. 이후 표준 용량으로는 골수가 견디기 어려운 고용량 chemotherapy를 투여하고, 저장해 둔 세포를 다시 주입해 혈구생성을 회복시킨다.[1,2]

따라서 multiple myeloma의 autologous stem-cell transplantation(ASCT)에서 항종양효과의 핵심은 high-dose melphalan이며, 주입하는 stem cell은 혈액생성 회복을 위한 rescue 역할을 한다.

이 구분은 중요하다. “줄기세포를 넣었더니 암이 치료됐다”가 아니라 **더 강한 치료를 견딜 수 있도록 자기 조혈계를 복구했다**는 구조다.

4. DETERMINATION은 현대 약물치료 시대에도 upfront ASCT가 PFS를 연장함을 보여줬다

DETERMINATION phase 3 trial은 newly diagnosed multiple myeloma에서 RVD(lenalidomide-bortezomib-dexamethasone) 기반 치료에 upfront ASCT를 더할지를 비교했다.[4]

Median PFS는 transplant group **67.5개월**, RVD-alone group **46.2개월**로 이식군이 더 길었다. 그러나 5년 OS는 **80.7% vs 79.2%**, HR **1.10(95% CI 0.73-1.65)**로 유의한 차이가 없었다.[4]

Grade 3 이상 treatment-related adverse event는 이식군 **94.2%**, 비이식군 **78.2%**였다. 즉 ASCT는 disease control 기간을 늘렸지만 치료부담과 독성이 더 컸고, 당시 분석에서는 OS superiority가 입증되지 않았다.[4]

이 결과는 "이식이 좋다/나쁘다"보다 **endpoint와 환자선호를 분리해야 한다**는 좋은 예다.

---

5. 동종이식의 독특한 힘은 donor immune system이 만드는 graft-versus-leukemia다

Allogeneic HCT는 donor-derived T cell과 NK cell이 recipient leukemia-associated antigen 또는 minor histocompatibility antigen을 인식해 남은 종양세포를 제거할 수 있다. 이를 graft-versus-leukemia 또는 graft-versus-tumor effect라고 한다.[1,2]

이 효과 때문에 allo-HCT는 chemotherapy만으로 재발위험이 높은 AML, ALL, MDS, myelofibrosis와 일부 lymphoma에서 완치 가능성을 제공할 수 있다.[1]

그러나 donor immunity의 강도가 클수록 반드시 좋은 것은 아니다. 같은 면역반응이 피부·장·간·폐 등 정상조직을 공격하면 GVHD가 되고, 심한 GVHD와 면역억제는 감염과 NRM을 증가시킨다.

---

6. 2025 EBMT 권고도 질병위험과 이식위험을 함께 계산한다

2025 EBMT practice recommendations는 HCT indication을 질환명만으로 결정하지 않는다. AML에서는 cytogenetic·molecular risk, remission status와 measurable residual disease(MRD)를 함께 고려하고, 환자의 comorbidity와 non-transplant option도 동시에 평가한다.[1]

예를 들어 favourable-risk AML이 CR1에서 MRD-negative라면 allo-HCT가 일반적으로 필요하지 않을 수 있지만, adverse-risk AML CR1에서는 적절한 환자에서 allo-HCT가 표준적 선택이 된다.[1]

따라서 “백혈병이면 이식”도 아니고 “완전관해면 이식 불필요”도 아니다. **재발확률이 이식관련 사망·장기독성의 위험보다 충분히 큰가**가 핵심 질문이다.

---

7. HLA는 donor와 recipient 면역계가 서로를 얼마나 다르게 보는지를 결정한다

HLA matching은 allogeneic HCT donor selection의 중심이다. 전통적으로 matched sibling donor와 well-matched unrelated donor가 중요했지만, 현대에는 haploidentical donor와 mismatched unrelated donor도 PTCy 등 GVHD prophylaxis 발전으로 활용범위가 넓어졌다.[1,2,6,7]

이는 형제자매가 맞지 않으면 이식을 못 한다는 과거의 제한을 크게 줄였다. 그러나 donor age, CMV serostatus, donor-specific antibody, graft source, urgency와 센터 경험도 실제 선택에 영향을 준다.[2]

---

8. Conditioning은 암세포를 줄이고 graft가 자리잡을 공간과 면역학적 여건을 만든다

Conditioning regimen은 이식 직전 투여하는 chemotherapy와 때로 total-body irradiation의 조합이다. 목적은 질환 감소, recipient immune suppression, marrow space 확보다.[2]

Myeloablative conditioning(MAC)은 강한 항종양효과를 갖지만 mucositis, organ toxicity, infertility, infection과 NRM 부담이 크다. Reduced-intensity conditioning(RIC)은 intensity를 낮춰 고령 또는 comorbidity 환자의 이식 접근성을 높이지만 일부 상황에서는 relapse가 증가할 수 있다.[5]

“약한 이식”이라는 표현은 부정확하다. RIC allo-HCT도 donor immune effect를 이용하며 중대한 GVHD·감염 위험을 가진다.

---

9. BMT CTN 0901은 conditioning intensity의 trade-off를 수치로 보여줬다

AML/MDS 환자 272명의 장기추적에서 MAC과 RIC가 비교됐다.[5] 4년 transplant-related mortality는 MAC **25.1%**, RIC **9.9%**로 MAC에서 더 높았다.

반면 4년 relapse는 MAC **19.8%**, RIC **60.7%**였고, RIC의 relapse hazard는 MAC보다 크게 높았다(HR **4.06**, 95% CI 2.59-6.35).[5]

4년 OS는 MAC **62.0%**, RIC **49.0%**였다. 이 trial은 conditioning을 "독성이 적을수록 좋다"라고 단순화할 수 없음을 보여준다. 환자가 감당할 수 있는 toxicity와 질병의 relapse biology 사이에서 intensity를 정해야 한다.[5]

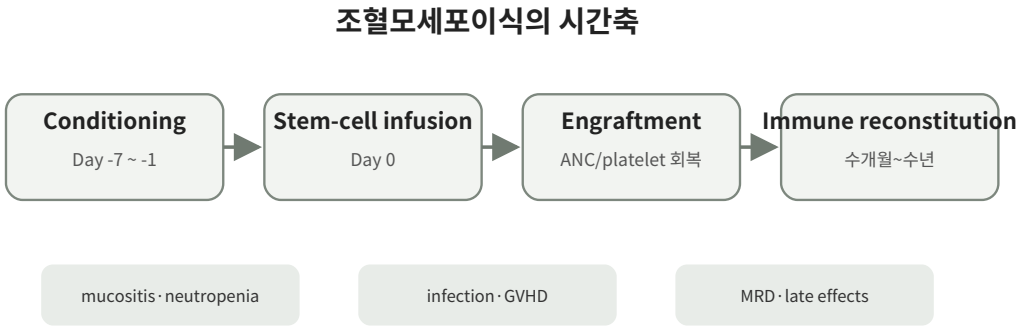


그림 36-2. 조혈모세포이식의 시간축

그림 36-2. 이식은 conditioning-세포주입-engraftment-면역재구성의 긴 과정이다. 초기에는 mucositis·neutropenia·세균/진균 감염, 이후에는 viral reactivation·GVHD·장기 면역회복이 중요한 문제가 된다. 본서 재구성.[2,10,13]

10. Day 0의 세포주입보다 그 전후 수개월의 관리가 더 큰 치료과정이다

Stem-cell infusion은 혈액수혈과 비슷하게 정맥으로 시행되는 경우가 많고, 그 자체는 이식 전체 과정 중 짧은 순간이다. 실제 고위험 시기는 conditioning 이후 marrow aplasia와 mucosal injury가 겹치는 시기다.[2]

Neutrophil과 platelet engraftment가 일어나기 전에는 세균·진균 감염, 출혈, mucositis, diarrhea, electrolyte disturbance와 organ toxicity를 집중 관리한다. Engraftment가 되었다고 면역계가 정상화되는 것은 아니다.

특히 allo-HCT에서는 T·B-cell immune reconstitution이 수개월에서 수년에 걸쳐 진행될 수 있어 viral reactivation, vaccine response 저하, opportunistic infection이 이어질 수 있다.[2,10]

11. Engraftment는 치료의 첫 관문이지 최종 endpoint가 아니다

Absolute neutrophil count와 platelet count의 회복은 graft가 기능하기 시작했다는 뜻이다. Chimerism은 recipient와 donor hematopoiesis 비율을 추적하는 도구가 된다.[2]

그러나 full donor chimerism이 곧 질병 완치를 뜻하지 않는다. Leukemia clone은 donor hematopoiesis 사이에서 다시 자랄 수 있고 MRD가 재등장할 수 있다. 반대로 mixed chimerism의 의미도 질환과 conditioning에 따라 다르다.

따라서 이식 후에는 혈구, chimerism, marrow morphology, molecular MRD, imaging과 임상상태를 질환별로 결합해 본다.

12. GVHD는 donor immunity의 '오작동'이라기보다 alloimmunity의 다른 방향이다

Acute GVHD는 주로 skin, gastrointestinal tract, liver를 침범하고, chronic GVHD는 피부·구강·안구·폐·간·근막 등 여러 장기를 장기간 손상시킬 수 있다.[2]

GVHD는 graft-versus-leukemia와 생물학적으로 완전히 분리된 현상이 아니다. 둘 다 donor T-cell alloreactivity와 연결된다. 그렇다고 심한 GVHD가 "항암효과가 강하니 좋은 것"도 아니다. 심한 GVHD는 직접 사망원인이 될 수 있고, steroid와 면역억제는 감염·근감소·대사합병증을 악화시킨다.

현대 이식의 목표는 **GVL은 보존하면서 해로운 GVHD를 최소화하는 것**이다.

13. PTCy는 GVHD prophylaxis의 지형을 크게 바꿨다

Post-transplant cyclophosphamide(PTCy)는 graft infusion 뒤 특정 시점에 cyclophosphamide를 투여해 강하게 증식하는 alloreactive T cell을 선택적으로 줄이는 접근이다.[6,7]

BMT CTN 1703 phase 3에서는 reduced-intensity matched/mismatched donor HCT 후 PTCy+tacrolimus+mycophenolate와 tacrolimus+methotrexate를 비교했다.[6]

1년 GVHD-free, relapse-free survival(GRFS)은 PTCy regimen **52.7%**, standard regimen **34.9%**, HR **0.64(95% CI 0.49-0.83)**였다. OS와 relapse 자체는 크게 다르지 않았지만 severe acute/chronic GVHD가 줄어 quality of survival이 개선됐다.[6]

14. 2025년 matched-related donor trial에서도 PTCy의 이점이 확인됐다

2025 NEJM randomized trial은 matched-related peripheral-blood SCT 134명에서 PTCy+cyclosporin과 cyclosporin+methotrexate를 비교했다.[7]

3년 GRFS는 **49% vs 14%**, HR **0.42(95% CI 0.27-0.66)**였다. 2년 OS는 **83% vs 71%**였지만 death HR의 confidence interval은 1을 포함해 OS superiority를 확정하지 못했다.[7]

즉 최근의 진전은 "이식을 더 강하게"가 아니라 **같은 항백혈병 목표를 유지하면서 GVHD 부담을 줄이는 방향**으로도 진행되고 있다.

표 36-2. 조혈모세포이식의 대표 무작위 근거

연구	대상·질문	핵심 결과	해석
DETERMINATION[4]	NDMM, upfront ASCT vs RVD alone	PFS 67.5 vs 46.2 mo; 5y OS 80.7% vs 79.2%	PFS 이득, OS 우월성 미확립
BMT CTN 0901[5]	AML/MDS, MAC vs RIC	4y relapse 19.8% vs 60.7%; TRM 25.1% vs 9.9%	disease control과 NRM trade-off
BMT CTN 1703[6]	allo-HCT GVHD prophylaxis	1y GRFS 52.7% vs 34.9%; HR 0.64	PTCy 기반 prophylaxis 우월
Curtis 2025[7]	matched-related allo-HCT	3y GRFS 49% vs 14%; HR 0.42	PTCy benefit 재확인
Letermovir phase 3[10]	CMV-seropositive allo-HCT	week24 primary event 37.5% vs 60.6%	CMV prevention 개선

15. 감염은 이식의 '부수적 문제'가 아니라 생존을 좌우하는 핵심 축이다

Conditioning과 neutropenia, mucosal barrier injury, central venous catheter, GVHD, steroid·calcineurin inhibitor 등은 감염위험을 동시에 높인다.[2]

초기에는 bacterial bloodstream infection과 invasive fungal infection이 중요하고, allo-HCT에서는 CMV·EBV·HSV·VZV 등 viral reactivation과 Pneumocystis 같은 opportunistic infection을 장기간 관리한다.

따라서 prophylactic antimicrobial, viral surveillance, vaccination, immunoglobulin·lymphocyte recovery 평가가 이식성공의 일부다. 감염예방은 종양치료와 따로 떨어진 supportive care가 아니다.

---

16. Letermovir는 CMV 예방이 실제 이식치료의 질을 바꿀 수 있음을 보여줬다

CMV-seropositive allogeneic HCT recipient 565명을 대상으로 한 phase 3 trial에서 letermovir는 placebo보다 clinically significant CMV infection 또는 missing/imputed primary event를 week 24까지 크게 줄였다.[10]

Primary efficacy population에서 event는 **37.5% vs 60.6%**였다. Week 24 Kaplan-Meier clinically significant CMV infection은 **18.9% vs 44.3%**였다.[10]

All-cause mortality at week 48은 **20.9% vs 25.5%**였지만 유의한 차이는 아니었다. 즉 CMV prophylaxis benefit과 OS benefit은 구분해서 읽어야 한다.[10]

2025 ASTCT update는 high-risk allogeneic HCT recipient에서 letermovir prophylaxis를 day 200까지 연장하는 전략을 권고하고 있다.[11]

---

17. Relapse는 allo-HCT 뒤에도 남는 가장 큰 실패원인 중 하나다

Allogeneic HCT가 강력한 면역치료라고 해도 residual leukemia가 많거나 aggressive molecular biology가 있으면 relapse가 발생할 수 있다. 그래서 transplant 전에 가능한 깊은 remission과 MRD status가 중요하다.[1]

이식 후 MRD·chimerism 변화가 재발을 예고하면 immunosuppression taper, donor lymphocyte infusion, targeted therapy, hypomethylating therapy, second transplant 또는 cellular therapy가 질환별로 고려될 수 있다.[1,2]

그러나 preemptive intervention의 최적시점은 질환과 marker마다 다르다. 하나의 MRD 숫자만으로 모든 환자에게 같은 치료를 적용할 수 없다.

---

18. HCT-CI는 '나이'보다 생리적 reserve와 동반질환을 더 정교하게 보려는 도구다

Sorror 등이 개발한 HCT-specific comorbidity index(HCT-CI)는 cardiac, pulmonary, hepatic, renal, diabetes, prior malignancy 등 transplant-relevant comorbidity를 점수화해 NRM과 survival risk를 예측하려는 도구다.[3]

원 연구 1,055명에서 HCT-CI는 기존 Charlson index보다 더 많은 환자의 comorbidity를 포착했고 survival prediction이 개선됐다.[3]

현대에는 chronological age alone으로 transplant eligibility를 정하지 않는다. Frailty, performance status, organ function, HCT-CI, disease risk와 donor option을 함께 평가한다.[1,2]

---

19. Sinusoidal obstruction syndrome, 폐·신장·심장 독성도 conditioning의 일부다

High-dose busulfan, cyclophosphamide, TBI 등 conditioning은 간 sinusoidal endothelial injury, renal injury, cardiopulmonary toxicity와 infertility를 일으킬 수 있다.[2]

Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease는 hepatomegaly, weight gain, ascites, bilirubin 상승과 multiorgan dysfunction으로 진행할 수 있는 중증 합병증이다. Pulmonary toxicity와 late cardiovascular disease, endocrine dysfunction, second cancer도 장기추적 대상이다.[2]

따라서 HCT는 "입원해서 이식하고 끝나는 치료"가 아니라 장기 survivorship program을 필요로 한다.

---

20. 장기생존자는 재접종과 이차암·골건강·생식기능·심혈관 위험을 다시 관리해야 한다

Conditioning과 면역억제로 기존 vaccine-derived immunity가 약해질 수 있어 HCT 이후에는 일정에 따라 vaccination program을 다시 시행한다.[2]

또한 chronic GVHD와 steroid exposure는 osteoporosis, metabolic disease, infection, cataract와 근감소를 유발할 수 있다. TBI와 특정 chemotherapy는 infertility와 second malignancy risk를 높인다.[2]

따라서 “암이 재발하지 않았다”만이 survivorship의 전부가 아니다. 장기 organ function과 삶의 질을 체계적으로 추적해야 한다.

---

21. 영양불량과 근감소는 이식의 독성을 견디는 능력을 떨어뜨릴 수 있다

HCT에서는 mucositis, nausea, diarrhea, taste change, GVHD, infection과 inflammatory catabolism 때문에 체중·근육이 빠르게 감소할 수 있다.[12-14]

ESPEN은 intensive chemotherapy와 HCT 중 **adequate nutritional intake와 physical activity를 유지**하도록 권고하며, 필요하면 enteral 또는 parenteral nutrition을 사용하도록 한다.[12]

2023-2024 review들에서도 pre-HCT malnutrition, weight loss와 body-composition abnormality가 NRM·OS·hospital stay 같은 outcome과 연관될 수 있음이 보고됐다.[13,14] 관찰근거가 많기 때문에 특정 식사법이 생존을 개선한다고 단정할 수는 없지만, **영양결핍을 방치해서는 안 된다**는 방향은 일관된다.

---

22. Neutropenia 시기에는 ’건강식’이라는 이름보다 식품안전 프로토콜이 우선한다

식물성 식사는 평상시에는 다양한 채소·과일·콩·통곡물의 장점이 있지만, profound neutropenia나 심한 mucositis 시기에는 raw food exposure와 식품위생을 이식센터의 감염예방 지침에 맞춰야 한다.

2026 JCO phase 3 noninferiority trial은 HSCT/acute leukemia 환자 214명에서 fresh fruits and vegetables를 포함한 liberalized diet와 neutropenic diet를 비교했다.[15]

Major infection은 liberalized diet에서 **31.4%**, neutropenic diet에서 **20.2%**였고 사전에 정한 noninferiority 기준을 넘어서 trial이 중단됐다. Caloric intake 개선도 없었다.[15]

이 결과는 모든 센터가 동일한 제한식을 써야 한다는 뜻은 아니지만, **중증 면역억제 시기에는 일반인의 ’신선식품이 더 건강하다’는 원칙을 그대로 적용하면 안 된다**는 강한 경고다.

---

23. 식물성케톤식은 이식기에는 'ketosis 달성'보다 영양·감염안전이 우선이다

HCT 환자에서 ketogenic diet가 relapse, GVHD, NRM, PFS 또는 OS를 개선한다는 무작위 사람 근거는 현재 확립되어 있지 않다. 또한 conditioning 직후에는 충분한 energy·protein, hydration, electrolyte replacement와 mucositis/GI tolerance가 더 시급하다.[12-15]

특히 allo-HCT의 GI GVHD, prolonged diarrhea, renal dysfunction, steroid-induced hyperglycemia, severe weight loss가 있는 환자에게 강한 carbohydrate restriction이나 장기 금식을 일률적으로 적용하면 nutritional reserve를 더 악화시킬 수 있다.

식물성 식사 원칙을 유지하려면 조리된 두부·콩제품, 안전하게 조리한 식물성 단백질, 필요시 영양 보충식처럼 **감염안전과 protein-energy adequacy를 먼저 맞춘 형태**로 조정해야 한다. 이식센터 dietitian과 transplant team의 지침이 우선이다.

> **우측 안전 | 이식 전후의 금식·케톤은 항암효과가 입증된 표준치료가 아니다**
> HCT는 짧은 기간의 대사실험이 아니라 marrow aplasia와 면역재구성을 통과하는 고위험 치료다. severe mucositis·diarrhea·GVHD·weight loss가 있는 시기에는 ketosis보다 hydration, protein-energy intake, food safety와 약물복용 지속성이 우선이다.[12-15]

24. 장내미생물은 흥미로운 표적이지만 아직 '특정 식단으로 GVHD를 예방한다' 단계는 아니다

Allogeneic HCT에서 antibiotics, conditioning, diet와 GVHD가 gut microbiome diversity를 크게 바꾼다는 연구가 축적돼 있다. 낮은 diversity가 adverse outcome과 연관된다는 관찰자료도 있다.[2,14]

그러나 microbiome association은 인과관계와 동일하지 않으며, 특정 probiotic·fermented food·high-fiber intervention을 이식환자에게 routine으로 권할 정도의 임상근거는 부족하다. Neutropenia와 central line이 있는 환자에서는 live microorganism supplement의 감염안전성도 고려해야 한다.

따라서 이 분야는 향후 precision supportive care의 후보지만, 현재는 감염예방과 adequate nutrition이 우선이다.

25. CAR-T 시대에도 HCT의 자리는 사라진 것이 아니라 재배치되고 있다

제33장에서 보았듯 CAR-T는 large B-cell lymphoma와 multiple myeloma의 치료순서를 크게 바꿨다. 2025 EBMT 권고도 일부 lymphoma에서 early relapse/refractory disease는 CAR-T가 auto-HCT를 앞서는 상황을 반영한다.[1]

반면 primary CNS lymphoma, chemosensitive Hodgkin lymphoma, multiple myeloma frontline 같은 영역에서는 auto-HCT가 여전히 중요한 역할을 한다. AML/MDS 등에서는 allo-HCT가 여전히 강력한 curative platform이다.[1]

따라서 HCT와 CAR-T는 대체재이기도 하지만 서로 다른 disease state에서 순차적으로 사용되는 플랫폼이기도 하다. 치료기술이 발전할수록 "이식을 할 것인가"보다 **언제, 어떤 환자에게, 어떤 세포치료와 연결할 것인가**가 더 중요해진다.

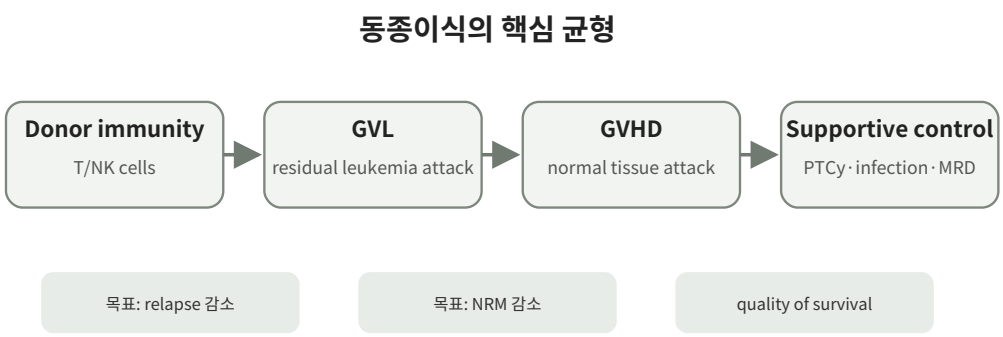


그림 36-3. 동종이식의 핵심 균형 - GVL, GVHD, 감염, 재발

그림 36-3. Allogeneic HCT의 성공은 GVL을 충분히 유지하면서 GVHD·감염·NRM을 낮추고 relapse를 감시하는 균형에 달려 있다. PTCy, antimicrobial prophylaxis, MRD monitoring과 supportive care는 이 균형을 개선하는 도구다. 본서 재구성.[1,2,6,7,10,11]

표 36-3. 이식 후 시간대별 주요 위험과 관리초점

시기	대표 문제	대표 평가·관리	영양상 주의
Conditioning~engraftment	mucositis, neutropenia, sepsis, fungal infection, organ toxicity	CBC, cultures, antimicrobial prophylaxis, transfusion	충분한 에너지·단백질, food safety, 수분·전해질
Engraftment~day 100	acute GVHD, CMV/viral reactivation, drug toxicity	GVHD assessment, PCR surveillance, drug levels	diarrhea·mucositis에 맞춘 texture/route 조정
Day 100 이후	chronic GVHD, immune deficiency, relapse, late organ toxicity	chimerism/MRD, vaccination, organ follow-up	sarcopenia·bone health·metabolic recovery
장기 survivorship	second cancer, infertility, CVD, endocrine/bone disease	screening, rehabilitation, vaccination	지속 가능한 balanced diet와 exercise

26. 이식 성적을 볼 때는 OS 하나만이 아니라 relapse와 NRM을 경쟁위험으로 읽어야 한다

Allogeneic HCT의 사망은 크게 원질환 relapse와 non-relapse mortality로 나눠 생각할 수 있다. 어떤 regimen이 relapse를 줄여도 severe GVHD·infection·organ toxicity가 늘면 OS benefit이 사라질 수 있다.[5-7]

그래서 transplant 연구에서는 relapse-free survival, disease-free survival, GRFS, NRM, acute/chronic GVHD, infection, quality of life를 함께 본다. 특히 GRFS는 severe GVHD, relapse와 death를 동시에 포함해 “살아 있지만 심한 GVHD 때문에 지속적인 면역억제가 필요한 상태”를 분리해 보여준다.[6,7]

이 장에서 반복된 핵심은 **효과와 독성을 같은 시간축에서 계산해야 한다**는 것이다.

27. 결론 - 조혈모세포이식은 세포를 넣는 순간이 아니라 위험을 설계하는 장기치료다

Autologous HCT는 high-dose therapy 뒤 hematopoiesis를 rescue하는 치료이고, allogeneic HCT는 donor hematopoiesis와 GVL이라는 면역학적 힘을 추가한다.[1,2]

동시에 allo-HCT는 GVHD, infection, graft failure, organ toxicity와 NRM이라는 큰 위험을 수반한다. Conditioning intensity, donor, graft source, GVHD prophylaxis, CMV prevention, MRD surveillance, 영양·재활을 하나의 package로 설계해야 하는 이유다. [1,2,5-15]

식물성케톤식은 이식 자체를 대체하지 않는다. 이식 전후에는 "ketone이 얼마나 올라갔는가"보다 **질병상태, transplant indication, 체력·장기기능, 감염안전, 충분한 영양과 표준 supportive care**가 우선이다.

다음 제37장에서는 이식과 연결되지만 목적과 위험이 다른 **항체-약물접합체(ADC)**를 다룬다.

장 요약

- 자가이식과 동종이식은 이름은 비슷하지만 항암원리와 위험이 다르다.
- 자가이식은 고용량 chemotherapy 뒤 marrow rescue가 핵심이다.
- 동종이식은 donor immune system의 GVL을 이용하지만 GVHD와 NRM이 경쟁위험이다.
- 2025 EBMT 권고는 disease risk, MRD, comorbidity와 비이식 대안을 함께 평가한다.
- Conditioning intensity는 relapse 감소와 treatment-related mortality 증가 사이의 trade-off다.
- PTCy는 최근 무작위시험에서 GVHD-free, relapse-free survival을 개선했다.
- CMV prophylaxis와 감염관리는 이식치료의 핵심 구성요소다.
- 영양불량·근감소를 피해야 하며 neutropenia 시기에는 식품안전이 일반적 건강식 원칙보다 우선할 수 있다.
- 식물성케톤식이나 장기금식이 HCT의 relapse·PFS·OS를 개선한다는 사람 근거는 확립되지 않았다.

참고문헌

1. Greco R, Ruggeri A, McLornan DP, et al. (2025). Indications for haematopoietic cell transplantation and CAR-T for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: 2025 EBMT practice recommendations. Bone Marrow Transplantation, 60, 1499-1525. https://doi.org/10.1038/s41409-025-02701-3
2. Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, et al., eds. (2024). The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. 8th ed. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-031-44080-9
3. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. (2005). Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood, 106(8), 2912-2919. https://doi.org/10.1182/blood-2005-05-2004

4. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, et al. (2022). Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. New England Journal of Medicine, 387, 132-147. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204925
5. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. (2021). Myeloablative versus Reduced-Intensity Conditioning for Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndromes-Long-Term Follow-Up of the BMT CTN 0901 Clinical Trial. Transplantation and Cellular Therapy, 27(6), 483.e1-483.e6. https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.02.031
6. Bolaños-Meade J, Hamadani M, Wu J, et al. (2023). Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. New England Journal of Medicine, 388, 2338-2348. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215943
7. Curtis DJ, Patil SS, Reynolds J, et al. (2025). Graft-versus-Host Disease Prophylaxis with Cyclophosphamide and Cyclosporin. New England Journal of Medicine, 393(3), 243-254. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2503189
8. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. (1990). Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. Blood, 75(3), 555-562.
9. Storb R, Gyurkocza B, Storer BE, et al. (2013). Graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Journal of Clinical Oncology, 31(12), 1530-1538.
10. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. (2017). Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. New England Journal of Medicine, 377, 2433-2444. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706640
11. Hakki M, Aitken SL, Danziger-Isakov L, et al. (2025). American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series #11: Updated Cytomegalovirus Guidelines in Hematopoietic Cell Transplant and Cellular Therapy Recipients. Transplantation and Cellular Therapy.
12. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition, 40(5), 2898-2913. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005
13. Sauls R, Buro AW, Montgomery L, et al. (2024). Nutritional status and body mass index before hematopoietic stem cell transplantation and associated outcomes: a rapid review. Supportive Care in Cancer, 32, 50. https://doi.org/10.1007/s00520-023-08238-9
14. Zama D, Muratore E, Biagi C, et al. (2023). The EBMT roadmap and perspectives to improve nutritional care in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation. https://doi.org/10.1038/s41409-023-02018-z
15. Wingard JR, Lee JH, Li D, et al. (2026). Randomized Noninferiority Trial of a Liberalized Diet Versus the Neutropenic Diet in Hematopoietic Stem-Cell Transplant Patients and Patients With Acute Leukemia. Journal of Clinical Oncology, 44(4), 300-310. https://doi.org/10.1200/JCO-25-00889
16. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. (2017). Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. New England Journal of Medicine, 376, 1311-1320. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611750
17. Copelan EA. (2006). Hematopoietic stem-cell transplantation. New England Journal of Medicine, 354, 1813-1826. https://doi.org/10.1056/NEJMra052638
18. Gyurkocza B, Sandmaier BM. (2014). Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. Blood, 124(3), 344-353. https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-514778

제37장 항체-약물접합체(ADC)

- 항체의 표적성과 세포독성 약물을 결합한 정밀 전달 플랫폼

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH037
> **편집 기준:** B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
> **근거 범위:** antibody-drug conjugate(ADC)의 antibody·linker·payload·drug-to-antibody ratio(DAR), internalization·lysosomal processing·bystander effect, HER2·Trop-2·Nectin-4·FRα·CD30·CD79b 표적, T-DM1·T-DXd·sacituzumab govitecan·datopotamab deruxtecan·enfortumab vedotin·mirvetuximab soravtansine·brentuximab vedotin·polatuzumab vedotin, 주요 무작위시험과 2026 FDA 업데이트, ILD·골수억제·신경병증·안구독성·피부독성 등 안전성을 검토했다.
> **근거평가 원칙:** ADC를 “항체라서 부작용이 적은 약” 또는 “표적에만 약물이 전달되는 스마트 미사일”로 단순화하지 않는다. 표적항원 발현, linker 안정성, payload 특성, DAR, 종양 이질성, 정상조직 노출과 임상 endpoint를 함께 평가한다.

항체-약물접합체(antibody-drug conjugate, ADC)는 단일클론항체에 강력한 세포독성 약물을 화학적으로 연결한 치료 플랫폼이다. 항체는 종양세포 표면의 특정 항원을 인식하고, linker는 혈중에서는 가능한 한 안정적으로 payload를 붙잡아 두며, 종양세포 안이나 종양미세환경에서 적절한 조건이 만들어지면 payload가 방출되어 세포를 죽인다.[1,2]

이 개념만 보면 ADC는 “표적에만 항암제를 배달하는 정밀한 미사일”처럼 보인다. 그러나 실제 약동학은 훨씬 복잡하다. ADC 일부는 혈중에서 분해될 수 있고, 표적항원은 정상조직에도 존재할 수 있으며, 종양의 혈관과 세포 사이 공간을 통과해 모든 암세포에 도달하는 것도 쉽지 않다. 또한 방출된 payload가 주변 세포로 확산하는 **bystander effect**는 종양 이질성을 극복하는 장점이 될 수 있지만 정상조직 독성을 키울 수도 있다.[1-3]

따라서 ADC의 성공은 항체 하나의 표적성으로 설명되지 않는다. **항체 × linker × payload × DAR × 종양생물학 × 투여량**이 하나의 시스템으로 작동해야 한다.[1,2]

> **우측 핵심 | ADC는 ’표적치료’와 ’항암화학요법’의 경계에 있다**
> 항체는 표적을 선택하지만 실제 세포사멸의 상당 부분은 매우 강력한 cytotoxic payload가 만든다. 그러므로 ADC의 효과와 독성을 읽을 때는 표적항원뿐 아니라 payload의 약리와 정상조직 노출을 함께 봐야 한다.[1-3]



그림 37-1. ADC의 기본 구조와 작동과정

그림 37-1. ADC는 antibody-linker-payload의 세 요소로 구성된다. 표적항원 결합 뒤 internalization과 lysosomal processing을 거쳐 payload가 방출되고, 일부 membrane-permeable payload는 인접한 항원저발현 세포에도 영향을 줄 수 있다. 본서 재구성.[1,2]

1. ADC의 첫 번째 구성요소는 표적을 찾는 항체다

ADC의 antibody는 종양세포 표면에 상대적으로 풍부한 antigen을 인식한다. 대표적으로 HER2, Trop-2, Nectin-4, folate receptor alpha(FRα), CD30, CD79b가 임상적으로 검증된 표적이다.[1,2]

좋은 ADC 표적은 종양에서 충분히 발현되면서 필수 정상조직에서는 낮고, 항체가 결합한 뒤 internalization이 잘 일어나며, 질병의 여러 세포에서 비교적 안정적으로 유지되는 것이 이상적이다. 그러나 현실에서는 완벽하게 종양특이적인 항원은 드물다.

그래서 "표적이 있다 = 안전하다"는 공식은 성립하지 않는다. Nectin-4는 urothelial cancer에서 유용한 표적이지만 피부 등 정상조직의 생물학과 연결되어 enfortumab vedotin의 피부독성이 문제가 될 수 있다. HER2-directed ADC도 심장기능과 폐독성 등 독립적인 안전성 문제가 있다.[3]

2. Linker는 단순한 끈이 아니라 치료창을 결정하는 약리학적 장치다

Linker는 antibody와 payload를 연결한다. 이상적인 linker는 혈중에서는 안정적이어야 하지만 종양세포 내부에서는 적절하게 payload를 방출해야 한다.[1,2]

Non-cleavable linker는 항체가 lysosome에서 충분히 분해된 뒤 payload-containing metabolite가 방출되는 형태다. T-DM1이 대표적이다. 혈중 안정성이 높고 bystander effect가 제한적인 경향이 있다.[1]

Cleavable linker는 protease, pH, 환원환경 또는 hydrolysis 등의 조건에서 절단될 수 있다. T-DXd, sacituzumab govitecan, enfortumab vedotin 등 여러 현대 ADC가 이 전략을 사용한다. 종양 이질성이 큰 상황에서 bystander killing을 만들 수 있다는 장점이 있지만 premature release와 systemic exposure의 균형이 중요하다.[1,2]

3. Payload는 일반 항암제보다 훨씬 강력한 경우가 많다

초기 ADC 개발에서 중요한 문제는 항체 한 분자가 운반할 수 있는 약물량이 제한된다는 점이었다. 그래서 payload는 적은 양으로도 세포를 죽일 수 있을 만큼 potent해야 한다.[1,2]

현재 임상적으로 중요한 payload는 크게 두 축으로 나눌 수 있다. **Microtubule inhibitor** 계열에는 MMAE, maytansinoid(DM1/DM4)가 있고, **topoisomerase I inhibitor** 계열에는 deruxtecan 계열 payload와 SN-38이 있다.[1,2]

Payload가 무엇이냐에 따라 독성도 달라진다. MMAE 계열은 peripheral neuropathy와 marrow toxicity가 문제가 될 수 있고, topoisomerase I payload는 neutropenia·GI toxicity와 연관될 수 있다. 따라서 ADC를 이름만 보고 같은 약물군처럼 취급하면 안 된다.[3]

표 37-1. ADC를 결정하는 네 가지 설계요소

요소	핵심 기능	잘 설계되면	잘못 설계되면
Antibody	종양 표면 antigen 인식	tumor enrichment, internalization	정상조직 on-target toxicity, 불충분한 penetration
Linker	payload 연결·방출 시점 제어	혈중 안정 + 종양 내 방출	premature release 또는 불충분한 release
Payload	실제 세포독성 수행	강한 tumor kill	marrow·GI·신경·폐·안구 독성
DAR	항체당 평균 payload 수	potency와 PK 균형	aggregation, 빠른 clearance, 독성 증가

4. DAR는 '많을수록 좋다'가 아니라 적정 균형의 문제다

Drug-to-antibody ratio(DAR)는 한 항체에 평균 몇 개의 payload가 붙어 있는지를 뜻한다. DAR가 높으면 한 번에 더 많은 약물을 운반할 수 있지만, 너무 높으면 hydrophobicity, aggregation, clearance와 안정성 문제가 생길 수 있다.[1,2]

T-DM1과 T-DXd의 차이는 표적 HER2만으로 설명되지 않는다. 두 약물은 payload 종류, linker, DAR, membrane permeability와 bystander effect가 다르다. 같은 HER2-directed ADC라도 임상효과와 독성 스펙트럼이 달라지는 이유다.[1,4]

---

5. Internalization과 lysosome이 실제 약물방출의 관문이다

ADC가 antigen에 붙은 뒤 receptor-ADC complex는 endocytosis로 세포 안으로 들어간다. 이후 endosome과 lysosome을 거치면서 항체가 분해되거나 linker가 절단되고 payload가 cytosol로 이동한다.[1,2]

따라서 antigen 발현량만큼이나 internalization speed, intracellular trafficking과 lysosomal processing이 중요하다. 같은 표적을 가진 종양에서도 이러한 세포생물학적 차이가 약물반응에 영향을 줄 수 있다.[1]

ADC resistance가 생길 때 antigen loss만 찾으면 부족한 이유도 여기에 있다. endocytosis 감소, lysosomal function 변화, payload efflux, DNA repair 또는 microtubule biology 변화가 모두 내성을 만들 수 있다.[1,2]

---

6. Bystander effect는 종양 이질성을 넘는 힘이지만 양날의 검이다

암은 같은 종양 안에서도 antigen density가 균일하지 않다. 일부 세포는 HER2나 Trop-2가 높고 다른 세포는 낮을 수 있다.

Membrane-permeable payload가 target-positive cell에서 방출된 뒤 주변 세포로 이동하면 target-low 또는 target-negative cell까지 죽일 수 있다. 이를 bystander effect라고 한다.[1,2]

이 특성은 T-DXd가 과거의 HER2-positive 범주를 넘어 HER2-low와 일부 HER2-ultralow breast cancer에서도 효과를 보이는 기전적 설명 중 하나다.[5,6] 그러나 bystander effect가 넓을수록 자동으로 더 좋은 약이 되는 것은 아니다. 정상조직 노출과 payload-related toxicity도 함께 고려해야 한다.[3]



그림 37-2. ADC의 효과와 독성을 동시에 결정하는 요소

그림 37-2. ADC의 임상효과는 target density 하나가 아니라 antigen heterogeneity, internalization, linker stability, DAR, payload potency와 bystander effect의 조합에서 나온다. 같은 요소가 독성도 결정한다. 본서 재구성.[1-3]

7. T-DM1은 ADC가 초기 유방암의 재발과 사망까지 줄일 수 있음을 보여줬다

Trastuzumab emtansine(T-DM1)은 trastuzumab에 microtubule inhibitor DM1을 연결한 HER2-directed ADC다. KATHERINE trial은 neoadjuvant HER2-directed therapy 후에도 residual invasive disease가 남은 HER2-positive early breast cancer에서 T-DM1과 trastuzumab을 비교했다.[8]

8.4년 추적에서 7년 invasive disease-free survival은 **80.8% vs 67.1%**, HR **0.54(95% CI 0.44-0.66)**였다. 7년 OS는 **89.1% vs 84.4%**, death HR **0.66(95% CI 0.51-0.87)**였다.[8]

이는 ADC가 metastatic disease의 tumor shrinkage뿐 아니라 **curative-intent setting에서 재발과 사망을 낮출 수 있음**을 보여준 중요한 근거다. 다만 grade 3 이상 adverse event는 T-DM1에서 26.1%, trastuzumab에서 15.7%로 더 많았다.[8]

8. T-DXd는 같은 HER2 표적이라도 linker-payload 설계가 임상효과를 크게 바꿀 수 있음을 보여줬다

Trastuzumab deruxtecan(T-DXd)은 HER2 antibody에 cleavable linker와 topoisomerase I inhibitor payload를 연결한 ADC다. DESTINY-Breast03는 이전 trastuzumab과 taxane을 받은 HER2-positive metastatic breast cancer에서 T-DXd와 T-DM1을 비교했다.[4]

장기분석에서 median PFS는 **29.0개월 vs 7.2개월**, HR **0.30(95% CI 0.24-0.38)**였다. Median OS는 **52.6개월 vs 42.7개월**, HR **0.73(95% CI 0.56-0.94)**였다.[4]

동일한 HER2 표적이지만 임상결과가 크게 달랐다는 사실은 "표적항체만 같으면 약효도 비슷하다"는 생각이 틀렸음을 보여준다. ADC는 **전체 molecular architecture**가 약이다.

---

9. HER2-low는 ADC가 바이오마커의 경계를 다시 그린 대표 사례다

과거 HER2 therapy는 IHC 3+ 또는 gene amplification 같은 HER2-positive disease를 중심으로 사용됐다. 그러나 DESTINY-Breast04는 HER2-low(IHC 1+ 또는 IHC 2+/ISH-negative) metastatic breast cancer에서 T-DXd가 physician's-choice chemotherapy보다 우수함을 보여줬다.[5]

전체 환자에서 median PFS는 **9.9 vs 5.1개월**, HR **0.50**였고 median OS는 **23.4 vs 16.8개월**, HR **0.64**였다.[5]

이는 HER2-low가 반드시 별개의 종양생물학적 "새 암종"이라는 뜻은 아니다. 오히려 기존에는 치료표적으로 충분하지 않다고 생각했던 낮은 antigen expression도 고효율 ADC에서는 **치료선택 biomarker**가 될 수 있음을 보여준다.

---

10. DESTINY-Breast06는 HER2-ultralow까지 치료가능성을 확장했다

DESTINY-Breast06은 endocrine-based therapy를 받은 HR-positive metastatic breast cancer에서 HER2-low 또는 HER2-ultralow 환자를 대상으로 T-DXd와 chemotherapy를 비교했다.[6]

HER2-low population의 median PFS는 **13.2개월 vs 8.1개월**, HR **0.62(95% CI 0.52-0.75)**였다. 당시 OS data는 immature했고, adjudicated ILD/pneumonitis는 T-DXd에서 **11.3%**, 그중 grade 5가 3건 발생했다.[6]

따라서 "더 낮은 HER2까지 치료 가능"이라는 효과와 **폐독성 감시의 중요성**을 동시에 읽어야 한다.

---

11. 2026년에는 T-DXd가 초기 HER2-positive 유방암의 neoadjuvant·adjuvant 영역까지 더 확장됐다

2026년 5월 FDA는 HER2-positive stage II-III early breast cancer에서 T-DXd 후 THP를 사용하는 neoadjuvant indication과, neoadjuvant therapy 후 residual invasive disease가 남은 환자에서 adjuvant T-DXd indication을 승인했다.[9]

DESTINY-Breast11에서 pCR은 **67.3% vs 56.3%**로 T-DXd-THP가 ddAC-THP보다 높았다. 그러나 EFS와 OS는 해당 neoadjuvant 비교에서 통계적으로 확증된 endpoint가 아니었다.[9]

DESTINY-Breast05에서는 T-DXd와 T-DM1을 비교했으며 3년 IDFS는 **92.4% vs 83.7%**, HR **0.47(95% CI 0.34-0.66)**였다.[9] 이 데이터는 ADC가 metastatic 후반부 치료에서 초기·완치지향 영역으로 이동하고 있음을 보여준다.

---

12. Trop-2 ADC는 '표적발현이 높아야만 효과가 있다'는 단순 공식을 흔든다

Trop-2는 여러 epithelial cancer에서 넓게 발현된다. Sacituzumab govitecan은 Trop-2 antibody와 SN-38 payload를 hydrolyzable linker로 연결한 ADC다.[10]

ASCENT phase 3에서 previously treated metastatic TNBC 환자의 median PFS는 **5.6 vs 1.7개월**, HR **0.41**였고 median OS는 **12.1 vs 6.7개월**, HR **0.48**이었다.[10]

Grade 3 이상 neutropenia는 51%, diarrhea는 10%였다. 즉 targeted delivery라는 이름에도 **전형적인 cytotoxic toxicity**가 충분히 나타날 수 있다.[10]

---

13. 2026년 sacituzumab govitecan은 TNBC 1차치료까지 이동했다

2026년 6월 FDA는 metastatic/unresectable TNBC에서 sacituzumab govitecan의 first-line 사용을 두 상황에서 승인했다.[11]

PD-1/PD-L1 inhibitor candidate가 아닌 환자를 대상으로 한 ASCENT-03에서 median PFS는 **9.7 vs 6.9개월**, HR **0.62**였다. PD-L1 CPS>=10인 환자에서 pembrolizumab과 병용한 ASCENT-04/KEYNOTE-D19에서는 median PFS가 **11.2 vs 7.8개월**, HR **0.65**였다.[11]

두 연구 모두 승인 시점 OS data는 immature였다. 따라서 1차치료 진입은 중요하지만 **PFS improvement와 확정 OS benefit을 구분해서** 읽어야 한다.

14. Datopotamab deruxtecan은 같은 Trop-2를 표적으로 해도 다른 임상프로파일을 가진다

Datopotamab deruxtecan(Dato-DXd)은 Trop-2-directed antibody와 deruxtecan topoisomerase I payload를 결합한다. TROPION-Breast01에서 HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer의 median PFS는 **6.9 vs 4.9개월**, HR **0.63**이었다.[12]

그러나 final median OS는 **18.6 vs 18.3개월**, HR **1.01**로 유의한 차이가 없었다.[12] 이 결과는 ADC가 PFS를 개선해 승인될 수 있어도 모든 endpoint가 같은 방향으로 크게 개선되는 것은 아님을 보여준다.

2026년 TROPION-Breast02에서는 first-line TNBC 중 immune checkpoint inhibitor candidate가 아닌 환자에서 Dato-DXd의 median PFS가 **10.8 vs 5.6개월**, HR **0.57**, median OS가 **23.7 vs 18.7개월**, HR **0.79**로 보고되며 FDA 승인을 받았다.[13]

15. Enfortumab vedotin은 ADC와 면역관문억제제 병용이 1차 표준을 바꾼 대표 사례다

Enfortumab vedotin(EV)은 Nectin-4-directed antibody에 MMAE를 연결한 ADC다. EV-302/KEYNOTE-A39는 untreated locally advanced/metastatic urothelial cancer에서 EV+pembrolizumab과 platinum-gemcitabine chemotherapy를 비교했다.[14]

Median PFS는 **12.5 vs 6.3개월**, HR **0.45**였고 median OS는 **31.5 vs 16.1개월**, HR **0.47**이었다. Grade 3 이상 treatment-related adverse event는 **55.9% vs 69.5%**였다.[14]

이 연구는 ADC가 단독 cytotoxic delivery에 그치지 않고 immune checkpoint blockade와 결합해 기존 platinum chemotherapy보다 큰 생존이득을 만들 수 있음을 보여준다.

16. Mirvetuximab은 biomarker cut-off가 약효를 좌우할 수 있음을 보여준다

Mirvetuximab soravtansine은 FRα-directed ADC다. 초기 FORWARD I 연구는 broad FRα-positive 기준에서 primary endpoint를 충족하지 못했지만, 이후 더 엄격한 FRα-high selection을 사용한 MIRASOL phase 3에서 의미 있는 결과가 나타났다.[15]

Platinum-resistant FRα-high ovarian cancer에서 median PFS는 **5.62 vs 3.98개월**, median OS는 **16.46 vs 12.75개월**, death HR **0.67**이었다. ORR은 **42.3% vs 15.9%**였다.[15]

이는 "표적 있음/없음"만이 아니라 **어떤 assay, 어떤 cut-off로 환자를 선택했는가**가 ADC 임상성공에 결정적일 수 있음을 보여준다.

---

17. 혈액암에서도 ADC는 오래전부터 중요한 역할을 해왔다

Brentuximab vedotin은 CD30-directed ADC다. ECHELON-1의 6년 추적에서 stage III-IV classical Hodgkin lymphoma의 6년 OS는 A+AVD에서 **93.9%**, ABVD에서 **89.4%**, death HR **0.59**였다.[16]

Polatuzumab vedotin은 CD79b-directed ADC다. POLARIX에서는 previously untreated intermediate/high-risk DLBCL에서 pola-R-CHP가 R-CHOP보다 2년 PFS를 **76.7% vs 70.2%**, HR **0.73**으로 개선했다. 그러나 2년 OS는 **88.7% vs 88.6%**로 차이가 없었다.[17]

이 사례들도 ADC의 효과는 암종과 조합요법, endpoint에 따라 다름을 보여준다.

표 37-2. 주요 ADC 무작위시험에서 무엇이 개선됐는가

연구	ADC·질환	대조군	핵심 결과	읽는 법
KATHERINE[8]	T-DM1, residual HER2+ early BC	trastuzumab	7y IDFS 80.8 vs 67.1%; OS 89.1 vs 84.4%	curative setting OS benefit
DESTINY-Breast03[4]	T-DXd, HER2+ mBC	T-DM1	PFS 29.0 vs 7.2 mo; OS 52.6 vs 42.7 mo	same target, different architecture
DESTINY-Breast04[5]	T-DXd, HER2-low mBC	chemo	PFS 9.9 vs 5.1; OS 23.4 vs 16.8 mo	biomarker boundary expansion
ASCENT[10]	sacituzumab, pretreated TNBC	chemo	PFS 5.6 vs 1.7; OS 12.1 vs 6.7 mo	Trop-2 ADC survival benefit
EV-302[14]	EV+pembro, urothelial	platinum chemo	PFS 12.5 vs 6.3; OS 31.5 vs 16.1 mo	combination changed 1st line
MIRASOL[15]	mirvetuximab, FRα-high ovarian	chemo	PFS 5.62 vs 3.98; OS 16.46 vs 12.75 mo	biomarker threshold matters
POLARIX[17]	polatuzumab-R-CHP, DLBCL	R-CHOP	2y PFS 76.7 vs 70.2%; OS similar	PFS benefit ≠ OS benefit

---

18. 2024년 HER2 IHC3+ solid tumor의 tumor-agnostic approval은 ADC의 또 다른 확장이다

2024년 FDA는 prior systemic therapy 후 satisfactory alternative가 없는 unresectable/metastatic HER2-positive(IHC3+) solid tumor에 T-DXd accelerated approval을 부여했다.[18]

이 승인은 DESTINY-PanTumor02, DESTINY-Lung01, DESTINY-CRC02 자료를 통합해 objective response와 duration of response를 근거로 한 **accelerated approval**이다.[18]

따라서 "HER2 IHC3+이면 암종과 무관하게 생존이득이 확정됐다"는 의미는 아니다. Tumor-agnostic label이라도 evidence endpoint와 confirmatory requirement를 구분해야 한다.

---

19. ADC의 가장 중요한 한계 중 하나는 종양에 실제로 도달하는 양이 제한된다는 점이다

항체는 작은 분자보다 크다. 종양혈관을 빠져나와 interstitial space를 통과하고, 높은 interstitial pressure와 dense stroma를 넘어 깊은 종양세포까지 도달해야 한다.[1,2]

표적항원에 너무 강하게 붙는 경우 혈관 주변에서 ADC가 소모되어 깊은 부위 penetration을 오히려 방해하는 **binding-site barrier**도 논의된다.[1]

따라서 혈중 투여량 전체가 종양에 도달한다고 생각하면 안 된다. ADC engineering은 potency만 높이는 것이 아니라 circulation stability와 tissue penetration을 함께 최적화해야 한다.

---

20. 내성은 antigen loss 하나가 아니라 여러 층에서 발생한다

ADC resistance에는 target antigen downregulation 또는 heterogeneity, endocytosis 변화, lysosomal trafficking dysfunction, linker cleavage 저하, payload efflux, tubulin alteration, TOP1 biology 변화와 DNA damage response 변화가 관여할 수 있다.[1,2]

또한 한 ADC에 실패했다고 같은 표적의 모든 ADC가 반드시 실패하는 것은 아니다. payload와 linker가 다르면 어느 정도 non-cross-resistance가 가능할 수 있다. 반대로 같은 payload class를 연속적으로 쓰면 payload-level cross-resistance가 문제가 될 수 있다.

이 때문에 미래의 ADC 치료순서는 "표적만 맞추는 순서"에서 **target + payload + prior ADC exposure + resistance phenotype**를 함께 보는 방향으로 가고 있다.

---

21. ILD/pneumonitis는 T-DXd 계열에서 가장 경계해야 할 독성 중 하나다

T-DXd는 강력한 임상효과와 함께 interstitial lung disease(ILD)/pneumonitis 위험이 알려져 있다. FDA labeling에는 boxed warning이 포함되어 있으며, cough, dyspnea, fever 또는 새로운 pulmonary opacity가 있으면 조기평가가 중요하다.[9,18]

DESTINY-Breast06에서는 adjudicated ILD/pneumonitis가 11.3%였고 grade 5 event가 보고됐다.[6] 따라서 호흡기 증상을 "감기"나 "암 때문"으로만 넘기면 안 된다.

임상에서는 의심 즉시 약물중단, 영상검사와 감염 감별, grade에 따른 corticosteroid와 영구중단 여부를 판단한다. 중요한 것은 **증상이 심해진 뒤 치료하는 것보다 조기에 인지하는 것**이다.[3]

---

22. Trop-2 ADC의 독성은 같은 표적이어도 서로 다르다

Sacituzumab govitecan의 대표적인 고위험 toxicities는 severe neutropenia와 diarrhea이며 FDA labeling에는 boxed warning이 있다.[11] UGT1A1 activity가 낮은 환자에서는 neutropenia 위험이 더 높을 수 있다.

Dato-DXd에서는 stomatitis/oral mucositis, ocular adverse reactions, ILD/pneumonitis가 중요한 주의점이다.[12,13]

즉 "둘 다 Trop-2 ADC"라는 정보만으로 부작용을 예측할 수 없다. **payload, linker, dose와 drug-specific pharmacology**가 실제 supportive care를 결정한다.

---

23. Enfortumab·mirvetuximab·vedotin 계열은 서로 다른 장기독성 패턴을 가진다

Enfortumab vedotin에서는 severe skin reaction, peripheral neuropathy, hyperglycemia와 ocular disorder 등을 주의해야 한다. 특히 피부증상은 초기 cycle에서도 심하게 나타날 수 있다.[3,14]

Mirvetuximab soravtansine은 keratopathy·blurred vision·dry eye 같은 ocular toxicity가 특징적이어서 baseline eye assessment와 예방적 안과관리가 중요하다.[15]

Brentuximab·polatuzumab의 MMAE payload는 peripheral neuropathy와 marrow toxicity를 고려해야 한다.[16,17]

따라서 ADC safety는 “항암제보다 약하다”가 아니라 **약물별 organ toxicity map을 따로 가진다**고 이해하는 편이 정확하다.

표 37-3. 대표 ADC의 주요 안전성 초점

ADC	표적 / payload	특히 주의할 독성	임상감시의 예
T-DXd	HER2 / topo-I inhibitor	ILD/pneumonitis, neutropenia, nausea, LVEF dysfunction	호흡기 증상, CT, CBC, cardiac assessment
T-DM1	HER2 / DM1	thrombocytopenia, hepatotoxicity, neuropathy, cardiac	CBC, liver tests, LVEF
Sacituzumab govitecan	Trop-2 / SN-38	neutropenia, diarrhea, nausea	CBC, fever, hydration·stool monitoring
Dato-DXd	Trop-2 / topo-I inhibitor	stomatitis, ocular toxicity, ILD	oral exam, eye symptoms, pulmonary symptoms
Enfortumab vedotin	Nectin-4 / MMAE	skin reaction, neuropathy, hyperglycemia	skin, glucose, neurologic exam
Mirvetuximab	FRα / DM4	keratopathy, dry eye, blurred vision	ophthalmic assessment
Brentuximab / Polatuzumab	CD30 / CD79b, MMAE	neuropathy, cytopenia, infection	neurologic exam, CBC

24. ’항체치료’라는 이름 때문에 세포독성 관리가 약해져서는 안 된다

ADC는 infusion reaction과 antibody-associated adverse effect뿐 아니라 payload-associated cytotoxicity를 가진다. 따라서 CBC, liver·renal function, infection risk, neuropathy, GI symptom, pulmonary symptom과 organ-specific monitoring이 필요하다. [3]

용량감량이나 치료지연은 “치료를 약하게 만드는 실패”가 아니다. ADC는 좁은 therapeutic window를 가질 수 있어 toxicity에 맞춰 dose modification을 하는 것이 장기간 치료를 가능하게 하는 표준적 전략이다.

또한 증상발생 시 환자가 임의로 supplement나 fasting으로 버티는 것은 위험할 수 있다. 일부 독성은 조기 steroid, growth factor, antidiarrheal, hydration, ophthalmic care 또는 drug interruption이 필요하다.

25. ADC를 선택할 때는 biomarker만이 아니라 치료순서와 이전 payload를 함께 봐야 한다

현대 breast cancer에서는 한 환자가 T-DXd, sacituzumab govitecan, Dato-DXd처럼 여러 ADC 후보를 가질 수 있다. Urothelial cancer에서도 ADC와 checkpoint inhibitor 조합이 초기 치료선으로 이동했다.[11-14]

이때 단순히 "HER2가 있으니 T-DXd, Trop-2가 있으니 Trop-2 ADC"라고 정할 수 없다. HER2 status, hormone receptor, prior endocrine therapy, prior chemotherapy, prior ADC, brain metastasis, ILD history, marrow reserve, neuropathy, ocular condition과 승인된 line of therapy를 함께 본다.

즉 ADC 시대의 precision oncology는 **antigen test 하나보다 treatment sequence 설계**가 중요해지고 있다.

26. 식물성케톤식이 ADC의 tumor delivery나 survival을 높인다는 임상근거는 확립되지 않았다

Preclinical level에서는 glucose availability, redox state, autophagy, membrane trafficking, immune microenvironment가 drug response에 영향을 줄 가능성을 연구할 수 있다. 그러나 이러한 기전을 곧바로 "ketosis가 ADC payload의 종양선택성을 높인다" 또는 "ADC 부작용을 줄인다"는 임상주장으로 번역할 수는 없다.

현재 T-DXd, sacituzumab govitecan, enfortumab vedotin, Dato-DXd 등 주요 ADC의 phase 3 근거에서 ketogenic diet가 PFS·OS 개선을 위한 표준 병용요법으로 입증된 바는 없다.[4-15]

ADC 치료 중에는 nausea, diarrhea, stomatitis, taste change, neutropenia와 weight loss가 생길 수 있다. 이 시기에는 ketosis 자체보다 **충분한 에너지·단백질, 수분·전해질, 감염안전과 증상에 맞는 식품 texture**가 우선이다.

엄격한 식물성 식사를 유지하는 환자라면 두부·콩류·식물성 단백질 식품의 섭취가능성을 점검하고, 설사나 구강점막염이 심할 때는 fiber와 지방량을 일시적으로 조정할 수 있다. 장기금식이나 과도한 탄수화물 제한으로 체중과 근육을 잃는 것은 치료 tolerance를 떨어뜨릴 수 있다.

> **우측 안전 | ADC는 식이로 대체할 수 있는 치료가 아니다**
> HER2·Trop-2·Nectin-4·FRα 같은 biomarker와 임상시험으로 치료효과가 검증된 약물이다. 식물성 식사나 ketogenic diet는 영양상태를 보조할 수 있지만 ADC를 대체하거나 payload 독성을 중화한다는 사람 근거는 없다.

27. 환자가 ADC 치료 전에 확인해야 할 질문

ADC는 이름이 복잡해 환자가 약물의 목적과 위험을 이해하기 어렵다. 실제 진료에서는 최소한 다음 질문이 도움이 된다.

1. 이 ADC가 인식하는 target antigen은 무엇이며 내 종양에서 어떻게 확인했는가?
2. 이 치료는 내 병기와 치료선에서 OS, PFS, IDFS 중 어떤 endpoint를 개선했는가?
3. 이전에 받은 ADC와 target 또는 payload가 겹치는가?
4. 내게 ILD, neuropathy, cytopenia, liver disease, eye disease, uncontrolled diabetes 같은 고위험요인이 있는가?
5. 어떤 증상이 생기면 다음 예약일까지 기다리지 말고 즉시 병원에 연락해야 하는가?
6. 치료 중 CBC·CT·심장검사·안과검사 등 어떤 monitoring이 필요한가?
7. 식사·보충제·금식 계획이 현재 부작용관리와 충돌하지 않는가?

이 질문은 ADC를 "최신약이니 무조건 좋은 치료"가 아니라 **검증된 이득과 개인별 위험을 계산하는 치료**로 이해하게 한다.

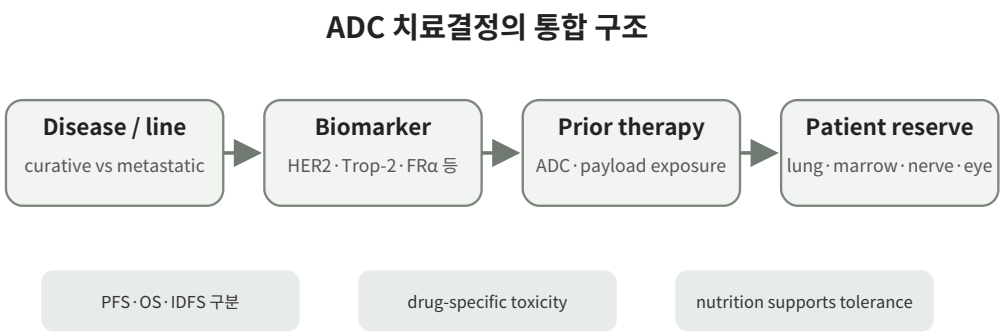


그림 37-3. ADC 치료결정의 통합 구조

그림 37-3. ADC 치료는 target expression만으로 결정되지 않는다. 질환·치료선, prior therapy, target와 payload, organ reserve, drug-specific toxicity, 임상 endpoint를 함께 평가해야 한다. 본서 재구성.[1-3,8-18]

28. 결론 - ADC의 진짜 정밀성은 '항체'가 아니라 전체 설계와 환자선택에서 나온다

ADC는 항체의 표적성과 강력한 세포독성 payload를 결합해 현대 종양학의 치료범위를 크게 넓혔다. HER2-positive와 HER2-low breast cancer, TNBC, urothelial cancer, FRα-positive ovarian cancer, Hodgkin lymphoma와 DLBCL에서 무작위시험으로 PFS 또는 OS 개선이 확인됐다.[4-17]

그러나 ADC는 암세포에만 정확히 약물을 전달하는 무독성 기술이 아니다. Linker instability, normal-tissue antigen, bystander exposure, payload pharmacology 때문에 ILD, neutropenia, diarrhea, neuropathy, ocular toxicity, skin toxicity가 나타날 수 있다.[3]

2024-2026년의 중요한 변화는 ADC가 후반 치료에서 **1차치료·초기암·tumor-agnostic 영역**으로 이동하고 있다는 점이다.[9,11,13,18] 이 변화는 ADC가 단순한 delivery device가 아니라 하나의 주요 치료축으로 성장했음을 뜻한다.

식물성케톤식은 ADC의 대체치료가 아니다. ADC 치료 중 식사의 역할은 검증되지 않은 antitumor synergy를 주장하는 것이 아니라, **영양·근육·수분상태를 지키고 독성관리와 표준치료의 지속성을 돕는 것**이어야 한다.

다음 제38장에서는 항체 한 분자로 두 개의 표적 또는 두 세포를 연결하는 **이중특이항체(bispecific antibody)**를 다룬다.

장 요약

- ADC는 antibody, linker, payload, DAR가 결합된 하나의 약물 플랫폼이다.
- 표적항원 발현만으로 효과를 설명할 수 없고 internalization·lysosome·bystander effect가 중요하다.
- T-DM1, T-DXd, sacituzumab govitecan, enfortumab vedotin 등은 여러 암에서 무작위시험으로 임상효과를 입증했다.
- 같은 표적의 ADC라도 linker와 payload가 다르면 효과·독성·내성양상이 달라질 수 있다.
- KATHERINE와 2026 DESTINY-Breast05는 ADC가 초기 HER2-positive breast cancer의 curative-intent 영역까지 이동했음을 보여준다.
- EV-302는 ADC+checkpoint inhibitor가 urothelial cancer의 1차치료를 바꾼 대표 사례다.
- PFS improvement를 OS benefit과 동일시하지 않는다.
- ILD, neutropenia, diarrhea, neuropathy, ocular·skin toxicity는 약물별로 적극 감시해야 한다.

• 식물성케톤식이 ADC의 PFS·OS를 개선하거나 독성을 줄인다는 사람 무작위 근거는 확립되지 않았다.

참고문헌

1. Dumontet C, Reichert JM, Senter PD, Lambert JM, Beck A. (2023). Antibody-drug conjugates come of age in oncology. Nature Reviews Drug Discovery, 22, 641-661. https://doi.org/10.1038/s41573-023-00709-2
2. Tsuchikama K, Anami Y, Ha SYY, Yamazaki CM. (2024). Exploring the next generation of antibody-drug conjugates. Nature Reviews Clinical Oncology, 21, 203-223. https://doi.org/10.1038/s41571-023-00850-2
3. Tarantino P, Ricciuti B, Pradhan SM, et al. (2023). Optimizing the safety of antibody-drug conjugates for patients with solid tumours. Nature Reviews Clinical Oncology, 20, 558-576. https://doi.org/10.1038/s41571-023-00783-w
4. Cortés J, Hurvitz SA, Im SA, et al. (2024). Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. Nature Medicine, 30, 2208-2215. https://doi.org/10.1038/s41591-024-03021-7
5. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. (2022). Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 387, 9-20. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690
6. Bardia A, Hu X, Dent R, et al. (2024). Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 391, 2110-2122. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407086
7. Tolaney SM, Jiang Z, Zhang Q, et al. (2026). Trastuzumab Deruxtecan plus Pertuzumab for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 394, 551-562. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2508668
8. Geyer CE Jr, Untch M, Huang CS, et al. (2025). Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer. New England Journal of Medicine. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2406070
9. U.S. Food and Drug Administration. (2026, May 15). FDA approves two separate indications for fam-trastuzumab deruxtecan-nxki in HER2-positive early-stage breast cancer.
10. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. (2021). Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 384, 1529-1541. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485
11. U.S. Food and Drug Administration. (2026, June 24). FDA approves sacituzumab govitecan-hziy as monotherapy and in combination with pembrolizumab for first-line treatment of triple-negative breast cancer.
12. U.S. Food and Drug Administration. (2025, January 17). FDA approves datopotamab deruxtecan-dlnk for unresectable or metastatic, HR-positive, HER2-negative breast cancer.
13. U.S. Food and Drug Administration. (2026, May 22). FDA approves datopotamab deruxtecan-dlnk for unresectable or metastatic triple-negative breast cancer.
14. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, et al. (2024). Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. New England Journal of Medicine, 390, 875-888. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312117
15. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, et al. (2023). Mirvetuximab Soravtansine in FRalpha-Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. New England Journal of Medicine, 389, 2162-2174. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309169
16. Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al. (2022). Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. New England Journal of Medicine, 387, 310-320. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206125
17. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. (2022). Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. New England Journal of Medicine, 386, 351-363. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115304
18. U.S. Food and Drug Administration. (2024, April 5). FDA grants accelerated approval to fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for unresectable or metastatic HER2-positive solid tumors.
19. Paul S, Konig MF, Pardoll DM, et al. (2024). Cancer therapy with antibodies. Nature Reviews Cancer, 24, 399-426. https://doi.org/10.1038/s41568-024-00690-x

제38장 이중특이항체

- 두 표적을 한 분자에 연결해 면역세포와 암세포의 거리를 바꾸는 치료

> **원고 버전:** v01
> **장코드:** CH038
> **편집 기준:** B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
> **근거 범위:** bispecific antibody(bsAb)의 구조와 avidity, CD3 T-cell engager와 dual-target antibody의 차이, blinatumomab·glofitamab·epcoritamab·mosunetuzumab·teclistamab·elranatamab·talquetamab·tarlata step-up dosing, CRS·ICANS·감염·저감마글로불린혈증, 항원소실·T-cell exhaustion·치료순서를 주요 임상시험과 2026년 자료로 검토했다.
> **근거평가 원칙:** "두 표적을 잡으므로 단일항체보다 항상 강하다" 또는 "T세포를 붙이면 모든 암에서 작동한다"고 일반화하지 않는다. 치료효과는 표적의 생물학, 항체 형식, 투여간격, T세포 상태, 종양 미세환경, 독성관리와 임상 endpoint에 따라 달라진다.

이중특이항체(bispecific antibody, bsAb)는 한 분자가 서로 다른 두 항원 또는 두 epitope를 동시에 인식하도록 설계한 항체 플랫폼이다. 가장 널리 알려진 형태는 한쪽 팔로 암세포 표면항원을 붙잡고 다른 쪽으로 T세포의 CD3를 결합하여, 원래 서로 멀리 있던 두 세포를 물리적으로 가까이 만드는 **T-cell–redirecting bispecific antibody**다.[1,2]

그러나 모든 이중특이항체가 T세포를 끌어들이는 것은 아니다. Amivantamab은 EGFR과 MET를 동시에 겨냥하고, zanidatamab은 HER2의 서로 다른 두 epitope를 결합한다. Tebentafusp는 전형적인 IgG형 항체가 아니라 특정 peptide-HLA complex를 인식하는 고친화성 T-cell receptor와 anti-CD3를 결합한 bispecific fusion protein이다.[1,2,15-18]

따라서 "이중특이항체"는 하나의 약물군이라기보다 **두 개의 결합정보를 한 분자 안에서 어떻게 사용하느냐에 따라 여러 작동방식이 생기는 설계 플랫폼**이다.

> **우측 핵심 | 두 표적은 두 배의 효과를 뜻하지 않는다**
> 이중특이항체의 임상가치는 단순히 표적 수가 두 개라는 데 있지 않다. 두 표적의 위치, 발현량, 결합 친화도, Fc 구조, 반감기, 세포 사이 거리와 downstream signaling이 실제 치료창을 만든다.[1,2]

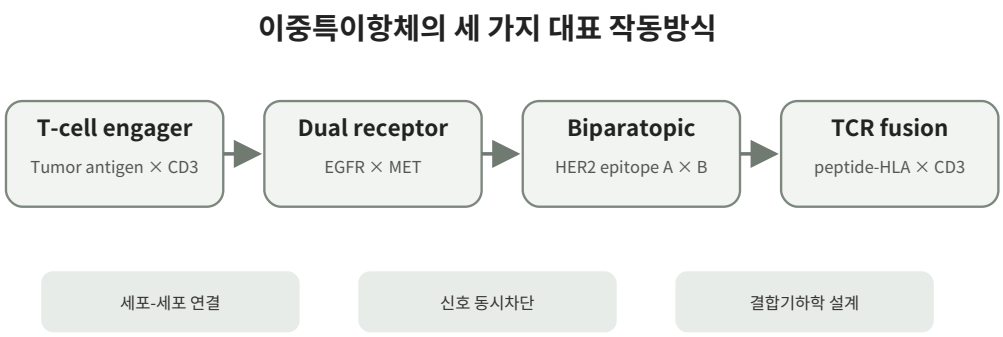


그림 38-1. 이중특이항체의 세 가지 대표 작동방식

그림 38-1. Bispecific antibody는 암세포와 T세포를 연결하는 immune-cell engager, 두 receptor/pathway를 동시에 차단하는 dual-target antibody, 두 epitope를 동시에 묶어 avidity와 receptor clustering을 바꾸는 형태 등으로 설계할 수 있다. 본서 재구성.[1,2]

1. 단일클론항체와 이중특이항체의 가장 큰 차이는 '공간'을 설계한다는 점이다

일반 monoclonal antibody는 같은 항원 또는 같은 epitope를 두 팔로 인식하는 경우가 많다. 반면 bispecific antibody는 서로 다른 두 표적을 동시에 인식해 **세포-세포 거리, receptor-receptor 거리, 면역시냅스의 형성**을 직접 설계할 수 있다.[1,2]

CD3-directed T-cell engager에서는 종양항원이 한쪽 결합점이 되고 CD3가 다른 결합점이 된다. 이때 T세포는 자기 T-cell receptor가 원래 그 암항원을 알아보지 못해도 bsAb가 만든 물리적 연결을 통해 활성화될 수 있다. 즉 일부 치료에서는 전통적인 antigen presentation이나 clonal TCR specificity를 우회하여 세포독성 시냅스를 만든다.[1]

이 강력한 장점은 동시에 위험의 근원이 된다. 충분한 수의 T세포가 한꺼번에 활성화되면 cytokine release syndrome(CRS)이 발생할 수 있고, 표적항원이 정상조직에도 존재하면 on-target off-tumor toxicity가 나타날 수 있다.[1,2]

2. BiTE는 이중특이항체 전체와 같은 말이 아니다

BiTE(bispecific T-cell engager)는 CD3와 종양항원을 연결하는 특정한 개념과 플랫폼에서 시작됐다. Blinatumomab은 CD19와 CD3를 연결하는 작은 antibody construct로, 임상적으로 bispecific T-cell redirection의 가능성을 확립한 대표 약물이다.[3]

현대의 T-cell engager는 IgG-like 구조, 2:1 binding geometry, Fc modification, subcutaneous formulation 등 매우 다양한 형식을 가진다. Glofitamab은 CD20에 두 결합부위와 CD3에 한 결합부위를 가진 2:1 구조를 사용하고, epcoritamab·teclistamab·talquetamab 등은 각기 다른 항체공학과 투여전략을 사용한다.[1,2]

따라서 약 이름 앞에 “bispecific”이 붙었다고 같은 반감기, 같은 투여법, 같은 CRS 위험을 가진다고 생각해서는 안 된다.

표 38-1. 이중특이항체의 대표 작동방식

유형	두 결합표적의 예	주된 목적	대표 약물	핵심 위험
T-cell engager	CD3 × CD19/CD20/BCMA/GPRC5D/DLL3	T세포를 종양세포에 강제 근접	blinatumomab, glofitamab, teclistamab, tarlatamab	CRS, ICANS, 감염
TCR-CD3 fusion	peptide-HLA × CD3	세포내 항원에서 유래한 peptide까지 표적화	tebentafusp	CRS, 피부·저혈압
Dual receptor targeting	EGFR × MET	병렬 성장신호 차단·receptor downmodulation	amivantamab	피부, infusion reaction, VTE
Biparatopic	HER2 epitope A × B	avidity·receptor clustering 강화	zanidatamab	diarrhea, infusion reaction, cardiac

3. T-cell engager는 MHC 독립성이 장점이지만 완전히 ’면역맥락 독립적’이지는 않다

CD3 bispecific은 종양세포 표면항원과 T세포를 연결하므로 고전적 peptide-MHC recognition에 덜 의존한다. 이 때문에 항체로 접근할 수 있는 표면표적이 충분하면 매우 강한 cytotoxicity를 만들 수 있다.[1,2]

하지만 임상반응은 T세포의 수와 기능에 여전히 의존한다. 반복적인 항원노출, 고종양부담, 면역억제성 cytokine, regulatory cell, T-cell exhaustion은 치료반응을 약화시킬 수 있다. 고형암에서는 dense stroma, 불균일한 혈류와 immunosuppressive tumor microenvironment가 추가 장벽이 된다.[1,2]

즉 MHC 의존성을 낮춘 것은 면역생물학 전체를 우회했다는 뜻이 아니다.

4. Blinatumomab은 T-cell redirection이 실제 생존을 연장할 수 있음을 처음 분명히 보여줬다

TOWER phase 3 trial은 relapsed/refractory B-cell precursor ALL 성인에서 blinatumomab과 표준 chemotherapy를 비교했다. Median OS는 **7.7개월 vs 4.0개월**, death HR **0.71(95% CI 0.55-0.93)**로 blinatumomab이 우수했다.[3]

이 결과의 의미는 ORR만 높였다는 데 있지 않다. 면역세포를 종양세포에 직접 연결하는 전략이 무작위시험에서 전체생존을 개선할 수 있음을 보여줬다.

Blinatumomab은 분자크기가 작아 반감기가 짧고 지속정맥주입을 사용하는 특성이 있다. 따라서 이후의 장반감기 IgG-like bispecific과는 약동학적·실무적 특징이 크게 다르다.[1,3]

---

5. E1910은 'MRD 음성' 환자에서도 blinatumomab의 역할을 확장했다

2024년 발표된 E1910 phase 3 trial은 BCR::ABL1-negative B-cell precursor ALL 성인 중 induction/intensification 뒤 이미 MRD-negative remission에 도달한 환자를 대상으로 consolidation chemotherapy 단독과 blinatumomab 추가를 비교했다.[4]

3년 OS는 **85% vs 68%**, death HR **0.41(95% CI 0.23-0.73)**이었고, 3년 relapse-free survival은 **80% vs 64%**, HR **0.53**이었다.[4]

이는 "측정 가능한 잔존질환이 없으면 면역치료를 추가할 이유가 없다"는 직관이 항상 맞지 않음을 보여준다. 다만 이 결과는 특정 성인 B-ALL 치료맥락의 무작위근거이며 다른 암에 그대로 일반화할 수 없다.

---

6. CD20×CD3 bispecific은 B-cell lymphoma 치료의 새로운 축이 됐다

Glofitamab, epcoritamab, mosunetuzumab은 모두 CD20-positive B-cell malignancy에서 T세포 CD3와 종양세포 CD20을 연결하지만 구조와 투여법은 서로 다르다.[1,5-8]

Glofitamab은 고정된 치료기간을 사용할 수 있고 obinutuzumab pretreatment 및 step-up dosing으로 초기 CRS 위험을 낮춘다. Epcoritamab은 subcutaneous 투여가 가능하고, mosunetuzumab은 follicular lymphoma에서 fixed-duration 전략이 중요한 특징이다.[5-8]

같은 CD20×CD3라도 “하나의 계열효과”로 뭉뚱그리기보다 각 약물의 등록시험, 치료기간, CRS mitigation과 질환별 근거를 따로 읽어야 한다.

7. Glofitamab은 CAR-T 이후에도 일부 완전관해를 만들었다

Relapsed/refractory DLBCL의 pivotal phase 2 study에서 glofitamab은 complete response **39%**, overall response **52%**를 보였고, complete response에 도달한 환자의 78%가 12개월에 관해를 유지하고 있었다.[5]

연구환자의 약 3분의 1은 이전 CAR-T를 받은 경험이 있었다. 따라서 CAR-T 실패 후에도 CD20×CD3 engager가 작동할 수 있는 환자군이 존재함을 보여준다.[5]

그러나 single-arm phase 2의 response rate는 chemotherapy나 CAR-T와의 직접 생존비교가 아니다. 이후 randomized trial이 치료가치를 더 명확하게 했다.

8. STARGLO는 bispecific이 2차 DLBCL에서 전체생존을 개선할 수 있음을 보여줬다

STARGLO phase 3 trial은 transplant-ineligible relapsed/refractory DLBCL에서 glofitamab+gemcitabine/oxaliplatin(GemOx)과 rituximab-GemOx를 비교했다.[6]

업데이트 분석에서 median OS는 **25.5개월 vs 12.9개월**, HR **0.62(95% CI 0.43-0.88)**였다. Glofitamab-exposed 환자의 CRS는 44%였고 대부분 low grade였다.[6]

이 결과는 bispecific antibody가 heavily pretreated 환자의 단독 ORR을 넘어 **무작위 3상에서 survival endpoint를 개선할 수 있는 치료축**으로 이동했음을 보여준다.

9. Epcoritamab은 피하주사 방식에서도 깊은 반응을 만들 수 있다

EPCORE NHL-1의 relapsed/refractory large B-cell lymphoma 환자 157명에서 epcoritamab의 ORR은 **63.1%**, CR rate는 **38.9%**였다.[7]

2년 추적에서 ORR은 63.1%, CR은 약 40%로 유지됐고, complete responder의 상당수에서 장기 remission이 지속됐다.[8] 피하투여와 step-up dosing은 outpatient delivery 가능성을 넓혔지만 초기 CRS 관찰과 감염관리는 여전히 필요하다.

이 연구는 초기에는 single-arm이므로 response depth와 duration을 강조해서 읽어야 하며, 모든 환자에서 장기 생존이 보장된다는 의미는 아니다.

10. Mosunetuzumab은 indolent lymphoma에서 '고정기간' 치료의 가능성을 보여준다

Relapsed/refractory follicular lymphoma에서 mosunetuzumab은 CD20×CD3 T-cell engager로 사용된다. 3년 추적에서 ORR은 **77.8%**, CR rate는 **60.0%**, median duration of response는 **35.9개월**이었다.[9]

주목할 점은 치료를 무기한 계속해야만 반응이 유지되는 구조가 아니라 protocol-defined fixed-duration 치료가 가능하다는 것이다. 이는 환자의 clinic burden, 감염노출, 비용과 장기면역억제 문제를 줄일 가능성이 있다.[9]

다만 indolent lymphoma에서 response duration과 treatment-free interval은 매우 중요하므로 단기 ORR만으로 약물 간 우열을 판단해서는 안 된다.

11. Multiple myeloma에서는 BCMA×CD3가 가장 먼저 큰 임상 성과를 만들었다

BCMA는 plasma cell과 myeloma cell에서 높은 발현을 보여 CAR-T와 bispecific 모두의 핵심 표적이 됐다. Teclistamab과 elranatamab은 BCMA×CD3 T-cell engager다.[10-12]

MajesTEC-1에서 heavily pretreated RRMM 환자 165명의 teclistamab ORR은 **63.0%**, CR 이상은 **39.4%**, median PFS는 **11.3개월**이었다.[10] 그러나 infection은 76.4%, grade 3-4 infection은 44.8%로 매우 중요한 안전성 문제였다.[10]

따라서 myeloma bispecific의 성공은 "CRS만 관리하면 되는 치료"가 아니라 **감염과 장기 면역결핍을 관리해야 하는 치료**라는 새로운 과제를 만들었다.

12. 2026년 MajesTEC-3는 teclistamab을 더 이른 치료선으로 이동시켰다

MajesTEC-3 phase 3 trial은 1-3 prior lines를 받은 RRMM에서 teclistamab+daratumumab과 DPd 또는 DVd를 비교했다.[11]

36개월 PFS는 **83.4% vs 29.7%**, progression/death HR **0.17(95% CI 0.12-0.23)**였다. CR 이상은 **81.8% vs 32.1%**, ORR은 **89.0% vs 75.3%**, MRD negativity(10^-5)는 **58.4% vs 17.1%**였다.[11]

FDA는 2026년 3월 이 조합을 최소 1 prior line 이후 승인했고, 동시에 teclistamab monotherapy의 기존 accelerated approval을 traditional approval로 전환했다.[21]

> **우측 핵심 | 치료선이 앞당겨질수록 '효과'뿐 아니라 누적면역억제를 봐야 한다**
> 높은 PFS 효과는 중요하지만, 더 긴 치료기간과 더 많은 환자 노출은 감염·저감마글로불린혈증·cytopenia의 장기부담을 함께 평가하게 만든다.[11,19,20]

13. MajesTEC-9는 2026년 teclistamab 단독요법의 생존이득까지 보여줬다

2026년 발표된 MajesTEC-9는 1-3 prior lines의 RRMM에서 teclistamab 단독과 PVd 또는 Kd를 비교했다.[12]

18개월 PFS는 **69.8% vs 26.9%**, HR **0.29(95% CI 0.23-0.38)**였다. 18개월 OS는 **79.2% vs 68.6%**, death HR **0.60(95% CI 0.43-0.83)**였다.[12]

반면 grade 3-4 infection은 **41.6% vs 29.0%**, CRS는 66.0%, ICANS는 4.1%였다.[12] 큰 efficacy signal과 높은 infection burden이 동시에 존재한다는 점이 이 약물군의 핵심 trade-off다.

표 38-2. 대표 T-cell engager 임상시험의 핵심 결과

연구	질환·치료	비교/설계	핵심 결과	임상적으로 읽을 점
TOWER[3]	R/R B-ALL, blinatumomab	vs chemotherapy	OS 7.7 vs 4.0 mo; HR 0.71	초기 OS proof
E1910[4]	MRD-negative B-ALL	blina+chemo vs chemo	3y OS 85 vs 68%; HR 0.41	remission setting 확장
STARGLO[6]	R/R DLBCL	glofit-GemOx vs R-GemOx	OS 25.5 vs 12.9 mo; HR 0.62	phase 3 OS benefit
MajesTEC-3[11]	RRMM 1-3 prior lines	Tec-Dara vs DPd/DVd	36m PFS 83.4 vs 29.7%; HR 0.17	earlier-line shift
MajesTEC-9[12]	RRMM 1-3 prior lines	teclistamab vs PVd/Kd	18m OS 79.2 vs 68.6%; HR 0.60	monotherapy OS benefit
DeLLphi-304[14]	relapsed SCLC	tarlatamab vs chemo	OS 13.6 vs 8.3 mo; HR 0.60	solid-tumor breakthrough
IMCgp100-202[15]	metastatic uveal melanoma	tebentafusp vs control	1y OS 73 vs 59%; HR 0.51	peptide-HLA targeting

14. Elranatamab은 같은 BCMA 표적에서도 투여간격과 감염관리가 중요한 변수임을 보여준다

MagnetisMM-3의 장기분석에서 BCMA-naive heavily pretreated RRMM 환자의 elranatamab ORR은 **61.0%**, CR 이상은 **37.4%**였다. Median PFS는 **17.2개월**, median OS는 **24.6개월**이었다.[13]

CRS는 대부분 grade 1-2였지만 infection은 70% 이상에서 보고됐고 중증감염과 감염 관련 사망이 문제가 됐다.[13]

주 1회에서 격주, 일부 환자에서 더 긴 간격으로 이동하는 전략은 immune suppression과 clinic burden을 줄일 가능성이 있어 연구되고 있다. 그러나 dosing interval을 임의로 늘리는 것은 등록된 regimen과 임상근거를 따라야 한다.

15. Talquetamab은 BCMA가 아닌 GPRC5D를 표적함으로써 치료 순서의 선택지를 넓혔다

Talquetamab은 GPRC5D×CD3 bispecific이다. GPRC5D는 myeloma cell에 발현되지만 keratinized tissue와 미각 관련 정상조직에도 연관되어 독특한 toxicity pattern을 만든다.[22]

MonumenTAL-1 초기 연구에서 권장 피하용량의 ORR은 약 **64-70%**였다. CRS는 흔하지만 대부분 low grade였고, skin-related event와 dysgeusia가 매우 흔했다.[22]

BCMA-targeted therapy 이후 또는 이전에 다른 표적을 사용할 수 있다는 점은 장점이다. 반면 taste loss, weight loss, skin/nail change는 단순한 "경미한 부작용"이 아니라 영양섭취와 치료 지속성에 직접 영향을 줄 수 있다.

---

16. 항원소실과 lineage 변화는 bispecific 내성의 핵심이다

CD19, CD20, BCMA 같은 표적에 강한 선택압을 가하면 target density가 낮아지거나 target-negative clone이 선택될 수 있다. Blinatumomab 뒤 CD19-negative relapse, BCMA-directed therapy 뒤 BCMA loss 또는 pathway alteration이 그 예다.[1,2]

내성은 표적소실만으로 설명되지 않는다. T-cell exhaustion, 높은 regulatory T-cell activity, immunosuppressive cytokine, tumor burden, soluble antigen, 세포접착과 synapse quality도 반응을 바꾼다.[1,2]

이 때문에 미래 치료는 하나의 표적을 끝없이 강화하기보다 **표적전환, dual-target engagement, 치료휴지기, T-cell fitness 회복, combination strategy**를 함께 고려하는 방향으로 간다.

---

17. Tarlatamab은 고형암에서도 CD3 bispecific이 전체생존을 개선할 수 있음을 입증했다

Tarlatamab은 DLL3×CD3 bispecific T-cell engager다. DLL3는 small-cell lung cancer(SCLC)에서 흔히 발현되는 표면단백질이다.[14]

DeLLphi-304 phase 3에서는 platinum-based therapy 후 진행한 SCLC 509명을 tarlatamab 또는 standard chemotherapy에 무작위배정했다. Median OS는 **13.6개월 vs 8.3개월**, HR **0.60(95% CI 0.47-0.77)**였고, grade >=3 adverse event는 **54% vs 80%**였다.[14]

FDA는 2025년 11월 이 결과를 근거로 tarlatamab의 accelerated approval을 traditional approval로 전환했다.[23]

이는 고형암에서 T-cell engager의 중요한 proof-of-principle이다. 그러나 DLL3-positive SCLC의 성공을 모든 epithelial solid tumor에 일반화할 수는 없다.

---

18. 고형암에서 가장 어려운 문제는 '좋은 표적'을 찾는 것이다

혈액암은 CD19, CD20, BCMA처럼 lineage-restricted surface antigen을 비교적 명확하게 사용할 수 있다. 고형암은 종양에 높고 필수 정상조직에는 낮은 표적을 찾기가 더 어렵다.[1,2]

표적이 정상조직에도 의미 있게 발현되면 T세포가 정상장기에 강한 공격을 가할 수 있다. 반대로 안전성을 위해 affinity를 너무 낮추면 tumor kill이 약해질 수 있다. 여기에 tumor heterogeneity와 poor penetration이 추가된다.[1,2]

그래서 고형암 bsAb engineering에서는 affinity tuning, 2:1 avidity, masked/prodrug activation, conditional CD3 engagement와 tumor-localized activation 같은 전략이 활발히 연구된다.

---

19. Tebentafusp는 '세포내 항원'도 peptide-HLA를 통해 간접 표적화할 수 있음을 보여준다

Tebentafusp는 HLA-A*02:01에 제시된 gp100 peptide를 인식하는 affinity-enhanced TCR과 anti-CD3를 결합한 ImmTAC 계열 분자다.[15,16]

Metastatic uveal melanoma phase 3 trial에서 1년 OS는 **73% vs 59%**, death HR **0.51**이었다.[15] 3년 추적에서도 median OS **21.6 vs 16.9개월**, HR **0.68**로 이득이 지속됐다.[16]

흥미로운 점은 objective response rate가 크지 않아도 OS benefit이 나타났다는 점이다. 이 치료에서는 전통적인 RECIST tumor shrinkage가 생존이득을 완전히 설명하지 못할 수 있다.[15,16]

하지만 HLA-A*02:01이라는 유전적 제한이 있어 모든 환자에게 적용되는 치료는 아니다.

---

20. Amivantamab은 'T세포 연결'이 아닌 dual receptor blockade의 대표 사례다

Amivantamab은 EGFR과 MET를 동시에 결합하는 bispecific antibody다. EGFR-mutant NSCLC에서 receptor signaling inhibition, receptor downmodulation과 immune-effector function을 복합적으로 이용한다.[17]

MARIPOSA phase 3의 최종 OS 분석에서 first-line amivantamab+lazertinib은 osimertinib보다 생존을 개선했다. 3년 OS는 **60% vs 51%**, death HR **0.75(95% CI 0.61-0.92)**였다.[17]

반면 grade >=3 adverse event는 **80% vs 52%**로 더 흔했고 skin toxicity, venous thromboembolism, infusion-related event가 중요했다.[17]

이 사례는 “bispecific = CD3 engager”가 아님을 명확히 보여준다.

---

21. Zanidatamab은 같은 HER2의 서로 다른 두 epitope를 잡는 biparatopic 전략이다

Zanidatamab은 HER2의 두 distinct extracellular epitope를 동시에 인식하는 bispecific HER2-directed antibody다.[18]

FDA는 2024년 previously treated unresectable/metastatic HER2-positive(IHC3+) biliary tract cancer에 accelerated approval을 부여했다. 이 승인은 HERIZON-BTC-01의 single-arm ORR와 duration of response에 기반했다.[18]

따라서 이 치료는 HER2 dual-epitope targeting의 임상가능성을 보여주지만, accelerated approval을 확정적인 OS superiority와 동일시하면 안 된다.

---

22. CRS는 T세포가 너무 강하게 활성화될 때 나타나는 전신 염증반응이다

CRS는 발열, 저혈압, 저산소증, 빈맥과 장기기능 저하로 나타날 수 있다. T-cell engager에서 첫 고용량 노출 때 위험이 크기 때문에 **step-up dosing**, premedication, 일부 약물의 inpatient monitoring 또는 관찰시간이 사용된다.[19,20]

CRS의 발생률만 비교하는 것은 조심해야 한다. 투여경로, step-up schedule, tumor burden, grading system, prophylactic strategy가 약마다 다르다.

중등도 이상 CRS에서는 IL-6 receptor blockade(tocilizumab)와 corticosteroid가 중요한 표준 관리 수단이며, 감염·패혈증과의 감별도 필수다.[19,20]

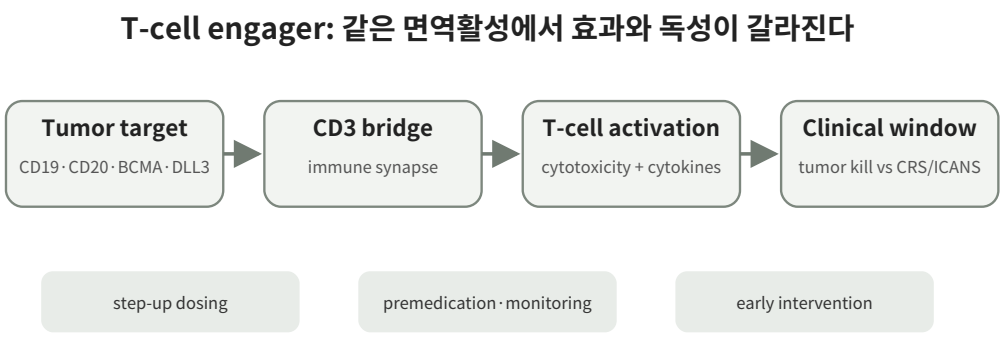


그림 38-2. T-cell engager 치료의 효과와 독성은 같은 면역활성에서 갈라진다

그림 38-2. CD3 engagement는 immune synapse와 tumor kill을 만들지만 같은 경로의 과도한 활성은 CRS·ICANS를 유발할 수 있다. Step-up dosing, premedication, 초기관찰과 조기개입은 치료창을 넓히는 임상전략이다. 본서 재구성.[19,20]

23. ICANS는 빈도보다 ’놓치지 않는 감시’가 중요하다

Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome(ICANS)은 혼돈, 언어장애, 주의력 저하, tremor, seizure, 심한 경우 의식저하로 나타날 수 있다.[19]

Bispecific에서 ICANS의 빈도와 중증도는 CAR-T보다 낮은 경우가 많지만 0은 아니다. Blinatumomab은 neuropsychiatric toxicity가 오래전부터 중요한 부작용으로 알려져 있고, epcoritamab·teclistamab 등에서도 ICANS가 보고된다.[4,7,10,12]

새로운 혼돈이나 말이 어눌해지는 증상을 “피곤해서”라고 넘기지 않고 즉시 평가하는 것이 중요하다.

24. Multiple myeloma bispecific의 가장 큰 장기부담 중 하나는 감염이다

BCMA는 정상 plasma cell에도 관련되어 있기 때문에 BCMA-directed therapy는 정상 immunoglobulin 생산을 크게 낮출 수 있다. 반복적인 CD3 activation, cytopenia와 이전 치료의 누적면역억제가 겹치면 severe infection이 증가한다.[10-13,19,20]

전문가 consensus에서는 vaccination, antiviral prophylaxis, 상황에 따른 antibacterial/Pneumocystis prophylaxis, immunoglobulin replacement, 감염선별과 신속치료를 강조한다.[19,20]

따라서 “CRS가 지나가면 위험한 시기는 끝났다”는 생각은 틀리다. 장기치료에서는 infection prevention이 치료효과 자체만큼 중요해질 수 있다.

표 38-3. T-cell engager 치료 중 주요 위험과 대응의 원칙

위험	흔한 시점·맥락	확인할 것	대응 원칙
CRS	step-up/초기 full dose	fever, BP, O2, infection	grading, tocilizumab/steroid, supportive care
ICANS	초기, CRS 동반 가능	orientation, speech, seizure	neurologic assessment, steroid, seizure management
Cytopenia	초기·지속	CBC, bleeding, infection	dose hold, growth support, transfusion as indicated
Hypogammaglobulinemia	장기 BCMA therapy	IgG, recurrent infection	IVIG/SCIG consideration, prophylaxis
Opportunistic infection	누적면역억제	viral/fungal/PJP risk	prophylaxis, prompt diagnostic work-up
Nutrition loss	fever, taste change, infection, mucositis	weight, intake, muscle	energy·protein·fluid support

25. CAR-T와 bispecific은 같은 표적을 공유해도 임상경험은 다르다

CAR-T는 환자 T세포를 채취해 유전적으로 조작하고 다시 주입하는 living therapy다. Bispecific은 제조된 off-the-shelf protein을 반복 투여해 환자 몸속의 기존 T세포를 연결한다. [1,2]

CAR-T는 1회 infusion 뒤 장기 persistence가 가능하지만 제조시간과 lymphodepletion이 필요하다. Bispecific은 즉시 시작하기 쉽고 dose titration·중단이 가능하지만 반복투여와 지속적인 면역억제 부담이 생길 수 있다.

따라서 “CAR-T가 더 강하다” 또는 “bispecific이 더 안전하다”는 단순 비교는 부정확하다. 질환상태, 치료속도, 이전 표적치료, T-cell fitness, 센터 접근성, 감염위험과 환자선호를 함께 봐야 한다.

26. 치료순서는 표적의 '소진'과 T세포의 상태를 고려해야 한다

BCMA CAR-T 이후 BCMA×CD3 bispecific을 쓰거나 그 반대 순서를 선택할 때, 이전 치료가 target density와 immune fitness를 바꿀 수 있다. 동일 표적을 연속 사용하면 cross-resistance가 커질 가능성이 있고, GPRC5D처럼 다른 표적으로 전환하는 전략이 중요해질 수 있다.[1,2]

B-cell lymphoma에서도 CAR-T 후 CD20×CD3 bispecific이 반응할 수 있지만, 누구에게 어떤 순서가 최적인지는 질환과 환자 특성에 따라 달라진다.[5,7]

이 영역에서 retrospective comparison을 randomized sequencing evidence처럼 해석하지 않는 것이 중요하다.

---

27. 식물성케톤식이 bispecific antibody의 T-cell killing을 높인다는 임상근거는 확립되지 않았다

T세포의 glucose, amino acid, fatty acid metabolism이 activation과 exhaustion에 관여한다는 기초연구는 풍부하다. Ketone body와 metabolic stress가 면역세포 신호에 미치는 영향도 연구대상이다.

그러나 blinatumomab, CD20×CD3, BCMA×CD3, tarlatamab, tebentafusp의 주요 무작위 또는 등록임상시험에서 **ketogenic diet가 ORR·PFS·OS를 증가시키는 표준 병용법으로 확립된 자료는 없다**.[3-16]

특히 myeloma bispecific에서는 감염, 저감마글로불린혈증, taste change, 설사, 체중감소와 cytopenia가 문제가 될 수 있다. 이때 장기금식이나 과도한 에너지제한으로 체중과 근육을 잃는 전략은 치료 tolerance에 불리할 수 있다.

엄격한 식물성 식사를 유지한다면 충분한 단백질, 에너지, vitamin B12, 철, 아연, 칼슘과 수분을 현실적으로 확보하고, 감염·설사·구강증상이 있을 때는 음식의 위생과 texture를 우선 조정해야 한다.

> **우측 안전 | 면역치료의 대사기전과 식이치료의 임상효과는 다른 층위다**
> T세포 대사가 중요하다는 기전적 사실만으로 ketogenic diet 또는 fasting이 bispecific antibody의 생존효과를 높인다고 결론내릴 수 없다. 환자 영양전략의 1차 목표는 체중·근육·수분·감염안전을 지키며 검증된 치료를 지속하도록 돕는 것이다.

---

28. 환자가 이중특이항체 치료 전에 확인해야 할 질문

1. 이 약은 **어떤 두 표적**을 연결하는가? CD3 T-cell engager인가, dual-receptor antibody인가?
2. 내 암에서 이 치료의 근거는 randomized OS/PFS인가, single-arm ORR/DOR인가?
3. 치료가 fixed-duration인가, progression까지 지속하는가?
4. Step-up dosing은 몇 번이며 첫 투여 때 입원 또는 장시간 관찰이 필요한가?
5. CRS·ICANS가 의심될 때 어떤 증상으로 즉시 연락해야 하는가?
6. IgG, CBC, CMV/HBV 등 감염관련 검사는 어떤 주기로 하는가?
7. IVIG, 항바이러스제, PJP 예방약 같은 prophylaxis가 필요한가?
8. 이전 CAR-T 또는 bispecific이 같은 표적을 사용했는가?
9. 치료 중 체중·식사량·근육이 감소할 때 영양계획을 어떻게 바꿀 것인가?

이 질문은 “최신 면역항체”라는 이름보다 실제 치료설계와 위험을 이해하는 데 도움이 된다.

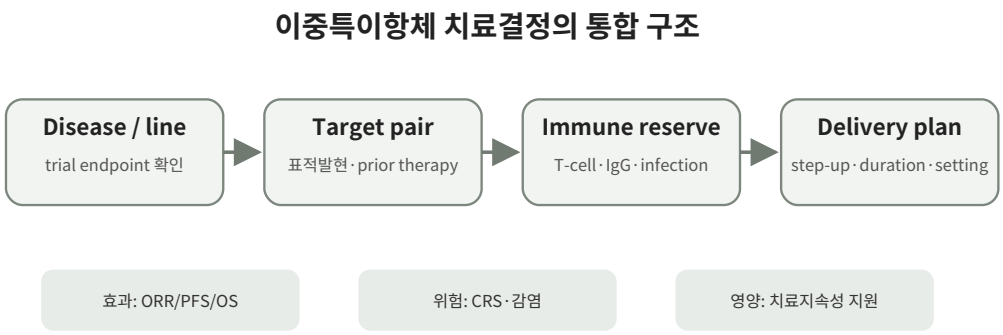


그림 38-3. 이중특이항체 치료결정의 통합 구조

그림 38-3. 실제 치료결정은 target pair뿐 아니라 disease·line, randomized evidence, prior CAR-T/bsAb, T-cell reserve, infection risk, CRS mitigation과 치료기간을 함께 평가한다. 본서 재구성.[1,2,19,20]

29. 결론 - 이중특이항체의 혁신은 ’두 개를 잡는 것’이 아니라 생물학적 관계를 연결하는 데 있다

Bispecific antibody는 두 표적을 한 분자 안에 넣어 세포 사이 공간과 신호의 관계를 새롭게 설계한다. Blinatumomab은 B-ALL에서 생존이득을 보여줬고, CD20×CD3는 lymphoma, BCMA/GPRC5D×CD3는 multiple myeloma에서 깊은 반응과 일부 무작위 생존이득을 만들었다.[3-13]

2025년 DeLLphi-304의 tarlatamab은 relapsed SCLC에서 chemotherapy 대비 OS를 개선해 고형암 T-cell engager의 임상가능성을 크게 확장했다.[14] Tebentafusp는 peptide-HLA를 통해 세포내 단백질 유래 항원을 간접 표적화하는 방법을 보여줬고, amivantamab과 zanidatamab은 T세포 연결이 아닌 dual-target/biparatopic 전략도 실제 임상효과를 가질 수 있음을 보여준다.[15-18]

그러나 이 치료들은 면역계를 강하게 움직이기 때문에 CRS·ICANS·감염·저감마글로불린혈증이라는 독특한 위험을 가진다. 특히 장기치료에서는 감염예방과 면역글로불린 관리가 치료성공의 일부다.[19,20]

식물성케톤식은 이중특이항체를 대체하거나 그 효과를 증폭한다고 입증된 치료가 아니다. 환자의 식사는 **충분한 영양, 체성분 유지, 수분·전해질, 감염안전과 치료지속성**을 지원하는 방향으로 설계해야 한다.

다음 제39장에서는 암세포의 분자표적에 방사성동위원소를 운반하여 영상과 치료를 연결하는 **방사성리간드·테라노스틱 치료**를 다룬다.

장 요약

- 이중특이항체는 두 항원·epitope를 동시에 인식하지만 모든 약물이 CD3 T-cell engager인 것은 아니다.
- T-cell engager는 암세포와 T세포의 물리적 거리를 줄여 immune synapse를 만든다.
- Blinatumomab, glofitamab, teclistamab, tarlatamab 등에서 무작위시험 OS 또는 PFS 이득이 확인됐다.
- 2026년에는 teclistamab이 multiple myeloma의 더 이른 치료선으로 이동하는 강한 phase 3 근거가 추가됐다.
- 고형암에서는 좋은 surface target, 종양침투, 정상조직 발현과 면역억제 미세환경이 큰 장벽이다.
- CRS는 step-up dosing과 조기치료로 관리하고, ICANS는 새로운 신경학적 증상을 적극 감시해야 한다.
- BCMA-directed bispecific에서는 severe infection과 hypogammaglobulinemia가 장기치료의 핵심 위험이다.
- 식물성케톤식이 bispecific antibody의 ORR·PFS·OS를 개선한다는 사람 임상근거는 확립되지 않았다.

참고문헌

1. Klein C, Brinkmann U, Reichert JM, Kontermann RE. (2024). The present and future of bispecific antibodies for cancer therapy. Nature Reviews Drug Discovery, 23, 301-319. https://doi.org/10.1038/s41573-024-00896-6
2. Goebeler ME, Stuhler G, Bargou R. (2024). Bispecific and multispecific antibodies in oncology: opportunities and challenges. Nature Reviews Clinical Oncology, 21, 539-560. https://doi.org/10.1038/s41571-024-00905-y
3. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al. (2017). Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. New England Journal of Medicine, 376, 836-847. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609783
4. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, et al. (2024). Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. New England Journal of Medicine, 391, 320-333. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312948
5. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. (2022). Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. New England Journal of Medicine, 387, 2220-2231. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206913
6. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, et al. (2024). Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO). Lancet, 404, 1940-1954. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01774-4
7. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. (2023). Epcoritamab in Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. Journal of Clinical Oncology, 41, 2238-2247. https://doi.org/10.1200/JCO.22.01725
8. Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H, et al. (2024). Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from EPCORE NHL-1. Leukemia, 38, 2653-2662. https://doi.org/10.1038/s41375-024-02410-8
9. Sehn LH, et al. (2025). Long-term 3-year follow-up of mosunetuzumab in relapsed or refractory follicular lymphoma after at least 2 prior therapies. Blood, 145, 708-719. https://doi.org/10.1182/blood.2024025454
10. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. (2022). Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine, 387, 495-505. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203478
11. Costa LJ, Bahlis NJ, Perrot A, et al. (2026). Teclistamab plus Daratumumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine, 394, 739-752. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2514663
12. Landgren O, et al. (2026). Teclistamab in Multiple Myeloma with One to Three Previous Lines of Therapy. New England Journal of Medicine, 395, 440-453. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2603870
13. Tomasson MH, Iida S, Niesvizky R, et al. (2024). Long-term survival and safety of elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: update from MagnetisMM-3. HemaSphere, 8, e136. https://doi.org/10.1002/hem3.136
14. Mountzios G, et al. (2025). Tarlatamab in Small-Cell Lung Cancer after Platinum-Based Chemotherapy. New England Journal of Medicine, 393, 349-361. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2502099
15. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. (2021). Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. New England Journal of Medicine, 385, 1196-1206. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103485
16. Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, et al. (2023). Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. New England Journal of Medicine, 389, 2256-2266. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304753
17. Yang JCH, Lu S, Hayashi H, et al. (2025). Overall Survival with Amivantamab-Lazertinib in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. New England Journal of Medicine, 393, 1681-1693. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2503001
18. U.S. Food and Drug Administration. (2024, November 20). FDA grants accelerated approval to zanidatamab-hrii for previously treated unresectable or metastatic HER2-positive biliary tract cancer.
19. Ludwig H, Terpos E, van de Donk NWCJ, et al. (2023). Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. Lancet Oncology, 24, e255-e269. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00159-6
20. Raje N, Anderson K, Einsele H, et al. (2023). Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with multiple myeloma receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel. Blood Cancer Journal, 13, 116. https://doi.org/10.1038/s41408-023-00879-7
21. U.S. Food and Drug Administration. (2026, March 5). FDA approves teclistamab in combination with daratumumab hyaluronidase-fihj for relapsed or refractory multiple myeloma.

22. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. (2022). Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine, 387, 2232-2244. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204591
23. U.S. Food and Drug Administration. (2025, November 19). FDA grants traditional approval to tarlatamab-dlle for extensive stage small cell lung cancer.
24. U.S. Food and Drug Administration. (2024, August 19). FDA approves lazertinib with amivantamab-vmjw for non-small cell lung cancer.
25. U.S. Food and Drug Administration. (2024, June 26). FDA grants accelerated approval to epcoritamab-bysp for relapsed or refractory follicular lymphoma.

제39장 방사성리간드·테라노스틱 치료

- 영상으로 표적을 확인하고 같은 분자표적에 방사선을 운반하는 정밀치료

원고 버전: v01
장코드: CH039
편집 기준: B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
근거 범위: TRT/RLT/theranostics, PSMA PET/RLT, SSTR PET/PRRT, 177Lu·225Ac, VISION·TheraP·PSMAfore·PSMAddition·NETTER-1·NETTER-2, dosimetry와 주요 정상조직 독성을 2026년 최신자료까지 검토.
근거평가 원칙: PET 양성, PSA/ORR, PFS, OS를 서로 다른 근거층위로 구분하고 alpha therapy와 식이대사 가설을 임상 생존효과로 확대하지 않는다.

방사성리간드치료(radioligand therapy, RLT)와 표적 방사성핵종치료(targeted radionuclide therapy, TRT)는 암세포가 많이 발현하는 분자표적을 찾아가는 리간드·펩타이드·항체 등에 치료용 방사성동위원소를 결합하여 전신으로 전달하는 치료다. 외부에서 특정 부위에 방사선을 쏘는 외부방사선치료와 달리, 이 치료는 혈류를 타고 이동하는 분자가 표적을 찾아가 내부에서 방사선을 방출한다.[1,2]

테라노스틱(theranostics)은 therapy와 diagnostics를 결합한 개념이다. 같은 생물학적 표적을 진단용 방사성추적자로 먼저 영상화하고, 충분한 표적 발현이 확인되면 치료용 방사성핵종을 결합한 유사한 분자를 투여한다. 전립선암의 PSMA PET-PSMA RLT, 신경내분비종양의 SSTR PET-펩타이드수용체 방사성핵종치료(PRRT)가 대표 사례다.[2,8,13]

그러나 PET에서 밝게 보인다는 사실만으로 모든 병변에 같은 치료선량이 들어가는 것은 아니다. 표적 발현의 불균일성, 혈류, 종양 크기, 내부화, 배설, 신장·골수·침샘 같은 정상조직의 흡수, 이전 치료와 환자의 장기기능이 실제 치료창을 결정한다.[1,2]

우측 핵심 | 영상이 치료선택 biomarker가 된다

테라노스틱에서는 진단 PET이 표적의 존재와 분포를 보여주고, 치료용 radioligand가 같은 생물학적 표적에 방사선을 운반한다. 그러나 PET uptake와 실제 absorbed dose가 완전히 같은 것은 아니다.[1,2]

그림 39-1. 진단 PET에서 치료까지의 테라노스틱 루프

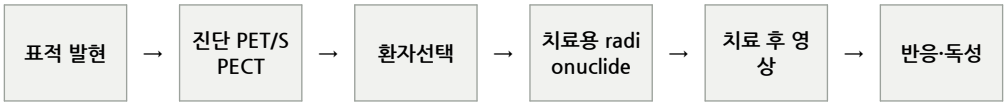


그림 39-1. 표적영상-환자선택-치료-치료 후 영상과 반응평가가 하나의 순환구조를 이룬다. 본서 재구성.[1,2]

1. 테라노스틱의 핵심은 '영상과 치료가 같은 생물학을 본다'는 데 있다

전통적 영상검사는 종양의 크기와 형태를 주로 본다. 분자영상은 특정 표적이나 대사과정에 결합하는 추적자를 이용해 종양의 생물학적 특징을 몸 전체에서 본다. 진단용 핵종은 PET 또는 SPECT로 위치와 분포를 보여주고, 치료용 핵종은 같은 표적에 더 큰 세포독성 방사선을 전달한다.[1,2]

따라서 테라노스틱은 단순히 '검사 다음 치료'가 아니다. 영상이 환자선택의 biomarker가 되고, 치료 뒤 영상은 실제 약물 분포와 일부 선량정보를 확인하는 도구가 될 수 있다. 이 구조는 약물 표적치료와 방사선치료를 하나의 시스템 안에서 연결한다.

> **우측 핵심 | 테라노스틱은 '같은 표적'의 진단-치료 연결**
> 진단 PET이 target-positive disease를 확인하고 치료용 radioligand가 같은 생물학적 표적에 radiation을 전달한다. 영상은 단순한 위치확인이 아니라 치료선택 biomarker가 된다.[1,2]

2. 방사성리간드치료는 외부방사선치료와 같은 방사선생물학을 쓰지만 전달 방식이 다르다

외부방사선치료는 선형가속기나 입자치료 장비에서 발생한 방사선을 공간적으로 조준한다. RLT는 방사성핵종을 가진 분자가 체내에서 이동해 표적세포 주변에 방사선을 방출한다. 따라서 물리적 조준의 중심이 기계의 beam geometry에서 분자의 biodistribution으로 이동한다.[1,2]

전신에 흩어진 미세전이나 다발성 병변을 동시에 겨냥할 수 있다는 점은 장점이다. 반대로 혈류를 타고 정상조직도 노출되므로 표적특이성, 배설경로와 장기흡수가 안전성을 좌우한다.

3. 한 방사성의약품에는 표적분자·연결체·킬레이터·핵종이라는 네 요소가 들어간다

저분자 PSMA ligand나 somatostatin analogue가 종양표적을 인식하고, linker와 chelator는 약물의 공간구조와 방사성금속의 안정적 결합을 조절한다. 마지막으로 방사성핵종이 실제 물리적 에너지를 방출한다.[1]

같은 표적을 쓰더라도 핵종이 바뀌면 방사선의 종류, 에너지, 비정(range), 반감기와 정상조직 선량이 달라진다. 따라서 '표적이 같다'는 이유만으로 ^{177}Lu, ^{225}Ac, ^161Tb 등의 치료를 동일한 약으로 볼 수 없다.[1,2]

4. 베타선과 알파선은 조직 안에서 에너지를 남기는 방식이 다르다

^{177}Lu는 중간에너지 beta emitter다. EANM/SNMMI 지침은 연조직에서 전자의 평균 비정을 약 0.28 mm, 최대 약 1.8 mm로 설명하며, 물리적 반감기는 6.65일이다. 함께 방출되는 gamma photon은 치료 뒤 scintigraphy와 오염 확인에 이용할 수 있다.[2]

^{225}Ac 같은 alpha emitter는 매우 짧은 거리에서 높은 linear energy transfer를 전달해 복잡한 DNA 손상을 만들 수 있다. 이론적 장점이 크지만 정상조직에 표적분자가 모이면 짧은 거리의 강한 손상이 그대로 독성이 될 수 있다. 현재 alpha RLT는 일부 임상에서 유망한 반응을 보이지만 질환별 표준치료와 같은 수준의 무작위 장기근거가 충분한 것은 아니다.[2,14]

> **우측 핵심 | beta와 alpha는 '강도'만 다른 것이 아니다**
> ^{177}Lu beta는 mm 범위의 cross-fire를 만들고, ^{225}Ac alpha는 훨씬 짧은 거리에서 높은 LET를 전달한다. 핵종이 바뀌면 치료창과 정상조직 독성도 달라진다.[1,2,14]

그림 39-2. beta emitter와 alpha emitter의 치료개념 비교

^{177}Lu beta	mm 범위 cross-fire	주변 표적세포까지 에너지 전달	heterogeneity에 일부 완충
^{225}Ac alpha	매우 짧은 range	높은 LET·복잡 DNA 손상	정상조직 uptake도 강한 독성 가능

그림 39-2. 핵종이 바뀌면 range와 LET가 함께 달라지므로 같은 표적이라도 임상효과와 독성 프로필이 달라진다. 본서 재구성.[1,2,14]

---

5. '표적 양성'은 이 치료의 출발점이지 완전한 예측자는 아니다

PSMA RLT는 PSMA PET에서 충분한 종양표적 발현을 확인하고, SSTR PRRT는 SSTR 영상에서 수용체 발현을 확인한다. 영상은 치료분자가 실제 종양으로 갈 가능성을 보여주는 기능적 biomarker다.[2,13]

하지만 한 환자 안에서도 병변마다 uptake가 다를 수 있다. 큰 종양과 작은 종양, 뼈·간·림프절 병변은 혈류와 미세환경이 다르고, 치료가 반복되면 표적이 낮은 clone이 선택될 수 있다. 그래서 whole-body heterogeneity를 읽는 것이 중요하다.

---

6. PSMA는 전립선암 테라노스틱을 임상표준으로 만든 대표 표적이다

PSMA(prostate-specific membrane antigen)는 대부분의 임상적으로 의미 있는 전립선선암 세포표면에서 과발현되는 막단백질이다. 리간드가 결합한 뒤 일부가 세포내로 internalization되기 때문에 방사성리간드를 종양세포 가까이에 유지하는 데 유리하다.[2]

다만 이름과 달리 PSMA는 전립선에만 존재하지 않으며 침샘, 신장 등 정상조직에도 의미 있는 uptake가 있다. 또 neuroendocrine dedifferentiation이나 lineage plasticity가 진행된 일부 전립선암은 PSMA 발현이 낮아질 수 있다.[2]

표 39-1. 대표 테라노스틱 표적과 구성

질환/표적	진단 예	치료 예	치료선택 핵심
전립선암 / PSMA	68Ga/18F PSMA PET	177Lu-PSMA-617	whole-body PSMA-positive disease, label/line
GEP-NET / SSTR	68Ga-DOTATATE PET	177Lu-DOTATATE	SSTR-positive well-differentiated NET
연구중 alpha / PSMA·SSTR	target PET	225Ac-PSMA / 225Ac-DOTATATE	higher LET, evidence/toxicity maturity
신규 표적	FAP/GRPR/HER2 등 PET	beta/alpha candidates	영상선명도와 임상효과 구분

7. VISION은 ^177Lu-PSMA-617이 무작위 3상에서 전체생존을 연장할 수 있음을 입증했다

VISION phase 3 trial은 PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer(mCRPC)에서 ^{177}Lu-PSMA-617 plus standard care와 standard care alone을 비교했다. Median OS는 15.3개월 대 11.3개월, death HR 0.62(95% CI 0.52-0.74)였고 radiographic PFS도 유의하게 개선됐다.[3]

이 연구의 의미는 PSA가 떨어졌다는 수준을 넘어선다. 분자영상으로 표적을 선별한 전신 방사성리간드가 무작위시험의 생존 endpoint를 개선했다는 임상적 proof다. 이후 PSMA RLT는 더 이른 치료선으로 이동하기 시작했다.

8. TheraP는 cabazitaxel과의 직접 비교에서 높은 PSA 반응과 다른 독성양상을 보여줬다

Australian TheraP phase 2 trial은 cabazitaxel이 적절한 다음 치료로 판단된 mCRPC 환자에서 ^{177}Lu-PSMA-617과 cabazitaxel을 비교했다. PSMA RLT는 PSA response endpoint에서 우수했고 grade 3-4 adverse event가 더 적었다.[15]

그러나 phase 2의 PSA response superiority를 곧바로 모든 환자의 OS superiority로 읽어서는 안 된다. 치료순서와 비교약, 이후 치료가 생존결과에 큰 영향을 주기 때문이다.

9. PSMAfore는 taxane 이전으로 치료선을 앞당겼지만 PFS와 OS를 분리해 읽어야 한다

PSMAfore phase 3 trial은 taxane-naive PSMA-positive mCRPC에서 ^{177}Lu-PSMA-617과 ARPI 변경을 비교했다. 2024 primary analysis에서 rPFS는 현저히 개선됐고, 업데이트 분석의 median rPFS는 11.60개월 대 5.59개월, HR 0.49였다.[4]

반면 2025 final ITT OS는 24.48개월 대 23.13개월, HR 0.91(95% CI 0.72-1.14), p=0.20으로 통계적으로 유의하지 않았다. 대조군의 60% 이상이 진행 뒤 ^{177}Lu-PSMA-617로 crossover해 OS 해석을 어렵게 했고, crossover-adjusted 분석은 이득 방향을 보였지만 무작위 ITT 결과와 동일한 증거수준으로 취급할 수 없다.[5]

> **우측 주의 | PFS가 좋아졌다고 OS도 자동으로 좋아지는 것은 아니다**
> PSMAfore는 rPFS를 크게 개선했지만 final ITT OS는 유의하지 않았다. crossover-adjusted 분석은 참고가 되지만 무작위 ITT와 같은 수준으로 해석하지 않는다.[4,5]

---

10. 2025년 FDA는 PSMA RLT를 'taxane을 미룰 수 있는' mCRPC까지 확대했다

2025년 3월 28일 FDA는 ARPI 치료를 받은 PSMA-positive mCRPC 중 taxane-based chemotherapy를 미루는 것이 적절한 성인으로 Pluvicto의 적응증을 확대했다. 환자는 승인된 PSMA PET product로 종양의 PSMA 발현을 확인해 선택한다.[6]

이는 RLT가 '모든 기존 치료가 끝난 뒤의 마지막 선택'에서 더 앞선 치료순서로 이동했다는 뜻이다. 하지만 적응증 확대는 환자마다 chemotherapy가 불필요하다는 뜻이 아니며, 증상속도, visceral disease, marrow reserve, prior therapy와 환자선호를 함께 평가해야 한다.

---

11. 2026년 PSMAddition은 호르몬민감성 전이성 전립선암까지 범위를 넓혔다

2026년 7월 31일 FDA는 PSMA-positive metastatic androgen pathway modulation-naive or-sensitive prostate cancer에서 ^{177}Lu-vipivotide tetraxetan과 ARPI 병용을 승인했다. PSMAddition은 572명 대 572명을 무작위배정했고, 주요 endpoint인 rPFS의 HR은 0.72(95% CI 0.58-0.90), p=0.002였다. 승인 시점에 median rPFS는 양 군 모두 도달하지 않았고 OS는 미성숙했다.[7]

따라서 2026년 변화의 정확한 표현은 '더 이른 질환상태에서 progression risk를 낮춘 무작위근거가 추가됐다'이다. 아직 성숙하지 않은 OS를 이미 생존연장으로 단정하면 안 된다.

> **우측 최신 | 2026-07-31 PSMAddition**

> PSMA-positive metastatic hormone-sensitive/androgen pathway modulation-naive or-sensitive disease에서 ^{177}Lu-PSMA + ARPI가 ARPI 단독보다 rPFS를 개선했다(HR 0.72). 승인 시 OS는 아직 미성숙했다.[7]

12. PSMA 치료의 확대는 '치료효과'와 함께 누적 골수·신장·침샘 부담을 앞당겨 평가하게 만든다

치료선을 앞당기면 더 오래 생존할 가능성이 있는 환자에게 방사성의약품을 더 일찍 노출시키게 된다. 따라서 단기 종양반응뿐 아니라 후속 chemotherapy 가능성, 장기 cytopenia, renal function, xerostomia와 삶의 질을 함께 본다.[2,5,7]

FDA의 2026 승인자료는 radiation exposure, myelosuppression, renal toxicity, embryo-fetal toxicity, infertility를 주요 warning으로 제시한다.[7] 치료의 성공은 핵의학 투여일만이 아니라 이후의 혈액·신장 모니터링까지 포함한다.

13. SSTR은 신경내분비종양에서 영상과 치료를 연결하는 오래된 성공 모델이다

많은 well-differentiated neuroendocrine tumor(NET)는 somatostatin receptor, 특히 SSTR2를 높게 발현한다. ^{68}Ga-DOTATATE 같은 SSTR PET은 전신 수용체 분포를 영상화하고, ^{177}Lu-DOTATATE는 같은 somatostatin analogue에 beta emitter를 결합해 PRRT를 수행한다.[8,13]

이 구조 때문에 PRRT는 테라노스틱의 교과서적 예로 불린다. 다만 고분화 NET이라도 병변별 SSTR 발현이 다르고, 빠르게 dedifferentiate되는 병변에서는 FDG PET과의 discordance가 나타날 수 있다.

14. NETTER-1은 진행성 midgut NET에서 강한 PFS 이득을 보였다

NETTER-1은 진행한 SSTR-positive midgut NET에서 ^{177}Lu-DOTATATE plus octreotide LAR와 high-dose octreotide를 비교했다. 20개월 PFS 추정치는 65.2% 대 10.8%였고 objective response는 18% 대 3%였다.[8]

하지만 장기 추적의 final OS는 48.0개월 대 36.3개월, HR 0.84(95% CI 0.60-1.17), p=0.30으로 통계적 유의성에 도달하지 못했다.[9] 초기 interim OS 신호와 최종 OS 결과를 구분해 읽는 것이 중요하다.

15. NETTER-2는 PRRT를 새로 진단된 고등급 G2-3 GEP-NET의 1차 치료축으로 이동시켰다

NETTER-2 phase 3 trial은 새로 진단된 advanced, well-differentiated grade 2-3 SSTR-positive GEP-NET에서 ^{177}Lu-DOTATATE plus octreotide와 high-dose octreotide를 비교했다. Median PFS는 22.8개월 대 8.5개월, HR 0.276(95% CI 0.182-0.418), p<0.0001이었다.[10]

이 결과는 PRRT가 진행 후 구제요법에 머물지 않고 선택된 G2-3 환자에서 first-line option이 될 수 있음을 보여준다. 'G3'라는 말만으로 poorly differentiated neuroendocrine carcinoma까지 동일하게 포함시키면 안 된다. NETTER-2는 well-differentiated disease를 대상으로 했다.

16. 2026년 NETTER-2 세부 분석은 grade와 원발부위가 달라도 PFS 이득 방향이 일관됨을 보여줬다

2026년 8월 EClinicalMedicine의 preplanned/post-hoc analysis에서 progression/death HR은 G2 0.31, G3 0.27, pancreatic NET 0.34, gastrointestinal NET 0.23이었다. ^{177}Lu-DOTATATE 군 median PFS는 G2 29.0개월, G3 22.2개월, pancreatic 19.4개월이었고 gastrointestinal subgroup은 분석 시점에 median에 도달하지 않았다.[11]

Subgroup 분석은 전체 trial의 일관성을 확인하는 데 유용하지만, subgroup 간 HR 숫자의 차이를 서로의 치료효과 우열로 해석해서는 안 된다.

표 39-2. RLT/PRRT를 바꾼 대표 무작위 임상시험

연구	질환	비교	핵심 결과	해석
VISION[3]	PSMA+ mCRPC, post-ARPI/taxane	177Lu-PSMA + SoC vs SoC	OS 15.3 vs 11.3 mo; HR 0.62	OS proof
PSMAfore[4,5]	Taxane-naive PSMA+ mCRPC	177Lu-PSMA vs ARPI switch	rPFS 11.60 vs 5.59 mo; HR 0.49; final ITT OS HR 0.91, NS	PFS-OS 분리
PSMAddition[7]	PSMA+ metastatic hormone-sensitive/mAPMN-S	177Lu-PSMA + ARPI vs ARPI	rPFS HR 0.72; median NR; OS immature	2026 earlier-line expansion
NETTER-1[8,9]	Progressive SSTR+ midgut NET	177Lu-DOTATATE vs high-dose octreotide	20m PFS 65.2% vs 10.8%; final OS HR 0.84, NS	강한 PFS, final OS NS
NETTER-2[10]	Newly diagnosed G2-3 well-diff GEP-NET	177Lu-DOTATATE vs high-dose octreotide	PFS 22.8 vs 8.5 mo; HR 0.276	first-line PFS
NETTER-2 2026[11]	G2/G3, pancreas/GI subgroup	same trial	HR 0.31/0.27/0.34/0.23	효과방향 일관

17. 진단용 핵종과 치료용 핵종은 같은 표적을 공유하지만 목적은 다르다

PSMA에서는 ^{68}Ga 또는 ^{18}F 기반 PET tracer가 환자선택과 staging에 쓰이고 ^{177}Lu-PSMA ligand가 치료에 쓰인다. SSTR에서는 ^{68}Ga-DOTATATE 등의 PET이 receptor expression을 확인하고 ^{177}Lu-DOTATATE가 치료를 수행한다.[2,13]

'같은 표적'은 중요한 연결고리지만 완전히 동일한 pharmacokinetics를 보장하지 않는다. tracer mass, isotope, chelator, ligand 구조와 촬영시간이 달라질 수 있으므로 진단 PET uptake를 치료 absorbed dose와 일대일 대응시키는 것은 과도한 단순화다.

---

18. Dosimetry는 '투여한 GBq'와 '종양이 받은 Gy'가 같은 말이 아님을 보여준다

같은 administered activity를 받아도 환자마다 tumor uptake와 normal-organ clearance가 다르다. Dosimetry는 serial imaging과 물리모델을 이용해 종양과 장기의 absorbed dose를 추정하려는 접근이다.[1,2]

현재 여러 승인 regimen은 fixed activity와 정해진 cycle을 기반으로 하지만, 분야는 individual dosimetry와 biologically informed dosing을 더 잘 통합하려고 한다. 다만 어떤 질환에서 어떤 dosimetry threshold가 survival을 개선하는지, fixed dosing보다 우월한지에 대한 무작위근거는 아직 균일하지 않다.

---

19. ^177Lu-DOTATATE의 신장보호는 리신·아르기닌 아미노산 수액이 치료프로토콜의 일부다

PRRT에서는 방사성 peptide가 proximal renal tubule에서 재흡수되며 신장선량이 증가할 수 있다. NANETS/SNMMI 표준은 lysine과 arginine을 포함한 amino acid solution을 치료 전·중·후에 투여하여 proximal tubular reabsorption을 줄이고 renal dose를 낮추도록 권고한다.[13]

이 수액 자체가 고삼투성일 수 있어 nausea와 vomiting을 유발할 수 있다. 따라서 antiemetic, 수액속도, 신장기능과 전해질 관리가 실제 치료경험의 중요한 부분이다.

> **우측 안전 | PRRT의 아미노산 수액은 '영양보충' 목적이 아니다**
> Lysine/arginine infusion은 proximal tubular reabsorption을 줄여 kidney radiation dose를 낮추기 위한 방사선보호 전략이다. nausea와 electrolyte burden도 함께 관리한다.[13]

---

20. 골수는 전신 방사성치료에서 반복적으로 확인해야 할 dose-limiting 정상조직이다

순환혈액과 골수, 광범위한 골전이는 방사선에 노출될 수 있다. 이전 chemotherapy, extensive bone metastasis, baseline cytopenia가 있으면 marrow reserve가 낮을 수 있다.[2,13]

CBC의 변화는 한 회 투여의 부작용만이 아니라 다음 cycle 가능성과 후속치료 선택에 영향을 준다. 드물지만 PRRT 후 myelodysplastic syndrome이나 acute leukemia 같은 지연성 혈액독성도 알려져 있어 장기 추적이 필요하다.[13]

21. 침샘·눈물샘 흡수는 PSMA RLT의 대표적인 on-target/off-tumor 문제다

PSMA ligand는 침샘과 눈물샘에 상당히 축적될 수 있어 xerostomia와 taste change를 일으킬 수 있다. PSMAfore final analysis에서 dry mouth는 ^{177}Lu-PSMA-617 환자의 59.5%에서 보고됐지만 grade 3 이상은 드물었다.[5]

특히 alpha-emitting PSMA therapy에서는 짧은 거리의 높은 LET 때문에 sialotoxicity가 더 큰 제한점이 될 수 있다. 냉찜질 등 여러 보호전략이 연구됐지만 확립된 완전예방법으로 단정하기 어렵다.[2,14]

22. 신장독성은 약물의 배설과 정상조직 흡수를 함께 이해해야 한다

PSMA ligand와 SSTR peptide 모두 신장을 통해 배설된다. 신장기능 저하는 방사성의약품 clearance와 장기선량에 영향을 줄 수 있어 baseline creatinine/eGFR와 cycle 전 검사가 중요하다.[2,13]

^{177}Lu-DOTATATE에서는 amino acid renal protection 도입 뒤 severe renal toxicity가 드물어졌지만 0은 아니다. 당뇨, 고혈압, 기존 renal impairment 같은 위험요인을 함께 본다.[13]

23. 방사선안전은 환자를 격리시키는 공포가 아니라 시간·거리·오염 관리의 체계다

치료 뒤 일정 기간 체액, 특히 소변에 방사능이 존재한다. 환자에게는 치료기관과 국가 규정에 따라 화장실 사용, 손위생, 세탁, 임산부·영유아와의 가까운 접촉 제한 등 실용적인 지침이 제공된다.[2,13]

구체적 제한기간은 사용한 방사성의약품, 투여량, 측정값과 지역 규정에 따라 달라질 수 있으므로 인터넷의 일반표보다 치료센터의 written instruction을 우선해야 한다.

표 39-3. 주요 정상조직 위험과 모니터링

영역	왜 노출되는가	확인할 것	관리 원칙
골수	circulating activity, bone disease, prior chemo	CBC, symptoms, prior marrow exposure	cycle delay/reduction/cessation per label; long-term cytopenia follow-up
신장	renal excretion, tubular reabsorption	creatinine/eGFR, hydration	PRRT lysine/arginine renal protection; hydration; dose modification
침샘/눈물샘	PSMA-ligand physiologic uptake	dry mouth, taste, ocular symptoms	symptom care; cumulative exposure review; alpha therapy caution
오심/구토	PRRT amino acid infusion, treatment	intake, fluid/electrolyte	antiemetic, infusion management, nutrition/hydration
방사선안전	body-fluid excretion	center-specific measurements/instructions	time-distance-hygiene precautions; written release instructions
지연 혈액독성	cumulative marrow irradiation	persistent cytopenia	long-term CBC; hematology evaluation if persistent

24. 내성은 '방사선에 강해짐'만이 아니라 표적과 분포가 바뀌는 문제다

반복적인 PSMA-directed therapy 뒤 PSMA-low clone이 남거나 neuroendocrine differentiation이 증가하면 치료분자가 병변에 충분히 도달하지 못할 수 있다. SSTR-positive NET도 progression 과정에서 receptor heterogeneity가 커질 수 있다.[1,2]

또 큰 종양의 중심부, 저관류 병변, 간전이와 뼈전이의 microenvironment 차이가 absorbed dose를 바꾼다. 따라서 치료실패를 단순히 '방사선 용량이 부족했다'고 설명하지 않는다.

25. ^225Ac와 다른 alpha therapy는 강력한 차세대 전략이지만 '더 센 ^177Lu'로 보면 안 된다

Alpha particle은 짧은 비정과 높은 LET를 가지므로 작은 종양군집과 미세전이에 높은 세포독성을 줄 잠재력이 있다. ^{225}Ac-PSMA와 ^{225}Ac-DOTATATE가 대표 연구대상이다.[2,14]

2025년 ^{225}Ac-DOTATATE systematic review/meta-analysis는 advanced NET에서 유망한 disease control을 보고했지만 표본이 작고 long-term PFS/OS를 안정적으로 통합하기 어려웠다.[14] 따라서 현재 근거는 '가능성이 크다'이지 '^{177}Lu보다 생존을 더 늘린다'는 확정적 결론이 아니다.

26. PSMA와 SSTR 다음에는 FAP·GRPR·HER2 등 새로운 표적이 연구되고 있다

Targeted radionuclide therapy의 확장은 좋은 surface target을 찾는 문제와 연결된다. FAP, GRPR, CXCR4, HER2, integrin 등 여러 표적에 진단·치료용 방사성의약품을 결합하는 연구가

진행 중이다.[1]

새 PET tracer가 선명한 영상을 만든다는 사실과 치료용 radiopharmaceutical이 환자의 PFS/OS를 개선한다는 것은 별개의 단계다. 새로운 표적은 dosimetry, 정상장기 안전성, manufacturing과 randomized outcome 근거를 거쳐야 한다.

27. 치료반응은 PSA·영상·증상·생존을 층위별로 분리해 평가해야 한다

전립선암에서는 PSA decline이 유용하지만 PSA response만으로 survival을 대체할 수 없다. NET에서는 hormone symptom, CT/MRI, SSTR PET, biochemical marker가 서로 다른 정보를 준다.[3–11]

RLT 후 PET uptake가 줄어도 종양의 크기 변화가 늦을 수 있고, 반대로 표적발현 감소가 좋은 반응인지 dedifferentiation인지 임상맥락에 따라 다를 수 있다. 그래서 radiographic PFS, OS, quality of life와 toxicity를 함께 본다.

28. 식물성케톤식이 RLT의 종양선량이나 생존효과를 높인다는 사람 임상근거는 확립되지 않았다

암세포의 glucose metabolism, oxidative stress와 DNA repair가 방사선감수성에 관여하고 ketone metabolism이 종양생물학에 영향을 줄 수 있다는 전임상 가설은 존재한다. 그러나 VISION, PSMAfore, PSMAddition, NETTER-1, NETTER-2의 임상근거에서 ketogenic diet나 fasting이 RLT의 표준 radiosensitizer로 확립되지는 않았다.[3–11]

치료당일과 치료주기 사이의 식사는 체중과 근육, 충분한 단백질·에너지, 수분, 신장기능과 nausea 관리가 우선이다. PRRT의 amino acid infusion이나 RLT의 수분지침과 충돌하는 장시간 금식·탈수는 치료팀과 상의 없이 시행하지 않는 것이 안전하다.

엄격한 식물성 식사를 선택하는 환자는 vitamin B12, 단백질, 철, 아연, 칼슘, 요오드와 총에너지 섭취가 충분한지 점검하고, 구강건조나 오심이 심할 때는 부드러운 식감과 수분밀도가 높은 식품으로 일시 조정한다.

> **우측 안전 | 식이기전과 임상 radiosensitization을 구분한다**
> Ketosis·fasting의 대사기전만으로 RLT의 absorbed tumor dose, PFS 또는 OS가 향상된다고 결론낼 수 없다. 체중·근육·수분·신장기능과 치료지속성이 먼저다.

그림 39-3. 실제 RLT 치료결정의 순서





그림 39-3. 표적 PET 양성만으로 치료를 결정하지 않고 질환·치료선 근거, 장기 reserve, dose/cycle, 반응·독성과 다음 치료까지 순차적으로 통합한다. 본서 재구성.[1,2,13]

29. 결론 - 테라노스틱은 '보이는 표적'에 방사선을 보내지만 치료결정은 영상 하나로 끝나지 않는다

PSMA와 SSTR 테라노스틱은 정밀종양학에서 가장 명확한 성공사례 중 하나다. VISION은 post-taxane mCRPC에서 OS 이득을 입증했고, PSMAfore는 taxane-naive mCRPC에서 rPFS를 개선했다. 2026년 PSMAddition은 PSMA-positive metastatic hormone-sensitive 영역까지 rPFS 이득을 확장했다.[3-7]

NET에서는 NETTER-1이 progressive midgut NET의 PFS를 크게 연장했고, NETTER-2는 newly diagnosed higher-grade G2-3 well-differentiated GEP-NET에서 first-line PFS를 개선했다. 2026년 subgroup analysis는 grade와 원발부위 전반에서 효과 방향이 일관됨을 보였다.[8-11]

그러나 표적발현, tumor heterogeneity, dosimetry, marrow·kidney·salivary toxicity와 장기 방사선안전이 치료창을 결정한다. ^{225}Ac를 포함한 alpha therapy는 유망하지만 현재 질환별 근거 수준을 구분해야 한다. 식물성케톤식은 RLT를 대체하거나 그 생존효과를 높이는 것으로 입증된 치료가 아니며, 영양전략은 검증된 치료를 안전하게 지속하도록 지원해야 한다.

다음 제40장에서는 암치료의 효과와 삶의 질을 함께 지키는 완화의료·지지요법을 다룬다.

장 요약

- 테라노스틱은 같은 분자표적을 진단영상과 치료에 연결하며, PET은 치료대상 선별 biomarker로 작동한다.
- ^{177}Lu는 beta emitter로 mm 범위의 cross-fire를 만들고 gamma co-emission으로 치료 후 영상화가 가능하다.
- VISION은 PSMA-positive post-taxane mCRPC에서 ^{177}Lu-PSMA-617의 OS 이득을 입증했다.
- PSMAfore는 taxane-naive mCRPC에서 rPFS를 개선했지만 final ITT OS는 통계적으로 유의하지 않았다.
- 2026년 PSMAddition은 PSMA-positive metastatic hormone-sensitive/androgen pathway modulation-naive or-sensitive prostate cancer에서 rPFS 이득(HR 0.72)을 보였고, 승인 시 OS는 미성숙했다.
- NETTER-1은 progressive midgut NET의 PFS를 크게 개선했지만 final OS secondary endpoint는 유의하지 않았다.
- NETTER-2는 newly diagnosed well-differentiated grade 2-3 SSTR-positive GEP-NET의 first-line PFS를 22.8개월 대 8.5개월로 개선했다.
- 2026년 NETTER-2 subgroup 분석은 G2, G3, pancreatic, gastrointestinal NET에서 일관된 PFS 이득 방향을 보였다.
- RLT의 주요 안전성 축은 marrow, kidney, salivary/lacrimal gland와 방사선안전이며, PRRT에서는 lysine/arginine renal protection이 표준 프로토콜의 일부다.
- ^{225}Ac alpha therapy는 유망하지만 ^{177}Lu보다 생존을 더 연장한다고 확정할 무작위 장기근거는 아직 부족하다.
- 식물성케톤식·금식이 RLT의 종양선량, PFS 또는 OS를 높인다는 사람 임상근거는 확립되지 않았다.

환자가 치료 전에 확인할 질문

1. 내 암의 표적은 PSMA인가 SSTR인가, 또는 다른 표적인가?
2. PET에서 모든 주요 병변이 치료에 충분한 target-positive pattern을 보이는가?
3. 내 질환과 치료선에서 이 치료는 승인된 표준인가, 임상시험인가, off-label인가?
4. 근거는 OS 개선인가, PFS 개선인가, ORR/PSA response인가?
5. 이전 chemotherapy·방사선·골전이가 내 bone marrow reserve에 어떤 영향을 주었는가?

6. Creatinine/eGFR와 신장 위험요인은 어떠한가? PRRT라면 amino acid renal protection은 어떻게 시행하는가?

7. 침샘·구강건조, nausea, fatigue와 cytopenia를 어떻게 모니터링할 것인가?

8. 개인별 dosimetry를 시행하는가? 한다면 그 결과가 실제 dose/cycle 결정에 어떻게 사용되는가?

9. 치료 후 가족과의 접촉·화장실·세탁 등 방사선안전 지침은 무엇인가?

10. 체중·근육·식사량이 줄 때 어떤 영양계획으로 치료지속성을 지킬 것인가?

참고문헌

1. Primac I, Tabury K, Tasdogan A, et al. (2025). The molecular blueprint of targeted radionuclide therapy. Nature Reviews Clinical Oncology, 22, 869–894. https://doi.org/10.1038/s41571-025-01069-z

2. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. (2023). Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of 177Lu-labeled PSMA-targeted radioligand therapy. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 50, 2830–2845. https://doi.org/10.1007/s00259-023-06255-8

3. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. (2021). Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. New England Journal of Medicine, 385, 1091–1103. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322

4. Morris MJ, Castellano D, Herrmann K, et al. (2024). 177Lu-PSMA-617 versus a change of androgen receptor pathway inhibitor therapy for taxane-naive patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore). Lancet, 404, 1227–1239. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01653-2

5. Fizazi K, Chi KN, Shore ND, et al. (2025). Final overall survival and safety analyses of the phase III PSMAfore trial. Annals of Oncology, 36, 1319–1330. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.07.003

6. U.S. Food and Drug Administration. (2025, March 28). FDA expands Pluvicto's metastatic castration-resistant prostate cancer indication.

7. U.S. Food and Drug Administration. (2026, July 31). FDA approves lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan with androgen receptor pathway inhibitor therapy for metastatic androgen pathway modulation-naive or -sensitive prostate cancer.

8. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. (2017). Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. New England Journal of Medicine, 376, 125–135. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427

9. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, et al. (2021). 177Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results. Lancet Oncology, 22, 1752–1763. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00572-6

10. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, et al. (2024). 177Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for newly diagnosed advanced grade 2–3 well-differentiated GEP-NETs (NETTER-2). Lancet, 403, 2807–2817. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00701-3

11. Ferone D, Pavel M, Herrmann K, et al. (2026). 177Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide in newly diagnosed advanced grade 2–3 GEP-NETs: preplanned and post-hoc efficacy analyses from NETTER-2. EClinicalMedicine. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2026.104109

12. U.S. Food and Drug Administration. (2024, April 23). FDA approves lutetium Lu 177 dotatate for pediatric patients 12 years and older with GEP-NETs.

13. Hope TA, Abbott A, Colucci K, et al. (2019). NANETS/SNMMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 177Lu-DOTATATE. Journal of Nuclear Medicine, 60, 937–943. https://doi.org/10.2967/jnumed.118.230607

14. Rizzo A, Imperiale A, Annunziata S, et al. (2025). Efficacy and Safety of Radioligand Therapy with Actinium-225 DOTATATE in Patients with Advanced, Metastatic or Inoperable Neuroendocrine Neoplasms: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicina, 61, 1341. https://doi.org/10.3390/medicina61081341

15. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. (2021). 177Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised phase 2 trial. Lancet, 397, 797–804. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00237-3

제40장 완화의료·지지요법

- 항암치료를 포기하는 것이 아니라 증상·기능·의사결정과 삶의 질을 함께 치료하는 축

원고 버전: v01
장코드: CH040
편집 기준: B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
근거 범위: 완화의료·지지요법·호스피스, early integrated PC RCT, pain/opioid, dyspnea, CINV, fatigue, cachexia/nutrition, caregiver·goals-of-care와 2026 communication guideline.
근거평가 원칙: QOL·symptom·communication outcome과 survival signal을 분리하고 식물성케톤식·금식을 검증된 완화치료로 과장하지 않는다.

완화의료(palliative care)는 암을 더 이상 치료할 수 없을 때 마지막으로 시작하는 치료가 아니다. 세계보건기구와 미국 국립암연구소는 완화의료를 중대한 질환이 있는 환자와 가족의 삶의 질을 높이기 위해 통증과 신체증상뿐 아니라 심리·사회·영적 고통을 조기에 평가하고 치료하는 접근으로 설명한다. 암의 진단 시점부터 항암치료와 동시에 제공할 수 있다.[1,2]

지지요법(supportive care)은 오심·구토 예방, 감염예방, 통증조절, 영양, 재활, 심리사회적 지원처럼 치료의 부작용과 질병 자체의 부담을 줄여 환자가 계획된 치료를 견디고 일상을 유지하도록 돕는 넓은 개념이다. 실제 임상에서는 supportive care와 palliative care의 영역이 상당히 겹친다.[2,3]

핵심은 치료목표가 '암을 줄이는 것'과 '삶의 질을 지키는 것' 중 하나를 선택하는 이분법이 아니라는 점이다. 수술·방사선·항암제를 받는 동안에도 통증·호흡곤란·불안·식욕저하·가족부담을 동시에 치료해야 한다. 진행암에서는 질병조절치료와 완화의료의 비중이 환자의 상태와 목표에 따라 계속 조정된다.[2,3]

우측 핵심 | 완화의료는 치료 포기가 아니다

암 진단부터 active cancer treatment와 함께 제공할 수 있다. 목표는 항암치료를 중단시키는 것이 아니라 증상·기능·심리·가족부담을 함께 줄이는 것이다.[1-3]

그림 40-1. 암 치료 전 과정에서 완화의료의 비중 변화

진단/근치	질병조절	진행암	생의 마지막 시기
항암치료 + 지지요법	항암치료 + 완화의료	질병조절 + 완화의료 비중 증가	comfort 중심 / hospice 고려

그림 40-1. 완화·지지요법은 진단부터 병행할 수 있고 질병경과와 환자목표에 따라 비중이 증가한다. Hospice는 palliative care와 같은 말이 아니라 comfort 중심 care로 목표가 이동한 단계에서 고려된다. 본서 재구성.[1-3,17]

1. 완화의료는 '말기'가 아니라 필요가 생기는 순간부터 시작할 수 있다

NCI는 완화의료를 암 진단에서 생의 말기까지 어느 시점에서나 제공할 수 있으며, 환자가 완화의료를 받는 동안에도 암치료를 계속할 수 있다고 설명한다.[2] ASCO 2024 guideline도 advanced solid tumor와 hematologic malignancy 환자를 질병경과 초기에 전문 interdisciplinary palliative care team에 의뢰하고 active cancer treatment와 병행하도록 권고한다.[3]

따라서 '완화의료를 받으면 항암치료를 중단한다'는 오해는 임상적으로 해롭다. 오히려 증상과 불안을 조기에 줄이면 치료일정, 기능상태, 의사결정의 질과 환자·가족의 경험을 개선할 가능성이 있다.[3]

> **우측 핵심 | 완화의료는 치료 포기가 아니다**
>
> 암 진단부터 active cancer treatment와 함께 제공할 수 있다. 목표는 암치료를 중단시키는 것이 아니라 증상·기능·심리·가족부담을 함께 줄이는 것이다.[1–3]

2. 완화의료·지지요법·호스피스는 겹치지만 같은 말은 아니다

지지요법은 항암치료의 부작용 관리와 기능유지까지 포함하는 넓은 우산이다. 완화의료는 심각한 질환으로 인한 suffering을 신체·정신·사회·영적 영역에서 함께 다루며, 전문팀이 증상·의사소통·가족지원을 통합한다.[1–3]

호스피스(hospice)는 완화의료와 달리 일반적으로 근치 또는 질병조절을 목표로 한 치료가 더 이상 중심이 아닐 때 삶의 질과 편안함에 초점을 맞추는 치료체계다. NCI는 palliative care는 암치료 전 과정에서 가능하지만 hospice에서는 치료목표가 end-of-life comfort로 이동한다고 구분한다.[2]

3. ASCO 2024는 조기 전문 완화의료를 적극적 암치료와 병행하도록 권고한다

ASCO 2024 guideline update는 2015–2023년의 systematic review, meta-analysis와 randomized trials를 검토해 52개 관련 연구를 근거로 삼았다. Advanced solid tumor와 hematologic malignancy 환자는 outpatient·inpatient 전문 완화의료팀에 질병경과 초기에 연결하고 active cancer treatment와 병행하도록 권고한다.[3]

특히 조절되지 않는 physical symptom, psychosocial distress, spiritual distress 또는 quality-of-life concern이 있으면 전문 완화의료가 기존 supportive care를 보완해야 한다. 가족과 chosen family 같은 caregiver도 지원대상으로 의뢰할 수 있다.[3]

4. Temel 2010은 '조기 완화의료 = 치료 포기'라는 관념을 바꾼 대표 무작위시험이다

새로 진단된 metastatic non-small-cell lung cancer 151명을 early palliative care와 usual oncology care에 무작위배정한 Temel trial에서 12주 FACT-L quality-of-life score는 98.0 대 91.5로 early palliative care군이 높았다. Depressive symptom은 16% 대 38%로 낮았다.[4]

Aggressive end-of-life care는 33% 대 54%로 적었고 median survival은 11.6개월 대 8.9개월이었다.[4] 이 결과는 완화의료가 생존을 단축한다는 통념을 반박했지만, 한 암종의 한 연구에서 관찰된 survival difference를 모든 암에 적용해서는 안 된다.

> **우측 주의 | Temel 2010의 생존차이를 일반화하지 않는다**
>
> Metastatic NSCLC 한 trial에서 median survival 11.6 vs 8.9개월이었지만, 완화의료의 표준목표를 '생존 연장 치료'로 바꾸는 근거는 아니다.[4]

5. 후속 무작위시험은 완화의료의 이득이 '항상 같은 크기'가 아님을 보여준다

Zimmermann의 2014 cluster randomized trial에서는 461명의 advanced cancer 환자를 대상으로 early palliative care를 비교했다. 3개월 primary FACIT-Sp 차이는 p=0.07로 통계적 유의성에 도달하지 않았지만 QUAL-E와 care satisfaction은 유의하게 좋아졌고, 4개월에는 여러 outcome에서 intervention이 우세했다.[5]

ENABLE III는 207명의 advanced cancer에서 조기 시작과 3개월 지연 시작을 비교했다. Patient-reported QOL·symptom·mood의 전체 차이는 유의하지 않았지만 1-year survival은 63% 대 48%였다.[6] Temel 2017의 lung·noncolorectal GI cancer 350명 trial은 24주 QOL과 depression에서 이득을 보였고, end-of-life wishes discussion도 더 흔했다.[7]

표 40-1. 조기 완화의료의 대표 무작위시험

연구	대상	설계	핵심 결과	해석
Temel 2010[4]	mNSCLC n=151	early PC vs usual	FACT-L 98.0 vs 91.5; depression 16% vs 38%; OS 11.6 vs 8.9 mo	QOL/mood + survival signal
Zimmermann 2014[5]	advanced cancer n=461	cluster RCT	3-mo FACIT-Sp p=.07; QUAL-E·satisfaction 유의; 4-mo 다수 outcome 유의	endpoint별 효과 다름
ENABLE III[6]	advanced cancer n=207	early vs 3-mo delayed	QOL/symptom/mood NS; 1-y survival 63% vs 48%	survival signal, PRO NS
Temel 2017[7]	lung/GI n=350	early integrated PC vs usual	24-wk QOL +1.59 vs −3.40; depression 감소; EOL wish discussion 30.2% vs 14.5%	communication/QOL benefit

6. 완화의료의 1차 목표는 생존연장이 아니라 고통을 줄이고 삶을 지키는 것이다

일부 trial에서 survival signal이 있었지만 조기 완화의료를 '생존을 늘리는 항암치료'로 판매하는 것은 근거를 왜곡한다. ASCO guideline의 핵심 outcome은 quality of life, symptom, patient satisfaction, psychological distress, caregiver burden과 communication이다.[3]

환자에게 설명할 때는 '완화의료가 암세포를 죽인다'가 아니라 '증상과 의사결정을 더 잘 관리해 치료와 생활을 함께 지키는 전문치료'라고 표현하는 것이 정확하다.

7. 증상은 기다렸다가 말하는 것이 아니라 반복해서 측정해야 한다

통증·호흡곤란·오심·피로·불안·수면·식욕·변비는 한 번의 문진으로 끝나지 않는다. 치료주기, 감염, progression, 약물변경에 따라 빠르게 바뀌므로 반복적인 symptom screening과 patient-reported outcome이 중요하다.[3]

증상점수 자체보다 더 중요한 것은 '이 증상이 무엇을 못 하게 만드는가'이다. 같은 통증 5점이라도 한 환자에게는 수면을 깨고, 다른 환자에게는 보행을 막는다. 완화의료는 숫자를 기능과 목표에 연결한다.

8. 암성통증에서 opioid는 '마지막 수단'이 아니라 적응증이 있을 때 쓰는 표준치료다

ASCO 2023 cancer pain guideline은 암 또는 active cancer treatment와 관련된 moderate-to-severe pain에서 금기가 없다면 opioid를 제공해야 한다고 권고한다. 가능한 낮은 적절한 starting dose에서 시작해 환자의 analgesia goal에 맞춰 조기에 재평가하고 자주 조정한다.[8]

통증을 견디게 하는 것이 치료의지가 강하다는 뜻은 아니다. 조절되지 않는 통증은 수면·보행·식사·호흡·정서와 치료순응도를 무너뜨릴 수 있다.

9. Opioid 치료의 질은 진통효과와 부작용예방을 동시에 관리하는 데서 결정된다

변비, 오심, 졸림, 섬망, 낙상과 약물상호작용을 함께 본다. 신장·간기능, 이전 opioid exposure, swallowing ability와 돌봄환경에 따라 약제와 투여경로가 달라질 수 있다.[8]

Substance use disorder가 있거나 위험이 높은 환자는 통증을 방치하거나 일률적으로 opioid를 금지하기보다 palliative care, pain, addiction specialist와 협진하는 것이 ASCO의 원칙이다.[8]

10. 호흡곤란은 산소포화도만 보는 증상이 아니라 공포와 기능상실을 함께 만든다

ASCO dyspnea guideline은 advanced cancer 환자의 dyspnea를 매 진료에서 평가하고, pleural effusion, infection, pulmonary embolism, anemia, airway obstruction 같은 reversible cause를 먼저 확인하라고 권고한다.[9]

비약물적 접근으로 얼굴을 향한 fan·airflow, body position과 breathing strategy가 도움이 될 수 있다. Oxygen은 hypoxemia가 있을 때 사용하며, 산소포화도가 충분한 환자에게 무조건 산소를 주는 것이 호흡곤란을 항상 줄이는 것은 아니다. 비약물요법으로 충분하지 않은 persistent dyspnea에는 systemic opioid를 고려할 수 있다.[9]

> **우측 핵심 | 산소는 숨차다는 이유만으로 항상 도움이 되는 것은 아니다**
>
> Dyspnea에서는 reversible cause와 hypoxemia를 확인하고 fan/airflow, positioning, 필요 시 opioid를 단계적으로 사용한다. 비저산소혈증 환자에게 routine oxygen은 자동해답이 아니다.[9]

11. 오심·구토는 생긴 뒤 참는 것보다 위험도에 맞춰 예방하는 것이 중요하다

Chemotherapy-induced nausea and vomiting(CINV)은 탈수·전해질 이상·체중감소와 치료거부까지 이어질 수 있다. MASCC/ESMO 2023 update는 antineoplastic regimen의 emetogenic risk와 환자위험에 맞춘 prophylactic antiemetic combination을 권고한다.[10,11]

High-emetic-risk therapy에서는 5-HT3 antagonist, NK1 antagonist, dexamethasone과 olanzapine을 포함한 다약제 예방전략이 사용된다.[10] Breakthrough nausea가 생기면 기존 예방요법을 그대로 반복하기보다 다른 기전의 rescue strategy와 탈수·constipation·bowel obstruction·brain metastasis 같은 원인을 함께 평가한다.[11]

12. 피로는 '마음먹기 문제'가 아니라 원인을 찾고 기능을 회복시키는 증상이다

Cancer-related fatigue는 anemia, infection, endocrine dysfunction, sleep disorder, depression, pain, medication, deconditioning과 치료 자체가 겹쳐 발생할 수 있다. 따라서 먼저 reversible contributor를 찾는다.[12]

ASCO-SIO 2024 guideline은 치료 중과 치료 후 상황에 따라 exercise, cognitive behavioral therapy와 mindfulness-based program 등을 권고한다. 모든 환자에게 같은 강도의 운동을 처방하는 것이 아니라 performance status, bone metastasis, fall risk와 symptom burden에 맞춰 조정해야 한다.[12]

표 40-2. 주요 증상별 평가와 지지요법의 원칙

증상	먼저 확인할 것	주요 전략	주의점
통증	통증원인·강도·기능·신장/간·약물	NSAID/adjunct·opioid, 원인치료	constipation, sedation, reassessment
호흡곤란	SpO2·effusion·infection·PE·anemia	fan/airflow, position, oxygen if hypoxemia, opioid if refractory	panic·sedation·goals
오심/구토	emetogenic risk·constipation·obstruction·brain/CNS	risk-based prophylaxis, rescue antiemetic	hydration·electrolyte·intake
피로	anemia·infection·sleep·pain·mood·drug	tailored exercise, CBT, mindfulness when appropriate	fall risk·bone disease
악액질/식욕	weight·intake·muscle·nutrition-impact symptom	dietitian, energy/protein density, selected medication	extreme restriction avoid
정서적 고통	anxiety·depression·coping·family burden	psycho-oncology/social/spiritual support	suicide risk·caregiver burnout

13. 암성 악액질은 '칼로리를 덜 먹어서 생기는 체중감소'가 아니다

Cancer cachexia는 anorexia, systemic inflammation, metabolic alteration과 skeletal muscle loss가 결합하는 multifactorial syndrome이다. 환자가 먹고 싶어도 early satiety, taste change, mucositis, nausea, constipation, pain과 depression이 섭취를 막을 수 있다.[13]

그래서 '더 먹으라'는 말만으로 해결되지 않는다. 체중뿐 아니라 food intake, muscle/function, reversible nutrition-impact symptom과 치료독성을 함께 평가한다.

14. 악액질에서 영양목표는 '완벽한 식단'보다 충분히 먹을 수 있게 만드는 것이다

ASCO cachexia guideline은 dietitian counseling을 제공할 수 있으며 안전하고 실용적인 high-protein, high-calorie, nutrient-dense eating strategy를 환자와 caregiver에게 안내하도록 한다. 극단적인 fad diet와 불필요한 제한은 피해야 한다.[13]

진행암에서 식욕과 섭취량이 떨어질수록 ketone value나 특정 식품목록을 지키는 것보다 에너지·단백질·수분을 실제로 섭취할 수 있는지가 중요하다. 음식의 질감, 냄새, 양, 식사횟수를 증상에 맞춰 바꿀 수 있다.

15. 2023년 olanzapine 무작위시험은 식욕·체중을 약물로 개선할 수 있는 환자군이 있음을 보여줬다

Locally advanced/metastatic gastric, hepatopancreaticobiliary 또는 lung cancer 환자 124명을 대상으로 한 double-blind trial에서 analyzable patient는 olanzapine 58명, placebo 54명이었다. 12주 동안 5% 초과 체중증가는 60% 대 9%, appetite improvement(VAS)는 43% 대 13%였다.[14]

이 결과를 바탕으로 ASCO 2023 rapid update는 advanced cancer에서 appetite와 weight gain 개선을 위해 low-dose olanzapine을 제안할 수 있다고 권고했다.[15] 그러나 체중증가가 곧 skeletal muscle recovery나 생존향상을 뜻하는 것은 아니며 sedation·metabolic effect 등 환자별 위험을 검토해야 한다.

> **우측 근거 | 식욕과 체중은 치료가능한 증상일 수 있다**
>
> 2023 RCT에서 olanzapine군의 >5% weight gain은 60% vs 9%, appetite improvement는 43% vs 13%였다. 모든 암종·모든 악액질에 동일하게 적용되는 것은 아니다.[14,15]

16. Tube feeding과 parenteral nutrition은 '악액질이 있으니 자동으로' 시작하는 치료가 아니다

ASCO 2020 guideline은 cancer cachexia 자체를 이유로 enteral feeding tube나 parenteral nutrition을 routine하게 사용하지 말라고 권고한다.[13] Artificial nutrition이 도움이 되는지는 reversible obstruction, intestinal failure, expected benefit period, prognosis, treatment goal과 환자의 선호에 따라 달라진다.

먹지 못하는 환자를 방치하라는 뜻이 아니다. 오히려 dysphagia, obstruction, mucositis, malabsorption처럼 교정 가능한 원인이 있는지 먼저 구분하고, 필요하면 nutrition support specialist와 개별화한다.

표 40-3. 악액질·식욕저하 치료의 근거 위치

전략	목표	근거 위치	주의
식사상담	실제 먹을 수 있는 음식·양·빈도 조정	가능	dietitian 중심
에너지·단백질 밀도	소량으로 충분한 섭취	가능	증상·신장기능·선호에 맞춤
Olanzapine	선택 환자의 appetite/weight 개선	ASCO 2023 may offer	sedation·metabolic effect 평가
Progesterone analog / corticosteroid	olanzapine 불내성 시 short trial 고려	선택적	thrombosis·fluid·glucose 등 위험
Tube/PN	cachexia만을 이유로 routine 사용하지 않음	routine X	obstruction/intestinal failure 등 맥락별
엄격한 fasting/KD	QOL·OS 표준근거 없음	routine X	섭취저하·체중/근육 손실 위험

17. 불안·우울·두려움도 종양통증처럼 적극적으로 평가해야 한다

암의 불확실성, 재발공포, 가족걱정, 신체기능 상실은 anxiety와 depression을 악화시킨다. Early palliative trials가 mood outcome을 개선한 것은 완화의료가 단순한 통증클리닉이 아니라는 점을 보여준다.[4,7]

정서적 고통이 심하면 psycho-oncology, psychiatry, social work, spiritual care를 연결한다. 환자가 죽음이나 두려움에 대해 말하는 것을 '부정적 사고'로 차단하면 필요한 평가와 치료가 늦

어진다.

18. 사회적·영적·경제적 고통도 임상치료의 일부다

WHO는 palliative care를 physical problem뿐 아니라 psychosocial·spiritual problem의 조기 확인과 치료로 정의한다.[1] 교통, 돌봄인력, 경제적 부담, 직업상실, 가족갈등은 약 처방만으로 해결되지 않는다.

Social worker, financial navigator, chaplain/spiritual care, community resource와 home-care team을 연결하면 환자가 실제 생활에서 치료를 지속할 수 있는 조건을 만들 수 있다.

19. 가족과 돌봄제공자도 완화의료의 '주변인'이 아니라 지원대상이다

ASCO 2024는 family, chosen family, friends 같은 caregiver를 전문 완화의료팀에 의뢰해 추가 지원을 제공할 수 있다고 권고한다.[3] Caregiver exhaustion은 약 관리, 식사, 이동, 응급판단과 환자의 정서안정에 직접 영향을 준다.

돌봄계획에는 누가 약을 관리하는지, 야간 악화 시 누구에게 연락하는지, 응급실 이송기준과 respite support가 있는지까지 포함해야 한다.

20. 2026년 의사소통 지침은 '희망을 주기 위해 사실을 흐리는 것'과 좋은 소통을 구분한다

ASCO 2026 Patient-Clinician Communication guideline update는 환자의 disease understanding, goals, treatment preference와 readiness를 확인하고 치료의 benefit·harm을 이해가능한 방식으로 제시하도록 권고한다.[16]

좋은 communication은 희망을 없애는 것이 아니라 희망의 대상을 현실적으로 조정한다. 완치가 어려울 때도 통증이 줄어드는 것, 가족과 집에서 지내는 것, 중요한 행사를 참석하는 것, 다음 치료를 받을 체력을 지키는 것이 의미 있는 목표가 될 수 있다.

> **우측 최신 | 2026 의사소통 지침**
>
> 질병 이해, 가치·목표·선호를 확인하고 benefit·harm을 이해가능하게 설명한다. Progression이나 기능저하 등 큰 변화가 생길 때 goals-of-care를 다시 확인한다.[16]

21. Goals-of-care conversation은 '연명치료 서류'가 아니라 치료선택의 기준을 만드는 과정이다

치료효과를 말할 때 response rate, PFS, OS만 제시해서는 충분하지 않다. 환자는 입원 가능성, neuropathy, fatigue, cognition, 이동능력, caregiver burden, 집에서 보낼 시간처럼 서로 다른 outcome에 서로 다른 가치를 둔다.[16]

따라서 '무엇을 더 할 수 있는가'와 함께 '무엇을 위해 치료하는가'를 묻는다. 이 질문은 적극적 치료를 줄이기 위한 것이 아니라 환자의 목표에 맞는 치료강도를 선택하기 위한 것이다.

22. Advance care planning은 한번 작성하고 끝나는 문서가 아니라 반복되는 의사결정이다

2026 ASCO communication guideline은 incurable illness에서 end-of-life preference를 조기에 논의하고, progression, performance status decline, high-intensity health care use, 새로운 치료결정 같은 큰 변화가 생길 때 goals와 preference를 다시 확인하도록 강조한다.[16]

Surrogate decision maker와 advance directive를 문서화해 두면 갑작스러운 의식저하나 응급상황에서 가족이 환자의 가치에 맞는 결정을 내리는 데 도움이 된다.

그림 40-2. Goals-of-care 의사결정 루프

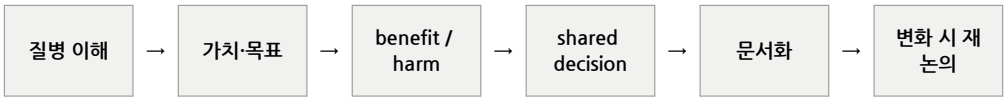


그림 40-2. 치료옵션을 제시하기 전에 이해와 가치·목표를 확인하고, benefit/harm을 공유한 뒤 결정과 surrogate/advance directive를 문서화하며 임상변화 때 다시 논의한다. 본서 재구성.[16]

23. '완화적 치료'에는 방사선·수술·항암제도 포함될 수 있다

Palliative therapy는 약을 끊는다는 뜻이 아니다. NCI는 통증을 일으키는 종양의 성장을 늦추기 위해 chemotherapy나 radiation therapy 같은 cancer-directed treatment도 완화적 목적으로 사용할 수 있다고 설명한다.[2]

예를 들어 통증성 골전이 방사선, 폐쇄를 완화하는 stent·수술, 출혈을 줄이는 방사선, 증상부담을 낮추는 systemic therapy는 질병을 완치하지 못하더라도 매우 적극적인 치료가 될 수 있다.

24. 갑자기 증상이 악화되면 '말기라서'라고 단정하지 말고 교정 가능한 원인을 먼저 찾는다

갑작스러운 confusion은 infection, hypercalcemia, medication, dehydration, urinary retention일 수 있고, 호흡곤란은 embolism, effusion, pneumonia일 수 있다. 완화의료는 원인평가를 포기하지 않는다.[9]

동시에 원인검사가 끝날 때까지 고통을 방치하지도 않는다. Reversible cause work-up과 symptom relief를 병렬로 진행하는 것이 핵심이다.

25. 호스피스는 '아무것도 하지 않는 곳'이 아니라 치료목표가 comfort로 이동한 전문치료다

NCI는 hospice를 curative treatment가 더 이상 care goal이 아니고 quality of life와 end-of-life support에 초점을 맞추는 care로 구분한다.[2,17] 통증·호흡·불안·분비물·피부·배변·가족지원은 계속 적극적으로 치료한다.

호스피스를 너무 늦게 소개하면 환자와 가족이 서비스를 이해하고 준비할 시간이 줄어든다. 반대로 조기에 설명해 두면 hospice 선택 여부와 무관하게 향후 의사결정의 불확실성이 줄어든다.

26. 생의 마지막 시기에는 목표가 숫자 교정보다 편안함으로 이동할 수 있다

삼키기 어렵고 의식이 떨어지는 시기에는 tablet burden, 반복채혈, 불편한 monitoring을 줄이고 증상완화에 필요한 약의 투여경로를 바꾸는 것이 중요하다. 통증·호흡곤란·delirium·nausea·secretion과 family distress를 우선한다.[2,9,17]

Refractory suffering이 표준치료로 조절되지 않을 때는 specialist palliative care가 proportional sedation 같은 고난도 치료를 검토할 수 있다. 이는 생명을 단축하기 위한 행위와 구분되며 전문적 평가와 목표·동의·모니터링이 필요하다.

27. 식물성케톤식·금식은 완화의료에서 '항암 의지의 시험'이 되어서는 안 된다

현재 조기 완화의료 RCT, cancer pain, dyspnea, cachexia guideline에서 plant-based ketogenic diet나 fasting이 palliative QOL 또는 survival을 개선하는 표준치료로 확립돼 있지 않다.[3-16] 대사기전의 가능성과 임상효과는 구분해야 한다.

특히 anorexia, cachexia, dysphagia, nausea, diarrhea 또는 rapid weight loss가 있는 환자에게 엄격한 carbohydrate restriction이나 장시간 fasting을 강요하면 총에너지·단백질·수분 섭취를 더 어렵게 만들 수 있다. 이 시기에는 ketone 수치보다 먹을 수 있는 음식, 체중·근육, comfort와 환자의 선호가 우선이다.[13,15]

식물성 식사를 원하는 환자가 충분히 먹을 수 있다면 부드러운 tofu·soy foods, nut/seed paste, avocado, olive oil, well-tolerated vegetables와 필요 시 영양보충을 이용해 에너지와 단백질을 높일 수 있다. 다만 immunosuppression, dysphagia, renal dysfunction과 food safety에 맞춰 개별화한다.

> **우측 안전 | 악액질에서는 ketone보다 섭취와 근육이 우선**

> 식물성케톤식·금식이 완화의료의 QOL·OS를 높인다는 확립된 사람 근거는 없다. 식욕저하·체중감소가 있으면 식이제한을 강화하기보다 에너지·단백질·수분·comfort를 우선한다.[13,15]

그림 40-3. 완화의료에서 영양결정의 우선순위



그림 40-3. 섭취방해 증상을 먼저 교정하고 에너지·단백질·수분과 comfort를 확보한다. 식물성 식사는 환자선호에 맞출 수 있지만 strict ketosis나 fasting은 표준 palliative therapy가 아니다. 본서 재구성.[13,15]

28. 환자가 완화의료·지지요법을 시작할 때 확인해야 할 질문

완화의료를 시작하는 가장 좋은 질문은 '항암치료를 계속할 수 있나요?' 하나가 아니다. 어떤 증상이 가장 힘든지, 어떤 기능을 지키고 싶은지, 예상되는 치료이득과 부담이 무엇인지, 악화 시 어디에 연락할지까지 구체화해야 한다.

이 질문들은 환자와 가족이 treatment plan을 더 잘 이해하고, 증상이 심해지기 전에 필요한 지원을 연결하는 데 도움이 된다.

29. 결론 - 좋은 암치료는 종양반응과 환자의 삶을 동시에 치료한다

완화의료는 항암치료의 반대말이 아니다. ASCO는 advanced cancer에서 전문 완화의료를 질병 경과 초기에 active treatment와 함께 시작하도록 권고하고, 무작위시험들은 QOL, mood, care satisfaction, end-of-life communication 등에서 유의한 이득을 보여왔다.[3-7]

통증에는 적절한 opioid, 호흡곤란에는 원인평가와 단계적 symptom management, CINV에는 위험도 기반 예방, fatigue에는 가역적 원인평가와 맞춤형 활동, cachexia에는 dietitian support와 환자선택에 따른 약물전략이 필요하다.[8-15]

2026년 의사소통 지침은 환자의 이해·목표·선호를 반복해서 확인하고 치료의 benefit과 harm을 명확히 연결하라고 강조한다.[16] 식물성케톤식은 완화의료를 대체하지 않으며, 섭취가 어려운 환자에서는 dietary purity나 ketosis보다 체중·근육·수분과 comfort가 우선이다.

다음 제41장에서는 수술·방사선·전신치료를 시간축과 목적에 따라 결합하는 신보조·보조·병용치료를 다룬다.

장 요약

- 완화의료는 말기만의 치료가 아니며 암 진단부터 active cancer treatment와 동시에 제공할 수 있다.
- ASCO 2024는 advanced solid tumor와 hematologic malignancy에서 전문 interdisciplinary palliative care를 질병경과 초기에 병행하도록 권고한다.
- Temel 2010 metastatic NSCLC trial은 QOL 개선, depression 감소, less aggressive end-of-life care와 median survival 11.6 vs 8.9개월을 보였지만 survival signal을 모든 암에 일반화하면 안 된다.
- 후속 randomized trials는 QOL·satisfaction·mood·communication의 이득을 지지하지만 효과크기와 endpoint는 연구마다 달랐다.
- Moderate-to-severe cancer pain에서 opioid는 적응증이 있을 때 쓰는 evidence-based treatment이며 부작용예방과 재평가가 함께 필요하다.
- Dyspnea는 reversible cause, hypoxemia, fan/airflow, positioning, 필요 시 opioid를 단계적으로 통합한다.
- CINV는 생긴 뒤 참는 것보다 emetogenic risk에 맞춘 예방이 중요하다.
- Cancer fatigue에서는 anemia·infection·sleep·pain·depression 등 교정가능한 원인을 평가하고 기능에 맞춰 exercise·CBT·mindfulness 등을 적용한다.
- Cancer cachexia는 단순한 칼로리 부족이 아니며 dietitian support, nutrition-impact symptom 교정과 환자선택에 따른 약물전략이 필요하다.
- 2023 olanzapine trial에서 >5% weight gain은 60% vs 9%, appetite improvement는 43% vs 13%였다.
- 2026 ASCO communication guideline은 disease understanding, goals, preferences와 benefit/harm을 명확히 연결하고 큰 임상변화 때 목표를 재확인하도록 강조한다.
- 호스피스는 완화의료와 동일하지 않으며 질병조절보다 comfort가 중심이 되는 care model이다.
- 식물성케톤식·금식이 완화의료 QOL·OS를 높인다는 사람 근거는 확립되지 않았고, anorexia/cachexia에서는 ketosis보다 에너지·단백질·수분·comfort가 우선이다.

환자가 치료 전에 확인할 질문

1. 완화의료팀을 지금 연결할 수 있는가? 항암치료와 동시에 받을 수 있는가?
2. 현재 가장 힘든 증상 세 가지는 무엇이며 각각 목표점수 또는 기능목표는 무엇인가?
3. 통증약을 시작하거나 바꿀 때 변비·졸림·신장/간기능을 어떻게 모니터링하는가?
4. 호흡곤란이 악화될 때 집에서 할 일과 즉시 병원에 연락할 기준은 무엇인가?
5. 항암제의 emetogenic risk에 맞춘 예방적 antiemetic 계획은 무엇인가?
6. 체중·근육·식사량이 줄고 있다면 dietitian과 cachexia 평가를 언제 받을 것인가?
7. 내가 가장 지키고 싶은 것은 생존기간, 통증조절, 보행, 집에서 지내는 시간, 특정 가족행사 중 무엇인가?
8. 예상 치료이득과 중증독성·입원 가능성을 나의 목표와 어떻게 비교할 것인가?

9. 내가 의사표현을 못 하게 될 때 대신 결정할 사람과 advance directive가 준비돼 있는가?

10. Hospice가 필요해질 수 있는 시점과 우리 지역에서 받을 수 있는 서비스는 무엇인가?

11. 식물성케톤식이나 금식을 계속하려면 현재 체중·근육·섭취상태에서 어떤 제한을 완화해야 하는가?

참고문헌

1. World Health Organization. (2020). Palliative care. WHO Fact Sheet. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care

2. National Cancer Institute. (2021). Palliative Care in Cancer. https://www.cancer.gov/about-cancer/advanced-cancer/care-choices/palliative-care-fact-sheet

3. Sanders JJ, Temin S, Ghoshal A, et al. (2024). Palliative Care for Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 42(19), 2336-2357. https://doi.org/10.1200/JCO.24.00542

4. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. (2010). Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine, 363, 733-742. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000678

5. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, et al. (2014). Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. Lancet, 383, 1721-1730. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62416-2

6. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, et al. (2015). Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. Journal of Clinical Oncology, 33, 1438-1445. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.6362

7. Temel JS, Greer JA, El-Jawahri A, et al. (2017). Effects of Early Integrated Palliative Care in Patients With Lung and GI Cancer: A Randomized Clinical Trial. Journal of Clinical Oncology, 35, 834-841. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.5046

8. Paice JA, Bohlke K, Barton D, et al. (2023). Use of Opioids for Adults With Pain From Cancer or Cancer Treatment: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology, 41, 914-930. https://doi.org/10.1200/JCO.22.02198

9. Hui D, Bohlke K, Bao T, et al. (2021). Management of Dyspnea in Advanced Cancer: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology, 39, 1389-1411. https://doi.org/10.1200/JCO.20.03465

10. Herrstedt J, Celio L, Hesketh PJ, et al. (2024). 2023 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following high-emetic-risk antineoplastic agents. Supportive Care in Cancer, 32, 47. https://doi.org/10.1007/s00520-023-08221-4

11. Rapoport BL, Herrstedt J, Navari RM, et al. (2024). 2023 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following multiple-day chemotherapy, high-dose chemotherapy, and breakthrough nausea and vomiting. Supportive Care in Cancer, 32, 36. https://doi.org/10.1007/s00520-023-08224-1

12. Bower JE, Lacchetti C, Alici Y, et al. (2024). Management of Fatigue in Adult Survivors of Cancer: ASCO-Society for Integrative Oncology Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 42, 2456-2487. https://doi.org/10.1200/JCO.24.00541

13. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, et al. (2020). Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology, 38, 2438-2453. https://doi.org/10.1200/JCO.20.00611

14. Sandhya L, Sreenivasan ND, Goenka L, et al. (2023). Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study of Olanzapine for Chemotherapy-Related Anorexia in Patients With Locally Advanced or Metastatic Gastric, Hepatopancreaticobiliary, and Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology, 41, 2617-2627. https://doi.org/10.1200/JCO.22.01997

15. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, et al. (2023). Cancer Cachexia: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. Journal of Clinical Oncology, 41, 4178-4179. https://doi.org/10.1200/JCO.23.01280

16. Gilligan T, Bohlke K, Alpert AB, et al. (2026). Patient-Clinician Communication: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 44, 1040-1057. https://doi.org/10.1200/JCO-26-00118

17. National Cancer Institute. (2024). Choices for Care with Advanced Cancer: Hospice Care. https://www.cancer.gov/about-cancer/advanced-cancer/care-choices

제41장 신보조·보조·병용치료

- 수술 전후의 시간축을 이용해 미세전이, 병리반응과 잔존질환을 치료전략으로 바꾸는 방법

원고 버전: v01
장코드: CH041
편집 기준: B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%
근거 범위: neoadjuvant/adjuvant/perioperative timing, pCR·MPR·residual disease, NSCLC·breast·GI·HNSCC·MIBC·RCC landmark trials, ctDNA MRD와 2026 FDA updates.
근거평가 원칙: pathology endpoint와 survival endpoint를 분리하고, perioperative trial의 phase-specific contribution을 추정하지 않으며, 식이를 검증된 항암병용으로 과장하지 않는다.

암치료는 같은 약을 쓰더라도 언제 투여하느냐에 따라 목적과 정보가 달라진다. 수술 전에 하는 신보조치료(neoadjuvant therapy)는 종양을 줄여 수술가능성을 높이고, 눈에 보이지 않는 전신 미세전이를 일찍 치료하며, 수술 후 병리표본을 통해 실제 치료반응을 확인할 수 있게 한다. 수술 뒤의 보조치료(adjuvant therapy)는 영상으로 보이지 않는 잔존 암세포와 재발위험을 줄이는 데 목적이 있다.[1,2]

최근에는 수술 전 치료와 수술 후 치료를 하나의 프로토콜로 연결하는 perioperative therapy가 빠르게 확대되고 있다. 폐암, 삼중음성유방암, 두경부암, 위암, 방광암에서 면역치료가 수술 전후에 들어가고, HER2 양성 유방암에서는 수술 후 남은 잔존질환이 다음 약을 선택하는 biomarker 역할을 한다.[3-16]

이 변화의 핵심은 '더 많은 치료를 더 오래'가 아니다. 수술 전에는 치료민감도를 시험하고, 수술에서는 병리학적 잔존질환을 측정하며, 수술 후에는 재발위험과 치료독성을 다시 계산해 필요한 치료만 이어가는 방향으로 정밀화되고 있다. 2026년에는 ctDNA molecular residual disease(MRD)를 이용해 보조면역치료 대상을 선별하는 승인까지 등장해, 병리와 혈액 biomarker가 치료시간축을 직접 바꾸기 시작했다.[17-19]

우측 핵심 | 시간축이 치료의 일부다

같은 약도 수술 전에는 downstaging·반응평가, 수술 후에는 미세잔존질환 제거라는 목적이 다르다. Perioperative therapy는 두 시점을 하나의 protocol로 연결한다.[1,2]

그림 41-1. 신보조-수술-보조치료의 시간축

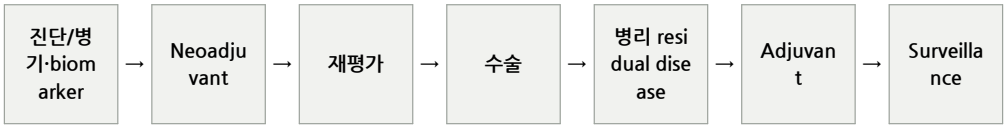


그림 41-1. 현대 주술기 치료는 진단과 biomarker를 출발점으로 수술 전 치료, 수술, 병리 residual disease와 수술 후 치료를 하나의 정보흐름으로 연결한다. 본서 재구성.[1,2]

1. 신보조치료·보조치료·주술기치료는 치료의 '시간 위치'를 뜻한다

Neoadjuvant therapy는 수술이나 definitive local therapy 전에 시행하는 전신치료 또는 방사선치료다. Adjuvant therapy는 수술로 보이는 종양을 제거한 뒤 재발위험을 낮추기 위해 시행한다. Perioperative therapy는 동일한 전략이 수술 전과 수술 후를 모두 감싸는 구조다.[1,2]

여기에 concurrent treatment는 두 치료를 같은 기간에 병용하는 것을, sequential treatment는 순차적으로 이어가는 것을 뜻한다. 따라서 '병용치료'라는 한 단어만으로는 투여순서와 목적을 알 수 없다.

> **우측 핵심 | 시간축이 치료의 일부다**
>
> 같은 약도 수술 전에는 downstaging·반응평가, 수술 후에는 미세잔존질환 제거라는 목적이 다르다. Perioperative therapy는 두 시점을 하나의 protocol로 연결한다.[1,2]

2. 신보조치료의 첫 번째 장점은 종양을 줄여 수술의 범위를 바꿀 수 있다는 점이다

수술 전에 종양과 림프절 병변이 줄면 절제가능성이 높아지거나, 일부 암에서는 장기보존·유방보존·덜 광범위한 림프절수술 가능성이 커질 수 있다.[2]

그러나 영상상 크기가 줄었다고 생물학적 완치가 보장되는 것은 아니다. 반대로 크기 감소가 크지 않아도 미세전이에 대한 전신효과가 있을 수 있으므로 radiographic response, 병리반응과 장기생존을 구분해야 한다.

3. 두 번째 장점은 '약이 실제로 내 종양에 듣는지'를 수술 전 시험한다는 점이다

수술 전 전신치료는 살아 있는 종양과 면역미세환경이 존재하는 상태에서 약물반응을 관찰할 수 있게 한다. 수술 뒤에는 병리학자가 절제표본에서 잔존 침윤암, 림프절, 치료효과와 downstaging을 평가한다.[2]

이 정보는 단순한 예후자료를 넘어 다음 치료를 바꾸는 데 사용된다. HER2 양성 유방암의 KATHERINE과 DESTINY-Breast05가 대표적인 post-neoadjuvant adaptive strategy다.[8-10]

4. 병리학적 완전반응(pCR)은 강력한 신호지만 모든 암에서 같은 의미는 아니다

pCR은 일반적으로 수술표본에서 침윤성 종양이 남지 않은 상태를 뜻하지만, 정확한 정의는 암종과 trial에 따라 다르다. 유방암에서는 ypT0/Tis ypN0 같은 정의가 흔하고, 폐암에서는 viable

tumor가 없는 pathologic complete response와 viable tumor가 10% 이하인 major pathologicresponse(MPR)를 구분한다.[2–5]

pCR은 TNBC·HER2 양성 유방암과 일부 폐암에서 좋은 예후와 강하게 연관되지만, 개별 환자에서 pCR이 없다고 반드시 재발하는 것은 아니고 pCR이 있다고 재발위험이 0이 되는 것도 아니다. Trial-level surrogate와 patient-level prognostic marker를 구분해야 한다.

5. CheckMate 816은 수술 전 면역화학요법이 폐암의 장기생존을 높일 수 있음을 보여줬다

Resectable stage IB–IIIA NSCLC의 CheckMate 816에서 neoadjuvant nivolumab+chemotherapy는 chemotherapy alone보다 median EFS를 31.6개월 대 20.8개월로 연장했고 HR은 0.63이었다. pCR은 24.0% 대 2.2%였다.[3]

2025년 final OS analysis에서 5-year OS는 65.4% 대 55.0%, death HR 0.72(95% CI 0.523–0.998)로 유의했다.[4] 탐색적으로 pCR에 도달한 nivolumab군의 5-year OS는 95.3%였지만, pCR subgroup은 무작위 비교 endpoint가 아니므로 이 숫자를 개인 예측치로 사용해서는 안 된다.

6. KEYNOTE-671은 폐암에서 수술 전과 수술 후를 하나의 perioperative protocol로 연결했다

KEYNOTE-671은 resectable stage II–IIIB(N2) NSCLC에서 neoadjuvant pembrolizumab+platinum chemotherapy 4 cycles 뒤 수술, 이어 adjuvant pembrolizumab을 비교했다. FDA 분석에서 EFS HR은 0.58, median EFS는 pembrolizumab군 not reached 대 control 17개월이었다.[5,6]

OS도 pembrolizumab군 not reached 대 control 52.4개월, death HR 0.72로 유의했다.[6] 이 결과는 perioperative immunotherapy의 강한 근거지만, trial 설계상 수술 전 pembrolizumab과 수술 후 pembrolizumab이 각각 얼마나 기여했는지는 분리할 수 없다.

7. '수술 전 치료가 좋다'와 '수술 전후 모두 해야 한다'는 같은 결론이 아니다

CheckMate 816은 neoadjuvant nivolumab+chemotherapy 뒤 수술만으로 OS benefit을 입증했다.[4] 반면 KEYNOTE-671, KEYNOTE-522, MATTERHORN, KEYNOTE-689와 bladder perioperative trials는 수술 전과 수술 후 치료가 함께 묶여 있다.[5–7,12–16]

따라서 perioperative trial의 양성 결과만으로 adjuvant phase의 독립적 필요량이나 duration을 알 수 없다. 앞으로 pCR, ctDNA clearance, residual disease와 toxicity를 이용한 de-escalation trial이 중요한 이유다.

우측 주의 | perioperative trial은 각 phase의 기여도를 자동으로 분리하지 못한다

수술 전+수술 후 치료가 묶인 양성 trial만으로 adjuvant phase가 반드시 같은 길이로 필요한지 알 수 없다. Phase contribution을 검증하려면 별도의 randomized design이 필요하다.

8. 삼중음성유방암에서는 KEYNOTE-522가 pCR/EFS를 넘어 OS까지 개선했다

Early-stage high-risk TNBC에서 KEYNOTE-522는 neoadjuvant pembrolizumab+chemotherapy 뒤 수술과 adjuvant pembrolizumab을 사용했다. 초기 분석에서 pCR과 EFS가 개선됐고, 2024 final OS analysis에서 60-month OS는 86.6% 대 81.7%로 유의했다.[7]

이 결과는 수술 가능한 암에서도 면역치료가 전체생존을 바꿀 수 있음을 보여준다. 반면 면역관련 내분비질환 등 일부 toxicity는 치료 종료 후에도 지속될 수 있으므로 '재발예방'이라는 이득과 장기부담을 함께 설명해야 한다.

9. KATHERINE은 '잔존질환을 발견하면 수술 후 약을 바꾼다'는 전략을 확립했다

HER2-positive early breast cancer에서 neoadjuvant taxane+trastuzumab 기반 치료 뒤 breast 또는 axilla에 residual invasive disease가 남은 환자를 KATHERINE이 무작위배정했다. Adjuvant T-DM1은 trastuzumab보다 invasive disease 또는 death risk를 크게 낮췄다.[8]

2025년 장기분석에서 7-year invasive disease-free survival은 80.8% 대 67.1%, HR 0.54였고 7-year OS는 89.1% 대 84.4%, death HR 0.66이었다.[8] 이는 수술표본이 단순한 진단결과가 아니라 다음 치료선택을 바꾸는 실시간 biomarker가 될 수 있음을 보여준다.

10. 2026년 DESTINY-Breast05는 post-neoadjuvant 치료를 다시 한 단계 바꿨다

고위험 residual HER2-positive early breast cancer의 DESTINY-Breast05에서 adjuvant trastuzumab deruxtecan(T-DXd)은 당시 표준 T-DM1보다 3-year invasive disease-free survival을 92.4% 대 83.7%로 높였고 HR은 0.47이었다.[9]

그러나 drug-related interstitial lung disease(ILD)는 T-DXd 9.6% 대 T-DM1 1.6%였고 T-DXd군에서 ILD 사망 2명이 있었다.[9] 2026년 5월 FDA는 이 post-neoadjuvant indication과 별도의 neoadjuvant T-DXd-THP indication을 승인했다.[10] 더 높은 efficacy와 새로운 장기독성을 함께 관리해야 하는 전형적인 예다.

우측 최신 | 2026 HER2 early breast cancer

> DESTINY-Breast05: 3-y IDFS 92.4% vs 83.7%, HR 0.47. T-DXd의 ILD/pneumonitis는 핵심 안전성 문제이며 FDA는 2026-05-15 post-neoadjuvant와 별도 neoadjuvant indication을 승인했다.[9,10]

11. 2026년 HER2 양성 유방암에서는 '수술 전 치료' 자체도 바뀌었다

DESTINY-Breast11에서 stage II-III HER2-positive disease의 neoadjuvant T-DXd 4 cycles 뒤 THP 4 cycles는 ddAC-THP와 비교해 pCR 67.3% 대 56.3%를 보였다.[10] FDA는 2026년 5월 이 regimen을 neoadjuvant treatment로 승인했다.

하지만 이 neoadjuvant indication에서 EFS와 OS는 아직 통계적으로 확정된 핵심근거가 아니며 FDA도 장기 EFS/OS 추적을 요구했다.[10] pCR improvement를 이미 생존우월성으로 표현하지 않는 것이 중요하다.

12. 식도·위식도접합부암에서는 '수술 후 남은 병리질환'이 nivolumab 사용대상을 정의했다

CheckMate 577은 neoadjuvant chemoradiotherapy 뒤 R0 resection을 받았지만 pCR이 아닌 stage II-III esophageal/GEJ cancer에서 adjuvant nivolumab과 placebo를 비교했다. Median DFS는 22.4개월 대 11.0개월, recurrence/death HR 0.69였다.[11]

이 trial은 수술 전 치료에 반응이 충분하지 않았던 residual pathological disease를 수술 후 추가 면역치료의 선택기준으로 사용했다. 다만 primary endpoint는 DFS였고, disease-specific guideline에서 현재 위치와 OS maturity를 따로 확인해야 한다.

13. MATTERHORN은 위암에서 FLOT와 면역치료를 수술 전후로 결합했다

Resectable gastric/GEJ adenocarcinoma 948명의 MATTERHORN에서 perioperative durvalumab+FLOT은 placebo+FLOT보다 EFS를 개선했다. FDA 분석에서 median EFS는 not reached 대 32.8개월, HR 0.71이었고 pCR은 19.2% 대 7.2%였다.[12,13]

OS HR은 0.78이었지만 trial의 사전 통계기준과 데이터성숙도를 함께 읽어야 한다. FDA는 2025년 11월 durvalumab+FLOT neoadjuvant/adjuvant 후 durvalumab 단독을 승인했고, 해당 trial은 neoadjuvant와 adjuvant phase의 독립효과를 분리하도록 설계되지 않았다고 명시했다.[13]

14. 두경부암에서도 2025년 처음으로 perioperative 면역치료가 표준치료에 들어왔다

KEYNOTE-689는 resectable locally advanced HNSCC에서 2 cycles neoadjuvant pembrolizumab, 수술, adjuvant pembrolizumab+RT with or without cisplatin, 이후 pembrolizumab을 표준치료와 비교했다.[14,15]

FDA가 승인한 PD-L1 CPS≥1 population에서 median EFS는 59.7개월 대 29.6개월, HR 0.70이었다. 승인 시 OS는 미성숙했다.[15] 따라서 현재 확실한 표현은 'EFS를 개선했다'이며 OS improvement를 미리 단정하지 않는다.

15. 2026년 방광암은 perioperative 치료가 매우 빠르게 변한 대표 분야다

2026년 7월 FDA는 cystectomy candidate MIBC 전체에서 pembrolizumab+enfortumab vedotin(EV)을 neoadjuvant로 사용하고 수술 뒤 adjuvant로 이어가는 regimen을 승인했다. Cisplatin-eligible 808명의 KEYNOTE-B15/EV-304에서 median EFS는 EV+pembrolizumab 군 not reached 대 gemcitabine/cisplatin 48.5개월, HR 0.53이었다.[16]

OS도 HR 0.65로 유의했다.[16] 동시에 EV의 skin reaction, hyperglycemia, neuropathy와 pembrolizumab의 immune toxicity가 더해질 수 있어 '더 효과적인 조합'은 반드시 '더 단순한 치료'를 뜻하지 않는다.

16. 2026년 ctDNA MRD 승인은 보조치료가 '병기'에서 '분자잔존질환'으로 이동하는 변곡점이다

2026년 5월 FDA는 cystectomy 후 serial blood testing에서 ctDNA MRD-positive MIBC 환자에게 adjuvant atezolizumab을 승인하고 Signatera CDx를 companion diagnostic으로 승인했다.[17,18]

IMvigor011의 ctDNA-positive 250명에서 median DFS는 9.9개월 대 4.8개월, HR 0.64였고 median OS는 32.8개월 대 21.1개월, HR 0.59였다.[17] 영상에서 재발이 보이기 전에 혈액에서 molecular residual disease를 찾아 치료하는 개념이 규제승인 단계에 들어온 것이다.

> **우측 최신 | ctDNA MRD가 adjuvant biomarker로 규제승인**
>
> 2026-05-15 MIBC에서 ctDNA MRD-positive 환자를 Signatera CDx로 선별해 atezolizumab adjuvant therapy를 사용하는 승인이 나왔다. IMvigor011 DFS HR 0.64, OS HR 0.59.[17,18]

17. ctDNA가 매우 유망해도 모든 암의 adjuvant treatment를 지금 당장 대체하는 것은 아니다

ctDNA positivity는 높은 재발위험을 나타낼 수 있지만 assay platform, sampling timing, tumor shedding, tissue-informed vs tumor-naive method, false-negative와 질환별 validation

이 다르다.[17,18]

IMvigor011의 성공은 특정 MIBC와 특정 authorized assay의 evidence다. 'ctDNA 음성이면 보조치료가 불필요하다'거나 다른 암에서도 같은 threshold가 적용된다고 일반화할 수 없다.

18. 신장암은 보조면역치료의 성공과 실패가 모두 'class effect가 아니다'라는 점을 보여준다

High-risk clear-cell RCC의 KEYNOTE-564에서 adjuvant pembrolizumab은 48-month OS 91.2% 대 86.0%, death HR 0.62를 보였고 DFS benefit도 유지됐다.[19] 반면 다른 checkpoint strategy가 동일하게 성공한 것은 아니다.

2026년 FDA는 LITESPARK-022의 DFS benefit을 근거로 belzutifan+pembrolizumab adjuvant combination을 승인했다. DFS HR은 0.72였고 OS는 승인 시점에 미성숙했다.[20] 같은 질환에서도 regimen과 환자선택에 따라 근거가 달라진다.

표 41-1. 신보조·주술기·post-neoadjuvant 치료를 바꾼 대표 임상시험

연구	질환	비교	핵심 결과	해석
CheckMate 816[3,4]	resectable NSCLC	neo nivo+chemo vs chemo	pCR 24.0 vs 2.2%; 5-y OS 65.4 vs 55.0%; HR 0.72	neoadjuvant-only OS proof
KEYNOTE-671[5,6]	stage II-IIIB NSCLC	periop pembro+chemo	EFS HR 0.58; OS HR 0.72	perioperative benefit
KEYNOTE-522[7]	early TNBC	periop pembro+chemo	60-m OS 86.6 vs 81.7%	breast OS proof
KATHERINE[8]	residual HER2+ BC	T-DM1 vs trastuzumab	7-y IDFS 80.8 vs 67.1%; OS 89.1 vs 84.4%	residual-guided escalation
DB-05[9]	high-risk residual HER2+ BC	T-DXd vs T-DM1	3-y IDFS 92.4 vs 83.7%; HR 0.47	2026 new post-neo standard
MATTERHORN[12,13]	resectable GC/GEJ	durvalumab+FLOT periop	EFS HR 0.71; pCR 19.2 vs 7.2%	phase contribution not isolated
KEYNOTE-689[14,15]	resectable LA HNSCC CPS>=1	periop pembro + SOC	EFS 59.7 vs 29.6 mo; HR 0.70	OS immature at approval
B15/EV-304[16]	MIBC cystectomy candidate	periop pembro+EV vs GC	EFS HR 0.53; OS HR 0.65	2026 bladder expansion

19. 보조치료의 가장 어려운 문제는 '눈에 보이는 암이 없는데 독성을 감수할 것인가'이다

수술 후 영상에 disease가 보이지 않는 환자에게 adjuvant therapy를 권하는 이유는 population-level recurrence risk reduction이다. 하지만 모든 환자가 재발할 것은 아니므로 일부는 치료 없이도 완치됐을 사람에게 toxicity를 추가하게 된다.

따라서 absolute recurrence risk, absolute benefit, competing health risk, age, organ function, fertility, long-term toxicity와 환자선호를 함께 설명해야 한다. Hazard ratio만으로는 개인의 순이익을 알 수 없다.

20. 상대위험 감소와 절대이득을 함께 보지 않으면 보조치료를 과대평가할 수 있다

예를 들어 KEYNOTE-564에서 48-month OS는 91.2% 대 86.0%로 absolute difference 5.2 percentage points였다.[19] HR 0.62는 중요한 상대효과지만, 환자가 체감하는 결정에는 baseline risk와 absolute benefit이 필요하다.

KATHERINE의 7-year IDFS difference는 13.7 points였지만 OS difference는 4.7 points였다.[8] Endpoint마다 benefit의 크기가 다르므로 DFS, EFS, IDFS, OS를 같은 숫자처럼 비교하면 안 된다.

> **우측 핵심 | HR와 절대이득은 함께 본다**
>
> HR는 전체 follow-up의 상대위험을 요약하지만 개인의 실제 기대이득은 baseline recurrence risk와 absolute difference에 달려 있다. DFS/EFS/IDFS/OS도 서로 다른 endpoint다.

21. 병용치료는 서로 다른 실패경로를 동시에 막을 때 가장 설득력이 있다

Chemotherapy는 빠르게 분열하는 세포를 줄이고, targeted therapy는 특정 driver를 차단하며, immunotherapy는 T-cell inhibition을 해제하고, radiotherapy는 국소 DNA damage와 면역미세환경 변화를 만든다. 서로 다른 기전을 결합하면 resistance escape route를 줄일 수 있다.

하지만 이론적 synergy가 임상 survival benefit을 보장하지 않는다. 효과가 겹치지 않거나 toxicity가 먼저 증가할 수 있으므로 combination은 randomized evidence와 dose/schedule optimization이 필요하다.

22. 동시병용(concurrent)과 순차병용(sequential)은 독성의 겹침이 다르다

Chemoradiation처럼 같은 기간에 치료하면 radiosensitization과 systemic control을 동시에 노릴 수 있지만 mucositis, marrow suppression, esophagitis 같은 toxicity가 겹칠 수 있다. 반대로 sequential strategy는 회복시간을 확보하지만 총 치료기간이 길어질 수 있다.

면역치료와 수술의 조합에서는 pneumonitis, endocrinopathy, hepatitis 같은 irAE가 수술시기와 organ reserve에 영향을 줄 수 있어 multidisciplinary timing이 중요하다.

23. 수술 전 치료는 반드시 수술가능성을 지켜야 성공이다

Neoadjuvant therapy 중 progression, severe toxicity 또는 deconditioning이 발생하면 계획된 수술을 놓칠 수 있다. 따라서 response scan, symptom, performance status와 surgical

resectability를 정해진 시점에 재평가해야 한다.[3-6,14-16]

Trial에서 surgery rate가 유지됐다는 사실은 중요하지만 현실의 고령·영양불량·동반질환 환자에게 그대로 적용되지 않는다. Surgical oncologist가 치료시작 전부터 참여해야 하는 이유다.

24. 잔존질환은 실패의 낙인이 아니라 다음 치료를 정밀하게 고르는 정보다

Neoadjuvant therapy 후 residual cancer burden은 치료저항성이 남아 있음을 보여주지만 동시에 post-neoadjuvant escalation의 표적을 제공한다. HER2-positive breast cancer에서 T-DM1, 이후 T-DXd가 그 예다.[8-10]

반대로 pCR이나 ctDNA clearance가 있는 환자에서 치료를 줄여도 되는지는 별도의 de-escalation trial이 필요하다. 좋은 예후와 치료생략의 안전성은 같은 명제가 아니다.

표 41-2. 수술 전후 정보를 다음 치료로 바꾸는 적응형 구조

정보 시점	측정	다음 결정	주의
수술 전 반응	영상·clinical response	수술가능성/시기 조정	영상반응만으로 완치판정 금지
수술 병리	pCR/MPR/RCB, node, margin	post-neoadjuvant escalation/de-escalation 연구	암종별 정의 차이
Residual HER2+ BC	invasive residual disease	T-DM1 -> 2026 T-DXd option	ILD/other toxicity 비교
ctDNA MRD	blood molecular residual disease	2026 MIBC atezolizumab selection	질환·assay-specific validation
Adjuvant risk	stage/pathology/biomarker	절대 재발위험과 치료이득 계산	HR만으로 개인결정 금지

그림 41-2. 반응적응형 perioperative 치료 루프



그림 41-2. 치료 전후 영상·혈액·수술병리 정보를 이용해 재발위험을 다시 계산하고 다음 약과 강도를 조정하는 방향으로 발전하고 있다. 본서 재구성.[8-10,17,18]

25. 수술표본은 치료 뒤 종양생물학이 어떻게 바뀌었는지 다시 읽는 자료다

Residual tumor에서는 receptor expression, histologic subtype, nodal burden와 genomic profile이 진단 때와 달라질 수 있다. 이 변화가 다음 targeted therapy 선택이나 clinical trial eligibility에 영향을 줄 수 있다.

따라서 '진단 때 biomarker가 이랬으니 끝까지 같다'고 가정하지 않는다. 필요한 경우 residual tissue 재검사와 pathology review가 치료결정의 일부가 된다.

26. 치료기간은 길수록 좋은 것이 아니라 재발억제와 누적독성의 균형이다

Adjuvant therapy는 수개월에서 수년 지속될 수 있다. Endocrine therapy처럼 장기치료가 필요한 분야가 있는 반면, chemotherapy는 cycle 수와 cumulative neuropathy, cardiotoxicity, marrow toxicity가 제한요인이 된다.

Perioperative immunotherapy도 수술 전 몇 cycles와 수술 후 수개월-1년을 결합하는 경우가 많다. Trial duration을 임의로 단축·연장하기보다 evidence-based schedule을 따르고 toxicity, adherence와 competing risk를 지속적으로 재평가한다.

27. 식물성케톤식이 신보조·보조·병용치료의 pCR·EFS·OS를 높인다는 사람 근거는 확립되지 않았다

Cancer metabolism과 fasting, ketosis, insulin signaling이 chemotherapy·radiotherapy·immunotherapy response에 영향을 줄 수 있다는 전임상 가설은 존재한다. 그러나 CheckMate 816, KEYNOTE-671, KEYNOTE-522, KATHERINE, DESTINY-Breast05, MATTERHORN, KEYNOTE-689, KEYNOTE-B15/EV-304 같은 practice-changing trials에서 plant-based ketogenic diet가 표준 병용요법으로 efficacy를 높인다는 근거는 확립되지 않았다.[3-16]

수술 전에는 체중·근육과 wound healing reserve를 지켜야 하고, chemotherapy·RT·immunotherapy 중에는 nausea, diarrhea, mucositis, infection과 organ toxicity를 관리해야 한다. 장시간 fasting이나 과도한 energy restriction으로 treatment completion을 해치지 않는 것이 우선이다.

엄격한 식물성 식사를 원한다면 충분한 protein, energy, vitamin B12, iron, zinc, calcium, iodine와 hydration을 확보하고, 수술 전후 또는 cytopenia 시기에는 담당팀의 perioperative nutrition·food safety 지침과 충돌하지 않도록 조정한다.[21]

우측 안전 | 식이보다 치료완주와 체성분이 먼저다

Plant-based ketogenic diet/fasting이 perioperative cancer therapy의 pCR·EFS·OS를 높인다는 확립된 임상근거는 없다. 수술·항암 중에는 energy, protein, hydration, muscle과 toxicity management가 우선이다.[21]

표 41-3. 주술기·병용치료의 주요 위험과 모니터링

위험	원인/맥락	확인할 것	대응 원칙
수술지연/불가	progression, severe toxicity, deconditioning	정해진 response/resectability reassessment	surgeon early involvement
골수/감염	chemo, ADC, RT, prior treatment	CBC, fever, dose timing	cycle delay/reduction per regimen
면역독성	PD-1/PD-L1 therapy	thyroid, liver, lung, GI, symptoms	irAE early recognition
신경/피부	EV, taxane 등	neuropathy, skin, glucose	function and dose modification
ILD/pneumonitis	T-DXd, immunotherapy, RT interaction	cough, dyspnea, imaging	early hold/evaluation
영양/근육	nausea, mucositis, dysphagia, surgery	weight, intake, muscle/function	energy/protein/hydration support

그림 41-3. 영양과 치료완주의 우선순위

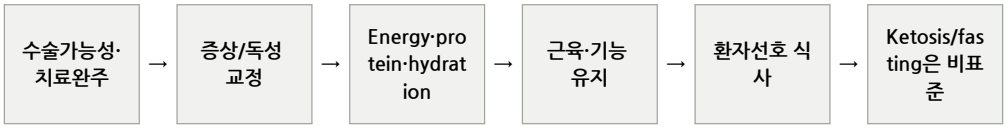


그림 41-3. 주술기 암치료에서 nutrition은 특정 ketone 목표보다 수술가능성, 증상·독성, 충분한 energy/protein/hydration과 muscle/function을 먼저 지키는 방향으로 설계한다. 본서 재구성.[21]

28. 환자가 신보조·보조·병용치료 전에 확인해야 할 질문

치료명보다 중요한 것은 목적, 시점, endpoint와 다음 의사결정이다. 특히 perioperative protocol에서는 수술 전에 무엇을 얻고, 수술표본에서 무엇을 측정하며, 그 결과가 수술 후 치료를 어떻게 바꾸는지를 질문해야 한다.

또한 treatment benefit을 relative HR만 듣지 말고 내 stage·biomarker에서 absolute recurrence risk가 얼마인지, 수술지연·영구독성·fertility와 장기기능에 어떤 영향을 주는지 확인하는 것이 좋다.

29. 결론 - 현대의 주술기 암치료는 '수술 전후에 약을 더 붙이는 것'에서 반응적응형 치료로 이동한다

Neoadjuvant therapy는 종양을 줄이는 동시에 drug sensitivity를 시험하고, 수술은 잔존질환을 측정하며, adjuvant therapy는 그 정보와 재발위험에 따라 미세잔존질환을 겨냥한다. CheckMate 816과 KEYNOTE-671은 resectable NSCLC에서 EFS와 OS를 개선했고, KEYNOTE-522는 early TNBC의 5-year OS를 개선했다.[3-7]

KATHERINE과 2026 DESTINY-Breast05는 residual HER2-positive breast cancer에서 수술 후 약을 바꾸는 post-neoadjuvant 전략의 힘을 보여줬다. 2025 MATTERHORN·KEYNOTE-689와 2026 KEYNOTE-B15/EV-304는 위암·두경부암·방광암에서 perioperative immunotherapy의 범위를 넓혔다.[8-16]

2026 IMvigor011의 ctDNA MRD-selected adjuvant atezolizumab은 보조치료가 병리병기만이 아니라 혈액의 molecular residual disease를 이용해 선택되는 시대가 시작됐음을 보여준다.[17,18] 그러나 각 trial의 endpoint와 질환을 넘어 일반화해서는 안 된다. 식물성케톤식은 이러한 표준치료를 대체하거나 pCR·EFS·OS를 높인다고 입증된 전략이 아니며, 영양은 수술과 전신치료를 안전하게 완주하도록 지원하는 역할이 우선이다.

다음 제42장에서는 암치료 과정에서 발생하는 독성과 영양·대사 문제를 어떻게 모니터링하고 관리할지 다룬다.

장 요약

- Neoadjuvant therapy는 수술 전, adjuvant therapy는 수술 후, perioperative therapy는 수술 전후를 하나의 protocol로 연결한다.
- 신보조치료는 downstaging뿐 아니라 실제 치료민감도와 수술 후 residual disease를 측정할 수 있다는 정보적 가치가 크다.
- pCR·MPR는 중요한 병리 endpoint지만 모든 암에서 동일한 surrogate가 아니며 pCR을 개인의 완치와 동일시하면 안 된다.
- CheckMate 816은 resectable NSCLC에서 neoadjuvant nivolumab+chemotherapy의 5-year OS를 65.4% vs 55.0%로 개선했다.
- KEYNOTE-671은 perioperative pembrolizumab+chemotherapy에서 EFS HR 0.58, OS HR 0.72를 보였다.
- KEYNOTE-522는 early TNBC의 60-month OS를 86.6% vs 81.7%로 개선했다.
- KATHERINE은 residual HER2-positive disease에서 T-DM1이 7-year IDFS 80.8% vs 67.1%, OS 89.1% vs 84.4%를 보였다.
- 2026 DESTINY-Breast05에서 T-DXd는 T-DM1보다 3-year IDFS 92.4% vs 83.7%, HR 0.47이었지만 ILD가 중요한 위험이다.
- MATTERHORN과 KEYNOTE-689는 각각 resectable gastric/GEJ cancer와 HNSCC에서 perioperative immunotherapy의 EFS 이득을 확립했다.
- 2026 KEYNOTE-B15/EV-304는 MIBC에서 perioperative pembrolizumab+EV가 cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy보다 EFS(HR 0.53)와 OS(HR 0.65)를 개선했다.
- 2026 IMvigor011은 ctDNA MRD-positive MIBC를 선별한 adjuvant atezolizumab에서 DFS HR 0.64, OS HR 0.59를 보였다.
- Perioperative trial이 양성이어도 neoadjuvant와 adjuvant phase의 독립적 기여도는 별도 trial 없이는 확정할 수 없다.
- Adjuvant therapy에서는 relative HR뿐 아니라 baseline recurrence risk와 absolute benefit, long-term toxicity를 함께 봐야 한다.
- 식물성케톤식·금식이 pCR·EFS·OS를 개선한다는 사람 근거는 확립되지 않았으며 수술·전신치료를 안전하게 완주할 energy·protein·hydration과 muscle 유지가 우선이다.

환자가 치료 전에 확인할 질문

1. 이 치료는 neoadjuvant, adjuvant, perioperative 중 어느 구조인가?
2. 수술 전 치료의 목표는 downstaging인가, micrometastatic control인가, 둘 다인가?
3. 내 암에서 이 regimen은 OS를 개선했는가, EFS/DFS만 개선했는가, 또는 pCR만 높였는가?
4. 수술 전 치료가 계획된 수술시기나 수술가능성에 미치는 위험은 어느 정도인가?
5. 수술표본에서 pCR, MPR, RCB, lymph node와 margin을 어떻게 평가하는가?
6. Residual disease가 남으면 수술 후 약이 바뀌는가?

7. pCR에 도달하면 adjuvant treatment를 줄일 근거가 있는가, 아니면 현재는 protocol대로 지속해야 하는가?

8. 내 stage·biomarker에서 상대위험 감소가 아니라 예상 absolute recurrence reduction은 어느 정도인가?

9. ctDNA MRD를 측정할 임상근거가 있는 암종인가? 결과가 실제 치료결정을 바꾸는 승인된 용도인가?

10. 장기 부작용(ILD, neuropathy, endocrine irAE, cardiotoxicity, fertility 등)은 무엇인가?

11. 치료 중 체중·근육·식사량이 줄면 nutrition plan을 어떻게 조정할 것인가?

12. 수술·종양내과·방사선종양학·병리·영상·영양팀이 같은 치료순서를 합의했는가?

참고문헌

1. National Cancer Institute. (n.d.). Neoadjuvant therapy and adjuvant therapy. NCI Dictionary of Cancer Terms. Accessed 2026-08-30.
2. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. (2021). Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology, 39, 1485-1505. https://doi.org/10.1200/JCO.20.03399
3. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. (2022). Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. New England Journal of Medicine, 386, 1973-1985. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170
4. Forde PM, Spicer JD, Provencio M, et al. (2025). Overall Survival with Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Lung Cancer. New England Journal of Medicine, 393, 741-752. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2502931
5. Wakelee H, Liberman M, Kato T, et al. (2023). Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine, 389, 491-503. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302983
6. U.S. Food and Drug Administration. (2023, October 16). FDA approves neoadjuvant/adjuvant pembrolizumab for resectable non-small cell lung cancer.
7. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. (2024). Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 391, 1981-1991. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409932
8. Geyer CE Jr, Untch M, Huang CS, et al. (2025). Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 392, 249-257. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2406070
9. Loibl S, Park YH, Shao Z, et al. (2026). Trastuzumab Deruxtecan in Residual HER2-Positive Early Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 394, 845-857. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2514661
10. U.S. Food and Drug Administration. (2026, May 15). FDA approves two separate indications for fam-trastuzumab deruxtecan-nxki in HER2-positive early-stage breast cancer.
11. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. (2021). Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. New England Journal of Medicine, 384, 1191-1203. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032125
12. Janjigian YY, et al. (2025). Perioperative Durvalumab in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. New England Journal of Medicine. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2503701
13. U.S. Food and Drug Administration. (2025, November 25). FDA approves durvalumab for resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma.
14. Bell RB, et al. (2025). Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. New England Journal of Medicine, 393, 37-50. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2415434
15. U.S. Food and Drug Administration. (2025, June 12). FDA approves neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab for resectable locally advanced head and neck squamous cell carcinoma.
16. U.S. Food and Drug Administration. (2026, July 10). FDA approves pembrolizumab with enfortumab vedotin for muscle invasive bladder cancer (KEYNOTE-B15/EV-304).
17. U.S. Food and Drug Administration. (2026, May 15). FDA approves atezolizumab for adjuvant treatment of muscle invasive bladder cancer in patients with molecular residual disease (IMvigor011).
18. U.S. Food and Drug Administration. (2026, May 15). Signatera CDx approval for ctDNA molecular residual disease in muscle invasive bladder cancer.
19. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. (2024). Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine, 390, 1359-1371. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312695
20. U.S. Food and Drug Administration. (2026, June 12). FDA approves belzutifan with pembrolizumab for adjuvant treatment of renal cell carcinoma (LITESPARK-022).
21. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition, 40, 2898-2913. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005

제42장 치료 부작용과 영양·대사 관리

- 독성을 늦게 수습하는 치료에서 증상·혈액·장기기능·체성분을 선제적으로 관리하는 치료로

〈b〉원고 버전:〈/b〉 v01〈br/〉〈b〉장코드:〈/b〉 CH042〈br/〉〈b〉편집 기준:〈/b〉 B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심·주의 박스 약 30%〈br/〉〈b〉근거 범위:〈/b〉 nutrition screening, malnutrition/cachexia, CINV, mucositis, diarrhea, hydration, neutropenia, anemia, CIPN, fatigue, irAE, VTE, 2026 WBC Growth Factors.〈br/〉〈b〉근거평가 원칙:〈/b〉 독성예방·영양지원과 식이 가설을 분리하며, ketogenic/fasting을 표준 supportive care의 대체로 표현하지 않는다.

현대 암치료는 강력해졌지만, 치료효과만큼 중요한 것이 독성을 조기에 발견하고 환자의 영양·대사·기능을 지키는 일이다. 부작용은 단순한 불편이 아니다. 심한 오심·설사·구강점막염은 섭취량을 떨어뜨리고 탈수·전해질 이상을 만들며, 골수억제와 감염은 치료지연을 일으키고, 신경병증·피로·근감소는 용량강도와 일상기능을 낮출 수 있다.[1–6]

따라서 좋은 supportive care는 증상이 생긴 뒤 약을 추가하는 사후대응이 아니라, 치료 전 baseline과 cycle별 변화, 체중과 근육, 섭취량, 혈액검사, 신장·간·내분비 기능을 함께 추적하는 예방 시스템이다. ESPEN은 진단 시점부터 intake, weight change와 BMI를 반복 평가하고 이상이 있으면 muscle mass, physical performance와 systemic inflammation까지 정량평가하도록 권고한다.[1]

이 장의 목적은 특정 식단을 밀어붙이는 것이 아니라 치료를 안전하게 완주하게 만드는 것이다. ASCO는 active cancer treatment 중 ketogenic/low-carbohydrate diet, fasting 등 특정 식이중재가 quality of life, toxicity 또는 cancer control을 개선한다고 권고할 근거가 충분하지 않다고 정리한다.[2] 체중감소·악액질·구토·탈수·신기능 저하가 있을 때는 ketosis 목표보다 생리적 안정성과 충분한 영양공급이 우선이다.

그림 42-1. 치료-독성-영양의 순환 관리



그림 42-1. 치료 cycle마다 독성과 nutrition status를 재평가해 다음 치료의 안전성을 높이는 구조. 본서 재구성.[1–6]

1. 부작용 관리는 치료의 부속물이 아니라 치료효과를 지키는 핵심 공정이다

항암치료의 실제 성과는 약의 항종양효과와 환자가 치료를 얼마나 안전하게 지속할 수 있는지가 함께 결정한다. Severe toxicity는 dose delay, dose reduction, hospitalization과 treatment discontinuation으로 이어질 수 있다.

그래서 독성관리의 목표는 모든 부작용을 0으로 만드는 것이 아니라 위험한 변화를 조기에 구분하고 reversible factor를 빨리 교정해 치료의 순이익을 유지하는 것이다.

2. 증상은 혈액검사보다 먼저 나타날 수 있고 혈액검사는 증상이 없어도 위험을 잡을 수 있다

환자가 말하는 nausea, diarrhea, dyspnea, numbness, fatigue와 oral pain은 laboratory value로 대체할 수 없다. 반대로 neutropenia, creatinine 상승, liver enzyme abnormality, thyroid dysfunction은 초기 증상이 미미할 수 있다.

따라서 patient-reported symptom과 objective laboratory/organ monitoring을 동시에 사용한다. 한쪽만 보면 독성을 늦게 발견한다.

3. 매 cycle의 핵심은 이전 cycle과 비교하는 것이다

치료 전 baseline에는 체중, 혈압, performance status, CBC, renal/liver function, glucose와 regimen-specific test를 기록한다. 이후에는 절대값뿐 아니라 변화의 속도를 본다.

예를 들어 creatinine이 정상범위 안에 있어도 지속적으로 상승하거나, 체중이 정상 BMI여도 1-2개월 사이 빠르게 줄면 임상적 의미가 크다.[1,17]

4. 영양선별은 진단 직후부터 반복해야 한다

ESPEN은 암 진단부터 nutritional intake, weight change와 BMI를 정기적으로 평가할 것을 권고한다. Screening abnormality가 있으면 intake, nutrition-impact symptoms, muscle mass, physical performance와 inflammation을 더 자세히 평가한다.[1]

GLIM은 weight loss, low BMI, reduced muscle mass 같은 phenotypic criterion과 reduced intake/assimilation 또는 inflammation 같은 etiologic criterion을 결합해 malnutrition을 진단하는 구조를 제안한다.[17]

> **우측 핵심 | 체중보다 변화량과 근육**
>
> 정상 BMI라도 최근 체중감소와 muscle loss가 있으면 malnutrition 위험이 높다. 진단 시점부터 intake·weight·BMI를 반복 평가하고 이상이 있으면 muscle/function을 추가한다.[1,17]

5. 체중이 같아도 근육이 줄 수 있으므로 체성분과 기능을 함께 본다

부종, 복수, 비만이 있으면 체중만으로 muscle wasting을 놓칠 수 있다. CT에서 보이는 skeletal muscle, handgrip strength, gait와 실제 활동능력이 더 많은 정보를 줄 수 있다.[1,17]

특히 sarcopenic obesity는 겉으로 체중이 충분해 보여도 치료내성과 수술회복에 취약할 수 있다. 영양평가에서 체중감량 자체를 성공지표로 사용하지 않는다.

6. 에너지와 단백질은 평균치가 아니라 출발점으로 사용한다

ESPEN은 개별 측정이 없을 때 일반적으로 energy expenditure를 25-30 kcal/kg/day 정도로 가정하고, protein intake는 1 g/kg/day 이상, 가능하면 1.5 g/kg/day까지를 제안한다.[1]

이는 모든 환자에게 같은 열량을 처방하라는 뜻이 아니다. 비만, renal/hepatic dysfunction, fever, sepsis, malabsorption, refeeding risk와 activity에 따라 실제 필요량은 달라진다.

표 42-1. 치료 중 반복할 영양·대사 모니터링 대시보드

영역	최소 확인	악화 신호	다음 행동
섭취	평소 대비 %	1주 이상 큰 감소	원인교정·영양상담
체중	1·6개월 변화	비의도적 감소	muscle/function 평가
근육·기능	strength/activity/CT	weakness/falls	protein+exercise/rehab
수분·전해질	BP, Na/K/Mg/P	구토·설사·AKI	fluid/electrolyte correction
대사·장기	glucose, renal/liver	hyperglycemia/organ dysfunction	원인별 치료·dose review

7. 영양지원은 상담에서 시작해 필요하면 경구보충·경장·정맥영양으로 단계적으로 올라간다

먹을 수 있다면 nutrition counseling과 energy/protein-dense food가 우선이다. 섭취가 부족하면 oral nutritional supplements를 고려하고, 위장관을 사용할 수 있지만 oral intake가 충분하지 않으면 enteral nutrition을 검토한다.[1]

위장관을 사용할 수 없거나 흡수가 불가능하고 expected benefit이 명확할 때 parenteral nutrition을 고려한다. Tube feeding과 PN을 모든 cachexia 환자에게 routine으로 쓰는 것은 권고되지 않는다.[1,7]

8. 오랫동안 거의 먹지 못한 환자에게는 refeeding이 오히려 위험할 수 있다

심한 저영양 상태에서 갑자기 많은 carbohydrate와 energy가 들어가면 insulin 증가와 함께 phosphate, potassium, magnesium이 세포 안으로 이동해 심각한 electrolyte disturbance가 생길 수 있다.

장기간 저섭취, 큰 weight loss, low BMI, alcohol misuse 또는 baseline electrolyte abnormality가 있으면 천천히 시작하고 phosphate·K·Mg와 fluid status를 면밀히 보는 것이 중요하다. 이런 상황에서 공격적 ketogenic fasting을 지속하는 것은 안전 우선순위와 맞지 않는다.

9. 항암제 유발 오심·구토는 생긴 뒤 참는 것보다 처음부터 emetogenic risk에 맞춰 예방한다

MASCC/ESMO 2023 update는 regimen의 emetic risk와 환자위험을 기준으로 첫 cycle부터 적절한 prophylaxis를 사용할 것을 강조한다.[3-5]

이전 cycle에서 breakthrough nausea/vomiting이 있었다면 다음 cycle에는 더 강한 예방전략이 필요할 수 있다. 섭취량과 hydration이 무너지기 전에 prophylaxis를 맞추는 것이 nutrition support의 시작이다.

10. 고위험 항암에서는 4제 항구토 예방이 표준축이 됐다

Highly emetogenic chemotherapy에서는 5-HT3 receptor antagonist, dexamethasone, NK1 receptor antagonist와 olanzapine을 포함한 4-drug regimen이 권고된다. MASCC/ESMO update는 olanzapine을 HEC prophylaxis의 고정 구성으로 포함했다.[3,4]

다만 sedation, glucose control, drug interaction과 individual regimen을 고려해야 한다. Breakthrough CINV에서는 primary prophylaxis에 사용하지 않았다면 olanzapine이 한 option이 될 수 있다.[5]

> **우측 핵심 | 오심은 예방이 치료다**
>
> HEC에서는 5-HT3-RA + dexamethasone + NK1-RA + olanzapine 4제 예방이 2023 MASCC/ESMO update의 핵심이다.[3,4]

11. 구강점막염과 연하통은 작은 증상이 아니라 영양경로를 끊는 독성이다

Oral mucositis는 통증, infection risk와 eating difficulty를 만들며 head-and-neck radiotherapy, stem cell transplant와 일부 chemotherapy에서 특히 중요하다.[10]

Basic oral care, regimen-specific oral cryotherapy, benzydamine 또는 photobiomodulation 등은 특정 setting에서 근거가 있다. 모든 환자에게 같은 방법을 적용하기보다 치료종류에 맞춰 dental/oral care team과 조정한다.[10]

12. 설사와 변비는 둘 다 수분·전해질·약물흡수와 영양섭취를 흔든다

Diarrhea가 지속되면 dehydration, hypokalemia, renal dysfunction과 weight loss가 겹칠 수 있다. 면역관문억제제 환자의 diarrhea는 단순 food intolerance가 아니라 immune-mediated colitis일 수 있어 severity와 blood/mucus, pain, fever를 확인한다.[12]

Constipation도 opioid, antiemetic, dehydration, reduced mobility와 연관된다. 증상을 식이섬유만으로 해결하려 하지 말고 bowel obstruction, medication effect와 hydration을 먼저 구분한다.

13. 탈수와 신장기능 저하는 영양문제이면서 약물용량 문제다

Vomiting, diarrhea, poor intake, fever와 nephrotoxic therapy는 dehydration과 AKI를 만들 수 있다. Creatinine/eGFR와 urine output, orthostatic symptoms, electrolytes를 함께 본다.

특히 platinum, radioligand/PRRT, certain targeted drugs와 nephrotoxic supportive medications에서는 renal function이 다음 cycle dose와 hydration protocol을 결정한다. 체중감량을 위해 수분을 제한하는 행동은 치료 중 위험할 수 있다.

14. 고혈당은 스테로이드·감염·약물독성·내분비 이상을 구분해야 한다

Dexamethasone, glucocorticoid treatment of irAE, stress response와 일부 anticancer drugs는 glucose를 올릴 수 있다. 면역치료에서는 드물지만 autoimmune diabetes가 급격히 나타날 수 있다.[12]

Ketogenic diet를 하는 환자에서 hyperglycemia, dehydration, nausea와 high ketone이 동시에 나타나면 단순한 nutritional ketosis로 넘기지 않는다. diabetic ketoacidosis 가능성을 포함해 즉시 평가해야 한다.

15. 호중구감소는 숫자보다 깊이·기간·발열이 중요하다

Neutropenia가 깊고 오래갈수록 bacterial/fungal infection risk가 커진다. ASCO/IDSA는 ANC 〈100/□L가 7일을 넘을 것으로 예상되는 profound, protracted neutropenia 등 고위험군에서 antimicrobial prophylaxis를 권고한다.[15]

일반적인 solid tumor 환자 모두에게 prophylactic antibiotics를 쓰는 것은 아니다. Fever가 동반되면 food choice보다 febrile neutropenia 평가와 신속한 항균치료가 우선이다.

16. 2026 ASCO는 febrile neutropenia 위험 약 20% 이상에서 CSF primary prophylaxis 원칙을 재확인했다

2026 WBC Growth Factors ASCO update는 chemotherapy-associated febrile neutropenia risk가 약 20% 이상이고 동등하게 효과적이며 더 안전한 비-CSF regimen이 없다면 prophylactic CSF 사용이 타당하다고 권고한다.[16]

Regimen risk가 20% 미만이어도 age, comorbidity, prior FN, poor marrow reserve 등 patient-specific risk가 높으면 primary prophylaxis를 고려할 수 있다. 이는 식이로 대체할 수 있는 예방수단이 아니다.

> **우측 최신 | 2026 ASCO WBC Growth Factors**
>
> Chemotherapy-related febrile neutropenia risk가 약 20% 이상이면 prophylactic CSF 사용이 원칙이다. 20% 미만이라도 개인 위험이 높으면 고려할 수 있다.[16]

표 42-2. 주요 독성과 즉시 확인할 것

문제	위험 신호	핵심 확인	원칙
발열/호중구감소	fever/chills	CBC/ANC, sepsis signs	urgent FN pathway

문제	위험 신호	핵심 확인	원칙
오심·구토	intake failure	dehydration/electrolyte	prophylaxis escalation
설사	blood/pain/fever	infection vs irAE	cause-specific treatment
호흡곤란	O2 drop	infection/PE/ILD/irAE	urgent work-up
신경병증	falls/ADL loss	grade/function	dose review; painful CIPN duloxetine

그림 42-2. 증상에서 다음 cycle까지의 독성관리 흐름



그림 42-2. 독성은 증상 억제만이 아니라 다음 cycle의 약물용량·예방전략까지 연결한다. 본서 재구성.[3-6,11,12,16]

17. 빈혈은 철분만의 문제가 아니며 치료목적에 따라 ESA 사용원칙이 달라진다

Cancer-associated anemia에서는 bleeding, iron/B12/folate deficiency, hemolysis, renal dysfunction, marrow suppression과 inflammation을 구분한다. 단순히 철분을 고용량으로 복용하는 것이 답이 아니다.

ASCO/ASH는 chemotherapy-associated anemia라도 curative-intent treatment에서는 ESA를 사용하지 말 것을 권고한다. Noncurative setting에서 Hb <10 g/dL일 때 임상상황에 따라 ESA를 고려할 수 있으며 transfusion도 option이다.[13]

18. 말초신경병증은 치료종료 후에도 오래 남을 수 있어 조기 기능평가가 중요하다

Taxane, platinum, vinca alkaloid, bortezomib 등은 chemotherapy-induced peripheral neuropathy를 일으킬 수 있다. Numbness, pain뿐 아니라 buttoning, gait, falls와 fine motor function을 묻는다.[11]

ASCO guideline은 established painful CIPN에서 duloxetine이 적절한 근거를 가진 유일한 약물이라고 정리하지만 benefit은 제한적이다. Prevention을 위해 검증되지 않은 supplement를 routine으로 사용하는 근거는 부족하다.[11]

19. 피로는 휴식만으로 해결되지 않으며 운동·CBT·mindfulness가 근거가 있다

2024 ASCO-SIO guideline은 active treatment 중 cancer-related fatigue에 exercise, CBT, mindfulness-based programs, tai chi 또는 qigong을 권고하거나 고려하도록 한다.[6]

반대로 L-carnitine, antidepressants, wakefulness agents 또는 routine psychostimulants를 피로관리 목적으로 권고하지 않는다. Anemia, sleep disorder, pain, thyroid dysfunction, infection과 malnutrition 같은 reversible cause도 먼저 찾는다.[6]

> **우측 핵심 | 피로는 운동을 피해야 한다는 뜻이 아니다**
>
> 적절히 선별된 active-treatment 환자에서 aerobic/resistance exercise, CBT와 mindfulness는 fatigue 감소에 근거가 있다.[2,6]

20. 면역관문억제제 독성은 장기 하나가 아니라 전신 autoimmune pattern으로 본다

New diarrhea, cough/dyspnea, rash, hepatitis, thyroid/adrenal abnormality, neurologic symptom은 immune-related adverse event일 수 있다. ASCO는 대체로 grade 2 toxicity에서 ICI를 hold하고, grade 3에서 high-dose corticosteroid를 시작하는 원칙을 제시한다.[12]

특히 endocrinopathy는 식욕·체중·전해질·glucose 변화로 먼저 보일 수 있다. 영양문제로만 해석하면 진단이 늦어진다.

21. 호흡곤란·기침은 빈혈·감염·폐색전·ILD·면역성 폐렴을 함께 감별한다

T-DXd, immune checkpoint inhibitor, thoracic radiotherapy와 일부 targeted agent는 pneumonitis/ILD risk가 있다. 새로 생긴 cough, dyspnea, oxygen desaturation은 신속한 평가 대상이다.

단순 deconditioning으로 판단하거나 보충제로 버티지 않는다. Drug hold, imaging, infectious work-up와 steroid 여부는 원인과 grade에 따라 결정한다.

22. 암은 혈전위험을 높이고 일부 치료는 그 위험을 더 올린다

Cancer-associated VTE는 DVT/PE를 포함하며 cancer 환자는 recurrence와 bleeding risk가 모두 높다. ASCO 2023 update는 apixaban을 VTE treatment option으로 추가했고 수술 후 extended prophylaxis에서 selected patients에 rivaroxaban/apixaban도 option으로 제시했다.[14]

모든 외래 암환자에게 routine anticoagulation을 쓰지는 않는다. Cancer type, Khorana score, bleeding risk, renal function과 drug interaction을 함께 본다.

23. 악액질은 단순한 열량부족이 아니라 염증·식욕저하·대사변화·근육소실의 복합증후군이다

Cachexia에서는 더 먹으라는 조언만으로 문제가 해결되지 않는다. Tumor burden, systemic inflammation, early satiety, nausea, pain, constipation, dysphagia, depression과 medication effects를 함께 교정해야 한다.[7]

ASCO는 dietary counseling을 제공할 수 있다고 권고하지만 enteral feeding tube와 parenteral nutrition을 routine cachexia treatment로 사용하지는 않는다.[7]

24. 2023 ASCO update는 advanced cancer의 식욕·체중 개선에 low-dose olanzapine을 새로운 option으로 추가했다

ASCO rapid update는 advanced cancer에서 low-dose olanzapine once daily를 weight gain과 appetite 개선을 위해 제공할 수 있다고 권고했다.[8]

근거의 다수는 lung 또는 GI cancer이고 largest trial은 cytotoxic chemotherapy 환자를 포함했다. Olanzapine이 muscle strength 또는 body composition까지 개선하는지는 확실하지 않다.[8,9]

> **우측 최신 | Cachexia와 olanzapine**
>
> 2023 ASCO rapid update는 advanced cancer에서 low-dose olanzapine을 appetite와 weight gain 개선을 위해 제공할 수 있다고 했다. 근육량·근력 개선 여부는 불확실하다.[8,9]

25. 운동은 체중을 빼기 위한 도구가 아니라 근육·기능·피로를 지키는 치료보조다

ASCO는 curative-intent active treatment 중 aerobic와 resistance exercise를 권고하며 fatigue, cardiorespiratory fitness, physical function과 strength에 이점이 있다고 정리한다.[2]

Severe anemia, unstable bone metastasis, infection, cardiopulmonary limitation과 fall risk가 있으면 intensity를 조절하고 필요하면 cancer rehabilitation 또는 supervised exercise를 이용한다.

26. ‘호중구감소 식단’은 감염을 줄이는 표준근거가 없다

ASCO 2022 guideline은 neutropenic diet가 active treatment 중 infection risk를 낮추지 못했기 때문에 권고하지 않는다.[2]

대신 손위생, 안전한 food handling, 충분한 가열, 위험 식품 회피와 기관별 food safety 지침이 중요하다. 지나친 식품제한으로 calories와 protein intake를 더 떨어뜨리지 않는다.

27. 보충제·약초·고용량 항산화제는 약물상호작용과 독성을 먼저 확인한다

‘천연’이라는 말은 pharmacologically inactive를 뜻하지 않는다. Herbal product와 supplement는 CYP enzyme, anticoagulation, liver injury, renal function에 영향을 줄 수 있고 anticancer drug exposure를 바꿀 수 있다.

결핍이 확인된 micronutrient는 교정하되, 항암효과를 높인다는 이유로 고용량 supplement를 임의로 추가하지 않는다. ESPEN은 일반적으로 권장량을 넘는 고용량 micronutrient 사용을 특정 결핍이 없는 한 지지하지 않는다.[1]

28. 식물성케톤식은 치료 중에도 ‘대사목표’보다 안전 중단기준을 먼저 정해야 한다

ASCO는 ketogenic/low-carbohydrate diet나 fasting이 active treatment의 QoL, toxicity 또는 cancer control을 개선한다고 권고할 충분한 근거가 없다고 한다.[2]

따라서 지속적 weight loss, intake <50% 수준, repeated vomiting/diarrhea, dehydration, renal dysfunction, symptomatic hypoglycemia, uncontrolled hyperglycemia, electrolyte abnormality, severe mucositis/dysphagia 또는 cachexia가 생기면 ketosis 목표를 완화·중단하고 nutrition plan을 재설계하는 것이 합리적이다.[1,2,7]

> **우측 안전 | ketosis보다 중단기준**
>
> Weight loss, low intake, vomiting/diarrhea, dehydration, renal/electrolyte problem, severe mucositis 또는 cachexia가 있으면 ketogenic/fasting 목표를 완화하고 영양안정을 우선한다.[1,2,7]

표 42-3. 식물성케톤식·금식을 완화하거나 중단할 신호

신호	이유	우선 대응
지속 체중감소	malnutrition/cachexia	energy/protein 증가
섭취량 급감	treatment tolerance 저하	symptom control + ONS/EN
구토·설사	dehydration/electrolyte	수액·전해질·원인치료
신기능 악화	drug clearance/AKI	hydration·drug review
severe mucositis/dysphagia	oral route failure	texture/route 변경
hyperglycemia+high ketone+illness	DKA 가능성	즉시 의학평가

그림 42-3. 치료 중 영양 우선순위



그림 42-3. 치료 중에는 특정 ketone 수치보다 acute toxicity, hydration, intake와 muscle/function이 먼저다. 본서 재구성.[1,2,7]

29. 결론 - 치료부작용과 영양·대사는 같은 대시보드에서 관리해야 한다

좋은 독성관리는 nausea·mucositis·diarrhea 같은 증상, CBC·renal/liver/endocrine laboratory, weight·muscle·intake와 functional status를 서로 연결한다. 하나가 무너지면 다른 하나도 빠르게 악화될 수 있다.[1–6]

2026 ASCO WBC growth factor update처럼 supportive care도 계속 발전한다.[16] 반면 ketogenic diet나 fasting이 표준 암치료의 독성을 줄이고 생존을 높인다는 근거는 아직 충분하지 않다.[2] 식물성 식사를 유지하더라도 energy, protein, hydration, B12·iron·zinc·calcium·iodine과 치료별 food safety를 우선한다.

다음 제43장에서는 암 치료계획을 여러 전문과가 어떻게 통합하고, 치료목표·근거·환자가치를 하나의 다학제 의사결정으로 연결하는지 다룬다.

장 요약

- 암치료 독성은 증상·혈액·장기기능·영양·체성분을 하나의 시스템으로 추적해야 한다.
- ESPEN은 진단 시점부터 intake, weight change와 BMI를 반복 평가하고 이상 시 muscle mass·function·inflammation을 추가 평가하도록 권고한다.
- 개별 측정이 없을 때 energy 25–30 kcal/kg/day, protein 1–1.5 g/kg/day는 일반적인 출발점이며 환자상태에 따라 조정한다.
- HEC의 항구토 예방은 5-HT3-RA, dexamethasone, NK1-RA와 olanzapine 4제 전략이 표준축이다.
- 구강점막염·설사·구토는 섭취와 hydration을 무너뜨리는 nutrition-impact toxicity로 조기에 치료한다.
- 2026 ASCO는 chemotherapy FN risk 약 20% 이상에서 prophylactic CSF 원칙을 재확인했다.
- Curative-intent chemotherapy-associated anemia에서는 ESA를 사용하지 않는 것이 ASCO/ASH 원칙이다.
- Established painful CIPN에서 duloxetine이 가장 근거가 있는 약물이지만 효과는 제한적이다.
- Cancer-related fatigue에는 exercise, CBT와 mindfulness가 근거가 있으며 단순 휴식만 권하지 않는다.
- Immune-related toxicity는 diarrhea·pneumonitis·hepatitis·endocrinopathy 등 전신 pattern으로 조기 인식한다.
- Cancer cachexia는 단순 기아가 아니라 식욕저하·염증·대사변화·근육소실의 복합증후군이다.
- 2023 ASCO update는 advanced cancer의 appetite/weight를 위해 low-dose olanzapine을 고려할 수 있다고 했다.
- Neutropenic diet는 감염예방 목적으로 권고되지 않으며 food safety와 충분한 섭취가 중요하다.
- Ketogenic diet·low-carbohydrate diet·fasting이 active cancer treatment의 toxicity 또는 cancer control을 개선한다는 임상근거는 충분하지 않다.
- 체중감소·저섭취·탈수·전해질 이상·신기능 저하·심한 mucositis/cachexia가 있으면 ketosis 목표보다 생리적 안정과 치료완주가 우선이다.

환자가 치료 전에 확인할 질문

1. 최근 1개월과 6개월 체중변화와 실제 섭취량은 어느 정도인가?
2. CT 또는 기능검사에서 muscle mass와 strength가 줄고 있는가?
3. 내 regimen의 emetic risk는 어느 수준이며 예방 항구토제가 충분한가?
4. 발열이 생겼을 때 어느 온도와 상황에서 즉시 병원에 연락해야 하는가?
5. 내 chemotherapy의 febrile neutropenia risk와 CSF 예방 필요성은?
6. Creatinine/eGFR, liver tests와 electrolytes는 cycle마다 어떻게 확인하는가?
7. 설사·구토·구강통 때문에 섭취가 줄면 nutrition escalation은 어떤 순서로 하는가?
8. 손발저림이나 보행 불안이 생기면 dose modification 기준은 무엇인가?
9. 면역치료 중 diarrhea·cough·fatigue가 생기면 irAE를 어떻게 구분하는가?
10. 내 anemia 원인은 iron deficiency인가, marrow suppression인가, bleeding인가?
11. 체중감소가 cachexia인지 의도적 지방감량인지 어떻게 구분하는가?
12. 식물성 식사를 유지할 때 B12·iron·zinc·calcium·iodine와 protein을 어떻게 확보하는가?
13. Ketogenic diet/fasting을 중단하거나 완화해야 하는 임상기준을 미리 정했는가?

참고문헌

1. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition, 40, 2898-2913. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005
2. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, et al. (2022). Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology, 40, 2491-2507. https://doi.org/10.1200/JCO.22.00687
3. Herrstedt J, Clark-Snow R, Ruhlmann CH, et al. (2024). 2023 MASCC and ESMO guideline update for prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. ESMO Open, 9, 102195. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102195
4. Herrstedt J, Celio L, Hesketh PJ, et al. (2024). 2023 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following high-emetic-risk antineoplastic agents. Supportive Care in Cancer, 32, 47. https://doi.org/10.1007/s00520-023-08221-4
5. Rapoport BL, Herrstedt J, Navari RM, et al. (2024). 2023 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: multiple-day chemotherapy, high-dose chemotherapy, and breakthrough nausea and vomiting. Supportive Care in Cancer, 32, 36. https://doi.org/10.1007/s00520-023-08224-1
6. Bower JE, Lacchetti C, Alici Y, et al. (2024). Management of Fatigue in Adult Survivors of Cancer: ASCO-Society for Integrative Oncology Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 42, 2456-2487. https://doi.org/10.1200/JCO.24.00541
7. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, et al. (2020). Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology, 38, 2438-2453. https://doi.org/10.1200/JCO.20.00611
8. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, et al. (2023). Cancer Cachexia: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. Journal of Clinical Oncology, 41, 4178-4179. https://doi.org/10.1200/JCO.23.01280
9. Sandhya L, Sreenivasan ND, Goenka L, et al. (2023). Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study of Olanzapine for Chemotherapy-Related Anorexia. Journal of Clinical Oncology, 41, 2617-2627. https://doi.org/10.1200/JCO.22.01997
10. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, et al. (2020). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer, 126, 4423-4431. https://doi.org/10.1002/cncr.33100
11. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. (2020). Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 38, 3325-3348. https://doi.org/10.1200/JCO.20.01399
12. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. (2021). Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 39, 4073-4126. https://doi.org/10.1200/JCO.21.01440
13. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, et al. (2019). Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 37, 1336-1351. https://doi.org/10.1200/JCO.18.02142
14. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. (2023). Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 41, 3063-3071. https://doi.org/10.1200/JCO.23.00294
15. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. (2018). Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO/IDSA Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 36, 3043-3054. https://doi.org/10.1200/JCO.18.00374
16. ASCO Expert Panel. (2026). WBC Growth Factors: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. https://doi.org/10.1200/JCO-25-02938
17. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. (2019). GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. Clinical Nutrition, 38, 1-9. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002

제43장 암 치료의 원칙과 다학제 치료

- 진단·병기·분자정보·치료효과·독성·환자가치를 하나의 실행 가능한 치료계획으로 통합하는 법

〈b〉원고 버전:〈/b〉 v01〈br/〉〈b〉장코드:〈/b〉 CH043〈br/〉〈b〉편집 기준:〈/b〉 B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심·주의 박스 약 30%〈br/〉〈b〉근거 범위:〈/b〉 multidisciplinary tumor board, pathology/radiology review, staging, treatment sequencing, molecular tumor board, geriatric assessment, shared decision-making, palliative integration, clinical trials, second opinion, 2026 ASCO communication.〈br/〉〈b〉근거평가 원칙:〈/b〉 MDT association과 인과효과, management change·PFS·OS를 구분하고 식이 가설을 표준치료와 분리한다.

암 치료는 약 하나나 수술 하나를 고르는 문제가 아니다. 같은 암이라도 병리학적 진단, 병기, 수술 가능성, 분자표지자, 환자의 장기기능과 기능상태, 치료목표가 달라지면 최선의 순서와 강도가 달라진다. 그래서 현대 종양학의 핵심은 각 전문과가 자신의 치료법을 경쟁시키는 것이 아니라 서로 다른 정보를 한 치료계획으로 통합하는 것이다.[1,7-9]

NCI는 tumor board review를 여러 암 전문의와 보건의료 전문가가 정기적으로 모여 새롭거나 복잡한 암 증례를 검토하고 최선의 치료계획을 함께 결정하는 과정으로 설명한다.[1] 실제 팀에는 medical oncologist, surgeon, radiation oncologist뿐 아니라 pathologist, radiologist, genetics, nuclear medicine, nursing, pharmacy, nutrition, rehabilitation, palliative care와 social work가 필요할 수 있다.

다학제 진료가 좋은 결과와 연관된다는 연구는 많지만 대부분 무작위시험이 아니라 관찰연구다. 2025년 179개 비교연구를 종합한 systematic review에서는 MDT review군의 생존이 더 좋은 방향이 일관되게 보고됐지만 연구 간 이질성이 매우 컸다.[2] 따라서 다학제 회의 자체를 생존연장의 단일 원인으로 단정하기보다 정확한 진단·병기, guideline adherence, 치료순서와 조정 능력을 높이는 care process로 이해해야 한다.

그림 43-1. 다학제 치료계획의 입력-결정-실행-재평가 루프

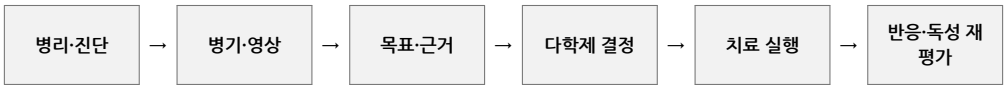


그림 43-1. 치료계획은 진단과 병기에서 시작해 실행 후 response와 toxicity를 다시 입력으로 되돌리는 순환구조다. 본서 재구성.[1,5,9]

1. 다학제 치료는 “회의를 했다”가 아니라 서로 다른 전문지식을 하나의 결론으로 연결하는 과정이다

Tumor board의 핵심 산출물은 회의 횟수가 아니라 환자에게 적용 가능한 plan이다. 진단이 정확한가, 병기가 완성됐는가, 수술 가능성은 무엇인가, systemic therapy와 radiation의 순서는 어떤가, biomarker가 치료를 바꾸는가를 함께 검토한다.[1,5]

결론에는 담당자, 시작시점, 재평가시점과 plan B까지 들어가야 한다. “논의했다”는 기록만 있고 누가 무엇을 언제 할지 없으면 coordination의 가치가 떨어진다.

> **우측 핵심 | MDT의 산출물은 실행 가능한 계획**
>
> 진단·병기·치료목표·순서·담당자·재평가시점을 문서화해야 한다.[1,5]

2. 첫 번째 질문은 치료법이 아니라 치료목표다

치료목표는 curative intent, recurrence-risk reduction, durable disease control, symptom relief 또는 이들의 조합일 수 있다. 같은 약도 보조치료에서는 완치확률을 높이기 위해 쓰고 전이성 질환에서는 질병조절과 생존연장을 위해 쓸 수 있다.

목표가 다르면 허용할 수 있는 독성과 치료기간도 달라진다. 치료법을 선택하기 전에 “이 치료가 무엇을 이루려는가”를 명확히 해야 이득과 부담을 비교할 수 있다.[9]

3. 병리진단은 치료계획의 출발점이며 필요하면 재검토한다

암의 조직형, grade, margin, lymphovascular invasion, receptor 또는 molecular marker가 치료를 크게 바꿀 수 있다. NCI는 pathology report와 관련 검사를 tumor review board가 함께 검토할 수 있다고 설명하며, 필요하면 다른 병리 전문의의 second opinion도 가능하다고 안내한다.[7]

Rare tumor, unusual morphology, 예상과 맞지 않는 clinical course, major surgery 또는 highly toxic therapy 전에는 subspecialty pathology review가 특히 중요할 수 있다.

4. 병기는 단순 숫자가 아니라 치료 가능성과 순서를 정하는 지도다

NCI는 stage가 종양의 크기와 전이 정도를 나타내며 prognosis, treatment planning과 clinical trial option을 정하는 데 쓰인다고 설명한다.[8]

따라서 staging work-up이 불완전하면 최적 치료를 논할 수 없다. 필요한 imaging, nodal assessment, endoscopy, marrow evaluation 또는 disease-specific test가 빠지지 않았는지 먼저 확인한다.

5. 영상은 "전이가 있다/없다"를 넘어 수술 가능성과 방사선 범위를 결정한다

Radiologist는 병변의 위치와 개수, vascular involvement, resectability, response pattern과 occult lesion을 해석한다. 특히 pancreatic cancer처럼 vessel relationship이 수술판단을 바꾸는 암에서는 subspecialty imaging review의 영향이 크다.[6]

2026년 systematic review/meta-analysis는 pancreatic adenocarcinoma MDT에서 subspecialty radiology review 후 약 44%에서 management plan이 바뀌었다고 추정했지만 연구별 범위가 넓었다. 이는 영상 재검토가 중요하다는 뜻이지 모든 case의 원래 판독이 틀렸다는 뜻은 아니다.[6]

표 43-1. 다학제 구성원과 핵심 질문

전문영역	핵심 질문	결정에 주는 정보
병리	암종·grade·marker?	diagnosis/risk/biomarker
영상	범위·전이·resectability?	stage/response/map
수술	R0/organ preservation?	timing/morbidity
종양내과	systemic option/sequence?	drug evidence/toxicity
방사선종양학	RT intent/field?	local control/normal tissue
지지·완화·영양·재활	치료를 견딜 수 있는가?	symptom/function/goals

6. 다학제 회의의 효과는 병기완성·치료적정성·시간단축에서 먼저 나타난다

NSCLC systematic review/meta-analysis에서는 MDT care가 더 높은 complete staging, 더 짧은 diagnosis-to-treatment time과 더 나은 survival과 연관됐다. pooled OS HR은 0.60이었지만 포함된 생존분석은 3개 연구였고 heterogeneity가 높았다.[4]

이런 연구는 MDT가 guideline adherence와 coordination을 개선할 가능성을 지지하지만 referral bias, center volume, socioeconomic difference 같은 confounding을 완전히 제거하지 못한다.

7. "다학제가 생존을 늘린다"는 문장은 근거의 한계를 함께 말해야 한다

2025 Cancer Treatment Reviews 분석은 179개 비교연구를 확인했고, multivariable HR을 보고한 37개 연구 56,187명에서 모두 MDT review군의 사망위험이 낮은 방향이었다. 그러나 I^2 가 87%로 매우 높았고 효과크기는 크게 달랐다.[2]

Breast cancer subgroup HR 0.86, hepatocellular carcinoma HR 0.82로 비교적 일관된 방향이 있었지만 관찰연구 기반의 association을 무작위 인과효과와 동일시할 수 없다.[2]

> **우측 주의 | Association ≠ causation**

MDT와 survival의 연관성은 크지만 대부분 observational evidence이며 heterogeneity가 높다.[2,3]

8. 좋은 tumor board는 구성원 숫자보다 구조와 의사소통의 질이 중요하다

2026 systematic review는 97개 연구를 정리하며 MDT의 quality, coordination과 evidence-based discussion에 중요한 역할을 확인했지만, performance indicator의 실제 적용은 자원·조직 문제로 일관되지 않았다고 보고했다.[5]

정해진 agenda, 필요한 자료의 사전 준비, 핵심 전문과의 참석, 의사결정 기록, 환자선호의 반영과 decision implementation follow-up이 quality를 좌우한다.

9. 누락된 정보가 있으면 결론을 내리는 것보다 "정보를 더 모으는 결정"이 더 좋은 결정일 수 있다

Pathology slide, complete staging scan, biomarker result 또는 organ function이 없는데 치료를 확정하면 다시 계획을 뒤집게 된다. MDT는 불확실성을 숨기는 장소가 아니라 어떤 정보가 부족한지를 명시하는 장소여야 한다.

따라서 "수술/항암/방사선 중 하나를 선택"뿐 아니라 재생검, 추가 MRI/PET, molecular test, cardiopulmonary evaluation 또는 second pathology review를 먼저 시행하는 것이 결론일 수 있다.

표 43-2. 치료결정 전에 최소한 모아야 할 정보

영역	최소 확인	누락 시 위험
진단	pathology/grade/key marker	잘못된 치료축
병기	disease-specific complete staging	under/over-treatment
치료목표	cure/control/symptom	독성-이득 판단 오류
환자상태	PS/organ reserve/GA	과잉·과소치료
치료근거	guideline/trial/absolute benefit	숫자 과장
실행가능성	access/cost/caregiver	치료중단

10. 수술 가능성은 수술의가 초기 단계부터 판단해야 한다

Neoadjuvant therapy를 먼저 할지, upfront resection을 할지, vascular reconstruction이나 organ preservation이 가능한지는 실제 수술기술과 예상 morbidity에 달려 있다.

수술의가 치료 후반에만 등장하면 systemic therapy 중 resectability window를 놓치거나 불필요한 치료를 오래 지속할 수 있다. 반대로 unresectable disease를 무리하게 수술하는 것도 피해야 한다.

11. 방사선종양학은 국소제어뿐 아니라 수술과 전신치료의 순서를 바꿀 수 있다

Radiotherapy는 definitive, neoadjuvant, adjuvant, consolidative, oligometastatic 또는 palliative 역할을 할 수 있다. 같은 방사선이라도 intent와 timing이 다르다.

Systemic therapy와 동시에 할지 순차적으로 할지, normal tissue dose와 surgery healing을 어떻게 고려할지는 multidisciplinary sequencing의 문제다.

12. 종양내과는 약을 고르는 것뿐 아니라 전체 treatment line을 설계한다

Medical oncology는 chemotherapy, targeted therapy, endocrine therapy, immunotherapy, ADC, bispecific antibody와 radioligand therapy 가운데 disease biology와 biomarker에 맞는 option을 연결한다.

한 line의 response만 보는 것이 아니라 이후 surgery, radiation, transplant, cellular therapy 또는 clinical trial을 남겨둘지까지 고려한다.

13. 분자검사는 "변이를 찾는 검사"가 아니라 치료결정의 증거수준을 분류하는 과정이다

Comprehensive genomic profiling은 actionable alteration을 늘릴 수 있지만 모든 변이에 승인약이나 임상적 이득이 있는 것은 아니다. 종양형, alteration level, drug evidence와 trial eligibility를 함께 봐야 한다.

따라서 molecular tumor board는 variant interpretation, germline possibility, additional testing과 matched therapy의 evidence tier를 정리하는 역할을 한다.[13]

14. Molecular tumor board의 권고가 실제 치료로 이어지는 비율은 제한될 수 있다

2025 GI cancer MTB 연구에서 192명 중 139명(72.3%)이 treatment recommendation을 받았지만 follow-up 가능 82명 중 molecularly guided treatment를 실제 받은 환자는 31명이었다.[13]

Matched treatment군의 real-world PFS가 일부 비교에서 더 길었지만 OS 차이는 확인되지 않았다. 검사 결과가 actionable하더라도 access, performance status, trial availability와 disease pace가 실제 사용을 제한한다.[13]

> **우측 핵심 | Actionable ≠ treated**
>
> 분자표적이 있어도 access·trial·performance status 때문에 실제 matched therapy까지 이어지지 않을 수 있다.[13]

15. "표적이 있다"와 "그 표적을 치료하면 환자가 더 오래 산다"는 다른 문장이다

Molecular result는 biologic plausibility를 보여주지만 임상효과의 크기는 disease context와 evidence level에 따라 다르다. FDA-approved indication, randomized trial, cohort, case series와 preclinical signal을 같은 수준으로 놓지 않는다.

희귀 alteration에서는 무작위자료가 없을 수 있으므로 불확실성을 명시하고 clinical trial이나 registry를 우선 검토하는 것이 합리적이다.

16. 치료효과 숫자는 relative effect와 absolute effect를 함께 본다

Hazard ratio가 크게 보이더라도 baseline risk가 낮으면 absolute benefit은 작을 수 있다. 반대로 recurrence risk가 높으면 같은 relative effect가 더 큰 absolute benefit으로 이어질 수 있다.

Adjuvant therapy에서는 특히 NNT, recurrence risk, competing mortality와 long-term toxicity를 함께 생각해야 한다. 환자에게 숫자를 전달할 때는 "몇 % 위험 감소"뿐 아니라 "100명 중 몇 명이 실제로 추가 혜택을 받을 가능성이 있는가"를 설명한다.[9]

17. 치료순서는 각 치료의 효능뿐 아니라 다음 선택지를 보존하는 문제다

Neoadjuvant therapy는 micrometastatic disease를 일찍 치료하고 response biology를 볼 수 있지만 progression이나 toxicity로 수술기회를 잃을 위험도 있다. Adjuvant therapy는 pathology risk를 알고 선택하지만 수술회복이 늦으면 시작이 지연될 수 있다.

병용치료는 efficacy를 높일 수 있지만 overlapping toxicity가 커진다. 치료순서는 환자의 병기·종양속도·resectability·organ reserve에 맞춰 설계한다.

그림 43-2. 치료목표와 치료강도의 연결



그림 43-2. 치료목표는 이분법이 아니라 질병경과와 환자가치에 따라 비중이 이동한다. 본서 재구성.[9,14]

18. 기능상태와 장기예비력은 같은 병기의 환자를 다른 치료로 이끈다

Performance status, cardiopulmonary function, renal/hepatic function, neuropathy, marrow reserve와 infection risk는 치료의 feasibility를 바꾼다.

"표준치료가 존재한다"와 "이 환자가 표준강도로 안전하게 받을 수 있다"는 같은 말이 아니다. 필요하면 dose, schedule, modality 또는 treatment goal을 조정한다.

19. 고령 환자에서는 나이가 아니라 geriatric assessment가 취약성을 더 잘 보여준다

ASCO 2023 guideline은 65세 이상 환자에서 physical/cognitive function, emotional health, comorbidity, polypharmacy, nutrition과 social support를 포함한 geriatric assessment를 사용하고 impairment가 있으면 GA-guided management를 care plan에 포함하도록 권고한다.[10]

이는 모든 고령 환자에게 약한 치료를 하라는 뜻이 아니라 숨겨진 취약성과 보존된 능력을 동시에 찾아 치료강도를 개인화하자는 원칙이다.

20. Geriatric assessment를 실제 management에 연결하면 심한 독성을 줄일 수 있다

GAP70+ cluster randomized trial 718명에서 grade 3–5 toxicity는 GA intervention 51% 대 usual care 71%, RR 0.74였다. Falls도 12% 대 21%로 낮았다.[11]

GAIN randomized trial에서도 grade 3 이상 chemotherapy toxicity가 50.5% 대 60.6%로 약 10%p 낮았다.[12] 이 근거는 multidisciplinary care가 평가표를 작성하는 데 그치지 않고 actionable intervention으로 이어져야 함을 보여준다.

> **우측 임상 | GA가 실제 독성을 줄였다**
>
> GAP70+: grade 3–5 toxicity 51% vs 71%. GAIN: grade ≥3 toxicity 50.5% vs 60.6%.[11,12]

21. 지지요법과 완화의료는 치료의 반대편이 아니라 다학제 계획의 한 축이다

ASCO 2024는 advanced solid tumor와 hematologic malignancy 환자에게 specialist palliative care를 disease course 초기에 active cancer treatment와 병행하도록 권고한다.[14]

통증, 호흡곤란, nausea, depression, caregiver burden과 goals-of-care를 동시에 다루면 환자가 disease-modifying treatment를 더 명확한 목표로 받을 수 있다.

22. 2026 ASCO 의사소통 지침은 cross-disciplinary communication 자체를 임상기술로 본다

2026 ASCO update는 매 방문의 core communication뿐 아니라 cross-disciplinary communication, prognosis/goals, treatment selection, clinical trials, end-of-life, support network, language/health literacy와 cost discussion을 별도 clinical questions로 다룬다.[9]

다학제 진료의 질은 전문의끼리 같은 정보를 공유하고 환자에게 서로 모순되지 않는 설명을 하는 능력에도 달려 있다.

> **우측 최신 | 2026 ASCO communication**
>
> Cross-disciplinary communication, prognosis/goals, trials, cost와 support network를 치료대화의 핵심으로 다룬다.[9]

23. Shared decision-making은 환자가 원하는 치료를 무조건 시행하는 것도, 의사가 결정을 넘기는 것도 아니다

의료진은 evidence, expected benefit, toxicity, uncertainty와 alternatives를 설명하고 환자는 자신의 목표, 부담수용도, 기능·가족·직업의 우선순위를 말한다. 그 교집합에서 결정을 만든다.[9]

환자의 가치가 정보 없이 표현된 선호라면 충분한 설명 뒤 달라질 수 있고, 새로운 검사결과가 나오면 결정도 바뀔 수 있다.

24. 예후를 말할 때는 평균값과 개인의 불확실성을 동시에 전달한다

Median survival이나 5-year survival은 집단 통계다. 개인의 biomarker, response, comorbidity와 이후 치료에 따라 실제 경과는 달라질 수 있다.

과도한 낙관과 과도한 단정을 피하고 best case, typical case, worst case 또는 범위로 설명하면 치료목표와 time trade-off를 논의하기 쉽다.[9]

25. 임상시험은 모든 표준치료가 끝난 뒤의 선택지가 아니다

NCI는 treatment trial이 새로운 약뿐 아니라 surgery, radiation, vaccine와 treatment combination을 시험하며, 환자와 의료진이 trial participation을 treatment option으로 논의할 수 있다고 설명한다.[16,17]

특히 rare tumor, actionable biomarker, refractory disease 또는 표준치료 간 equipoise가 있을 때 trial search를 일찍 하면 eligibility window를 놓치지 않는다.

26. Second opinion은 불신이 아니라 고위험 의사결정의 품질관리다

NCI는 cancer diagnosis와 treatment plan 후 다른 전문의의 second opinion을 받는 것이 흔하며, 원래 계획을 확인하거나 다른 option을 제시할 수 있다고 설명한다.[15]

Rare cancer, major irreversible surgery, organ-sacrificing procedure, unusual pathology, multiple equivalent options 또는 highly toxic treatment에서는 second opinion의 가치가 더 크다.

27. 비용과 접근성은 실제 치료계획의 일부다

가장 효과적인 regimen도 보험·교통·주거·caregiver·work leave 문제로 지속할 수 없다면 현실적 계획이 아니다. 2026 ASCO communication guideline은 cost of care와 financial toxicity discussion도 다룬다.[9]

Social worker, financial counselor와 nurse navigator를 통해 patient assistance, transportation, home care와 schedule burden을 조기에 파악한다.

28. 환자 지원망과 caregiver의 역할도 치료 안전성에 영향을 준다

복잡한 oral anticancer drug, central line care, post-operative recovery, CAR-T/HSCT 또는 radiation schedule은 환자 혼자 관리하기 어려울 수 있다.

환자가 동의한다면 family/chosen family를 설명에 포함하고, 누가 약·증상·응급연락·교통을 담당할지 명확히 한다.[9,14]

29. 다학제 결정은 한 번 정하고 끝나는 계약이 아니라 재평가 가능한 가설이다

Restaging, pathology result, biomarker, response, new toxicity 또는 환자목표가 바뀌면 이전 계획도 다시 논의한다.

특히 neoadjuvant therapy 뒤 수술가능성, oligoprogression 뒤 local therapy, acquired resistance 뒤 molecular retesting처럼 disease course가 decision point를 만든다.

표 43-3. 다학제 재논의가 필요한 대표 신호

신호	왜 다시 논의하는가
병리/분자 결과 변경	treatment class 변경 가능
restaging progression/major response	surgery/RT feasibility 변화
grade 3-4 toxicity/organ decline	dose·modality·goal 재설정
새 oligoprogression	local therapy 재평가
환자 목표·기능 변화	benefit-burden balance 변화
trial/신규 승인 option	sequence 재검토

그림 43-3. 근거와 환자가치가 만나는 지점

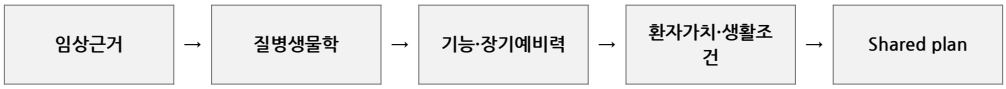


그림 43-3. 최적 치료는 evidence만 또는 preference만으로 결정되지 않고 두 축의 교집합에서 만들어진다. 본서 재구성.[9,10]

30. 식물성케톤식은 다학제 치료계획의 상위에 놓이지 않는다

식사는 환자의 가치와 생활을 반영할 수 있지만 surgery timing, chemotherapy dose, radiotherapy, immunotherapy, targeted therapy 또는 clinical trial을 대체하는 의사결정 근거가 아니다. Active treatment 중 ketogenic diet나 fasting이 cancer control 또는 toxicity를 개선한다는 근거는 충분하지 않다.[19]

식물성 식사를 선택한다면 energy, protein, hydration, weight·muscle과 B12·iron·zinc·calcium·iodine을 확인한다.[18,19] 체중감소, cachexia, dehydration, mucositis, renal dysfunction이 있으면 ketosis보다 treatment tolerance와 nutritional rehabilitation을 우선한다.

> **우측 안전 | 식단은 치료계획의 대체물이 아니다**
>
> Ketosis/fasting보다 치료완주, energy·protein·hydration과 muscle preservation을 먼저 지킨다.[18,19]

31. 결론 - 좋은 암치료계획은 “가장 강한 치료”가 아니라 정확한 정보와 목표에 맞춘 통합 계획이다

다학제 치료는 pathology, imaging, stage, biomarker, surgery, systemic therapy, radiation, supportive care와 patient values를 하나의 plan으로 묶는다. MDT review와 더 나은 outcome의 연관성은 강하지만 관찰연구의 confounding을 고려해 효과크기를 과장하지 않아야 한다.[2–6]

좋은 계획은 evidence level, expected absolute benefit, toxicity, feasibility, patient goals와 re-evaluation point를 명시한다. 다음 제44장에서는 현대 암치료의 틀을 바탕으로 식이패턴과 암 발생 위험을 다루며 식이와 암의 과학으로 넘어간다.

장 요약

- 다학제 치료는 회의 자체가 아니라 진단·병기·치료목표·순서·담당자를 하나의 실행계획으로 통합하는 과정이다.
- Pathology와 staging이 불완전하면 최적 치료결정도 불가능하며 필요하면 병리·영상의 subspecialty review를 시행한다.
- 2025 MDT systematic review에서는 179개 비교연구가 확인됐고 survival은 전반적으로 MDT 쪽에 유리했지만 연구 간 이질성이 매우 컸다.
- NSCLC meta-analysis에서는 MDT가 complete staging과 treatment time, survival과 연관됐지만 observational confounding을 고려해야 한다.
- 2026 pancreatic cancer radiology review meta-analysis에서는 MDT 영상 재검토 후 약 44%에서 management change가 보고됐다.
- Molecular tumor board는 actionable alteration을 임상근거와 access에 연결하지만 actionable biomarker가 곧 matched treatment 또는 OS benefit을 뜻하지 않는다.
- 고령 환자에서는 geriatric assessment가 기능·인지·동반질환·다약제·영양·사회지지를 찾아 치료강도와 지지요법을 개인화한다.
- GAP70+와 GAIN randomized trials는 GA-guided multidisciplinary intervention이 grade 3+ treatment toxicity를 낮출 수 있음을 보여줬다.
- 2026 ASCO는 cross-disciplinary communication, prognosis/goals, clinical trial, cost와 support network discussion을 강조한다.
- Palliative/supportive care는 active treatment와 병행할 수 있으며 advanced cancer에서 조기 integration이 권고된다.
- Second opinion과 clinical trial search는 치료의 실패가 아니라 중요한 quality-control 및 option-expansion 과정이다.
- 식물성케톤식·금식이 multidisciplinary standard care를 대체하거나 치료효과를 높인다는 확립된 임상근거는 없다.

환자가 치료 전에 확인할 질문

1. 내 병리진단과 stage는 확정됐는가? 추가 pathology/radiology review가 필요한가?
2. 이번 치료의 목표는 완치, 재발위험 감소, 질병조절, 증상완화 중 무엇인가?
3. 수술의·종양내과·방사선종양학 의견이 모두 필요한 상황인가?
4. 내 수술 가능성 또는 방사선 적응증은 어느 시점에 다시 평가하는가?
5. 치료를 바꿀 biomarker가 있는가? 그 marker의 evidence level은 어느 정도인가?
6. 권고 치료의 absolute benefit과 주요 acute/late toxicity는 얼마인가?
7. 현재 performance status, kidney/liver/marrow reserve가 표준강도를 감당할 수 있는가?
8. 65세 이상이라면 geriatric assessment와 GA-guided management가 필요한가?
9. Clinical trial이 지금 치료선에서 option인가? 나중으로 미루면 eligibility를 잃을 수 있는가?
10. Second opinion이 특히 도움이 되는 rare pathology나 major irreversible procedure인가?
11. 치료비·교통·caregiver·직장 문제로 plan이 중단될 위험은 없는가?
12. 치료 중 어떤 변화가 생기면 다시 tumor board나 multidisciplinary review를 하는가?
13. 내 식사계획이 체중·근육·수분과 치료완주를 돕는가, 아니면 방해하는가?

참고문헌

1. National Cancer Institute. Tumor board review. NCI Dictionary of Cancer Terms. Accessed 2026-08-31. https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/tumor-board-review
2. Williams GJ, Thompson JF. (2025). Management changes and survival outcomes for cancer patients after multidisciplinary team discussion: a systematic review and meta-analysis. Cancer Treatment Reviews, 139, 102997. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2025.102997
3. Huang RS, Mihalache A, Nafees A, et al. (2024). The impact of multidisciplinary cancer conferences on overall survival: a meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute, 116, 356-369. https://doi.org/10.1093/jnci/djad268
4. Junqueira-Neto S, et al. (2023). Does Multidisciplinary Team Management Improve Clinical Outcomes in NSCLC? A Systematic Review With Meta-Analysis. JTO Clinical and Research Reports, 4, 100580. https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2023.100580
5. Schweiger A, Gr□ssmann-Waniek N, Offermanns G, Kratki A, Mittermayr T. (2026). Tumour boards and their quality of structures, processes, and team performance in multidisciplinary cancer care: a systematic review. BMC Health Services Research, 26, 676. https://doi.org/10.1186/s12913-026-14447-9
6. Caulfield A, Nanda B, Farrell A, Patlas M, Jajodia A. (2026). Value addition by subspecialty trained radiologists in multidisciplinary tumor boards for pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. La Radiologia Medica, 131, 190-200. https://doi.org/10.1007/s11547-025-02139-z
7. National Cancer Institute. Surgical Pathology Reports. Reviewed 2022-08-08. https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/pathology-reports-fact-sheet
8. National Cancer Institute. Cancer Staging. https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging
9. Gilligan T, Bohlke K, Alpert AB, et al. (2026). Patient-Clinician Communication: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 44, 1040-1057. https://doi.org/10.1200/JCO-26-00118
10. Dale W, Klepin HD, Williams GR, et al. (2023). Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Systemic Cancer Therapy: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 41, 4293-4312. https://doi.org/10.1200/JCO.23.00933
11. Mohile SG, Mohamed MR, Xu H, et al. (2021). Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. Lancet, 398, 1894-1904. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01789-X
12. Li D, Sun CL, Kim H, et al. (2021). Geriatric Assessment-Driven Intervention (GAIN) on Chemotherapy-Related Toxic Effects in Older Adults With Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology, 7, e214158. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4158
13. Boscolo Bielo L, Crimini E, Repetto M, et al. (2025). Molecular tumour board in gastrointestinal cancers. ESMO Open, 10, 104510. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.104510
14. Sanders JJ, Temin S, Ghoshal A, et al. (2024). Palliative Care for Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 42, 2336-2357. https://doi.org/10.1200/JCO.24.00542
15. National Cancer Institute. Finding Cancer Care - Getting a Second Opinion After a Cancer Diagnosis. https://www.cancer.gov/about-cancer/managing-care/finding-cancer-care
16. National Cancer Institute. Steps to Find a Clinical Trial. https://www.cancer.gov/research/participate/clinical-trials-search/steps
17. National Cancer Institute. Treatment Trials for Cancer. https://www.cancer.gov/research/participate/how/treatment-trials
18. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition, 40, 2898-2913. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005
19. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, et al. (2022). Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology, 40, 2491-2507. https://doi.org/10.1200/JCO.22.00687

제44장 식이패턴과 암 발생 위험

- 한 가지 음식이 아니라 식사의 전체 조합, 가공도, 체중과 알코올을 함께 읽는 법

원고 버전: v01
장코드: CH044
편집 기준: B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심·주의 박스 약 30%
근거 범위: WCRF/AICR prevention package, Mediterranean/prudent/plant-based patterns, fibre, processed meat, alcohol, UPF, sugary drinks, body fatness, supplements, plant-based ketogenic diet의 근거 위치.
근거평가 원칙: association과 causality, relative와 absolute risk, prevention과 active treatment nutrition을 구분한다.

암 예방 연구에서 가장 흔한 오류는 한 가지 음식이나 영양소를 “암을 막는 음식” 또는 “암을 만드는 음식”으로 단순화하는 것이다. 실제 식사는 여러 식품이 함께 들어오고, 그 조합은 에너지 섭취, 체중, 인슐린, 염증, 장내미생물, 배변과 알코올 노출까지 동시에 바꾼다. 그래서 현대 영양역학은 개별 영양소뿐 아니라 dietary pattern, 즉 평소 식사의 전체 구조를 중요한 분석단위로 본다.[1,4,15]

WCRF/AICR는 암 예방 권고를 하나씩 따로 고르는 체크리스트가 아니라 가능한 한 함께 실천하는 생활패턴으로 제시한다. 기본축은 건강한 체중, 신체활동, 통곡·채소·과일·콩류가 풍부한 식사, 고열량 가공식품·적색육/가공육·당류음료·알코올의 제한이다.[1,18]

하지만 “건강한 식사패턴과 암 위험이 낮다”는 관찰연구가 곧 식사만으로 암이 예방된다는 뜻은 아니다. 흡연, 체중, 운동, 검진, 사회경제적 요인과 의료접근성이 함께 움직일 수 있다. 따라서 이 장에서는 association, dose-response, mechanistic plausibility와 randomized evidence를 구분하고, 식물성 케톤식도 같은 기준으로 평가한다.

우측 핵심 | 식사패턴은 장기 노출이다

한 번의 식사보다 수개월·수년 반복되는 식품 조합, 체중과 음주 패턴이 암 발생 위험 연구의 실제 노출에 가깝다.

그림 44-1. 식이패턴이 암 위험에 연결되는 주요 경로

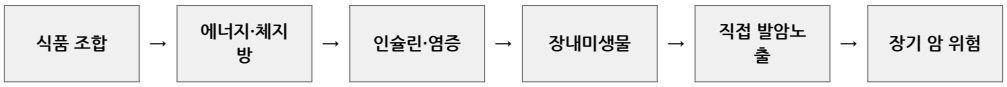


그림 44-1. 식이는 직접 노출뿐 아니라 체중·대사·염증·장내환경을 통해 복합적으로 위험에 연결된다. 본서 재구성.[1,2,15,16]

1. 식이패턴은 단일 영양소보다 실제 식생활에 더 가까운 노출이다

사람은 섬유질, 지방, 단백질을 따로 먹지 않는다. 콩·채소·통곡·견과가 많은 식사는 자연스럽게 식이섬유, 미량영양소와 다양한 식물성 화합물을 함께 늘리고, 가공육·당류음료·정제식품이 많은 패턴은 에너지밀도와 나트륨, 자유당을 함께 높일 수 있다.

따라서 특정 영양소 하나의 효과를 분리하려는 연구와 실제 식사패턴을 비교하는 연구는 서로 보완적이다. 패턴 연구는 현실성이 높지만 어떤 구성요소가 효과를 만들었는지 분리하기 어렵다는 한계가 있다.[4,15]

2. 암 발생 위험을 말할 때 상대위험과 절대위험을 구분한다

Risk ratio 0.90은 상대적으로 10% 낮다는 뜻이지 암이 10%포인트 감소한다는 뜻이 아니다. 개인의 baseline risk가 2%라면 같은 상대효과의 절대차는 baseline 20%인 경우와 전혀 다르다.

또 식이패턴 연구의 효과크기는 대개 약물 임상시험보다 작다. 작은 상대위험 차이라도 인구 전체에서는 중요할 수 있지만 개인에게 “이 식단이면 암을 피한다”고 약속할 수는 없다.

3. WCRF/AICR 권고는 식사만이 아니라 체중·운동·알코올을 하나의 패키지로 본다

WCRF는 통곡, 채소, 과일과 콩류가 풍부한 식사, 건강한 체중, 신체활동, 가공식품·적색육/가공육·당류음료·알코올 제한을 함께 권고한다.[1,18]

이 구조는 암 위험이 여러 경로의 합으로 형성된다는 점을 반영한다. 채소를 많이 먹는 것만으로 흡연이나 과도한 음주, 지속적 비만의 영향을 상쇄할 수 없다는 뜻이다.

> **우측 핵심 | 패키지로 본다**
>
> WCRF/AICR는 diet, weight, activity, alcohol을 함께 본다. 한 항목의 실천이 다른 위험노출을 자동으로 상쇄하지 않는다.[1,18]

4. 2018 WCRF/AICR 권고를 더 잘 따르는 사람은 일부 주요 암의 위험이 낮았다

2023 systematic review/meta-analysis는 18개 연구를 포함했다. 권고 순응 점수가 1점 높을 때 breast cancer RR 0.89, colorectal cancer RR 0.88, lung cancer RR 0.92로 낮은 위험과 연관됐다.[3]

반면 prostate cancer 등 모든 암종에서 동일한 association이 확인된 것은 아니다. 이 결과는 "생활패턴 전체"의 중요성을 지지하지만 각 점수 구성요소의 인과기여를 정확히 분리하지는 못한다.

5. 2025 umbrella review는 건강한 패턴의 신호가 있지만 모든 근거가 같은 강도는 아님을 보여줬다

Prospective cohort meta-analysis를 다시 종합한 2025 umbrella review는 30개 논문의 74개 meta-analysis를 평가했다. 그중 convincing evidence로 분류된 것은 소수였고, WCRF/AICR dietary recommendation score 1점 증가와 전체암 위험 감소가 RR 0.93으로 보고됐다.[4]

Prudent diet와 vegetable-fruit-soybean pattern은 breast cancer 위험이 각각 RR 0.89, 0.87로 낮은 방향이었다. 그러나 대부분의 다른 조합은 근거등급이 더 낮았다.[4]

> **우측 근거 | 효과크기는 대체로 작다**
>
> 2025 umbrella review의 convincing evidence에서 WCRF/AICR score 1점 증가와 all-cancer RR 0.93이 연관됐다.[4]

6. Mediterranean pattern은 2026년 대규모 종합에서도 여러 암종에서 작은 위험 감소와 연관됐다

2026 Italian guideline용 systematic review/meta-analysis는 126개 연구, 전체 800만 명 이상을 포함했다. Mediterranean diet adherence 1점 증가는 head/neck, oral, stomach, liver/gallbladder, colorectal, bladder, breast cancer에서 대체로 RR 0.83-0.96 범위의 작은 감소와 연관됐고 cancer mortality도 낮은 방향이었다.[5]

주요 결과의 certainty는 moderate로 평가됐다. 이는 Mediterranean pattern이 "치료"라는 뜻이 아니라 장기적 예방전략의 하나로 근거가 축적되고 있다는 의미다.

표 44-1. 대표 식이패턴과 근거의 해석

패턴	주된 특징	암 위험 근거
WCRF/AICR adherence	체중·활동·식사·알코올 통합	breast/CRC/lung 등 낮은 위험 association
Mediterranean	식물식품·olive oil 중심, red/processed meat 제한	2026 여러 암 modest decrease; moderate certainty
Prudent	채소·과일·통곡·콩류 많고 processed food 적음	일부 암에서 낮은 위험 association
Healthy plant-based	whole plant foods 높고 refined/UPF 낮음	일부 liver/CRC에서 유리한 association
Unhealthy plant-based	refined grain·sweets·SSB 많음	식물성이라도 불리할 수 있음

7. 대장암에서는 통곡과 식이섬유의 근거가 특히 일관적이다

WCRF는 wholegrains와 dietary fibre가 colorectal cancer 위험을 낮추는 근거를 strong으로 평가한다. 실천목표로 식품에서 하루 30 g 이상의 fibre와 다양한 비전분 채소·과일을 제시한다.[2]

섬유질은 대변량과 장 통과시간, 발효산물인 short-chain fatty acid, 담즙산 대사와 장내미생물에 영향을 준다. 하지만 특정 한 종류의 섬유질 보충제가 전체 식품패턴과 같은 효과를 낸다고 단정할 수는 없다.

우측 수치 | 섬유질 목표

WCRF 실천목표는 food-derived fibre 30 g/day 이상, 다양한 비전분 채소·과일 400 g/day 이상이다.[2]

8. 채소·과일·콩류는 "한 가지 항암성분"보다 식품군 전체로 해석하는 것이 안전하다

비전분 채소와 과일의 개별 암종 효과는 통곡·섬유질만큼 강하게 확정된 경우가 적지만, WCRF는 전체 근거방향과 영양밀도, 체중조절 효과를 고려해 다양한 식물식품을 대부분의 식사에 포함하도록 권고한다.[2]

실천목표는 non-starchy vegetables와 fruit를 합쳐 하루 400 g 이상, 그리고 통곡·콩류를 정기적으로 포함하는 것이다.[2]

9. "식물성"이라는 이름만으로 건강한 패턴이 되는 것은 아니다

감자튀김, 정제곡물, 설탕음료와 과자도 동물성 식품이 거의 없을 수 있다. 따라서 plant-based diet의 질은 whole/minimally processed plant foods의 비중과 refined carbohydrate, sugary beverage, ultra-processed food의 비중을 함께 봐야 한다.

2025 미국 대규모 prospective cohort에서 healthy plant-based diet index는 liver cancer 위험 감소와 연관됐지만, unhealthy plant-based index는 screening-naive subgroup의 colorectal cancer에서 위험 증가와 연관됐다.[7]

10. 같은 "식물성" 안에서도 hPDI와 uPDI는 다른 방향을 보일 수 있다

해당 2025 cohort에서 highest vs lowest healthy plant-based diet index의 liver cancer HR은 0.67이었다. CRC screening-naive participants에서는 overall PDI HR 0.74, unhealthy PDI HR 1.39였다.[7]

Pancreatic cancer에서는 뚜렷한 association이 없었다. 한 cohort의 subgroup 결과를 모든 인구와 암종에 일반화하면 안 되지만, 식물성 여부보다 식사의 질을 평가해야 한다는 점은 분명하다.

우측 주의 | plant-based의 질

Healthy PDI와 unhealthy PDI가 서로 다른 위험방향을 보일 수 있다. 식물성 여부보다 가공도와 식품의 질을 본다.[7]

11. 적색육과 가공육은 특히 대장암 예방에서 구분해서 본다

WCRF는 processed meat가 colorectal cancer의 원인이라는 convincing evidence, red meat는 probable evidence로 평가한다. 적색육을 먹는다면 조리 후 기준 주 350-500 g 이하, 가공육은 가능한 적게 먹도록 권고한다.[8]

IARC가 검토한 자료에서는 매일 processed meat 50 g 증가가 colorectal cancer 위험 약 18% 증가와 연관됐다.[9] 이 수치는 상대위험이며 개인의 절대위험은 연령, 유전, 생활요인에 따라 다르다.

12. 가공육의 위험을 "고기 단백질" 하나로 설명해서는 안 된다

가공육에는 염지·훈연 과정, nitrite/nitrate, N-nitroso compounds, heme iron과 조리온도에 따른 heterocyclic amines·polycyclic aromatic hydrocarbons 등 여러 경로가 관여할 수 있다.[8,9]

따라서 단백질 섭취량만 같게 맞춘다고 가공육과 콩·두부 같은 식품의 장기적 노출이 동일해지는 것은 아니다.

13. 알코올은 "적당히 마시면 암 예방에 좋다"는 범주가 아니다

WCRF는 alcohol이 mouth/pharynx/larynx, esophageal squamous cell, breast, liver, colorectal cancer를 포함한 여러 암의 원인이라는 strong evidence를 제시하며, 일부 암에서는 위험이 증가하지 않는 명확한 threshold가 없다고 설명한다.[10]

그래서 cancer prevention 관점의 권고는 "가능하면 마시지 않는다"이다. 와인, 맥주, 증류주의 종류보다 ethanol 총량과 빈도가 핵심이다.[10]

우측 안전 | 알코올

> Cancer prevention 관점에서 WCRF는 “best not to drink”를 권고한다. 일부 암에서는 안전한 threshold가 명확하지 않다. [10]

14. 초가공식품 연구는 신호가 커지고 있지만 분류와 인과해석에 주의가 필요하다

2024 GI cancer meta-analysis는 5개 prospective cohort, 1,128,243명을 포함했고 highest UPF consumption에서 colorectal cancer HR 1.11, colon cancer HR 1.12, non-cardia gastric cancer HR 1.43을 보고했다.[13]

2025 umbrella review에서는 UPF 비중 10% 증가당 colorectal cancer RR 1.04가 moderate-certainty evidence로 평가됐다.[14] 하지만 모든 UPF가 영양적으로 동일하지 않으며 NOVA 분류와 residual confounding 문제를 고려해야 한다.

> **우측 주의 | UPF**
>
> UPF association은 커지고 있지만 분류오차와 confounding이 남아 있다. 모든 UPF를 같은 위해도로 보지 않는다.[13,14]

표 44-2. 제44장의 대표 정량 근거

근거	핵심 수치	해석
Malcomson 2023[3]	WCRF/AICR 1점당 breast 0.89, CRC 0.88, lung 0.92	lifestyle package
Yin 2025[4]	WCRF/AICR 1점당 all-cancer RR 0.93	convincing subset
Brunello 2026[5]	126 studies, >8M; 여러 암 modest decrease	moderate certainty
Plant PDI 2025[7]	liver hPDI 0.67; CRC subgroup uPDI 1.39	plant quality matters
GI UPF 2024[13]	CRC 1.11; colon 1.12; non-cardia stomach 1.43	association
IARC meat[9]	processed meat 50 g/day + -> CRC 약 18% 증가	relative risk

15. “초가공”이라는 라벨만 보고 모든 식품을 같은 위험으로 묶으면 오류가 생긴다

Fortified plant milk, wholemeal packaged bread처럼 가공단계는 높아도 섬유질·단백질·미량영양소를 제공하는 식품이 있다. 반대로 sugary drinks, processed meat, confectionery처럼 이미 다른 경로로 위험성이 설명되는 식품도 UPF에 포함된다.

따라서 실제 상담에서는 NOVA category 하나보다 energy density, fibre, sodium, free sugars, processing purpose와 식단 전체에서의 비중을 함께 보는 것이 낫다.[11,13,14]

16. 고열량 fast food와 서구형 패턴의 중요한 경로는 체중증가다

WCRF는 fast foods와 fat/starch/sugar가 많은 processed foods가 과잉 에너지 섭취와 체중증가를 촉진한다는 근거를 강조한다.[11]

이 효과는 특정 첨가물 하나의 독성으로만 설명되지 않는다. 큰 portion, 높은 energy density, 빠른 섭취속도, 낮은 포만감과 반복노출이 장기적 energy balance를 바꾼다.

17. 당류음료의 암 위험은 주로 체중증가 경로와 연결해 해석한다

WCRF는 sugar-sweetened drinks가 weight gain과 overweight/obesity를 유발하는 convincing evidence가 있다고 평가하며 물과 무가당 음료를 권한다.[12]

현재 사람자료에서 모든 당류음료가 특정 암을 직접 유발한다고 동일한 강도로 말하기보다는, 액상열량이 포만을 충분히 보상하지 못해 에너지 과잉과 비만을 촉진하는 경로를 중심으로 이해하는 것이 정확하다.

18. 체지방은 식이와 암 사이의 중요한 매개경로이자 독립적 위험요인이다

WCRF는 greater body fatness가 적어도 13개 암의 원인으로 확립됐다고 설명한다.[16] 비만은 insulin/IGF signaling, sex hormones, chronic inflammation, adipokines와 조직미세환경을 바꾼다.

따라서 식이패턴을 평가할 때 체중과 waist trajectory를 빼면 중요한 경로를 놓친다. 다만 체중만 정상이라고 식사의 질이 자동으로 좋은 것도 아니다.

19. 식사패턴은 인슐린·염증·호르몬을 동시에 바꿀 수 있다

식품구성, fibre, energy balance, body fatness와 physical activity는 fasting insulin, insulin sensitivity, CRP와 sex hormone milieu에 영향을 준다. 이런 경로는 colorectal, endometrial, postmenopausal breast cancer 등에서 생물학적으로 중요하다.

하지만 biomarker가 좋아졌다고 cancer incidence가 자동으로 감소하는 것은 아니다. 중간지표 개선과 실제 암 발생 감소를 서로 다른 endpoint로 평가해야 한다.

20. 장내미생물은 식이패턴의 효과를 설명하는 유력한 경로지만 아직 임상예측도구는 아니다

식이섬유와 resistant carbohydrate는 microbial fermentation과 SCFA production을 바꾸며, bile acid와 microbial metabolite도 대장 점막환경에 영향을 준다. 2025 plant-based cohort는 diet index와 특정 microbial taxa, blood metabolites의 연관성을 보고했다.[7]

그러나 현재 microbiome profile만으로 개인에게 특정 "항암 식단"을 처방하거나 암 위험을 정확히 예측할 단계는 아니다.

21. 식이패턴 연구에서 가장 큰 문제는 confounding과 측정오차다

건강한 식사를 하는 사람은 금연, 운동, 검진, 예방접종, 의료접근성 같은 행동도 함께 좋은 경우가 많다. 통계보정으로 이 차이를 줄여도 residual confounding은 남을 수 있다.

Food-frequency questionnaire나 24-hour recall 역시 장기간의 식사를 완벽하게 측정하지 못한다. 따라서 작은 RR 차이를 과도하게 인과적으로 해석하지 않는다.

그림 44-2. 식이 근거를 읽는 순서

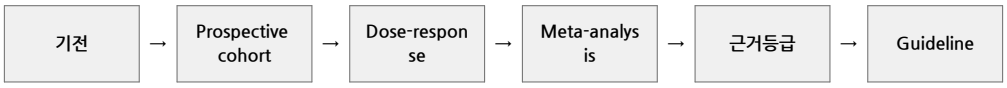


그림 44-2. 생물학적 개연성만으로 예방효과를 확정하지 않고 사람자료의 반복성과 편향을 함께 평가한다. 본서 재구성.[3-5]

22. Reverse causation은 특히 진단 전후 체중과 식사 연구에서 중요하다

진단 전 이미 존재하던 암이 appetite loss, weight loss, 음식기피를 만들 수 있다. 그러면 특정 식품을 적게 먹은 것이 암의 원인처럼 보일 수 있다.

Prospective cohort에서 초기 몇 년의 cancer case를 제외하거나 반복적인 diet assessment를 하는 이유가 여기에 있다.

23. 보충제는 음식의 예방효과를 압축한 "항암 알약"이 아니다

WCRF는 cancer prevention 목적으로 high-dose supplements를 권하지 않는다. Randomized trials에서 고용량 beta-carotene은 current/former smokers의 lung cancer 위험을 높일 수 있었다.[17]

반대로 결핍 교정, 임신, vegan B12 등 의학적 이유의 보충은 별도 문제다. "암 예방을 위해 고용량으로 복용"하는 것과 "영양결핍을 예방·치료"하는 것을 구분해야 한다.

> **우측 안전 | 보충제**
>
> 고용량 supplement가 whole-food pattern의 효과를 대신하지 않는다. 특히 smoker/former smoker의 high-dose beta-carotene은 해로울 수 있다.[17]

24. Mediterranean, prudent, healthy plant-based pattern의 공통분모를 본다

서로 다른 이름의 건강식 패턴도 공통적으로 whole/minimally processed plant foods가 많고, fibre가 높으며, processed meat·refined foods·sugary drinks가 적고, 에너지균형을 유지하기 쉽다는 특성이 있다.[4–7,15]

따라서 한 문화권의 메뉴를 그대로 복제하기보다 이러한 구조적 특성을 한국 식재료와 조리법에 적용할 수 있다.

25. 한국식 식단도 “식물식품이 많다”는 이유만으로 자동으로 보호적이지 않다

채소 반찬이 많더라도 흰쌀 중심, 짠 국물, 가공육, 단 음료, 잦은 음주와 야식이 함께 존재할 수 있다. 반대로 현미·보리·콩·두부·채소·해조·견과·과일을 중심으로 하고 가공식품과 술을 줄이면 건강패턴의 핵심을 구현할 수 있다.

따라서 음식 이름보다 빈도, portion, 가공도와 식사 전체에서 차지하는 비율을 기록하는 것이 중요하다.

26. 암 예방 식이의 우선순위는 “완벽한 식단”보다 반복 가능한 패턴이다

일주일 식단을 평가할 때 첫째 fibre-rich whole plant foods, 둘째 processed meat/alcohol/sugary drinks, 셋째 energy balance와 body weight, 넷째 식사준비 가능성과 지속성을 본다.

한 끼의 일탈보다 수개월·수년 동안 반복되는 평균 패턴이 cancer incidence 연구의 노출에 더 가깝다.

27. 예방 단계와 암 진단 후 치료 단계의 영양목표는 같지 않을 수 있다

건강한 일반인에게 체중증가 예방과 fibre-rich diet가 중요하더라도, active cancer treatment 중 severe mucositis, bowel obstruction, cachexia, renal dysfunction이 있으면 같은 식사형태를 그대로 적용하기 어렵다.

예방 권고를 치료 중 영양처방으로 복사하면 안 된다. 진단 후에는 disease, treatment toxicity, weight/muscle과 intake를 우선해 개별화한다.

28. 식물성 케톤식은 암 예방의 표준 근거로 확립된 패턴이 아니다

현재 cancer incidence를 낮추는 가장 일관된 사람근거는 wholegrains, fibre, vegetables, fruit, legumes, healthy weight, physical activity, low alcohol과 low processed meat를 포함한 패턴이다.[1–6]

Ketogenic diet가 일반 인구의 cancer incidence를 낮춘다는 장기 무작위근거는 없다. 특히 통곡·콩·과일을 과도하게 제한해 fibre가 낮아진다면 기존 prevention evidence와 충돌할 수 있다.

> **우측 핵심 | 케톤식의 근거 위치**
>
> Ketogenic diet가 일반인의 cancer incidence를 낮춘다는 확립된 장기 임상근거는 없다. prevention evidence와 fibre adequacy를 먼저 본다.

29. 식물성 케톤식을 설계한다면 “케톤 수치”보다 식사의 질을 먼저 지킨다

비전분 채소, 두부·템페·콩가공품, 견과·씨앗, 올리브·아보카도 같은 plant fat을 활용하면 animal fat과 processed meat 중심 ketogenic diet와는 다른 구성이 가능하다.

그러나 매우 낮은 carbohydrate 목표 때문에 wholegrains, legumes, fruit와 총 fibre가 지나치게 낮아지지 않는지 확인해야 한다. 암 예방 목적의 BHB target은 확립돼 있지 않다.

표 44-3. 식물성 케톤식을 암 예방 관점에서 점검하는 항목

점검항목	예방근거와의 정합성	실무 질문
비전분 채소	높게 유지 가능	매 끼니 충분한가?
콩·두부·템페	단백질·섬유질 공급	탄수 제한으로 과도하게 배제?
통곡·과일	기존 예방근거 vs strict keto 충돌 가능	필요 이상 완전 배제?
견과·씨앗·올리브	whole plant fat	saturated fat 중심인가?
Processed meat	제한 근거 강함	keto convenience food로 증가?
Fibre	CRC 예방근거 강함	30 g/day에 접근?
BHB 목표	prevention target 미확립	수치가 식사의 질을 대신?

그림 44-3. 예방 식단의 우선순위

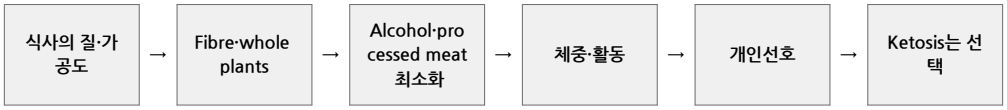


그림 44-3. cancer prevention에서 ketosis 자체보다 전체 식사의 질과 장기 지속성이 우선한다. 본서 재구성.[1-5,15]

30. 실제 예방 식단은 “더하기”와 “빼기”를 동시에 설계한다

더하기: 통곡·콩류·채소·과일·견과·씨앗과 충분한 물. 빼기 또는 줄이기: processed meat, alcohol, sugary drinks, energy-dense processed foods. 체중이 증가한다면 총 energy와 portion을 함께 조정한다.[1,2,8,10-12]

이 접근은 특정 superfood를 추가한 뒤 나머지 식습관을 그대로 두는 방식보다 근거가 강하다.

31. 결론 - 암 예방에서 중요한 것은 음식 하나가 아니라 장기간 반복되는 식사와 생활의 구조다

WCRF/AICR adherence, prudent/Mediterranean patterns와 whole plant-rich patterns은 여러 cohort와 meta-analysis에서 낮은 암 위험과 연관됐다. 특히 colorectal cancer에서는 wholegrain/fibre, processed meat, alcohol과 body fatness의 근거가 비교적 강하다.[1-6,8-10,16]

반면 모든 식이패턴 연구가 인과성을 확정하는 것은 아니며, 식물성 또는 ketogenic이라는 이름만으로 건강성을 보장할 수 없다. 다음 제45장에서는 이 식사패턴과 밀접하게 연결되는 비만·인슐린저항성과 암을 다룬다.

장 요약

- 암 예방 영양에서는 한 영양소보다 장기적으로 반복되는 dietary pattern을 중요한 단위로 본다.
- WCRF/AICR는 건강한 체중, 신체활동, wholegrain·vegetable·fruit·bean 중심 식사, processed meat·sugary drink·alcohol 제한을 패키지로 권고한다.
- 2023 meta-analysis에서 WCRF/AICR adherence score 1점 증가는 breast RR 0.89, colorectal RR 0.88, lung RR 0.92와 연관됐다.
- 2025 umbrella review의 convincing evidence에서 WCRF/AICR dietary score 1점 증가는 all-cancer RR 0.93과 연관됐다.
- 2026 Mediterranean diet meta-analysis는 126개 연구, 800만 명 이상에서 여러 암종의 작지만 일관된 위험 감소를 보고했다.
- Wholegrains와 dietary fibre는 colorectal cancer 위험 감소의 strong evidence이며 WCRF는 food-derived fibre 30 g/day 이상을 목표로 제시한다.
- Processed meat는 colorectal cancer의 원인이라는 convincing evidence가 있으며 매일 50 g 증가가 약 18% 상대위험 증가와 연관된 IARC 분석이 있다.
- Alcohol은 여러 암의 원인으로 확립돼 있고 cancer prevention 관점에서는 마시지 않는 것이 가장 낮은 위험이다.
- Ultra-processed food는 colorectal cancer 등에서 위험 증가 association이 있지만 모든 UPF가 동일하지 않고 causal interpretation에 주의한다.
- 식물성 식사도 refined grains, sugary drinks, fried foods가 많으면 unhealthy plant-based pattern이 될 수 있다.
- 고용량 supplement는 cancer prevention의 대체물이 아니며 일부 beta-carotene supplement는 흡연자에서 lung cancer risk를 높일 수 있다.
- 식물성 케톤식이 일반인의 cancer incidence를 낮춘다는 확립된 장기 임상근거는 없으며 fibre와 whole-food quality를 우선해야 한다.

암 예방을 위해 스스로 확인할 질문

1. 내 식사의 대부분은 whole/minimally processed foods인가, ultra-processed foods인가?
2. 하루 fibre 섭취가 30 g에 가까운가? 통곡·콩·채소·과일이 실제로 충분한가?
3. Processed meat를 얼마나 자주 먹는가? 정기적으로 다른 단백질원으로 바꿀 수 있는가?
4. Alcohol은 주당 몇 회·몇 잔인가? “건강을 위해” 마신다는 생각을 하고 있지는 않은가?
5. Sugar-sweetened drinks와 액상열량이 체중 증가에 기여하고 있지는 않은가?
6. 체중과 허리둘레가 수년간 증가하고 있지는 않은가?
7. 식물성 식사를 하더라도 refined grain, sweets, fried foods가 중심이 되지는 않는가?
8. Ketogenic pattern을 한다면 fibre, B12, iron, calcium, iodine, protein adequacy가 유지되는가?
9. 암 예방 목적으로 고용량 supplement를 복용하고 있지는 않은가?
10. 나의 가족력·유전위험·검진은 식이와 별도로 적절히 관리되고 있는가?

참고문헌

1. World Cancer Research Fund. Cancer Prevention Recommendations. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-prevention/our-cancer-prevention-recommendations/
2. World Cancer Research Fund. Eat a diet rich in wholegrains, vegetables, fruit and beans. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/research-policy/evidence-for-our-recommendations/wholegrains-veg-fruit-beans/
3. Malcomson FC, Wiggins C, Parra-Soto S, et al. (2023). Adherence to the 2018 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Cancer Prevention Recommendations and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Cancer, 129, 2655-2670. https://doi.org/10.1002/cncr.34842
4. Yin JL, Li YZ, Wang R, et al. (2025). Dietary patterns and risk of multiple cancers: umbrella review of meta-analyses of prospective cohort studies. American Journal of Clinical Nutrition, 121, 213-223. https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2024.11.020
5. Brunello A, Nucci D, Veronese N, et al.; Mediterranean Diet Guideline Group. (2026). Efficacy of Mediterranean diet for the primary prevention of oncological diseases: a systematic review and meta-analysis featured in the Italian National Guidelines La Dieta Mediterranea. Nutrition, 148, 113131. https://doi.org/10.1016/j.nut.2026.113131
6. Ungvari Z, Fekete M, Fekete JT, et al. (2025). Adherence to the Mediterranean diet and its protective effects against colorectal cancer: a meta-analysis of 26 studies with 2,217,404 participants. GeroScience, 47, 1105-1121. https://doi.org/10.1007/s11357-024-01296-9
7. Plant-based diets, gut microbiota, blood metabolome, and risk of colorectal, liver, and pancreatic cancers: results from a large prospective cohort study of predominantly low-income Americans. (2025). American Journal of Clinical Nutrition. PMID: 41391639.
8. World Cancer Research Fund. Limit consumption of red and processed meat. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/research-policy/evidence-for-our-recommendations/limit-red-processed-meat/
9. International Agency for Research on Cancer. (2015). Q&A on the carcinogenicity of the consumption of red meat and processed meat. IARC Monographs Volume 114.
10. World Cancer Research Fund. Limit alcohol consumption. Page reviewed June 2026. https://www.wcrf.org/research-policy/evidence-for-our-recommendations/limit-alcohol-consumption/
11. World Cancer Research Fund. Limit fast foods. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/research-policy/evidence-for-our-recommendations/limit-fast-foods/
12. World Cancer Research Fund. Limit sugar-sweetened drinks. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/research-policy/evidence-for-our-recommendations/limit-sugar-sweetened-drinks/
13. Ultra-Processed Food Consumption and Gastrointestinal Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. (2024). American Journal of Gastroenterology. PMID: 38832708.
14. Barbaresko J, et al. (2025). Ultra-processed food consumption and human health: an umbrella review of systematic reviews with meta-analyses. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 65, 1999-2007. https://doi.org/10.1080/10408398.2024.2317877
15. Rock CL, Thomson C, Gansler T, et al. (2020). American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 70, 245-271. https://doi.org/10.3322/caac.21591
16. World Cancer Research Fund. Be a healthy weight. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/research-policy/evidence-for-our-recommendations/be-a-healthy-weight/
17. World Cancer Research Fund. Do not use supplements for cancer prevention. Page reviewed June 2026. https://www.wcrf.org/research-policy/evidence-for-our-recommendations/supplements/
18. World Cancer Research Fund. Our Cancer Prevention Recommendations as a package of behaviours. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/research-policy/global-cancer-update-programme/dietary-and-lifestyle-patterns/

제45장 비만·인슐린저항성과 암

- 체중 숫자보다 체지방 분포, 대사건강, 고인슐린혈증과 만성염증을 함께 읽는 법

〈b〉원고 버전:〈/b〉 v01〈br/〉〈b〉장코드:〈/b〉 CH045〈br/〉〈b〉편집 기준:〈/b〉 B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심·주의 박스 약 30%〈br/〉〈b〉근거 범위:〈/b〉 adiposity/BMI/waist, metabolic obesity phenotypes, insulin resistance/hyperinsulinemia, sex hormones, inflammation/adipokines, bariatric surgery, GLP-1RA, plant-based/ketogenic metabolic interventions, 2026 최신 meta-analysis.〈br/〉〈b〉근거평가 원칙:〈/b〉 association, mechanism, intervention과 cancer outcome을 서로 다른 근거층위로 구분한다.

비만은 단순히 체중계 숫자가 높은 상태가 아니다. 지방조직의 양과 분포, 특히 복부·내장지방, 인슐린저항성, 고인슐린혈증, 만성염증과 성호르몬 대사가 함께 바뀌는 전신 대사환경이다.[1-5] 이 환경은 암의 발생 가능성과 일부 암의 진행·치료반응에 영향을 줄 수 있다.

현재 WCRF와 IARC/NCI는 excess body fatness가 최소 13개 암종의 위험과 관련된다는 근거를 인정한다.[1-3] 2026년 Nature Metabolism의 업데이트된 prospective meta-analysis는 BMI가 25개 암 중 19개에서 높은 위험과 연관된다고 보고해 범위가 더 넓어질 가능성을 제시했다.[4] 그러나 새로운 association이 즉시 공식적인 causal cancer list로 확정되는 것은 아니다.

따라서 이 장은 "살이 찌면 암이 생긴다"는 단순 문장이 아니라 체지방 – 대사건강 – 인슐린 – 염증 – 호르몬 – 암종별 차이를 분리해 본다. 체중감량수술과 GLP-1 receptor agonist의 최신 관찰자료도 검토하되, cancer prevention 효과가 무작위시험으로 확정됐다고 과장하지 않는다.

우측 핵심 | 체중보다 대사환경을 본다

BMI·waist·visceral fat, insulin resistance, inflammation과 sex-hormone environment가 서로 겹쳐 암 위험을 형성한다.[1-5]

그림 45-1. 비만과 인슐린저항성이 암 위험에 연결되는 주요 경로

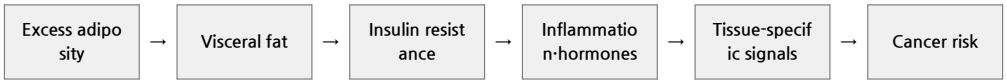


그림 45-1. obesity는 단일 스위치가 아니라 insulin, inflammation, sex hormones와 organ-specific disease를 함께 바꾸는 systemic exposure다. 본서 재구성.[1-5,10]

1. BMI는 유용한 인구지표지만 개인의 지방분포를 완전히 보여주지 않는다

BMI는 kg/m² 로 계산되며 대규모 역학연구에서 가장 널리 쓰인다. 그러나 근육량이 많은 사람, 고령자, 같은 BMI라도 visceral fat가 다른 사람을 구분하지 못한다.[1,2]

그래서 waist circumference, waist-to-height ratio, imaging-based visceral adipose tissue와 body composition을 함께 보면 대사위험을 더 잘 설명할 수 있다. 2026 meta-analysis에서는 BMI와 waist circumference의 암 위험 패턴이 전체적으로 비슷했지만 암종별 차이도 있었다.[4]

2. 전통적 합의는 excess body fatness와 최소 13개 암종의 인과연결을 인정한다

IARC 2016 working group은 endometrium, esophageal adenocarcinoma, gastric cardia, liver, kidney, multiple myeloma, meningioma, pancreas, colorectum, gallbladder, postmenopausal breast, ovary, thyroid cancer에 충분한 근거가 있다고 평가했다.[2,3]

WCRF는 현재도 여러 암종에서 greater body fatness의 convincing/probable evidence를 바탕으로 성인기 체중증가를 피하고 건강한 범위의 체중을 유지하도록 권고한다.[1]

우측 핵심 | 합의된 비만 관련 암

> 전통적 IARC/NCI 합의는 최소 13개 암종이다. 2026 최신 meta-analysis는 더 넓은 association을 제시하지만 즉시 causal list로 확정하지 않는다.[2-4]

3. 위험증가의 크기는 암종마다 크게 다르다

NCI는 severe obesity에서 estrogen-related type 1 endometrial cancer 위험이 건강체중보다 약 7배, esophageal cancer 위험이 약 5배에 이를 수 있다고 설명한다.[2] 다른 obesity-associated cancers의 상대위험 증가는 대체로 약 10%에서 2배 범위로 다양하다.

따라서 "비만이 암 위험을 몇 배 높인다"는 하나의 숫자를 모든 암에 적용하면 안 된다.

4. 2026년 최신 종합분석은 비만-암 연관의 범위가 기존 합의보다 넓을 수 있음을 보여준다

Watts 등의 2026 systematic review/meta-analysis는 226개 prospective article, 약 150만 incident cancer를 종합해 BMI가 25개 암 중 19개와 positive association을 보였다고 보고했다.[4] leukemia, non-Hodgkin lymphoma, bladder cancer와 glioma 같은 새로운 신호도 포함됐다.

그러나 consensus report에 새 암종을 추가하려면 residual confounding, smoking, reverse causation, regional variation과 Mendelian-randomization 결과를 종합해야 한다. 최신 association과 확립된 causal classification을 구분하는 이유다.

표 45-1. excess adiposity와 대표 암종의 위험 해석

암종/영역	대표 근거	해석
Endometrium	severe obesity 약 7배	가장 강한 association 중 하나
Esophageal adenoca.	severe obesity 약 5배	abdominal/reflux pathways 포함
Colorectum	convincing; sex difference	men stronger tendency
Postmeno. breast	convincing	estrogen/aromatase 중요
Liver/kidney/pancreas	strong/probable	metabolic + organ-specific
2026 expanded signals	BMI positive with 19 cancers	new association ≠ causal list

5. 같은 BMI라도 복부지방과 대사이상은 추가 정보를 준다

내장지방은 피하지방보다 portal circulation을 통해 간으로 free fatty acid와 inflammatory signals를 전달하기 쉽고, insulin resistance와 MASLD에 더 밀접하게 연결된다.[5,10]

허리둘레가 큰 사람이 반드시 암에 걸린다는 뜻은 아니지만, BMI만으로 놓칠 수 있는 metabolic risk를 보여주는 실용적 지표다.

6. "대사적으로 건강한 비만"도 위험이 0인 상태로 보기는 어렵다

2024 meta-analysis에서 metabolically healthy overweight/obesity도 일부 암 위험 증가와 연관됐고, metabolically unhealthy overweight/obesity는 metabolically healthy normal weight에 비해 overall cancer SRR 1.21, obesity-related cancers SRR 1.42였다.[5]

특히 endometrium SRR 2.31, kidney 1.71, liver 1.81, pancreas 1.35로 위험이 높았다.[5] 대사건강은 중요하지만 excess adiposity를 완전히 상쇄하지는 못한다.

> **우측 핵심 | "대사적으로 건강한 비만"도 0-risk가 아니다**
>
> Adiposity와 metabolic dysfunction은 각각 정보를 주며 둘이 겹칠 때 여러 암 위험이 더 높다.[5]

7. 반대로 정상 BMI라도 대사적으로 불건강하면 안전지대가 아니다

Mahamat-Saleh 분석에서는 metabolically unhealthy normal-weight phenotype도 여러 암에서 위험이 증가하는 방향을 보였다.[5] 즉 암 위험은 BMI 한 축보다 adiposity와 metabolic dysfunction의 교집합으로 보는 것이 더 정확하다.

이 때문에 fasting glucose만 정상이라고 insulin resistance가 없다고 단정할 수 없고, waist, triglyceride/HDL, blood pressure, glycemia와 임상맥락을 함께 본다.

8. 인슐린저항성은 같은 혈당을 유지하기 위해 더 많은 인슐린이 필요한 상태다

초기 insulin resistance에서는 췌장이 insulin secretion을 늘려 glucose를 정상 범위에 유지할 수 있다. 그래서 fasting glucose가 정상이어도 fasting insulin이나 postprandial insulin이 높을 수 있다.[10]

HOMA-IR 같은 지표는 연구에 유용하지만 검사법과 cut-off가 표준화되어 있지 않아 개인의 암 위험을 진단하는 독립 검사로 사용하지 않는다.

9. 고인슐린혈증은 암세포의 insulin receptor와 IGF signaling에 연결될 수 있다

여러 암세포에서 insulin receptor isoform A(IR-A)와 IGF1R hybrid receptor가 발현되고, IR-A는 insulin뿐 아니라 IGF-II 신호를 받아 PI3K-AKT-mTOR와 RAS-MAPK 같은 성장경로를 활성화할 수 있다.[6,7]

이 기전은 "인슐린이 암의 유일한 원인"이라는 뜻이 아니다. 유전자 변이, tissue context, sex hormones, inflammation과 다른 성장인자가 동시에 작동한다.

10. 사람 역학에서도 insulin/C-peptide와 일부 암 위험의 연관이 반복됐다

Pisani meta-analysis는 higher circulating insulin/C-peptide와 colorectal·pancreatic cancer 위험 증가를 지지했고 breast/endometrial data는 연구설계와 heterogeneity가 더 컸다.[8]

혈액 insulin은 비만, 식사, 운동, diabetes와 밀접하게 연결되므로 단일 측정의 observational association만으로 인과성을 확정할 수는 없다.

11. 유전적 도구를 이용한 분석은 일부 암에서 fasting insulin의 독립적 역할을 지지한다

2022 Mendelian-randomization 연구에서 genetically higher fasting insulin은 colorectal cancer OR 1.87, endometrial cancer OR 1.89와 연관됐다.[9]

하지만 overall cancer와 모든 site-specific cancers에서 동일한 결과가 나온 것은 아니다. "insulin lowering = 모든 암 예방"이라는 결론으로 확대해서는 안 된다.

> **우측 주의 | insulin은 모든 암의 단일 원인이 아니다**
>
> Genetic evidence는 colorectal/endometrial 등 일부 암에서 fasting insulin 역할을 지지하지만 overall cancer 전체에 동일하지 않다.[9]

12. 식사의 insulinemic potential도 관찰연구에서 암 위험과 연결되지만 인슐린 자체의 실험은 아니다

2023 EDIH meta-analysis에서 hyperinsulinemic dietary index가 높은 식사패턴은 cancer incidence HR 1.13, digestive cancer 1.27, breast cancer 1.15, cancer mortality 1.19와 연관됐다.[11]

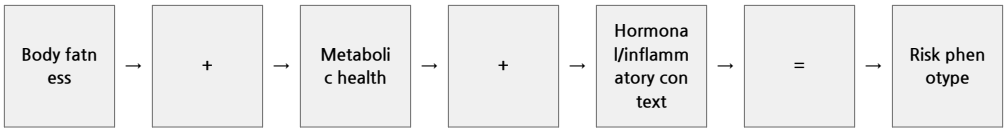
EDIH는 여러 식품으로부터 예상되는 insulin response를 통계적으로 구성한 dietary score다. 실제 fasting insulin이나 clamp-measured insulin resistance와 동일한 생체지표는 아니다.

표 45-2. adiposity와 metabolic health를 두 축으로 읽기

표현형	체지방	대사상태	해석
MHNW	normal	healthy	common reference
MHOW/OB	high	relatively healthy	risk not zero
MUNW	normal	unhealthy	BMI can miss risk

표현형	체지방	대사상태	해석
MUOW/OB	high	unhealthy	highest risk for several cancers

그림 45-2. BMI와 대사건강은 서로 다른 축이다



13. 지방조직은 에너지 저장고이면서 내분비·면역기관이다

adipose tissue는 leptin, adiponectin, IL-6, TNF-alpha와 여러 adipokine/cytokine을 분비한다. adipocyte hypertrophy와 immune-cell infiltration이 증가하면 low-grade chronic inflammation과 insulin resistance가 서로 강화될 수 있다.[3,10]

이 환경은 DNA damage, proliferation, angiogenesis와 immune regulation에 영향을 주는 여러 경로 중 하나다.

14. 폐경 후 유방암과 자궁내막암에서는 estrogen 경로가 특히 중요하다

폐경 후 난소 estrogen 생산이 감소하면 adipose tissue의 aromatase가 androgen을 estrogen으로 전환하는 비중이 커진다. excess adiposity와 hyperinsulinemia는 sex hormone-binding globulin 감소와 함께 bioavailable estrogen을 높일 수 있다.[1-3]

그래서 obesity association은 premenopausal과 postmenopausal breast cancer에서 동일하지 않다. 암종·성별·호르몬상태를 구분해야 한다.

15. 간에서는 insulin resistance, MASLD와 chronic inflammation이 하나의 축을 만든다

visceral adiposity와 insulin resistance는 hepatic steatosis, steatohepatitis, fibrosis로 이어질 수 있고 이는 hepatocellular carcinoma의 중요한 배경이 된다.[1,5,10]

다만 liver cancer risk에는 hepatitis virus, alcohol, aflatoxin 등 강력한 다른 원인도 있어 obesity 하나로 환원할 수 없다.

16. 대장암에서는 성별 차이와 체지방 분포가 중요하다

2026 adiposity meta-analysis는 colorectal cancer의 BMI association이 여성보다 남성에서 더 강한 경향을 확인했다.[4] 복부지방, insulin/IGF axis, inflammation, bile acid와 microbiome이 여러 경로로 연결될 수 있다.

이런 차이는 "남성만 위험하다"는 뜻이 아니라 동일 BMI가 서로 다른 body composition과 hormonal environment를 반영할 수 있음을 보여준다.

17. 흡연 관련 암에서 BMI의 역상관은 특히 조심해서 해석해야 한다

일부 연구에서 BMI가 높은 사람의 lung cancer risk가 낮아 보이지만 smoking은 체중을 낮추면서 lung cancer risk를 강하게 높이는 confounder가 될 수 있다.[4]

그래서 2026 분석은 never-smoker restriction과 waist circumference 비교를 통해 이런 bias를 확인했다. inverse association을 곧 obesity의 보호효과로 읽지 않는다.

18. 성인기 체중증가는 누적된 대사노출의 지표다

WCRF는 건강한 BMI 범위를 유지하는 것뿐 아니라 adulthood weight gain을 피하는 것을 강조한다.[1] 같은 현재 BMI라도 20대부터 지속된 obesity와 최근 단기간 체중증가는 exposure duration이 다를 수 있다.

암은 수년·수십 년의 latency를 가지므로 prevention 연구에서는 한 시점의 체중보다 life-course trajectory가 중요하다.

19. 체중감량이 insulin·염증·sex-hormone 기전을 개선한다는 생물학적 근거는 강하다

IARC는 intentional weight loss가 insulin sensitivity, inflammatory markers와 hormone environment를 개선한다는 mechanistic evidence를 확인했다.[3]

그러나 2016 평가 당시 사람에서 long-term randomized cancer-incidence trial은 매우 부족했다. 기전개선과 실제 cancer prevention endpoint를 구분해야 한다.

20. 대사·비만수술은 큰 체중감량과 함께 암 발생 감소와 연관되지만 대부분 비무작위 근거다

2023 meta-analysis는 bariatric surgery가 overall cancer incidence RR 0.62, obesity-associated cancers RR 0.59, cancer mortality RR 0.51과 연관됐다고 보고했다.[13] breast, endometrial, colorectal, liver 등 여러 암에서 감소 신호가 있었다.

그러나 overall cancer 분석의 heterogeneity가 매우 컸고(I^2 99%), 수술군과 비수술군의 health behavior, access, surveillance 차이가 남을 수 있다. 2025 업데이트도 전반적 감소 방향을 지지하지만 인과효과 크기는 신중히 해석한다.[14]

> **우측 근거 | bariatric surgery**
>
> 큰 위험감소 association이 관찰되지만 대부분 observational data이고 heterogeneity가 크다. 수술 자체를 cancer-prevention RCT로 해석하지 않는다.[13,14]

21. 수술 후 암 위험 감소를 체중 숫자 하나로 설명할 수는 없다

metabolic/bariatric surgery는 체중뿐 아니라 insulin, incretin, bile acid, inflammation, liver fat, sex hormones와 식사량을 동시에 변화시킨다.[13,14]

따라서 "몇 kg 감량하면 암 위험이 몇 % 감소한다"는 단순 dose-response로 환산할 수 없다.

22. GLP-1 receptor agonist의 최신 자료는 유망하지만 cancer-prevention drug로 확정할 단계는 아니다

2025 JAMA Oncology target-trial emulation에서 obesity/overweight adults의 14-cancer composite incidence는 GLP-1RA users 13.6 vs nonusers 16.4 per 1000 person-years, HR 0.83이었다.[15] endometrial, ovarian, meningioma에서 감소 association이 관찰됐다.

하지만 retrospective EHR study이며 drug selection, adherence, weight loss magnitude와 healthcare use에 residual confounding이 남을 수 있다.

23. 2026년 비당뇨성 비만 코호트에서도 GLP-1RA 사용과 낮은 단기 암 발생이 관찰됐다

Annals of Oncology 2026 target-trial emulation은 matched 161,798명, median follow-up 2년에서 obesity-associated cancer composite HR 0.59를 보고했다.[16]

2년은 많은 고형암의 carcinogenesis latency보다 짧다. 저자들도 prospective long-term trials가 causality 확인에 필요하다고 명시했다. 이 결과를 "GLP-1 약이 암을 예방한다"는 확정문장으로 바꾸면 안 된다.

> **우측 최신 | 2026 GLP-1RA**
>
> 비당뇨성 비만에서 2-year OAC HR 0.59 association. 짧은 추적과 residual confounding 때문에 "암 예방 효과 확정"이 아니다.[16]

24. metformin은 insulin을 낮출 수 있어도 암 예방·치료효과가 자동으로 따라오지 않는다

비당뇨성 breast cancer 환자 3,649명을 포함한 MA.32 randomized trial에서 metformin은 invasive disease-free survival을 개선하지 못했다(HR 1.01).[12]

이 결과는 insulin pathway가 중요하지 않다는 뜻이 아니라 metabolic biomarker 개선과 clinically meaningful cancer endpoint가 같은 것이 아니라는 강한 예다.

표 45-3. 체중감량·대사중재와 암 근거를 구분하기

중재	확인된 것	아직 확정되지 않은 것
Lifestyle	weight/waist/fitness 개선	long-term cancer RCT effect
Bariatric surgery	큰 weight loss; lower cancer association	precise causal effect size
GLP-1RA	effective obesity treatment; lower incidence association	long-term prevention efficacy
Metformin	metabolic effect	MA.32 cancer benefit 없음
Plant-based	metabolic markers 개선 가능	direct prevention RCT
Ketogenic	glucose/insulin/BHB 변화	ketosis-specific prevention

25. 생활습관의 목표는 "가장 빠른 체중감량"보다 지속 가능한 adiposity와 metabolic health 개선이다

규칙적 신체활동, energy-dense ultra-processed foods와 sugary drinks 제한, fibre-rich minimally processed foods 중심 식사는 weight control과 insulin sensitivity를 동시에 지원한다.[1]

체중이 크게 줄지 않아도 waist, fitness, blood pressure, glucose와 lipids가 좋아질 수 있고, 반대로 단기 급감량이 muscle loss를 동반하면 metabolic health가 좋아졌다고 단정할 수 없다.

26. 근육은 glucose disposal과 대사건강을 지키는 핵심 장기다

skeletal muscle은 postprandial glucose uptake의 중요한 장소다. resistance exercise와 충분한 protein은 체중감량 과정에서 lean mass를 보존하고 insulin sensitivity를 지지한다.

암 예방의 체중관리는 fat mass를 줄이면서 muscle을 지키는 방향이 합리적이며, 체중계 숫자만 낮추는 접근과 다르다.

27. 식물성 식사는 insulin resistance와 체중을 개선할 수 있지만 암 예방효과는 식사의 질과 전체 패턴으로 평가한다

whole grains, legumes, vegetables, fruit, nuts/seeds가 많은 minimally processed plant-rich diet는 fibre와 낮은 energy density를 통해 체중·insulin 관리에 유리할 수 있다.[1]

그러나 refined starch, sweets, sugary drinks 중심의 "식물성" 식단은 같은 효과를 기대할 수 없다. 제44장의 healthy vs unhealthy plant-based distinction이 여기서도 중요하다.

28. 식물성 케톤식은 glucose·insulin을 낮출 수 있는 한 방법이지만 ketosis가 암 예방 목표로 확립된 것은 아니다

metastatic breast cancer의 small intervention studies에서는 ketogenic diet나 whole-food plant-based diet가 weight, fasting insulin, HOMA-IR 같은 metabolic markers를 변화시킬 수 있었다.[18,19]

하지만 이 연구들은 cancer incidence prevention trial이 아니다. BHB 수치를 높이는 것 자체가 obesity-associated cancer를 예방한다는 사람 근거는 없다.

그림 45-3. 예방 전략의 우선순위

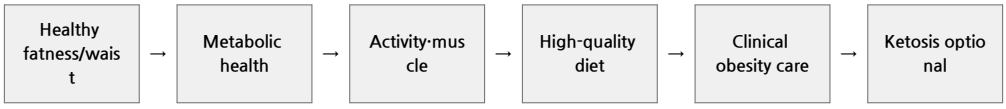


그림 45-3. cancer prevention에서 특정 ketone 수치보다 healthy adiposity, metabolic health, muscle과 지속 가능한 식사패턴을 우선한다. 본서 재구성.[1,3-5,17-19]

29. 예방 목적 체중감량과 암환자의 cachexia는 정반대 상황일 수 있다

암이 없는 사람의 excess adiposity를 줄이는 전략과 active cancer 환자의 involuntary weight loss는 구분해야 한다. 치료 중 appetite loss, sarcopenia, cachexia가 있으면 추가 energy restriction이나 fasting이 treatment tolerance를 해칠 수 있다.[17]

active cancer에서는 oncology nutrition assessment와 치료목표가 우선이며 "비만–암 예방" 데이터를 그대로 적용하지 않는다.

> **우측 안전 | 예방과 치료 중 체중감소를 구분**
>
> Active cancer의 involuntary weight loss/cachexia에서는 더 감량하는 것이 목표가 아니다. energy, protein, muscle, treatment completion을 우선한다.[17]

30. 개인의 목표는 BMI 하나가 아니라 waist·대사표지·fitness·근육·생활지속성을 함께 본다

예방관점의 실무평가는 BMI/waist, weight trajectory, fasting glucose/HbA1c, lipids, blood pressure, physical activity, sleep와 식사패턴을 함께 본다. 필요하면 임상적으로 insulin resistance와 MASLD를 평가한다.

암 위험을 직접 계산하는 단일 "insulin resistance cancer test"는 없다. 위험평가는 연령, 가족력, smoking, alcohol, infection, screening status를 함께 포함해야 한다.

31. 결론 - 비만과 인슐린저항성은 암을 만드는 하나의 스위치가 아니라 여러 위험경로가 겹치는 대사환경이다

excess adiposity가 여러 암의 위험을 높인다는 근거는 강하고, metabolic dysfunction이 겹칠 때 위험이 더 높은 암들이 있다.[1–5] insulin/IGF signaling, estrogen, chronic inflammation, adipokines와 liver metabolism은 서로 연결되지만 암종마다 상대적 중요성이 다르다.

체중감량수술과 GLP-1RA의 낮은 cancer incidence association은 유망하지만 장기 인과근거를 기다려야 한다.[13–16] 식물성 케톤식 역시 metabolic markers를 개선할 가능성과 cancer-prevention efficacy를 구분한다. 다음 제46장에서는 동물성 식품·가공육·암을 다룬다.

장 요약

- excess body fatness는 최소 13개 암종에서 확립된 위험요인이며 2026 prospective meta-analysis는 BMI와 19개 암의 positive association을 보고했다.
- BMI는 유용하지만 visceral fat와 waist, metabolic health를 함께 봐야 한다.
- metabolically unhealthy overweight/obesity는 overall cancer와 여러 site-specific cancers에서 더 높은 위험과 연관됐다.
- insulin resistance와 hyperinsulinemia는 IR-A/IGF signaling, PI3K-AKT-mTOR 등 성장경로에 연결될 수 있다.
- genetic evidence는 fasting insulin과 colorectal/endometrial cancer의 인과 가능성을 지지하지만 모든 암에 동일하지 않다.
- obesity-cancer link에는 chronic inflammation, estrogen/sex hormones, adipokines, liver fat와 immune-metabolic pathways가 함께 관여한다.
- bariatric surgery 후 cancer incidence 감소 association은 크지만 observational evidence와 heterogeneity를 고려해야 한다.
- 2025-2026 GLP-1RA cohorts는 낮은 cancer incidence를 보고했으나 장기 randomized prevention evidence는 없다.
- metformin MA.32 trial의 negative result는 metabolic biomarker 개선과 cancer outcome이 자동으로 일치하지 않음을 보여준다.
- 식물성 케톤식이나 ketosis가 obesity-associated cancer를 예방한다는 사람 임상근거는 확립되지 않았다.
- active cancer의 cachexia/sarcopenia에서는 예방 목적 weight loss 데이터를 적용하지 않고 영양·근육 보존을 우선한다.

스스로 확인할 질문

1. 내 BMI뿐 아니라 허리둘레와 최근 5-10년 weight trajectory는 어떠한가?
2. fasting glucose/HbA1c, lipids, blood pressure와 MASLD 위험을 함께 확인했는가?
3. 체중감량 목표가 fat loss 중심인지 muscle까지 잃는 급감량인지 확인했는가?
4. 식사패턴이 whole plant foods와 fibre를 늘리고 sugary drink·ultra-processed food를 줄이는가?
5. 규칙적 aerobic+resistance activity로 insulin sensitivity와 muscle을 함께 관리하는가?
6. GLP-1RA나 bariatric surgery를 고려한다면 암 예방만이 아니라 비만·당뇨·심혈관 적응증과 전체 위험-이득을 평가했는가?
7. "인슐린을 낮추면 암이 사라진다" 또는 "ketosis면 암 예방된다"는 식의 단일기전 주장을 경계하고 있는가?
8. 현재 active cancer 치료 중이라면 의도치 않은 체중감소와 sarcopenia를 먼저 평가했는가?
9. 가족력, smoking, alcohol, infection, screening 같은 비대사성 위험요인도 같이 관리하고 있는가?

참고문헌

1. World Cancer Research Fund. Be a healthy weight. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/research-policy/evidence-for-our-recommendations/be-a-healthy-weight/
2. National Cancer Institute. Obesity and Cancer Fact Sheet. Accessed 2026-08-31. https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/obesity-fact-sheet
3. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K; IARC Handbook Working Group. (2016). Body Fatness and Cancer - Viewpoint of the IARC Working Group. New England Journal of Medicine, 375, 794-798. https://doi.org/10.1056/NEJMsr1606602
4. Watts EL, Gonzalez-Feliciano A, Gunter MJ, Chatterjee N, Moore SC. (2026). Adiposity and cancer: systematic review and meta-analysis. Nature Metabolism, 8, 1426-1439. https://doi.org/10.1038/s42255-026-01542-8
5. Mahamat-Saleh Y, Aune D, Freisling H, et al. (2024). Association of metabolic obesity phenotypes with risk of overall and site-specific cancers: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. British Journal of Cancer, 131, 1480-1495. https://doi.org/10.1038/s41416-024-02857-7
6. Belfiore A. (2007). The role of insulin receptor isoforms and hybrid insulin/IGF-I receptors in human cancer. Current Pharmaceutical Design, 13, 671-686. https://doi.org/10.2174/138161207780249173
7. Frasca F, Pandini G, Scalia P, et al. (1999). Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. Molecular and Cellular Biology, 19, 3278-3288. https://doi.org/10.1128/MCB.19.5.3278
8. Pisani P. (2008). Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. Archives of Physiology and Biochemistry, 114, 63-70. https://doi.org/10.1080/13813450801954451
9. Zhang H, Li D, Liu X, et al. (2022). Fasting Insulin and Risk of Overall and 14 Site-Specific Cancers: Evidence From Genetic Data. Frontiers in Oncology, 12, 863340. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.863340
10. Jacobo-Tovar E, Medel-Sanchez A, Duran-Castillo C, Guardado-Mendoza R. (2025). Insulin resistance in cancer risk and prognosis. Seminars in Cancer Biology, 114, 73-87. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2025.06.006
11. Ahmadirad H, Teymoori F, Nateghi R, Shabanian A, Mirmiran P. (2023). The Association of Empirical Dietary Index for Hyperinsulinemia with the Risk of Cancer and Cancer Mortality: A Meta-analysis of Observational Studies. Nutrition and Cancer, 75, 1399-1412. https://doi.org/10.1080/01635581.2023.2189042
12. Goodwin PJ, Chen BE, Gelmon KA, et al. (2022). Effect of Metformin vs Placebo on Invasive Disease-Free Survival in Patients With Breast Cancer: The MA.32 Randomized Clinical Trial. JAMA, 327, 1963-1973. https://doi.org/10.1001/jama.2022.6147
13. Wilson RB, Lathigara D, Kaushal D. (2023). Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Bariatric Surgery on Future Cancer Risk. International Journal of Molecular Sciences, 24, 6195. https://doi.org/10.3390/ijms24076195
14. Madar LO, Goldberg N, Netz U, et al. (2025). Association between metabolic and bariatric surgery and malignancy: a systematic review, meta-analysis, trends, and conclusions. Surgery for Obesity and Related Diseases, 21, 434-448. https://doi.org/10.1016/j.soard.2024.10.023
15. Guo J, Bian J, et al. (2025). GLP-1 Receptor Agonists and Cancer Risk in Adults With Obesity. JAMA Oncology. Published online August 21, 2025. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.2681
16. Hsu AHC, Ramirez PT, Chang YH, et al. (2026). GLP-1 receptor agonist use and cancer risk in obese nondiabetic adults. Annals of Oncology, 37, 1178-1185. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2026.04.013
17. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, et al. (2022). Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology, 40, 2491-2507. https://doi.org/10.1200/JCO.22.00687
18. Campbell TM, Campbell EK, Culakova E, et al. (2024). A whole-food, plant-based randomized controlled trial in metastatic breast cancer: weight, cardiometabolic, and hormonal outcomes. Breast Cancer Research and Treatment, 205, 257-266. https://doi.org/10.1007/s10549-024-07266-1
19. Buga A, Harper DG, Sapper TN, et al. (2024). Feasibility and metabolic outcomes of a well-formulated ketogenic diet as an adjuvant therapeutic intervention for women with stage IV metastatic breast cancer: The Keto-CARE trial. PLOS ONE, 19, e0296523. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296523

제46장 동물성 식품·가공육·암

- 가공육, 붉은 고기, 가금류, 생선, 달걀, 유제품을 같은 위험군으로 묶지 않고 근거별로 읽는 법

원고 버전: v01
장코드: CH046
편집 기준: B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심·주의 박스 약 30%
근거 범위: IARC red/processed meat classification, colorectal dose–response, heme/N-nitroso/HCA/PAH, poultry/fish/eggs/dairy, substitution, treatment nutrition.
근거평가 원칙: 동물성 식품을 하나로 묶지 않고 식품군·암종·가공·조리·근거등급을 분리한다.

"동물성 식품이 암을 만든다"는 문장은 너무 넓다. 가공육, 붉은 고기, 가금류, 생선, 달걀, 우유·요구르트·치즈는 영양구성도 다르고 가공법도 다르며 암과의 근거도 서로 다르다. 현재 가장 확실한 위험신호는 가공육과 대장암, 그다음은 붉은 고기와 대장암이다.[1–5]

IARC는 가공육을 Group 1, 붉은 고기를 Group 2A로 분류했다.[1–3] 그러나 Group 1이라는 말은 담배와 가공육이 똑같이 위험하다는 뜻이 아니다. 분류는 "발암원이라는 결론을 뒷받침하는 근거가 얼마나 강한가"를 나타내며, 실제 위험의 크기는 노출량과 물질마다 크게 다르다.[1]

따라서 이 장에서는 위험을 흑백으로 나누지 않는다. 식품 종류 – 가공 정도 – 섭취량 – 조리법 – 대체식품 – 전체 식사 패턴을 함께 본다. 특히 유제품·생선·달걀·가금류를 가공육과 동일하게 취급하지 않고, 암종별 근거가 다를 때 그 차이를 그대로 남긴다.

우측 핵심 | 동물성 식품은 하나의 노출이 아니다

가공육·붉은 고기·가금류·생선·달걀·유제품은 암과의 근거가 서로 다르다.[1–5,11–13]

그림 46-1. 동물성 식품을 근거별로 분류하는 틀

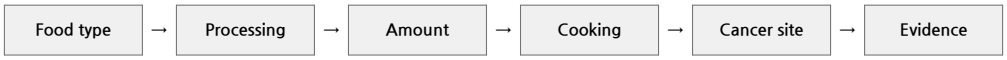


그림 46–1. 식품의 이름 하나가 아니라 종류·가공·양·조리·암종을 함께 평가한다. 본서 재구성.[1–5]

1. 먼저 "붉은 고기"와 "가공육"을 정확히 구분해야 한다

IARC에서 red meat는 소, 돼지, 양, 염소 등 포유류의 근육육을 뜻한다. 다짐육이나 냉동육이라도 별도의 보존가공을 하지 않았다면 red meat에 속한다.[1,2]

Processed meat는 소금절임, curing, fermentation, smoking 또는 보존·풍미를 위한 다른 공정을 거친 육류다. 햄, 소시지, 베이컨, 핫도그, 육포, 일부 캔육 등이 대표적이다.[1,2]

2. 가공육 Group 1은 "사람에게 발암성이 있다는 근거가 충분하다"는 뜻이다

IARC는 processed meat consumption에 대해 사람 역학자료에서 colorectal cancer의 충분한 근거가 있다고 판단했다.[1–3] 이 평가는 위험의 존재에 대한 인과근거를 말한다.

같은 Group 1에 tobacco smoking과 asbestos가 있다는 이유로 가공육의 위험이 흡연과 같다고 해석하면 안 된다. WHO는 IARC category가 evidence strength를 말할 뿐 risk magnitude를 비교하는 등급이 아니라고 명확히 설명한다.[1]

우측 핵심 | Group 1은 위험의 크기 순위가 아니다

Processed meat와 tobacco가 모두 Group 1이어도 실제 cancer risk magnitude가 같다는 뜻은 아니다.[1]

3. 붉은 고기 Group 2A는 대장암과의 연관이 유력하지만 불확실성이 남는다는 뜻이다

Red meat는 사람 역학에서 colorectal cancer와 positive association이 관찰됐고 mechanistic evidence도 강하지만 chance, bias, confounding을 완전히 배제하기 어려워 Group 2A로 분류됐다.[1–3]

따라서 “붉은 고기는 확정적 발암원”이라고 쓰는 것도, 반대로 “근거가 없다”고 하는 것도 부정확하다. 현재의 가장 적절한 표현은 probably carcinogenic이다.

4. 대장암에서 dose-response가 반복 관찰된다

WHO가 요약한 분석에서는 processed meat 50 g/day 증가마다 colorectal cancer 위험이 약 18% 증가했다.[1] WCRF의 최신 안내에서는 50 g/day processed meat당 bowel cancer risk가 약 16% 증가한다고 설명한다.[15]

Red meat는 인과가 확정됐다고 가정할 경우 100 g/day 증가마다 약 17% 위험 증가가 추정됐지만 evidence strength가 processed meat보다 낮다.[1]

> **우측 수치 | processed meat 50 g/day**
>
> WHO 요약에서는 colorectal cancer relative risk가 약 18% 증가했다. WCRF 최신 bowel-cancer 안내는 약 16% 증가로 설명한다.[1,15]

5. 상대위험 증가는 개인의 절대위험 증가와 같은 숫자가 아니다

예를 들어 “18% 증가”는 모든 사람이 암에 걸릴 확률이 18 percentage points 올라간다는 뜻이 아니다. baseline absolute risk에 상대적으로 곱해지는 값이다.

공중보건에서는 작은 relative risk라도 노출 인구가 매우 크고 장기간 반복되면 상당한 population burden을 만들 수 있다. 그래서 individual effect size가 담배보다 훨씬 작더라도 예방권고의 의미가 있다.[1,4,5]

6. WCRF의 실용적 목표는 red meat 350-500 g/week 이하, processed meat는 very little if any이다

WCRF는 red meat를 먹는 사람에게 cooked weight 약 350–500 g/week, 대략 3 portions 이내를 제시한다.[4] Processed meat는 가능한 한 거의 먹지 않는 방향을 권고한다.

이 수치는 “500 g 아래는 완전히 안전하다”는 임계값이 아니다. 영양공급과 암예방근거를 함께 고려한 practical population recommendation이다.

> **우측 실전 | WCRF 목표**
>
> Red meat 350–500 g cooked/week 이하, processed meat는 very little if any.[4,5]

표 46-1. 붉은 고기·가공육의 핵심 근거

구분	IARC	WCRF/해석	실전
Processed meat	IARC Group 1	convincing cause of colorectal cancer	very little if any
Red meat	IARC Group 2A	probable cause of colorectal cancer	350–500 g cooked/week 이하
Group 1	evidence strength	risk magnitude ranking 아님	tobacco와 동일 위험 의미 아님

7. 가공육의 위험은 “동물성 단백질” 하나로 설명되지 않는다

가공육에는 meat matrix뿐 아니라 salt, curing agents, nitrite/nitrate, smoking products, oxidation products와 processing conditions가 함께 작용한다.[1–3]

그래서 두부나 콩과 processed meat의 차이를 단순히 “protein source”만으로 비교해서는 충분하지 않다. 보존가공과 조리에서 생기는 화학적 노출까지 포함한 food matrix를 봐야 한다.

8. heme iron과 장내 nitrosation은 대표적인 기전 가설이다

Red meat의 heme iron은 장내에서 lipid peroxidation과 endogenous N-nitroso compound formation을 촉진할 수 있다는 mechanistic evidence가 있다.[2,3]

이 기전은 epidemiologic association을 생물학적으로 설명하는 데 중요하지만, 개인의 heme intake로 암발생을 정확히 예측하거나 특정 기전 하나만 제거하면 위험이 사라진다는 뜻은 아니다.

9. nitrite·nitrate는 processed meat 맥락에서 특히 중요하지만 "모든 질산염은 발암성"은 아니다

Curing에 사용되는 nitrite/nitrate는 amines와 반응해 N-nitroso compounds 형성에 관여할 수 있다.[2,3] 반면 채소의 nitrate는 vitamin C, polyphenol, potassium, fibre가 함께 있는 다른 food matrix에 존재한다.

따라서 "질산염"이라는 동일 단어만 보고 가공육과 채소를 같은 위험으로 묶는 것은 mechanistic context를 무시한 해석이다.

10. 고온 조리는 HCA와 PAH 노출을 늘릴 수 있다

NCI에 따르면 pan-frying, grilling, open flame과 장시간 고온조리는 muscle meat에서 heterocyclic amines(HCAs)와 polycyclic aromatic hydrocarbons(PAHs)를 더 많이 만들 수 있다.[10]

동물실험에서는 높은 HCA/PAH exposure가 종양을 유발하지만 사람에서 조리로 인한 HCA/PAH 자체가 어느 정도의 암위험을 만드는지는 확정되지 않았다. 조리기전은 IARC 판단의 한 부분이지 전체 인과근거를 대체하지 않는다.[10]

> **우측 기전 | HCA·PAH**
>
> 고온·직화·장시간 조리에서 증가한다. 사람 암에 대한 독립적 인과효과는 아직 불확실하다.[10]

그림 46-2. meat-related carcinogenic pathways



그림 46-2. 여러 기전이 겹칠 수 있으며 특정 기전 하나가 사람의 전체 위험을 단독으로 설명한다고 볼 수는 없다.[2,3,10]

11. 덜 태우고 직접 불꽃 노출을 줄이는 것은 합리적인 위해감소 전략이다

NCI는 direct flame/hot metal contact와 prolonged high-temperature cooking을 줄이고, 자주 뒤집으며, 검게 탄 부분을 제거하는 방법이 HCA/PAH exposure를 낮출 수 있다고 설명한다.[10]

그러나 조리법을 바꾸었다고 processed meat의 epidemiologic risk가 사라지는 것은 아니다. food processing과 amount가 별도로 남아 있다.

12. 붉은 고기와 가공육 연구에는 건강행동의 confounding이 존재한다

많은 cohort에서 meat intake가 높은 사람은 smoking, alcohol, lower fibre, higher energy intake, obesity 등 다른 위험요인이 함께 있을 수 있다. 연구는 이를 통계적으로 보정하지만 residual confounding은 남을 수 있다.[7-9]

그럼에도 processed meat-colorectal cancer association이 여러 population과 분석에서 반복되고 dose-response·mechanistic evidence가 함께 존재하기 때문에 IARC와 WCRF는 단순한 confounding만으로 설명하기 어렵다고 판단한다.[1-5]

13. 2021 umbrella review는 여러 암 연관을 보고했지만 "모든 암의 원인"으로 확대하면 안 된다

Umbrella review는 red/processed meat와 colorectal 외에도 여러 암 outcome의 association을 요약했다.[7] 그러나 meta-analysis 간 quality, heterogeneity, publication bias와 exposure measurement가 달랐다.

가장 확실한 causal message는 colorectal cancer다. pancreatic, prostate, breast, gastric 등 다른 암에서의 association은 결과가 덜 일관되거나 evidence strength가 낮으므로 같은 수준으로 단정하지 않는다.[1,2,7-9]

14. 2025 분석도 red meat-colorectal association의 이질성을 보여준다

2025 meta-analytic work는 red meat exposure를 세분해 colorectal cancer risk를 다시 평가하면서 study design, intake level, meat definition에 따라 추정치가 달라질 수 있음을 보여줬다.[8]

이런 최신 결과는 기존 권고를 뒤집기보다 "평균값 하나로 모든 population을 설명하지 말라"는 점을 강화한다.

15. 가금류는 red/processed meat와 같은 carcinogenic classification을 받지 않았다

Chicken·turkey 같은 poultry는 IARC 2015 red/processed meat evaluation의 핵심 carcinogenic classification 대상이 아니었다.[1,2] WCRF도 poultry를 processed meat와 같은 위험군으로 보지 않는다.[4]

다만 fried chicken, smoked poultry, processed turkey처럼 조리·가공이 달라지면 exposure도 달라진다. 식품 이름보다 processing과 overall pattern을 함께 봐야 한다.

16. 생선은 오히려 일부 암에서 위험 감소 가능성이 보고된다

WCRF는 fish intake와 bowel·liver cancer 위험 감소를 시사하는 evidence가 있다고 평가하지만, 특정 cancer-prevention recommendation을 만들 만큼 충분하지는 않다고 설명한다.[12]

반면 Cantonese-style salted fish는 nasopharyngeal cancer 위험 증가의 강한 근거가 있다.[12] 따라서 "생선"도 fresh fish와 highly salted preserved fish를 동일하게 다루면 안 된다.

17. 유제품은 암종별 방향이 서로 다르다

WCRF는 dairy products가 colorectal cancer 위험을 낮춘다는 strong evidence를 인정한다. calcium이 그 일부를 설명할 수 있다.[11]

반면 prostate cancer에서는 dairy/calcium과 higher risk의 limited-suggestive evidence가 있어 WCRF는 dairy 전체에 대한 단일 cancer-prevention recommendation을 만들지 않았다.[11]

> **우측 균형 | 유제품은 방향이 하나가 아니다**
>
> Colorectal cancer에는 protective evidence, prostate cancer에는 possible adverse signal이 공존한다.[11]

18. 달걀은 현재 강한 발암 결론을 내리기 어렵다

2025 egg umbrella review는 cancer mortality 등 일부 통계적 association을 보고했지만 포함 meta-analysis의 overall quality가 낮고 heterogeneity가 커 evidence strength를 very weak로 평가했다.[13]

따라서 "달걀이 암을 만든다" 또는 "완전히 무관하다"는 단정 대신 site-specific prospective evidence와 전체 dietary pattern을 함께 본다.

표 46-2. 다른 동물성 식품의 근거는 서로 다르다

식품	현재 핵심근거	해석
Poultry	동일 발암분류 없음	가공·조리 별도 고려
Fish	bowel/liver risk 감소 가능	specific recommendation 부족
Salted fish	nasopharyngeal risk 증가	fresh fish와 분리
Dairy	CRC 보호 / prostate possible increase	site-specific
Eggs	2025 umbrella: very weak evidence	강한 발암결론 불가

19. 동물성 식품을 줄일 때 무엇으로 대체하느냐가 중요하다

Processed/red meat를 줄여도 refined grains, sugar-rich ultra-processed foods로 대체하면 dietary quality가 좋아졌다고 보기 어렵다.

Beans, lentils, tofu/tempeh, wholegrains, nuts and seeds로 대체하면 fibre, resistant starch, unsaturated fat, phytochemicals가 증가한다. WCRF는 wholegrains와 dietary fibre가 colorectal cancer risk를 낮춘다는 strong evidence를 제시한다.[14]

20. “meatless”가 자동으로 건강한 식사라는 뜻은 아니다

Plant-based label을 붙인 초가공 대체육은 sodium, refined starch, saturated fat이 높을 수 있다. 암역학에서 중요한 것은 animal-free 여부만이 아니라 전체 food quality다.

반대로 최소가공 콩류, 두부, 견과류, 통곡, 채소가 중심인 식사는 fibre-rich dietary pattern을 만들기 쉽다.[14,16]

21. 대장암 예방에서는 fibre 증가와 processed meat 감소를 함께 보는 것이 실용적이다

WCRF는 dietary fibre가 colorectal cancer를 보호한다는 convincing/strong evidence를 제시한다.[14,15] 그래서 meat restriction만 강조하고 fibre-rich plant foods를 늘리지 않으면 예방식의 절반만 실행하는 셈이다.

식사판을 바꾸는 방식으로 보면 “햄을 빼는 것”과 “콩·통곡·채소를 넣는 것”이 동시에 이루어져야 한다.

그림 46-3. “빼기”보다 “대체”가 중요하다

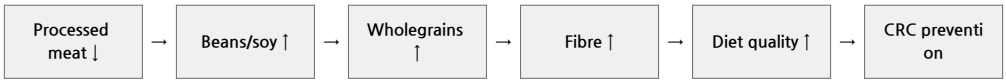


그림 46-3. 고기를 줄인 뒤 어떤 식품으로 대체하는지가 전체 식사패턴을 결정한다.[14-16]

22. 체중과 에너지과잉은 meat-cancer 관계와 별도의 경로다

일부 meat products는 energy density와 saturated fat이 높고 대량 섭취 시 체중증가에 기여할 수 있다.[4,16] Excess body fatness 자체가 여러 암의 위험요인이라는 점은 제45장에서 다뤘다.

따라서 meat-cancer 분석에서 direct food effect와 obesity-mediated effect를 구분해야 한다. 둘이 동시에 존재할 수도 있다.

23. 암 진단 후에는 예방근거를 치료근거로 바꾸어 말하면 안 된다

Processed meat를 줄이는 cancer prevention recommendation이 이미 존재하는 암을 치료한다는 뜻은 아니다. Diet change가 tumor shrinkage, recurrence reduction, OS benefit을 만든다는 별도의 intervention evidence가 필요하다.

특히 적극적 치료 중에는 nausea, mucositis, dysphagia, diarrhea, cachexia 때문에 먹을 수 있는 음식이 제한될 수 있다. 이때는 “완벽한 예방식”보다 adequate energy/protein과 treatment tolerance가 우선이다.

> **우측 안전 | 예방식 ≠ 암치료**
>
> 암 진단 후 식사효과는 recurrence·survival intervention evidence로 별도 검증해야 한다.

24. 치료 중 단백질 필요가 높을 때는 개인화가 중요하다

암환자는 수술, 감염, chemotherapy, sarcopenia로 protein needs가 증가할 수 있다. 엄격한 식물성 식사를 선택한다면 soy foods, legumes, tofu, tempeh, seitan, nuts/seeds와 필요 시 fortified foods를 충분히 구성해야 한다.

B12, iron, zinc, calcium, iodine, vitamin D와 total energy를 함께 확인한다. 영양부족이 발생하면 ideology보다 임상상태에 맞춰 식사 강도를 조정한다.

25. 식물성 케톤식에서는 animal-food restriction보다 영양충족이 더 어려운 과제가 될 수 있다

식물성 ketogenic pattern은 곡류·콩류·과일까지 크게 제한하면 fibre와 micronutrient diversity가 감소할 수 있다. 그래서 avocado, olive, nuts/seeds, tofu/tempeh, low-carb vegetables, adequate protein을 세밀하게 설계해야 한다.

현재 plant-based ketogenic diet가 processed meat avoidance 이상의 독립적인 cancer-prevention benefit을 갖는다는 사람 장기시험 근거는 확립되지 않았다.

> **우측 안전 | ketosis가 목적이 아니다**

> 식물성 케톤식에서도 energy, protein, fibre, micronutrients와 treatment tolerance가 먼저다.

26. 대체육과 코코넛 중심 식단은 “식물성”이라는 이유만으로 자동 우수하지 않다

Some plant-based meat alternatives는 sodium과 additives가 높고, coconut fat 중심 식사는 saturated fat이 높을 수 있다. Cancer prevention pattern은 label보다 minimally processed foods와 fibre-rich diversity가 핵심이다.

식물성 식사를 선택할 때는 ingredient list, sodium, saturated fat, fibre, protein과 micronutrient fortification을 확인한다.

27. 실전 장보기에서는 “가공도”를 먼저 분류하면 쉽다

첫째, 햄·베이컨·소시지·핫도그·육포 같은 processed meat를 일상식에서 빼거나 매우 드물게 한다. 둘째, red meat를 먹는다면 WCRF의 350–500 g cooked/week 범위 안에서 관리한다.[4]

셋째, protein choices를 beans/soy/nuts, fish/poultry, dairy/eggs 등으로 다양화하되 개인의 영양상태와 가치관에 맞춘다. 넷째, plate의 절반 이상을 vegetables/whole plant foods로 채우는 식사패턴을 만든다.[14,16]

표 46-3. 실전 식사 전환

기존	우선 대체	목적
햄·소시지·베이컨	두부·콩·렌틸·견과	processed meat ↓ + fibre ↑
큰 red-meat portion	작은 portion + 채소/통곡	total red meat ↓
직화·탄 고기	낮은 온도·짧은 조리	HCA/PAH exposure ↓
정제 곁들임	wholegrain·legume	colorectal-protective fibre ↑

28. 결론 - 가장 강한 근거부터 행동하면 불필요한 공포 없이 식사를 바꿀 수 있다

현재 근거의 우선순위는 명확하다. processed meat는 가능한 한 적게, red meat는 제한하고, fibre-rich whole plant foods는 늘린다.[1-6,14,15]

Poultry, fish, eggs, dairy를 processed meat와 동일한 carcinogenic category로 묶지 않는다. 그리고 암 치료 중에는 식품 제거 자체보다 영양상태, 근육과 치료완주를 우선한다. 다음 제47장에서는 식이섬유·장내미생물과 암을 다룬다.

장 요약

- IARC는 processed meat를 Group 1, red meat를 Group 2A로 분류한다.
- Group 1은 "발암성 근거가 충분함"을 뜻하며 tobacco와 같은 위험 크기라는 뜻이 아니다.
- Processed meat와 colorectal cancer는 가장 확실한 causal association이다.
- WHO 요약에서 processed meat 50 g/day 증가마다 colorectal cancer risk 약 18% 증가가 추정됐다.
- WCRF는 red meat를 약 350-500 g cooked/week 이하, processed meat는 very little if any로 권고한다.
- Heme iron, N-nitroso compounds, HCA/PAH는 대표적 기전이지만 각각의 사람 위험기여도를 단독으로 확정할 수는 없다.
- Poultry, fish, eggs, dairy를 red/processed meat와 같은 위험군으로 묶으면 안 된다.
- Dairy는 colorectal cancer 보호근거가 있지만 prostate cancer에서는 반대 방향 신호가 있어 단일 권고가 어렵다.
- Fish는 일부 cancer risk 감소 가능성이 있으나 salted preserved fish는 별개의 위험이다.
- 2025 egg umbrella review는 cancer 관련 근거가 매우 약하고 이질성이 크다고 평가했다.
- Meat를 줄일 때 refined foods보다 beans, soy, wholegrains, nuts/seeds로 대체하는 것이 더 합리적이다.
- 암 치료 중에는 예방식 원칙보다 영양상태, 체중·근육과 치료완주를 우선한다.

스스로 확인할 질문

1. 내가 먹는 고기는 unprocessed red meat인가, processed meat인가?
2. 햄·소시지·베이컨·육포가 주 몇 회 식사에 들어가는가?
3. Red meat cooked weight가 주 350-500 g을 넘는가?
4. 고기를 줄인 자리를 콩·두부·통곡·채소로 대체하는가, 정제식품으로 대체하는가?
5. 직화·태움·장시간 고온조리를 얼마나 자주 하는가?
6. 유제품·생선·달걀을 processed meat와 같은 위험으로 오해하고 있지는 않은가?
7. 현재 암 치료 중 체중·근육·섭취량 저하가 있다면 제한식이 치료내성을 해치지 않는가?
8. 식물성 식사를 할 경우 B12, iron, zinc, calcium, iodine, protein이 충분한가?
9. Ketosis 자체를 암예방 또는 치료효과의 증거로 착각하고 있지는 않은가?

참고문헌

1. World Health Organization. (2015). Cancer: Carcinogenicity of the consumption of red meat and processed meat. Q&A, 26 October 2015. Accessed 2026-08-31. https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/cancer-carcinogenicity-of-the-consumption-of-red-meat-and-processed-meat/
2. International Agency for Research on Cancer. (2018). Red Meat and Processed Meat. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 114. Lyon: IARC.
3. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. (2015). Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. Lancet Oncology, 16, 1599-1600. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00444-1
4. World Cancer Research Fund. Limit consumption of red and processed meat. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/research-policy/evidence-for-our-recommendations/limit-red-processed-meat/
5. World Cancer Research Fund. (2025). Policy factsheet: Red and processed meat and cancer prevention. Published January 2025.
6. World Cancer Research Fund. European Code against Cancer 4th Edition: Diet and cancer. Accessed 2026-08-31.
7. Huang Y, Cao D, Chen Z, et al. (2021). Red and processed meat consumption and cancer outcomes: Umbrella review. Food Chemistry, 356, 129697. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129697
8. Woon JY, Vidanapathirana G, Lam AK, Gopalan V. (2025). Systematic Analysis of the Differential Effects of Red Meat on Colorectal Cancer Risks: A Meta-Analytic Approach. Digestive Diseases and Sciences, 56(1), 170. https://doi.org/10.1007/s12029-025-01247-3
9. Farvid MS, Sidahmed E, Spence ND, Mante Angua K, Rosner BA, Barnett JB. (2021). Consumption of red meat and processed meat and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. European Journal of Epidemiology, 36, 937-951. https://doi.org/10.1007/s10654-021-00741-9
10. National Cancer Institute. Chemicals in Meat Cooked at High Temperatures and Cancer Risk. Reviewed 2017; accessed 2026-08-31. https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/diet/cooked-meats-fact-sheet
11. World Cancer Research Fund. Dairy and cancer. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/preventing-cancer/topics/dairy-and-cancer/
12. World Cancer Research Fund. Fish and cancer. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/preventing-cancer/topics/fish-and-cancer/
13. Formisano E, Neri LCL, Caffa I, et al. (2025). Effect of egg consumption on health outcomes: An updated umbrella review of systematic reviews and meta-analysis of observational and intervention studies. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 35, 103849. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2025.103849
14. World Cancer Research Fund. Eat a diet rich in wholegrains, vegetables, fruit and beans. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/research-policy/evidence-for-our-recommendations/wholegrains-veg-fruit-beans/
15. World Cancer Research Fund. Bowel cancer causes. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-types/bowel-cancer/causes/
16. Rock CL, Thomson C, Gansler T, et al. (2020). American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 70, 245-271. https://doi.org/10.3322/caac.21591

제47장 식이섬유·장내미생물과 암

- 대장암 예방의 강한 식이근거와 미생물 기전을 구분하고, 과장된 프로바이오틱스·미생물검사를 피하는 법

원고 버전: v01
장코드: CH047
편집 기준: B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심·주의 박스 약 30%
근거 범위: dietary fibre, wholegrains, SCFA/butyrate, secondary bile acids, CRC-associated pathobionts, microbiome testing, probiotics, FMT, ICI response.
근거평가 원칙: 사람 예방 근거와 microbiome 기전·치료연구를 분리하고 특정 균주·검사·보충제를 임상표준으로 과장하지 않는다.

장내미생물 연구가 빠르게 발전하면서 "장내세균만 바꾸면 암을 막을 수 있다"는 식의 메시지가 늘었다. 그러나 임상적으로 가장 강한 근거는 여전히 더 단순하다. 통곡류와 식이섬유가 풍부한 식사는 대장암 위험을 낮추는 방향으로 일관된 근거가 있다. 반면 특정 균주, 프로바이오틱 제품, 미생물검사 점수로 암을 예방하거나 치료할 수 있다는 근거는 아직 충분하지 않다.[1-6,13]

식이섬유는 사람의 소화효소로 완전히 분해되지 않지만 장내미생물에게는 중요한 기질이 된다. 일부 섬유는 발효되어 acetate, propionate, butyrate 같은 short-chain fatty acids를 만들고, 장벽·면역·염증·대사에 영향을 준다.[7-12] 그러나 모든 섬유가 같은 방식으로 발효되는 것도 아니고 모든 사람의 microbiome이 같은 반응을 보이는 것도 아니다.

따라서 이 장의 핵심은 fibre intake의 사람 대상 역학근거, microbial mechanism, 임상 적용의 한계를 분리하는 것이다. "좋은 균 하나를 넣는 것"보다 다양한 식물성 식품을 먹고, 배변·체중·대사건강을 지키며, 필요한 경우 치료상황에 맞게 fibre 양을 조절하는 것이 현재 근거에 더 가깝다.

우측 핵심 | fibre의 근거는 강하지만 microbiome 처방은 아직 연구 단계

Wholefood fibre를 늘리는 예방근거와 특정 probiotic/FMT로 암을 치료한다는 주장은 서로 다른 근거층위다.[1-16]

그림 47-1. 식이섬유-미생물-대장점막 연결고리

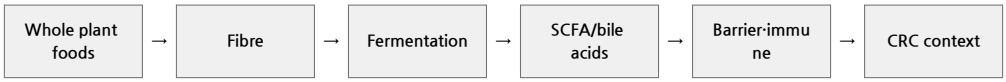


그림 47-1. 식이섬유는 microbiome의 기질이지만 효과는 대사산물·장벽·면역과 숙주상태를 통해 나타난다. 본서 재구성.[7-12]

1. 식이섬유는 하나의 물질이 아니라 다양한 탄수화물·세포벽 성분의 집합이다

식이섬유에는 cellulose, hemicellulose, pectin, beta-glucan, resistant starch, inulin-type fructans 등 다양한 성분이 포함된다. 물에 녹는지, 점성이 있는지, 미생물에 얼마나 발효되는지에 따라 생리작용이 다르다.

따라서 "섬유질 10 g"이 항상 같은 생물학적 효과를 낸다고 보기는 어렵다. 실제 건강효과는 식품 matrix와 fibre source까지 함께 봐야 한다.[1-4]

2. 대장암 예방에서 식이섬유는 현재 가장 강한 식이근거 중 하나다

WCRF는 wholegrains와 foods containing dietary fibre가 colorectal cancer risk를 낮춘다는 strong evidence를 제시한다.[1,2] 실천 목표는 보충제보다 food sources에서 하루 약 30 g fibre를 섭취하는 것이다.[1,17]

이 권고는 하나의 영양소를 약처럼 투여한다는 뜻이 아니라 wholegrains, vegetables, fruit, legumes/pulses, nuts and seeds가 일상식의 큰 비중을 차지하도록 하라는 식사패턴 권고다.

우측 핵심 | 예방의 중심은 음식에서 fibre 30 g/day

WCRF는 wholegrain과 fibre-containing foods의 CRC 보호근거를 strong으로 평가한다.[1,2]

3. 용량-반응 연구는 "조금 더 먹을수록 위험이 낮아지는 방향"을 보여준다

25개 prospective study를 분석한 Aune 등에서는 total fibre가 10 g/day 증가할 때 colorectal cancer RR이 0.90이었다.[3] 즉 상대위험이 약 10% 낮은 방향이었다.

이 수치는 개인에게 정확히 10%의 절대위험 감소를 보장하지 않는다. 관찰연구의 평균적 dose-response이며 전체 생활습관과 측정오차가 함께 존재한다.

4. 통곡류는 fibre와 함께 여러 보호요인을 묶어 전달한다

같은 meta-analysis에서 wholegrains 90 g/day 증가당 colorectal cancer RR은 0.83이었다.[3] Wholegrain은 fibre뿐 아니라 magnesium, vitamins, phenolic compounds와 grain structure를 함께 제공한다.

따라서 refined grain에 isolated fibre powder를 넣는 것과 intact/less-refined wholegrain food를 먹는 것은 같은 노출이 아니다.

5. 섬유질의 출처도 중요하다

2019 dose-response meta-analysis에서는 cereal fibre가 10 g/day 증가할 때 CRC RR 0.91이었고 folate 조정 후에도 0.89였다.[4] vegetable, fruit, legume fibre는 방향은 대체로 보호적이지만 신뢰구간이 넓거나 비선형성이 있었다.

이 결과는 "곡물 섬유만 먹어야 한다"는 뜻이 아니라 다양한 source를 포함하되 fibre source별 근거가 완전히 같지는 않다는 뜻이다.

표 47-1. 식이섬유와 대장암의 대표 정량근거

근거	노출	결과	해석
Aune 2011	fibre +10 g/day	CRC RR 0.90	prospective dose-response
Aune 2011	wholegrain +90 g/day	CRC RR 0.83	food matrix 포함
Oh 2019	cereal fibre +10 g/day	CRC RR 0.91	source별 차이
WCRF	fibre-rich foods	strong evidence	food에서 30 g/day 목표

6. 장내미생물은 음식이 대장점막에 전달되는 방식을 바꾸는 중간 매개자다

소장에서 흡수되지 않은 fibre와 resistant starch는 대장으로 이동해 microbial fermentation의 기질이 된다. 이 과정에서 SCFA, gas와 여러 microbial metabolites가 만들어진다.[7-12]

반대로 high-fat/low-fibre pattern은 bile acid metabolism, mucosal inflammation과 microbial ecology를 다른 방향으로 움직일 수 있다. 중요한 것은 균의 이름뿐 아니라 무엇을 만들어내는 생태계인가다.

7. Butyrate는 대장상피와 면역계에 중요한 대사신호를 제공한다

Butyrate는 정상 colonocyte의 주요 에너지원 중 하나이며 epithelial barrier maintenance, immune regulation, histone deacetylase signaling 등과 연결된다.[7-12]

그러나 butyrate가 실험실에서 항종양 기전을 보인다고 해서 butyrate supplement가 암치료제가 된다는 뜻은 아니다. 섬유질-미생물-숙주 맥락 전체가 중요하다.

8. 식이섬유는 발효 이외에도 대장 내 물리적 환경을 바꾼다

Fibre는 stool bulk와 수분을 늘리고 장통과 시간을 조절해 잠재적 유해물질과 점막의 접촉시간을 줄일 수 있다. 또한 일부 fibre는 bile acid와 결합하거나 대사경로에 영향을 준다.[1-4]

따라서 fibre의 대장암 보호효과를 SCFA 하나로만 설명하면 불완전하다.

그림 47-2. 섬유질의 대장 보호경로

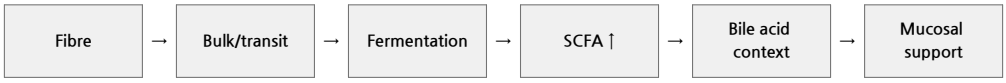


그림 47-2. 대장 보호효과는 발효뿐 아니라 stool bulk, transit, bile acid metabolism 등 여러 축이 함께 만든다.[1-9]

9. 2주 만에도 식이-미생물-점막 지표가 크게 바뀔 수 있다

O'Keefe 연구에서는 African American 참가자가 2주간 high-fibre/low-fat African-style diet를 먹을 때 fibre가 약 14→55 g/day로 늘고 fat은 35→16% energy로 줄었다.[7]

이때 butyrate production은 크게 증가하고 secondary bile acids는 약 70% 감소했으며 mucosal proliferation/inflammation biomarker도 개선됐다. 반대 방향의 diet switch에서는 지표가 악화됐다. 다만 이 연구는 실제 cancer incidence를 측정한 시험이 아니다.

> **우측 기전 | 2주 diet switch의 의미**
>
> Microbiome·butyrate·secondary bile acids·점막 biomarker가 빠르게 변할 수 있음을 보여줬지만 암발생 RCT는 아니다.[7]

10. Secondary bile acids는 식이와 미생물이 만나는 또 다른 축이다

장내미생물은 primary bile acids를 deoxycholic acid, lithocholic acid 같은 secondary bile acids로 전환할 수 있다. 실험과 사람 연구에서 높은 secondary bile acid exposure는 mucosal injury, oxidative stress와 carcinogenic signaling에 연결된다.[7,9,11]

지방섭취량, 담즙분비, fibre, transit time과 microbial enzyme activity가 함께 작용하므로 단일 식품이나 단일 균으로 환원하기 어렵다.

11. 대장암 microbiome에는 반복해서 관찰되는 pathobiont가 있다

대표적으로 Fusobacterium nucleatum, pks+ Escherichia coli, enterotoxigenic Bacteroides fragilis가 반복 연구돼 왔다.[8-12]

pks+ E. coli의 colibactin은 DNA damage와 mutational signature, ETBF toxin은 barrier/inflammation, F. nucleatum은 adhesion, inflammatory signaling, immune evasion 등과 연계된다. 이들은 중요한 mechanistic evidence지만 "검출=암"의 진단식으로 해석하면 안 된다.

12. Fusobacterium nucleatum은 가장 유명하지만 모든 연구에서 같은 신호가 나오는 것은 아니다

2025-2026 review들은 F. nucleatum의 CRC-associated clades와 virulence factor, immune interaction을 정리한다.[10-12] 그러나 quantitative profiling과 confounder adjustment를 엄격히 하면 일부 association이 약화될 수 있다는 연구도 있다.

즉 microbial biomarker는 promising하지만 stool abundance 하나로 stage, prognosis, causality를 확정할 수 없다.

표 47-2. CRC-associated microbiome의 대표 축

축	대표 작용	가능 기전	현재 위치
F. nucleatum	adhesion/inflammation	immune evasion, inflammatory signaling	association + mechanism
pks+ E. coli	colibactin	DNA damage/mutational signature	mechanistic evidence
ETBF	BFT toxin	barrier disruption/inflammation	association + mechanism
Butyrate producers	SCFA	barrier/immune support	ecosystem function

13. microbiome은 개인마다 다르고 시간에 따라 움직인다

식사, 약물, antibiotics, proton-pump inhibitor, metformin, BMI, stool transit time, inflammation, geography, age, 수술과 항암치료가 microbiome profile을 바꾼다.[8,9,12,13]

따라서 한 번의 stool sample로 "내 장은 건강/암형"처럼 고정적인 판정을 내리는 것은 과도한 단순화다.

14. 2025 국제 합의는 microbiome 검사의 표준화와 해석 한계를 강조했다

International consensus는 sample collection, storage, sequencing/analysis method, reference population, reporting과 clinical interpretation을 표준화해야 한다고 강조한다.[13]

상업용 microbiome report에 특정 세균의 percentile이 표시돼도 그것이 암 발생확률이나 치료반응을 검증된 방식으로 예측한다는 뜻은 아니다.

> **우측 주의 | stool microbiome score ≠ 암 진단**
>
> 검사 표준화와 clinical validity가 충분하지 않은 영역이 많아 결과를 질병진단처럼 해석하지 않는다.[13]

15. "좋은 균을 먹으면 된다"는 probiotics 논리는 현재 암예방 근거보다 앞서 나가 있다

프로바이오틱은 strain-specific intervention이며 제품마다 균주, 용량, 생존성, 숙주효과가 다르다. 암예방을 위해 특정 commercial probiotic을 routine으로 권할 수준의 outcome evidence는 아직 없다.[8,9,13,14]

면역저하가 심한 환자에서는 live microorganisms 제품의 안전성도 개별적으로 판단해야 한다. 보충제는 음식 기반 fibre를 자동으로 대체하지 않는다.

16. 면역치료에서 microbiome은 매우 흥미롭지만 아직 임상표준은 아니다

Spencer 연구에서 ICI를 받은 melanoma 환자 128명 중 higher dietary fibre intake는 longer PFS와 연관됐고, 충분한 fibre를 섭취하면서 probiotic supplement를 쓰지 않은 군에서 신호가 가장 뚜렷했다.[14]

그러나 이는 randomized dietary trial이 아니므로 high fibre가 직접 ICI 효과를 높였다고 확정할 수 없다. 식이와 microbiome은 치료반응 biomarker/adjunct 연구영역으로 보는 것이 정확하다.

그림 47-3. 면역치료에서 microbiome 근거의 층위



그림 47-3. ICI-microbiome 연구는 빠르게 발전하지만 association에서 standard care까지는 여러 검증단계가 필요하다.[14-16]

17. FMT는 암치료 연구에서 유망하지만 표준치료가 아니다

Anti-PD-1 refractory solid cancers 및 2026 FMT-LUMINate 같은 연구에서 donor FMT와 ICI 병용의 response signal이 보고됐다.[15,16]

하지만 표본이 작고 donor selection, pathogen transmission, engraftment durability, antibiotic exposure와 long-term safety 문제가 남는다. 현재 FMT를 자가 시행하거나 암치료 대체로 사용할 근거는 없다.

> **우측 최신 | FMT+ICI는 연구 단계**
>
> 2024-2026 early-phase trials의 반응신호는 유망하지만 표준 암치료로 일반화할 단계가 아니다.[15,16]

표 47-3. microbiome intervention의 현재 임상위치

중재	현재 근거	해석
High-fibre foods	CRC prevention strong	기본 생활습관
Commercial probiotics	cancer outcome 불충분	routine anticancer use 아님
Stool microbiome test	표준화 발전 중	단독 암진단 아님
FMT + ICI	early-phase signal	임상시험 영역

18. 항생제를 "microbiome을 망친다"는 이유로 필요한 상황에서 피해서는 안 된다

여러 관찰연구에서 antibiotic exposure와 ICI outcome의 연관이 보고됐지만 infection severity, hospitalization, comorbidity 같은 confounding이 크다.

패혈증, febrile neutropenia, bacterial infection 등에서는 적절한 항생제가 생명을 구한다. microbiome 보존은 감염치료보다 우선순위가 높지 않다.

19. 식이섬유는 다양한 식물성 식품으로 나누어 섭취하는 편이 합리적이다

Wholegrains, beans/lentils, vegetables, berries/whole fruit, nuts, seeds는 fibre type뿐 아니라 polyphenols, minerals와 food structure도 다르다.[1,2,17]

"최고의 prebiotic 한 가지"보다 다양한 substrate를 장기간 공급하는 패턴이 microbial functional diversity를 유지하는 데 더 생리적이다.

20. 보충형 섬유와 whole food fibre는 목적을 구분해야 한다

Psyllium, inulin, resistant starch 등은 constipation이나 specific metabolic target에 유용할 수 있지만 tolerance가 다르고 bloating, gas를 만들 수 있다.

암예방의 기본권고는 supplement가 아니라 food source에서 fibre를 확보하는 것이다.[1,2,17] 치료 중에는 dietitian이 증상과 수술상태를 보고 조절할 수 있다.

21. 식물성 케톤식은 "저탄수화물=저섬유질"이 되지 않게 설계해야 한다

Ketogenic pattern을 만들 때 곡류와 콩류를 과도하게 제한하면 fibre와 fermentable substrate가 크게 줄 수 있다. 이것이 암환자에게 유익하다는 임상근거는 없다.

식물성 케톤식을 연구하거나 적용한다면 leafy/non-starchy vegetables, avocado, nuts, seeds, chia/flax, 적절한 low-net-carb fibre foods를 활용해 fibre와 식물 다양성을 최대한 보존하고 constipation, lipids, weight와 muscle을 함께 본다.

그림 47-4. 식물성 케톤식에서 fibre를 지키는 순서

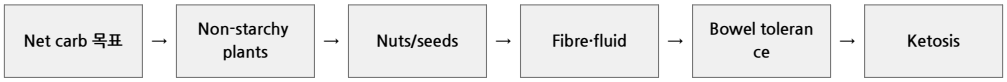


그림 47-4. 식물성 케톤식이라도 ketosis를 만들기 위해 fibre·수분·장기능을 희생해서는 안 된다. 본서 재구성.

22. 모든 암환자에게 30 g fibre가 즉시 적절한 것은 아니다

Bowel obstruction/stricture, ileus, severe radiation enteritis, high-output stoma, severe diarrhea, 급성 수술 직후 등에서는 low-residue/low-fibre strategy가 일시적으로 필요할 수 있다.

반대로 안정기에 constipation, metabolic health와 long-term prevention을 목표로 할 때는 fibre를 서서히 늘리고 충분한 수분을 함께 공급한다.[17]

> **우측 안전 | 증상·수술상태에 따라 fibre를 낮춰야 할 때도 있다**
>
> 폐색·협착·ileus·severe diarrhea 등에서는 무조건 고섬유식을 적용하지 않는다.

23. 고섬유식은 천천히 올리고 수분과 함께 가야 한다

갑자기 fibre를 크게 늘리면 gas, abdominal distension, cramping이 생길 수 있다. WCRF도 fibre를 점진적으로 늘리고 충분한 fluid를 섭취하도록 안내한다.[17]

특히 opioid use, reduced mobility, dehydration이 있는 암환자는 fibre만 추가하면 오히려 불편이 커질 수 있어 bowel regimen 전체를 조정해야 한다.

24. 대장암 검진은 microbiome diet보다 우선순위가 높은 예방수단이다

식이와 microbiome은 risk modification에 중요하지만 colonoscopy 또는 guideline-based stool screening을 대체하지 않는다. 가족력, hereditary syndrome, inflammatory bowel disease가 있으면 개별 screening schedule이 필요하다.

좋은 식사를 해도 adenoma나 early cancer가 생길 수 있으므로 lifestyle과 screening을 경쟁관계로 두지 않는다.

25. 미래에는 "어떤 균이 있나"보다 기능과 숙주반응이 더 중요해질 가능성이 크다

향후 연구는 metagenomics뿐 아니라 metabolomics, microbial gene function, mucosal microbiome, immune phenotype와 host genetics를 통합할 것이다.[11-13]

개인맞춤 nutrition이 발전하더라도 임상적으로 검증된 endpoint와 reproducibility가 확보돼야 한다. 예쁜 microbiome dashboard가 clinical validity를 대신할 수 없다.

26. 결론 - 지금 실천할 근거는 단순하고, microbiome 치료는 아직 정밀검증이 필요하다

현재 가장 강한 메시지는 food sources에서 충분한 fibre를 섭취하고 wholegrains, legumes, vegetables, fruit, nuts/seeds의 다양성을 높이는 것이다.[1-6]

Microbiome은 이 식사패턴이 대장환경과 면역에 영향을 주는 중요한 매개축이지만 특정 균주·검사·프로바이오틱·FMT를 암예방 또는 암치료의 표준으로 올려놓기에는 아직 이르다.[8-16] 다음 제48장에서는 채소·과일·통곡·콩류와 암을 식품군별 근거로 더 구체적으로 살펴본다.

장 요약

- WCRF는 wholegrains와 식이섬유 함유 식품이 colorectal cancer 위험을 낮춘다는 strong evidence를 제시하며 food sources에서 fibre 30 g/day를 목표로 한다.
- Prospective meta-analysis에서 total fibre 10 g/day 증가당 CRC RR 약 0.90, wholegrains 90 g/day 증가당 RR 약 0.83이 보고됐다.
- Fibre는 stool bulk·transit뿐 아니라 microbial fermentation, SCFA, bile acid metabolism, barrier와 immune signaling을 통해 대장환경을 바꾼다.
- O'Keefe 2015 diet-switch 연구는 2주 만에 butyrate, secondary bile acids와 mucosal biomarkers가 크게 변할 수 있음을 보여줬지만 cancer endpoint 시험은 아니다.
- F. nucleatum, pks+ E. coli, ETBF는 CRC-associated pathobiont로 중요한 기전근거가 있지만 검출 자체가 암 진단은 아니다.
- 2025 microbiome-testing consensus는 preanalytic/analytic standardization과 임상해석 한계를 강조했다.
- High dietary fibre와 ICI response의 연관은 흥미롭지만 아직 randomized causal proof가 충분하지 않다.
- Probiotics와 FMT는 암예방·암치료의 표준 대체요법이 아니다.
- 식물성 케톤식에서도 fibre와 식물 다양성을 과도하게 희생하지 않아야 하며, 치료 중에는 bowel status와 영양상태를 우선한다.

스스로 확인할 질문

1. 나는 하루에 wholegrains, legumes, vegetables, fruit, nuts/seeds를 얼마나 먹고 있는가?
2. 식이섬유를 food sources에서 하루 약 30 g에 가깝게 섭취할 수 있는가?
3. 갑자기 fibre를 늘려 bloating·constipation·diarrhea가 심해지지는 않는가?
4. 현재 bowel obstruction, stricture, ileus, stoma 또는 수술 직후라 fibre 제한이 필요한가?
5. 상업용 microbiome 검사 결과를 암위험 진단처럼 과해석하고 있지는 않은가?
6. 프로바이오틱을 음식 기반 식이개선보다 우선하고 있지는 않은가?
7. 면역치료 중 fibre/probiotic/FMT 관련 내용을 임상시험 근거와 구분해 이해하고 있는가?
8. 식물성 케톤식을 한다면 leafy vegetables, nuts, seeds 등으로 fibre와 식물 다양성을 충분히 유지하는가?

9. 식이와 별개로 연령·가족력에 맞는 대장암 검진을 받고 있는가?

참고문헌

1. World Cancer Research Fund. Eat a diet rich in wholegrains, vegetables, fruit and beans. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/research-policy/evidence-for-our-recommendations/wholegrains-veg-fruit-beans/
2. World Cancer Research Fund. Fibre, wholegrains and cancer. Updated 2026. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/preventing-cancer/topics/fibre-wholegrains-and-cancer/
3. Aune D, Chan DSM, Lau R, et al. (2011). Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. BMJ, 343, d6617. https://doi.org/10.1136/bmj.d6617
4. Oh H, Kim H, Lee DH, et al. (2019). Different dietary fibre sources and risks of colorectal cancer and adenoma: a dose-response meta-analysis of prospective studies. British Journal of Nutrition, 122, 605-615. PMID 31495339.
5. Papadimitriou N, Markozannes G, Kanellopoulou A, et al. (2021). An umbrella review of the evidence associating diet and cancer risk at 11 anatomical sites. Nature Communications, 12, 4579. https://doi.org/10.1038/s41467-021-24861-8
6. Verreault MF, et al. (2025). Dietary fiber consumption and outcomes of different cancers: an umbrella review. Nutrition Reviews. PMID 41079684.
7. O'Keefe SJD, Li JV, Lahti L, et al. (2015). Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. Nature Communications, 6, 6342. https://doi.org/10.1038/ncomms7342
8. White MT, Sears CL. (2024). The microbial landscape of colorectal cancer. Nature Reviews Microbiology, 22, 240-254. https://doi.org/10.1038/s41579-023-00973-4
9. Wong CC, Yu J. (2023). Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy. Nature Reviews Clinical Oncology, 20, 429-452. https://doi.org/10.1038/s41571-023-00766-x
10. Jiang SS, Chen YX, Fang JY. (2026). Fusobacterium nucleatum: ecology, pathogenesis and clinical implications. Nature Reviews Microbiology, 24, 197-214. https://doi.org/10.1038/s41579-025-01237-z
11. Thakur BK, Roy Choudhury S, Turpin W, Martin A. (2026). Gut microbiota and diet in colorectal cancer: Converging determinants of carcinogenesis. Gut Microbes, 18, 2664684. https://doi.org/10.1080/19490976.2026.2664684
12. Dietz M, Subramanian S, Staley C. (2026). The gut microbiome and colorectal cancer. Clinical Microbiology Reviews. https://doi.org/10.1128/cmr.00332-25
13. Porcari S, Mullish BH, Asnicar F, et al. (2025). International consensus statement on microbiome testing in clinical practice. Lancet Gastroenterology & Hepatology, 10, 154-167. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00311-X
14. Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, et al. (2021). Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. Science, 374, 1632-1640. https://doi.org/10.1126/science.aaz7015
15. Kim J, et al. (2024). Fecal microbiota transplantation improves anti-PD-1 inhibitor efficacy in unresectable or metastatic solid cancers refractory to anti-PD-1 inhibitor. Cell Host & Microbe. PMID 39059396.
16. FMT-LUMINate Investigators. (2026). Fecal microbiota transplantation plus immunotherapy in non-small cell lung cancer and melanoma: phase 2 FMT-LUMINate trial. PMID 41606121.
17. World Cancer Research Fund. (2026). How to reach 30g of fibre a day – an example. WCRF factsheet.

제48장 채소·과일·통곡·콩류와 암

- 식품군별 근거 강도를 구분하고, 전체 식사패턴 속에서 암예방과 치료기 영양을 설계하는 법

원고 버전: v01
장코드: CH048
편집 기준: B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심·주의 박스 약 30%
근거 범위: wholegrains, vegetables, fruit, cruciferous/allium vegetables, pulses/legumes, soy foods/isoflavones, cancer risk and survivorship evidence.
근거평가 원칙: 식품군별 사람 근거를 구분하고 food evidence를 supplement·extract의 항암효과로 확대하지 않는다.

채소, 과일, 통곡류, 콩류는 흔히 한 문장으로 “항암식품”이라고 불린다. 그러나 과학적으로는 서로 다른 식품군이고 근거의 강도도 다르다. 가장 확실한 사람 근거는 통곡류와 식이섬유가 대장암 위험을 낮추는 방향이며, 채소·과일은 여러 암에서 보호 방향의 신호가 있지만 개별 암종의 근거가 동일하게 강하지는 않다.[1–6]

콩류는 fibre, resistant starch, plant protein, folate, minerals와 여러 bioactive compounds를 공급한다. 대두는 isoflavone 때문에 유방암 환자가 피해야 한다는 오해가 있지만 현재 식품 형태의 soy가 암위험을 높인다는 근거는 없고, 일부 관찰연구에서는 오히려 낮은 위험 또는 더 나은 예후와 연관된다.[4,11,12]

따라서 이 장은 “브로콜리 한 접시가 암세포를 죽인다”는 식의 설명이 아니라 어떤 식품군에서 어떤 사람 근거가 있는지, 그리고 식품 matrix와 전체 식사패턴이 왜 중요한지를 구분한다. 다음 장에서 phytochemical 자체의 기전을 다루기 전에, 먼저 음식 수준의 근거를 확립하는 것이 순서다.

우측 핵심 | 한 가지 슈퍼푸드보다 전체 식품패턴

통곡·채소·과일·콩류는 서로 다른 근거층위에 있으며, 가장 강한 예방축은 wholegrain/fibre와 colorectal cancer다.[1–6]

그림 48-1. 식품 수준에서 암예방 근거를 읽는 흐름



그림 48-1. 식품 효과는 단일 성분보다 fibre, micronutrients, phytochemicals와 food matrix가 함께 만드는 노출로 해석한다. 본서 재구성.[1–6]

1. 식품군을 평가할 때는 한 영양소보다 전체 음식의 구조를 본다

통곡 한 그릇에는 fibre뿐 아니라 bran, germ, resistant starch, magnesium, phenolic compounds가 함께 있고, 콩에는 fibre와 protein, minerals, isoflavones가 함께 있다.

따라서 식품연구에서 관찰되는 효과를 vitamin pill이나 isolated extract 하나에 그대로 이전하면 안 된다. whole food의 효과는 여러 성분과 물리적 구조가 동시에 만드는 결과일 수 있다.[1–6]

2. WCRF의 기본 권고는 “대부분의 식사에 wholegrains·채소·과일·콩류를 넣는 것”이다

WCRF는 wholegrains, non-starchy vegetables, fruit, legumes/pulses를 usual diet의 major part로 만들도록 권고한다.[1] 실천 목표는 food sources에서 fibre 약 30 g/day, 비전분 채소·과일은 하루 최소 400 g 정도다.[1–4]

중요한 것은 이 수치가 암치료용 처방량이 아니라 인구수준 예방권고라는 점이다. 개인의 질환, 수술상태, GI symptoms와 치료 중 영양상태에 따라 실제 섭취량은 조정한다.

우측 핵심 | 예방 패턴의 기본 목표

Food sources fibre 약 30 g/day, 비전분 채소·과일 약 400 g/day, wholegrains·pulses를 대부분의 식사에 포함한다.[1–4]

3. 통곡류는 이 장에서 암예방 근거가 가장 강한 식품군이다

WCRF는 wholegrains가 colorectal cancer risk를 낮춘다는 strong evidence를 제시한다.[1,3] Aune 등의 prospective meta-analysis에서는 wholegrains 90 g/day 증가당 CRC RR이 약 0.83이었다.[5]

이것은 “현미를 먹으면 대장암이 17% 예방된다”는 개인 단위 보장이 아니다. 여러 cohort의 상대위험 평균이며 생활습관·측정오차·기저위험이 함께 작용한다.

4. 통곡의 보호효과는 fibre만으로 설명되지 않는다

Wholegrain은 cereal fibre, resistant starch, micronutrients, lignans와 phenolic compounds를 함께 제공하며 glycemic response와 stool bulk, microbial fermentation에도 영향을 준다.[1,3,5]

refined grain은 bran과 germ이 제거되어 fibre와 여러 bioactive components가 줄어든다. 같은 탄수화물 g수라도 food matrix는 다르다.

5. 2026 최신 연구도 wholegrain-CRC 보호 방향을 지지하지만 설계 수준을 봐야 한다

2026 multicenter case–control 연구에서는 wholegrain highest tertile이 lowest tertile보다 CRC odds가 낮았고(OR 0.48), refined grain highest tertile은 높았다(OR 2.62).[14] refined grain을 wholegrain으로 대체하는 분석에서도 OR 0.91의 낮은 위험 방향이 보고됐다.

다만 이는 case–control 연구다. 회상오차와 선택편향 가능성이 있어 기존 prospective/meta-analysis와 같은 수준으로 올려놓지 않는다. 최신 연구는 방향을 보강하는 자료로 보는 것이 적절하다.

6. 채소와 과일의 메시지는 “특정 암에 특효”보다 “매우 낮은 섭취를 피하라”에 가깝다

WCRF는 non-starchy vegetables와 fruit의 개별 암종별 evidence가 wholegrain–CRC만큼 강하지 않다고 명시한다.[1,2] 다만 여러 연구의 방향이 일관되고 mouth, pharynx, larynx, oesophagus 등 aerodigestive cancer에서 보호 가능성을 고려해 충분한 섭취를 권고한다.

따라서 채소·과일의 예방가치는 “한 가지 항암성분”보다 fibre, micronutrients, phytochemicals, 낮은 energy density와 weight control을 포함한 전체 패턴으로 이해해야 한다.

> **우측 주의 | 채소·과일 evidence를 과장하지 않는다**
>
> Wholegrain–CRC의 strong evidence와 달리 많은 개별 암종에서 fruit/vegetable evidence는 limited다.[1,2]

7. 과일과 채소의 관찰연구는 흡연 같은 교란을 특히 조심해야 한다

2025 prospective meta-analysis 41 studies에서 높은 fruit+vegetable intake는 lung cancer RR 0.81, vegetables 0.87, fruits 0.78과 연관됐다.[7]

그러나 흡연자는 식습관도 다를 수 있고 smoking intensity를 완전히 조정하기 어렵다. 따라서 lung cancer에서 fruit/vegetable association은 흡연의 큰 효과를 대체하거나 상쇄하는 것으로 해석해서는 안 된다.

표 48-1. 식품군별 사람 암예방 근거

식품군	대표 근거	현재 해석	주의
Wholegrains	CRC strong evidence	예방권고 핵심	모든 암 예방으로 확대 금지
Vegetables/Fruit	여러 암 보호 방향, 다수 limited	낮은 섭취를 피하고 다양화	특정 채소를 치료제로 표현 금지
Pulses	패턴 근거 강함, cancer-specific 제한	fibre+plant protein	콩 하나의 독립 항암효과 과장 금지
Soy foods	observational inverse/neutral	일반 식품으로 섭취 가능	supplement 효과로 자동 이전 금지

8. 십자화과 채소는 흥미로운 기전을 갖지만 “브로콜리 치료”로 뛰어넘으면 안 된다

Broccoli, cabbage, kale, cauliflower 등 cruciferous vegetables는 glucosinolates와 그 대사산물인 isothiocyanates를 포함한다. 세포·동물 수준에서는 detoxification enzymes, oxidative stress, cell-cycle signaling 등 다양한 기전이 연구돼 왔다.

2025 systematic review/meta-analysis에서도 여러 암에서 inverse association 신호가 보고됐지만 암종·지역·연구설계에 따라 결과가 달랐다.[8] 기전의 매력과 임상 근거의 확실성은 분리해야 한다.

9. 대장암에 대한 십자화과 채소 meta-analysis도 보호 방향이지만 확정적이지 않다

2025 colon-cancer dose-response meta-analysis는 17 studies, 약 9.8만 명 자료를 합쳐 pooled OR 0.80을 보고했다.[9] 섭취가 증가할수록 위험이 낮아지는 비선형 신호도 있었다.

그러나 cohort 7개와 case-control 10개를 함께 합쳤고 dietary assessment와 confounder control의 차이가 컸다. "십자화과 5회/주가 처방량"처럼 정확한 임상용량으로 제시할 단계는 아니다.

10. 마늘·양파의 기전이 많아도 전체 암위험 감소는 일관되지 않다

Allium vegetables의 organosulfur compounds는 실험실에서 여러 항종양 기전이 보고된다. 하지만 2022 systematic review/meta-analysis에서는 높은 allium intake와 total cancer risk의 유의한 연관이 없었고 RR은 0.97이었다.[10]

Garlic supplement도 RR 0.97로 유의한 위험감소 근거가 없었다. 따라서 음식의 맛과 식사 다양성을 위해 마늘·양파를 활용할 수 있지만 "마늘 보충제가 암을 예방한다"는 결론은 근거를 넘는다.

> **우측 근거 | 마늘 supplement는 항암제로 입증되지 않았다**
>
> 2022 meta-analysis에서 allium vegetables와 garlic supplement 모두 total cancer risk 감소의 유의한 근거가 없었다.[10]

11. 과일은 주스보다 whole fruit를 기본으로 보는 것이 합리적이다

Whole fruit는 fibre, water, chewing structure와 다양한 phytochemicals를 함께 제공한다. Juice는 같은 과일이라도 fibre가 줄고 섭취속도와 energy density가 달라질 수 있다.

WCRF의 식사패턴 권고는 whole plant foods를 중심으로 한다.[1,2] 과일을 많이 먹는다는 이유로 sugar-sweetened beverages나 대량의 juice를 같은 범주로 보지 않는다.

12. "색깔별로 다양하게"는 특정 색소가 암을 치료해서가 아니라 식품 다양성을 높이는 실용적 방법이다

Green leafy, cruciferous, orange/red, berries/citrus, allium 등 식물군은 fibre와 phytochemical profile이 다르다. 다양성을 높이면 특정 식품 하나에 의존하지 않고 nutrient/food-matrix exposure가 넓어진다.

다음 장에서 carotenoid, flavonoid, polyphenol, isothiocyanate 등 성분의 기전을 다루지만, 현재 예방권고는 supplement보다 다양한 식품을 우선한다.[1,2,15]

그림 48-2. 기전에서 예방 권고까지의 근거 사다리



그림 48-2. phytochemical 기전은 출발점이지 종착점이 아니다. 사람의 암발생·재발 endpoint와 일관된 역학근거가 더해져야 예방 권고가 된다. 본서 재구성.

13. 콩류는 plant protein과 fibre를 동시에 공급하는 식품군이다

Beans, lentils, chickpeas, peas는 protein, fibre, resistant starch, folate, potassium, magnesium 등을 제공한다. 통곡과 함께 섭취하면 식물성 식사의 단백질과 섬유질 기반을 강화하기 쉽다.[1,4]

또한 red/processed meat를 줄일 때 legumes를 대체식품으로 쓰면 식사패턴 자체가 달라진다. 따라서 콩류 연구의 효과는 단순한 "콩 성분"만이 아니라 replacement effect를 포함할 수 있다.

14. 2026 pulse review는 "유망하지만 암 특이적 근거는 아직 제한적"이라고 정리한다

2026 scoping review는 human studies 15개를 검토해 pulse-dominant legume intake가 colorectal cancer risk를 modest하게 낮추는 방향과 양립하지만 결과가 mixed하고 confounder 조정 후 약해지는 연구도 있다고 정리했다.[13]

Breast/oesophageal cancer와 cancer mortality 근거는 제한적이고, survivorship intervention도 주로 단기간 biomarker/feasibility 연구다. 따라서 pulses는 건강한 패턴의 구성요소이지 독립적인 항암치료로 볼 수 없다.

15. 대두는 콩류 안에서도 별도로 많은 연구가 축적돼 있다

Soybean, tofu, soymilk, tempeh 등은 protein, unsaturated fat, fibre와 isoflavones를 제공한다. 특히 isoflavone의 estrogen-like structure 때문에 ER-positive breast cancer에서 우려가 반복돼 왔다.

그러나 phytoestrogen은 endogenous estrogen과 동일하게 작용하지 않으며, 식품 수준의 soy를 일률적으로 금지할 근거는 없다.[4,11,12]

16. 2024 soy meta-analysis는 낮은 암위험과의 연관을 보였지만 관찰연구다

52 observational studies를 합친 2024 meta-analysis에서 high total soy product intake는 RR 0.69, tofu는 0.78, soymilk는 0.75와 연관됐다.[11]

이 수치는 흥미롭지만 35개 case-control과 17개 cohort를 합친 결과다. 건강한 식생활, 체중, 지역·문화적 식습관 등 residual confounding이 남을 수 있어 "soy가 암을 31% 예방한다"는 인과문장으로 바꾸면 안 된다.

17. 유방암 생존자도 일반적인 soy food를 자동 회피할 이유는 없다

2024 prospective analysis/meta-analysis에서는 dietary isoflavone highest vs lowest에서 recurrence HR 0.81, all-cause mortality HR 0.85의 더 좋은 예후 방향이 관찰됐다.[12] WCRF도 soy가 cancer risk를 높이지 않으며 breast cancer diagnosis 후에도 soy foods를 피할 필요가 없다고 안내한다.[4]

다만 이 근거는 식품 섭취와 관찰연구 중심이다. purified high-dose isoflavone supplement를 항암목적으로 사용하는 효과·안전성과 동일한 질문이 아니다.

> **우측 안전 | 식품 soy와 고용량 isoflavone supplement는 다르다**
>
> Soy foods는 유방암 때문에 일률적으로 회피할 근거가 없지만 purified high-dose supplement 효과를 자동 추론하지 않는다.[4,11,12]

18. 발효콩은 "발효"라는 이유만으로 더 항암적이라고 말할 수 없다

2024 soy meta-analysis에서 fermented soy products 전체는 cancer risk와 유의한 association이 없었다.[11] Miso, soy paste 같은 식품은 sodium content도 함께 고려해야 한다.

식품의 가치는 발효 여부 하나가 아니라 전체 식사, salt level, portion, protein/fibre contribution과 개인 tolerance를 함께 봐야 한다.

표 48-2. 콩류와 대두 근거의 핵심 구분

질문	근거	결론
Pulses와 암위험	2026 scoping review	보호적 패턴에 적합, cancer-specific 인과근거 제한
Total soy와 cancer risk	2024 observational meta-analysis	낮은 위험 association, 인과성 미확정
Soy와 breast prognosis	2024 prospective/meta-analysis	recurrence·mortality 개선 방향 association
High-dose isoflavone	food evidence와 별도 질문	항암목적으로 자동 권고하지 않음

19. 소금에 절인 채소는 신선·냉동 채소와 같은 범주로 취급하지 않는다

WCRF는 salt-preserved vegetables의 높은 섭취가 stomach cancer risk를 높이는 강한 근거를 설명한다.[2] "채소니까 무조건 보호적"이라는 분류가 틀릴 수 있는 대표적 사례다.

김치·절임류를 문화적으로 먹더라도 전체 sodium intake와 gastric cancer risk factors를 함께 고려하고, 신선·냉동·저염 조리 채소를 다양하게 포함하는 것이 합리적이다.

20. 냉동·통조림도 가공 정도와 첨가물을 보면 실용적인 선택이 될 수 있다

Frozen vegetables/fruit는 장기간 보관이 가능하고, added sugar나 과도한 salt가 없다면 식물성 식품 섭취를 늘리는 현실적인 방법이다.[2] Canned beans도 행구거나 저염 제품을 선택할 수 있다.

"신선한 유기농만 건강하다"는 조건을 붙이면 비용과 접근성이 악화될 수 있다. 장기적으로 지속 가능한 섭취가 더 중요하다.

21. 보충제가 음식보다 더 강력하다는 생각은 암예방에서는 성립하지 않는다

식품에는 여러 compounds가 낮은 농도로 복합되어 있고, supplement는 특정 성분을 고용량으로 노출시킨다. 두 노출은 같지 않다.

WCRF는 cancer prevention을 위해 supplements에 의존하지 말고 food-based pattern을 권고한다.[15] 특정 phytochemical의 실험실 효과가 고용량 캡슐의 장기 암예방 효과를 보장하지 않는다.

22. 암치료 중에는 예방식단의 이상형보다 현재 섭취 가능성과 치료완주가 먼저다

Mucositis, dysphagia, nausea, diarrhea, bowel obstruction, post-operative restriction이 있으면 raw vegetables, high-fibre wholegrains, legumes가 일시적으로 불편할 수 있다.

이때는 texture, fibre, meal frequency를 조절하면서 energy, protein, hydration과 weight/muscle을 먼저 지킨다. 증상이 안정되면 장기 식사패턴으로 천천히 복귀한다.

23. 식물성 케톤식은 이 식품군들과 구조적 긴장을 가질 수 있다

엄격한 ketogenic carbohydrate restriction은 wholegrains, beans, lentils와 일부 fruits를 크게 제한한다. 그런데 현재 암예방 근거는 wholegrain/fibre와 다양한 plant foods를 지지한다.[1-6]

따라서 식물성 케톤식을 암환자에게 적용한다면 "ketosis를 만들기 위해 어떤 근거 있는 식품군을 줄이는가"를 명시하고 fibre, protein, micronutrients, bowel function과 치료 tolerance를 함께 평가해야 한다.

> **우측 균형 | ketosis보다 전체 식사근거를 먼저 본다**
>
> 엄격한 carbohydrate restriction이 wholegrain·legume·fruit·fibre를 크게 줄인다면 예방근거와 trade-off를 평가해야 한다.[1-6]

24. 실천은 "무엇을 더할까"와 "무엇을 바꿀까"를 동시에 생각해야 한다

예를 들어 refined grain을 wholegrain으로 바꾸고, processed meat 일부를 beans/tofu로 바꾸며, 매 끼니 non-starchy vegetables를 추가하고, snack을 whole fruit·nuts로 바꾸는 방식이다.

이런 substitution은 한 식품의 독립효과만 보는 것보다 실제 식사 변화에 가깝다. 영양역학에서 어떤 식품을 늘리면 무엇이 줄어드는지까지 보는 이유다.

그림 48-3. 실제 식사를 바꾸는 substitution 전략

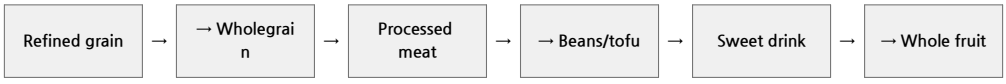


그림 48-3. 실제 식사에서는 한 식품을 늘리면 다른 식품이 줄어든다. 무엇을 대체하는지까지 보아야 식사패턴의 효과를 해석할 수 있다. 본서 재구성.

표 48-3. 일상에서 바꾸기 쉬운 식품 선택

현재 선택	대체 선택	얻는 변화
흰쌀·흰빵만 반복	현미·보리·귀리·통밀 일부 혼합	wholegrain/fibre 증가
가공육 중심 단백질	콩·렌틸·두부 일부 대체	fibre+plant protein
주스·당음료	whole fruit·물/무가당 음료	fibre·섭취속도 개선
채소 한 종류	잎채소·십자화과·버섯·양파 등	식품 다양성 증가

25. 근거를 읽을 때 food -> biomarker -> cancer incidence -> survival의 층위를 구분한다

채소를 먹고 antioxidant biomarker가 좋아졌다는 연구, soy를 먹고 hormone profile이 달라졌다는 연구, 실제 cancer incidence가 낮아졌다는 cohort는 서로 다른 endpoint다.

가장 강한 임상결론은 hard endpoint와 연구설계가 함께 뒷받침돼야 한다. “세포실험에서 apoptosis가 증가했다”는 결과가 사람의 암예방을 곧바로 증명하지 않는다.

26. 결론 - 식물성 식품의 힘은 한 가지 슈퍼푸드보다 반복되는 전체 패턴에 있다

현재 근거는 wholegrains, vegetables, fruit, beans/pulses를 대부분의 식사에 포함하고, food sources에서 충분한 fibre를 섭취하며, 매우 낮은 식물성 식품 섭취를 피하는 방향을 지지한다.[1–6,15]

통곡–대장암 근거가 가장 강하고, 채소·과일·콩류·대두는 암종·식품형태·연구설계에 따라 근거가 다르다. 다음 제49장에서는 이 식품들에 들어 있는 파이토케미컬과 항암 기전을 세포·분자 수준에서 살펴보되 사람 임상근거와 구분한다.

장 요약

- WCRF는 wholegrains·vegetables·fruit·beans/pulses를 usual diet의 major part로 만들고 food sources에서 fibre 약 30 g/day를 섭취하도록 권고한다.
- 암예방 근거가 가장 강한 축은 wholegrains/dietary fibre와 colorectal cancer이며, prospective meta-analysis에서 wholegrains +90 g/day당 CRC RR 약 0.83이 보고됐다.
- 채소·과일은 매우 낮은 섭취를 피하고 다양하게 먹는 것이 합리적이지만 개별 암종의 근거는 wholegrain–CRC만큼 일관되게 strong하지 않다.
- 2025 lung-cancer prospective meta-analysis는 fruit/vegetable intake와 낮은 위험의 association을 보고했으나 smoking 등 residual confounding을 고려해야 한다.
- 십자화과 채소는 유망한 기전과 inverse association이 있으나 특정 섭취량을 항암 처방처럼 제시할 단계는 아니다.
- Allium/garlic의 실험기전은 많지만 2022 meta-analysis에서는 total cancer risk 감소가 유의하지 않았고 garlic supplement도 예방효과가 입증되지 않았다.
- 콩류는 fibre와 plant protein을 제공하는 중요한 식품군이지만 2026 human-study review에서는 암특이적 장기 근거가 아직 제한적이었다.
- Soy foods는 cancer risk를 높인다는 근거가 없으며 breast cancer survivors에서도 일률적 회피가 필요하지 않다. 다만 food와 high-dose isoflavone supplement는 구분한다.
- 암치료 중에는 예방식단의 이상형보다 energy/protein, hydration, GI tolerance, weight·muscle과 treatment completion을 우선한다.
- 식물성 케톤식이 wholegrain·legume·fruit·fibre를 크게 제한한다면 현재 예방근거와의 trade-off를 명시해야 한다.

스스로 확인할 질문

1. 나는 하루 식사의 대부분에 non-starchy vegetables, whole fruit, wholegrains 또는 beans/pulses를 포함하고 있는가?
2. Food sources에서 fibre 약 30 g/day에 접근하고 있는가?
3. 정제곡을 통곡으로 바꿀 수 있는 식사가 몇 끼나 있는가?
4. 채소·과일을 특정 “슈퍼푸드” 한두 가지보다 다양한 종류로 먹고 있는가?
5. 과일을 주스보다 whole fruit 형태로 먹는 비율이 높은가?
6. Processed meat나 refined carbohydrate 일부를 beans, lentils, tofu로 바꿀 수 있는가?
7. 유방암 때문에 일반적인 soy food를 근거 없이 전부 피하고 있지는 않은가?
8. Garlic, broccoli, isoflavone 같은 supplement를 음식보다 더 강한 항암수단으로 오해하고 있지는 않은가?
9. 치료 중 GI toxicity나 수술 상태 때문에 fibre·식감 조정이 필요한가?
10. 식물성 케톤식을 한다면 wholegrain·legume·fruit 제한으로 fibre와 micronutrient가 지나치게 줄지 않는가?

참고문헌

1. World Cancer Research Fund. Eat a diet rich in wholegrains, vegetables, fruit and beans. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/research-policy/evidence-for-our-recommendations/wholegrains-veg-fruit-beans/
2. World Cancer Research Fund. Fruit, vegetables and cancer. Page last reviewed June 2026. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/preventing-cancer/topics/fruit-vegetables-and-cancer/
3. World Cancer Research Fund. Fibre, wholegrains and cancer. Page last reviewed June 2026. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/preventing-cancer/topics/fibre-wholegrains-and-cancer/
4. World Cancer Research Fund. Pulses, beans, lentils and cancer. Page last reviewed June 2026. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/preventing-cancer/topics/pulses-and-cancer/
5. Aune D, Chan DSM, Lau R, et al. (2011). Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. BMJ, 343, d6617. https://doi.org/10.1136/bmj.d6617
6. Papadimitriou N, Markozannes G, Kanellopoulou A, et al. (2021). An umbrella review of the evidence associating diet and cancer risk at 11 anatomical sites. Nature Communications, 12, 4579. https://doi.org/10.1038/s41467-021-24861-8
7. Ahmadi Tabatabaei SV, Haghdoost AA, Alavi SM, et al. (2025). Fruit and Vegetable Intake in Relation to Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Dose-response Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. Journal of Cancer Prevention, 30, 75-88. https://doi.org/10.15430/JCP.25.009
8. Zheng S, Yan J, Wang J, et al. (2025). Unveiling the Effects of Cruciferous Vegetable Intake on Different Cancers: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis. Nutrition Reviews, 83, 842-858. https://doi.org/10.1093/nutrit/nuae131
9. Lai B, Li Z, Li J. (2025). Cruciferous vegetables intake and risk of colon cancer: a dose-response meta-analysis. BMC Gastroenterology, 25, 575. https://doi.org/10.1186/s12876-025-04163-9
10. Zhang Q, Zhao Q, Shen Y, Zhao F, Zhu Y. (2022). Allium Vegetables, Garlic Supplements, and Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Nutrition, 8, 746944. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.746944
11. Wang C, Ding K, Xie X, et al. (2024). Soy Product Consumption and the Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Nutrients, 16, 986. https://doi.org/10.3390/nu16070986
12. Song S, Cheun JH, Moon HG, et al. (2024). Dietary Isoflavone Intake and Breast Cancer Prognosis: A Prospective Analysis and Meta-Analysis. Nutrition and Cancer, 76, 42-54. https://doi.org/10.1080/01635581.2023.2279220
13. Mohd Nawi MN, Ibrahim N, Yong TB, Rashed AA, Balasubramaniam VR. (2026). Pulses and Cancer Outcomes: A Scoping Review of Human Studies on Risk Reduction. Nutrients, 18, 2064. https://doi.org/10.3390/nu18132064
14. Dehghanpour Farashah F, Zeydi M, Mohammadi MA, et al. (2026). Associations of Whole and Refined Grain Intake with Colorectal Cancer Risk: Dose-Response and Isocaloric Substitution Analyses in a Multi-Center Population-Based Case-Control Study. Nutrition and Cancer, 78, 510-521. https://doi.org/10.1080/01635581.2026.2688270
15. World Cancer Research Fund. Cancer Prevention Recommendations. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-prevention/our-cancer-prevention-recommendations/

제49장 파이토케미컬과 항암 기전

- 식물의 생리활성물질이 신호·산화환원·염증·후성유전에 작용하는 과정과 임상 번역의 한계

〈b〉원고 버전:〈/b〉 v01〈br/〉〈b〉장코드:〈/b〉 CH049〈br/〉〈b〉편집 기준:〈/b〉 B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심·주의 박스 약 30%〈br/〉〈b〉근거 범위:〈/b〉 polyphenols, flavonoids, carotenoids, sulforaphane, curcumin, EGCG, resveratrol, isoflavones, redox/inflammation/signaling/epigenetics, bioavailability and supplement safety.〈br/〉〈b〉근거평가 원칙:〈/b〉 기전·biomarker·hard endpoint를 분리하고 food와 high-dose extract를 동일시하지 않는다.

파이토케미컬(phytochemical)은 식물이 스스로를 보호하고 색·향·맛·신호를 만드는 데 사용하는 다양한 생리활성물질을 뜻한다. 사람에게 반드시 필요한 비타민처럼 "결핍증"이 정의된 필수영양소는 아니지만, 식물성 식품을 먹을 때 수천 종의 phytochemical에 노출된다.[1]

암 연구에서 phytochemical이 매력적인 이유는 하나의 경로만이 아니라 산화환원, 염증, 세포주기, apoptosis, angiogenesis, epigenetic regulation과 대사신호를 동시에 건드릴 수 있기 때문이다. 그러나 바로 이 다중표적성이 임상적으로는 해석을 어렵게 한다. 시험관에서 경로가 바뀌는 것과 환자의 재발·생존이 좋아지는 것은 전혀 다른 수준의 주장이다.[1,6-10]

이 장의 목적은 sulforaphane, curcumin, EGCG, resveratrol, carotenoids, isoflavones 같은 대표 물질을 "천연 항암제"로 나열하는 것이 아니다. 어떤 기전가설이 있고, 왜 사람에게 번역하기 어려우며, 음식과 농축 보충제를 왜 구분해야 하는지를 과학적으로 정리하는 것이다.

우측 핵심 | 기전은 출발점이지 임상결론이 아니다

Pathway modulation -> tissue exposure -> human biomarker -> randomized outcome -> recurrence/PFS/OS의 사다리를 확인한다.

그림 49-1. 파이토케미컬 연구의 기전-임상 번역 사다리



그림 49-1. 시험관 기전이 사람의 암예방·치료결론이 되려면 실제 노출과 임상 endpoint를 거쳐야 한다. 본서 재구성.[1-10]

1. 파이토케미컬은 한 종류가 아니라 화학적으로 매우 다른 거대한 집합이다

대표적으로 polyphenols에는 flavonoids, phenolic acids, stilbenes 등이 있고, carotenoids에는 beta-carotene·lycopene·lutein 등이 있다. Cruciferous vegetables의 glucosinolates는 잘리거나 씹힐 때 isothiocyanates와 indoles로 전환될 수 있고, allium vegetables에는 organosulfur compounds가 있다.[1,15,16]

따라서 "파이토케미컬 효과"라는 하나의 숫자는 존재하지 않는다. 분자구조, 흡수, 대사체, 식품 matrix, 장내미생물과 표적조직이 모두 다르다.

2. 음식에서의 노출과 캡슐에서의 노출은 같은 실험이 아니다

브로콜리를 먹는 것과 sulforaphane extract를 복용하는 것, 강황을 음식에 쓰는 것과 gram 단위 curcumin capsule을 먹는 것은 dose와 pharmacokinetics가 다르다.

Whole food에는 fibre, 지방, 단백질, 미네랄, 다른 phytochemical이 동시에 존재하고 소화·흡수 속도도 다르다. 반대로 extract는 특정 성분을 음식에서 얻기 어려운 농도로 올리며 약물상호작용과 독성의 가능성도 달라진다.[3-5]

표 49-1. 대표 파이토케미컬의 식품원과 연구기전

범주	대표 물질	식품원	연구기전
Polyphenol/flavonoid	quercetin·anthocyanin·catechin	berries·onion·tea	redox·NF-kB·kinase
Stilbene	resveratrol	grapes·berries·peanuts	AMPK/SIRT·inflammation
Carotenoid	beta-carotene·lycopene	carrot·tomato·greens	redox·membrane/signaling
Isothiocyanate	sulforaphane	broccoli·crucifers	Nrf2·detox·HDAC

범주	대표 물질	식품원	연구기전
Isoflavone	genistein·daidzein	soy foods	ER·kinase·epigenetic
Organosulfur	allicin-related	garlic·onion	detox·redox·apoptosis

3. 항산화라는 한 단어로 항암기전을 설명하면 틀리기 쉽다

ROS는 DNA 손상을 일으켜 발암과 연결될 수 있지만, 동시에 방사선치료와 여러 항암제가 암세포를 손상시키는 도구이기도 하다.[2,3] 따라서 ROS를 낮추는 것이 언제나 항암이라고 말할 수 없다.

Phytochemical은 조건에 따라 antioxidant response를 유도하기도 하고, 높은 농도에서는 pro-oxidant stress를 만들기도 한다. 중요한 것은 "항산화 능력"이라는 시험관 점수가 아니라 사람의 조직에서 어떤 농도·시간·맥락으로 작용하는지다.

> **우측 핵심 | "항산화 = 항암"은 단순화다**
>
> ROS는 발암에도, 일부 항암치료의 세포살상에도 관여한다. 고용량 antioxidant supplement를 음식의 antioxidant와 동일하게 보지 않는다.[2,3]

4. Nrf2는 세포방어 경로이지만 암에서는 맥락 의존적이다

Nrf2 activation은 정상세포의 detoxification·redox defense를 높일 수 있어 carcinogen exposure 상황에서는 유리한 기전으로 연구된다. Sulforaphane이 대표적 예다.[1,9]

그러나 이미 형성된 종양에서는 지속적인 antioxidant defense가 암세포 생존과 치료저항성에 기여할 가능성도 있다. 그러므로 "Nrf2를 올리면 항암" 같은 단순 공식은 사용하지 않는다.

5. NF-kB·STAT3·COX-2 같은 염증신호는 중요한 기전 표적이다

Curcumin, EGCG, resveratrol 등은 preclinical models에서 NF-kB, STAT3와 inflammatory cytokine을 변화시킨다는 보고가 많다.[1,6,7,10] 염증신호는 proliferation, survival, angiogenesis, immune suppression과 연결되기 때문에 생물학적 타당성이 있다.

하지만 serum CRP가 낮아지거나 cytokine이 변한 것과 암의 PFS·OS가 개선된 것은 다른 endpoint다. biomarker change만으로 치료효과를 선언할 수 없다.

6. 세포주기와 apoptosis 기전은 가장 흔한 "항암" 실험결과다

많은 phytochemical 논문은 cyclin/CDK 변화, p21/p53, Bax/Bcl-2, caspase activation, mitochondrial membrane potential을 측정한다. 이들은 세포가 증식을 멈추거나 apoptosis로 가는지 보는 전형적 지표다.[1]

문제는 실험 농도다. 세포배양에서 10-50 micromolar를 써서 apoptosis가 일어나도 사람이 식품이나 보충제를 먹고 종양조직에서 같은 free concentration에 도달하지 못할 수 있다.

7. PI3K-AKT-mTOR와 MAPK는 대사·성장신호와 phytochemical 기전이 만나는 지점이다

Polyphenol과 isothiocyanate 연구에서 PI3K-AKT-mTOR, AMPK, MAPK 변화가 반복해서 보고된다.[1] 이 경로는 이미 앞장에서 다룬 insulin/IGF, nutrient sensing과도 연결된다.

그러나 하나의 phytochemical이 여러 kinase를 동시에 건드린다는 사실은 drug-like specificity를 뜻하지 않는다. off-target effect와 실제 tissue exposure를 함께 봐야 한다.

8. 후성유전 조절은 흥미롭지만 대부분은 아직 번역 단계에 있다

Sulforaphane, genistein, EGCG, curcumin 등은 HDAC, DNMT, histone modification, microRNA와 연결된 실험연구가 많다.[1] 이는 식이가 gene sequence를 바꾸지 않고 gene expression environment에 영향을 줄 가능성을 보여준다.

그러나 cell line의 methylation 변화가 사람이 특정 식품을 먹었을 때 장기간 cancer incidence나 recurrence가 줄어드는 것을 직접 입증하지는 않는다.

9. 혈관신생·침윤·전이 억제는 동물실험에서 흔하지만 임상 endpoint는 더 엄격하다

VEGF, MMP, EMT marker, migration assay가 감소하면 anti-angiogenic 또는 anti-metastatic potential이라고 표현한다. 이런 결과는 mechanism hypothesis로 의미가 있다.

하지만 환자에서는 radiographic response, ctDNA, recurrence, PFS, OS와 같은 endpoint가 필요하다. "MMP가 낮아졌다"는 사실만으로 metastasis prevention을 주장할 수 없다.

그림 49-2. 반복해서 연구되는 주요 분자경로

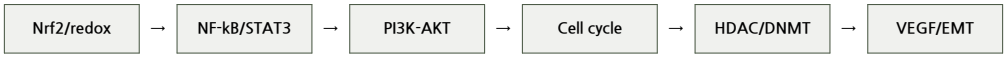


그림 49-2. 여러 phytochemical은 다중표적성을 보이지만 pathway 변화만으로 환자 outcome을 예측할 수는 없다. 본서 재구성.[1]

10. 장내미생물은 phytochemical을 새로운 분자로 바꾸기도 한다

Polyphenol과 isoflavone은 장에서 그대로 흡수되지 않고 microbial metabolism과 phase II conjugation을 거쳐 다른 metabolites로 순환할 수 있다. 그래서 같은 식품을 먹어도 개인의 노출이 다를 수 있다.[1]

이것은 precision nutrition의 가능성을 열지만 현재는 특정 microbiome profile에 따라 phytochemical supplement를 항암치료처럼 처방할 단계는 아니다.

11. Bioavailability는 기전과 임상효과 사이의 가장 큰 장벽 중 하나다

많은 phytochemical은 물에 잘 녹지 않거나 장에서 흡수가 낮고, 흡수돼도 glucuronidation·sulfation 등 빠른 대사를 거친다.[1,6-10] 따라서 plasma total concentration과 실제 active unconjugated compound, tissue concentration을 구분해야 한다.

나노입자·liposome·phospholipid complex 같은 formulation은 노출을 높이려 하지만, 노출 증가가 곧 cancer outcome 개선을 뜻하지는 않는다.

> **우측 핵심 | Bioavailability gap**
>
> 시험관에서 필요한 농도와 사람이 먹고 실제 plasma·tumor tissue에서 도달하는 농도를 반드시 비교한다.[1,6-10]

12. Curcumin은 "기전은 화려하지만 임상 번역이 어려운" 대표 사례다

2024 critical analysis는 curcumin의 낮은 bioavailability와 임상자료를 검토한 뒤 malignant disease 치료에 유의한 긍정효과를 설득력 있게 보여주지 못했다고 결론냈다.[6]

2025 systematic review는 34 RCT, 2,580 cancer patients를 포함했지만 oral mucositis, weight, symptoms, progression 등 결과가 이질적이었고 모든 연구가 moderate-high risk of bias였다. 따라서 확정적 치료 권고를 내리기 어렵다.[7]

13. Curcumin의 독립 약동학 연구는 "시험관 농도" 문제를 숫자로 보여준다

2025 crossover pharmacokinetic study에서 여러 제형 약 570 mg, 고용량 AOV 2,280 mg, piperine 병용을 평가했지만 unconjugated plasma curcumin은 대부분 2 nM 미만이었다.[8]

가장 높은 NovaSOL도 30분에 약 6.7-38 nM이었고 빠르게 감소했으며, 저자들은 in-vitro biological effect에 사용되는 농도보다 약 100배 낮다고 보고했다. 이것이 mechanism-to-human translation gap의 좋은 예다.[8]

> **우측 수치 | Curcumin PK**
>
> 2025 독립 PK: 대부분 unconjugated curcumin 〈2 nM, 최고 제형도 6.7-38 nM 후 빠르게 감소. in-vitro effect concentration보다 약 100배 낮음.[8]

14. Sulforaphane은 broccoli biology를 이해하는 데 중요하지만 아직 항암치료제로 확립되지 않았다

Sulforaphane은 cruciferous vegetables의 glucoraphanin에서 생성될 수 있는 isothiocyanate로 Nrf2, detoxification enzyme, cell cycle, epigenetic regulation 등의 기전이 연구됐다.[1,9,16]

2023 systematic review는 prostate, breast, pancreatic cancer와 melanoma의 human RCT 8개를 확인했다. 일부 gene/histologic biomarker가 변했지만 용량·연구설계가 매우 달라 meta-analysis가 불가능했고 definitive therapeutic

conclusion은 내리지 못했다.[9]

15. Green tea의 EGCG는 음료, 추출물, 고용량 캡슐을 구분해야 한다

Green tea catechin은 antioxidant/redox, receptor signaling, proliferation 관련 실험근거가 많다. 그러나 97명의 HGPIN/ASAP 남성을 대상으로 400 mg EGCG/day를 1년 투여한 RCT에서 prostate cancer는 5/49 vs 9/48, p=.25로 primary endpoint 차이가 없었다.[11]

또 다른 pre-prostatectomy trial에서 하루 6 cups의 brewed green tea 또는 black tea는 prostate tissue의 proliferation, apoptosis, oxidation marker를 water control보다 유의하게 바꾸지 못했다.[12]

16. Resveratrol은 수많은 연구가 있어도 임상권고가 자동으로 생기지 않는다는 사례다

Resveratrol은 SIRT, AMPK, inflammatory signaling, redox pathway와 연결돼 오랫동안 연구됐다. 2024 systematic review는 약 200 clinical studies와 24개 이상 적응증을 검토했다.[10]

그럼에도 저자들은 어떤 healthcare setting에서도 resveratrol을 권고할 conclusive clinical evidence가 없다고 정리했다. 연구 수가 많다는 것과 확실한 임상효과가 있다는 것은 다르다.

표 49-2. 대표 phytochemical의 임상 번역 상태

물질	사람자료	핵심 결과	현재 해석
Curcumin	34 RCT/2,580 patients	이질적·moderate-high RoB	확정 치료권고 불가
Sulforaphane	8 cancer RCT review	일부 biomarker 변화	hard endpoint 확증 필요
EGCG/green tea	prostate RCT	primary endpoint/조직지표 뚜렷하지 않음	음료와 extract 구분
Resveratrol	약 200 clinical studies	conclusive recommendation 없음	연구수 ≠ 확정효과

17. Carotenoid는 음식과 고용량 단일 보충제의 결론이 반대로 갈 수 있다

Carotenoid umbrella meta-analysis는 dietary intake와 circulating carotenoid가 여러 암위험 감소와 연관된 신호를 보고했지만, high-dose supplement 특히 beta-carotene은 total cancer, lung cancer, bladder cancer 위험 증가 신호를 보였다.[17]

WCRF와 NCI도 current/former smokers의 high-dose beta-carotene supplement가 lung cancer risk를 높일 수 있다고 경고한다.[2,4,5] 음식의 색소가 유익해 보인다고 고용량 캡슐이 더 좋다는 결론은 틀릴 수 있다.

> **우측 주의 | 음식과 고용량 beta-carotene은 다른 노출**
>
> Current/former smokers에서 high-dose beta-carotene supplement는 lung cancer risk를 높일 수 있다.[2,4,5,17]

18. Flavonoid 역학근거는 흥미롭지만 certainty가 낮은 경우가 많다

2024 umbrella review는 total flavonoids와 일부 subclass가 breast, colorectal, lung cancer 등 여러 outcome과 inverse association을 보였다고 정리했다.[13]

동시에 대부분 outcome의 evidence certainty가 낮아 firm generalizable conclusion을 내리기 어렵다고 평가했다. dietary questionnaire, confounding, food-source heterogeneity가 주요 한계다.

19. Isoflavone은 "식물성 estrogen"이라는 단어만으로 위험을 판단하면 안 된다

Soy isoflavone은 estrogen receptor와 상호작용할 수 있지만 receptor subtype, 농도, endogenous hormone environment에 따라 효과가 다르다. 음식 soy의 사람 역학자료는 전체적으로 cancer risk 증가를 지지하지 않는다.[14]

중요한 구분은 tofu, tempeh, soy milk 같은 식품과 고용량 purified isoflavone supplement다. food-level safety data를 pharmacologic supplement에 그대로 적용하지 않는다.

20. 마늘·양파의 organosulfur 기전이 곧 "마늘 보충제의 암예방"은 아니다

Allium compounds는 detoxification enzyme, redox, apoptosis와 관련된 기전연구가 많다. 그러나 2022 meta-analysis에서 total cancer risk는 allium vegetables RR 0.97, garlic supplement RR 0.97로 유의한 전체 위험감소가 입증되지 않았다.[15]

따라서 음식으로 향과 다양성을 더하는 것과 항암목적으로 고농도 garlic capsule을 복용하는 것은 구분한다.

그림 49-3. 음식에서 보충제로 갈수록 달라지는 것



그림 49-3. 농축될수록 food matrix보다 약동학·상호작용·독성 평가의 중요성이 커진다. 본서 재구성.[3-5]

21. "시너지"는 가능하지만 검증하지 않으면 마케팅 단어가 된다

Whole foods에는 여러 phytochemical이 함께 존재해 additive 또는 synergistic interaction이 가능하다. 하지만 조합이 많아질수록 어떤 성분이 어떤 농도로 효과를 냈는지 입증하기 어려워진다.

따라서 식품 다양성을 권하는 근거와 "특정 12가지 phytochemical 조합이 종양을 억제한다"는 치료주장은 서로 다른 수준이다. 후자는 별도의 임상시험이 필요하다.

22. 암치료 중 보충제는 "천연"이라는 이유로 자동 안전하지 않다

NCI PDQ는 vitamin C/E, flavonoids, beta-carotene 등을 포함한 antioxidant supplement가 anticancer agents와 상호작용할 가능성을 설명하며, 많은 특정 supplement의 안전성과 효과에 정보가 부족하다고 정리한다.[3]

방사선·항암화학요법·표적치료·항응고제·수술 전후에는 모든 herb/extract/supplement 목록을 담당의와 oncology pharmacist에게 알려야 한다. 결핍 교정용 영양소와 항암목적 고용량 supplement도 구분한다.

> **우측 안전 | 치료 중 supplement 목록을 공유한다**
>
> Herb, extract, antioxidant, 고용량 vitamin/mineral은 약물상호작용과 치료효과에 영향을 줄 수 있어 oncology team과 확인한다.[3]

23. 암예방에서는 supplement보다 food-first 원칙이 현재 지침에 가깝다

WCRF는 cancer prevention 목적으로 high-dose dietary supplement를 권고하지 않고 nutritional needs를 diet alone으로 충족하는 것을 기본으로 제시한다.[4,5]

이 원칙은 "모든 supplement가 해롭다"는 뜻이 아니다. B12, vitamin D, iron 등 의학적으로 필요한 보충은 개인의 결핍·식사패턴·치료상태에 따라 사용할 수 있다. 목적이 다르다.

24. Phytochemical 연구를 읽을 때는 농도-조직-지표-임상결과를 순서대로 확인한다

첫째, 사용한 compound가 food인지 purified extract인지 본다. 둘째, dose와 blood/tissue concentration을 확인한다. 셋째, endpoint가 cell viability인지 biomarker인지 실제 recurrence/PFS/OS인지 구분한다.

넷째, trial이 randomized인지, 대조군과 sample size가 충분한지, adverse event와 drug interaction을 측정했는지 본다. 이 사다리를 건너뛰면 "실험실 항암"이 "환자 치료"로 과장된다.

표 49-3. Phytochemical 논문을 읽는 체크리스트

질문	확인할 내용
무엇을 투여?	food·beverage·extract·purified compound·formulation
얼마나 투여?	food-equivalent vs pharmacologic dose
어디까지 도달?	plasma free/total·tissue·metabolite
무엇이 변함?	pathway·biomarker·imaging·recurrence·PFS·OS
연구설계?	randomized·control·sample size·follow-up
안전성?	AE·liver/kidney·bleeding·drug interaction

25. 식물성 케톤식에서도 phytochemical 다양성은 확보할 수 있지만 우선순위를 바꾸지 않는다

Low-carbohydrate plant-based pattern에서도 leafy greens, cruciferous vegetables, mushrooms, herbs, spices, olives, avocado, nuts, seeds와 제한량 berries를 통해 다양한 phytochemical을 섭취할 수 있다.

그러나 ketosis를 유지하기 위해 vegetable variety, fibre, energy, protein과 micronutrient adequacy를 지나치게 희생하면 전체 식사질이 나빠질 수 있다. active cancer treatment 중에는 treatment tolerance와 체중·근육 유지가 먼저다.

> **우측 원칙 | Ketosis보다 치료완주가 먼저**
>
> 식물성 케톤식에서도 vegetable diversity를 지키되 active treatment에서는 energy·protein·hydration·muscle과 treatment tolerance를 우선한다.

26. 결론 - 파이토케미컬은 중요한 생물학적 단서지만 “천연 항암제”라는 단어로 압축할 수 없다

현재 과학은 phytochemical이 redox, inflammation, growth signaling, epigenetics, angiogenesis와 microbiome에 영향을 줄 수 있음을 강하게 보여준다. 그러나 대부분 물질에서 clinical hard endpoint의 증거는 훨씬 약하다.[1,6–13]

가장 실용적인 결론은 다양한 식물성 whole foods를 식사패턴에 포함하고, 농축 supplement는 근거·용량·상호작용을 따로 평가하는 것이다. 다음 제50장에서는 식물성 식사의 역학근거를 다뤄 phytochemical 기전이 실제 인구집단의 암위험과 어떻게 연결되는지 살펴본다.

장 요약

- Phytochemical은 polyphenols, flavonoids, carotenoids, glucosinolate-derived compounds, organosulfur compounds 등 매우 다양한 식물 생리활성물질의 집합이다.
- 암기전 연구에서는 redox/Nrf2, NF-kB·STAT3, PI3K-AKT-mTOR, cell cycle/apoptosis, angiogenesis, epigenetic regulation이 반복해서 나타난다.
- 기전의 존재는 사람의 암예방·치료효과를 자동으로 뜻하지 않으며 dose, bioavailability, tissue exposure와 hard endpoint를 확인해야 한다.
- 2025 curcumin systematic review 34 RCT/2,580 patients는 결과 이질성과 moderate-high risk of bias 때문에 확정적 치료권고를 지지하지 못했다.
- 2025 독립 curcumin PK study는 실제 unconjugated plasma concentration이 많은 in-vitro effect concentration보다 크게 낮을 수 있음을 보여줬다.
- Sulforaphane RCT 8개 systematic review에서는 biomarker 변화가 있었지만 연구 이질성이 커 definitive therapeutic conclusion은 불가능했다.
- Resveratrol은 약 200 clinical studies가 있어도 어떤 healthcare setting에서도 conclusive recommendation을 뒷받침하지 못했다.
- EGCG 400 mg/day 1년 prostate-prevention RCT에서는 primary prostate cancer endpoint가 유의하게 감소하지 않았다.
- Carotenoid는 food-derived exposure와 high-dose supplement의 결과가 다를 수 있으며 beta-carotene high-dose supplement는 일부 흡연자에서 lung cancer risk를 높인다.
- 현재 실천은 다양한 whole plant foods를 통해 phytochemical을 섭취하고, 고용량 extract/supplement는 별도의 약리학적 노출로 평가하는 것이다.

스스로 확인할 질문

1. 내가 말하는 “항암성분”의 근거는 cell study, animal study, biomarker trial, cancer incidence, recurrence/PFS/OS 중 어느 단계인가?
2. 논문에서 사용한 phytochemical 농도가 사람이 음식이나 보충제로 실제 도달할 수 있는 농도인가?
3. Whole food와 purified extract/supplement를 같은 효과로 해석하고 있지는 않은가?
4. Curcumin·EGCG·resveratrol 같은 supplement를 표준치료 대신 사용하려는 생각은 없는가?
5. 현재 복용하는 herb, tea extract, antioxidant, vitamin/mineral supplement를 담당 종양팀이 모두 알고 있는가?
6. 방사선 또는 ROS를 이용하는 항암치료 중 고용량 antioxidant를 임의로 복용하고 있지는 않은가?
7. 특정 biomarker가 좋아졌다는 결과를 survival benefit으로 과장하고 있지는 않은가?
8. Beta-carotene 같은 성분을 음식 근거 때문에 고용량 단일 supplement로 올리고 있지는 않은가?
9. 식물성 케톤식을 하더라도 비전분 채소·허브·향신료·견과·종자 등 phytochemical 다양성이 유지되는가?

참고문헌

1. Hossain MS, Wazed MA, Asha S, Amin MR, Shimul IM. (2025). Dietary Phytochemicals in Health and Disease: Mechanisms, Clinical Evidence, and Applications–A Comprehensive Review. Food Science & Nutrition, 13(3), e70101. https://doi.org/10.1002/fsn3.70101
2. National Cancer Institute. Antioxidants and Cancer Prevention. Accessed 2026–08–31. https://www.cancer.gov/about–cancer/causes–prevention/risk/diet/antioxidants–fact–sheet
3. National Cancer Institute. Cancer Therapy Interactions With Foods and Dietary Supplements (PDQ). Accessed 2026–08–31. https://www.cancer.gov/about–cancer/treatment/cam/hp/dietary–interactions–pdq
4. World Cancer Research Fund. Do not use supplements for cancer prevention. Accessed 2026–08–31. https://www.wcrf.org/research–policy/evidence–for–our–recommendations/supplements/
5. World Cancer Research Fund. Supplements and cancer. Page last reviewed June 2026. Accessed 2026–08–31. https://www.wcrf.org/preventing–cancer/topics/supplements–and–cancer/
6. Khosravi MA, Seifert R. (2024). Clinical trials on curcumin in relation to its bioavailability and effect on malignant diseases: critical analysis. Naunyn–Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 397, 3477–3491. https://doi.org/10.1007/s00210–023–02825–7
7. Gutsche LC, D□rfler J, H□bner J. (2025). Curcumin as a complementary treatment in oncological therapy: a systematic review. European Journal of Clinical Pharmacology, 81, 1–33. https://doi.org/10.1007/s00228–024–03764–9
8. Kroon MAGM, van Laarhoven HWM, Swart EL, van Tellingen O, Kemper EM. (2025). A pharmacokinetic study and critical reappraisal of curcumin formulations enhancing bioavailability. iScience, 28(6), 112575. https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.112575
9. ElKhalifa A, Al–Ziftawi NH, Awaisu A, Alali FQ, Khalil A. (2023). Efficacy and tolerability of sulforaphane in the therapeutic management of cancers: a systematic review of randomized controlled trials. Frontiers in Nutrition, 10, 1256029. PMID: 38074675.
10. Brown K, Theofanous D, Britton RG, et al. (2024). Resveratrol for the Management of Human Health: How Far Have We Come? A Systematic Review of Resveratrol Clinical Trials to Highlight Gaps and Opportunities. International Journal of Molecular Sciences, 25(2), 747. https://doi.org/10.3390/ijms25020747
11. Kumar NB, Pow–Sang J, Egan KM, et al. (2015). Randomized, Placebo–Controlled Trial of Green Tea Catechins for Prostate Cancer Prevention. Cancer Prevention Research, 8(10), 879–887. https://doi.org/10.1158/1940–6207.CAPR–14–0324
12. Henning SM, Wang P, Said JW, et al. (2015). Randomized clinical trial of brewed green and black tea in men with prostate cancer prior to prostatectomy. Prostate, 75(5), 550–559. https://doi.org/10.1002/pros.22943
13. Li H, Zeng Y, Zi J, et al. (2024). Dietary Flavonoids Consumption and Health: An Umbrella Review. Molecular Nutrition & Food Research, 68(12), e2300727. https://doi.org/10.1002/mnfr.202300727
14. Wang C, Ding K, Xie X, et al. (2024). Soy Product Consumption and the Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta–Analysis of Observational Studies. Nutrients, 16, 986. https://doi.org/10.3390/nu16070986
15. Zhang Q, Zhao Q, Shen Y, Zhao F, Zhu Y. (2022). Allium Vegetables, Garlic Supplements, and Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta–Analysis. Frontiers in Nutrition, 8, 746944. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.746944
16. Zheng S, Yan J, Wang J, et al. (2025). Unveiling the Effects of Cruciferous Vegetable Intake on Different Cancers: A Systematic Review and Dose–Response Meta–analysis. Nutrition Reviews, 83, 842–858. https://doi.org/10.1093/nutrit/nuae131
17. Zhou L, et al. (2024). The Efficacy of Dietary Intake, Supplementation, and Blood Concentrations of Carotenoids in Cancer Prevention: Insights from an Umbrella Meta–Analysis. Nutrients. PMID: 38731692.
18. Papadimitriou N, Markozannes G, Kanellopoulou A, et al. (2021). An umbrella review of the evidence associating diet and cancer risk at 11 anatomical sites. Nature Communications, 12, 4579. https://doi.org/10.1038/s41467–021–24861–8

제50장 식물성 식사의 역학근거

- 채식·비건·건강한 식물성 식사 지수와 암 발생의 연관성을 코호트·메타분석으로 읽는 법

〈b〉원고 버전:〈/b〉 v01〈br/〉〈b〉장코드:〈/b〉 CH050〈br/〉〈b〉편집 기준:〈/b〉 B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심·주의 박스 약 30%〈br/〉〈b〉근거 범위:〈/b〉 vegetarian/vegan prospective cohorts, pooled analyses, PDI/hPDI/uPDI, total/site-specific cancer, confounding and diet quality.〈br/〉〈b〉근거평가 원칙:〈/b〉 association과 causation, incidence와 treatment outcome을 분리한다.

식물성 식사의 역학근거를 읽을 때 가장 먼저 해야 할 일은 "채식"이라는 단어를 하나의 균일한 식단으로 생각하지 않는 것이다. 어떤 사람은 콩·통곡·채소·견과 중심으로 먹고, 다른 사람은 흰빵·감자튀김·과자·설탕음료가 많은 식사를 하면서도 육류만 제외할 수 있다. 두 식단은 모두 plant-based라고 불릴 수 있지만 대사적·영양학적 노출은 크게 다르다.[5-8,18]

2026년에는 식물성 식사와 암 발생을 보는 근거가 한 단계 업데이트됐다. Vegetarian/vegan prospective studies를 합친 메타분석에서는 vegetarian group의 전체 암 발생이 약 13% 낮았고, 일부 암종에서도 inverse association이 나타났다.[1] 그러나 같은 해 1.8백만 명, 9개 코호트의 individual-participant pooled analysis에서는 암종별 결과가 더 복잡했고 vegan group에서 colorectal cancer risk 증가도 관찰됐다.[2,3]

이처럼 역학은 "정답 하나"보다 패턴·비교군·암종·식사의 질·교란요인에 따라 결과가 어떻게 달라지는지를 보여준다. 이 장은 그 차이를 숨기지 않고, 식물성 식사를 암 예방 관점에서 어디까지 말할 수 있는지 근거층위별로 정리한다.

우측 핵심 | 식단명보다 실제 음식의 질을 본다

Vegetarian/vegan label과 hPDI/uPDI는 서로 다른 질문이다. Whole foods와 refined plant foods를 분리한다.

그림 50-1. 식물성 식사 역학의 해석 사다리

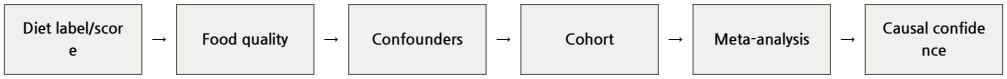


그림 50-1. 식단 이름에서 바로 인과결론으로 뛰지 않고 음식의 질과 교란요인을 거쳐 근거를 평가한다. 본서 재구성.[1-8]

1. 식물성 식사의 역학연구는 두 가지 방식으로 식단을 정의한다

첫째는 vegetarian, vegan, pescatarian, meat-eater처럼 음식군을 배제하는 범주형 정의다. 둘째는 모든 참가자에게 plant-based diet index(PDI)를 계산해 식물성 식품의 비중과 질을 연속 점수로 표현하는 방법이다.[1,2,5-10]

범주형 정의는 직관적이지만 식단의 질을 놓치기 쉽고, PDI는 질을 더 잘 구분하지만 연구마다 scoring rule이 달라 결과를 직접 비교할 때 주의가 필요하다.

2. PDI·hPDI·uPDI는 "식물성"이라는 말 안의 품질 차이를 보여준다

PDI는 대체로 plant foods에 양의 점수를 주고 animal foods에 음의 점수를 준다. hPDI는 whole grains, fruits, vegetables, legumes, nuts 같은 건강한 식물식품을 더 높게 평가한다. uPDI는 refined grains, sugary drinks, sweets, fruit juice 같은 덜 건강한 식물식품의 비중을 포착한다.[5-8]

따라서 hPDI와 uPDI가 반대 방향의 cancer association을 보인다면 "식물성이라는 이름"보다 food quality가 중요하다는 강한 힌트가 된다.

3. 2026년 vegetarian/vegan 메타분석은 전체 암에서 낮은 상대위험을 보고했다

Aune 등의 2026 systematic review/meta-analysis는 7개 prospective cohort에서 17개 publication을 통합했다. Vegetarian vs non-vegetarian의 total cancer RR은 0.87(95% CI 0.84-0.91)이었다.[1]

Vegan vs non-vegetarian total cancer RR은 0.77(0.70-0.85)이었지만 vegan 분석은 연구 수와 참가자 수가 훨씬 적었다. 효과크기가 더 커 보인다고 해서 vegan diet가 반드시 더 강한 원인효과를 가진다고 해석할 수 없다.

우측 최신 | 2026 prospective meta-analysis

Vegetarian vs non-vegetarian total cancer RR 0.87. 하지만 암종별로 효과가 다르고 vegan 자료는 훨씬 적다.[1]

4. 암종별로는 같은 방향이 반복되기도 하지만 모든 암에서 일관되지는 않는다

2026 meta-analysis에서 vegetarian은 colorectal RR 0.86, colon 0.79, pancreatic 0.77, breast 0.92, postmenopausal breast 0.81 등으로 inverse association이 나타났다.[1]

반면 lung, ovarian, prostate 등은 신뢰구간이 1을 포함하거나 경계에 있었고 다른 암종은 자료가 부족했다. "전체 암 13% 감소"를 모든 장기의 암에 동일하게 배분하면 오류다.

표 50-1. 2026 vegetarian/vegan meta-analysis의 주요 암 발생 결과

노출	암종	RR (95% CI)	근거해석
Vegetarian	Total cancer	0.87 (0.84–0.91)	probable
Vegetarian	Colorectal	0.86 (0.76–0.97)	probable
Vegetarian	Breast	0.92 (0.86–0.99)	probable
Vegetarian	Pancreatic	0.77 (0.62–0.95)	limited-suggestive
Vegan	Total cancer	0.77 (0.70–0.85)	limited-suggestive
Vegan	Colorectal	1.02 (0.71–1.48)	imprecise

5. 근거등급은 통계적 유의성보다 더 많은 것을 본다

Aune 2026은 WCRF 기준으로 vegetarian diet와 total, colorectal, colon, breast cancer의 근거를 probable로 평가했다. stomach, pancreatic, bladder, melanoma, non-Hodgkin lymphoma는 limited-suggestive였고 vegan-total/breast도 limited-suggestive였다.[1]

Probable은 무작위시험에서 치료효과가 입증됐다는 뜻이 아니다. prospective consistency, confounding, biological plausibility 등을 종합한 예방 역학의 causal-likelihood grading이다.

6. 1.8백만 명 pooled analysis는 더 복잡한 그림을 보여준다

Dunneram 등의 2026 pooled analysis는 9개 prospective cohort, 1,817,477명을 harmonize했고 median follow-up은 16년이었다. Vegetarians는 meat eaters보다 pancreatic HR 0.79, breast 0.91, prostate 0.88, kidney 0.72, multiple myeloma 0.69로 낮은 위험이 보고됐다.[2,3]

그러나 oesophageal squamous cancer HR은 1.93으로 높았고, vegans에서는 colorectal cancer HR 1.40이 관찰됐다. 저자들도 generalisability에 주의를 요청했다.

7. 왜 같은 2026년 연구에서 vegan-colorectal 결과가 다를 수 있는가

Meta-analysis에서는 vegan vs non-vegetarian colorectal RR이 1.02(0.71–1.48)로 유의하지 않았지만, 9-cohort pooled analysis에서는 vegan vs meat-eater HR 1.40(1.12–1.75)이었다.[1,2]

비교군, 포함 코호트, harmonization, adjustment, endpoint definition, case number가 다르면 summary estimate도 달라질 수 있다. 특히 pooled analysis의 vegan participants는 8,849명으로 전체의 0.5%에 불과해 세부 암종의 결과는 재현이 중요하다.

우측 주의 | 서로 다른 연구의 숫자는 그대로 합치지 않는다

Vegan-colorectal 결과는 2026 meta-analysis와 9-cohort pooled analysis에서 달랐다. 비교군·표본·adjustment 차이를 확인한다.[1–3]

8. 대장암에서는 "건강한 식물식"의 신호가 비교적 일관되게 나타난다

Xie 등의 2025 meta-analysis는 10 prospective studies, 1,207,956 participants와 19,328 CRC cases를 포함했다. Plant-based dietary pattern의 CRC HR은 0.91(0.85–0.97), healthy plant foods를 강조한 정의에서는 0.90(0.86–0.95)이었

다.[4]

이 결과는 앞 장의 fibre·wholegrain 근거와 방향이 맞지만 I^2 58.8%의 중등도 heterogeneity가 있어 연구 간 정의와 population 차이를 함께 봐야 한다.

9. UK Biobank에서는 건강한 식물식과 건강하지 않은 식물식이 반대 방향을 보였다

2023 JAMA Network Open 분석에서 hPDI 최고 vs 최저 quartile의 any cancer HR은 0.93(0.88–0.99)이었고, uPDI는 1.10(1.03–1.17)이었다.[5]

하지만 그 cohort에서 postmenopausal breast, prostate, colorectal individual endpoints는 통계적으로 유의하지 않았다. Total-cancer signal과 site-specific signal을 분리해야 한다.

> **우측 핵심 | Plant-based의 질이 중요하다**
>
> UK Biobank에서는 hPDI가 any cancer HR 0.93, uPDI가 1.10으로 반대 방향이었다.[5]

그림 50-2. 건강한 식물식과 건강하지 않은 식물식



그림 50-2. 식물성이라는 이름보다 minimally processed plant foods와 refined plant foods의 비율이 핵심이다. 본서 재구성.[5–8]

10. 같은 UK Biobank의 대장암 분석에서는 식물식의 질이 더 선명했다

CRC prospective analysis n=186,675에서 PDI와 hPDI가 10점 증가할 때 CRC incidence HR은 각각 0.88과 0.91이었다. Highest quartile에서는 hPDI가 약 15% 낮은 incidence, uPDI가 약 14% 높은 incidence와 연관됐다.[6]

Genetic risk가 높아도 food quality가 중요하다는 joint association이 관찰됐지만, genetic interaction을 "식사가 유전위험을 없앤다"로 표현하면 안 된다.

11. 소화기암 3개 대형 코호트에서도 hPDI와 uPDI의 방향이 달랐다

Nurses' Health Study, NHSII, HPFS를 합친 2023 analysis는 약 4.9 million person-years와 6,518 digestive-system cancers를 포함했다. hPDI 10점 증가는 total digestive cancer HR 0.93, GI tract cancer 0.94와 연관됐다.[7]

반대로 uPDI 10점 증가는 GI tract cancer HR 1.06, colorectal cancer HR 1.07이었다. 작은 effect size라도 대규모 population에서는 public-health relevance가 있을 수 있다.

12. 유방암에서는 건강한 식물식과 ER-negative tumor에서의 신호가 보고됐다

NHS/NHSII 169,985 women, 12,482 invasive breast cancers 분석에서 highest vs lowest hPDI HR은 0.89이었다. ER-negative breast cancer에서는 HR 0.77로 더 강한 inverse association이 나타났다.[8]

그러나 다른 cohort에서는 breast-cancer endpoint가 유의하지 않았고 2026 vegetarian meta-analysis의 summary RR은 0.92였다.[1,5] subtype result는 hypothesis-generating layer를 포함해 해석하는 것이 안전하다.

13. 전립선암은 전체 연령보다 특정 하위군에서 신호가 더 강했다

Health Professionals Follow-Up Study의 47,239 men에서 plant-based diet는 일부 advanced/lethal prostate cancer outcome과 inverse association을 보였다. 특히 age <65 subgroup에서 hPDI highest vs lowest는 total prostate HR 0.84, lethal prostate HR 0.56이었다.[9]

Subgroup 결과는 생물학적 가설을 만들 수 있지만 사전가설 여부, interaction, case number를 확인해야 한다. 전체 population에 그대로 확대하지 않는다.

14. 간암에서도 multiethnic cohort의 inverse association이 관찰됐다

Multiethnic Cohort 170,321 adults, mean follow-up 약 19.6년, 722 HCC cases에서 hPDI 10점 증가는 HCC HR 0.84와 연관됐다.[10]

간암은 hepatitis virus, alcohol, diabetes, obesity, cirrhosis가 매우 큰 determinant다. 식사점수가 이 위험요인을 완전히 대체하지 못하므로 residual confounding을 고려한다.

표 50-2. 대표 prospective cohort에서 본 hPDI의 암 위험 신호

연구	표본/사건	주요 결과	주의점
UK Biobank any cancer	117,569	hPDI Q4 vs Q1 HR 0.93	site-specific NS
UK Biobank CRC	186,675 / 2,163	hPDI +10 HR 0.91	observational
NHS/NHSII breast	169,985 / 12,482	hPDI Q5 vs Q1 HR 0.89	ER subtype 차이
Multiethnic HCC	170,321 / 722	hPDI +10 HR 0.84	liver-risk confounding
HPFS prostate <65	subgroup	lethal HR 0.56	subgroup 주의

15. 고전적인 Adventist cohort는 유용하지만 일반화에 특별한 주의가 필요하다

AHS-2 69,120 participants에서 vegetarian overall cancer HR 0.92, vegan overall cancer HR 0.84가 보고됐다.[11] Adventist population은 smoking과 alcohol exposure가 낮고 health-conscious behavior가 강한 독특한 cohort다.

이 장점은 lifestyle confounding을 일부 줄일 수도 있지만 다른 나라 일반인에게 결과를 그대로 적용하기 어렵게 만들 수도 있다. 단일 cohort의 숫자보다 여러 population에서의 재현성이 중요하다.

16. EPIC-Oxford의 초기 결과는 왜 장기간 축적과 반복연구가 필요한지 보여준다

2009 EPIC-Oxford에서는 vegetarian의 all malignant neoplasm incidence가 meat eaters보다 낮은 경향이 있었지만 colorectal cancer는 당시 vegetarian에서 오히려 높게 관찰됐다.[12]

후속 연구와 더 큰 meta-analysis에서는 방향이 달라졌다. Dietary epidemiology는 measurement error, small case numbers, changing food patterns 때문에 시간이 지나며 summary estimate가 수정될 수 있다.

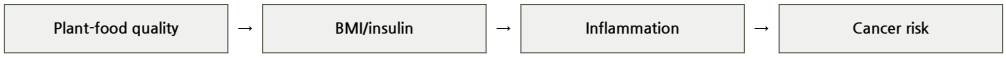
17. Vegetarian label 자체가 causal exposure는 아니다

채식군은 평균 BMI, smoking, alcohol, exercise, education, supplement use, screening behavior가 meat-eater group과 다를 수 있다.[1,2,5,11,12] 연구는 이를 통계적으로 보정하지만 측정되지 않거나 부정확하게 측정된 confounder는 남는다.

반대로 BMI는 식물성 식사의 결과로 낮아질 수도 있어 mediator일 수 있다. BMI를 보정하면 식사 효과의 일부를 제거할 수 있고, 보정하지 않으면 adiposity confounding이 남을 수 있다.

> **우측 방법 | Confounder와 mediator**
>
> BMI·운동·흡연·음주는 단순 보정변수가 아니라 식사와 암의 causal pathway 해석을 바꿀 수 있다.

그림 50-3. 관찰연구에서 보이는 연관성의 구성



흡연·음주·운동·사회경제·검진은 confounding, BMI·insulin은 일부 mediator가 될 수 있고, diet measurement error는 전체 연결을 흐릴 수 있다. 본서 재구성.[1,2,5]

18. BMI 조정 전후를 비교하면 작동경로의 일부를 추정할 수 있지만 완전한 매개분석은 아니다

Aune 2026 meta-analysis는 BMI adjustment가 vegetarian-cancer association의 일부를 설명한다고 보고했다.[1]

이는 체중·지방량이 식사와 암위험 사이의 중요한 경로일 수 있음을 시사한다. 그러나 BMI 하나로 insulin resistance, visceral fat, hormone, inflammation을 모두 대표할 수는 없다.

19. Diet misclassification은 역학연구의 큰 제한이다

많은 cohort는 baseline FFQ 또는 몇 차례의 dietary recall로 장기간 식사를 추정한다. 사람은 수년 동안 식사를 바꾸고, vegetarian이라고 답한 사람도 식품구성은 크게 다르다.

이런 measurement error는 실제 association을 약하게 만들 수도 있고, 특정 exposure의 방향을 왜곡할 수도 있다. 반복 dietary assessment가 있는 연구가 더 유리한 이유다.

20. 건강한 식물식은 대체로 무엇을 더 먹고 무엇을 덜 먹는 패턴인가

역학적으로 hPDI가 높은 식사는 whole grains, legumes, vegetables, fruits, nuts/seeds와 같은 minimally processed plant foods가 많고, refined grains, sugary drinks, sweets와 animal foods가 적은 방향이다.[5–8]

그러므로 "고기를 안 먹었다"만으로 hPDI가 높아지는 것은 아니다. 식물성 가공식품이 많으면 uPDI가 높아질 수 있다.

21. WCRF의 권고도 vegan identity보다 전체 패턴을 강조한다

WCRF는 wholegrains, vegetables, fruits, beans를 식사의 큰 부분으로 하고, healthy weight, physical activity, red/processed meat·sugary drinks·alcohol 제한을 하나의 package로 본다.[13–15]

이는 epidemiology의 해석과 잘 맞는다. 실제 cancer prevention은 하나의 food label보다 여러 위험요인의 동시 개선에서 나온다.

22. 상대위험 10% 감소를 개인의 절대위험 10% 감소로 읽으면 안 된다

HR 0.90은 연구조건에서 두 집단의 event rate 비율이 약 10% 낮았다는 뜻이지, 개인의 lifetime cancer risk가 10 percentage point 내려간다는 뜻이 아니다.

나이, 가족력, 유전변이, smoking, infection, screening에 따라 baseline absolute risk가 달라 같은 relative effect의 절대이득도 달라진다.

표 50-3. 역학 숫자를 과장하지 않는 체크리스트

흔한 오류	더 정확한 표현
HR 0.90 = 절대위험 10%p 감소	연구집단의 상대 hazard가 약 10% 낮음
Total cancer 감소 = 모든 암 감소	암종별 결과를 따로 본다
Vegetarian = healthy plant-based	food quality를 hPDI/uPDI로 확인
Association = causation	confounding·measurement error 검토
Incidence 감소 = 암치료 효과	treatment RCT/PFS/OS가 별도 필요

23. 역학근거는 치료효과와 다른 질문에 답한다

이 장의 cohort studies는 대부분 암이 없던 사람을 따라가며 incidence를 비교한다. 이미 진단된 환자에서 diet가 tumor response, recurrence, PFS, OS를 개선하는지는 별도의 clinical intervention evidence가 필요하다.

따라서 "채식군에서 암이 적었다"를 "채식으로 암을 치료한다"로 바꾸는 것은 연구질문의 범위를 넘는 해석이다.

> **우측 한계 | Incidence ≠ treatment efficacy**
>
> 암이 없는 cohort의 발생위험 결과를 환자의 tumor response·PFS·OS로 바꾸면 안 된다.

24. 식물성 케톤식은 일반적인 plant-based epidemiology와 동일한 노출이 아니다

전통적인 hPDI는 whole grains, legumes, fruits 같은 식품에 높은 점수를 주지만 ketogenic pattern은 carbohydrate restriction 때문에 일부를 크게 제한할 수 있다.

따라서 hPDI cohort의 cancer-risk association을 plant-based ketogenic diet의 장기 암예방 효과로 직접 전이할 수 없다. 식물성 케톤식은 별도의 adherence, nutrient adequacy, long-term outcome 연구가 필요하다.

> **우측 안전 | 식물성 케톤식은 별도 근거가 필요**
>
> 일반 hPDI의 whole grain·legume·fruit exposure와 ketogenic pattern은 다르므로 직접 외삽하지 않는다.

25. 식물성 케톤식에서도 역학이 지지하는 “질” 요소는 가져올 수 있다

비전분 채소, 견과·종자, 올리브·아보카도, 두부·템페·콩단백, 허브·향신료 등으로 whole-food quality와 fibre를 가능한 범위에서 지키는 접근은 합리적이다.

다만 ketosis 목표 때문에 총 섭취량, protein, micronutrients, bowel function이 악화되면 암예방의 가설적 이득보다 실제 영양 위험이 커질 수 있다.

---

26. 결론 - 식물성 식사의 역학근거는 “가능성이 높다”와 “보장한다” 사이에 있다

최신 prospective meta-analysis와 large cohorts는 잘 구성된 vegetarian 또는 healthful plant-based pattern이 total cancer 및 일부 site-specific cancer의 낮은 incidence와 연관된다는 비교적 일관된 신호를 보여준다.[1,4-10]

그러나 암종별 불일치, vegan subgroup의 작은 표본, 식사 측정오차, residual confounding이 남는다. 가장 방어적인 결론은 건강한 식물성 whole-food pattern이 암예방 전략의 한 축이 될 수 있지만, 특정 식단명 하나가 암을 예방하거나 치료한다고 단정할 근거는 없다는 것이다. 다음 제51장에서는 식물성 식사의 임상근거와 한계를 다뤄 관찰연구에서 실제 중재시험으로 근거 층위를 한 단계 올려 살펴본다.

장 요약

- 2026 prospective meta-analysis에서 vegetarian vs non-vegetarian total cancer RR은 0.87이었고 colorectal·breast 등 일부 암에서도 낮은 상대위험이 보고됐다.
- 같은 2026년 1.8백만 명 pooled analysis는 암종별 혼합결과와 vegan-colorectal HR 1.40을 보여, 단순한 “채식=모든 암 감소” 해석을 지지하지 않는다.
- 2025 CRC meta-analysis 120만 명에서는 plant-based pattern HR 0.91, healthy plant foods를 강조하면 HR 0.90이었다.
- UK Biobank에서 hPDI는 any cancer HR 0.93, uPDI는 1.10으로 식물성 식사의 질이 중요한 신호를 보였다.
- 대장암·소화기암·유방암·간암·일부 전립선암 자료에서도 hPDI의 inverse association이 관찰됐지만 effect size와 재현성은 암종별로 다르다.
- BMI, smoking, alcohol, exercise, education, screening과 식사측정오차 때문에 observational association을 완전한 인과효과로 단정할 수 없다.
- WCRF는 vegan label보다 wholegrains·vegetables·fruit·beans가 풍부하고 red/processed meat·alcohol·sugary drinks를 제한하는 전체 패턴을 권고한다.
- 식물성 케톤식은 일반 hPDI와 다른 노출이므로 장기 cancer incidence benefit을 직접 외삽할 수 없다.

스스로 확인할 질문

1. 내가 본 연구는 vegetarian/vegan 범주인가, PDI/hPDI/uPDI 점수인가?
2. 비교군은 meat eater, non-vegetarian, lowest PDI 중 무엇인가?
3. 결과는 total cancer인가, 특정 암종인가?
4. HR/RR의 95% CI가 1을 포함하는가?
5. 상대위험과 절대위험을 혼동하고 있지 않은가?
6. BMI, smoking, alcohol, physical activity가 충분히 보정됐는가?
7. BMI가 confounder인지 mediator인지 연구가 어떻게 다뤘는가?
8. 식사평가는 한 번인가, 반복 측정인가?
9. 건강한 plant foods와 refined/sugary plant foods가 구분됐는가?
10. vegan subgroup의 participant와 case 수가 충분한가?
11. 암 발생위험 결과를 암치료 효과로 확대해석하고 있지 않은가?
12. 내 식물성 식사가 실제로 whole food, fibre, protein, micronutrient가 충분한가?

참고문헌

---

1. Aune D, Schlesinger S, Sobiecki JG. (2026). Vegetarian and vegan diets and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. European Journal of Epidemiology, 41, 531-545. https://doi.org/10.1007/s10654-026-01380-8
2. Dunneram Y, Lee JY, Watling CZ, et al. (2026). Vegetarian diets and cancer risk: pooled analysis of 1.8 million women and men in nine prospective studies on three continents. British Journal of Cancer, 134, 1218-1229. https://doi.org/10.1038/s41416-025-03327-4
3. Dunneram Y, Lee JY, Watling CZ, et al. (2026). Correction: Vegetarian diets and cancer risk: pooled analysis of 1.8 million women and men in nine prospective studies on three continents. British Journal of Cancer, 134, 1497. https://doi.org/10.1038/s41416-026-03446-6
4. Xie L, Li Y, Song Z, Huang Y, Yao Q. (2025). Plant-based diet and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Journal of Gastrointestinal Surgery, 29(12), 102232. https://doi.org/10.1016/j.gassur.2025.102232
5. Thompson AS, Tresserra-Rimbau A, Karavasiloglou N, et al. (2023). Association of Healthful Plant-based Diet Adherence With Risk of Mortality and Major Chronic Diseases Among Adults in the UK. JAMA Network Open, 6(3), e234714. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.4714
6. Gong J, Zhou H, Zhang M, et al. (2023). Plant-based dietary patterns, genetic predisposition and risk of colorectal cancer: a prospective study from the UK Biobank. Journal of Translational Medicine, 21, 665. https://doi.org/10.1186/s12967-023-04522-8
7. Kim H, Caulfield LE, Garcia-Larsen V, et al. (2023). Plant-based dietary patterns and the risk of digestive system cancers in 3 large prospective cohort studies. European Journal of Nutrition, 62, 3157-3170. PMID: 37101016.
8. Romanos-Nanclares A, Willett WC, Rosner BA, et al. (2021). Healthful and Unhealthful Plant-Based Diets and Risk of Breast Cancer in U.S. Women: Results from the Nurses' Health Studies. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 30(10), 1921-1931. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0352
9. Loeb S, Fu BC, Bauer SR, et al. (2022). Association of plant-based diet index with prostate cancer risk. American Journal of Clinical Nutrition, 115(3), 662-670. PMID: 34791008.
10. Kim H, Luo J, Zhang X, et al. (2023). Healthful Plant-Based Dietary Pattern and Risk of Hepatocellular Carcinoma in a Multiethnic Population: A Cohort Study. American Journal of Clinical Nutrition, 118, 279-288. PMID: 37121551.
11. Orlich MJ, Singh PN, Sabat□ J, et al. (2013). Vegetarian dietary patterns and the incidence of cancer in a low-risk population. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 22(2), 286-294. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-1060
12. Key TJ, Appleby PN, Spencer EA, Travis RC, Roddam AW, Allen NE. (2009). Cancer incidence in vegetarians: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Oxford). American Journal of Clinical Nutrition, 89(5), 1620S-1626S. https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.26736M
13. World Cancer Research Fund. Cancer Prevention Recommendations. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-prevention/our-cancer-prevention-recommendations/
14. World Cancer Research Fund. Dietary and lifestyle patterns and cancer prevention: evidence and recommendations from CUP Global. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/research-policy/library/dietary-and-lifestyle-patterns-and-cancer-prevention/
15. World Cancer Research Fund. Eat a diet rich in wholegrains, vegetables, fruit and beans. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/research-policy/evidence-for-our-recommendations/wholegrains-veg-fruit-beans/
16. Koemel NA, Shah S, Senior AM, et al. (2024). Macronutrient composition of plant-based diets and breast cancer risk: the E3N prospective cohort study. European Journal of Nutrition, 63(5), 1771-1781. https://doi.org/10.1007/s00394-024-03379-x
17. Parra-Soto S, Ahumada D, Petermann-Rocha F, et al. (2022). Association of meat, vegetarian, pescatarian and fish-poultry diets with risk of 19 cancer sites and all cancer: findings from the UK Biobank prospective cohort study and meta-analysis. BMC Medicine, 20, 79. https://doi.org/10.1186/s12916-022-02257-9
18. Wang T, Masedunskas A, Willett WC, Fontana L. (2023). Vegetarian and vegan diets: benefits and drawbacks. European Heart Journal, 44(36), 3423-3439. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad436

제51장 식물성 식사의 임상근거와 한계

- 대사·체중·삶의 질 개선 신호와 재발·진행·생존 근거 사이의 간격을 임상시험으로 읽는 법

〈b〉원고 버전:〈/b〉 v01〈br/〉〈b〉장코드:〈/b〉 CH051〈br/〉〈b〉편집 기준:〈/b〉 B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심·주의 박스 약 30%〈br/〉〈b〉근거 범위:〈/b〉 WHEL·MEAL, 2024–2026 WFPB RCT/후속분석, cancer-survivor guidance, ongoing trials, nutrition safety.〈br/〉〈b〉근거평가 원칙:〈/b〉 대사·PRO와 recurrence·PFS·OS를 분리하고, plant-based diet를 표준치료의 대체로 표현하지 않는다.

제50장의 역학연구는 식물성 식사를 많이 하는 사람이 암 발생이 적은지를 물었다. 제51장의 질문은 더 엄격하다. 이미 암을 진단받은 환자에게 식사 자체를 바꾸었을 때 체중·대사·증상뿐 아니라 재발, 진행, 생존이 실제로 달라지는가를 묻는다. 이 질문에 답하려면 무작위 임상시험과 임상종말점이 필요하다.[1–3]

현재 근거는 한 방향으로만 움직이지 않는다. 2024년 전이성 유방암 WFPB 무작위시험에서는 체중, insulin resistance, lipid와 일부 삶의 질 지표가 좋아졌다.[5,6] 2026년 전립선암 ADT 환자 시험에서도 체중과 지방량 감소가 뚜렷했다.[9] 그러나 더 큰 WHEL과 MEAL 시험에서는 식이변화를 성공적으로 만들고도 유방암 사건이나 전립선암 진행을 줄이지 못했다.[2,3]

따라서 "식물성 식사가 몸의 대사를 개선할 수 있다"와 "식물성 식사가 암의 재발·진행·사망을 줄인다"는 서로 다른 문장이다. 이 장의 목적은 긍정적인 신호를 지우는 것이 아니라, 어떤 결과까지 확인됐고 어떤 결과는 아직 확인되지 않았는지를 정확히 구분하는 데 있다.

우측 핵심 | 임상근거는 endpoint의 높이로 읽는다

식단을 잘 따랐다는 것, 체중·insulin이 좋아졌다는 것, 암 재발·생존이 좋아졌다는 것은 서로 다른 근거단계다.

그림 51-1. 식이 임상근거의 endpoint 사다리



그림 51-1. 아래 단계의 개선은 더 높은 임상종말점을 연구할 근거가 되지만, 그 자체로 재발·생존효과를 증명하지 않는다. 본서 재구성.[1–3]

1. 임상근거의 첫 번째 사다리는 feasibility에서 survival까지 올라간다

식이중재는 먼저 환자가 실제로 따를 수 있는지, 안전한지, 체중·섭취·혈액지표가 변하는지를 본다. 다음 단계는 fatigue·QOL·treatment toxicity, 그 위에는 treatment completion·response·recurrence·PFS·OS가 있다.

낮은 단계의 endpoint가 좋아진 것은 중요한 정보지만 높은 단계의 endpoint가 자동으로 좋아졌다는 뜻은 아니다.

우측 핵심 | endpoint hierarchy

Adherence → metabolic markers → symptoms/QOL → response/recurrence → PFS/OS. 아래 단계의 개선이 위 단계를 증명하지 않는다.

2. 식이시험은 약물시험보다 중재를 분리하기 어렵다

약은 용량과 성분이 비교적 일정하지만 식사는 음식선택, 열량, 체중변화, 조리법, 상담빈도, 가족지원이 함께 바뀐다. Prepared meal을 제공하면 adherence는 높아지지만 실제 생활에서 재현가능성은 낮아질 수 있다.[5,6]

따라서 WFPB arm이 좋아졌을 때 plant foods, energy deficit, weight loss, coaching 중 무엇이 기여했는지를 한 시험만으로 분리하기 어렵다.

3. WHEL은 식이변화에는 성공했지만 유방암 재발·사망은 줄이지 못했다

WHEL은 초기 유방암 치료 후 여성 3,088명을 무작위 배정했다. 중재군은 채소·과일·섬유를 크게 늘리고 지방을 낮췄으며 plasma carotenoid로 실제 식이변화를 확인했다.[2]

평균 7.3년 추적에서 invasive breast cancer event는 16.7% 대 16.9%, 보정 HR 0.96이었다. 사망도 10.1% 대 10.3%, HR 0.91로 유의한 차이가 없었다. 즉 "더 많은 채소·과일·섬유"가 이 조건에서 추가 재발·사망 감소로 이어지지는 않았다.[2]

우측 근거 | WHEL

3,088명, 평균 7.3년. 식이차이는 컸지만 breast cancer event HR 0.96, mortality HR 0.91로 유의하지 않았다.[2]

4. WHEL의 음성 결과는 건강한 식사 자체가 무가치하다는 뜻이 아니다

WHEL 비교군도 5-A-Day 정보를 받았고, intervention과 control의 체중 차이는 1 kg 미만이었다. 따라서 이 시험은 "나쁜 식사 대 좋은 식사"보다 이미 비교적 건강한 권고 위에 더 강한 저지방·고채소 패턴을 추가한 효과를 본 것이다.[2]

또한 심혈관·대사 건강, 장기적인 다른 질환의 이득과 암 재발 endpoint는 서로 다르다. 한 endpoint의 null result를 모든 건강효과의 부정으로 확대하면 안 된다.

5. MEAL은 채소 섭취를 크게 늘려도 2년 전립선암 진행을 줄이지 못했다

MEAL trial은 active surveillance 중인 초기 전립선암 남성 478명을 무작위 배정했고 443명이 주요 분석에 포함됐다. intervention은 하루 7 servings 이상의 채소 섭취를 목표로 했다.[3]

채소와 carotenoid 섭취는 실제로 크게 늘었지만 진행 HR은 0.96, 보정 HR은 0.97이었다. 24개월 progression-free 비율 차이도 2.1%p였고 CI가 넓었다. 식이행동 변화가 성공했다고 암 진행효과가 보장되지 않는 대표 사례다.

> **우측 근거 | MEAL**
>
> 478명 무작위, 2년. vegetable intake는 늘었지만 progression HR 0.96.[3]

표 51-1. 암 환자 식이중재 RCT와 임상종말점

시험	환자/기간	중재	암 endpoint	해석
WHEL 2007	유방암 3,088명 / 7.3년	고채소·과일·섬유, 저지방	event HR 0.96; 사망 HR 0.91	유의한 암효과 없음
MEAL 2020	전립선암 478명 / 2년	채소 ≥7 servings/day	progression HR 0.96	행동변화 성공, 진행효과 없음
Ornish 2005	전립선암 93명 / 1년	plant-based+운동+stress+support	PSA·치료전환 signal	소규모 복합중재

6. 작은 전립선암 intensive-lifestyle trial은 흥미롭지만 식단 단독효과가 아니다

Ornish 등의 93명 시험에서는 저지방 plant-based 식사뿐 아니라 운동, stress management, group support를 동시에 적용했다. 1년 후 PSA는 intervention에서 4% 감소하고 control에서 6% 증가했으며, control 일부가 치료로 전환했다.[4]

그러나 표본이 작고 여러 생활습관을 함께 바꿨으며 현대의 MRI-guided active surveillance와 치료환경도 다르다. 이를 "식물식 하나가 전립선암을 치료했다"로 해석할 수 없다.

7. 2024 전이성 유방암 WFPB RCT는 대사개선 가능성을 직접 보여줬다

여성 32명을 2:1로 무작위 배정한 8주 시험에서 WFPB군은 prepared meals와 weekly visits를 받았다. intervention 내 체중은 평균 6.6% 감소했고 fasting insulin은 16.8에서 11.2 μIU/mL로 감소했으며 HOMA-IR과 LDL도 개선됐다.[5]

하지만 CA15-3, CA27.29, CEA 같은 cancer markers의 8주 군간 차이는 유의하지 않았다. 이 시험의 강점은 실제 환자에서 metabolic endpoint를 무작위로 본 것이고, 한계는 암효과를 판단하기에는 너무 작고 짧다는 점이다.

> **우측 최신 | 2024 MBC WFPB**
>
> 32명, 8주. 체중 −6.6%, fasting insulin 16.8→11.2. cancer markers의 군간 효과는 확정되지 않았다.[5]

8. 같은 2024 시험에서 adherence와 일부 환자보고결과는 좋았다

완주자는 intervention 20명, control 10명이었고 intervention의 94.3% calories가 on-plan foods에서 왔다. perceived cognitive function과 emotional well-being 일부는 군간 개선됐고 fatigue는 여러 척도에서 주로 intervention 내 개선 신호가 있었다.[6]

food provision과 intensive contact가 높은 adherence를 만들었을 가능성이 크며 time-and-attention control이 없었다. 실제 생활에서 식비·조리·접근성까지 포함해 같은 효과가 유지되는지는 별도 문제다.

9. 단기 체중감소는 이득일 수도 있고 위험신호일 수도 있다

2024 WFPB trial은 8주 동안 energy intake가 크게 줄고 체중이 6.6% 감소했다.[5,6] 과체중·비만 환자에게는 대사적 이득이 될 수 있지만, cachexia·sarcopenia·섭취불량 환자에게 같은 속도의 체중감소는 위험할 수 있다.

암환자에서는 체중 숫자보다 lean mass, 기능, 단백질섭취, 식욕, 염증, 치료강도를 함께 본다.[14]

10. 2025 biomarker secondary analysis는 "군내 감소"와 "군간 효과"를 구분해야 한다

같은 전이성 유방암 trial의 2025 분석에서 WFPB군 내 TNF-α, leptin, CA15-3, VEGF-C 등이 감소했다.[7] 그러나 연구자가 보고한 대로 주요 biomarker의 유의한 between-group difference는 없었다.

작은 표본에서 여러 biomarker를 반복검정하면 우연한 positive result가 늘어날 수 있다. 군내 p-value는 randomized treatment effect의 대체물이 아니다.

11. 2026 장기추적의 사망 차이는 가설생성 신호일 뿐이다

원래 trial의 20 intervention 중 2명, 10 control 중 5명이 chart review 시 사망했다는 2026 exploratory follow-up이 발표됐다.[8] 숫자만 보면 큰 차이지만 총 표본은 30명이고, 원시험은 survival endpoint를 검정하도록 설계되지 않았다.

5년 dietary follow-up에 참여한 생존자도 일부뿐이며 intervention 종료 후 식사는 상당 부분 baseline 방향으로 돌아왔다. 이 결과를 survival benefit으로 계산하거나 환자에게 확률로 제시하면 안 된다.

12. 2026 전립선암 ADT RCT는 체중과 지방량에 더 강한 최신 신호를 보였다

BMI 27 이상이고 ADT를 받는 전립선암 남성 60명을 WFPBD와 일반 건강식 영양상담에 무작위 배정했다. 26주 체중감소는 −6.1 kg 대 −2.1 kg, fat mass는 −5.3 kg 대 −0.8 kg으로 WFPBD가 더 컸다.[9]

그러나 이 연구는 ASCO meeting abstract 단계이며 primary endpoint가 4주 체중이었다. 암 진행·PFS·OS를 평가한 시험이 아니므로 "전립선암이 억제됐다"는 결론은 허용되지 않는다.

> **우측 최신 | 2026 ADT RCT**
>
> 60명. 26주 체중 −6.1 vs −2.1 kg, fat mass −5.3 vs −0.8 kg. 암진행 시험이 아니다.[9]

표 51-2. 2024-2026 WFPB 임상연구의 최신 신호

연구	설계	확인된 것	아직 확인되지 않은 것
MBC 2024	RCT 32명, 8주	체중 −6.6%, insulin/HOMA-IR/LDL, 일부 PRO	PFS·OS·장기 tumour control
MBC 2025	같은 RCT secondary	일부 군내 biomarker 감소	유의한 군간 biomarker/생존효과
MBC 2026	exploratory follow-up	일부 식습관 변화 유지	mortality causal effect
PC+ADT 2026	RCT 60명, 26주	체중·fat mass 감소	암 진행·PFS·OS; full paper

13. 체성분 결과는 체중감량의 질을 보게 한다

2026 ADT trial에서 4주 lean mass는 WFPBD에서 −2.4 kg, control −0.64 kg으로 더 크게 줄었다. 26주에는 lean mass 차이가 유의하지 않았지만 fat mass 감소는 유지됐다.[9]

ADT 환자는 이미 근감소 위험이 높다. 따라서 식물성 weight-loss intervention을 쓰더라도 resistance exercise, 충분한 protein·energy, serial body composition을 같이 설계해야 한다.

14. HbA1c와 lipid가 항상 같이 좋아지는 것은 아니다

2026 ADT trial은 6개월 HbA1c나 lipid profile의 유의한 군간 차이를 보고하지 않았다.[9] 체중감소가 컸다는 사실만으로 모든 metabolic biomarker가 같은 크기로 바뀐다고 가정해서는 안 된다.

endpoint마다 baseline level, medication, duration, statistical power가 다르다.

15. 2026 FOLFOX 식물성 식사시험은 아직 "결과"가 아니라 protocol이다

중국 다기관 trial은 FOLFOX 치료를 받는 대장암 환자 114명을 세 군으로 무작위 배정해 structured plant-based diet가 chemotherapy-induced GI toxicity를 줄이는지 평가하도록 설계됐다.[10]

2026년 8월 현재 출판된 것은 연구 protocol이다. 등록됐거나 시작된 임상시험은 긍정적인 임상근거로 세면 안 된다.

16. 다발골수종에서도 고섬유 식물성 중재가 임상시험 단계로 들어갔다

NUTRIVENTION5는 새로 진단된 multiple myeloma 환자에서 표준 DRVd 치료와 함께 high-fiber plant-based diet가 치료반응과 QOL을 개선하는지 평가하는 active clinical trial이다.[11]

이처럼 연구질문이 incidence에서 treatment response로 이동하고 있지만, 결과가 나오기 전에는 가능성의 단계다.

17. endpoint hierarchy를 지키면 과장 대부분을 막을 수 있다

가장 아래에는 섭취량과 adherence가 있고 그 위에 체중·insulin·lipid·cytokine이 있다. 그 다음이 fatigue·QOL·toxicity, 그리고 response·recurrence·PFS·OS다.

아래 endpoint의 개선은 위 endpoint를 연구할 이유를 주지만 대리할 권리는 주지 않는다.

> **우측 주의 | biomarker ≠ survival**
>
> Cytokine·insulin·tumor marker 변화는 biologic signal이다. Recurrence·PFS·OS가 별도로 필요하다.

18. 식사구성과 열량감소를 분리하지 못하면 기전 해석이 흐려진다

WFPB trial에서 calories가 약 26% 감소하고 체중이 빠르게 줄었다.[6] 따라서 insulin·lipid·leptin·QOL 변화 중 일부는 plant food composition보다 energy deficit과 weight loss의 결과일 수 있다.

이상적인 후속시험은 isocaloric design, weight-maintenance arm 또는 mediation analysis를 사용해 이를 분리해야 한다.

19. prepared meals는 efficacy를 높일 수 있지만 implementation 문제를 남긴다

짧은 WFPB breast trial과 2026 ADT trial은 일정 기간 prepared meals를 제공했다.[6,9] 이는 adherence를 높이고 intervention contrast를 크게 만드는 장점이 있다.

반대로 실제 진료에서는 비용, 조리시간, 식품 접근성, 가족식사, 문화적 선호가 adherence를 좌우한다. efficacy와 real-world effectiveness를 구분해야 한다.

그림 51-2. 식이중재 효과를 만드는 여러 구성요소

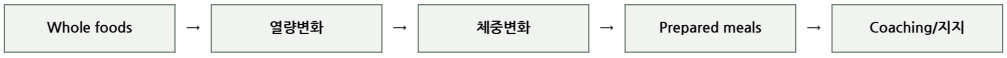


그림 51-2. 관찰된 효과는 음식성분 하나보다 여러 동시변화의 합일 수 있다. 본서 재구성.[4-6,9]

20. 암종과 치료상황이 다르면 같은 식단도 의미가 달라진다

치료를 끝낸 초기 유방암 survivor, active surveillance 전립선암, metastatic breast cancer의 systemic therapy, ADT 중 전립선암은 대사와 영양위험이 전혀 다르다.[2,3,5,9]

한 암종의 8주 metabolic result를 다른 암종의 재발·생존에 직접 옮길 수 없다.

21. ASCO는 active treatment 중 특정 식이의 암효과 근거가 매우 제한적이라고 평가한다

ASCO 2022 guideline은 active treatment 중 exercise에는 비교적 명확한 권고를 했지만 specific diet와 weight-loss intervention의 QoL·toxicity·cancer-control 근거는 매우 제한적이라고 정리했다.[1]

이 표현은 "효과가 없다"가 아니라 "현재 임상시험만으로 권고할 확실성이 부족하다"에 가깝다.

22. WCRF도 cancer survivor에게 식사 조언은 하되 RCT의 부족을 명시한다

WCRF는 암 진단 후 가능한 범위에서 cancer-prevention recommendations를 따르도록 조언하면서, survivor의 recurrence·survival에 대한 diet·nutrition RCT가 부족하다고 설명한다.[12,13]

따라서 survivor nutrition은 일반 예방원칙, 치료부작용, 체중·근육, 개인 선호를 함께 조정하는 방식이 적절하다.

23. 식물성 식사를 선택해도 energy·protein·micronutrient가 부족하면 임상적으로 실패한다

암 영양관리에서 ESPEN은 섭취량, 체중, BMI뿐 아니라 muscle mass, function, inflammation을 평가하도록 한다.[14] 치료 중에는 protein을 보통 1 g/kg/day 이상, 가능하면 약 1.5 g/kg/day까지 고려한다.

엄격한 plant-based pattern에서는 B12를 필수적으로 점검하고 iron, zinc, calcium, iodine, vitamin D, omega-3 source도 확인한다. 목표는 식단의 순도가 아니라 치료를 견딜 수 있는 영양상태다.

> **우측 안전 | 치료완주가 우선**
>
> 체중감소·근감소·섭취불량이 있으면 식단의 엄격성보다 energy·protein·hydration과 치료 tolerance를 먼저 지킨다.[14]

그림 51-3. 치료 중 식물성 식사의 안전 우선순위



그림 51-3. 암치료 중에는 식단의 엄격성보다 치료 tolerance와 영양상태를 먼저 지킨다. 본서 재구성.[1,14]

24. 고섬유 식사가 모든 치료시점에 최선인 것은 아니다

평소 섬유질이 풍부한 식사는 장기 건강에 유리할 수 있지만 severe diarrhea, bowel obstruction risk, mucositis, early postoperative 상태에서는 일시적으로 low-residue 또는 질감조절이 필요할 수 있다.[10,14]

식물성 식사의 원칙과 치료부작용에 맞춘 임시 조정은 모순이 아니다.

25. 식물성 케톤식은 현재 WFPB 임상시험과 같은 중재가 아니다

2024-2026 WFPB trials는 whole grains, legumes, fruits, vegetables를 넉넉히 포함하고 대체로 탄수화물 비율이 높은 식사다.[5,6,9] 반면 식물성 케톤식은 탄수화물을 크게 제한해 ketosis를 목표로 한다.

따라서 WFPB의 weight·QOL 결과를 식물성 케톤식의 암효과로, 또는 반대로 ketogenic trial을 일반 plant-based diet의 결과로 외삽하면 안 된다.

> **우측 구분 | WFPB ≠ plant-keto**
>
> Whole-food plant-based trials는 대개 고탄수·고섬유이다. Plant-based ketogenic diet의 직접 임상근거로 간주하지 않는다.

표 51-3. 현재 근거로 말할 수 있는 것과 아직 말할 수 없는 것

말할 수 있는 것	아직 말할 수 없는 것
일부 WFPB RCT에서 체중·adiposity·insulin resistance 개선	식물성 식사가 암을 치료한다
일부 환자에서 fatigue/QOL 개선 신호	모든 암종에서 recurrence·PFS·OS 개선
영양조건을 맞추면 치료 중 plant-based pattern 시행 가능	cachexia·sarcopenia에도 체중감량이 유리
추가 phase II/III 시험 진행 중	WFPB 결과가 식물성 케톤식에도 동일

26. 결론 - 임상근거는 "대사적 가능성"에서 "암 종말점 확정"으로 가는 중간 단계다

식물성 whole-food intervention은 일부 환자에서 체중, adiposity, insulin resistance, lipid, fatigue와 QOL을 개선할 수 있다는 임상시험 신호를 만들었다.[5,6,9] 이는 무시할 근거가 아니다.

그러나 WHEL과 MEAL 같은 더 큰 randomized trials는 암 재발·진행 endpoint에서 명확한 이득을 보여주지 못했고, 최신 2024-2026 trials도 아직 소규모·단기·중간지표 중심이다.[2,3,5-11] 따라서 식물성 식사는 표준치료를 대체하는 항암치료가 아니라, 영양상태와 환자 목표에 맞추어 통합할 수 있는 supportive lifestyle strategy로 표현하는 것이 현재 근거에 가장 정확하다. 다음 제52장에서는 케톤체의 생성과 이용으로 넘어가 식물성 케톤식의 대사 기반을 본다.

장 요약

- WHEL 3,088명 RCT는 채소·과일·섬유를 크게 늘렸지만 평균 7.3년 breast cancer event와 mortality를 줄이지 못했다.
- MEAL 478명 RCT도 채소 섭취를 크게 늘렸지만 2년 전립선암 진행 HR 0.96으로 차이가 없었다.
- 2005 Ornish trial은 PSA와 치료전환 신호가 유리했지만 93명의 복합 생활습관 중재라 식단 단독효과를 분리할 수 없다.
- 2024 metastatic breast cancer WFPB RCT는 32명에서 8주 체중·insulin resistance·LDL과 일부 QOL 지표를 개선했다.
- 2025 biomarker 분석은 일부 군내 감소를 보고했지만 유의한 군간 biomarker 효과는 확정하지 못했다.
- 2026 장기추적의 사망 2/20 대 5/10은 극소표본 exploratory finding이므로 survival benefit으로 해석할 수 없다.
- 2026 ASCO 전립선암 ADT RCT 60명에서는 26주 체중과 fat mass 감소가 컸지만 암 진행·생존시험이 아니며 meeting abstract 단계다.
- 2026 FOLFOX 대장암 plant-based trial과 NUTRIVENTION5 myeloma trial은 임상결과가 아직 확정 전이다.
- 현재 식물성 식사의 strongest direct clinical signal은 체중·대사·일부 PRO이고, recurrence·PFS·OS benefit은 확립되지 않았다.
- 치료 중 plant-based 식사는 energy·protein·muscle·hydration·B12 등 영양충족을 전제로 개인화해야 한다.
- 식물성 케톤식은 WFPB와 다른 중재이며 이 장의 결과를 직접 외삽할 수 없다.

환자가 식사중재를 시작하기 전에 확인할 질문

1. 내가 보고 있는 연구의 endpoint는 체중·insulin인가, 재발·PFS·OS인가?
2. 중재는 WFPB, vegan, high-vegetable, low-fat/high-fiber 중 무엇인가?
3. 무작위시험인가, 단일군 또는 관찰연구인가?
4. 표본수와 추적기간이 암 진행·생존을 판단하기에 충분한가?
5. 식사 외에 운동·stress management·coaching이 함께 들어갔는가?
6. Prepared meals가 제공됐는가? 실제 생활에서도 같은 adherence가 가능한가?
7. 체중감소가 유리한 환자인가, cachexia·sarcopenia 위험이 있는 환자인가?
8. Lean mass와 기능을 함께 추적하는가?
9. Protein, energy, hydration이 치료 중 충분한가?
10. B12, iron, zinc, calcium, iodine, vitamin D 등 micronutrient 계획이 있는가?
11. 치료부작용 때문에 섬유질·질감·식사량을 일시적으로 조정해야 하는가?
12. Biomarker의 군내 변화만 보고 치료효과라고 결론내리고 있지 않은가?
13. 이 식단이 표준 항암치료의 시작·용량·완주를 방해하지 않는가?
14. WFPB 임상시험 결과를 식물성 케톤식에 그대로 적용하고 있지 않은가?

참고문헌

1. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, et al. (2022). Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology, 40, 2491–2507. https://doi.org/10.1200/JCO.22.00687

2. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, et al. (2007). Influence of a Diet Very High in Vegetables, Fruit, and Fiber and Low in Fat on Prognosis Following Treatment for Breast Cancer: The Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Randomized Trial. JAMA, 298, 289–298. https://doi.org/10.1001/jama.298.3.289

3. Parsons JK, Zahrieh D, Mohler JL, et al. (2020). Effect of a Behavioral Intervention to Increase Vegetable Consumption on Cancer Progression Among Men With Early–Stage Prostate Cancer: The MEAL Randomized Clinical Trial. JAMA, 323, 140–148. https://doi.org/10.1001/jama.2019.20207

4. Ornish D, Weidner G, Fair WR, et al. (2005). Intensive lifestyle changes may affect the progression of prostate cancer. Journal of Urology, 174, 1065–1069. https://doi.org/10.1097/01.ju.0000169487.49018.73

5. Campbell TM, Campbell EK, Culakova E, et al. (2024). A whole–food, plant–based randomized controlled trial in metastatic breast cancer: weight, cardiometabolic, and hormonal outcomes. Breast Cancer Research and Treatment, 205, 257–266. https://doi.org/10.1007/s10549–024–07266–1

6. Campbell EK, Campbell TM, Culakova E, et al. (2024). A whole food, plant–based randomized controlled trial in metastatic breast cancer: feasibility, nutrient, and patient–reported outcomes. Breast Cancer Research and Treatment, 206, 273–283. https://doi.org/10.1007/s10549–024–07284–z

7. Campbell EK, Campbell TM, Culakova E, et al. (2025). Effect of a whole food plant–based dietary intervention on cancer progression and inflammatory markers. The Oncologist, 30(10), oyaf294. https://doi.org/10.1093/oncolo/oyaf294

8. Campbell TM, et al. (2026). Long–Term Dietary Changes and Mortality among Participants of a Whole Food Plant–Based Pilot Study for Metastatic Breast Cancer. Current Developments in Nutrition, 10(7), 109405. https://doi.org/10.1016/j.cdnut.2026.109405

9. Jacobs N, Hootman K, Fischer V, et al. (2026). Impact of a whole–food plant–based diet on weight and metabo–inflammation in men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy: A multi–center randomized control trial. Journal of Clinical Oncology, 44(16_suppl), 5098. https://doi.org/10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.5098

10. Peng W, Shi H, Fan L, et al. (2026). Efficacy of a plant–based diet on FOLFOX chemotherapy–induced gastrointestinal toxicity in patients with colorectal cancer: study protocol for a multicentre, stratified, randomised controlled trial. Trials, 27, 276. https://doi.org/10.1186/s13063–026–09573–y

11. National Cancer Institute. High–Fiber Plant–Based Diet for the Improvement of Treatment Outcomes in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma, NUTRIVENTION5 Trial. NCI–2025–08491. Accessed 2026–08–31.

12. World Cancer Research Fund International. (2024). Diet, nutrition, physical activity and body weight for people living with and beyond breast and colorectal cancer. Global Cancer Update Programme.

13. World Cancer Research Fund. After a cancer diagnosis, follow our Recommendations, if you can. Accessed 2026–08–31.

14. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition, 40, 2898–2913. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005

15. Goodwin PJ, Chen BE, Gelmon KA, et al. (2022). Effect of Metformin vs Placebo on Invasive Disease–Free Survival in Patients With Breast Cancer: The MA.32 Randomized Clinical Trial. JAMA, 327, 1963–1973. https://doi.org/10.1001/jama.2022.6147

제52장 케톤체의 생성과 이용

- 간에서 만든 지방유래 연료가 뇌·심장·근육과 종양세포에서 어떻게 운반·산화되는지 이해하는 대사 지도

원고 버전: v01
장코드: CH052
편집 기준: B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심·주의 박스 약 30%
근거 범위: ketogenesis·ketolysis, HMGCS2/HMGCL/BDH1/OXCT1, tissue fuel use, fasting physiology, nutritional ketosis vs DKA, cancer ketolytic heterogeneity.
근거평가 원칙: 정상생리와 암대사 가설을 분리하고 ketone 상승 자체를 항암효과로 해석하지 않는다.

제51장까지는 식물성 식사의 역학과 임상근거를 살폈다. 이제 책의 중심 주제인 식물성 케톤식으로 들어가기 전에, 케톤체가 실제로 무엇이며 어디에서 만들어지고 어느 조직이 어떻게 쓰는지를 먼저 정리해야 한다. 이 대사 지도를 건너뛰면 "케톤은 암세포가 못 쓰는 연료" 또는 "케톤 수치가 높을수록 항암효과가 강하다"는 식의 과도한 단순화에 빠지기 쉽다.[1,5,6]

케톤체는 단순한 지방 찌꺼기가 아니다. 포도당 공급이 줄거나 insulin-to-glucagon 환경이 바뀌면 간 미토콘드리아가 지방산에서 얻은 acetyl-CoA를 수용성 연료 형태로 바꾸어 혈액에 내보낸다. 이때 주로 만들어지는 acetoacetate와 β-hydroxybutyrate(BHB)는 뇌·심장·골격근·신장 등 여러 조직의 미토콘드리아에서 다시 acetyl-CoA로 전환되어 TCA cycle과 oxidative phosphorylation에 들어간다.[1-5]

그러나 ketone metabolism은 조직마다 같지 않다. 간은 많이 만들지만 자신이 만든 ketone을 거의 쓰지 않고, 적혈구는 미토콘드리아가 없어 ketone을 산화하지 못한다. 암세포도 하나의 대사형이 아니어서 어떤 종양은 ketolytic enzyme이 낮지만 다른 종양은 OXCT1 등을 발현해 ketone을 연료 또는 대사신호로 이용할 수 있다.[1,5-7]

우측 핵심 | 케톤체는 간이 만들어 다른 장기에 보내는 수용성 지방유래 연료다

Ketogenesis와 ketolysis는 서로 다른 장기와 효소가 담당한다. 종양세포의 ketolytic capacity는 암종별로 다르다.[1,2,5-7]

그림 52-1. 간에서 케톤체가 만들어지는 기본 경로



그림 52-1. 지방산에서 생성된 acetyl-CoA가 HMGCS2/HMGCL 경로를 거쳐 acetoacetate와 BHB로 전환된다. 본서 재구성.[1,2,5]

1. 케톤체는 세 분자로 묶어 부르지만 에너지 역할은 서로 다르다

Ketone bodies에는 acetoacetate(AcAc), β-hydroxybutyrate(BHB), acetone이 포함된다. AcAc는 직접 산화될 수 있고 BHB는 AcAc와 가역적으로 전환된 뒤 연료로 쓰인다. Acetone은 대부분 휘발성 부산물로 호흡과 소변을 통해 배출된다.[1,2]

BHB는 화학적으로 엄밀한 ketone기가 아니라 hydroxyl group을 가진 hydroxyacid이지만, 생리학에서는 관례적으로 ketone body에 포함한다.

우측 용어 | Ketone bodies

Acetoacetate·BHB·acetone. BHB는 엄밀한 화학적 ketone은 아니지만 생리학적으로 ketone body에 포함된다.

2. 식후에는 ketone이 낮고 공복이 길어질수록 생산이 증가한다

탄수화물과 insulin이 충분한 식후에는 adipose lipolysis와 hepatic ketogenesis가 억제되어 혈중 ketone이 매우 낮다. overnight fast에서는 BHB가 대개 약 0.1-0.4 mmol/L 수준으로 오를 수 있고, 더 긴 공복·운동·저탄수 식사에서는 더 상승한다.[1-3,9]

따라서 ketone은 "있다/없다"의 이분법이 아니라 영양상태에 따라 연속적으로 변하는 대사변수다.

3. ketogenesis의 스위치는 탄수화물 자체보다 호르몬과 지방산 공급이 함께 결정한다

Insulin이 낮아지고 glucagon 및 counter-regulatory signal이 상대적으로 커지면 adipose tissue의 lipolysis가 증가해 free fatty acid가 간으로 들어간다. 동시에 hepatic fatty-acid oxidation이 증가하면서 ketogenesis의 substrate인 acetyl-CoA 공급이 커진다.[1-3]

단순히 혈당 수치 하나만으로 ketogenesis를 예측할 수 없는 이유다. insulin, glycogen, 지방동원, energy balance와 질병상태가 함께 작용한다.

4. 지방산은 간 미토콘드리아에서 β-oxidation을 거쳐 acetyl-CoA가 된다

Long-chain fatty acid는 carnitine shuttle을 거쳐 mitochondria에 들어가 β-oxidation을 반복한다. 이 과정에서 acetyl-CoA, NADH, FADH2가 만들어지고, 낮은 탄수화물 가용성에서는 acetyl-CoA의 일부가 ketogenesis로 흐른다.[1,2]

5. oxaloacetate의 이용 방향도 ketogenesis에 영향을 준다

공복에서는 간이 gluconeogenesis를 유지해야 하므로 oxaloacetate와 관련 탄소흐름이 포도당 생성 쪽으로 이동한다. fatty-acid oxidation으로 acetyl-CoA가 많이 생겨도 TCA cycle 처리능력과 균형이 맞지 않으면 ketogenesis로의 흐름이 커진다.[1,3]

"지방을 많이 먹으면 자동으로 ketone이 생성된다"기보다 낮은 insulin 환경과 간의 전체 대사상태가 중요하다.

6. ACAT1은 두 acetyl-CoA를 acetoacetyl-CoA로 묶는다

Ketogenesis의 첫 축합단계에서 mitochondrial thiolase 계열인 ACAT1이 두 acetyl-CoA를 acetoacetyl-CoA로 만든다. 이 단계 다음에 HMGCS2가 작용한다.[1,2,5]

7. HMGCS2는 hepatic ketogenesis의 핵심 조절효소다

Mitochondrial HMG-CoA synthase 2(HMGCS2)는 acetoacetyl-CoA에 acetyl-CoA를 더해 HMG-CoA를 만든다. HMGCS2는 ketogenesis의 핵심 rate-controlling enzyme으로 널리 다뤄지며, fasting·hormonal state·transcriptional regulation의 영향을 받는다.[1,2]

2025 review는 간이 주 생산기관이지만 kidney, intestine/colon, retina 등에서도 맥락 의존적 ketogenesis가 가능하다고 정리했다.[2]

> **우측 핵심 | HMGCS2**
>
> Mitochondrial HMGCS2는 hepatic ketogenesis의 핵심 조절효소다.[1,2]

8. HMGCL이 HMG-CoA를 잘라 acetoacetate를 만든다

HMG-CoA lyase(HMGCL)는 HMG-CoA를 acetoacetate와 acetyl-CoA로 절단한다. 이때 만들어진 AcAc가 ketone body pool의 중심 분자다.[1,2,5]

9. BDH1은 acetoacetate와 BHB를 미토콘드리아 redox state에 맞추어 바꾼다

β-hydroxybutyrate dehydrogenase 1(BDH1)은 AcAc와 BHB를 NAD+/NADH와 연결해 가역적으로 전환한다. fatty-acid oxidation으로 mitochondrial NADH가 높아지면 BHB 쪽 비율이 커질 수 있다.[1,2,9]

따라서 혈중 BHB/AcAc 비율은 단순한 총 ketone 양뿐 아니라 hepatic mitochondrial redox state의 영향도 받는다.

10. acetone은 대부분 에너지로 쓰이지 않는 휘발성 부산물이다

Acetoacetate 일부는 비효소적 decarboxylation으로 acetone이 된다. Acetone은 호흡으로 배출되어 심한 ketosis에서 특유의 냄새에 기여할 수 있다.[1,2]

표 52-1. Ketogenesis의 핵심 효소와 기능

단계	효소	기능
2 acetyl-CoA → acetoacetyl-CoA	ACAT1/thiolase	초기 축합
acetoacetyl-CoA → HMG-CoA	HMGCS2	ketogenesis 핵심 조절
HMG-CoA → AcAc	HMGCL	acetoacetate 생성
AcAc ↔ BHB	BDH1	NAD+/NADH 연계 가역전환
AcAc → acetone	비효소적	휘발성 부산물

11. 간에서 만든 BHB와 AcAc는 혈액으로 나가 수용성 연료가 된다

Fatty acid 자체는 albumin 결합이나 lipoprotein 운반이 필요하지만 ketone bodies는 비교적 수용성이어서 혈액을 통해 장기로 이동할 수 있다. 세포막 이동에는 monocarboxylate transporter(MCT) 계열이 관여한다.[1,2]

12. 간은 ketone을 많이 만들지만 자신이 만든 ketone을 주된 연료로 쓰지 않는다

Ketolysis의 핵심효소 OXCT1/SCOT는 간에서 기능적으로 매우 낮기 때문에 hepatocyte는 자신이 방출한 AcAc를 효율적으로 acetoacetyl-CoA로 활성화하지 못한다.[1,2]

이 비대칭 구조 덕분에 간은 지방산 에너지를 ketone이라는 수출연료로 포장해 다른 조직에 공급할 수 있다.

> **우측 핵심 | 간의 분업**
>
> 간은 ketone을 생산해 내보내지만 OXCT1/SCOT 기능이 낮아 자신이 만든 ketone을 주된 연료로 쓰지 않는다.[1,2]

13. extrahepatic tissue의 ketolysis는 BHB를 다시 acetyl-CoA로 되돌리는 과정이다

세포에 들어온 BHB는 BDH1에 의해 AcAc로 산화된다. OXCT1/SCOT가 succinyl-CoA의 CoA를 AcAc에 넘겨 acetoacetyl-CoA를 만들고, ACAT1이 이를 두 acetyl-CoA로 절단한다.[1,2,5]

생성된 acetyl-CoA는 TCA cycle과 electron transport chain을 통해 ATP 생성에 기여한다.

14. 뇌·심장·골격근·신장은 중요한 ketone 이용조직이다

심장은 평소에도 ketone을 산화할 수 있고, skeletal muscle은 영양상태와 운동에 따라 이용량이 달라진다. 신장과 뇌도 ketone을 사용할 수 있다.[1-4]

특히 뇌는 장기 공복에서 glucose 의존을 상당 부분 줄이고 BHB와 AcAc를 적극 이용한다.

15. 장기 공복에서 뇌가 ketone을 쓰는 것은 사람에서 직접 측정됐다

Owen 등은 5-6주간 fasting한 세 명의 비만 성인에서 cerebral arteriovenous balance를 측정해 BHB와 AcAc가 뇌의 주요 연료가 되었음을 보고했다.[4]

이 고전적 연구는 "뇌는 glucose만 쓴다"는 단순화를 반박하지만, 장기 starvation을 치료법으로 권고하는 근거는 아니다.

16. 적혈구처럼 미토콘드리아가 없는 세포는 ketone을 산화할 수 없다

Ketolysis와 ATP 생성은 mitochondria를 필요로 한다. 성숙 erythrocyte는 mitochondria가 없어 glucose glycolysis에 의존하고 ketone body를 TCA cycle fuel로 사용할 수 없다.[1]

이 점은 조직별 연료사용능력이 세포소기관 구성에 의해 제한됨을 보여준다.

그림 52-2. Extrahepatic ketolysis



그림 52-2. BHB는 BDH1을 거쳐 AcAc가 되고 OXCT1/SCOT와 ACAT1을 통해 acetyl-CoA로 전환된다. 본서 재구성.[1,2,5]

표 52-2. 조직별 ketone 이용의 큰 그림

조직	Ketone 이용	핵심 의미
간	생산 높음 / 재이용 낮음	OXCT1/SCOT 기능이 낮아 수출자 역할
뇌	공복·ketosis에서 증가	장기 공복에서 glucose 의존 감소
심장	높음	상황에 따라 적극적 mitochondrial fuel
골격근	가변적	공복·운동·적응상태에 따라 변화
신장	가능	oxidation·대사적응에 참여
성숙 적혈구	불가	mitochondria가 없어 ketolysis 불가

17. nutritional ketosis는 보통 BHB 약 0.5-3 mmol/L 범위로 연구된다

연구마다 정의가 완전히 같지는 않지만 nutritional ketosis는 흔히 blood BHB ≥0.5 mmol/L로 operationally 정의하며, ketogenic diet 연구에서는 약 0.5-3 mmol/L가 자주 사용된다.[1,9]

숫자 하나를 치료목표로 절대화해서는 안 된다. 식단구성·약물·질병·운동·측정시점에 따라 같은 사람에서도 변동한다.

> **우측 정량 | Nutritional ketosis**
>
> 연구에서 흔히 blood BHB ≥0.5 mmol/L, 대략 0.5-3 mmol/L 범위를 사용한다. 절대적 치료역치는 아니다.[1,9]

18. 공복 ketosis는 시간이 길어질수록 더 높아질 수 있다

Cahill의 인간 fasting 연구와 후속 review에 따르면 수일 이상 공복이 지속되면 ketone production과 utilization이 크게 증가하고 수 mmol/L 수준까지 올라갈 수 있다.[3,4]

장기 공복의 ketone 수치를 ketogenic diet의 목표치로 그대로 옮기는 것은 적절하지 않다.

19. nutritional ketosis와 diabetic ketoacidosis는 같은 상태가 아니다

Nutritional ketosis에서는 insulin이 완전히 결핍되지 않아 ketogenesis에 feedback control이 유지되고 보통 심한 metabolic acidosis가 없다. DKA는 insulin deficiency와 counter-regulatory hormone excess로 ketone production이 통제되지 않으며 dehydration과 metabolic acidosis를 동반하는 응급상태다.[8]

2024 consensus는 DKA를 glucose/diabetes, elevated ketones, metabolic acidosis의 세 요소로 진단한다. glucose가 200 mg/dL 미만인 euglycemic DKA도 존재한다.[8]

> **우측 안전 | Ketosis ≠ DKA**
>
> DKA는 ketone 상승과 함께 diabetes/hyperglycemia 및 metabolic acidosis가 있는 응급상태다.[8]

20. 암 환자에서 구토·감염·섭취저하와 SGLT2 inhibitor는 ketone 해석을 더 신중하게 만든다

암치료 중에는 poor oral intake, infection, corticosteroid-related hyperglycemia, diabetes medication 변화가 흔하다. 특히 SGLT2 inhibitor 사용자는 glucose가 아주 높지 않아도 euglycemic DKA가 생길 수 있어 nausea, abdominal pain, tachypnea, dehydration이 있으면 단순한 "좋은 ketosis"로 해석하면 안 된다.[8]

표 52-3. 생리적 ketone 상승과 DKA를 구분하는 기준

상태	BHB 경향	산-염기	해석
식후	매우 낮음	정상	ketogenesis 억제
overnight fast	약 0.1–0.4 mmol/L	정상	생리적 증가
nutritional ketosis	흔히 0.5–3 mmol/L	대개 정상	식이·공복·운동 맥락
장기 fasting	수 mmol/L까지 가능	대개 적응성	장기공복 안전성과 별개
DKA	높은 ketonemia	metabolic acidosis	응급상태; euglycemic DKA 가능

21. DKA 감시에서는 urine ketone보다 blood BHB가 더 직접적이다

Urine nitroprusside strip은 주로 acetoacetate를 측정하고 BHB를 직접 측정하지 않는다. DKA에서는 BHB가 우세할 수 있으므로 2023–2024 laboratory guidance는 진단과 치료추적에서 specific blood BHB measurement를 선호한다.[8,9]

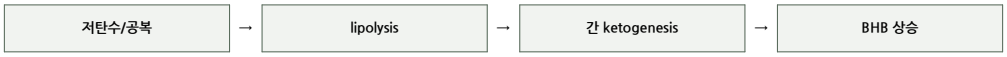
영양성 ketosis를 확인하는 목적과 응급 DKA를 진단하는 목적은 측정 빈도와 해석이 다르다.

22. 외인성 ketone 섭취와 endogenous ketogenesis는 같은 대사상태가 아니다

Ketone ester나 salt를 섭취하면 blood BHB를 올릴 수 있지만, 이는 adipose lipolysis·hepatic fatty-acid oxidation·낮은 insulin-to-glucagon ratio를 통해 만들어지는 endogenous ketosis와 동일하지 않다.[1,10]

따라서 "혈중 BHB가 같으면 ketogenic diet와 exogenous ketone의 생리효과도 같다"고 가정할 수 없다.

그림 52-3. 같은 BHB 상승이라도 만들어진 경로가 다르다



Exogenous ketone은 이 upstream 대사전환을 거치지 않고 BHB를 직접 올릴 수 있다. 따라서 같은 BHB 농도라도 생리상태가 같다고 볼 수 없다.[1,10]

23. 암세포는 모두 ketone을 못 쓴다는 명제는 현재 근거와 맞지 않는다

일부 glioma와 특정 종양모델에서는 BDH1·OXCT1 등 ketolytic machinery가 낮거나 기능이 제한될 수 있다. 그러나 다른 암에서는 OXCT1이 높게 발현되거나 ketone oxidation이 metabolic adaptation에 기여할 수 있다.[5–7]

2025 cancer reviews는 ketone metabolism gene expression이 cancer type과 context에 따라 방향이 다르다는 점을 강조한다.

> **우측 주의 | 종양은 하나가 아니다**
>
> 일부 암은 ketolysis가 낮지만 다른 암은 OXCT1을 높여 ketone을 이용할 수 있다.[5–7]

24. OXCT1은 "ketone을 쓸 수 있는가"를 가르는 중요한 병목 중 하나다

OXCT1/SCOT는 AcAc를 acetoacetyl-CoA로 활성화하는 ketolysis의 핵심효소다. 2025 review는 여러 암에서 OXCT1이 증가해 mitochondrial respiration·성장·drug resistance와 연관된 사례를 정리했다.[7]

따라서 암대사에서 ketone availability만 볼 것이 아니라 transporter, BDH1, OXCT1, ACAT1, mitochondrial function과 substrate competition을 함께 봐야 한다.

25. 식물성 케톤식에서 "식물성"은 ketone 분자의 종류가 아니라 식이의 원료와 전체 영양구성을 뜻한다

올리브·아보카도·견과·종자 등 식물성 지방에서 유래한 fatty acid도 간에서 β-oxidation을 거치면 acetyl-CoA가 되고, 최종적으로 만들어지는 주요 ketone bodies는 BHB와 AcAc다. 동물성 지방에서 출발했다고 다른 종류의 BHB가 만들어지는 것은 아니다.

따라서 plant-based ketogenic diet의 차이는 fatty-acid profile, protein source, fiber, micronutrient, phytochemical, food processing과 long-term cardiovascular/nutritional context에 있다.

> 우측 구분 | Plant-based의 의미
>
> 식물성은 BHB 분자의 종류가 아니라 지방·단백질 원료와 섬유·미량영양소·식품질의 차이다.

26. 결론 - ketone은 “암만 굶기는 연료”가 아니라 전신이 공유하는 조건부 연료다

Ketone body metabolism은 hepatic production과 extrahepatic utilization이 분업된 정상 생리다. BHB와 AcAc는 뇌·심장·근육 등에 연료를 공급하면서 signaling metabolite로도 작동할 수 있다.[1,2,10–12]

암세포의 ketone 이용능력은 균일하지 않다. 따라서 식물성 케톤식의 항암 가능성을 논하려면 ketone 생성 자체보다 glucose·insulin 변화, tumor ketolytic capacity, mitochondrial phenotype, treatment context를 함께 봐야 한다. 다음 제53장에서는 영양성 케토시스와 암세포 대사를 다룬다.

장 요약

- Ketone bodies는 acetoacetate, β-hydroxybutyrate(BHB), acetone이며 에너지 연료의 중심은 AcAc와 BHB다.
- 낮은 insulin 환경에서 adipose lipolysis와 hepatic fatty-acid oxidation이 증가하면서 ketogenesis가 활성화된다.
- 간 미토콘드리아의 ACAT1→HMGCS2→HMGCL 경로가 AcAc를 만들고 BDH1이 AcAc와 BHB를 가역적으로 전환한다.
- BHB·AcAc는 혈액을 통해 extrahepatic tissue로 이동해 BDH1→OXCT1/SCOT→ACAT1을 거쳐 acetyl-CoA가 된다.
- 간은 OXCT1/SCOT 기능이 낮아 자신이 만든 ketone을 주된 연료로 다시 쓰지 않는다.
- 뇌는 장기 공복에서 ketone 사용을 크게 늘릴 수 있으며 1967년 사람 연구에서 직접 측정됐다.
- 성숙 적혈구는 mitochondria가 없어 ketone을 산화하지 못한다.
- Nutritional ketosis는 흔히 BHB 약 0.5–3 mmol/L 범위로 연구되며 장기 fasting에서는 더 높아질 수 있다.
- DKA는 nutritional ketosis와 달리 ketonemia와 metabolic acidosis를 동반하는 응급상태이며 euglycemic DKA도 가능하다.
- Urine strip은 BHB를 직접 측정하지 않으므로 DKA 평가에서는 blood BHB가 더 직접적이다.
- 종양의 ketone 이용능력은 암종과 상태에 따라 다르며 “암세포는 케톤을 못 쓴다”는 보편 명제는 성립하지 않는다.
- 식물성 케톤식의 식물성은 ketone 분자의 차이가 아니라 지방산·단백질·섬유·미량영양소·식품질의 차이다.

환자가 ketone을 해석할 때 확인할 질문

1. 내가 측정한 ketone은 blood BHB인가, urine acetoacetate인가?
2. ketone 수치를 올린 방법은 fasting, ketogenic diet, exercise, exogenous ketone 중 무엇인가?
3. 혈당·insulin·섭취량·체중 변화와 ketone을 함께 보고 있는가?
4. BHB 0.5 mmol/L를 치료효과의 임계값처럼 해석하고 있지 않은가?
5. 당뇨가 있거나 SGLT2 inhibitor를 사용하고 있지는 않은가?
6. nausea, vomiting, abdominal pain, rapid breathing, dehydration이 있으면 DKA 가능성을 확인했는가?
7. 암종에서 BDH1·OXCT1 등 ketolytic enzyme의 정보가 있는가?
8. 종양이 ketone을 이용하지 못한다고 가정해 표준치료를 약화시키고 있지는 않은가?
9. ketosis를 유지하려다 energy·protein·hydration이 부족해지고 있지는 않은가?
10. 식물성 ketogenic pattern이라면 지방의 질, protein adequacy, fiber와 micronutrient를 함께 관리하는가?

참고문헌

1. Puchalska P, Crawford PA. (2017). Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. Cell Metabolism, 25(2), 262–284. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.022
2. Suresh VV, Sivaprakasam S, Bhutia YD, Prasad PD, Thangaraju M, Ganapathy V. (2025). Not Just an Alternative Energy Source: Diverse Biological Functions of Ketone Bodies and Relevance of HMGCS2 to Health and Disease. Biomolecules, 15(4), 580. https://doi.org/10.3390/biom15040580
3. Cahill GF Jr. (2006). Fuel metabolism in starvation. Annual Review of Nutrition, 26, 1–22. https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258
4. Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, Sullivan JM, Herrera MG, Cahill GF Jr. (1967). Brain metabolism during fasting. Journal of Clinical Investigation, 46(10), 1589–1595. https://doi.org/10.1172/JCI105650
5. Hwang CY, Choe W, Yoon KS, et al. (2022). Molecular Mechanisms for Ketone Body Metabolism, Signaling Functions, and Therapeutic Potential in Cancer. Nutrients, 14(22), 4932. https://doi.org/10.3390/nu14224932
6. Liang Z, Deng L, Zhou X, Zhang Z, Zhao W. (2025). Comprehensive Overview of Ketone Bodies in Cancer Metabolism: Mechanisms and Application. Biomedicines, 13(1), 210. https://doi.org/10.3390/biomedicines13010210
7. Qin W, Hu W, Geng Y. (2025). The Function and Mechanism of OXCT1 in Tumor Progression as a Critical Ketone Body Metabolic Enzyme. Biomolecules, 16(1), 4. https://doi.org/10.3390/biom16010004
8. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, et al. (2024). Hyperglycemic Crises in Adults With Diabetes: A Consensus Report. Diabetes Care, 47(8), 1257–1275. https://doi.org/10.2337/dci24-0032
9. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. (2023). Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 46(10), e151–e199. https://doi.org/10.2337/dci23-0036

10. Newman JC, Verdin E. (2017). β-Hydroxybutyrate: A Signaling Metabolite. Annual Review of Nutrition, 37, 51-76. https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064916

11. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, et al. (2013). Suppression of oxidative stress by β-hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. Science, 339(6116), 211-214. https://doi.org/10.1126/science.1227166

12. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, et al. (2015). The ketone metabolite β-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. Nature Medicine, 21, 263-269. https://doi.org/10.1038/nm.3804

제53장 영양성 케토시스와 암세포 대사

- glucose·insulin을 낮추고 ketone·fatty acid를 높이는 대사환경이 종양의 유연성과 만나 어떤 결과를 만드는가

원고 버전: v01
장코드: CH053
편집 기준: B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심·주의 박스 약 30%
근거 범위: nutritional ketosis, glucose–insulin axis, tumor metabolic flexibility, BDH1/OXCT1, oncogene–specific effects, redox/immune context, 2024–2026 clinical evidence.
근거평가 원칙: ketosis biomarker와 환자중심 endpoint를 분리하고 전임상 효과를 사람 생존효과로 확대하지 않는다.

제52장에서는 ketone body가 간에서 만들어지고 다른 조직에서 어떻게 산화되는지를 살폈다. 이제 질문은 한 단계 더 복잡해진다. 혈중 BHB가 0.5 mmol/L를 넘는 영양성 케토시스가 만들어졌을 때 종양의 대사환경은 실제로 어떻게 달라지는가? 중요한 점은 ketone 하나만 변하는 것이 아니라는 것이다. 탄수화물 제한과 낮아진 insulin 환경은 glucose flux, lipolysis, free fatty acid, hepatic ketogenesis, 체중과 에너지섭취를 동시에 바꾼다.[1–4]

이 변화는 일부 종양에 대사적 압박을 줄 수 있다. 특히 glycolysis 의존도가 높고 ketolytic capacity가 낮은 세포라면 glucose availability가 줄고 정상조직은 ketone·fatty acid를 활용하는 환경에서 상대적인 스트레스를 받을 가능성이 있다. 그러나 암은 하나의 대사질환이 아니다. 많은 종양은 glutamine, fatty acid, lactate, acetate를 함께 사용하고, 어떤 종양은 BDH1·OXCT1을 통해 ketone까지 산화한다.[3–6]

따라서 영양성 케토시스의 암대사 효과는 "암은 설탕을 먹고 케톤은 못 쓴다"는 한 문장으로 설명할 수 없다. 정확한 질문은 어떤 종양이, 어떤 유전형과 미토콘드리아 상태에서, 어느 정도의 glucose–insulin 감소와 ketone–fatty acid 증가에 취약한가이다.[2–8]

우측 핵심 | 영양성 케토시스는 종양을 굶기는 단일 스위치가 아니다

Glucose·insulin·fatty acid·ketone·redox·immune environment가 동시에 변하고, 결과는 tumor metabolic phenotype에 따라 달라진다.[2–6]

그림 53-1. Nutritional ketosis가 만드는 전신 대사환경



그림 53–1. Ketosis는 ketone 하나가 아니라 여러 대사축을 동시에 바꾸는 전신 상태다. 본서 재구성.[1–4]

1. 영양성 케토시스는 ketone 수치 하나가 아니라 전신 연료환경의 전환이다

Nutritional ketosis에서는 일반적으로 혈중 BHB가 증가하지만 동시에 glucose와 insulin exposure가 낮아지고, adipose lipolysis와 circulating fatty acid가 증가한다. 식단에 따라 energy intake와 체중도 변할 수 있다.[1,2,9]

따라서 BHB만 측정해 "대사치료의 강도"를 판단하면 중요한 upstream 변화와 영양상태를 놓칠 수 있다.

우측 핵심 | ketosis는 숫자가 아니라 환경

BHB 상승과 함께 glucose·insulin·fatty acid·energy balance가 동시에 바뀐다.

2. 암대사에 영향을 줄 첫 번째 축은 glucose availability다

많은 종양은 높은 glucose uptake와 aerobic glycolysis를 보이지만 이것은 glucose가 유일한 연료라는 뜻이 아니다. 탄수화물 제한이 혈당과 insulin을 낮추면 glycolytic flux와 성장신호에 압박을 줄 가능성이 있다.[2–4,10]

2024 RCT meta–analysis에서는 암환자에서 KD가 glucose를 낮추는 효과가 관찰됐지만, 이 대사변화를 종양반응이나 생존효과와 동일시할 수는 없었다.[9]

3. 두 번째 축은 insulin-IGF-PI3K-AKT-mTOR 성장신호다

낮은 carbohydrate intake와 체중감소는 일부 환자에서 insulin exposure를 낮출 수 있다. Insulin/IGF signaling은 PI3K–AKT–mTOR를 통해 성장·단백질합성·대사적응과 연결되므로 이론적으로 tumor signaling environment를 바꿀 수 있다.[3,4,10]

그러나 임상시험에서 insulin 또는 IGF–1 변화가 곧 PFS·OS 향상으로 번역되었다는 확립된 근거는 아직 없다.[9,13]

4. 세 번째 축은 ketone 상승 자체다

BHB와 acetoacetate는 정상조직의 연료일 뿐 아니라 receptor, redox state, histone modification, inflammation과 연결된 signaling metabolite다.[1–4]

따라서 ketone은 단순한 "암세포가 못 먹는 연료"가 아니라 종양과 면역세포 모두에 영향을 줄 수 있는 대사신호로 봐야 한다.

5. 네 번째 축은 free fatty acid와 lipid flux의 증가다

Ketogenic diet는 지방섭취를 늘리고 낮은 insulin 환경에서 lipolysis를 촉진하므로 circulating fatty acid와 lipid metabolism이 달라진다. 일부 종양은 fatty-acid oxidation과 lipid synthesis를 적극 이용할 수 있다.[2-4]

즉 glucose를 줄였다고 해서 종양의 전체 에너지 공급이 반드시 고갈되는 것은 아니다.

6. Warburg effect는 취약점이 될 수 있지만 절대적 약점은 아니다

Warburg effect는 산소가 있어도 lactate production이 높은 암의 대표적 특징이다. 이는 glycolysis inhibition의 논리적 근거를 제공하지만, 많은 종양이 mitochondrial oxidative phosphorylation을 유지하고 필요하면 연료를 전환한다.[2-4,10]

같은 종양 안에서도 hypoxic core, invasive edge, cancer stem-like cell과 stromal cell의 대사가 다를 수 있다.

> **우측 주의 | Warburg effect의 과도한 단순화**
>
> Aerobic glycolysis가 높아도 종양은 OXPHOS, glutamine, FAO를 함께 사용할 수 있다.

7. 종양의 대사적 유연성은 ketogenic response의 핵심 변수다

Cancer cell은 glucose restriction에서 glutamine oxidation, fatty-acid oxidation, autophagy, macropinocytosis 또는 lactate recycling을 증가시켜 생존할 수 있다. 이런 metabolic plasticity가 높으면 ketosis가 만든 압박을 우회할 수 있다.[2-5]

따라서 ketogenic diet의 반응을 예측하려면 단일 pathway보다 substrate network 전체를 봐야 한다.

8. BDH1과 OXCT1은 종양이 ketone을 연료로 쓸 수 있는지 판단하는 중요한 단서다

BHB를 AcAc로 바꾸는 BDH1과 AcAc를 acetoacetyl-CoA로 활성화하는 OXCT1/SCOT가 낮으면 ketolysis가 제한될 수 있다.[3-6]

하지만 단백질 발현량만으로 실제 in vivo flux를 완전히 예측할 수는 없다. transporter, mitochondrial reserve, oxygenation과 TCA-cycle capacity도 중요하다.

표 53-1. Ketosis 환경에서 바뀌는 주요 대사축

대사축	대표 변화	종양에서 가능한 의미
Glucose	감소 가능	glycolytic pressure
Insulin/IGF	감소 가능	PI3K-AKT-mTOR signaling 변화
Fatty acid	증가	FAO 가능한 종양의 대체연료
BHB/AcAc	증가	연료 + signaling metabolite
Energy/weight	연구마다 다름	calorie restriction 효과와 혼재

9. 2018 PANC-1과 HeLa 모델은 “같은 KD라도 반대 결과”가 가능함을 보여 줬다

Zhang 등은 33개 human cancer cell line에서 BDH1/OXCT1을 조사한 뒤 low-ketolytic PANC-1과 high-ketolytic HeLa를 비교했다. Mouse xenograft에서 KD는 PANC-1 성장을 억제했지만 HeLa에서는 종양성장이 증가하고 생존이 짧아졌다.[6]

HeLa에서 BDH1과 OXCT1을 낮추면 KD sensitivity가 증가했다. 이는 ketolytic capacity가 잠재적 biomarker라는 전임상 가설을 지지하지만 사람에게 그대로 적용할 수는 없다.

10. Acetoacetate는 특정 oncogene에서는 성장신호를 강화할 수도 있다

BRAF V600E melanoma 연구에서는 HMGCL-acetoacetate 축이 BRAF-MEK1 결합과 MEK-ERK signaling을 강화했다.[7]

이어진 2017 mouse xenograft 연구에서는 ketogenic high-fat diet가 circulating acetoacetate를 올리면서 BRAF V600E tumor growth를 촉진했다.[8] 이 결과는 “ketone은 항상 항암”이라는 보편 주장을 반박하는 대표적 예외다.

> **우측 반례 | BRAF V600E**
>
> Acetoacetate가 BRAF-MEK signaling을 강화하고 mouse model에서 ketogenic diet가 성장을 촉진한 연구가 있다.[7,8]

11. 반대 방향의 melanoma 데이터도 존재한다

다른 mouse melanoma 연구들과 2026 multi-omics 연구에서는 KD가 서로 다른 melanoma xenograft의 성장을 지연시킨 결과가 보고됐다.[12]

2026 연구에서는 개별 gene response는 모델마다 달랐지만 pathway 수준에서는 PI3K-AKT, MAPK, HIF-1, sphingolipid/ceramide 축의 공통 변화가 관찰됐다. 같은 BRAF/NRAS 범주 안에서도 식이구성·모델·숙주상태가 결과를 바꿀 수 있음을 시사한다.

그림 53-2. Tumor ketolytic capacity가 반응을 가르는 개념도

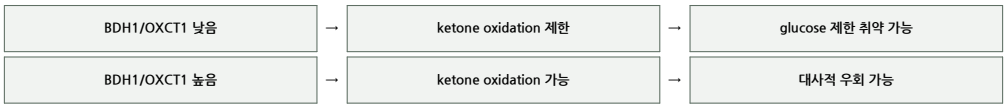


그림 53-2. Ketolytic enzyme 발현은 potential biomarker이지만 실제 flux는 transporter·oxygen·mitochondrial reserve까지 영향을 받는다.[5,6]

표 53-2. 전임상에서 관찰된 상반된 반응의 예

모델	주요 특징	KD/ketone 결과	해석 한계
PANC-1 xenograft	low BDH1/OXCT1	성장 억제	mouse model
HeLa xenograft	high BDH1/OXCT1	성장 증가, 생존 감소	mouse model
BRAF V600E melanoma	AcAc-BRAF-MEK axis	특정 모델에서 성장 촉진	유전형·식이 의존
2026 melanoma xenografts	heterogeneous BRAF/NRAS	성장 지연 + pathway reprogramming	전임상 multi-omics

12. Ketosis가 만들어내는 redox 변화도 양방향이다

Glucose restriction은 pentose phosphate pathway를 통한 NADPH 공급과 glutathione recycling에 영향을 줄 수 있고, fatty-acid oxidation과 mitochondrial respiration은 ROS 생성과 항산화 적응을 함께 변화시킨다.[2-4,10]

일부 tumor model에서는 oxidative stress가 증가해 치료감수성이 높아질 가능성이 제시되지만, 암세포가 NRF2·glutathione·mitochondrial adaptation으로 보상할 수도 있다.

13. BHB signaling은 에너지효과와 분리해서 봐야 한다

BHB는 HDAC inhibition, lysine beta-hydroxybutyrylation, GPCR signaling, NLRP3 inflammasome 조절 등 여러 signaling pathway와 연결된다.[1-4]

이 효과는 다음 장들에서 별도로 다루며, 세포에서 특정 signaling marker가 변했다는 사실을 임상적 종양축소로 바로 번역하지 않는다.

14. Tumor microenvironment에서는 암세포만 연료를 쓰는 것이 아니다

T cell, macrophage, fibroblast, endothelial cell도 glucose·fatty acid·ketone 환경변화의 영향을 받는다. 따라서 ketogenic state가 antitumor immunity를 강화하거나 약화하는 방향은 면역세포 상태와 치료맥락에 따라 달라질 수 있다.[2-4]

특히 면역관문억제제와의 병용은 흥미로운 전임상 가설이지만 사람의 확립된 표준은 아니다.

15. 정상조직의 metabolic flexibility가 치료창을 만들 수 있다는 가설이 있다

정상 뇌·심장·근육은 ketosis에서 ketone oxidation을 증가시킬 수 있다. 반면 일부 tumor가 glycolysis에 더 의존한다면 정상조직과 종양 사이의 fuel flexibility 차이가 therapeutic window를 만들 가능성이 있다.[1-4]

그러나 이는 암종별 검증이 필요한 가설이며 모든 종양에 적용되지 않는다.

16. 영양성 케토시스와 calorie restriction은 같은 중재가 아니다

Ketogenic diet는 isocaloric하게 설계할 수도 있고 spontaneous calorie reduction과 체중감소를 동반할 수도 있다. 반대로 fasting과 calorie restriction은 ketone을 올리면서도 amino acid와 전체 에너지 공급을 함께 줄인다.[1,2,10]

따라서 어떤 연구의 효과가 carbohydrate restriction, energy restriction, weight loss 또는 ketone 자체 때문인지 분해하기 어렵다.

17. Ketogenic ratio가 같아도 지방의 질과 식품 매트릭스는 다를 수 있다

Classic KD는 butter, cream, animal fat 비중이 높을 수 있고, 식물성 ketogenic pattern은 olive oil, avocado, nuts, seeds, soy, tofu와 저전분 채소를 중심으로 설계할 수 있다. 같은 BHB가 만들어져도 saturated/unsaturated fat, fiber, phytochemical과 micronutrient profile이 달라진다.[10,11]

따라서 "ketosis의 생화학"과 "식단의 장기 건강효과"를 구분해야 한다.

18. 식물성 케톤식의 장점은 ketone보다 식품질에서 평가해야 한다

식물성 지방·단백질을 사용하면 fiber와 unsaturated fat을 더 확보할 가능성이 있지만, 매우 낮은 carbohydrate target을 맞추느라 legumes·whole grains·fruit를 과도하게 제한하면 식물성 식사의 장점 일부를 잃을 수 있다.

식물성이라는 이름만으로 영양적 완전성이 보장되지 않으므로 protein adequacy, B12, iron, calcium, iodine, zinc, selenium과 energy intake를 실제로 계산해야 한다.

19. 암환자의 중요한 endpoint는 ketone이 아니라 치료결과와 기능상태다

혈중 BHB, glucose, insulin, GKI는 mechanistic biomarker가 될 수 있지만 환자에게 중요한 endpoint는 tumor response, PFS, OS, toxicity, muscle preservation, quality of life와 treatment completion이다.[9,11,13,14]

Ketosis를 잘 유지했다는 사실 자체는 항암치료 성공을 의미하지 않는다.

> **우측 핵심 | 임상 endpoint**
>
> BHB·GKI는 biomarker다. 환자에게 중요한 결과는 response, PFS, OS, toxicity, muscle, QoL다.

20. 2024 RCT meta-analysis는 glucose 감소와 임상효과 사이의 간격을 보여 준다

Salido-Bueno 등은 성인 암환자 RCT 8개를 systematic review하고 7개를 meta-analysis했다. KD는 glucose를 낮췄지만 cholesterol, IGF-1, weight, QoL에는 유의한 개선이 없었고 cancer-related effect를 확정하기에는 근거가 부족했다.[9]

이 결과는 "대사표지자 변화"와 "환자중심 임상효과"를 분리해 해석해야 함을 보여 준다.

표 53-3. 임상근거를 읽는 endpoint 계층

층위	예	해석
대사표지자	BHB, glucose, insulin, GKI	기전 확인
중간지표	weight, body composition, QoL	치료내성·대사상태
종양지표	radiographic response, ctDNA	질병활동
확정 임상지표	PFS, OS, treatment completion	환자중심 효과

21. 2026 umbrella review도 가능성과 불확실성을 동시에 보여 준다

Kamali 등은 24개 systematic review/meta-analysis를 검토해 glucose·triglyceride 등 일부 metabolic marker와 body composition·QoL의 가능성을 보고했지만, treatment complications와 tumor progression evidence는 제한적이고 heterogeneous하다고 평가했다.[13]

여러 review를 합친 결과라도 원자료의 작은 표본·짧은 기간·서로 다른 암종과 KD protocol이라는 한계를 없애지는 못한다.

22. Glioma는 대사적 논리가 강하지만 임상근거는 아직 제한적이다

뇌는 정상적으로 ketosis에서 ketone을 잘 쓰는 반면 glioma의 glucose dependence와 ketolytic capacity 차이가 오래전부터 연구돼 왔다.[2,3,10,11]

2025 medical nutrition review는 feasibility와 안전성 연구를 정리했지만 표준치료를 대체할 survival evidence가 충분하지 않다고 본다.[11]

23. 환자마다 ketosis를 만들기 위한 carbohydrate threshold가 다르다

BHB 반응은 insulin sensitivity, liver glycogen, physical activity, medications, total energy intake, protein intake와 individual adaptation에 따라 달라진다.[1,2]

따라서 "하루 탄수화물 몇 g이면 모두 같은 ketosis"라는 고정 처방보다 실제 blood BHB와 영양상태를 함께 확인하는 것이 더 정확하다.

그림 53-3. 임상 의사결정의 순서



그림 53-3. Ketosis는 표준치료·영양상태를 확인한 뒤 보조적 대사중재로 평가해야 한다. 본서 재구성.[9,11,14]

24. Ketosis를 높이기 위해 단백질과 에너지를 희생하면 암환자에게 역효과가 날 수 있다

암 치료 중에는 cachexia, sarcopenia, mucositis, nausea, diarrhea와 taste change로 intake가 이미 부족할 수 있다. 이런 상황에서 ketone 목표 때문에 total energy와 protein을 더 줄이면 treatment tolerance가 악화될 수 있다.[11,14]

체중감소와 근육손실이 진행되면 ketosis 강화보다 nutritional rehabilitation과 symptom control이 우선이다.

> **우측 안전 | 암환자에서는 영양상태가 우선**
>
> Cachexia·sarcopenia·섭취저하가 있으면 ketone 목표보다 energy·protein·hydration과 표준치료 완주를 우선한다.[11,14]

25. 결론 - nutritional ketosis는 종양을 선택적으로 굶기는 단일 스위치가 아니라 복합 대사환경이다

Nutritional ketosis는 glucose·insulin 감소, fatty acid·ketone 증가, redox·signaling·immune environment 변화가 동시에 일어나는 복합상태다. 일부 tumor에서는 대사적 압박이 될 수 있지만 다른 tumor는 ketone·fatty acid를 이용하거나 특정 oncogenic pathway가 오히려 강화될 수 있다.[2-8]

따라서 임상적으로는 tumor biology, treatment context, nutritional status와 endpoint를 함께 평가해야 한다. 다음 제54장에서는 포도당 제한과 대사적 스트레스를 더 깊이 다룬다.

장 요약

- 영양성 케토시스는 ketone 상승뿐 아니라 glucose·insulin 감소와 fatty acid 증가가 동반되는 전신 대사상태다.
- Warburg effect는 잠재적 취약점이지만 모든 종양이 glucose만 쓰는 것은 아니며 metabolic plasticity가 크다.
- BDH1·OXCT1 등 ketolytic capacity가 낮은 종양은 ketone을 연료로 쓰기 어려울 수 있지만 이 가설은 암종별 검증이 필요하다.
- 2018 PANC-1/HeLa 전임상 연구는 같은 KD가 종양의 ketolytic phenotype에 따라 반대 결과를 만들 수 있음을 보여 줬다.
- BRAF V600E-acetoacetate 연구는 ketone이 특정 oncogenic signaling을 촉진할 수 있는 반례다.
- 2026 melanoma multi-omics는 다른 모델에서는 KD가 종양성장을 지연시키고 PI3K-AKT·MAPK·HIF-1·ceramide pathway를 재편할 수 있음을 보여 줬다.
- 2024 RCT meta-analysis에서 KD는 glucose를 낮췄지만 cancer-related clinical benefit을 확정하기에는 근거가 부족했다.
- 식물성 케톤식은 ketone 분자가 다른 것이 아니라 지방·단백질 공급원, fiber, micronutrient와 food quality가 다른 식사설계다.
- 암환자에서는 ketosis 달성보다 치료완주, 체중·근육, energy·protein·hydration을 우선해야 한다.

환자가 확인할 질문

1. 내가 ketosis를 만드는 목적은 metabolic marker 개선인가, 체중관리인가, 암치료 보조인가?
2. 혈중 BHB뿐 아니라 glucose, 체중, 섭취량, muscle과 치료독성을 함께 보고 있는가?
3. 내 암종에서 ketolytic enzyme이나 mitochondrial phenotype에 대한 근거가 있는가?
4. "암세포는 케톤을 못 쓴다"는 가정을 사실처럼 받아들이고 있지는 않은가?
5. BRAF V600E처럼 ketone signaling이 반대 방향일 가능성이 있는 분자특성이 있는가?
6. Ketosis를 유지하느라 protein·energy가 부족해지고 있지는 않은가?
7. 체중감소가 지방 감소인지 muscle loss인지 확인하고 있는가?
8. 식물성 ketogenic pattern이라면 B12, iron, calcium, iodine, zinc와 fiber가 충분한가?
9. Ketone 또는 GKI를 종양반응의 대리표지자로 오해하고 있지는 않은가?
10. 표준 수술·약물·방사선치료를 식사 때문에 늦추거나 약화하고 있지는 않은가?

참고문헌

1. Puchalska P, Crawford PA. (2017). Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. Cell Metabolism, 25(2), 262-284. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.022

2. Giuliani G, Longo VD. (2024). Ketone bodies in cell physiology and cancer. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 326(3), C948-C963. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00441.2023

3. Hwang CY, Choe W, Yoon KS, et al. (2022). Molecular Mechanisms for Ketone Body Metabolism, Signaling Functions, and Therapeutic Potential in Cancer. Nutrients, 14(22), 4932. https://doi.org/10.3390/nu14224932

4. Liang Z, Deng L, Zhou X, Zhang Z, Zhao W. (2025). Comprehensive Overview of Ketone Bodies in Cancer Metabolism: Mechanisms and Application. Biomedicines, 13(1), 210. https://doi.org/10.3390/biomedicines13010210

5. Qin W, Hu W, Geng Y. (2025). The Function and Mechanism of OXCT1 in Tumor Progression as a Critical Ketone Body Metabolic Enzyme. Biomolecules, 16(1), 4. https://doi.org/10.3390/biom16010004

6. Zhang J, Jia PP, Liu QL, et al. (2018). Low ketolytic enzyme levels in tumors predict ketogenic diet responses in cancer cell lines in vitro and in vivo. Journal of Lipid Research, 59(4), 625-634. https://doi.org/10.1194/jlr.M082040

7. Kang HB, Fan J, Lin R, et al. (2015). Metabolic Rewiring by Oncogenic BRAF V600E Links Ketogenesis Pathway to BRAF-MEK1 Signaling. Molecular Cell, 59(3), 345-358. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.05.037

8. Xia S, Lin R, Jin L, et al. (2017). Prevention of Dietary-Fat-Fueled Ketogenesis Attenuates BRAF V600E Tumor Growth. Cell Metabolism, 25(2), 358-373. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.010

9. Salido-Bueno B, Gil-Hernandez E, Rueda-Ruzafa L, Gomez-Chica P, Roman P, Cardona D. (2024). Effects of ketogenic diets on cancer-related variables: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Nutrition Bulletin, 49(3), 264-277. https://doi.org/10.1111/nbu.12693

10. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, et al. (2020). Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? Molecular Metabolism, 33, 102-121. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026

11. Thomopoulos-Titomihelakis KD, Sachs H, McCann R, et al. (2025). Critical Review of Ketogenic Diet Throughout the Cancer Continuum for Neuroglioma: Insights from a Medical Nutrition Therapy Perspective. Current Nutrition Reports, 14(1), 24. https://doi.org/10.1007/s13668-025-00609-4

12. Dnyansagar R, Bordag N, Poupardin R, et al. (2026). Integrative Multi-Omics Reveal Metabolic Reprogramming by Ketogenic Diet in Melanoma Xenografts. Biomolecules, 16(7), 1071. https://doi.org/10.3390/biom16071071

13. Kamali M, Ataei Kachooei M, Aminnezhad B, et al. (2026). The Effect of a Ketogenic Diet on Cancer: Evidence From Systematic Reviews and Meta-Analyzes. Integrative Cancer Therapies, 25, 15347354261422756. https://doi.org/10.1177/15347354261422756

14. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, et al. (2022). Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology, 40, 2491-2507. https://doi.org/10.1200/JCO.22.00687

제54장 포도당 제한과 대사적 스트레스

- glucose를 낮추는 전략이 ATP·redox·ER stress·AMPK·autophagy·면역을 동시에 바꾸며 왜 양날의 검이 될 수 있는가

〈b〉원고 버전:〈/b〉 v01〈br/〉〈b〉장코드:〈/b〉 CH054〈br/〉〈b〉편집 기준:〈/b〉 B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%〈br/〉〈b〉근거 범위:〈/b〉 glucose restriction, AMPK–mTOR, autophagy, ER stress/UPR, redox/NADPH, metabolic plasticity, immune–metastatic effects, ketogenic clinical evidence.〈br/〉〈b〉근거평가 원칙:〈/b〉 cell-culture glucose deprivation과 사람 저탄수 식사를 구분하고 metabolic biomarkers와 tumor outcomes를 분리한다.

제53장에서는 nutritional ketosis가 glucose·insulin을 낮추고 ketone·fatty acid를 높이는 전신 대사환경이며, 종양의 metabolic phenotype에 따라 효과가 달라질 수 있음을 살폈다. 이제 그중 가장 직관적으로 보이는 축, 포도당 제한을 따로 떼어 본다. 많은 암은 높은 glucose uptake와 glycolysis를 보이기 때문에 "포도당을 줄이면 암을 굶길 수 있다"는 가설은 매력적이다.[1–3]

그러나 실제 종양은 이미 혈류가 불균일하고 저산소·산성·영양결핍이 섞인 환경에서 살아남은 세포들의 집합이다. 이 세포들은 AMPK, autophagy, glutamine metabolism, fatty-acid oxidation, mitochondrial respiration과 stress-response pathway를 이용해 영양 부족에 적응할 수 있다.[4–8,10,11]

따라서 glucose restriction은 단순한 연료 차단이 아니라 선택압(selection pressure)이다. 어떤 종양에서는 증식을 억제하지만 다른 상황에서는 더 스트레스에 강한 세포를 남기거나, 면역·전이 미세환경을 예상치 못한 방향으로 바꿀 수 있다.[5,7–11]

우측 핵심 | 포도당 제한은 연료 하나를 끄는 스위치가 아니다

ATP·biosynthesis·redox가 압박받는 동시에 AMPK·autophagy·대체연료·면역 적응이 켜질 수 있다.[5–11]

그림 54-1. Glucose restriction이 만드는 다층 대사 스트레스



그림 54-1. Glucose restriction은 에너지·생합성·redox와 stress-response를 동시에 바꾼다. 본서 재구성.[5–11]

1. 포도당은 ATP뿐 아니라 암세포의 "건축재료"를 공급한다

Glycolysis의 중간산물은 ATP 생산뿐 아니라 pentose phosphate pathway의 ribose와 NADPH, serine/glycine synthesis, glycerol backbone과 여러 biosynthetic pathway로 흘러간다.[1,2]

따라서 glucose flux를 줄이면 에너지와 생합성, redox defense가 동시에 압박을 받을 수 있다.

2. 혈액의 glucose를 낮추는 것과 종양의 glucose를 고갈시키는 것은 다르다

사람은 식사를 줄여도 간의 glycogenolysis와 gluconeogenesis로 혈당을 방어한다. 정상 뇌·적혈구·신장수질 등도 glucose를 필요로 하므로 전신 glucose를 선택적으로 종양에서만 제거하기 어렵다.

저탄수 식사는 circulating glucose와 insulin을 어느 정도 낮출 수 있지만 cell culture의 glucose-free medium과는 전혀 다른 조건이다.[2,12,13]

우측 핵심 | 혈당 ≠ 종양 glucose 고갈

저탄수 식사로 혈당이 조금 낮아지는 것과 종양세포를 glucose-free 상태에 두는 세포실험은 전혀 다른 노출이다.[2,12]

3. Glucose restriction의 첫 번째 결과는 ATP stress와 AMPK activation이다

ATP가 줄고 AMP/ADP가 상대적으로 증가하면 AMPK가 활성화되어 anabolic pathway를 억제하고 에너지 생산 쪽으로 대사를 재편한다.[7,10]

AMPK는 mTORC1을 억제하고 지방산 산화를 촉진하며, 상황에 따라 cell-cycle arrest를 유도한다.

4. AMPK는 종양억제 신호이면서 생존 스위치가 될 수도 있다

AMPK는 과도한 성장과 biosynthesis를 억제한다는 점에서는 tumor-suppressive하게 보일 수 있다. 그러나 이미 형성된 종양이 hypoxia·nutrient deprivation·oxidative stress를 받을 때는 자원배분을 조정해 살아남도록 도울 수 있다.[5,10]

따라서 AMPK activation 자체를 임상적 항암효과의 대리표지자로 읽어서는 안 된다.

> **우측 용어 | AMPK**
>
> 세포 에너지 부족을 감지하는 kinase. 성장을 억제할 수 있지만 이미 형성된 종양에서는 nutrient stress 생존을 도울 수도 있다.[10]

5. mTORC1 억제는 증식을 늦출 수 있지만 휴면·적응을 허용할 수도 있다

Energy stress에서 AMPK–TSC2–Raptor 축은 mTORC1 activity를 낮춰 단백질·지질·nucleotide synthesis를 줄인다. 이는 성장 억제에는 유리하지만 세포가 저에너지 상태로 들어가 스트레스를 버티는 시간을 벌어줄 수도 있다.[7,10]

6. Autophagy는 영양결핍에서 세포 내부의 연료 재활용을 늘린다

Autophagy는 손상된 organelle과 macromolecule을 lysosome에서 분해해 amino acid·fatty acid와 대사기질을 재공급한다. 초기 발암에서는 손상축적을 막는 역할이 있지만 established tumor에서는 nutrient stress 생존에 기여할 수 있다.[11]

따라서 "glucose를 줄이면 autophagy가 올라가니 무조건 암이 죽는다"는 해석도 맞지 않는다.

> **우측 용어 | Autophagy**
>
> 세포 내부 구성요소를 lysosome에서 분해해 연료와 재료를 재활용하는 과정. 암에서는 억제와 생존이라는 이중역할이 있다.[11]

7. Pentose phosphate pathway와 NADPH 감소는 redox stress를 만들 수 있다

Glucose-6-phosphate는 oxidative PPP를 통해 NADPH를 공급한다. Glucose flux가 줄면 일부 암세포의 antioxidant capacity가 약해져 ROS에 취약해질 수 있다.[3,6]

하지만 glutamine-derived malate, malic enzyme, one-carbon metabolism 등 다른 NADPH 공급원이 이를 보상할 수 있다.

표 54-1. Glucose restriction의 압박점과 우회로

압박점	직접 변화	가능한 적응
ATP/glycolysis	ATP·glycolytic flux ↓	OXPHOS·FAO
PPP/NADPH	redox defense ↓	glutamine·malic enzyme·1C
mTORC1	anabolism ↓	quiescence·autophagy
ER folding	UPR/stress ↑	adaptive UPR 또는 death

8. ER stress와 UPR는 glucose 부족의 또 다른 핵심 반응이다

Protein folding은 ATP, redox state와 glycosylation substrate에 의존한다. Nutrient deprivation이 심해지면 ER stress와 unfolded protein response가 활성화된다.[7,9]

약한 UPR은 생존적응을 돕고 과도한 ER stress는 apoptosis로 기울 수 있어 효과의 방향은 강도와 기간에 따라 달라진다.

9. Glutamine은 glucose 부족을 우회하는 대표적 대체연료다

Glucose가 제한될 때 일부 tumor는 glutamine carbon을 TCA cycle에 넣고 glutathione·nucleotide·NADPH 생성을 유지한다.[1,5-8]

2024 NSCLC 연구에서는 nutrient stress가 $\alpha v\beta 3$–Src–AMPK–PGC1α 축을 통해 glutamine metabolism, TCA cycle, OXPHOS를 높여 stress survival을 촉진했다.[5]

10. Fatty-acid oxidation도 nutrient stress의 우회로가 된다

Glucose가 부족하고 fatty acid 공급이 가능하면 일부 암세포는 mitochondrial FAO를 높여 ATP를 만든다. Hypoxia·acidosis가 동시에 있으면 lipid uptake, storage와 oxidation의 균형도 재편된다.[4,8]

이 때문에 glucose restriction 효과는 circulating lipid와 tumor mitochondrial capacity에 의해 달라질 수 있다.

그림 54-2. Nutrient stress를 우회하는 대체연료 네트워크



그림 54-2. 한 영양소의 제한은 다른 substrate dependency를 강화할 수 있다.[1,4,5,7,8]

11. Lactate와 acetate까지 대체 탄소원으로 이용될 수 있다

종양은 lactate를 단순 폐기물이 아니라 MCT를 통해 다시 흡수해 TCA substrate로 쓸 수 있고, acetate도 acetyl-CoA 공급원이 될 수 있다.[1,2]

즉 한 영양소의 제한은 다른 substrate dependency를 더 강하게 만들 수 있다.

12. 종양 내부는 원래 glucose 농도가 균일하지 않다

Solid tumor의 혈관은 비정상적이어서 perfused region과 hypoxic core 사이에 oxygen·glucose·pH gradient가 생긴다.[4,7]

따라서 같은 환자·같은 종양 안에서도 glucose restriction에 민감한 clone과 적응 가능한 clone이 공존할 수 있다.

13. 대사적 스트레스는 cancer stem-like phenotype을 선택할 수 있다

Nutrient stress를 견딘 세포는 quiescence, stemness, antioxidant defense, mitochondrial plasticity를 강화할 수 있다. 2024 lung-cancer 연구는 nutrient stress가 integrin $\alpha v \beta 3$와 sustained AMPK-PGC1α signaling을 통해 tumor-initiating capacity를 지지할 수 있음을 보였다.[5]

이는 "원발 종양이 작아졌다"는 결과만으로 장기적인 재발·전이 위험까지 예측할 수 없다는 이유다.

14. 2025 Cell 연구는 glucose restriction의 양날성을 직접 보여 준 중요한 반례다

Wu 등은 여러 mouse tumor model에서 low-carbohydrate diet 또는 tumor glucose metabolism 저하가 primary tumor growth를 억제하는 반면 lung metastasis를 증가시키는 현상을 보고했다.[9]

기전으로 tumor ER stress-HRD1-exosomal TRAIL이 lung macrophage를 PVR-positive 상태로 바꾸고 TIGIT를 통해 NK-cell exhaustion을 유도하는 pre-metastatic niche가 제시됐다.

> **우측 주의 | 원발 종양 감소만 보면 안 된다**
>
> 2025 mouse study에서는 glucose restriction이 primary tumor를 억제하면서 lung metastasis를 늘린 반례가 보고됐다.[9]

15. 이 전이 연구를 사람에게 곧바로 처방금지로 일반화해서도 안 된다

Cell 연구의 인과실험 핵심은 mouse model이다. 사람 자료에서는 낮은 glucose-metabolism signature와 수술 후 재발의 association이 제시됐지만, "저탄수 식사가 사람의 폐전이를 증가시킨다"는 무작위 임상결론은 아니다.[9]

정확한 결론은 glucose restriction이 systemic immune-metastatic consequences를 가질 가능성을 임상시험에서 반드시 감시해야 한다는 것이다.

표 54-2. 2025 Cell 연구를 임상적으로 읽는 법

관찰	근거층위	해석
Primary tumor 감소	mouse	항종식 가능성
Lung metastasis 증가	mouse mechanistic	systemic risk signal
TRAIL-PVR/TIGIT-NK	mechanism	pre-metastatic niche
Human recurrence association	observational	식이 인과효과 아님

16. 면역세포도 glucose를 쓰기 때문에 종양만 굶기는 전략은 어렵다

활성화된 T cell, NK cell, macrophage도 기능상태에 따라 glucose·fatty acid·amino acid metabolism을 사용한다. TME의 영양경쟁은 항종양 면역을 약화시킬 수 있다.[7,9]

따라서 tumor-cell metabolism과 immune-cell fitness를 함께 측정해야 한다.

17. Ketogenic diet가 혈당을 낮출 수 있다는 임상근거는 있으나 효과크기는 종양치료와 별개다

2024 RCT systematic review/meta-analysis에서는 KD가 암환자의 glucose를 낮췄지만 IGF-1, 체중, QoL 등의 결과는 일관되지 않았고 cancer-related clinical benefit을 확정하기에는 근거가 부족했다.[12]

2025 meta-analysis도 glucose·insulin·body composition 변화 가능성을 보고했지만 암종·식단·기간·endpoint의 이질성이 크다.[13]

18. 혈당 정상화와 hypoglycemia 유도는 완전히 다른 목표다

당뇨·고인슐린혈증이 있는 환자에서 건강한 범위의 glucose control은 전신대사 관리의 일부가 될 수 있다. 그러나 "암을 굶기기 위해" 저혈당을 만들면 신경계 기능, 낙상, 부정맥, 치료내성에 위험하다.

특히 insulin·sulfonylurea·SGLT2 inhibitor 등을 사용하는 환자는 식사변경 시 약물 조정이 필요할 수 있으므로 의료진 모니터링이 중요하다.

> **우측 안전 | 저혈당은 치료목표가 아니다**
>
> 혈당 조절은 필요할 수 있지만 암을 굶기기 위한 hypoglycemia 유도는 근거가 없고 위험하다.

19. GKI 같은 계산값은 연구도구이지 종양반응의 확정 biomarker가 아니다

Glucose-ketone index는 glucose와 ketone의 상대적 상태를 보여 주지만 tumor glucose uptake, oxygenation, glutamine flux, immune response와 ketolytic capacity를 직접 측정하지 않는다.

GKI가 낮아졌다고 imaging response, ctDNA 감소, PFS 또는 OS 개선이 자동으로 따라오는 것은 아니다.

그림 54-3. 임상에서 확인해야 할 endpoint의 순서



그림 54-3. 대사표지자는 target engagement이며 환자중심 종양 endpoint를 대신하지 않는다.[12-15]

20. 식물성 케톤식에서도 핵심은 "glucose 최소화"가 아니라 안전한 대사환경 설계다

식물성 ketogenic pattern은 견과·종자·올리브·아보카도·두부·콩가공품·저탄수 채소 등을 이용해 carbohydrate를 낮출 수 있지만 식이섬유·protein·micronutrient와 total energy가 충분해야 한다.

암치료 중에는 severe carbohydrate restriction 때문에 식사량이 줄어드는지, muscle loss가 생기는지 우선 확인한다.[14,15]

21. Cachexia와 sarcopenia에서는 glucose restriction의 위험-편익 계산이 달라진다

진행성 암에서 involuntary weight loss와 muscle wasting은 독립적으로 예후와 치료내성에 영향을 준다. 이런 환자에서 "대사압박 강화"를 위해 energy intake를 더 줄이면 이론적 종양효과보다 host harm이 커질 수 있다.[14,15]

체중·근육·섭취량이 감소하는 환자에서는 ketosis나 glucose target보다 nutritional rehabilitation이 우선이다.

> **우측 안전 | Cachexia에서는 host 보호가 우선**
>
> 체중·근육·섭취가 줄면 glucose restriction보다 energy·protein·hydration과 치료완주를 우선한다.[14,15]

22. 좋은 임상시험은 metabolic target과 tumor endpoint를 동시에 측정해야 한다

향후 연구는 fasting glucose, insulin, BHB만 보지 말고 body composition, treatment completion, adverse events, radiographic response, ctDNA, PFS, OS와 metastasis pattern을 함께 추적해야 한다.

가능하면 tumor metabolomics, FDG-PET, molecular phenotype과 immune markers를 함께 수집해야 "누가 이득이고 누가 위험한가"를 구분할 수 있다.

표 54-3. Glucose restriction 임상시험의 최소 모니터링

영역	최소 지표	목적
대사	glucose, insulin, BHB	target engagement
영양	weight, muscle, intake	host harm
치료	dose intensity, toxicity	표준치료 보존
종양	imaging, ctDNA, PFS/OS	실제 임상효과

23. 결론 - glucose restriction은 종양을 굶기는 단순한 절식이 아니라 복잡한 선택압이다

Glucose restriction은 ATP·biosynthesis·NADPH를 압박해 일부 암세포의 증식을 억제할 수 있다. 동시에 AMPK, autophagy, glutamine/FAO, UPR, stemness와 immune adaptation을 동원해 생존하는 세포를 선택할 수 있다.[5–11]

따라서 임상적 목표는 혈당을 가능한 한 낮추는 것이 아니라 안전하게 host metabolism을 개선하면서 tumor outcome을 실제로 검증하는 것이다. 다음 제55장에서는 β-hydroxybutyrate가 연료를 넘어 신호분자로 작용하는 기전을 다룬다.

장 요약

- Glucose는 ATP뿐 아니라 nucleotide·lipid·amino-acid synthesis와 PPP/NADPH를 지원한다.
- 전신 혈당을 낮추는 것과 tumor glucose flux를 선택적으로 고갈시키는 것은 다르다.
- Glucose restriction은 AMPK activation, mTORC1 suppression, ER stress, autophagy와 redox stress를 동시에 유발한다.
- AMPK와 autophagy는 종양성장을 억제할 수도 있지만 established tumor의 stress survival을 도울 수도 있다.
- Glutamine metabolism, fatty-acid oxidation, lactate·acetate use와 mitochondrial plasticity가 glucose 부족의 우회로가 된다.
- 2024 NSCLC 연구는 nutrient stress가 $\alpha v\beta 3$-AMPK-PGC1α를 통해 metabolic plasticity와 tumor initiation을 지지할 수 있음을 보여 줬다.
- 2025 Cell mouse study는 glucose restriction이 primary tumor를 줄이면서 lung metastasis를 늘린 양날의 결과를 보고했다.
- 그 전이 결과는 중요한 안전신호지만 사람의 모든 저탄수 식사에 곧바로 일반화할 수는 없다.
- KD 임상연구에서는 glucose·insulin 감소가 관찰되지만 PFS·OS 개선을 확정하기에는 근거가 부족하다.
- 암환자에서 glucose target보다 치료완주, 체중·근육, energy·protein·hydration과 실제 tumor endpoint가 우선이다.

환자가 확인할 질문

1. 내가 낮추려는 것은 고혈당·고인슐린혈증인가, 아니면 암 자체를 치료하려는 것인가?
2. 식사변경 후 fasting glucose와 insulin뿐 아니라 체중·근육·섭취량을 함께 확인하는가?
3. 현재 사용하는 당뇨약과 저탄수 식사가 hypoglycemia 또는 ketoacidosis 위험을 바꾸는가?
4. 내 암종이 glucose 외에 glutamine·fatty acid·lactate·ketone을 이용할 수 있다는 점을 고려했는가?
5. 혈중 BHB나 GKI를 imaging response 또는 생존효과와 혼동하고 있지는 않은가?
6. 원발 종양 크기뿐 아니라 전이·재발 endpoint까지 검증된 임상근거가 있는가?
7. 체중감소가 필요한 비만 환자인가, 이미 cachexia·sarcopenia가 진행되는 환자인가?
8. 식물성 케톤식을 한다면 protein·fiber·B12·iron·calcium·iodine·zinc가 충분한가?
9. 표준 수술·약물·방사선치료의 일정이나 강도를 식사 때문에 늦추고 있지는 않은가?
10. 식사중재를 중단하거나 완화해야 할 체중감소·탈수·저혈당·치료독성 기준을 정해두었는가?

참고문헌

1. Pavlova NN, Thompson CB. (2016). The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. Cell Metabolism, 23(1), 27–47. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.006
2. Menyh□rt O, Gy□rffy B. (2024). Dietary approaches for exploiting metabolic vulnerabilities in cancer. Biochimica et Biophysica Acta – Reviews on Cancer, 1879(2), 189062. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.189062
3. Lee HT, Lin CS, Liu CY, et al. (2024). Mitochondrial Plasticity and Glucose Metabolic Alterations in Human Cancer under Oxidative Stress. International Journal of Molecular Sciences, 25(17), 9458. https://doi.org/10.3390/ijms25179458
4. Rolver MG, Severin M, Pedersen SF. (2024). Regulation of cancer cell lipid metabolism and oxidative phosphorylation by microenvironmental acidosis. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 327(4), C869–C883. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00429.2024
5. Nam A, Jain S, Wu C, et al. (2024). Integrin $\alpha v\beta 3$ Upregulation in Response to Nutrient Stress Promotes Lung Cancer Cell Metabolic Plasticity. Cancer Research, 84(10), 1630–1642. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-23-2700
6. Carta S, et al. (2024). Mandatory role of endoplasmic reticulum in preserving NADPH regeneration in starved MDA-MB-231 breast cancer cells. Heliyon, 10(19), e38718. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38718
7. Xu M, Fei J, Xiao ZX, Yi Y. (2025). Energy stress and adaptation strategy of tumor cells in different microenvironments: from primary tumors to distant metastases. Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 58(2), 201–215. https://doi.org/10.3724/abbs.2025106
8. Koizume S, Miyagi Y. (2025). Adaptation mechanisms in cancer: Lipid metabolism under hypoxia and nutrient deprivation as a target for novel therapeutic strategies. Molecular Medicine Reports, 31(4), 83. https://doi.org/10.3892/mmr.2025.13448
9. Wu CY, Huang CX, Lao XM, et al. (2025). Glucose restriction shapes pre-metastatic innate immune landscapes in the lung through exosomal TRAIL. Cell, 188(20), 5701–5716.e19. https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.06.027
10. D□rmaku-Sopjani M, Morina R, Sermaxhaj F, et al. (2026). AMPK signaling in cancer: dual roles, molecular mechanisms, and therapeutic potential. Advances in Medical Sciences, 71(2), 196–211. https://doi.org/10.1016/j.advms.2026.05.001
11. Liu J, Wu P, Li D, et al. (2026). Autophagy in cancer – functional plasticity, therapeutic paradox, and the road to precision modulation: a comprehensive review. Molecular Cancer. https://doi.org/10.1186/s12943-026-02633-6
12. Salido-Bueno B, Gil-Hern□ndez E, Rueda-Ruzafa L, G□mez-Chica P, Rom□n P, Cardona D. (2024). Effects of ketogenic diets on cancer-related variables: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Nutrition Bulletin, 49(3), 264–277. https://doi.org/10.1111/nbu.12693
13. Zhang M, Zhang Q, Huang S, Lu Y, Peng M. (2025). Impact of ketogenic diets on cancer patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Nutrition, 12, 1535921. https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1535921
14. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition, 40(5), 2898–2913. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005
15. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, et al. (2022). Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology, 40(22), 2491–2507. https://doi.org/10.1200/JCO.22.00687

제55장 β-하이드록시부티레이트의 신호작용

- BHB가 연료를 넘어 수용체·염증·HDAC·β-hydroxybutyrylation·면역과 종양행동을 바꾸는 조건의존적 신호분자인 이유

〈b〉원고 버전:〈/b〉 v01〈br/〉〈b〉장코드:〈/b〉 CH055〈br/〉〈b〉편집 기준:〈/b〉 B5 176x250 mm / 본문 약 70% + 우측 핵심개념·주의 박스 약 30%〈br/〉〈b〉근거 범위:〈/b〉 BHB fuel/signaling, HCAR2, NLRP3, HDAC, histone/non-histone Kbhb, immunity, cancer context.〈br/〉〈b〉근거평가 원칙:〈/b〉 연료효과와 신호효과, 전임상과 사람 outcome, 암 억제와 촉진 결과를 분리한다.

제54장에서는 glucose restriction이 ATP와 biosynthesis를 압박하는 동시에 AMPK, autophagy, 대체연료 이용과 면역환경을 바꾸는 selection pressure임을 살폈다. 그 과정에서 혈중에서 가장 크게 증가할 수 있는 ketone body가 β-hydroxybutyrate(BHB)다. BHB는 acetyl-CoA로 산화되는 연료이지만 동시에 세포막 수용체와 염증복합체, chromatin, 단백질의 post-translational modification에 신호를 전달할 수 있다.[1,2]

이 때문에 BHB를 단순히 "암세포가 못 쓰는 대체연료"라고 설명하면 절반만 본 것이다. 같은 BHB가 장 상피에서는 HCAR2-HOPX를 통해 proliferation을 낮추고, 일부 mouse tumor에서는 CD8+ T-cell 기능을 높이는 반면, 2025년 pancreatic cancer 연구에서는 Snail β-hydroxybutyrylation을 통해 metastasis를 촉진했다.[6,7,12]

따라서 이 장의 핵심은 BHB를 좋거나 나쁜 하나의 물질로 분류하는 것이 아니라 어떤 세포에서, 어느 농도·pH·수용체·효소 환경에서, 어떤 endpoint를 바꾸는지를 읽는 것이다.

우측 핵심 | BHB는 하나의 "항암 신호"가 아니다

HCAR2·NLRP3·HDAC·Kbhb·ketolysis와 세포종에 따라 효과의 방향이 달라질 수 있다.[3-13]

그림 55-1. BHB 신호의 네 갈래

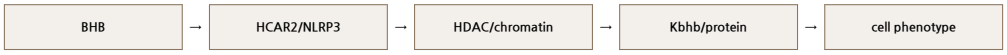


그림 55-1. BHB는 연료 외에도 receptor, inflammasome, chromatin과 protein acylation을 통해 신호를 전달한다.[1-13]

1. BHB는 연료이면서 signaling metabolite다

간에서 생성된 BHB는 extrahepatic tissue에서 mitochondrial acetyl-CoA로 전환되어 ATP를 만들 수 있다. 동시에 extracellular receptor signaling, enzyme inhibition, lysine acylation을 통해 유전자 발현과 면역반응을 바꿀 수 있다.[1,2]

2. 연료효과와 신호효과를 분리해야 한다

BHB oxidation에는 MCT transport, BDH1, OXCT1/SCOT와 mitochondrial capacity가 필요하다. 반면 receptor signaling이나 일부 inflammasome effect는 BHB가 완전히 산화되지 않아도 나타날 수 있다.[1,4]

따라서 "BHB가 세포에 들어갔다"와 "BHB를 ATP로 썼다"는 같은 말이 아니다.

우측 용어 | Signaling metabolite

대사산물이 ATP 원료에 그치지 않고 receptor·enzyme·chromatin·protein modification을 통해 세포행동을 조절할 때 signaling metabolite라 부른다.

3. 농도는 중요한 실험조건이다

영양성 ketosis에서 BHB는 흔히 sub-millimolar에서 low-millimolar 범위로 상승하지만 실험에서는 더 높은 농도가 사용되기도 한다. 농도 차이는 receptor occupancy, HDAC activity, osmolarity와 acid-base condition을 바꿀 수 있다.[1-4]

전임상 농도를 사람의 혈중 목표치로 그대로 옮기면 안 된다.

4. HCAR2는 BHB의 대표적 세포막 수용체다

HCAR2(GPR109A)는 Gi-coupled receptor로 adipocyte, immune cell, intestinal epithelial context 등에서 BHB 신호를 전달할 수 있다.[1,2,6]

그러나 모든 BHB 효과가 HCAR2 의존적인 것은 아니다. Youm 2015의 NLRP3 억제는 HCAR2 비의존적으로 보고됐다.[4]

5. CRC에서는 BHB-HCAR2-HOPX 축이 증식을 낮춘 전임상 근거가 있다

2022 Nature 연구에서 ketogenic diet와 BHB는 여러 colorectal tumor mouse model에서 tumor growth를 억제했고, Hcar2와 transcriptional regulator Hopx가 필요했다.[6]

사람 biopsy single-cell data는 HOPX와 낮은 epithelial proliferation의 연관성을 보였지만 BHB 투여가 사람 CRC 생존을 개선했다는 임상시험은 아니다.

6. HCAR2는 면역세포에서도 다른 결과를 만들 수 있다

2026 Cancer Immunology, Immunotherapy 연구에서 BHB는 여러 mouse tumor model에서 tumor-infiltrating CD8+ T cell의 축적·생존·effector function을 높였다. 연구진은 Hcar2-Tcf7-Lck axis를 제시했다.[12]

이 결과는 면역학적 가능성을 보여 주지만 사람의 immune-checkpoint therapy benefit을 확정하지 않는다.

표 55-1. BHB receptor·immune signaling의 대표 근거

경로	모델	관찰	해석
HCAR2-HOPX	CRC mouse/organoid	proliferation ↓	전임상 억제
HCAR2-Tcf7/Lck	mouse CD8 T cell	effector ↑	면역강화
NLRP3	monocyte/macrophage	IL-1β/IL-18 ↓	pH 조건의존

7. NLRP3 inflammasome 억제는 BHB의 가장 유명한 면역효과 중 하나다

2015 Nature Medicine 연구에서 BHB는 ATP, urate crystal, lipotoxic stress에 대한 NLRP3 activation, ASC oligomerization과 IL-1β/IL-18 release를 낮췄다.[4]

NLRP3는 암에서 tumor-promoting과 anti-tumor 역할이 모두 가능하므로 "염증 억제=항암"으로 단순화하지 않는다.

> **우측 용어 | NLRP3 inflammasome**
>
> NLRP3는 danger signal을 감지해 caspase-1, IL-1β, IL-18과 pyroptosis를 조절하는 innate immune complex다.

8. 2026 연구는 NLRP3 효과가 pH와 chemical form에 의존할 수 있음을 보여 줬다

Mank 등은 acidic BHBA와 neutral sodium-BHB의 효과가 달랐고 environmental acidification이 NLRP3 inhibition을 허용할 수 있다고 보고했다.[11]

이는 고전적 BHB signaling 결과도 formulation·pH·cell condition을 다시 확인해야 함을 보여 준다.

9. BHB는 class I HDAC 억제제로 보고됐다

2013 Science 연구는 BHB가 HDAC1/3/4 계열 중 일부 class I HDAC activity를 억제하고 histone acetylation과 oxidative-stress resistance gene expression을 변화시킬 수 있음을 보였다.[3]

하지만 HDAC inhibition은 BHB signaling의 한 축이지 Kbhb와 같은 현상이 아니다.

10. HDAC 억제와 β-hydroxybutyrylation은 구분해야 한다

HDAC inhibition은 acetyl group 제거를 감소시키는 효과다. Kbhb는 lysine에 β-hydroxybutyryl group이 붙는 별도의 acyl post-translational modification이다.[5,8,9]

둘은 같은 세포에서 함께 일어날 수 있지만 "BHB가 HDAC를 막아서 Kbhb가 생긴다"로 단순 연결할 수 없다.

> **우측 핵심 | HDAC inhibition ≠ Kbhb**
>
> Histone acetylation 유지와 lysine β-hydroxybutyrylation은 서로 다른 epigenetic chemistry다.

그림 55-2. HDAC inhibition과 Kbhb는 다른 경로다



그림 55-2. BHB가 acetylation을 바꾸는 경로와 β-hydroxybutyryl group을 붙이는 경로는 분자적으로 구분한다.[3,5,8,9]

11. Histone Kbhb는 ketosis와 gene expression을 잇는 epigenetic mark다

2016 Molecular Cell 연구는 fasting에서 H3K9 β-hydroxybutyrylation을 포함한 histone Kbhb가 증가하고 active promoters와 연결됨을 보고했다.[5]

Kbhb는 단순히 "gene on" 스위치가 아니라 genomic locus, writer/eraser, substrate availability에 따라 효과가 달라진다.

12. Kbhb의 writer와 eraser 화학은 계속 수정되고 있다

2025 Nature Chemical Biology 연구는 class I HDAC가 기존 deacylase 역할뿐 아니라 조건에 따라 BHB를 이용한 lysine acylation을 촉진할 수 있음을 보여 줬다.[8]

이는 초기의 단순한 writer-versus-eraser 도식보다 Kbhb chemistry가 역동적임을 뜻한다.

13. ACSS2-KAT7 축은 BHB-CoA와 H3K9bhb를 연결한다

2025 Science Advances 연구는 ACSS2가 BHB-CoA synthetase로 작동하고 nuclear ACSS2-KAT7 axis가 H3K9bhb와 transcription을 촉진할 수 있음을 제시했다.[9]

같은 연구에서 이 축이 tumor-cell growth를 촉진할 수 있어 Kbhb를 일률적으로 tumor-suppressive mark라 부를 수 없다.

14. Kbhb는 histone만이 아니라 non-histone protein에도 생긴다

Protein stability, enzyme activity, localization, protein-protein interaction이 lysine acylation으로 바뀔 수 있다.[7-9]

이 점은 BHB가 chromatin 밖에서도 tumor phenotype을 직접 바꿀 가능성을 만든다.

15. Pancreatic cancer의 Snail Kbhb는 중요한 반대사례다

2025 Nature Communications 연구는 BHB가 Snail K152 β-hydroxybutyrylation을 증가시켜 Snail degradation을 막고 pancreatic cancer metastasis를 촉진했다고 보고했다.[7]

환자 serum BHB와 stage/metastasis association도 제시됐지만 임상적으로 ketogenic diet가 metastasis를 유발한다는 결론과는 다르다. 핵심은 BHB 신호가 암종에 따라 반대 방향일 수 있다는 것이다.

> **우측 주의 | 반대 방향의 암 근거**
>
> 2025 PDAC 연구에서는 BHB-Snail Kbhb가 metastasis를 촉진했다. 암종별 맥락이 중요하다.[7]

16. NSCLC에서는 반대로 억제 방향의 전임상 결과도 있다

2025 Cancer Biology & Therapy 연구는 BHB가 NSCLC model에서 proliferation, stemness, invasion과 tumor growth를 낮추는 결과를 보고했다.[10]

Pancreatic cancer와 NSCLC 결과가 다르다는 사실 자체가 "BHB=항암" 또는 "BHB=발암"이라는 단일 문장을 거부하게 한다.

표 55-2. 암에서 BHB 효과가 반대 방향으로 나타난 사례

암/모델	주요 경로	방향	근거층위
Colorectal	HCAR2-HOPX	tumor growth ↓	mouse/organoid
Pancreatic	Snail K152 Kbhb	metastasis ↑	cell/xenograft + association
NSCLC	stemness/invasion	phenotype ↓	preclinical
Multiple tumors	CD8 HCAR2-Tcf7/Lck	tumor growth ↓	mouse

17. OXCT1은 연료효소이면서 핵 내 신호조절자로 확장되고 있다

2026 Nature Chemical Biology 연구에서 HCC의 OXCT1은 glucose deprivation에서 nuclear translocation하여 IRF1과 연계되고 local BHB를 소비해 MHC-I와 chemokine loci의 H3K9bhb를 낮추는 비정형 기능을 보였다.[13]

OXCT1 expression은 ketone utilization뿐 아니라 immunotherapy context의 epigenetic state와도 연결될 수 있다.

18. Tumor cell과 immune cell은 같은 BHB에 다르게 반응할 수 있다

BHB가 tumor cell proliferation을 낮추더라도 T cell, macrophage, dendritic cell 또는 stromal cell에서 다른 receptor와

metabolic program을 활성화할 수 있다.[4,6,12,13]

따라서 tumor-only culture와 intact immune-competent model의 결과가 다를 수 있다.

19. BHB와 acetoacetate는 같은 신호분자가 아니다

두 ketone body는 서로 전환될 수 있지만 receptor activity, redox coupling과 immune signaling이 동일하지 않다. 2026 CD8+ T-cell 연구에서는 acetoacetate가 BHB와 같은 immunomodulatory effect를 보이지 않았다.[12]

"ketone"이라는 한 단어로 BHB와 AcAc의 효과를 합치지 않는다.

20. D-BHB와 L-BHB도 구분해야 한다

간 ketogenesis에서 주로 생성되는 것은 D-BHB지만 supplement나 실험시약은 racemic mixture일 수 있다. 두 enantiomer는 oxidation rate와 signaling이 다를 수 있다.[1,2]

제품·실험을 해석할 때 stereochemistry와 formulation을 확인해야 한다.

21. 식단으로 BHB를 올리는 것과 BHB를 직접 투여하는 것은 다른 중재다

Ketogenic diet는 BHB뿐 아니라 glucose, insulin, fatty acid, amino acid, calorie density, fiber와 microbiome을 함께 바꾼다. Exogenous ketone은 이러한 변화 없이 BHB exposure를 높일 수 있다.[1,14]

따라서 "KD 효과가 BHB 효과다" 또는 "BHB 연구가 KD 효과다"라고 등치하면 안 된다.

> **우측 주의 | KD ≠ BHB 단독투여**
>
> 식단은 여러 영양·호르몬·면역 변수를 동시에 바꾸므로 단일 metabolite 실험과 같은 중재가 아니다.

22. BHB를 biomarker와 therapeutic target으로 동시에 취급하지 않는다

혈중 BHB는 ketosis exposure의 지표일 수 있지만 tumor tissue concentration, receptor engagement, Kbhb level, immune response를 직접 보여 주지는 않는다.

임상시험에서는 BHB와 함께 imaging, ctDNA, recurrence, PFS/OS, weight, muscle, toxicity를 측정해야 한다.

그림 55-3. BHB를 임상적으로 읽는 순서

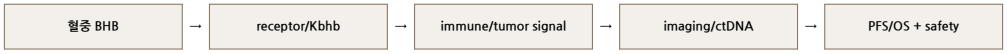


그림 55-3. BHB는 exposure marker이며 실제 임상효과는 tumor endpoint와 영양·안전지표로 확인해야 한다.

표 55-3. BHB 연구의 최소 확인항목

항목	확인할 것	이유
Exposure	농도·시간·D/L·salt/acid	재현성
Context	암종·HCAR2·OXCT1·BDH1·pH	효과 방향
Intervention	KD·fasting·exogenous ketone	동반변수
Endpoint	signaling vs tumor outcome	과잉변역 방지

23. 식물성 케톤식의 목표는 BHB 최고치가 아니다

식물성 케톤식이 사용된다면 목적은 무리하게 BHB를 높이는 것이 아니라 energy/protein adequacy, unsaturated plant fats, low-glycemic whole foods, micronutrient sufficiency와 표준치료 완주를 유지하면서 metabolic state를 안전하게 조절하는 데 있어야 한다.

BHB 목표농도만으로 식단의 품질이나 항암효과를 판단하지 않는다.

24. 임상결론: BHB는 "조건의존적 신호 네트워크"다

현재 근거는 BHB가 HCAR2, NLRP3, HDAC, Kbhb, immune-cell signaling과 ketone-utilization enzymes를 통해 다양한 생물학적 효과를 낼 수 있음을 확립했다.[1-13]

그러나 암에서는 억제와 촉진 결과가 모두 존재한다. 따라서 환자 치료에서 BHB 자체를 독립적 항암제로 간주하기보다 암종·유전형·면역상태·치료와 endpoint를 함께 검증해야 한다. 다음 제56장에서는 케톤식의 동물실험 근거를 암종별로 비교한다.

장 요약

- BHB는 mitochondrial fuel이면서 HCAR2 receptor ligand, NLRP3 modulator, HDAC inhibitor와 Kbhb precursor로 작용할 수 있다.
- 연료 산화와 signaling은 서로 다른 기전이며 모든 세포에서 동시에 일어나지 않는다.
- HCAR2–HOPX 축은 CRC 전임상 모델에서 proliferation과 tumor growth를 낮췄다.
- BHB의 NLRP3 억제는 고전적으로 보고됐지만 2026 연구는 pH·chemical form 의존성을 강조했다.
- HDAC inhibition과 lysine β-hydroxybutyrylation은 구분해야 한다.
- Kbhb writer/eraser chemistry는 ACSS2–KAT7와 class I HDAC의 비정형 기능이 밝혀지며 더 복잡해졌다.
- 2025 pancreatic cancer 연구는 Snail Kbhb를 통한 metastasis 촉진이라는 중요한 반대사례를 제시했다.
- 2026 mouse study는 BHB–HCAR2–Tcf7/Lck axis가 CD8+ T-cell antitumor function을 강화할 수 있음을 보였다.
- 같은 BHB라도 tumor cell, immune cell, pH, receptor, OXCT1/BDH1, 암종에 따라 결과가 달라진다.
- 암환자에서 BHB 수치 자체는 치료효과가 아니며 실제 tumor endpoint와 영양·안전지표를 함께 봐야 한다.

환자가 확인할 질문

1. 내가 측정하는 BHB는 단순 ketosis marker인가, 실제 tumor target engagement를 보여 주는가?
2. 사용 중재는 ketogenic diet, fasting, exogenous ketone 중 무엇이며 서로 같은 효과라고 가정하고 있지 않은가?
3. 내 암종에서 BHB가 억제 또는 촉진 방향으로 보고된 근거가 있는가?
4. 논문에서 사용한 BHB 농도·pH·D/L stereoisomer·formulation이 실제 사람 조건과 비슷한가?
5. HDAC inhibition과 Kbhb를 같은 기전으로 오해하고 있지는 않은가?
6. BHB가 tumor cell뿐 아니라 CD8 T cell·macrophage 등 면역세포에 미치는 효과를 고려했는가?
7. OXCT1·BDH1·HCAR2 같은 ketone metabolism/signaling 요소가 암종마다 다를 수 있음을 고려했는가?
8. 혈중 BHB 상승을 imaging response, recurrence 감소 또는 survival benefit으로 바꾸어 말하고 있지는 않은가?
9. 식물성 케톤식을 하면서 체중·근육·protein·fiber·micronutrient와 표준치료 강도가 유지되는가?
10. 새로운 전임상 BHB 연구가 나오면 암종·endpoint·근거층위를 다시 평가할 계획이 있는가?

참고문헌

1. Puchalska P, Crawford PA. (2017). Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. Cell Metabolism, 25(2), 262–284. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.022
2. Newman JC, Verdin E. (2014). Ketone bodies as signaling metabolites. Trends in Endocrinology & Metabolism, 25(1), 42–52. https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.09.002
3. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, et al. (2013). Suppression of oxidative stress by β-hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. Science, 339(6116), 211–214. https://doi.org/10.1126/science.1227166
4. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, et al. (2015). The ketone metabolite β-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. Nature Medicine, 21(3), 263–269. https://doi.org/10.1038/nm.3804
5. Xie Z, Zhang D, Chung D, et al. (2016). Metabolic regulation of gene expression by histone lysine β-hydroxybutyrylation. Molecular Cell, 62(2), 194–206. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.03.036
6. Dmitrieva-Posocco O, Wong AC, Lundgren P, et al. (2022). β-Hydroxybutyrate suppresses colorectal cancer. Nature, 605(7908), 160–165. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04649-6
7. Jiang W, Wang M, Wang J, et al. (2025). β-Hydroxybutyrate promotes cancer metastasis through β-hydroxybutyrylation-dependent stabilization of Snail. Nature Communications, 16(1), 6592. https://doi.org/10.1038/s41467-025-61541-3
8. Tsusaka T, Najar MA, Schwarz B, et al. (2025). Reversible histone deacetylase activity catalyzes lysine acylation. Nature Chemical Biology, 21(9), 1387–1396. https://doi.org/10.1038/s41589-025-01869-5
9. Wang S, Niu Z, et al. (2025). ACSS2 coupled with KAT7 regulates histone β-hydroxybutyrylation to enhance transcription. Science Advances, 11(33), eadv8448. https://doi.org/10.1126/sciadv.adv8448
10. Huang Y, Ding J, Zhu Y, et al. (2025). β-hydroxybutyrate, a ketone body, suppresses tumor growth, stemness, and invasive phenotypes in non-small cell lung cancer. Cancer Biology & Therapy, 26(1), 2516825. https://doi.org/10.1080/15384047.2025.2516825
11. Mank MM, Zoller KA, Fastiggi VA, Ather JL, Poynter ME. (2026). Acidosis enables the NLRP3 inflammasome-inhibiting effects of β-hydroxybutyrate and short-chain carboxylic acids. Journal of Immunology, 215(5), vkag085. https://doi.org/10.1093/jimmun/vkag085
12. Bai Y, Xue H, Bao Y, et al. (2026). β-hydroxybutyrate potentiates anti-tumor immunity by modulating cytotoxic CD8+ T cell responses. Cancer Immunology, Immunotherapy, 75(8), 188. https://doi.org/10.1007/s00262-026-04420-0
13. Hu Z, Lv W, Wen T, et al. (2026). Nuclear OXCT1 attenuates histone β-hydroxybutyrylation-mediated MHC-I transcription. Nature Chemical Biology. Online ahead of print. https://doi.org/10.1038/s41589-026-02229-7
14. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. (2020). Ketogenic diet in the treatment of cancer – Where do we stand? Molecular Metabolism, 33, 102–121. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026

제56장 케톤식의 동물실험 근거

- 종양 억제 신호와 예외, 식단비율·열량·암종·병용치료가 결과를 바꾸는 이유

장코드: CH056   근거층위: preclinical animal evidence   핵심 원칙: 평균효과보다 이질성·예외·임상 번역 한계를 함께 읽는다.

제55장에서는 BHB의 신호작용을 살폈다. 이제 그 분자기전이 실제 종양이 있는 생체에서 어떤 결과를 냈는지 동물실험을 통해 확인한다. 동물자료는 기전과 병용전략을 설계하는 다리지만 사람 치료효과의 종착점은 아니다.[1–3]

그림 56-1. 동물실험을 해석하는 다섯 변수

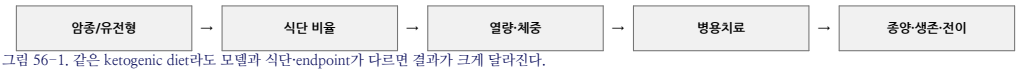


그림 56-1. 같은 ketogenic diet라도 모델과 식단·endpoint가 다르면 결과가 크게 달라진다.

1. 왜 동물실험을 별도 장으로 읽어야 하는가

동물모델은 기전과 방향성을 시험하기에 강력하지만 사람의 복잡한 암을 그대로 재현하지 않는다. 동일한 “glioma”라도 syngeneic, xenograft, genetically engineered model의 면역환경과 대사가 다르다.[1,3]

2. 전체적으로는 종양 억제 신호가 우세했다

2021년 체계적 문헌고찰은 38개 동물연구를 포함했고, 17개 연구의 메타분석에서 KD가 생존시간을 늘리고 종양 무게와 부피를 낮추는 평균효과를 보고했다.[1] 그러나 이는 “모든 종양에 효과”라는 뜻이 아니다.

3. 생존과 종양크기는 다른 endpoint다

종양 부피가 일시적으로 감소해도 전이, 치료저항성, 독성 때문에 생존이 개선되지 않을 수 있다. 반대로 성장속도가 조금 느려져도 생존차이가 작을 수 있다. 따라서 animal study도 survival, tumor volume, metastasis를 분리해 읽어야 한다.

표 56-1. 2021 동물 메타분석의 대표 pooled outcome

결과	효과크기	해석
생존시간	SMD 1.76 (95% CI 0.58–2.94)	평균적으로 연장
종양 무게	SMD −2.459 (95% CI −4.188~−0.730)	평균적으로 감소
종양 부피	SMD −0.759 (95% CI −1.349~−0.168)	평균적으로 감소

출처: Zhang & Dai 2021.[1] 이질성과 제한된 암종을 함께 고려해야 한다.

4. 식단의 ketogenic ratio가 결과를 바꾼다

동물연구에는 1:1에서 8:1까지 매우 다양한 fat:(carbohydrate+protein) 비율이 사용됐다.[1] 일부 glioma 연구에서는 3:1보다 4:1 또는 더 높은 비율에서 효과가 뚜렷했지만 이 관찰을 사람의 최적비율로 바꿀 수 없다.[3]

5. 열량제한 여부가 큰 교란요인이다

KD를 먹인 동물이 자연스럽게 덜 먹거나 실험자가 caloric restriction을 함께 적용하면 glucose, insulin, IGF-1, 체중과 adiposity가 동시에 변한다. 이때 ketosis 자체의 효과를 분리하기 어렵다.[2,3]

6. 혈당 감소가 유일한 설명은 아니다

KD는 glucose뿐 아니라 insulin, fatty acid, ketone, amino acid availability, redox state를 바꾼다. 2021 Nature 연구는 low-glycaemic/ketogenic-like dietary effects가 tumor lipid metabolism과 genotype에 따라 달라질 수 있음을 보여 주었다.[9]

7. Glioma는 가장 많이 연구된 모델 중 하나다

Glioma mouse model에서 KD 단독으로 growth delay가 보고된 연구도 있고 효과가 미약한 연구도 있다. 방사선과 병용했을 때 survival benefit이 더 커진 전임상 연구가 있어 병용효과 가설이 제기됐다.[4,5]

8. 방사선과의 병용은 산화스트레스 가설과 연결된다

종양은 이미 높은 oxidative stress를 가진 경우가 많다. 일부 모델에서 KD가 정상조직과 종양의 redox response를 다르게 만들어 방사선 효과를 높일 가능성이 제시됐다.[4,6] 하지만 방사선 독성까지 포함한 사람 자료가 필요하다.

9. Lung cancer xenograft에서도 병용효과가 보고됐다

Allen 등은 lung cancer xenograft에서 KD가 radio-chemo-therapy response를 강화하는 결과를 보고했다.[6] 이 연구는 중요한 proof-of-concept지만 면역결핍 xenograft의 한계를 가진다.

표 56-2. 대표 전임상 병용전략

모델	KD 역할	병용	관찰
Glioma	metabolic stress	방사선	survival 증가 신호
Lung xenograft	redox stress	방사선+항암	response 강화
여러 모델	substrate shift	단독 또는 병용	효과 이질적

10. 종양마다 ketone 이용능력이 다르다

OXCT1, BDH1, mitochondrial oxidative capacity가 높은 종양은 ketone을 연료로 이용할 수 있다. 따라서 Warburg phenotype만으로 "암세포는 ketone을 못 쓴다"는 결론을 내릴 수 없다.[3]

11. 대체연료 적응이 치료반응을 바꿀 수 있다

glucose가 낮아지면 일부 종양은 fatty acid oxidation, glutamine, lactate, acetate를 더 사용할 수 있다. 이 metabolic plasticity가 KD 반응의 큰 차이를 만든다.

12. 면역계가 있는 모델과 없는 모델은 다르다

면역정상 syngeneic model과 nude/SCID xenograft는 T-cell, macrophage, cytokine 반응이 다르다. KD의 immune effect를 평가하려면 면역계가 보존된 모델이 중요하다.

13. 미세환경과 산소공급도 변한다

일부 glioma 연구에서 KD는 hypoxia response, angiogenesis, vascular permeability 관련 단백질을 변화시켰다.[5] 이런 변화는 tumor-cell intrinsic effect와 microenvironment effect를 구분해서 해석해야 한다.

14. 전이 endpoint는 특히 중요하다

원발 종양의 크기만 측정하면 전이 촉진 가능성을 놓칠 수 있다. 대사 스트레스는 일부 세포를 죽이는 동시에 살아남은 clone의 migration·invasion program을 선택할 수 있다. 따라서 향후 동물연구는 metastasis burden을 필수 endpoint로 포함해야 한다.

그림 56-2. "원발 종양 감소"만으로는 충분하지 않다

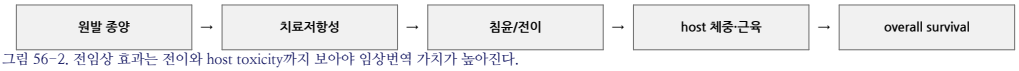


그림 56-2. 전임상 효과는 전이와 host toxicity까지 보아야 임상번역 가치가 높아진다.

15. 체중감소가 심하면 결과 해석이 왜곡된다

암-bearing animal에서 급격한 체중감소는 tumor inhibition처럼 보이게 할 수 있지만 host의 근육·면역·회복력을 악화시킬 수 있다. pair-fed control과 body-composition 측정이 필요하다.

16. 지방의 종류도 동일하지 않다

MCT, saturated fat, monounsaturated fat, omega-3-rich fat은 ketogenesis와 membrane composition, inflammatory signaling에 서로 다른 영향을 줄 수 있다. "고지방"이라는 한 단어로 묶으면 안 된다.

17. 단백질량도 mTOR·체중·ketosis를 함께 바꾼다

protein restriction은 ketosis를 높일 수 있지만 lean mass를 낮출 수도 있다. 암 연구에서는 ketogenic ratio뿐 아니라 절대 protein intake를 보고해야 한다.

18. 연구 시작시점이 예방과 치료를 갈라놓는다

종양 이식 전부터 KD를 시작한 연구는 prevention-like design에 가깝고, palpable tumor 이후 시작한 연구는 treatment-like design에 가깝다. 두 결과를 합치면 임상적 의미가 흐려진다.

19. 병용요법에서 sequence와 timing이 중요하다

방사선 직전·직후, chemotherapy cycle 중, fasting과 병합 등 timing이 다르면 glucose, ketone, ROS와 drug pharmacology가 달라진다. 동물연구의 긍정 결과를 사람 일정에 그대로 복사하면 안 된다.

20. Publication bias 가능성을 고려해야 한다

작은 동물실험은 긍정 결과가 더 잘 출판될 수 있다. 메타분석의 평균효과가 실제보다 커질 가능성이 있어 preregistration과 negative-result publication이 중요하다.[1,8]

21. 동물의 대사속도는 사람과 다르다

mouse는 체중당 대사율이 높고 fasting에 대한 반응도 빠르다. 며칠의 dietary intervention이 사람의 수주-수개월과 같은 의미가 아니다.

22. 임상 번역의 최소조건

동물자료가 다음 단계로 가려면 최소한 암종별 재현성, dose/ratio, pair-fed control, body composition, ketone/glucose exposure, survival, metastasis, toxicity가 함께 보고돼야 한다.

표 56-3. 임상번역 전 최소 확인항목

항목	필요한 확인
대조군	pair-fed / isocaloric 여부
노출	glucose, BHB, insulin의 실제 변화
Host	체중·근육·독성
Tumor	부피+전이+생존
재현성	복수 모델/기관에서 반복

23. 식물성 케톤식에 직접 대응하는 동물자료는 매우 적다

대부분의 전임상 KD는 동물성 지방 또는 정제지방 기반이다. 따라서 기존 KD animal evidence를 "식물성 케톤식"의 직접 근거라고 부르면 안 된다.

24. 사람에게 필요한 질문은 다르다

환자에게 중요한 것은 종양크기뿐 아니라 치료완료율, 근육보존, 삶의 질, 입원, PFS와 OS다. 동물자료는 이러한 임상 endpoint를 설계하는 출발점이지 결론이 아니다.

25. 결론

동물실험 전체를 보면 KD는 여러 암모델에서 tumor growth 억제와 survival 연장 신호를 보인다.[1,8] 그러나 효과는 암종, 식단조성, 열량, genotype, 병용치료에 따라 크게 달라진다. 현재의 정확한 위치는 "유망한 전임상 가설"이며 표준 암치료를 대체하는 근거는 아니다.

장 요약

- 동물 메타분석에서는 평균적으로 종양 부피·무게 감소와 생존 연장 신호가 관찰됐다.
- 효과는 암종·ketogenic ratio·열량·단백질·지방종류·동물모델에 따라 이질적이다.
- KD 단독보다 방사선·항암제 병용에서 강한 신호가 나온 모델이 있다.
- 혈당 감소만으로 효과를 설명할 수 없고 lipid metabolism과 tumor genotype이 중요하다.
- 동물에서의 긍정 결과는 사람의 PFS/OS 개선을 의미하지 않는다.
- 식물성 케톤식에 직접 해당하는 동물근거는 아직 매우 제한적이다.

환자가 확인할 질문

1. 내가 본 연구는 동물실험인가 사람 임상시험인가?
2. KD 단독인가 표준치료 병용인가?
3. 열량제한과 체중감소가 함께 있었는가?
4. 종양 부피만 봤는가 생존·전이도 측정했는가?
5. 암종과 유전형이 내 상황과 비슷한가?
6. 식단의 지방·단백질 구성은 무엇이었는가?
7. 식물성 케톤식 자체를 시험한 연구인가?
8. 이 결과가 표준치료를 바꿀 정도의 사람 근거로 확인됐는가?

다음 장 연결

다음 제57장에서는 **케톤식의 사람 대상 임상근거**를 다뤄, 안전성·순응도·대사지표와 실제 종양·생존 endpoint를 분리해 평가한다.

참고문헌

1. Zhang H, Dai Z. (2021). Cancer Treatment With the Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-analysis of Animal Studies. Frontiers in Nutrition, 8, 594408. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.594408
2. Lv M, Zhu X, Wang H, Wang F, Guan W. (2014). Roles of caloric restriction, ketogenic diet and intermittent fasting during initiation, progression and metastasis of cancer in animal models: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE, 9(12), e115147. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115147
3. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. (2020). Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? Molecular Metabolism, 33, 102-121. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026
4. Abdelwahab MG, Fenton KE, Preul MC, et al. (2012). The ketogenic diet is an effective adjuvant to radiation therapy for the treatment of malignant glioma. PLoS ONE, 7(5), e36197. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036197
5. Woolf EC, Curley KL, Liu Q, et al. (2015). The ketogenic diet alters the hypoxic response and affects expression of proteins associated with angiogenesis, invasive potential and vascular permeability in a mouse glioma model. PLoS ONE, 10(6), e0130357. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130357
6. Allen BG, Bhatia SK, Buatti JM, et al. (2013). Ketogenic diets enhance oxidative stress and radio-chemo-therapy responses in lung cancer xenografts. Clinical Cancer Research, 19(14), 3905-3913. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0287
7. Zahra A, Fath MA, Opat E, et al. (2017). Consuming a ketogenic diet while receiving radiation and chemotherapy for locally advanced lung cancer and pancreatic cancer: the University of Iowa experience. Radiation Research, 187(6), 743-754. https://doi.org/10.1667/RR14668.1
8. Klement RJ, Champ CE, Otto C, K□mmerer U. (2016). Anti-tumor effects of ketogenic diets in mice: a meta-analysis. PLoS ONE, 11(5), e0155050. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155050
9. Lien EC, Westermark AM, Zhang Y, et al. (2021). Low glycaemic diets alter lipid metabolism to influence tumour growth. Nature, 599, 302-307. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04049-2
10. Weber DD, Aminazdeh-Gohari S, Kofler B. (2018). Ketogenic diet in cancer therapy. Aging, 10(2), 164-165. https://doi.org/10.18632/aging.101382

제57장 케톤식의 사람 대상 임상근거

- 안전성·순응도·대사지표와 종양반응·무진행생존·전체생존을 분리해 읽는 법

장코드: CH057   근거층위: human clinical evidence   핵심 원칙: feasibility·metabolic endpoint와 PFS·OS를 분리한다.

제56장에서 동물실험의 평균적 종양 억제 신호와 큰 이질성을 확인했다. 사람에서는 질문이 달라진다. 실제 환자가 식단을 유지할 수 있는지, 치료 중 근육과 영양상태가 보존되는지, 그리고 종양반응과 생존이 정말 좋아지는지를 단계별로 검증해야 한다.[1–6]

그림 57-1. 사람 임상근거를 읽는 다섯 단계

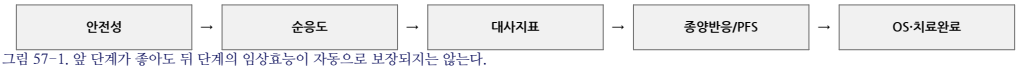


그림 57-1. 앞 단계가 좋아도 뒤 단계의 임상효능이 자동으로 보장되지는 않는다.

1. 사람 연구에서 가장 먼저 물어야 할 질문

사람 연구의 첫 질문은 “암이 줄었는가?”가 아니라 연구가 무엇을 검증하도록 설계됐는가이다. phase 1은 주로 안전성과 실행가능성, pilot RCT는 순응도와 신호 탐색, 충분한 규모의 phase 2/3는 임상효능을 본다.[3–6]

2. 현재 근거의 중심은 아직 대사·체성분·삶의 질이다

2025년 메타분석은 지방량·내장지방·인슐린·혈당과 일부 QoL 지표의 개선을 보고했다.[2] 그러나 이러한 지표가 개선됐다는 사실과 암 재발·PFS·OS가 개선됐다는 결론은 다르다.

3. RCT만 보면 결론은 더 신중해진다

2024년 RCT 체계적 문헌고찰·메타분석은 8개 연구, 4–16주 중재를 검토했다. 혈당 감소는 관찰됐지만 cholesterol, IGF-1, 체중, QoL에서 일관된 유의한 효과는 확인되지 않았고 근거가 충분하지 않다고 평가했다.[3]

4. 메타분석도 포함연구의 질보다 강할 수 없다

2025년 메타분석은 protocol에서 RCT만 포함하려던 계획을 실제 분석에서 non-RCT까지 확장했다.[2] 암종, 치료단계, 식단비율, 기간이 달라 pooled result는 방향성을 보여줄 수 있지만 특정 환자 처방의 정답은 아니다.

5. 2026 umbrella review는 “유망하지만 확정적이지 않다”에 가깝다

2026년 24개 systematic review/meta-analysis를 묶은 review는 대사·체성분·삶의 질 개선 가능성을 정리했으나 치료합병증과 종양진행 자료가 제한되고 이질적이라고 밝혔다.[1]

표 57-1. 최근 종합근거가 실제로 보여 준 범위

근거	주요 포함	관찰	한계
2024 RCT review	8 RCT, 4–16주	혈당 감소 신호	암 효능 근거 부족
2025 meta-analysis	14 trials/16 reports	체지방·insulin·일부 QoL	non-RCT 포함, endpoint 이질적
2026 umbrella review	24 reviews/meta-analyses	대사·체성분·QoL 유망	종양진행·합병증 자료 제한

출처: [1–3]. pooled metabolic outcome과 survival efficacy는 동일한 근거층위가 아니다.

6. ketosis 달성은 효능 endpoint가 아니다

혈중 BHB가 올라갔다는 것은 식단이 생리학적으로 작동했다는 뜻이다. 그러나 “BHB 1 mmol/L 달성 = 종양 억제” 같은 임상 cutoff는 확립되지 않았다.

7. 혈당 저하는 의미 있지만 충분조건이 아니다

KD는 일부 연구에서 혈당과 insulin을 낮췄다.[2,3,8] 하지만 종양은 glutamine, fatty acid, lactate 등 대체연료를 사용할 수 있고 정상조직·면역·치료독성도 함께 변한다.

8. Ovarian·endometrial cancer RCT의 의미

12주 RCT에서 KD는 내장지방과 insulin 감소, 일부 physical function·energy·food craving 개선을 보였다.[8–10] 이 연구의 중심은 대사·체성분·QoL이며 recurrence나 OS를 검증한 시험은 아니다.

9. Breast cancer chemotherapy RCT는 흥미롭지만 작은 연구다

MCT 기반 KD RCT에서 혈당·체중·체지방 변화와 일부 subgroup survival 신호가 보고됐다.[11] 표본이 작고 subgroup 결과가 포함되어 있어 생존이 확립됐다고 해석해서는 안 된다.

10. KETOCOMP breast radiotherapy 연구

유방암 방사선치료 중 natural-food KD는 ketosis를 유도했고 초기 수분감소 뒤 지방량 감소와 근육량 보존 경향을 보였다.[7] 종양제거율이나 OS를 primary endpoint로 설계한 연구가 아니다.

표 57-2. 대표 임상시험을 endpoint별로 구분

연구	암종/설계	중재기간	주요 의미
Cohen RCT	난소/자궁내막	12주	체성분·insulin·QoL
KETOCOMP	유방암+RT	RT 기간	feasibility·체성분
MCT-KD RCT	유방암+항암	3개월	대사·체성분, 작은 효능신호
GBM phase 1	GBM+SOC, 단일군	16주	안전성·feasibility

11. 체중감소는 환자마다 의미가 다르다

비만·고인슐린혈증 환자에게 지방량 감소는 대사적으로 유리할 수 있다. 반면 이미 체중이 빠지는 진행암, 두경부암, 췌장암 환자에서는 같은 감소가 치료내약성과 생존에 불리할 수 있다.[13]

12. Glioblastoma는 임상연구가 가장 활발한 암종 중 하나다

GBM은 glycolysis 의존 가설 때문에 KD 연구가 많다. 2026 updated review와 2025 clinical-trial review도 안전성·feasibility 신호는 확인하지만 효능 근거는 아직 제한적이라고 본다.[4,5]

13. 2025 GBM phase 1 연구가 보여준 것

새로 진단된 GBM 환자 17명이 평가 가능한 단일군 phase 1에서 16주 3:1 KD와 표준 chemoradiation을 병행했다. 과도한 체중감소 관련 중대한 이상반응 없이 protocol ketosis를 달성해 안전성과 실행가능성을 지지했다.[6]

14. 단일군 PFS·OS는 비교시험이 아니다

이 phase 1의 median PFS 12.9개월, OS 29.4개월은 흥미롭지만 대조군 없는 결과다.[6] 환자선택, 수술범위, MGMT, performance status, 후속치료가 모두 생존에 영향을 주므로 역사적 평균과 단순 비교하면 안 된다.

15. KEATING 연구는 "식단 부담"을 보여준다

12명 GBM 환자를 두 형태 KD로 무작위 배정한 feasibility 연구에서 3개월 유지자는 4명뿐이었다.[12] 치료 중 엄격한 식단의 부담, 가족 지원, 삶의 질이 실제 임상 적용성을 좌우한다.

그림 57-2. 단일군 생존값을 과대해석하는 경로

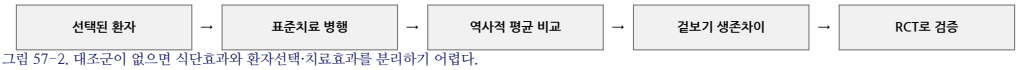


그림 57-2. 대조군이 없으면 식단효과와 환자선택·치료효과를 분리하기 어렵다.

16. 순응도는 음식표가 아니라 시스템의 문제다

dietitian support, 식단 단순화, 부작용 관리, 환자 선호, 비용과 가족의 조리부담이 adherence를 결정한다. 연구에서 성공한 protocol도 일상 진료에서 같은 순응도를 보장하지 않는다.

17. 흔한 불편은 위장관 증상과 식단 피로다

연구와 review에서 constipation, nausea, appetite 변화, taste fatigue, 식단 제한감 등이 보고된다.[1,2] 암치료 자체의 증상과 겹치므로 원인평가와 조정이 필요하다.

18. 전해질·수분·신장·간 기능을 함께 본다

초기 glycogen·수분 감소와 식품선택 변화는 sodium, potassium, magnesium, hydration에 영향을 줄 수 있다. 신장·간 기능과 약물상호작용 위험이 있는 환자는 의료진 감독이 필요하다.

19. 근육 보존은 별도의 목표다

체중이 유지돼도 skeletal muscle이 감소할 수 있다. cancer nutrition에서는 단백질 충분성, resistance activity 가능 여부, 실제 lean mass를 확인해야 한다.[7,13]

20. 표준치료를 완료하는 것이 우선이다

KD 연구 대부분은 surgery, radiation, chemotherapy, targeted therapy 같은 standard of care에 “추가”됐다. 식단 때문에 치료가 지연되거나 약을 중단하면 연구의 전제가 무너진다.

21. “보조요법”이라는 말도 효능을 보장하지 않는다

adjunct라는 표현은 표준치료에 추가한다는 뜻이지 추가효과가 입증됐다는 뜻이 아니다. 임상적으로 의미 있는 보조요법이 되려면 randomized efficacy endpoint가 필요하다.

22. 현재 가장 중요한 시험: NCT05708352

2026년 5월 기준, 새로 진단된 GBM 170명을 목표로 하는 다기관 randomized phase 2가 모집 중이다. 18주 KD와 표준 암예방 식이 상담을 비교하며 양 군 모두 표준치료를 받고 overall survival 개선 여부를 검증한다.[14]

표 57-3. 2026년 현재 핵심 진행시험

시험	대상	규모/설계	핵심 질문
NCT05708352	새 진단 GBM	170명, 다기관 RCT	KD가 OS를 개선하는가
KetoGlioma	고등급 glioma	feasibility	modified KetoPhyt 순응도/생물학
Keto-Brain	뇌전이	pilot	식단·인지·biomarker
NCT05183204	GBM	phase 2 combination	paxalisib+metformin+KD 안전/효과

진행 중 시험은 결과가 아니며, 완료·분석·동료평가 이후 근거수준이 결정된다.[14,15]

23. 진행 중 시험은 “결과”가 아니다

KetoGlioma, Keto-Brain, paxalisib+KD+metformin 등 여러 연구가 진행 중이다.[15] 등록 자체는 유망성을 보여줄 뿐 효과를 입증하지 않는다.

24. 암종 간 결과를 서로 복사하면 안 된다

GBM, breast, ovarian/endometrial, colorectal, pancreatobiliary cancer는 대사·치료·영양위험이 다르다. 한 암종의 feasibility 결과를 다른 암종의 생존효과로 일반화해서는 안 된다.

25. “식물성 케톤식”의 직접 사람 근거는 더 적다

대부분의 임상 KD는 식품구성보다 macronutrient ratio를 중심으로 설계됐다. plant-based ketogenic pattern 자체가 암 환자의 PFS/OS를 개선하는지 검증한 직접 RCT 근거는 아직 확립되지 않았다.

26. 식물성 설계라면 영양밀도를 따로 검증해야 한다

견과·종자·올리브·아보카도·두부 등으로 지방과 단백질을 구성하면 지방의 질과 식이섬유 측면의 장점이 있을 수 있다. 그러나 B12, calcium, iodine, iron, zinc, protein, energy adequacy를 실제로 확인해야 한다.

27. malnutrition 위험 환자에서는 제한식이 더 위험할 수 있다

ESPEN은 암 환자에서 에너지섭취를 제한하는 식사나 임상근거 없는 restrictive diet가 영양실조를 악화시킬 수 있음을 경고한다.[13] 치료 중 식사전략은 체중·근육·섭취량을 중심으로 개인화해야 한다.

그림 57-3. 암치료 중 우선순위

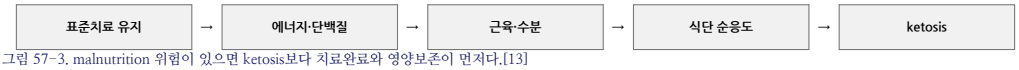


그림 57-3. malnutrition 위험이 있으면 ketosis보다 치료완료와 영양보존이 먼저다.[13]

28. 임상결론을 한 문장으로 정리하면

현재 사람 연구는 KD가 일부 암 환자에서 단기간 시행 가능하고 ketosis·혈당·insulin·체성분·일부 QoL을 변화시킬 수 있다는 근거를 제공한다.[1-3] 그러나 암 치료효과, 재발감소, PFS·OS 개선은 아직 충분히 입증되지 않았다.

29. 환자에게 가장 안전한 적용원칙

원한다면 oncology team과 임상영양사에게 알리고, 체중·근육·섭취량·전해질·신장/간기능·glucose/BHB를 모니터링하며 표준치료를 유지한다. 체중·근육이 빠지거나 섭취가 악화되면 ketosis 목표보다 영양상태 회복이 우선이다.

30. 결론

사람 임상근거는 동물실험보다 훨씬 작고 이질적이다. 지금 단계의 KD는 “표준치료를 대체하는 항암식”이 아니라 연구 중인 대사·영양 중재다. 향후 충분한 규모의 무작위시험에서 OS, PFS, treatment completion, muscle preservation, safety를 함께 확인해야 한다.

장 요약

- 사람 연구의 가장 확실한 신호는 단기간 실행가능성, ketosis 유도, 일부 혈당·insulin·체성분·QoL 변화다.
- 2024 RCT 메타분석은 확정적 암 관련 효과를 입증하기에는 근거가 부족하다고 평가했다.
- 2025–2026 종합근거도 종양 진행·PFS·OS에 대한 자료가 제한적이고 이질적임을 보여 준다.
- GBM phase 1의 생존값은 대조군 없는 탐색 결과이며 효능 입증이 아니다.
- 2026년 현재 170명 규모 무작위 GBM phase 2가 진행 중이며 OS를 직접 검증한다.
- 암치료 중에는 ketosis보다 에너지·단백질·근육·수분·치료완료율이 우선될 수 있다.
- 식물성 케톤식 자체의 암 환자 생존효과를 검증한 직접 임상근거는 아직 없다.

환자가 확인할 질문

1. 이 연구의 primary endpoint는 안전성인가, 종양반응인가, PFS/OS인가?
2. 무작위 대조시험인가 단일군 연구인가?
3. KD는 표준치료에 추가됐는가, 대체했는가?
4. 내 암종과 치료단계에 직접 해당하는 연구인가?
5. 체중뿐 아니라 skeletal muscle을 추적했는가?
6. 식단 때문에 섭취량이나 치료내약성이 떨어질 위험은 없는가?
7. ketosis 달성을 암 치료효과로 오해하고 있지는 않은가?
8. 현재 진행 중인 시험과 이미 결과가 나온 시험을 구분했는가?
9. 식물성으로 설계한다면 B12·calcium·iodine·iron·zinc·protein이 충분한가?
10. PFS/OS를 개선한다는 확정적 무작위 근거가 있는가?

다음 장 연결

다음 제58장에서는 **식물성 케톤식의 설계 원칙**을 다뤄, 사람 임상근거의 한계를 전제로 지방·단백질·탄수화물·식이섬유·미량영양소를 실제 식단으로 설계하는 방법을 정리한다.

참고문헌

1. Kamali M, Ataei Kachooei M, Aminnezhad B, et al. (2026). The Effect of a Ketogenic Diet on Cancer: Evidence From Systematic Reviews and Meta-Analyzes. Integrative Cancer Therapies, 25, 15347354261422756. https://doi.org/10.1177/15347354261422756
2. Zhang M, Zhang Q, Huang S, Lu Y, Peng M. (2025). Impact of ketogenic diets on cancer patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Nutrition, 12, 1535921. https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1535921
3. Rinninella E, et al. (2024). Effects of ketogenic diets on cancer-related variables: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Nutrition Bulletin. PMID: 38923748.
4. Firdous J, Asif AE, Haris HM, et al. (2026). Efficacy and safety of ketogenic diet in glioblastoma: an updated systematic review and meta-analysis. Neurological Sciences, 47(5), 461. https://doi.org/10.1007/s10072-026-09035-y
5. McKerill E, Tan JK, Rao CK, et al. (2025). Efficacy of ketogenic metabolic therapy as an adjuvant to the current standard of care in the treatment of glioblastoma: A systematic review of clinical trials. Medical Oncology, 43(1), 49. https://doi.org/10.1007/s12032-025-03165-7
6. Freedland SJ, et al. (2025). A phase 1 safety and feasibility trial of a ketogenic diet plus standard of care for patients with recently diagnosed glioblastoma. PMID: 40595067.
7. Klement RJ, Champ CE, K□mmerer U, et al. (2020). Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: III–final results of the KETOCOMP study for breast cancer patients. Breast Cancer Research, 22, 94. https://doi.org/10.1186/s13058-020-01331-5
8. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Alvarez RD, LeBlanc SP, Huh WK, Bevis KS, Kim KH, Allison DB, Gower BA. (2018). A ketogenic diet reduces central obesity and serum insulin in women with ovarian or endometrial cancer. Journal of Nutrition, 148, 1253–1260. PMID: 30137481.
9. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Gower BA. (2018). Favorable effects of a ketogenic diet on physical function, perceived energy, and food cravings in women with ovarian or endometrial cancer: a randomized, controlled trial. Nutrients, 10, 1187. https://doi.org/10.3390/nu10091187
10. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Gower BA. (2020). A ketogenic diet is acceptable in women with ovarian and endometrial cancer and has no adverse effects on blood lipids: a randomized, controlled trial. Nutrition and Cancer, 72, 584–594. https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1645864
11. Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, et al. (2019). Feasibility, safety, and beneficial effects of MCT-based ketogenic diet for breast cancer treatment: a randomized controlled trial study. Nutrition and Cancer. PMID: 31496287.
12. Martin-McGill KJ, Marson AG, Tudur Smith C, Jenkinson MD. (2020). Ketogenic diets as an adjuvant therapy for glioblastoma (KEATING): a randomized, mixed methods, feasibility study. Journal of Neuro-Oncology, 147, 213–227. PMID: 32036576.
13. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition, 40, 2898–2913. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005
14. ClinicalTrials.gov. NCT05708352. A Randomized Controlled Phase 2 Study of the Ketogenic Diet Versus Standard Dietary Guidance for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma in Combination With Standard-of-care Treatment. Last update posted 2026-05-06.
15. ClinicalTrials.gov. Ongoing ketogenic oncology studies: NCT05373381 (KetoGlioma), NCT05428852 (Keto-Brain), and NCT05183204 (paxalisib + ketogenic diet + metformin for glioblastoma). Accessed 2026-08-31.

제58장 식물성 케톤식의 설계 원칙

- 케토시스보다 먼저 에너지·단백질·근육·식이섬유·미량영양소를 지키는 식단 설계

> 〈b〉장코드:〈/b〉 CH058   〈b〉근거층위:〈/b〉 design principles + indirect clinical evidence   〈b〉핵심 원칙:〈/b〉 ketosis보다 영양보존과 치료완료가 우선이다.

제57장에서 사람 임상근거의 한계를 확인했다. 따라서 제58장의 목적은 “항암 케톤식 처방”을 제시하는 것이 아니라, 식물성 케톤식을 시도할 때 무엇을 지켜야 영양학적으로 덜 위험하고 연구근거와 모순되지 않는지를 설계하는 것이다.[1,6–10]

그림 58-1. 식물성 케톤식의 우선순위

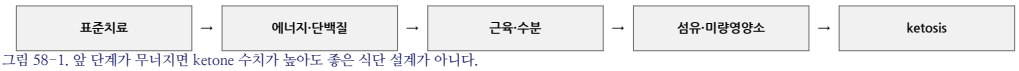


그림 58-1. 앞 단계가 무너지면 ketone 수치가 높아도 좋은 식단 설계가 아니다.

1. 식물성 케톤식은 “채식 + 지방 많이”가 아니다

식물성 케톤식은 탄수화물을 제한해 nutritional ketosis를 유도하면서 지방과 단백질의 대부분을 식물성 원료에서 얻는 패턴이다. 그러나 plant-based라는 이름만으로 영양밀도·안전성·항암효과가 보장되지는 않는다.[1]

2. 첫 번째 목표는 케토시스가 아니라 치료를 견디는 몸이다

암치료 중에는 표준치료 유지, 충분한 에너지·단백질 섭취, 체중·근육 보존, 탈수와 전해질 이상 예방이 먼저다.[6,7] BHB 수치를 높이는 것이 이 목표들을 훼손하면 식단 설계를 수정해야 한다.

3. 직접 암 임상근거는 아직 부족하다

2024–2026년 ketogenic cancer review들은 혈당·insulin·체성분·QoL의 변화 가능성은 보여주지만 종양반응·PFS·OS에 대한 확정적 근거는 부족하다.[8–10] plant-based ketogenic pattern 자체의 생존효과를 검증한 대규모 RCT는 없다.

4. 식물성 저탄수와 엄격한 케톤식은 같은 것이 아니다

2026년 PB-LCD/PB-KD review는 7개 RCT, 976명을 포함했지만 여러 연구는 “low-carbohydrate plant-based”이고 모두가 지속적 nutritional ketosis를 목표로 한 것은 아니다.[1] 이 둘을 하나의 처방으로 섞어 읽지 않는다.

5. Eco-Atkins가 증명한 것은 “구성 가능성”이다

Eco-Atkins RCT는 식물성 단백질과 식물성 기름을 이용한 저탄수 vegan pattern이 6개월 시행 가능하고 LDL-C·triglyceride 등 일부 대사지표를 개선할 수 있음을 보여줬다.[2,3] 그러나 암 연구가 아니며 탄수화물 26% 에너지 처방은 전형적 엄격 KD와 다르다.

표 58-1. 식물성 저탄수·케톤식 근거를 암치료에 번역할 때

근거	대상/설계	보여준 것	보여주지 못한 것
2026 PB-LCD/PB-KD review	7 RCT, 976명	체중·지질·혈당, 순응도	암 PFS/OS
Eco-Atkins 2014	고지혈증 성인 RCT	식물성 저탄수 구성 가능	엄격 ketosis·암효능
Cancer KD reviews	암 환자 소규모 연구	대사·체성분·QoL 신호	확정적 생존효과

출처: [1–3,8–10]. 간접근거는 식단 구성 가능성을 보여주지만 항암효능을 대신하지 않는다.

6. 탄수화물 목표는 고정 숫자보다 생리반응과 안전성을 본다

ketosis는 사람마다 탄수화물 허용량, 에너지섭취, 운동, 약물, 간의 ketogenesis에 따라 달라진다. “모든 환자에게 하루 X g” 같은 단일 숫자보다 실제 BHB·혈당·섭취량·증상을 함께 본다.

7. 총탄수화물과 순탄수화물을 혼동하지 않는다

식품표시에서 net carbohydrate를 쓰는 방식은 국가·제품에 따라 다르다. 식이섬유·당알코올 계산법이 달라질 수 있으므로 임상 설계에서는 제품의 총 탄수화물, 식이섬유, 실제 혈당·ketone 반응을 함께 확인한다.

8. 식이섬유는 “케토시스를 방해하는 탄수화물”이 아니다

WCRF는 일반 암예방에서 food-derived fibre 30 g/day 이상을 목표로 하며 wholegrains와 fibre가 colorectal cancer 위험을 낮춘다는 강한 근거를 제시한다.[4,5] 엄격 KD라도 섬유질을 불필요하게 최소화할 이유는 없다.

9. 케톤식의 가장 큰 구조적 긴장: 섬유질과 탄수화물 제한

통곡·콩·과일은 식이섬유와 미량영양소의 중요한 공급원이지만 탄수화물도 제공한다. PB-KD는 비전분채소, avocado, 견과·종자, chia/flax, psyllium 같은 저탄수 섬유원을 적극 활용해 이 긴장을 줄여야 한다.

10. 예방식 근거와 치료식 가설을 섞지 않는다

WCRF의 통곡·채소·과일·콩류 권고는 암예방과 전반적 건강 근거에 기반한다.[4] 반면 치료 중 PB-KD는 실험적 대사전략이다. 치료 목표 때문에 식품군을 크게 줄인다면 얻는 것과 잃는 것을 명시해야 한다.

그림 58-2. 탄수화물 예산을 배분하는 순서



그림 58-2. 남은 탄수화물은 영양밀도와 섬유질이 높은 식품에 우선 배정한다.

11. 지방의 양보다 지방의 출처를 먼저 본다

식물성 케톤식의 지방은 olive, avocado, nuts, seeds, sesame, soybean products 같은 불포화지방 공급원을 중심으로 설계할 수 있다. "지방 70%" 같은 비율만 맞추고 초가공 지방식품에 의존하면 plant-based의 장점을 잃는다.

12. coconut oil과 MCT는 도구이지 식단의 중심이 아니다

MCT는 ketone 생성을 쉽게 할 수 있지만 위장관 부작용이 있고, coconut oil은 포화지방 비중이 높다. 케토시스 수치를 위해 한 종류의 지방을 과도하게 사용하는 것보다 전체 지방의 질과 환자 내약성을 본다.

13. 단백질은 가장 먼저 계산해야 하는 영양소다

암 환자에서는 단백질 부족과 근육 손실이 치료내약성에 직접 영향을 줄 수 있다.[7] 두부·템페·대두단백·세이탄·콩류의 허용량·견과·종자를 조합하되 실제 g/day를 계산해야 한다.

14. 식물성 단백질은 "완전/불완전" 이분법보다 총량과 다양성이 중요하다

대두는 필수아미노산을 비교적 고르게 제공하고, 곡류·콩류·견과·종자를 다양하게 먹으면 아미노산 패턴을 보완할 수 있다. 다만 탄수화물 제한이 심할수록 콩·곡물 선택 폭이 줄어 총 단백질 확보가 더 어려워질 수 있다.

15. 열량제한을 케톤식의 필수조건으로 만들지 않는다

PB-KD와 calorie restriction은 다른 중재다. 체중감량이 필요한 비만 환자와 이미 체중이 빠지는 환자를 같은 방식으로 다루면 안 된다. cachexia 위험에서는 의도적 열량제한이 특히 문제가 될 수 있다.[7]

16. 체중보다 근육을 추적한다

체중이 줄어도 지방만 줄었는지 skeletal muscle이 함께 줄었는지가 중요하다. 가능하면 체중, 섭취량, handgrip, 근육량 또는 임상적으로 이용 가능한 body composition 지표를 함께 본다.

17. vitamin B12는 식물성 설계의 기본 체크항목이다

unsupplemented vegan pattern은 B12 intake와 기능적 B12 상태가 낮아질 위험이 있다.[11,12] 암치료 중 빈혈·신경증상·피로의 원인이 겹칠 수 있으므로 B12를 "나중 문제"로 미루지 않는다.

18. iodine·calcium·vitamin D도 계획한다

vegan pattern에서는 iodine과 calcium, vitamin D intake/status가 낮을 수 있다.[11,13] iodized salt 사용 여부, calcium-fortified plant milk/두부, vitamin D 상태를 식단 설계 단계에서 확인한다.

19. iron·zinc는 양뿐 아니라 흡수조건을 본다

식물성 철은 non-heme 형태이고 phytate가 흡수에 영향을 줄 수 있다. iron·zinc가 부족한 환자에서는 식품선택, vitamin C 동반, 검사결과와 필요시 의료적 보충을 함께 고려한다.[11,14]

20. omega-3는 ALA와 EPA/DHA를 구분한다

flax, chia, walnut은 ALA 공급원이다. ALA에서 EPA/DHA로의 전환은 제한적일 수 있으므로 장기 엄격 vegan pattern에서는 필요에 따라 algae-derived EPA/DHA를 의료진과 논의할 수 있다.

표 58-2. 식물성 케톤식의 핵심 영양소 체크

항목	주요 공급/관리	왜 확인하는가
Protein	두부·템페·대두단백·세이탄·견과·종자	근육·치료내약성
B12	강화식품/필요시 보충	vegan 저섭취 위험
Iodine	iodized salt/검사 기반 관리	vegan 저섭취 위험
Calcium/Vit D	강화 plant milk·calcium-set tofu·검사	뼈·근육
Iron/Zinc	콩·두부·종자·흡수조건	빈혈·면역·상처회복
Omega-3	flax/chia/walnut, 필요시 algae	ALA와 EPA/DHA 구분

출처: [11-14]. 실제 필요량과 보충 여부는 검사·질환·치료에 따라 달라진다.

21. sodium·potassium·magnesium과 수분을 함께 본다

초기 glycogen·수분 감소, 식품선택 변화, 설사·구토가 겹치면 전해질 이상 위험이 커진다. 특히 항암제·이뇨제·신장질환이 있으면 자가 전해질 보충보다 검사와 의료진 조정이 우선이다.

22. 비전분채소는 "허용되는 장식"이 아니라 식단의 기반이다

leafy greens, broccoli, cauliflower, cabbage, cucumber, zucchini, mushroom 등은 낮은 에너지밀도와 micronutrient·fibre를 제공한다. 허용 탄수화물을 초가공 keto snack보다 이런 식품에 우선 배정한다.

23. 과일을 "암세포의 설탕"으로 단순화하지 않는다

과일은 fibre·vitamin·phytochemical을 함께 가진 식품이다.[4] 엄격 PB-KD에서 양을 제한할 수는 있지만 "과일은 암을 먹인다"는 식의 설명은 근거가 없다. 작은 berry portion 등으로 목적과 허용량을 조정할 수 있다.

24. 콩류는 금지식품이 아니라 탄수화물 예산의 문제다

콩·렌틸·병아리콩은 단백질·섬유질·미네랄이 풍부하다.[4] strict ketosis에서는 양이 제한될 수 있지만 환자에게 필요한 단백질·섬유질과 ketone 목표를 함께 놓고 일부를 포함할지 결정한다.

25. ultra-processed "vegan keto" 식품에 의존하지 않는다

식물성이라는 라벨과 keto라는 라벨이 동시에 붙어도 건강식이라는 뜻은 아니다. 식품질, sodium, saturated fat, fibre, 첨가당·정제전분, 실제 단백질량을 확인한다.

표 58-3. 식품 선택의 방향

우선	선택 예	주의
지방	olive, avocado, nuts, seeds	단일 지방원 과다 의존 피하기
단백질	tofu, tempeh, soy, seitan	총량·내약성 계산
탄수화물	비전분채소, fibre-rich foods	초가공 keto snack 최소화
섬유	채소, chia/flax, psyllium	장폐색·심한 설사 등은 개별화

26. 순응도는 자유생활 환경에서 떨어질 수 있다

2026 PB-LCD/PB-KD review는 controlled setting에서 adherence가 높았지만 free-living condition에서는 감소했다고 정리했다.[1] 복잡한 macro 계산보다 반복 가능한 식사 구조와 조리부담을 줄이는 설계가 중요하다.

27. 치료 부작용이 식단을 바꿔야 할 수 있다

mucositis, nausea, diarrhea, constipation, taste change, dysphagia가 생기면 raw vegetables·견과·고섬유 식품이 일시적으로 맞지 않을 수 있다. "원칙을 지키기 위해 먹지 못하는 식단"은 좋은 치료식이 아니다.[6,7]

28. 당뇨약은 반드시 확인한다

SGLT2 inhibitor와 ketogenic diet의 병용은 euglycemic DKA와 연관된 사례와 임상 경고가 있다.[15,16] insulin·sulfonylurea도 탄수화물 급감 시 저혈당 위험을 바꿀 수 있어 의료진과 약물조정 없이 시작하면 안 된다.

29. PB-KD의 모니터링 항목

시작 전과 시행 중 체중·식사량·근육, glucose/BHB, 혈압, 신장·간기능, 전해질, CBC, iron/B12/folate, vitamin D와 임상적으로 필요한 지표를 확인한다. 이상이 생기면 ketone 목표보다 원인교정이 우선이다.

그림 58-3. 모니터링-수정 루프

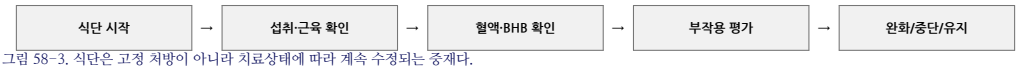


그림 58-3. 식단은 고정 처방이 아니라 치료상태에 따라 계속 수정되는 중재다.

30. 좋은 설계의 최종 기준

좋은 식물성 케톤식은 ketosis를 만들면서도 표준치료를 방해하지 않고, 충분히 먹을 수 있고, 근육과 수분을 지키며, fibre와 micronutrient를 확보하는 식단이다. 이 조건을 충족하지 못하면 더 완화된 plant-based low-carbohydrate pattern이 합리적일 수 있다.[1,6,7]

장 요약

- 식물성 케톤식의 직접 암 생존근거는 아직 확립되지 않았다.
- 2026 PB-LCD/PB-KD RCT 종합은 대사효과 가능성을 보여주지만 암 환자 연구가 아니며 장기 순응도는 제한적이다.
- 설계 우선순위는 표준치료·에너지·단백질·근육·수분·전해질이 ketone 수치보다 앞선다.
- WCRF의 식이섬유 30 g/day 목표와 엄격 탄수화물 제한 사이의 긴장을 명시적으로 관리해야 한다.
- 식물성 지방은 불포화지방 중심, 단백질은 두부·템페·대두·세이탄·견과·종자 등으로 실제 총량을 계산한다.
- B12, iodine, calcium, vitamin D, iron, zinc, omega-3와 전해질을 계획적으로 점검한다.
- SGLT2 inhibitor 복용자는 ketogenic diet와 euglycemic DKA 위험 때문에 반드시 의료진과 상의해야 한다.

환자가 확인할 질문

1. 이 식단의 목표가 체중감량인가, ketosis인가, 치료 중 영양보존인가?
2. 내가 현재 체중감소·sarcopenia·cachexia 위험이 있는가?
3. 하루 총 에너지와 단백질을 실제로 계산했는가?
4. 식이섬유가 지나치게 낮아지지 않았는가?
5. 지방의 대부분이 불포화 식물성 지방인가?
6. B12·iodine·calcium·vitamin D·iron·zinc를 확보했는가?
7. 항암치료 부작용 때문에 먹기 어려운 식품이 생기지는 않았는가?
8. SGLT2 inhibitor, insulin 또는 저혈당 위험 약물을 사용하고 있는가?
9. ketone 수치 때문에 체중·근육·수분이 희생되고 있지는 않은가?
10. 더 완화된 plant-based low-carbohydrate pattern이 나에게 더 지속 가능하지는 않은가?

다음 장 연결

다음 제59장에서는 **식물성 지방·단백질·탄수화물의 선택**을 다뤄, 실제 식품을 지방원·단백질원·탄수화물원으로 나누고 각 식품군의 장점·한계·영양밀도를 비교한다.

참고문헌

1. Mazzola G, Rondanelli M, Cabrini C, Perna S. (2026). Metabolic, adherence, and sustainability outcomes of plant-based low-carbohydrate and ketogenic diets: A systematic review of clinical evidence. Nutrition, 148, 113222. PMID: 42048756. https://doi.org/10.1016/j.nut.2026.113222
2. Jenkins DJA, Wong JMW, Kendall CWC, et al. (2014). Effect of a 6-month vegan low-carbohydrate (Eco-Atkins) diet on cardiovascular risk factors and body weight in hyperlipidaemic adults: a randomised controlled trial. BMJ Open, 4, e003505. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003505
3. Jenkins DJA, Wong JMW, Kendall CWC, et al. (2009). The effect of a plant-based low-carbohydrate (Eco-Atkins) diet on body weight and blood lipid concentrations in hyperlipidemic subjects. Archives of Internal Medicine, 169, 1046-1054. PMID: 19506174.
4. World Cancer Research Fund. Eat a diet rich in wholegrains, vegetables, fruit and beans. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/research-policy/evidence-for-our-recommendations/wholegrains-veg-fruit-beans/
5. World Cancer Research Fund. (2025). Policy factsheet: Diet and cancer prevention. Published January 2025.
6. Rock CL, Thomson CA, Sullivan KR, et al. (2022). American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 72, 230-262. https://doi.org/10.3322/caac.21719
7. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition, 40, 2898-2913. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005
8. Zhang M, Zhang Q, Huang S, Lu Y, Peng M. (2025). Impact of ketogenic diets on cancer patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Nutrition, 12, 1535921. https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1535921
9. Rinninella E, et al. (2024). Effects of ketogenic diets on cancer-related variables: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Nutrition Bulletin. PMID: 38923748.
10. Kamali M, Ataei Kachooei M, Aminnezhad B, et al. (2026). The Effect of a Ketogenic Diet on Cancer: Evidence From Systematic Reviews and Meta-Analyzes. Integrative Cancer Therapies, 25, 15347354261422756. https://doi.org/10.1177/15347354261422756
11. Neufingerl N, Eilander A. (2022). Nutrient Intake and Status in Adults Consuming Plant-Based Diets Compared to Meat-Eaters: A Systematic Review. Nutrients, 14, 29. https://doi.org/10.3390/nu14010029
12. Niklewicz A, Hannibal L, Warren M, Ahmadi KR. (2024). A systematic review and meta-analysis of functional vitamin B12 status among adult vegans. Nutrition Bulletin, 49, 463-479. https://doi.org/10.1111/nbu.12712

13. Eveleigh ER, et al. (2023). Systematic review and meta-analysis of iodine nutrition in modern vegan and vegetarian diets. British Journal of Nutrition. PMID: 36912094. https://doi.org/10.1017/S000711452300051X

14. Plotnikoff GA, Dobberstein L, Raatz S. (2023). Nutritional Assessment of the Symptomatic Patient on a Plant-Based Diet: Seven Key Questions. Nutrients, 15, 1387. https://doi.org/10.3390/nu15061387

15. Mistry S, Cocks Eschler D. (2021). Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Caused by SGLT2 Inhibitors and a Ketogenic Diet: A Case Series and Review of Literature. AACE Clinical Case Reports, 7, 17-19. https://doi.org/10.1016/j.aace.2020.11.009

16. Umpierrez GE, et al. (2024). Hyperglycemic Crises in Adults With Diabetes: A Consensus Report. Diabetes Care. PMID: 39052901.

제59장

식물성 지방·단백질·탄수화물의 선택

– 케톤 수치보다 영양보존을 우선하면서 식품의 질을 선택하는 법

핵심 원칙
식물성 케톤식의 성공은 지방을 많이 먹는 데 있지 않다. 치료를 견딜 에너지와 단백질을 먼저 확보하고, 지방은 불포화 식물성 공급원을 중심으로, 탄수화물은 정제식품을 줄이되 fibre와 micronutrient를 공급하는 식품을 최대한 남기는 데 있다.[1,4,6,7]

1. 세 가지 숫자보다 먼저 봐야 할 것

식물성 케톤식은 지방·단백질·탄수화물의 비율을 계산하는 식단처럼 보이지만, 암치료기에는 숫자의 순서가 다르다. 먼저 먹을 수 있는가, 체중과 근육을 지킬 수 있는가, 표준치료를 끝까지 받을 수 있는가를 본다. 그 다음에 탄수화물 제한과 ketone 목표를 조정한다.[4,5]

2. 에너지 부족 상태에서 '더 엄격한 케톤'은 좋은 목표가 아니다

ESPEN은 암환자의 총에너지소비를 개별 측정하지 않을 때 일반적으로 25–30 kcal/kg/day 범위에서 시작하도록 제시한다.[4] 이미 체중이 빠지고 있는데 탄수화물과 단백질을 동시에 줄이면 식단은 대사전략이 아니라 영양결핍 전략이 될 수 있다.

3. 단백질은 먼저 확보한다

ESPEN은 단백질을 1 g/kg/day보다 높게, 가능하면 1.5 g/kg/day까지 권고한다.[4] 예를 들어 60 kg 환자라면 단순 계산상 60 g 초과, 상황에 따라 90 g 부근까지 검토하는 범위다. 신장기능, 간기능, 치료상황, 실제 섭취량에 따라 개인화해야 한다.

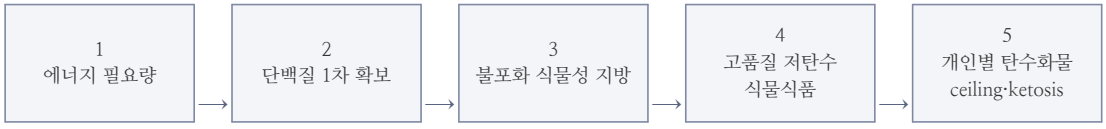
4. '케톤식=저단백'으로 고정하면 안 된다

고전적 소아 epilepsy ketogenic diet의 높은 fat ratio를 암환자에게 그대로 옮기면 단백질이 부족해질 수 있다. 암환자에서는 근육량과 치료내성이 중요하므로, 단백질을 먼저 확보한 뒤 남은 에너지를 지방과 탄수화물 사이에서 배분하는 접근이 더 안전하다.[4]

5. 식물성 단백질의 첫 선택: 대두식품

두부, 템페, 무가당 두유, 대두 단백질은 비교적 단백질 밀도가 높고 다양한 요리에 적용하기 쉽다. 사람 근단백 합성 연구에서 식물성 단백질이 항상 동물성 단백질과 동일하다고 단정할 수는 없지만, 차이는 대체로 작고 식물 단백질끼리도 품질이 다르다.[9,10]

그림 59-1. 다량영양소를 배분하는 순서



6. 세이탄은 저탄수 고단백이지만 단독 완결식품은 아니다

wheat gluten인 seitan은 탄수화물을 크게 늘리지 않고 단백질을 더하기 좋다. 다만 lysine이 상대적으로 적으므로 soy, legumes, nuts/seeds 등과 식사 전체에서 보완한다. celiac disease나 gluten intolerance가

있으면 사용할 수 없다.

7. 완두·대두 단백질 isolate는 '가공식품이라 무조건 나쁘다'고 할 수 없다

섭취량이 부족한 치료기에는 부피가 작은 단백질 보충원이 실용적일 수 있다. 반대로 일반인이 보충제만으로 식품 전체를 대체할 필요는 없다. 제품의 당, sodium, 첨가물, 실제 단백질 g을 확인한다.

8. 콩류는 좋은 식품이지만 탄수화물 예산을 쓴다

렌틸, 병아리콩, 검은콩은 단백질·fibre·미네랄을 함께 제공하지만 엄격한 ketosis에서는 양을 크게 먹기 어렵다. 따라서 '금지식품'으로 고정하기보다 개인의 carbohydrate ceiling 안에서 소량 또는 더 완화된 low-carbohydrate phase에 활용한다.[6]

9. 식물성 단백질은 하루 총량과 식사 분배를 같이 본다

한 끼에 견과 몇 알을 먹고 '단백질을 먹었다'고 계산하면 실제 총량이 부족할 수 있다. tofu/tempeh/seitan/soy milk/protein isolate처럼 주 단백질원을 매 끼니 배치하고, nuts/seeds는 지방과 보조 단백질원으로 계산하는 편이 정확하다.

10. 지방의 첫 원칙: '많이'보다 '어떤 지방'

케톤식은 지방 비율이 높기 때문에 지방의 질이 더 중요해진다. WHO는 포화지방을 polyunsaturated fat, 식물성 monounsaturated fat 또는 fibre가 있는 탄수화물로 대체하도록 권고한다.[7] 따라서 olive, canola, soybean oil, nuts, seeds, avocado 같은 공급원이 중심이 된다.

표 59-1. 식물성 케톤식의 지방원 선택

범주	대표 식품	실전 해석
불포화지방 중심	올리브·카놀라·대두유, 견과, 종자, avocado	주된 에너지 지방원으로 우선
MCT	MCT oil	ketone 유도 도구; GI tolerance 확인
포화지방 높은 식물성	coconut·palm	식물성이라고 무제한 사용하지 않음
ALA omega-3	flax·chia·walnut	EPA/DHA와 동일하지 않음

11. 올리브유와 카놀라유는 에너지밀도를 높이는 실용적 도구

식욕이 낮은 환자는 큰 접시의 채소보다 소량의 oil·nut butter·tahini가 에너지를 넣기 쉽다. 하지만 지방을 많이 먹는 것이 곧 항암효과라는 의미는 아니다. 목표는 섭취가능한 에너지와 지방의 질이다.

12. 견과와 종자는 지방·단백질·fibre를 동시에 준다

호두, 아몬드, 땅콩, 참깨, 해바라기씨, 호박씨, chia, flax는 식물성 케톤식의 중요한 구조물이다. 다만 씹기 어렵거나 mucositis·연하곤란이 있으면 nut butter나 곱게 간 형태가 더 적합할 수 있다.

13. 코코넛오일은 '식물성'이지만 포화지방이 많다

식물성 원료라는 이유만으로 모든 fat source를 같은 범주로 묶으면 안 된다. coconut와 palm oil은 포화지방 비중이 높다. WHO와 AHA의 심혈관 지침은 포화지방을 불포화지방으로 대체하는 방향을 지지한다.[7]

14. MCT는 별도의 도구다

MCT는 장쇄지방보다 빠르게 흡수·산화되어 ketone 생산을 돕는 데 사용할 수 있다. 그러나 'ketone이 더 올랐다'는 것은 '암이 더 억제됐다'는 임상종말점이 아니다. 2026 tolerability review에서는 MCT-KD에서도

위장관 이상반응이 흔했다.[11]

그림 59-2. '식물성 지방'을 한 묶음으로 보지 않는 법



15. MCT는 소량부터

갑자기 많은 MCT를 넣으면 복통, 메스꺼움, 설사가 생길 수 있다. 치료 중 설사가 있거나 췌장·담도·장 문제가 있는 환자는 특히 주의한다. MCT를 늘려 식사량이 떨어진다면 전략이 역전된 것이다.

16. omega-3는 ALA와 EPA/DHA를 구분한다

flax, chia, walnut, canola는 ALA 공급원이다. NIH ODS는 ALA에서 EPA·DHA로의 전환이 제한적이라고 설명한다.[8] 식물성 식사에서 EPA/DHA를 직접 보충해야 하는 임상적 이유가 있다면 algal oil이 선택지가 될 수 있지만, 암치료 효과를 목적으로 임의의 고용량을 쓰는 것은 별도 문제다.

17. 'omega-6=염증'이라는 단순 공식은 피한다

linoleic acid는 필수지방산이다. 식물성 케톤식에서 seed oil을 모두 제거하면 오히려 선택지가 줄고 포화지방 의존이 커질 수 있다. 핵심은 전체 식사패턴과 포화·불포화 지방의 대체관계다.[7]

표 59-2. 식물성 단백질원을 고르는 기준

식품	장점	주의/보완
두부·템페·대두	단백질 밀도·활용성 우수	제품별 탄수·나트륨 확인
세이탄	저탄수 고단백	lysine 보완, gluten 금기 확인
완두/대두 isolate	적은 부피로 단백질 보충	whole food 대체가 목적은 아님
콩류	protein+fibre+미네랄	strict ketosis에서는 양 조절
견과·종자	지방+보조 protein+fibre	주 단백질원으로만 계산하면 부족 가능

18. 탄수화물은 '얼마나'와 '무엇을'을 동시에 본다

ketosis를 위해 carbohydrate 양을 줄이더라도 remaining carbohydrate의 질은 중요하다. refined starch, sugar-sweetened drink, sweets를 먼저 줄이고, 제한된 탄수화물 예산은 non-starchy vegetables와 whole plant foods에 배분한다.[5,6]

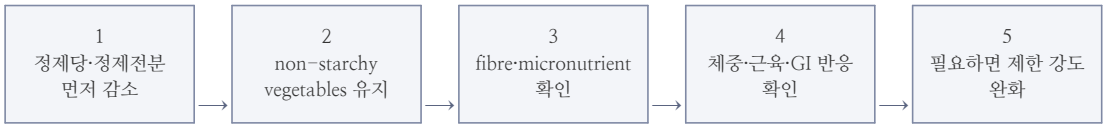
19. non-starchy vegetables가 탄수화물의 중심이 된다

잎채소, broccoli, cauliflower, cabbage, zucchini, cucumber, mushroom, pepper 등은 낮은 에너지밀도로 fibre·potassium·folate·phytochemical을 제공한다. 단, 항암치료 중 neutropenia나 GI toxicity가 있으면 위생·조리법·형태를 의료진 지침에 맞춘다.

20. berry와 소량 과일은 '0 또는 100'이 아니다

엄격한 ketosis에서는 과일 양이 제한되지만, berries처럼 상대적으로 fibre가 많고 당부하가 낮은 선택을 소량 배치할 수 있다. 혈당·ketone·총섭취량을 함께 보고 조정한다. '과일의 당이 암을 먹인다'는 표현은 사람 생리와 종양대사를 지나치게 단순화한다.

그림 59-3. 탄수화물 제한의 안전한 방향



21. avocado는 지방과 fibre를 함께 제공한다

avocado는 식물성 케톤식에서 energy density를 높이면서 fibre도 제공하는 드문 식품이다. 다만 특정 식품 하나를 '항암식품'으로 부르는 대신 전체 식단의 구성요소로 본다.

22. 통곡은 예방근거와 ketosis 사이의 대표적 긴장이다

WCRF는 wholegrains와 food-derived fibre를 암예방에서 중요하게 본다.[6] 반면 엄격 ketogenic diet는 통곡을 크게 제한한다. 따라서 치료기 실험적 저탄수화물 전략을 평생의 암예방 식사로 자동 연장하지 않는다.

23. 식이섬유 목표는 현실적으로 점검한다

WCRF의 목표는 food-source fibre 30 g/day다.[6] 매우 낮은 탄수화물 식단에서 이 수치가 어려울 수 있다. nuts/seeds, avocado, non-starchy vegetables, low-carbohydrate soy foods를 최대한 활용하고 변비·설사·복부팽만에 따라 종류와 양을 조정한다.

24. 'net carb'는 계산도구이지 생리적 진리값이 아니다

식품 라벨과 국가에 따라 fibre 표시와 net carbohydrate 계산이 다를 수 있다. 임상적으로는 한 가지 계산법을 일관되게 사용하고, 실제 glucose/BHB·GI tolerance·총섭취량을 함께 보는 것이 더 중요하다.

표 59-3. 제한된 탄수화물 예산의 우선순위

우선순위	식품군	이유
1	non-starchy vegetables	fibre·potassium·folate·phytochemical
2	nuts/seeds·avocado·soy foods	fibre와 energy/protein 동시 확보
3	berries·일부 legumes	개인 carbohydrate ceiling 안에서 선택
낮음	sugar·refined starch·sweet drinks	영양밀도 낮고 glycemic load 높음

25. 가공도는 목적에 따라 판단한다

whole food 중심이 기본이지만, 치료 중 씹기·삼키기·식욕 문제가 있으면 무가당 soy yogurt, tofu, protein powder, nut butter 같은 가공식품이 실용적일 수 있다. '가공'이라는 단어 하나로 임상영양의 유용성을 지우지 않는다.

26. 콩 단백질과 견과 지방을 이용한 Eco-Atkins가 주는 교훈

Eco-Atkins RCT는 gluten·soy·nuts·vegetable oils를 이용해 저탄수 식물성 패턴이 가능함을 보여줬다.[2,3] 그러나 prescribed carbohydrate가 26% energy였으므로 보통의 strict ketogenic protocol과 동일하지 않으며, 대상도 암환자가 아니었다.

27. PB-LCD와 PB-KD를 같은 것으로 부르지 않는다

2026 systematic review는 plant-based low-carbohydrate와 ketogenic intervention을 함께 검토했지만, 강한 단기 ketosis는 더 많은 감독이 필요했고 장기 자유생활 순응도는 떨어졌다.[1] 식물성이라는 공통점만으로 탄수화물 제한 강도를 같다고 보면 안 된다.

28. 치료 중 지방:탄수화물 비율을 높일 수 있는 상황

ESPEN은 체중이 감소하고 insulin resistance가 있는 암환자에서 energy from fat 대비 carbohydrate 비율을 높이는 것을 권고한다.[4] 이는 energy density와 glycemic load를 위한 지침이지, 모든 암환자에게 ketogenic diet를 권고한다는 뜻은 아니다.

29. 모니터링은 macro ratio보다 실제 결과를 본다

체중, food intake, muscle/function, hydration, bowel symptoms, glucose, BHB, lipid profile, renal/liver function, electrolytes와 치료 독성을 함께 본다. LDL-C가 크게 오르거나 체중·근육이 빠지면 'ketosis 성공'만으로 좋은 결과라 할 수 없다.

30. 최종 설계 순서

실제 설계는 (1) 에너지 필요량 확보 -> (2) 단백질 목표 확보 -> (3) 불포화 식물성 지방으로 남은 에너지 보충 -> (4) non-starchy vegetables 등에서 fibre·micronutrient 확보 -> (5) 개인의 탄수화물 ceiling과 ketone 반응에 맞춰 조정하는 순서가 합리적이다. 이 순서를 거꾸로 하면 ketone 숫자를 위해 영양상태를 희생할 수 있다.

장 요약

- 암치료기 식물성 케톤식에서는 ketone 수치보다 에너지와 단백질 확보가 먼저다.
- ESPEN은 단백질을 1 g/kg/day 초과, 가능하면 1.5 g/kg/day까지 권고한다.
- 지방은 olive/canola/soy oils, nuts, seeds, avocado 등 불포화 식물성 지방을 중심으로 하고 coconut/palm을 별도로 본다.
- MCT는 ketone 유도 도구이지 항암효과의 증거가 아니며 GI adverse event를 확인한다.
- 식물성 단백질은 soy, seitan, isolates, legumes, nuts/seeds를 조합해 총량과 아미노산 구성을 맞춘다.
- 탄수화물은 refined carbohydrate부터 줄이고 non-starchy vegetables와 fibre 공급원을 최대한 보존한다.
- WCRF의 wholegrain·fibre 예방근거와 strict ketosis 사이의 긴장을 명시하고 장기 적용을 자동 정당화하지 않는다.
- 실제 결과는 체중·근육·섭취량·GI tolerance·glucose/BHB·lipid·치료독성으로 평가한다.

환자가 확인할 질문

1. 내 단백질 섭취량은 실제 g/day와 g/kg/day로 계산되어 있는가?
2. 지방의 대부분이 olive/canola/soy oils, nuts, seeds, avocado 같은 불포화 식물성 공급원인가?
3. coconut oil이나 MCT를 '식물성이라 건강하다'는 이유만으로 과하게 쓰고 있지는 않은가?
4. 매 끼니 주 단백질원이 있는가, 아니면 견과 몇 알을 단백질로 계산하고 있는가?
5. non-starchy vegetables와 fibre가 지나치게 줄지 않았는가?
6. 통곡·콩류를 제한함으로써 장기 암예방 지침과 생기는 trade-off를 이해하고 있는가?
7. MCT나 고지방 식사로 복통·설사·오심이 생기지는 않는가?
8. 체중이나 근육이 감소하는데도 ketone 수치를 위해 식단을 더 엄격하게 하고 있지는 않은가?

9. LDL-C, renal/liver function, electrolytes를 주기적으로 확인하고 있는가?

10. strict PB-KD보다 완화된 PB-LCD가 더 지속 가능하고 안전한 상황은 아닌가?

참고문헌

1. Mazzola G, Rondanelli M, Cabrini C, Perna S. (2026). Metabolic, adherence, and sustainability outcomes of plant-based low-carbohydrate and ketogenic diets: A systematic review of clinical evidence. Nutrition, 148, 113222. https://doi.org/10.1016/j.nut.2026.113222

2. Jenkins DJA, Wong JMW, Kendall CWC, et al. (2014). Effect of a 6-month vegan low-carbohydrate ('Eco-Atkins') diet on cardiovascular risk factors and body weight in hyperlipidaemic adults: a randomised controlled trial. BMJ Open, 4, e003505. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003505

3. Jenkins DJA, Wong JMW, Kendall CWC, et al. (2009). The effect of a plant-based low-carbohydrate ('Eco-Atkins') diet on body weight and blood lipid concentrations in hyperlipidemic subjects. Archives of Internal Medicine, 169, 1046-1054. PMID: 19506174.

4. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition, 40, 2898-2913. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005

5. Rock CL, Thomson CA, Sullivan KR, et al. (2022). American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 72, 230-262. https://doi.org/10.3322/caac.21719

6. World Cancer Research Fund. Eat a diet rich in wholegrains, vegetables, fruit and beans. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/research-policy/evidence-for-our-recommendations/wholegrains-veg-fruit-beans/

7. World Health Organization. (2023). Saturated fatty acid and trans-fatty acid intake for adults and children: WHO guideline. Geneva: WHO. https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240073630

8. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Omega-3 Fatty Acids: Fact Sheet for Health Professionals. Accessed 2026-08-31. https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/

9. Rojas-Morales RJ, et al. (2025). Effect of Plant Versus Animal Protein on Muscle Mass, Strength, Physical Performance, and Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrition Reviews, 83, e1581-e1602.

10. Effects of Plant- vs Animal-Based Proteins on Muscle Protein Synthesis: A Systematic Review With Meta-Analysis. (2026). Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. PMID: 42055214.

11. Adverse events and tolerability of ketogenic diets – a systematic literature analysis. (2026). PMCID: PMC12930977; PMID: 41715236.

12. Zhang M, Zhang Q, Huang S, Lu Y, Peng M. (2025). Impact of ketogenic diets on cancer patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Nutrition, 12, 1535921. https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1535921

13. Neufingerl N, Eilander A. (2022). Nutrient Intake and Status in Adults Consuming Plant-Based Diets Compared to Meat-Eaters: A Systematic Review. Nutrients, 14, 29. https://doi.org/10.3390/nu14010029

14. World Cancer Research Fund. Supplements and cancer. Accessed 2026-08-31. https://www.wcrf.org/preventing-cancer/topics/supplements-and-cancer/

다음 제60장에서는 식물성 케톤식과 항암치료 병행 가능성을 다뤄, 화학요법·방사선치료·면역치료와 병행할 때의 전임상 가설과 사람 임상자료, 안전성·상호작용을 구분한다.

제60장

식물성 케톤식과 항암치료 병행 가능성

– 화학요법·방사선·면역치료와 함께 사용할 때의 사람 근거, 전임상 가설, 안전성의 경계

핵심 원칙
현재의 식물성 케톤식은 표준 항암치료를 대체하는 방법이 아니다. 일부 작은 임상시험에서 병행 가능성과 유망한 신호가 나타났지만, 암종별 생존효과는 확립되지 않았다. 치료 일정·에너지·단백질·근육·수분을 지키면서 감독 아래 적용해야 한다.[1–4]

1. '병행'의 뜻부터 분명히 한다

식물성 케톤식을 항암치료와 병행한다는 말은 수술·항암제·방사선·면역치료를 그대로 유지한 상태에서 보조적 식사전략을 시험한다는 뜻이다. 표준치료를 늦추거나 용량을 임의로 줄여 ketosis를 만드는 것은 병행치료가 아니다.[1]

2. 현재 임상근거는 '식물성 케톤식'이 아니라 일반 케톤식이다

지금까지 chemotherapy나 radiotherapy와 함께 시행된 임상시험의 대부분은 MCT 기반 또는 자연식품 ketogenic diet였고, 완전한 plant-based ketogenic diet를 별도 중재로 검증하지 않았다.[5–12] 따라서 식물성 구성의 장점은 지방·단백질의 질과 식이섬유를 개선하려는 설계 원칙이지, 추가 항암효과가 입증된 요소가 아니다.

3. 병용 시너지 가설은 여러 경로에서 나온다

ketogenic intervention은 혈당·인슐린을 낮추고 BHB를 높이며, 종양의 redox balance·mitochondrial stress·immune microenvironment에 영향을 줄 가능성이 있다.[2–4,13] 그러나 이런 기전은 약물의 임상효과를 자동으로 강화한다는 뜻이 아니다.

4. 임상 번역의 사다리를 건너뛰지 않는다

'세포가 더 죽었다'에서 '사람의 종양이 줄었다', 다시 '재발이 줄고 생존이 늘었다'로 갈수록 더 강한 연구설계가 필요하다. 현재 KD 병행연구는 feasibility와 대사 biomarker에서 가장 많은 자료가 있고, survival은 일부 작은 연구의 신호 단계다.[2–4]

그림 60-1. 병행치료 근거의 사다리

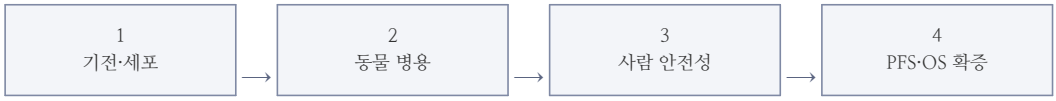


표 60-1. 항암치료별 병행 근거의 현재 위치

치료	병행 가설	사람 근거	현재 해석
화학요법	glucose/insulin·redox 변화	breast RCT, PDAC phase II	유망 신호, 확증 필요
방사선	metabolic stress·redox	KETOCOMP, ERGO2	feasible; survival 불확실
면역치료	CD8/NK·TME 변화	초기 등록시험	주로 전임상
표적/호르몬	약제별 대사경로	직접 자료 매우 적음	개별 안전성 우선

5. 항암화학요법과의 첫 번째 사람 신호: 유방암 RCT

locally advanced 또는 metastatic breast cancer 80명을 chemotherapy 중 12주 KD와 대조식으로 무작위 배정한 연구에서 KD군은 insulin이 낮았고 locally advanced disease에서 종양크기 감소가 더 컸으며 downstaging도 보고됐다.[5] 하지만 metastatic disease의 response rate는 유의한 차이가 없었다.

6. 한 개의 양성 RCT를 전체 암으로 확대할 수 없다

유방암 연구는 암종, 병기, chemotherapy regimen, 영상평가, 식단구성이 제한된 한 연구다. 종양크기·병기 변화는 흥미롭지만 모든 chemotherapy에서 PFS·OS가 증가한다고 말할 근거는 아니다.[5]

7. 2026 전이성 췌장암 phase II는 중요한 새 신호다

치료경험이 없는 metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma 32명에서 gemcitabine+nab-paclitaxel+cisplatin에 medically supervised KD를 더한 무작위 screening trial이 보고됐다. median PFS는 8.5 vs 6.2개월, median OS는 13.7 vs 10.2개월로 KD군에 유리한 방향이었다.[6]

8. 췌장암 결과는 '확정'이 아니라 '다음 시험을 할 이유'다

PFS hazard ratio는 0.53, OS는 0.58이었지만 두 95% 신뢰구간 모두 1을 포함했다. 연구는 32명 규모이며 one-sided alpha 0.20을 사용한 phase II screening design이었다.[6] 따라서 표준치료로 채택할 수준이 아니라 더 큰 확증시험의 근거다.

9. chemotherapy toxicity를 줄인다는 주장도 아직 제한적이다

췌장암 trial에서는 KD-related adverse event가 grade 1-2였고 grade 3 이상 chemotherapy toxicity는 군간 유의차가 없었다.[6] 이는 '추가 독성이 뚜렷하지 않았다'는 뜻이지, KD가 chemotherapy 독성을 예방한다고 확정하는 결과는 아니다.

표 60-2. 대표 사람 병행연구를 읽는 법

연구	대상/치료	주요 결과	가장 큰 한계
Breast RCT 2021	80명 + chemotherapy	국소진행군 종양감소·downstage	metastatic response 차이 없음
PDAC phase II 2026	32명 + triplet chemo	PFS/OS 유리한 방향	screening design·넓은 CI
ERGO2	50명 + reirradiation	PFS6·OS 개선 없음	KD+fasting 단기 protocol
GBM phase I 2025	17명 + SOC chemoradiation	안전·feasible	단일군, 효능판정 불가

10. steroid와 antiemetic은 ketosis보다 치료를 위해 쓴다

암치료 중 dexamethasone 같은 steroid는 항구토·뇌부종·면역관련 이상반응 등 명확한 적응증으로 사용된다. 2025 GBM phase I에서는 steroid 사용이 ketosis 유지율 저하와 연관됐지만, 이를 이유로 필요한 steroid를 줄여서는 안 된다.[12]

11. 오심·구내염·설사가 생기면 식단을 완화할 수 있어야 한다

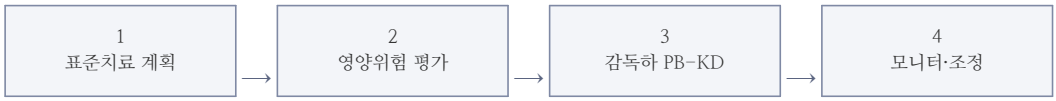
chemotherapy가 식욕저하, taste change, mucositis, nausea, diarrhea를 만들면 엄격한 carbohydrate restriction이 총섭취량을 더 떨어뜨릴 수 있다. 이때 목표는 ketone 숫자가 아니라 energy, protein, hydration, symptom control과 treatment completion이다.[1]

12. 방사선치료와의 가설: 정상조직과 종양의 redox 차이

전임상에서는 glucose availability와 redox metabolism을 바꾸면 일부 종양의 방사선 민감도가 달라질 가능성이 제시됐다. 하지만 사람에서 radiosensitization을 증명하려면 국소제어·PFS·OS 또는 명확한

병리반응이 필요하다.[2,7–11]

그림 60-2. 표준치료를 중심에 둔 병행 흐름



13. KETOCOMP breast cohort는 주로 feasibility와 body composition 연구다

breast cancer 환자의 curative radiotherapy 중 자연식품 KD는 ketosis를 유도할 수 있었고, 초기 수분감소 뒤 fat mass 감소와 skeletal muscle 보존 경향이 보고됐다.[8] 연구의 핵심은 실행가능성과 체성분이며 생존이득을 검증하도록 설계된 시험은 아니었다.

14. rectal KETOCOMP의 병리반응 신호는 흥미롭지만 탐색적이다

rectal cancer cohort에서는 KD군에서 체지방 감소와 muscle preservation이 관찰됐고, 일부 pathological regression 지표가 더 좋아 보였다.[9] 그러나 분석대상 규모가 작고 여러 비교가 탐색적이므로 병리반응의 확증으로 읽으면 안 된다.

15. head-and-neck cancer는 영양위험이 더 큰 시험대다

HNC 환자는 radio(chemo)therapy 중 연하곤란·점막염·체중감소 위험이 높다. KETOCOMP의 비교분석은 KD 7명과 대조 21명으로 매우 작았으며 일부 체성분 보존 신호가 있었지만 PFS·OS 차이는 유의하지 않았다.[10]

16. 2026 KETOCOMP 장기추적은 생존이득을 확인하지 못했다

rectal cancer와 HNC의 prospective cohort를 장기추적한 post–hoc 분석에서 KD와 대조군 사이 OS, PFS, locoregional recurrence–free survival의 유의한 차이는 없었다.[11] 일부 skin toxicity 신호는 있었지만 survival benefit은 검출되지 않았다.

17. ERGO2는 '방사선과 함께 하면 무조건 강해진다'는 주장을 반박한다

recurrent malignant glioma 50명을 재방사선치료+일반식 또는 재방사선치료+calorie–restricted KD/intermittent fasting으로 무작위 배정한 ERGO2에서 PFS6는 20% vs 16%로 유의차가 없었고 PFS·OS도 개선되지 않았다.[7]

18. newly diagnosed GBM phase I은 안전성의 좋은 예이지 효능시험은 아니다

2025 단일군 phase I에서 17명의 newly diagnosed GBM 환자가 표준 radiation+temozolomide와 16주 KD를 병행했고, 모든 평가대상자가 연구가 정한 ketosis 기준을 충족했다. excessive weight loss에 의한 safety stopping은 없었다.[12]

19. GBM의 median OS 29.4개월은 대조군 없는 숫자다

같은 phase I에서 KD 시작 시점 기준 median PFS 12.9개월, OS 29.4개월이 보고됐다.[12] 그러나 수술범위, MGMT status, 환자선택, 표준치료 효과가 섞인 단일군 결과이므로 historical control과 단순 비교해 KD의 생존효과라고 할 수 없다.

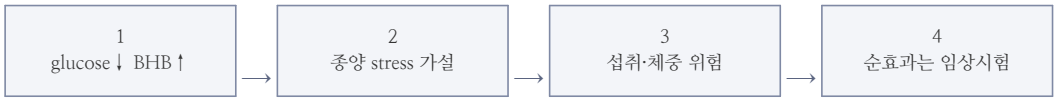
20. 면역치료와의 시너지는 현재 가장 흥미로운 전임상 영역이다

mouse studies에서는 KD가 CD8+ T cell과 NK cell 기능, immunosuppressive cell composition, tumor microenvironment를 바꾸면서 immune checkpoint blockade와 시너지를 보인 사례가 있다.[13] 이 때문에 melanoma·renal cell carcinoma 등에서 사람 시험이 시작됐다.

21. 2026 bladder cancer 연구도 아직 동물단계다

syngeneic bladder cancer model에서 KD와 BHB가 tumor growth를 억제하고 anti-PD-L1 효과를 강화했으며 CD8+ T cell·NK cell 변화가 보고됐다.[14] 강한 기전자료지만 사람의 pembrolizumab·nivolumab 효과를 예측하는 임상근거는 아니다.

그림 60-3. 같은 ketosis가 만드는 두 방향



22. 사람 면역치료 자료는 아직 결과대기 단계다

NCT06391099는 metastatic melanoma와 renal cell carcinoma에서 immune checkpoint inhibitor와 KD를 무작위로 평가하도록 설계된 phase I 연구다. 2026년 5월 업데이트 기준 suspended이며 결과가 게시되지 않았다.[15] 따라서 현재 'KD가 면역치료 반응률을 높인다'고 말할 수 없다.

23. 면역치료에서는 microbiome과 fibre도 고려해야 한다

ICI 반응과 gut microbiome의 관계가 연구되는 상황에서 fibre가 지나치게 낮은 ketogenic pattern이 항상 유리하다고 가정할 수 없다. 식물성 케톤식은 non-starchy vegetables, nuts, seeds, soy foods 등으로 가능한 fibre와 식물성 다양성을 보존하는 방향이 더 합리적이다.

24. targeted therapy·호르몬치료와의 직접 병용자료는 더 적다

표적치료나 endocrine therapy마다 대사 부작용과 약물상호작용이 다르지만 KD와의 임상적 병용효능 자료는 충분하지 않다. 약물별 food interaction, renal/hepatic function, electrolyte와 weight change를 우선 확인한다.

25. 병행식의 성공지표는 BHB 하나가 아니다

BHB 상승은 식단이 ketosis를 만들었다는 pharmacodynamic marker에 가깝다. 병행치료의 임상적 성공은 치료 지연이 없는지, dose intensity를 유지하는지, 체중·근육이 보존되는지, toxicity가 악화되지 않는지, 그리고 궁극적으로 response·PFS·OS가 좋아지는지로 평가해야 한다.

26. 식물성 설계의 현실적 장점과 한계를 분리한다

olive/canola/soy oils, nuts/seeds, avocado, tofu/tempeh 같은 식물성 공급원은 포화지방을 낮추고 fibre·micronutrient를 더 남길 수 있다. 그러나 이것이 chemotherapy 또는 radiotherapy의 항암효과를 더 높인다는 직접 비교시험은 없다.

27. 실제 병행은 '엄격도 조절'을 전제로 한다

체중과 근육이 안정적이고 섭취가 충분한 기간에는 supervised low-carbohydrate/ketogenic trial을 유지할 수 있다. 반대로 neutropenic infection, persistent vomiting, severe diarrhea, mucositis, dysphagia, dehydration, rapid weight loss가 생기면 더 완화된 식사로 전환하는 것이 합리적이다.[1]

표 60-3. 병행 중 무엇을 지키고 언제 완화할 것인가

항목	계속 가능 신호	완화·재평가 신호
영양	체중·근육·섭취 안정	빠른 체중감소·섭취부족
수분/GI	hydration·배변 안정	구토·설사·탈수·심한 변비
치료	일정·dose intensity 유지	식단 때문에 치료 지연

항목	계속 가능 신호	완화·재평가 신호
대사	glucose/BHB 안정, labs 허용	저혈당·전해질·신장/간 이상
증상	식단 적응 가능	mucositis·dysphagia·severe fatigue

28. 현재 결론: 가능성은 있으나 표준 항암치료의 일부는 아니다

2026년까지의 자료는 일부 chemotherapy·radiotherapy 상황에서 supervised KD가 실행 가능하고, 몇몇 작은 randomized study에서 유망한 신호가 있다는 수준이다.[5–12] 그러나 암종별 재현성, 장기생존, 최적 구성, 식물성 버전의 추가가치가 확립되지 않아 routine standard-of-care로 권고할 단계는 아니다.

장 요약

• 식물성 케톤식은 표준치료를 대체하는 치료가 아니라, 시도한다면 표준치료를 유지한 상태의 보조 식사전략이어야 한다.

• 직접 암 임상근거는 대부분 일반 KD에서 나오며, 완전 식물성 KD의 PFS·OS 자료는 없다.

• 유방암 chemotherapy RCT와 2026 metastatic pancreatic cancer phase II에서 유망한 신호가 있었지만 표본과 설계상 확증이 필요하다.

• ERGO2는 recurrent glioma 재방사선치료에서 PFS6·PFS·OS 개선을 보여주지 못했다.

• KETOCOMP는 방사선 중 feasibility와 체성분 자료를 제공했으나 2026 장기추적에서 유의한 survival benefit은 없었다.

• 2025 GBM phase I은 표준 chemoradiation과 KD 병행의 안전·순응도를 보여줬지만 단일군이므로 생존효과를 판정할 수 없다.

• 면역관문억제제와의 시너지는 전임상에서 강한 관심을 받지만 사람 확증 결과는 아직 없다.

• 병행 중에는 BHB보다 치료완주, 체중·근육, 단백질·에너지, 수분, 독성관리와 PFS·OS가 더 중요한 결과다.

환자가 확인할 질문

1. 내가 시행하려는 식단이 표준 항암치료의 일정이나 용량을 방해하지 않는가?

2. 이 식단의 근거가 내 암종과 내 치료법을 직접 연구한 사람 임상시험인가, 아니면 동물·다른 암종 자료인가?

3. 체중과 근육이 유지되고 있으며 하루 단백질과 총에너지가 충분한가?

4. 오심·구내염·설사·연하곤란 때문에 실제 섭취량이 줄고 있지는 않은가?

5. ketosis를 위해 필요한 steroid·antiemetic 또는 다른 약을 임의로 줄이려 하고 있지는 않은가?

6. 혈당·BHB뿐 아니라 renal/liver function, electrolytes, lipid, hydration을 함께 보고 있는가?

7. 면역치료 중이라면 KD 시너지의 사람 결과가 아직 없다는 점을 이해하고 있는가?

8. BHB가 높아졌다는 사실을 종양반응이나 생존개선으로 오해하고 있지는 않은가?

9. 식물성 케톤식에서 non-starchy vegetables, soy, nuts/seeds 등을 통해 fibre와 식품 다양성을 가능한 한 보존하고 있는가?

10. 증상이 악화되거나 체중이 빠질 때 즉시 식단을 완화·중단할 기준을 의료진과 정해 두었는가?

참고문헌

1. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition, 40, 2898–2913. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005

2. Salido-Bueno B, Gil-Hernandez E, Rueda-Ruzafa L, Gomez-Chica P, Roman P, Cardona D. (2024). Effects of ketogenic diets on cancer-related variables: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Nutrition Bulletin, 49(3), 264-277. https://doi.org/10.1111/nbu.12693
3. Zhang M, Zhang Q, Huang S, Lu Y, Peng M. (2025). Impact of ketogenic diets on cancer patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Nutrition, 12, 1535921. https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1535921
4. Kamali M, Ataei Kachooei M, Aminnezhad B, et al. (2026). The Effect of a Ketogenic Diet on Cancer: Evidence From Systematic Reviews and Meta-Analyzes. Integrative Cancer Therapies. https://doi.org/10.1177/15347354261422756
5. Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Seyfried TN, Kalamian M, Davoodi SH. (2021). Effects of Ketogenic metabolic therapy on patients with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. Clinical Nutrition, 40(3), 751-758. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.06.028
6. Jameson GS, Roe DJ, Borazanci E, et al. (2026). A randomized phase II trial of gemcitabine, nab-paclitaxel, cisplatin with or without a medically supervised ketogenic diet for patients with metastatic pancreatic cancer. Cancer, 132(6), e70343. https://doi.org/10.1002/cncr.70343
7. Voss M, Wagner M, von Mettenheim N, et al. (2020). ERGO2: A Prospective, Randomized Trial of Calorie-Restricted Ketogenic Diet and Fasting in Addition to Reirradiation for Malignant Glioma. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 108(4), 987-995. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.06.021
8. Klement RJ, Champ CE, Kammerer U, et al. (2020). Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: III-final results of the KETOCOMP study for breast cancer patients. Breast Cancer Research, 22, 94. https://doi.org/10.1186/s13058-020-01331-5
9. Klement RJ, Koebrunner PS, Meyer D, Kanzler S, Sweeney RA. (2021). Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: IV. Final results of the KETOCOMP study for rectal cancer patients. Clinical Nutrition, 40(7), 4674-4684. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.05.015
10. Klement RJ, et al. (2022). Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: V. Final results of the KETOCOMP study for head and neck cancer patients. Strahlentherapie und Onkologie. PMID: 35499696.
11. Klement RJ, Sweeney RA. (2026). Survival outcomes of rectal and head and neck cancer patients receiving radio(chemo)therapy with a ketogenic diet. A post-hoc analysis from the KETOCOMP trial. Strahlentherapie und Onkologie, 202(5), 526-538. https://doi.org/10.1007/s00066-025-02499-5
12. Amaral LJ, Gresham G, Kim S, et al. (2025). A phase 1 safety and feasibility trial of a ketogenic diet plus standard of care for patients with recently diagnosed glioblastoma. Scientific Reports, 15, 21064. https://doi.org/10.1038/s41598-025-06675-6
13. Stefan VE, Weber DD, Lang R, et al. (2025). Overcoming immunosuppression in cancer: how ketogenic diets boost immune checkpoint blockade. Cancer Immunology, Immunotherapy, 74, 23. https://doi.org/10.1007/s00262-024-03867-3
14. Zeng Y, Gu G, et al. (2026). Ketogenic Diet and beta-Hydroxybutyrate Suppress Bladder Cancer Growth and Enhance Anti-PD-L1 Immunotherapy Efficacy. Cancer Science. https://doi.org/10.1111/cas.70447
15. ClinicalTrials.gov. NCT06391099. Ketogenic Dietary Intervention to Improve Response to Immunotherapy in Patients With Metastatic Melanoma and Metastatic Kidney Cancer. Last update posted 2026-05-26; status suspended; no results posted. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06391099
16. ClinicalTrials.gov. NCT04631445. Study Evaluating the Ketogenic Diet in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. Completed 2025-02-01. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04631445

다음 제61장에서는 식물성 케톤식의 위험·금기·중단 기준을 다뤄, 어떤 환자에게 피해야 하는지와 치료 중 즉시 완화하거나 중단해야 할 임상 신호를 체계적으로 정리한다.

제61장 식물성 케톤식의 위험·금기·중단 기준

- 암치료 중 영양불량·케톤산증·탈수·신장·간·췌장 위험을 선별하고 안전하게 완화·중단하는 법

> 핵심 원칙 식물성 케톤식은 암환자에게 반드시 필요한 치료가 아니며, 안전기준을 충족할 때만 선택적으로 검토할 수 있다. 체중·근육·섭취량이 떨어지거나 대사·장기기능 이상이 생기면 ketosis보다 영양회복과 표준치료 완주가 우선이다.[1–5]

1. 안전성의 출발점은 '케톤 수치'가 아니라 환자의 영양상태다

암 환자에게 식이중재를 적용할 때 가장 먼저 확인할 것은 체중 변화, 실제 섭취량, BMI, 근육량, 기능상태와 nutrition-impact symptom이다. ESPEN은 암 진단 시점부터 이 항목들을 반복 평가하고, 영양불량 또는 그 위험이 있으면 에너지 섭취를 제한하는 식사법을 사용하지 말 것을 강하게 권고한다.[1] 따라서 식물성 케톤식은 체중과 근육이 안정적이고 필요한 에너지·단백질을 실제로 먹을 수 있는 경우에만 검토할 수 있다.

2. 암성 악액질은 '더 엄격한 제한'이 아니라 영양개입의 신호다

cancer cachexia는 단순한 체지방 감소가 아니라 식욕저하, 체중 및 골격근 감소, 염증과 기능저하가 얽힌 증후군이다. ASCO는 체중·식욕 저하가 있는 진행암 환자에게 고단백·고열량·영양밀도 높은 식품과 실용적인 식사상담을 제공하도록 안내하며, 검증되지 않은 극단적 식사를 피하도록 권한다.[2,3] 식단 때문에 섭취량이 더 줄어드는 순간 ketosis는 우선순위가 아니다.

3. '체중이 줄었다'와 '치료에 유리한 지방감소'를 같은 것으로 보지 않는다

케톤식 암 임상연구의 체중변화는 매우 이질적이며, 2021 systematic review에서는 많은 연구에서 유의한 체중감소가 관찰됐다.[5] 일부 연구는 fat mass 감소와 lean mass 보존을 보고했지만 모든 환자에게 재현되지 않는다. 특히 이미 sarcopenia·cachexia가 있거나 빠르게 체중이 줄고 있다면 추가 감량은 치료 독성, 기능저하, 치료중단 위험과 연결될 수 있다.[1,2]

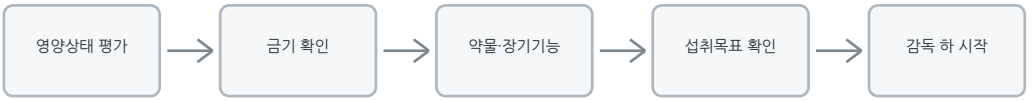
4. 절대금기와 상대금기를 구분한다

성인 ketogenic diet therapy 국제 권고는 지방산 운반·산화 장애, 일부 유기산혈증과 선천성 대사질환, porphyria 등에서 KDT가 위험한 catabolic crisis를 유발할 수 있어 금기로 본다.[4] 암환자에게 이런 질환은 드물지만, '케톤식은 음식이므로 누구에게나 안전하다'는 생각이 틀렸음을 보여주는 핵심 사례다.

표 61-1. 시작 전 금기·주의상황을 구분하는 실무표

범주	대표 상황	해석	행동
원칙상 시작 금기	지방산 산화/운반 장애, porphyria 등	catabolic crisis 위험	시작하지 않음
강한 금기/급성기	acute pancreatitis, severe liver failure	지방소화·간대사 안전성 문제	안정화 전 시행하지 않음
상대금기	renal failure, nephrolithiasis, severe hyperlipidemia	위험·이득 개별평가	전문진료·모니터링
암특이적 고위험	cachexia, 체중·근육 감소, 섭취부족	영양악화 가능	영양회복 우선
약물 상호위험	SGLT2 inhibitor	euDKA 위험 증가	strict KD 피함

그림 61-1. 시작 여부를 결정하는 안전 게이트



5. 급성 췌장염에서는 시작하지 않는다

고지방 식사의 소화와 지방대사가 크게 문제될 수 있는 acute pancreatitis는 성인 KDT 전문가 집단에서 가장 일관된 절대금기 중 하나로 취급된다.[4] 과거 pancreatitis 병력도 상대금기로 보는 기관이 많다. 상복부의 심한 지속통증, 등으로 뻗치는 통증, 반복 구토가 새로 생기면 식단을 중단하고 원인을 평가해야 한다.

6. 간기능 부전은 '케톤 생성 장기' 자체가 위험한 상태다

간은 fatty acid를 ketone body로 전환하는 핵심 장기다. 성인 KDT 권고에서 liver failure는 다수 기관이 절대금기 또는 강한 제한상황으로 본다.[4] 암 전이, 담도폐쇄, 약물성 간손상 등으로 bilirubin·AST/ALT·INR이 악화되는 환자에게 고지방 저탄수 식사를 밀어붙여서는 안 된다. 원인치료와 간기능 안정화가 우선이다.

7. 신장기능 저하와 신장결석은 별도의 평가가 필요하다

renal failure는 성인 KDT 센터에서 상대 또는 절대금기로 다양하게 취급되며, nephrolithiasis 병력은 주로 상대금기로 본다.[4] 케톤식 관련 kidney stone 메타분석에서 전체 추정 발생률은 약 5.9%, 성인 하위군은 7.9%였지만 신뢰구간이 넓었다.[7] 탈수, 산성뇨, uric acid 변화가 위험에 관여할 수 있어 수분상태·신기능·결석병력을 함께 본다.

8. SGLT2 억제제와 엄격한 케톤식은 특별한 위험 조합이다

empagliflozin, dapagliflozin 같은 SGLT2 inhibitor는 euglycemic diabetic ketoacidosis(euDKA)를 일으킬 수 있다. 2025 대한당뇨병학회 지침은 SGLT2 사용자가 불량한 전신상태일 때 혈당이 높지 않아도 DKA를 의심해야 하며, 장기간 금식·엄격 저탄수식·급성 감염·수술 전후는 위험을 높일 수 있다고 설명한다.[8] UK Kidney Association도 SGLT2 복용자에게 ketogenic diet를 피하도록 권고한다.[9]

9. '혈당이 정상'이어도 케톤산증은 배제되지 않는다

nutritional ketosis와 diabetic ketoacidosis는 같은 상태가 아니다. DKA의 핵심은 ketone 상승 자체가 아니라 metabolic acidosis와 임상적 탈수·질병상태다. 특히 SGLT2 inhibitor 사용자는 혈당이 정상 또는 약간 상승한 상태에서도 euDKA가 가능하다.[8,9] 오심, 반복 구토, 복통, 빠르고 깊은 호흡, 심한 쇠약, 의식변화가 나타나면 집에서 BHB 숫자를 지켜볼 상황이 아니다.

10. 제1형 당뇨병과 인슐린 결핍 상태는 자가 시행 영역이 아니다

insulin deficiency가 있는 사람에게 carbohydrate restriction과 ketosis를 겹치면 ketoacidosis와 hypoglycemia 위험관리가 복잡해진다. 항암치료 중 steroid 용량, 식욕, 감염, 신기능이 빠르게 변할 수 있어 insulin requirement도 흔들린다. 제1형 당뇨병 또는 반복 DKA 병력이 있는 암환자에서 식물성 케톤식을 자가 시행하는 것은 피하고, 필요성이 있다면 종양내과·내분비·영양팀이 함께 판단해야 한다.[8]

11. 탈수는 단순한 '케토 플루'로 넘기지 않는다

초기 저탄수식은 glycogen과 함께 수분이 빠지고 natriuresis가 증가해 어지럼·기립성 증상·두통·근경련을 만들 수 있다. 동시에 chemotherapy는 구토·설사·발열·신독성을 일으킬 수 있다. 소변량 감소, 심한 갈증, 기립 시 실신감, 지속적 tachycardia가 있으면 물과 소금만 추가하며 버티기보다 신장기능과 electrolyte를 확인해야 한다.[1,4,5]

12. 전해질 이상은 항암제 독성과 겹쳐 보일 수 있다

potassium, magnesium, sodium 이상은 피로, 근경련, 부정맥, 의식변화를 만들 수 있다. 케톤식 임상문헌에서도 hypo/hyperkalemia, hypomagnesemia 같은 이상이 보고됐고, 항암치료 자체도 같은 문제를 만들 수 있다.[5] 원인을 식단 하나로 단정하지 말고 약물, 구토·설사, 신장기능, 수액상태를 함께 평가한다.

표 61-2. 흔한 적응증상과 즉시 평가할 red flag

관찰	조정 가능한 문제	즉시 평가 신호
위장관	가벼운 변비·일시적 오심	반복 구토, 심한 복통, obstruction 의심
수분	가벼운 갈증·초기 수분감소	소변량 급감, 실신, severe dehydration
대사	경미한 BHB 상승	과호흡·의식변화·acidosis 의심
혈당	약물조정 가능한 변화	symptomatic hypoglycemia, euDKA
검사	추적 가능한 lipid 변화	급성 신/간손상, 중대한 electrolyte 이상

그림 61-2. nutritional ketosis와 DKA를 구분하는 사고틀



13. 저혈당은 '암세포를 굶기는 성공'이 아니다

어지럼, 식은땀, 떨림, 혼동을 동반한 hypoglycemia는 치료목표가 아니다. 특히 insulin·sulfonylurea 등 혈당강하제를 사용하는 환자는 탄수화물 섭취량을 급격히 줄일 때 약물 조정이 필요할 수 있다. 항암치료 중 식사량이 매일 달라진다면 더 그렇다. symptomatic hypoglycemia가 반복되면 식단과 약물을 즉시 재평가한다.

14. 고지혈증은 상대금기이자 식품선택의 문제다

성인 KDT 권고에서 baseline hyperlipidemia는 흔히 상대금기로 분류된다.[4] ketogenic diet 중 LDL-C와 triglyceride가 상승하는 환자가 있고 개인차가 크다. 식물성 케톤식이라도 coconut oil·palm fat에 과도하게 의존하면 포화지방이 높아질 수 있으므로 olive/canola/soy oil, nuts, seeds, avocado 같은 불포화지방 중심으로 조정하고 추적검사를 한다.

15. 식물성이라고 미량영양소 결핍이 자동으로 해결되지는 않는다

탄수화물 제한 때문에 통곡·콩·과일을 크게 줄이고, 동시에 동물성 식품도 배제하면 vitamin B12, calcium, iodine, iron, zinc, vitamin D, long-chain omega-3 등에서 취약점이 생길 수 있다. 보충은 '항암 효과'가 아니라 결핍 예방·교정 목적이어야 하며, 혈액검사·식사기록·치료약과의 상호작용을 보고 결정한다.[1]

16. 단백질 부족은 식물성 케톤식의 가장 현실적인 설계 실패다

암치료 중에는 지방 비율을 높이는 것보다 충분한 protein과 energy 확보가 먼저다. ESPEN은 일반적으로 암환자의 단백질 섭취를 1 g/kg/day 이상, 가능하면 1.5 g/kg/day까지 권고한다.[1] tofu·tempeh·soy protein, 저탄수 식물성 단백질, nuts/seeds만으로 목표를 못 채우면 케톤비율을 낮추거나 식단 자체를 완화해야 한다.

17. 고섬유 식물식은 장폐색·심한 설사에서 오히려 불리할 수 있다

식물성 식사의 장점인 fibre도 상황에 따라 조절해야 한다. bowel obstruction, severe diarrhea, radiation enteritis, short bowel, 심한 bloating이 있는 환자에게 raw vegetables·seeds·고섬유 식품을 밀어붙이면 섭취와 증상을 악화시킬 수 있다. 이런 시기에는 low-residue 또는 더 소화하기 쉬운 식사로 바꾸는 것이 치료영양의 원칙과 맞다.[1]

18. 구내염·연하곤란이 생기면 '씹을 수 있는 케톤식'보다 먹을 수 있는 음식이 우선이다

head-and-neck radiotherapy, stem-cell transplantation, 일부 chemotherapy에서는 mucositis와 dysphagia가 심해진다. 이때 고지방 견과·씨앗·거친 채소가 통증과 섭취부족을 악화시킬 수 있다. 부드러운 음식, oral nutrition supplement, 필요 시 enteral nutrition을 포함해 실제 섭취량을 확보하는 방향으로 전환한다.[1]

19. 수술 전후에는 마취·금식 지침이 케톤식보다 우선한다

수술 전 금식, carbohydrate-containing clear fluid, perioperative glucose 관리, SGLT2 중단시점은 수술·마취팀의 프로토콜을 따른다. 특히 SGLT2 사용자는 수술과 fasting 자체가 DKA 위험을 높일 수 있다.[8,9] ketosis를 유지하기 위해 의료진이 지시한 수액이나 영양계획을 거부해서는 안 된다.

20. 감염·발열·패혈증 의심 시에는 strict ketosis를 유지할 이유가 없다

acute infection은 insulin requirement와 수분·전해질 균형을 급격히 바꾸고, SGLT2 관련 DKA 위험도 높인다.[8] neutropenic fever, 지속 발열, hypotension, 심한 쇠약이 생기면 식단 실험을 중지하고 응급 평가와 감염치료가 우선이다.

21. 흔한 부작용과 위험한 부작용을 구분한다

성인 KDT에서 흔한 문제는 constipation, 체중감소, hyperlipidemia, leg cramp, nausea, vomiting 등이며 대부분 식단 조정으로 관리할 수 있다.[4] 암환자 systematic review에서도 fatigue, constipation, diarrhea, nausea/vomiting이 반복 보고됐다.[5] 그러나 grade 3 dehydration, 심한 대사이상 같은 사례도 있어 '대부분 가볍다'는 말이 안전감시를 생략할 근거는 아니다.

22. 변비는 섬유만 늘리면 해결되는 문제가 아니다

ketogenic pattern에서 채소·통곡·콩류가 줄면 fibre intake가 떨어질 수 있고, opioid·antiemetic·탈수·활동감소도 constipation을 악화시킨다. 식물성 케톤식은 허용 가능한 non-starchy vegetables, chia/flax, 적절한 수분을 이용할 수 있지만 bowel obstruction 가능성이 있거나 복통·구토가 동반되면 임의로 fibre를 늘리지 않는다.

23. 신장결석 예방은 수분과 위험인자 점검에서 시작한다

KD 관련 stone은 uric acid stone이 가장 흔한 유형으로 보고됐고 calcium-based stone도 발생한다.[7] 과거 결석, hyperuricemia, dehydration, renal impairment가 있으면 시작 전 평가가 필요하다. 장기간 시행 시 urine symptom,

creatinine/eGFR, uric acid와 수분섭취를 임상상황에 맞게 추적한다.

24. 시작 전 최소 안전점검표를 만든다

시작 전에는 체중·최근 체중변화·BMI·근육/기능, 식사섭취량, CBC, glucose/HbA1c, electrolyte, creatinine/eGFR, liver profile, lipid profile, 복용약 특히 insulin·sulfonylurea·SGLT2, pancreatitis·stone 병력을 확인하는 것이 합리적이다.[1,4,8] 실제 항암제에 따라 magnesium, phosphate, uric acid 등 추가 검사가 필요할 수 있다.

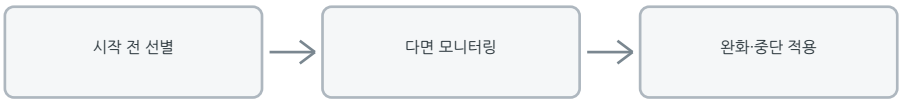
25. 치료 중 모니터링은 '혈당-BHB' 두 숫자로 끝나지 않는다

BHB는 ketosis 여부를 확인하는 지표일 뿐 안전과 치료효과를 대표하지 않는다. 추적은 체중과 섭취량, muscle/functional change, hydration, bowel symptom, glucose, renal/hepatic function, electrolyte, lipid, treatment toxicity와 dose delay를 함께 본다.[1,4–6] 환자가 BHB 목표를 맞추기 위해 섭취를 더 줄이고 있다면 모니터링의 목적이 거꾸로 된 것이다.

표 61-3. 시행 중 모니터링과 완화·중단 기준

영역	계속 가능	완화/재평가	즉시 중단·평가
영양	체중·근육·섭취 안정	지속 체중감소·섭취부족	severe cachexia/feeding failure
GI	증상 경미·섭취 유지	지속 변비·설사·mucositis	반복 구토·심한 복통
대사	glucose/BHB 안정	lipid/uric acid 악화	DKA·severe hypoglycemia
장기	renal/liver stable	경미한 악화	acute kidney/liver injury
치료	일정·dose 유지	식단 조정 필요	식단 때문에 치료 지연

그림 61-3. 안전관리의 세 단계



26. 완화 기준: 케톤식의 '엄격도'를 낮출 때

체중이 계속 감소하거나 식사량이 목표에 못 미치고, 구내염·연하곤란·오심·설사·변비가 식단 때문에 악화되거나, LDL-C·uric acid·electrolyte가 나빠지는 경우에는 carbohydrate restriction을 완화하고 식품 선택을 넓혀야 한다. 완화는 실패가 아니라 영양과 치료완주를 지키는 안전조정이다.

27. 중단 기준: 식단을 멈추고 의료평가가 먼저일 때

반복 구토·심한 복통·과호흡·의식변화처럼 DKA 또는 pancreatitis가 의심되는 증상, severe dehydration, symptomatic hypoglycemia, 급성 신손상·간손상, 중대한 electrolyte abnormality, neutropenic fever 또는 식단 때문에 항암치료가 연기되는 상황은 strict ketogenic intervention을 중단하고 원인을 평가해야 한다.[1,4,8,9]

28. 식물성 케톤식의 '금기'는 고정된 한 장짜리 목록이 아니다

같은 환자도 치료 단계에 따라 안전성이 달라진다. 수술 전후, chemotherapy nadir, radiation mucositis, steroid 고용량 기간, 감염, cachexia 진행 시점에는 평소 가능했던 식단이 불리해질 수 있다. 따라서 시작 여부보다 더 중요한 것은 **매 치료주기마다 계속할 이유와 중단할 이유를 다시 평가하는 것**이다.

29. 임상적 의사결정은 세 단계로 단순화할 수 있다

첫째, **시작하지 말아야 할 상태**를 선별한다. 둘째, 시작했다면 **영양·대사·치료 독성**을 함께 모니터링한다. 셋째, red flag가 생기면 BHB 목표와 무관하게 **완화 또는 중단**한다. 이 구조가 식물성 케톤식을 '대사실험'이 아니라 임상적으로 관리 가능한 식사중재로 만든다.

30. 결론: 안전기준이 없으면 식단의 잠재적 이득도 평가할 수 없다

2026년까지의 암 케톤식 연구는 일부 상황에서 supervised KD가 시행 가능함을 보여주지만 장기 생존효과와 최적 대상군은 확립되지 않았다.[5,6,10,11] 따라서 위험·금기·중단 기준은 부수적인 내용이 아니라 임상번역의 핵심이다. 암환자에게는 ketosis의 깊이보다 표준치료 유지, 충분한 에너지·단백질, 체중·근육, 수분, 장기기능이 먼저다.

장 요약

• 암환자에서 식물성 케톤식의 첫 안전조건은 체중·근육·에너지·단백질 섭취가 안정적인가이다.

• 영양불량 또는 그 위험이 있으면 에너지 섭취를 제한하는 식단을 피하라는 ESPEN 권고가 우선한다.

• fatty-acid oxidation disorder, 일부 선천성 대사질환·porphyria, acute pancreatitis 등은 KDT의 중요한 금기다.

• renal failure, nephrolithiasis, hyperlipidemia, 과거 pancreatitis, cachexia 등은 대개 상대금기 또는 전문평가가 필요한 상황이다.

• SGLT2 inhibitor와 strict ketogenic diet의 병용은 euglycemic DKA 위험 때문에 피해야 한다.

• 정상 혈당은 DKA를 배제하지 않으며, 반복 구토·복통·과호흡·의식변화는 응급평가 신호다.

• 치료 중 severe dehydration, symptomatic hypoglycemia, 급성 신·간손상, 심한 전해질 이상, 감염 또는 치료지연이 생기면 strict KD를 중단한다.

• 식물성 케톤식에서는 단백질, B12·철·요오드·칼슘·아연·비타민 D 등 미량영양소와 fibre의 과소·과다를 모두 점검한다.

• BHB는 ketosis marker일 뿐 안전성·종양반응·생존의 대리표지가 아니다.

• 안전한 적용은 '시작 선별 → 다면 모니터링 → 즉시 완화·중단 기준'의 세 단계로 관리한다.

환자가 확인할 질문

1. 최근 1-6개월 사이 의도하지 않은 체중감소나 근육감소가 진행되고 있는가?
2. 하루 에너지와 단백질 목표를 실제 식사로 충족하고 있는가?
3. 급성 또는 과거 pancreatitis, 중증 liver disease, renal failure, kidney stone 병력이 있는가?
4. insulin, sulfonylurea, SGLT2 inhibitor 같은 당뇨약을 복용하고 있는가?
5. 반복 구토·복통·과호흡·심한 쇠약·의식변화 같은 DKA 경고증상이 있는가?
6. 구내염·연하곤란·설사·변비 때문에 식단의 제한성이 섭취량을 더 떨어뜨리고 있지 않은가?
7. glucose와 BHB 외에 electrolyte, kidney/liver function, lipid, hydration을 함께 추적하고 있는가?
8. 식물성 케톤식에서 충분한 protein과 B12·iron·iodine·calcium·zinc·vitamin D를 확보하고 있는가?
9. 식단 때문에 항암치료 일정·용량·수액·항구토제·steroid 계획을 바꾸려 하고 있지 않은가?
10. 언제 탄수화물 제한을 완화하고 언제 strict KD를 즉시 중단할지 의료진과 사전에 정해 두었는가?

참고문헌

1. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition, 40(5), 2898-2913. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005

2. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, et al. (2020). Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology, 38(21), 2438-2453. https://doi.org/10.1200/JCO.20.00611

3. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, Smith TJ, Loprinzi CL; Cancer Cachexia Expert Panel. (2023). Cancer Cachexia: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. Journal of Clinical Oncology, 41(25), 4178-4179. https://doi.org/10.1200/JCO.23.01280

4. Cervenka MC, Wood S, Bagary M, et al. (2021). International Recommendations for the Management of Adults Treated With Ketogenic Diet Therapies. Neurology: Clinical Practice, 11(5), 385-397. https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000001007

5. R□mer M, D□rfler J, Huebner J. (2021). The use of ketogenic diets in cancer patients: a systematic review. Clinical and Experimental Medicine, 21(4), 501-536. https://doi.org/10.1007/s10238-021-00710-2

6. Salido-Bueno B, Gil-Hernandez E, Rueda-Ruzafa L, Gomez-Chica P, Roman P, Cardona D. (2024). Effects of ketogenic diets on cancer-related variables: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Nutrition Bulletin, 49(3), 264-277. https://doi.org/10.1111/nbu.12693

7. Acharya P, Acharya C, Thongprayoon C, et al. (2021). Incidence and Characteristics of Kidney Stones in Patients on Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-Analysis. Diseases, 9(2), 39. https://doi.org/10.3390/diseases9020039

8. Kang S, Kang SM, Choi JH, et al. (2025). 2025 Clinical Practice Guidelines for Diabetes Management in Korea: Recommendation of the Korean Diabetes Association. Diabetes & Metabolism Journal, 49(4), 582-783. https://doi.org/10.4093/dmj.2025.0469

9. Roddick AJ, Wonnacott A, Webb D, et al. (2023). UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease 2023 UPDATE. BMC Nephrology, 24, 310. https://doi.org/10.1186/s12882-023-03339-3

10. Jameson GS, Roe DJ, Borazanci E, et al. (2026). A randomized phase II trial of gemcitabine, nab-paclitaxel, cisplatin with or without a medically supervised ketogenic diet for patients with metastatic pancreatic cancer. Cancer, 132(6), e70343. https://doi.org/10.1002/cncr.70343

11. Amaral LJ, Gresham G, Kim S, et al. (2025). A phase 1 safety and feasibility trial of a ketogenic diet plus standard of care for patients with recently diagnosed glioblastoma. Scientific Reports, 15, 21064. https://doi.org/10.1038/s41598-025-06675-6

다음 제62장에서는 공복 대사와 대사적 전환을 다뤄, 식사중재에서 단식으로 넘어갈 때 glycogen depletion·lipolysis·ketogenesis·protein sparing이 시간에 따라 어떻게 변화하는지 정리한다.