대부종콜포회지 제8권 제4호 1997
Vol. 8, No. 4, Dec., 1997

국소적으로 침윤된 자궁경부암에서 선행항암화학요법(FAC)의 효과

순천향대학교 천안병원 산부인과학교실
리인숙 · 장경택 · 최규연 · 선우재근 · 배동한

=Abstract=

The Effects of FAC Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced and Bulky Cervical Cancer

In Sook Lee, M.D., Kyung Tack Jang, M.D., Kyu Yun Choi M.D.,
Jae Kun Sunwoo, M.D., Dong Han Bae, M.D.
Department of obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Soonchumhyang University, Chunan, Korea

The goals of any new cervical cancer chemotherapy should include; a decrease in toxicity, better distant and local control of the disease, prolongation of survival, improvement in the quality of life and palliation of symptoms.

The goal of FAC (5-Fluorouracil, Interferon alpha-2a, Carboplatin) neoadjuvant chemotheraphy is for better surgical therapeutic results in locally advanced and bulky lesions with preoperative chemotheraphy.

This new trend in management of cervical cancer may provide the benefits as follows; reduction of the tumor size, a decrease in numbers of involved lymph nodes, control of microscopically metastatic lesions, improvement of the effects of radiation therapy and providing the chance of operability by lowering the clinical stage than initial prechemotherapy stage.

The purpose of this study is to evaluate the effect of FAC neoadjuvant chemotherapy on reducing the size of tumors in cervical cancer. 17 patients in stage Ⅰb2, Ⅱa, Ⅱb carcinoma of cervix were treated with FAC regimen; Interferon α-2a 6 MIU given subcutaneously on day 1 6, 5-Fluorouracil 750 mg/m2 given intravenously on day 2 6 and Carboplatin 350 mg/m2 given intravenously on 2nd day.

The overall response rate was 58.5%, including 2 complete responses(11.7%) and 8 partial responses(47.1%). Neoadjuvant chemotherapy reduced the mean cervical lesion area from 23.1 ± 9.97 cm2 to 8.65 ± 5.95 cm2 in response group. The toxicity was acceptable in this group and the frequent toxicity was myelosuppression.

Although limitation of this study are the lack of randomization and the small sample size, FAC neoadjuvant chemotheraphy is a potentially useful modality in the management of patients with locally advanced bulky cervical cancer.

Keywords: FAC, Neoadjuvant Chemotherapy, Bulky Cervical Cancer.

Ⅰ. 서 론

자궁경부암은 전세계에서 유방암에 이어 두 번째로 흔한 여성암으로 우리 나라 여성암중 가장 높은 빈도를 차지하며 여성 생식기암에 의한 여성의 사망원인 중에서도 수위를 차지하고 있으나[1], 최근 질세포진검사의 확산과 질확대경 등의 진단 방법의 기술적 발달 및 체계적 검사에 의하여 다수의 자궁경부상피내암 및 초기침윤암의 조기진단이 가능하게 되었다. 자궁경부암의 일차적인 치료는 조기에는 수술이나 방사선요법으로 치료되어 근치 및 예후의 호전을 보일 수 있는 질환이지만, 국소적으로 진행된 침윤성 자궁경부암은 기존의 치료 방법에도 불구하고 아직까지 치료실패율이나 재발률이 높고 예후가 좋지 않은 것으로 보고되고 있다. 과거에는 항암화학요법은 치료 후 재발되었거나 이미 진행되어 수술이나 방사선치료가 부적합한 경우에만 제한적으로 사용되어 왔으며, 수술 또는 방사선치료 후에는 암주위조직의 섬유화 및 혈류의 감소로 인하여 암조직내로의 약물의 침투가 어려워 항암제에 대한 반응이 극히 나쁜 것으로 생각되어 자궁경부암 환자에서의 항암화학요법은 일반적인 치료법으로 선택되지 못하였다. 그러나 국소적으로 진행된 자궁경부암의 치료에 있어 수술적 요법과 방사선 치료의 한계로 인하여 보다 효과적인 치료 방법의 필요성이 대두되었으며 항암화학요법, 특히 Cisplatin을 포함한 복합항암화학요법의 유용성에 대한 관심이 집중되고 있어 최근 종양이 크고 국소적 침윤된 환자들을 대상으로 육안적으로 또는 조직학적으로 종양의 크기를 줄이거나 소멸시키고 골반임파절 전이율을 낮추며 미세전이암을 줄여 수술이나 방사선요법이 가능하게 하고 무병 생존율을 높이려는 노력으로 선행항암화학요법(NACT; Neoadjuvant chemotherapy)을 시행하고 있다.[2,3,4] 선행항암화학요법(neoadjuvant chemotherapy)의 이론적 근거는 악성종괴의 크기를 감소시켜 수술을 가능케하고 미세전이를 미리 조절하고자 하는 것이다. 이러한 치료 방법은 종양에 대한 혈액공급이 원활하고 저항성이 없는 상태에서 항암제를 투여함으로써 치료 효과를 높일 수 있으며 환자의 전신상태가 양호한 시기에 치료함으로써 심가한 독성이 발생할 가능성을 줄일 수 있다. 또한 부분적 효과가 있는 경우에는 수술이 불가능했던 환자를 수술이 가능케 하여 치료 가능성을 높일 수 있다. 이러한 1차 반응이 생존률향상을 가져 오는지 여부는 장기적 추적관찰의 연구결과가 현재까지 많지 않아서 불분명하나 지금까지의 결과를 종합해 볼 때 22 44%의 완전관해율이 보고되고 있으며 림프절전이를 줄이고 2 3년 무병생존율을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 그러나 선행항암화학요법은 여러 가지 제한점을 가지고 있는데 항암제와 방사선치료 사이의 교차저항성 및 민감도가 문제가 될 수 있으며 치료중 항암제에 내성이 있는 경우 종양 크기가 오히려 증가될 수도 있고 화학요법후 방사선치료시행시 장애요인이 될 수도 있다는 점등이다.

Kim 등[5]은 임상병기가 높거나 암병변의 크기가 4 ㎝ 이상인 경우 근치적 수술 또는 방사선 치료에도 불구하고 림프절 전이의 빈도가 높고 국소재발도 빈번하므로 원격전이율이 높은 고위험인자군에게 있어 수술전 선행항암요법의 필요성을 제시하였고, 다시 Kim 등[3]은 거대 자궁경부암병변을 보이는 FIGO 임상병기 Ib, II기 54예에서 VBP(vinblastine, bleomycin, cisplatin) 복합항암요법을 근치적 수술전에 1 5회 시행하여 병리조직학적인 반응률 81%, 림프절 전이율 20%, 2년무병생존율 94%로 수술전 선행항암화학요법이 자궁경부병변의 크기를 줄이고 재발률을 낮추며 무병생존율을 향상시킬 수 있다고 발표하였다. 그러나 항암제에 대한 반응에도 불구하고 생존률에 대한 효과가 불분명한 것은 항암제 치료에 의한 완전관해가 이루어진다 해도 최소한 108 109 정도의 암세포가 남아있을 수 있으며 항암제에 저항하는 세포군의 지속적인 성장이 일어날 수 있기 때문으로

생각된다. 따라서 기존의 VBP 등 선행화학요법에 대한 반응이 좋지 않은 군에서의 생존률증가 여부는 논란의 여지가 있다.

따라서 본 산부인과 교실에서는 국소적으로 침윤되고 종양의 크기가 큰 자궁경부암에서의 FAC (5-fluorouracil, interferon-α-2a, carboplatin) 선행복합항암화학요법의 환자에 대한 치료 반응, 효과 및 독성을 관찰하여 치료 계획의 수립에 도움이 되고자 본 연구를 시행하였다.

II 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1996년 3월부터 1997년 8월까지 순천향대학교 천안병원 산부인과에 내원하여 조직생검 시행하여 자궁경부암으로 진단받고 국소적으로 침윤된 FIGO (International Federation of Gynecology Obstetrics)의 분류에 따른 임상적 병기가 Ib2부터 IIb까지 종양의 장경이 4 ㎝ 이상인 17명의 환자들을 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

기초적인 병력 및 증상 청취 후, 질세포진검사와 종양크기의 이차원적 측정 후 조직생검을 하였고, 병기 결정을 위해 골반내진, 흉부 X-선 촬영, 신우조영술, 방광경, 대장경, 전산화단층촬영 혹은 자기공명단층촬영, 골주사, 간주사와 복부골반초음파촬영하였으며, 병기결정은 FIGO의 분류기준을 사용하였고, performance status(Zubrod scale) 기록하였다(Table 1).

Table 1. Characteristics of Patients

Characteristics of Patients	
No. of patients	17
Age(years)	
Median	47
Range	28 67
Perfomance status(Zubrod Scale)	
0 , 1	10
2	6
3	1

선행항암요법은 6일간 시행하였고 치료 전과 치료 종료 다음 날 각각 조혈검사를 시행하였으며, 치료시작전에 간 및 신장기능검사, 폐기능검사, 청력검사를 하였다.

5-FU는 치료 2일째부터 6일째까지 체표면적당 750 mg을 5% DW 1ℓ에 혼합하여 차광하여 분당 20 gtt로 5일간 지속점적하고 Interferon-α2a는 6 MIU를 치료 첫날부터 마지막 날까지 6일간 피하 주사하였다. Carboplatin은 치료 2일째에 체표면적당 350mg을 5% DW 500㎖에 혼합하여 30분간 점적주사하였다(Table 2).

Table 2. FAC Regimen

Regimen	Dosage	Administration date
Interferon α-2a	6 MIU SC	1st - 6th day(6 days)
Carboplatin	350 mg/m2 IV	2nd day
5-Fluorouracil	750 mg/m2	2nd - 6th day(5 days)

치료 종료 다음 날(7일째) 일반혈액검사, BUN/Creatine, GOT/GPT, 혈청전해질검사를 시행하였고 특별한 부작용 없는 한 매 3주마다 한주기씩 항암치료를 반복 시행하면서 항암요법으로 인한 독성을 관찰하였고, 4 5회 반복 시행 후 종양 크기의 변화를 CT 또는 MRI로 측정하였다.

선행항암화학요법에 대한 반응평가는 세계보건기구(WHO)기준을 사용하였으며 측정 가능한 종양이 모두 사라진 것을 완전관해(complete response; CR), 종양의 두 장경의 곱이 50% 이상 감소한 경우를 부분관해(partial response; PR), 50% 이하의 변화를 보인 경우를 안정성병변(stable disease; SD), 25% 이상 크기의 증가가 있거나 새로운 병소가 출현한 경우를 진행성 병변(progressive disease; PD)으로 분류하였고, performance status는 Zubrod scale에 따랐으며 치료 중에 나타나는 약제의 독성은 GOG 기준(Gynecologic oncology Group criteria)에 의해 판정하였다.

III. 결 과

환자의 평균연령은 47세(28 67세)였고, 조직생검상 편평상피암(squamous cell carcinoma)이 14예로 각

화성이 8예 비각화성이 6예이었고, 선암(Adenocarcinoma)이 1예, 선편평암(Adenosquamous cell carcinoma)가 2예이었으며, 치료 당시의 FIGO 병기는 Ib2가 7예(41%), IIa가 8예 (47%), IIb는 2예 (12%), 평균 추적 기간은 4개월이었다(Table 3, 4).

Table 3. FIGO stage of Patients

Stage	No. of patients	%
Ⅰb2	7	41
Ⅱa	8	47
Ⅱb	2	12

Table 4. Pathologic Diagnosis

Pathology	No. of patients
Squamous cell carcinoma	14
Large cell, keratinizing	8
Large cell, non-keratinizing	6
Adenocarcinoma	1
Adenosquamous cell carcinoma	2

치료 당시 Performance status는 0 1이 10예, 2가 6예, 3이 1예이었다.

17명의 환자를 선행항암화학요법 후 완전관해를 보인 예가 2예(11.7%), 부분관해 8예(47.1%)로 전체적 반응률은 10예(58.8%)였고 안정성병변 6예(35.3%) 이었으며 1예(5.9%)에서 진행상태를 보였다(Table 5).

병기별로 Ib2 에서는 7예 중 5예에서 반응을 보였고 IIa에서 8예 중 3예, IIb에서 2예 중 2예가 반응을 보였다(Table 6).

이에 반응군 10예에서 종양 면적이 평균 23.1 ± 9.97(㎠)에서 선행항암화학요법으로 8.65 ± 5.95(㎠)로 크기가 감소하였다(Table 7, 8).

Table 5. Responses of Chemotheraphy

Response	No. of patient	(%)
CR	2	11.7
PR	8	47.1
SD	6	35.3
PR	1	5.9

Table 6. Responses of Each Clinical Stagee

Stage	No. of patients	Response			
		CR	PR	SD	PD
Ⅰb2	7	2	3	2	0
Ⅱa	8	0	3	4	1
Ⅱb	2	0	2	0	0

선행항암화학요법으로 인한 독성은 주로 골수기능저하로 이 중 백혈구감소증이 FAC 51 course 중 45예로 가장 많았고 2예에서 Grade 4로 심하였으며 발열증상도 Interferon 사용 첫날에 45예에서 나타났으나 일시적 현상으로 곧 회복되었으며 독성으로 인하여 치료가 중단된 경우는 없었다(Table 9).

Ⅳ. 고 찰

우리 나라에서 자궁경부암은 여성에서 발생하는 암중에서 빈도 1위를 차지하고 있다.[1] 그러나 자궁경부암은 조기진단법의 괄목할 만한 발전으로 인하여 침윤성 자궁경부암 발생 빈도 및 사망률은 최근 감소하는 추세이나, 사망하는 환자의 대부분이 발견시에 이미 암의 병기가 상당히 진행된 예가 대부분이며, 국소적으로 진행된 침윤성 자궁경부암은 기존의 치료

Table 7. Effects on Tumor Surface Area after Chemotheraphy

	Response Group	Non-Response Group
No. of patients	10	7
Prechemotheraphy surface area(cm2)	23.1 ± 9.97	27.2 ± 10.52
Postchemotheraphy surface area(cm2)	8.65 ± 5.95	22.6 ± 13.10

Table 8. The effects of chemotherapy on cervical surface area

Case	Age	Performance	Stage	Response	Prechemo. size(cm2)	Postchemo. size(cm2)
1	28	0	IIa	PR	25	12
2	35	0	Ib2	CR	12	0
3	38	0	Ib2	PR	16	6
4	41	2	IIa	PD	42	48
5	41	0	Ib2	SD	16	12
6	44	0	Ib2	CD	16	0
7	45	1	IIa	PD	25	12
8	45	2	IIa	SD	36	30
9	47	2	IIb	PD	36	12
10	49	1	Ib2	PD	20	9
11	52	2	IIa	SD	35	30
12	52	1	IIa	PD	39	17.5
13	54	1	Ib2	PD	12	4
14	57	2	IIa	SD	25	20
15	58	1	Ib2	SD	16	12
16	65	2	IIb	PD	30	14
17	67	3	IIa	SD	20	16

Table 9. The Toxicity of Chemotherapy

Toxicity	Grade(of FAC courses)				
	0	1	2	3	4
Leukopenia	6/51	19/51	20/51	4/51	2/51
Anemia	12/51	25/51	11/51	3/51	0
hrombocytopenia	34/51	9/51	8/51	0	0
Fever/Chill	6/51	40/51	5/51	0	0
Vomiting	26/51	15/51	8/51	2/51	0
Alopecia	22/51	15/51	14/51	—	—

방법에 의한 적극적인 노력에도 불구하고 아직까지도 치료실패율이나 재발률이 높고 예후가 좋지 않은 것으로 보고되어 있다. 그러므로 수술적요법과 방사선치료의 한계로 인하여 보다 효과적인 치료 방법이 고안되어 최근 복합항암화학요법의 유용성에 대한 관심이 증가하고 있으나 수술 또는 방사선치료 후에는 암주위조직이 섬유화 되고 암세포로의 혈류공급이 감소되므로 암조직 내로의 항암제 침투가 어려워 항암제에 대한 반응이 좋지않으므로 그전에 항암제를 투여하는 선행항암요법이 연구되고 있다. 예후에 영향을 미치는 인자중에 특히 종양의 크기는 치료실패율을 좌우하여 생존율에 영향을 미치는 중요한 인자로 생각된다. Delgado 등[7] 수술로 치료된 FIGO 병기 Ib 환자들 중에 종양의 장경이 3 ㎝ 이상인 경우 5년생존율이 67%로 3 ㎝ 이하인 경우의 86%보다는 생존율이 저하된다고 보고하였고, Ballon 등[8]은 종양의 장경이 6 ㎝ 이상인 경우 방사선요법으로 치료했을 때 5년생존율이 병기 IIIb와 비슷하다고(43% 대 48%) 보고하였으며 Gauthier 등[9]은 수술로 치료한 환자 중에 종양의 크기가 3 ㎝ 이상이고 경부침입이 1.5 ㎝ 이상인 경우 5년생존율이 31%로 저하된다고 보고하였다. 자궁경부암 병변이 골반 내에 제한되었을 때는 근치적적출수술과 방사선치료를 기본 치료로 하고 있지만 진행된 경우나 크기가 큰 종양은 수술이나 방사선요법으로 치료를 기대할 수 없기 때문에 단독 또는 병합항암화학요법을 하는 추세이다. 비록 완치를 기대할 수는 없으나 몇몇 약재들은 moderate activity를 보여주고 있는데 가장 active agents의 반응률은 20 35%, 생존율은 5 9개월이며 평균 반응기간은 3 6개월 정도이다.[14] 병기가 진행된 경우 단독요법으로 사용할 수 있는 세포독성 약제(cytotoxic agent)는 극히 제한적이며 그 반응률(comp-

lete response plus partial response)도 15 35% 정도이다.[10]

1980년대 초부터는 자궁암의 대부분을 차지하는 편평상피암이 항암제에 잘 반응하지 않는다는 기존의 개념과는 달리 cisplatin 단독 또는 병합요법의 탁월한 효과가 보고되었으며,[11,12] 또한 Friedlander 등[12]은 재발의 위험성이 높은 자궁경부암 환자의 치료에서 근치적수술 또는 방사선치료 전에 일차치료로 VBP(vinblastine, bleomycin, cisplatin) 복합항암요법을 시행하여 67%의 반응률을 보였으며, 수술이 곤란하였던 9예에서 항암치료 후 수술이 가능하였다고 보고하였다. Kirsten 등[13]은 재발의 위험성이 높은 자궁경부암 환자의 치료에서 근치적수술 또는 방사선치료전에 일차치료로 복합항암요법을 시행하여 66%의 반응률과 32개월을 추적검사하여 반응군에서 45%, 비반응군에서 19%의 무병생존율을 보고하였으며, 항암치료에 대한 반응도가 높은 경우에 이차치료로 선택한 방사선 치료에 대한 반응도 높았다고 선행항암요법의 필요성을 제시하였다. 선행항암요법의 장점으로는 첫째, 수술 또는 방사선치료에 의해 혈액공급의 변동이 초래되기 전에 종양조직에 대한 약제 전달이 용이하며 둘째, 기왕치료의 합병증, 골수기능의 저하로 인한 약용량의 감소없이 전량을 투여할 수 있고 셋째, 종양의 크기와 저산소상태세포 점유율(hypoxic cell fraction)을 감소시켜 방사선치료에 대한 반응도를 향상시킬 수 있으며 넷째, 수술이 곤란한 경우에 있어서 치료 후 절제술이 가능하도록 하며 다섯째, 전신적 조기치료를 시행함으로써 국소종양의 조절이 곤란하더라도 미세전이를 치료할 수 있고 여섯째, 향후 치료 방침을 결정하는 데 도움을 줄수 있는 장점이 있다. 본원에서는 2세대 platinum analog 제제인 carboplatin이 cisplatin보다 신독성(nephrotoxicity)가 덜하고 그 외 신경계독성(neurotoxicity), 이독성(ototoxicity)과 오심 및 구토가 덜하여 carboplatin을 사용하였다.

5-FU는 일찍이 두경부 편평상피암에 사용되어왔고 cisplatin제제와 복합투여로 두경부편평상피암에 사용하여 관해율이 88%나 되는 높은 결과를 보고하였다. 5-FU와 cisplatinum을 사용했을 때 두약제의 상승효과에 대해서는 여러 가지 보고가 있으며[14,15] 이 상승 효과에 의한 두경부 편평상피암에 대한 탁월한 치료 효과에 착안하여 5-FU와 cisplatinum을 이용하여 자궁경부암에 적용한 많은 연구가 시행되었다. 이때 5-FU는 혈장내 반감기가 짧고 빠르게 여과되며, S-phase specificity가 있기 때문에, 이를 보완하기 위해 5-FU를 주입할 때는 일시적 주입보다는 지속적인 주입을 함으로써 치료 효과를 항진시키는 것으로 알려져 있다.[16,17,18] 5-FU 지속주입시 독성은 골수기능저하, 위장관계의 점막염, 탈모증, 오심과 구토 및 설사 드물게는 심장에대한 독성이 나타나는데 심할 경우는 치료를 잠시 중단하여 증상이 완화된 후에 다시 치료를 시행하여 극복할 수있으며, 5-FU는 심한 구내점막염을 초래할 수 있으므로 치료 도중 특히 골수기능저하가 동반된 경우에는 감염으로 인한 합병증 예방에 주의를 기울이는 것이 필요하다.

interferon을 자궁경부상피내종양(cervical intraepithelial neoplasia: CIN) 환자에 단독요법으로 국소투여한 연구들이 있었고,[19,20,21,22] 침윤암(invasive cervical cancer)와 조기암(early stage)에 human leukocyte interferon을 단독요법으로 국소투여한 연구[23,24,25,26] 및 IFN-α를 전신적으로 투여한 연구가 있다.[27] Yugoslavia 의 Ikic 등은 human leukocyte interferon을 15예에서 국소 또는 전신투여하여 치료하여, 비록 투여시의 병기나 종양의 크기를 측정하지는 않았으나 침윤암 13예 중 4예(31%)와 미세침윤암(microinvasive disease) 3예 중 2예(66.7%)에서 그 탁월한 효과가 나타났다고 발표하였고,[23] Kr[illegible]siç J 등은 human leukocyte interferon을 32예에서 병소 내에 투여하여 병기 I과 자궁경부상피내종양에서는 52%에서 병소의 "regression"이 있었으나, 진행된 상태에서는 별다른 활성(activity)은 관찰되지 않았다고 보고하였으며,[24] Vasilyev 등[25]은 125예에서 — 자궁경부상피내종양 65예, 미세침윤암(microinvasive disease) 27예, 침윤암 병기 Ib(invasive stage Ib) 33예 — 연구 보고 하였는데, 125예 중 36예(29%)에서 조직학적 관해(histologic remission)를 보였으나 자궁경부상피내종양 29예, 미세침윤암(microtnvasive disease) 7례, 침윤암 병기 Ib에서는 반응이 없었다고 보고하였다. 반면에 Kasamatsa 등[27]은 interferon을 진행된 자궁경부암환자에게 전신투여하여 활성(activity)이 없었다고 발표했는데 이때의 투여량은 recombinant IFN-α를 3 millon units/day로 투여하였다.

5-FU와 interferon과의 상호기전은 불명확하나 세포수준에서의 효과[28,29,30]나 혹은 약효를 상승시키는 효과[31,32,33,34]가 있다고 알려져 있다. 실험결과상 thymidine phosphorylase 활성을 자극시킴으로써 inter-

feron은 5-FU를 그 활성대사산물인 fluorodeoxyuridylate(FdUMP)로 동화(anabolism)시키는 것을 증대시켰다.[35]

retinoic acid와 IFN-α의 병합항암화학요법을 시행한 많은 연구가 보고되고 있는데 두 약제는 각각 증식억제, 분화억제 및 면역조절성상을 갖고 있다. 실험실에서 이 두 약제는 또한 angiogenesis를 방해하고 성장인자의 표출(Growth factor expression)을 조절하며 viral transformation을 방지하고 apoptosis(programmed cell death)를 조장시키는데 이는 아마 서로 다른 molecular mechanism에 의한 것 같다.[36,37,38,39] 두 약제의 강력한 항암효과의 대부분이 핵과 세포표면의 receptor를 매개로한 gene expression의 변화로 부터오는 결과인 것으로 생각된다.[36,40] 이를 근거로 피부의 진행된 재발성편평세포상피암에서 사용하여 80% 이상의 반응률을 보이고 있으며,[14] Lippman 등[41]은 interferon α-2a 6MU/day와 isotretinoin 1㎎/㎏/day로 진행된 두경부 편평상피암에 사용하여 28예 중 7예(25%)에서 완전관해를 보였고 총 반응률은 68%이었으며, 다시 Lippman 등[42]은 국소적으로 진행된 이전에 치료 받지않은 자궁경부 편평상피암에 사용하여 4예의 임상적 완전관해를 포함하여 50%의 치료반응률을 보였다. retinoic acid는 자궁경부 편평상피암에 단독약제를 사용하여 적절한 결과를 얻었는데, 13-cRA 단독요법을 말기암환자 5예에서 전신적으로 투여하여 2예에서 minor response를 보였고,[26] retinoic acid제제를 자궁경부이형성(dysplasia)에 국소적으로 사용하여 50%의 complete response rate를 보였다.[43,44]

한편으로는 단점도 고려해야 하는데, 첫째, 일부 환자에는 항암요법에 의한 종양 축소에 실패하는 경우 국소요법의 치료시기가 지연됨으로써 종양의 진행이나 원격전이의 기회를 제공할 수 있고, 둘째, 약제내성군(drug resistant clones)의 암세포만을 선택적으로 잔존시킬 위험성이 있으며, 셋째, 항암요법에 의한 부작용으로 향 후 수술이나 방사선치료의 장애나 합병증을 초래할 가능성을 완전히 배재할 수 없다는 것이다. 하지만 선행항암요법은 그 단점에 비하여 장점이 많기 때문에 현재 많은 연구중이며 임상적으로 많은 시도가 이루어지고 있는 추세이다.

Ⅴ. 결 론

일반적으로 항암화학요법은 수술이나 방사선요법 후 조직손상, 혈관분포이상으로 인하여 암세포 내로 항암제의 흡수가 감소하는 것을 초래하므로 선행보조항암화학요법은 수술과 방사선치료를 하기전에 항암제를 투여하여 암세포에 대한 항암제의 흡수력을 극대화시켜 항암제와 수술요법 또는 항암제와 방사선요법의 병행요법(multimodality treatment)으로 환자의 무병생존율을 높히자는 목적이다. 이에, 국소적 진행암 또는 암종괴의 크기가 4 ㎝ 이상인 환자군에서 근치적 자궁적출술 또는 방사선요법전에 선행화학요법을 시행하여 종양의 크기를 줄이고 임파절 전이를 줄여서 수술 또는 방사선치료의 효과를 높일 수 있으리라는 기대하에 본원에서는 선행항암요법인 FAC regimen을 6일간 4 5주기 사용한 후 치료 반응률과 독성발현을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 자궁경부병변의 크기가 4㎝ 이상이고 병기가 Ib2 IIb인 17예를 치료하여 완전관해 2예 (11.7%), 부분관해 8예(47.1%)로 총 10예(58.8%)에서 반응을 보였다.

2) 반응군 10예에서 종양크기가 평균 23.1 ± 9.97 (㎠)에서 선행항암화학요법을 시행한 후 8.65 ± 5.95 (㎠)로 그 크기가 감소한 것을 볼 수 있었다.

3) 항암요법을 시행하여 나타난 독성은 주로 골수기능저하와 발열현상이었으며 독성으로 인하여 항암요법을 중단하게 된 경우는 없었다.

선행화학요법의 목표는 국소적 진행암 또는 암종괴의 크기가 4㎝ 이상인 환자군에서 수술이 불가능한 환자를 수술 가능하게 하고 림프선으로의 전이율을 낮추며 골반으로의 국소적 및 전이성 재발률을 낮추고 5년 생존율을 높이는 데에 목적이 있다. 비록 연구군이 숫적으로 적었고, 추적검사를 하지않은 상태이나 상기와 같이 국소적 진행 또는 크기가 큰 자궁암에서도 선행항암요법으로 FAC을 사용하여 그 효과를 엿볼 수 있었으며, 적극적으로 근치적 치료를 시도할 수 있는 기회를 제공할 수 있게 되었으므로 향후 더 많은 예에서 연구해볼 만한 가치가 있는 것으로 사료된다.

- References -

1. 1995년 보건복지부. 한국인 암등록조사자료분석보고서

2. Alberts DS, Aristiazabal S, Surwit EA et al: Primary cheomtherapy for high-risk recurrence cervical cancer. In Surwit EA. Alberts DS(eds): Cervical Cancer Boston MA Martinus Nijohoff 1987; 161.
3. Kim DS, Moon H, Kim KT et al: Two-year survival: preoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer stages Ib, II and bulky tumor. Gynecol Oncol 1989; 33: 225.
4. Sardi J, Sananes C, Giaroli A et al: Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri. Gynecol Oncol 1990; 38: 486-493.
5. Kim DS, Moon H, Kang KJ. Primary chemotherapy and postoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: Gynecol Oncol 1985; 22: 59.
6. Kim DS, Moon H, Hwang YY et al: Preoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer stages Ib, IIa and IIb with bulky tumor. Gynecol Oncol 1988; 29: 321
7. Delgado G, Bundy B, Zaino R et al: Prospective surgical-pathological study of disease free interval in patients with stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 1990; 38: 352-357.
8. Ballon SC, Berman ML, Lagasse LD et al: Survival after extraperitoneal pelvic and paraaortic lymphadenectomy and radiation therapy in cervical carcinoma. Obstet Gynecol 1981; 57: 90-95.
9. Gauthier P et al: Identification of histopathologic risk group in stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix. 1985; 66: 569.
10. Hoskins WJ, Perez C, Young RC: Gynecologic tumors in cancer: Principles and practice of oncology, 3rd ed. (De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds). Philadelphia: Lippincott, 1989; pp: 1099-116.
11. Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB et al: Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 1979; 185: 8.
12. Friedlander ML, Atkinson K Coppleson JVM et al: The integration of chemotherapy into the management of locally advanced cervical cancer: Apolot study. Gynecol Oncol 1984; 19: 5.
13. Kirsten F, Atkinson KH, Coppleson JVM et al: Combination chemotherapy followed by surgery or radiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. Br J Obstet Gynaecol 1987; 94: 583.
14. Lippman SM, Parkinson DR, Itri LM et al: 13-cis-Retinoic acid and interferon α-2a: Effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. J Natl cancer Inst 84: 1992; 235-241.
15. Speer RJ, Lapid S, Ridgway H et al: Cis-platinum diamminedichloride(PDD) in combination therapy of leukemia L 1210. Weekly Med Bull 1971; 1: 103.
16. Michael Rooney, Julie Kish, John Jacobs et al: Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three course induction therapy with 120-hour 5-FU infusion and ciplatin. Cancer 1985; 55: 1123.
17. Kish JA, Weaver A, Jacobs J et al: Cisplatin and 5-Fluorouracil infusion in pations with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck. Cancer 1984; 53: 1819.
18. Jacob J, Lokich. Optimal schedule for 5-Fluorouracil chemotherepy. Am J Clin Oncol (CCT) 1985; 8: 445.
19. Choo YC, Seto WH, Hsu C et al: Cervical intraepithelial neoplasia treated by perilesional injection of interferon. Br J Obstet Gynaecol 1986; 93: 372-379.
20. Byrne MA, Møller BR, Taylor-Robinson D et al: The effect of interferon on human papilloma viruses associated with cervical intraepithelial neoplasia. Br J Obstet Gynaecol 1986; 93: 1136-1144.
21. Frost L, Skajaa K, Hvidman LE et al: No effect of intralesional injection of interferon on moderate cervical intraepithelial neoplasia. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 626-630.
22. Yliskoski M, Cantell K, Syrjanen K et al: Topical treatment with human leukocyte interferon of HPV 16 infections associated with cervical and vaginal intraepithelial neoplasias, Gynecol Oncol 1990; 36: 353-357.
23. Ikic D, Krßsic J, Kirhmajer V et al: Application of human leucocyte interferon in patients with carcirnoma of the uterine cervix. Lancet 1981; 1: 1027-1030.

24. KrᑊsiĢ J, Kirhmajer V, KnĢzeviĢ M et al: Influence of human leucocyte interferon on squamous cell carcinoma of the uterine cervix: Clinical, histological, and histochemical observations. III. Communication. J cancer Res Clin Oncol 1981; 101: 309-315.
25. Vasilyev RV, Bokhman Ja V, Smorodintsev AA et al: An experience with application of human leucocyte interferon for cervical cancer treatment. Eur J Gynecol Oncol 1990; 11: 313-317.
26. Lippman SM, Kessler JF, Meyskens FL Jr: Retinoids as preventive and therapeutic anticancer agents. Cancer Treat Rep 1987; 71: 391-405(part I), 493- 515 (partII).
27. Kasamatsa T, Ohmi K, Takenchi S et al: Clinical study of recombinant interferon alpha 2(Sch 30500) in advanced gynecological cancers. Gan To Kagaku Ryoho 1985; 12: 1656-1660.
28. Chu E, Zinn S, Boarman D, Allegra. Interaction of gamma-interferon and 5-fluorouracil in the H630 human colon carcinoma cell line. Cancer Res 1990; 50: 5834-40.
29. Elias L, Sandoval JM. Interferon effects upon fluorouracil metabolism by GL-60 cells. Biochem biophys Res Commun 1989; 163: 867-74.
30. Hoffman M, Wadler S, Schwartz EL et al: Effects of recombinant interferon-alpha on anabolism of (6-3H) 5-fluorouracil in human colon cancer cell lines [abstract]. Proc Am Assoc Cancer Res 1990; 31: 408.
31. Danhauser L, Gilchrist T, Friemann J et al: Effects of recombinant interferon -α 2b on the plasma pharmacokinetics of fluorouracil in patients with advanced cancer [abstract]. Proc Am Assoc Cancer Res 1991; 32: 176.
32. Grem JL, McAtee N, Murphy RF et al: A pilot study of interferon alfa-2a in combination with fluorouracil plus high-dose leucovorin in metastatic gastro-intestinal carcinoma. J Clin Oncol 1991; 9: 1811-20.
33. Lindley C, Bernard S, Gavigan M et al: Interferon-alpha incerases 5-flurouracil plasma levels 64-fold within 1hour: results of a Phase I study [abstract]. J Interferon Res 1990; 10: S132.
34. Schuller J, Czejka M, Miksche M et al: Influence of interferon α 2b(IFN) ± leucovorin(LV) on pharmacokinetics (PK) of 5-fluorouracil [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 1991; 10: 98.
35. Schwartz EL, Hoffman M, O'Connor C et al: Stimulation of 5-fluorouracil metabolic activation by interferon-α in human colon carcinoma cells. Biochem Biophys Res Commun 1991; 182: 1232-9.
36. Smith MA, Parkinson DR, Cheson BD et al: Retinoids in cancer therapy. J Clin Oncol 1992; 10: 837-62.
37. Sidell N. Retinoic acid-induced growth inhibition and morphological differentiation of human neuroblastoma cells in vitro. J Natl Cancer Inst 1982; 68: 589-93.
38. Borden EC. Interferons-expanding therapeutic roles. N Engl J Med 1992; 326: 1491-3.
39. Gallagher R, Lurke K, Leavitt et al: Effects of interferon and retinoic acid on the growth and differentiation of clonogenic leukemia cells. Leuk Res 1987; 7: 609-19.
40. Schindler C. Interferon-dependent tyrosine phosphorilation of a latent cytoplasmatic transcriptor factor. Science 1992; 257: 809-13.
41. Lippman SM, Parkinson DR, Itri LM et al: 13-cis-retinoic acid and interferon alpha-2a: effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. J Natl Cancer Insst 1992; 84: 235-41.
42. Lippman SM, Kavanagh JJ, Paredes-Espinoza M et al: 13-cis-retinoic acid plus interferon alpha-2a in locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix. J Natl Cancer Insst 1993; 85: 499-500.
43. Weiner SA, Surwit EA, Graham VE et al: A phase I trial of topically applied trans-retinoic acid in cervical dysplasia-clinical efficacy. Invest New Drugs 1986; 4: 241-244.
44. Graham V, Surwit ES, Weiner S et al: Phase II trial of β-all-trans-retinoic acid for cervical intraepithelisl neoplasia deliverec vua a collagen sponge and cervical cap. West J Med 1986; 145: 192-195.