

질상피내종양의 치료에 있어서 5-FU 크림의 효용성

아주대학교 의과대학 산부인과학교실
윤종혁 · 유희석 · 장기홍 · 이정필 · 오기석

Effectiveness of 5-FU Cream in the Management of Vaginal Intraepithelial Neoplasia

Jong Hyuck Yoon, M.D., Hee Sug Ryu M.D., Ki Hong Chang, M.D.,
Jung Pil Lee, M.D., Kie Suk Oh, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Ajou University Medical College, Suwon, Korea

Objectives: The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of 5-FU cream in the management of vaginal intraepithelial neoplasia.

Methods: We reviewed the chart's of 10 patients with vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy who underwent application of 5-FU cream at gynecologic oncologic department of Ajou university Hospital from July 1994 to March 2002. All patient had performed simple or extrafacial or radical hysterectomy, and pathologic diagnosis were as follows: cervical intraepithelial neoplasia(n=5), microinvasive squamous cell carcinoma(n=1), cervix cancer(n=2), leiomyoma(n=1) and unkown etiology(n=1). The 5-FU cream was applied into the entire vaginal cavity every week for 8-10 weeks. Patients were followed up every three months at first two years, and then every six months.

Results: Patients were followed up for an average 22.2 months with regular cytologic evaluation. 9 patients remain free of disease. Only one patient showed ASCUS in Pap smear after one year after the treatment. She performed biopsy under the colposcopy. The results was flat condyloma.

Conclusion: This study shows that VAIN is highly associated with CIN or cervical cancer. 5-FU cream can be used appropriately, and it will be further effective, if consider the location, number of lesion, length of vagina, and other patients histories.

Key Words: VAIN(Vaginal Intraepithelial Neoplasia), 5-FU cream

서론

질(Vagina)은 하부 여성 생식기계 중 가장 암이 적게 발생하는 곳이다. 질상피내종양(VAIN, Vaginal Intraepithelial Neoplasia)은 10만 명당 0.2-0.3명 꼴로 발생하며^{1,2}, 하부 여성 생식기계의 전체 상피내종양 중 약 0.4%만을 차지할 만큼 매우 드문 질환이다³. 질상

피내종양은 질상피내에 발생하는 전암성병변으로 널리 알려져 있다. Robert 등은 132명의 환자에서 8예의 침윤성 질 암이 발생하였다고 보고하기도 하였다⁴. 질상피내종양의 위험요소는 자궁이나 외음부의 평편상피암과 유사한데, 이전에 자궁경부상피내종양으로 자궁적출술을 시행 받은 환자에 있어서 발생률이 크게 증가하며, 대략 5%의 환자에 있어서 질상피내종양이 발생하며, 이 경우

책임저자 : 윤종혁

질의 상부나 질 절단부위의 봉합한 곳에서 흔히 발생한다고 보고하였다⁵. 인유두종 바이러스가 유발인자로 알려져 있으며, 그 외에도 골반의 방사선치료 경력, 면역저하 등도 위험요인으로 보고하고 있다^{6,7}.

질상피내종양의 치료로는 질적출술, 레이저치료, 5-FU 크림, 방사선 치료, LEEP(Loop Electrosurgical Excision Procedure), 항암수술방법(chemosurgery) 등의 방법이 사용되고 있다. Jeffrey 등은 부분 질적출술이 가장 좋은 치료성적을 보인다고 발표하였으며⁸, 우리나라에서도 김 등이 레이저 치료의 효용성을 발표하였으나⁹, 환자의 수가 적고 추적관찰 기간이 짧은 관계로 어떤 치료가 가장 효과적인지는 명확히 확립되어 있지 않다. 1975년 Woodruff가 5-fluorouracil 크림을 처음 사용하여 9명의 환자에서 8명의 완전 관해를 보고한 이후 널리 사용되어 왔으며¹⁰, 2000년 Robinson 등은 15명의 환자에서 12명이 완전 관해를 보였다고 보고하였다¹¹.

5-FU 크림은 사용하기 쉽고, 위험요소가 있는 모든 상피조직에 사용할 수 있는 장점을 가지고 있다. 최근에는 5-FU 크림과 수술을 병합한 치료도 소개되고 있는데, Silman 등은 44명의 환자들을 대상으로 한 보고에서 1명만이 치료되지 않았다고 보고하였다. 국내에서는 1997년 김 등이 자궁적출술 후 생긴 질상피내종양의 치료에 대해 보고한 바 있으나, 5-FU 크림의 효과에 대해서는 보고된 바 없어, 이에 저자 등은 자궁적출술 후 발견된 질상피내종양의 치료에 있어 5-FU 크림의 효과를 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1994년 6월부터 2002년 3월까지 아주대학교병원 산부인과를 방문하여 자궁적출술 시행후 추적검사중 질상피내종양으로 진단되어 5-FU 크림으로 치료받은 환자 10명을 대상으로 의무기록을 검토하였다. 이중 5명은 자궁경부상피내종양, 1명은 자궁경부 미세침윤암, 2명은 침윤성 자궁경부암, 1명은 자궁근종으로 자궁적출술을 시행하였으며, 1명은 수술 적응증을 잘 모르는 환자였다. 모든 환자는 자궁적출술 시행후 추적관찰 중 세포진 검사상 이상소견을 보여 본원으로 전원된 환자 및 본원에서 수술을 받고 추적검사중 세포진 검사상 이상소견을 보인 경우이며, 질확대경검사를 시행하였고, 질상피내종양이

의심되는 병변은 생검으로 확진하였다.

생검으로 질상피내종양으로 확진된 환자를 5-FU 크림으로 1주간격으로 8-10회를 외래에서 도포하였으며, 병변을 포함한 질 상피 조직에 도포하였다. 약물의 질 밖으로의 유출시 자극 및 통증을 예방하기 위하여 24시간 동안 거즈를 질강내에 두고 다음날 제거하도록 하였다. 치료 완료 후에는 3개월마다 세포진검사를 반복해서 시행하였고, 2년 이후에는 6개월마다 시행하는 것을 원칙으로 추적검사를 하였다. 세포진검사서 이상 소견을 보인 경우 질확대경검사를 시행하였으며 병변이 의심되는 부위에 대하여 조직검사를 시행하였다. 조직생검에서 질상피내종양의 증거가 발견된 경우를 치료실패로 정의하였다.

결 과

5-FU 크림치료를 받을 당시의 연령은 39세에서 66세까지였으며, 평균 나이는 48세였다(tabel I). 모든 환자가 단순 자궁적출술 또는 근치적 자궁적출술을 시행 받았

Table 1. Characteristics of patients

Patients No	Age	Gravidity	Parity	Menopausal Status
1	50	4	3	Yes
2	46	4	1	No
3	48	1	0	No
4	39	2	2	No
5	45	8	4	No
6	66	5	5	Yes
7	52	5	3	Yes
8	43	7	2	No
9	47	4	2	No
10	45	4	2	No

으며, 이중 7명은 본원에서 수술후 추적관찰 중이었으며, 3명은 외부병원에서 자궁적출술 시행후 세포진 검사에서 이상 소견을 보여 본원으로 의뢰되었다. 수술 후 조직학적 진단은 편평자궁경부암 1예, 선형자궁경부암 1예, 미세 침윤암 2예, 자궁경부상피내종양 3예 이었고, 3예는 외부병원에서 시행하여 정확한 조직학적 진단은 알 수 없었다. 3예에서 질절단부위에 병변이 발견되었는데, 자궁근종, 자궁경부상피내종양으로 자궁적출술을 시행 받은 환자에서 질상피내종양(VAIN III)이 발견되었고, 자궁경부상피내암(CIS) 및 자궁근종, 자궁경부상피내종양(CIN III)으로 자궁적출술을 시행 받은 환자에서 질상피

Table 2. Clinical details of 10 women who had undergone hysterectomy prior to the diagnosis of VAIN

Patients No.	Initial Diagnosis	Primary treatment	Pathologic finding	Margin
1	CIS	TAH	?	?
2	CIS	TAH	myoma, CINIII	VAIN III VAIN III
3	Myoma	TAH	?	?
4	CIS	EAH	CIS	VAIN I
5	Microinvasive	EAH	Microinvasive SCC	free SCC
6	?	TAH	?	free
7	Cervix ca, Ib	RAH	Cervix ca, Ib	free
8	Cervix ca, Ib (adenocarcinoma)	RAH	Cervix ca, Ib (adenocarcinoma)	free
9	CIN III	TAH	myoma, CINIII	free
10	CIN III myoma	TAH	Microinvasive SCC	VAIN I

(CIN III: cervical intraepithelial neoplasia, grade III, CIS: carcinoma in situ, SCC: squamous cell carcinoma, TAH: total abdominal hysterectomy, EAH: extrafascial abdominal hysterectomy, RAH: radical abdominal hysterectomy, VAIN: vaginal intraepithelial neoplasia)

내종양(VAIN I)이 발견되었다(table II). 자궁적출술 후 질상피내종양이 발견되기까지의 기간은 평균 76.2개월(0-369개월)이었으며, 2예에서는 2개의 다발성 병변이 발견되었으며, 나머지는 단발성 병변으로 발견되었고, 1예에서 질 하부 1/3부위에서 발견되었고, 나머지는 질 상부 1/3부위에서 발견되었다. 치료당시 조직학적 진단은 질상피내종양-II이 7예, 질상피내종양-III가 3예이었다(table III).

Table 3. Treatment results for VAIN

Patients No.	Pathologic findings of VAIN	Location of VAIN	focality of VAIN	Interval (Months)	Follow-up (months)	Clinical outcome
1	VAIN III	upper 1/3	two	96	4	NED
2	VAIN III	lower 1/3	unifocal	0	38	NED
3	VAIN II	upper 1/3	unifocal	120	6	NED
4	VAIN II	upper 1/3	unifocal	31	23	NED
5	VAIN II	upper 1/3	unifocal	41	23	NED
6	VAIN II	upper 1/3	unifocal	369	5	NED
7	VAIN II	mid	unifocal	32	14	NED
8	VAIN II	upper 1/3	two	20	52	NED
9	CIS	upper 1/3	unifocal	47	28	NED
10	VAIN II	upper 1/3	unifocal	6	29	LGSIL (flat condyloma)

5-FU크림치료 이후 평균 관찰기간은 22.2개월(4-52개월)이었고, 이중 추적 관찰기간중 치료 실패한 예는 없었고, 1예에서 치료후 1년 뒤 세포진 검사상 비정형세포 관찰되어 질확대경검사후 시행한 조직검사상 편평습유

(flat condyloma)로 나와 치료 없이 추적검사중인 환자가 있었다.

고 찰

질상피내종양(VAIN, Vaginal Intraepithelial Neoplasia)은 10만 명당 0.2-0.3명 꼴로 발생하는 매우 드문 질환이다.^{1,2} 그러나, 최근 질상피내종양의 유병율은 증가 추세에 있는데, 이는 널리 확대되고 있는 세포진 검사를 통한 선별검사나 질확대경검사의 확대 등을 통한 조기 발견이 많아지고 있기 때문이라고 생각한다. 질상피내종양의 위험요소는 자궁경부나 외음부의 상피내종양과 유사한 것으로 알려져 있다. 질상피내종양의 경우에는 이전에 자궁경부상피내종양으로 자궁적출술을 시행 받은 환자들에게 있어서 발생이 매우 증가하는 것으로 알려져 있다. 이 경우 약 5%의 환자에서 질상피내종양이 발생하며, 위치는 질 상부 1/3 및 질 봉합부위에 흔히 발생한다고 보고하였다.^{5,13}

질상피내종양의 병의 진행경과에 대해서는 알려진 자료들이 많지 않다. Aho 등은 23명의 질상피내암 환자들을 치료 없이 3년간 추적관찰한 결과, 2명(9%)이 침윤성 질 암으로 발전하였으며, 3명(13%)이 지속적으로 질상피내종양을 가지고 있었고, 18명(78%)은 자연 소실되었다고 보고하였다. 그렇지만, 이들 환자중 5명만이 질상피내종양 3기이었다¹⁴. 또다른 보고에서는 질상피내종양 3기의 32명을 대상으로 상부 질적출술을 시행하였는데, 이들 중 9명(28%)에서 침윤성 암이 발견되었다고 보고하였다¹⁵. Robert 등은 132명의 환자에서 8예(6%)의 침윤성 질 암이 발생하였다고 보고하기도 하였다⁴.

질상피내종양의 진단은 대부분 자궁적출술후에 실시하는 세포진 검사에서 발견되는 경우가 많다. 세포진 검사에서 비정형세포(ASCUS, atypical squamous cells of undetermined significance)로 발견되는 경우가 많다. 이 경우 반드시 질확대경검사를 실시해야만 한다. 5% acetic acid를 도포하면 질의 병소가 뚜렷하게 나타나게 되며, 상피내종양의 병변은 일반적으로 백색병변을 나타내고 명확하게 경계 지워지워져 있다. 질봉합부위의 침부는 직접 보는 것이 어려운 경우가 많지만 반드시 전체 질봉합부위를 관찰해야 한다. Lugol 용액을 질 점막에 도포하면 의미 있는 병소는 밝은 노란 색과 명확한 경계로 구

분되어 진다. 생검은 acetic acid로 백색병변을 나타내는 부분이나 Lugol 용액으로 밝은 노란 색 혹은 염색이 잘 되지 않는 부분에 시행해야 한다. 질상피내종양의 조직학적으로 상피층의 침범정도에 따라서 3개의 등급으로 나뉜다. Sherman 등은 관찰자마다 질상피내종양의 진단이 정확치 않기 때문에 질상피내종양-I은 LGSIL(low-grade squamous epithelial lesion), 질상피내종양-II, III는 HGSIL을 사용하도록 주장하였다¹⁶.

질상피내종양의 치료들로서는 레이저치료, 5-FU 도포, 항암수술법(chemosurgery), 질적출술 방사선치료 등의 방법이 사용되어 왔다. 외과적 수술이나 방사선치료의 경우 질 단축, 질 협착, 출혈이나 주위 장기 손상 등의 여러 가지 합병증 때문에 초기 치료로써 레이저치료나 5-FU 도포의 방법이 많이 사용되고 있으나, 이들 치료는 재발율의 증가 및 자궁으로 인한 증 등의 문제점을 가지고 있다. Robinson 등은 CUSA(cavitational ultrasonic surgical aspiration)의 방법을 소개하기도 하였다¹¹.

현재는 보존적인 치료로써 레이저치료나 5-FU 크림이 널리 사용되고 있다. 레이저 치료는 비교적 시행하기 쉽고, 국소 마취 하에서도 시술할 수 있으며, 조직파괴의 깊이와 범위를 정확하게 조절할 수 있으며 치료 후에 회복기가 짧다는 장점을 가지고 있다. 반면, 다발성 병변이나 광범위한 병변에는 사용이 어려우며, 기계 설비에 비용이 많이 든다는 단점을 가지고 있다. 5-FU 치료는 쉽게 사용할 수 있고, 위험성이 있는 모든 상피세포에 사용할 수 있는 장점을 가지고 있어 널리 사용되고 있다. 처음에는 피부 편평암의 치료에 처음 사용되었는데, Woodruff 등이 1975년에 9명의 질상피내암 환자중 8명을 5-FU 크림으로 성공적으로 치료한 이후 질상피내암 치료 방법 중의 하나로 사용되어 지고 있다¹¹. 본 연구에서도 10명의 환자 중 재발 없이 성공적으로 치료되었음을 보고하였다. 5-FU 크림의 단점은 케라틴 과피(hyperkeratosis)로 덮여 있을 경우 특히 고등도병변(high grade lesion)에 약제의 침투가 잘 안 된다는 점과 질 밖으로 새어나올 경우 외음부나 질 입구에 손상을 줄 수 있다는 점이다. Woodruff 등로 9명의 환자중 3명에서 외음부에 심한 궤양이 있었음을 보고하였다. 그리고, 국소 재발을 잘한다는 단점을 가지고 있다. 여러 가지 문헌 고찰을 해 보았을 때, 질상피내암의 치료 방법을 선택하는데 있어서 병변의

개수, 위치, 질의 길이 및 성생활의 여부, 전에 방사선 치료를 받은 기왕력, 환자의 순응도 등을 종합적으로 고려해야만 한다. Jeffrey 등은 질 상부에 위치한 다발 혹은 다발 병소에서는 질적출술이 장점이 많다고 보고하였으며, 5-FU 치료는 다발병소 혹은 재발을 감소시키기 위해서 다른 치료 방법 전이나 후에 사용할 수 있는 가장 좋은 방법이라고 주장하였다⁸.

본 연구에서는 자궁경부상피내암 및 자궁경부암이 있는 경우 초기 치료 후 질상피내암이 많이 발생한다는 사실을 확인하였고, 5-FU 치료를 통하여 성공적인 결과를 나타내었다. 그렇지만, 추적관찰이 비교적 짧기 때문에 실제로 완치되었다고 확인하기 위해서는 더 장기적인 추적관찰이 필요하다. 앞으로 질상피내종양의 위치, 병소의 개수, 질의 길이, 환자의 순응도 등을 종합적으로 고려해 장기적인 추적관찰을 한다면 5-FU 치료의 적응증을 좀 더 명확히 할 수 있고, 치료의 효용성을 높일 수 있으리라 생각한다.

참고문헌

1. Giles G, Whitfield K, Thursfield V, Staples M: Cancer in Victoria. Published by the Cancer Epidemiology Centre, Anti-Cancer Council of Victoria 1995.
2. Henson D, Tarone R: An epidemiologic study of cancer of cervix, vagina, and vulva based on the Third National Cancer Survey in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129: 525-32.
3. Cramer DW, Cutler SJ: Incidence and histopathology of malignancies of the female genital organs in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:443-60.
4. Rome RM, England PG: Management of vaginal intraepithelial neoplasia: A series of 132 cases with long-term follow up. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10:382-90.
5. Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P etc: Vaginal intraepithelial neoplasia(VAIN) following hysterectomy in patients treated for carcinoma in situ of the cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18:188-91.
6. Minucci D, Cinel A, Insacco E etc: Epidemiological aspects of vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN). *Clin Exp Obstet Gynecol* 1995;22:36-42.
7. Muram D, Curry RH, Drovín P: Cytologic follow-up of patients with invasive cervical carcinoma treated by radiotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:350-4.
8. Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL etc: Clinical

- features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecologic Oncology* 2001;83:363-9.
9. 김대연, 김용범, 김수연, 김재원, 박노현, 송용상 등: 질상피내종양의 치료에 있어서 CO₂ 레이저의 효용성. *대부종콜포회지* 1997;8(2):124-9.
 10. Woodruff JD, Parmley TH, Julian CG: Topical 5-fluorouracil in the treatment of vaginal carcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 1975;3:124-7.
 11. Robinson JB, Sun CC, Bodurka-Bervers D etc: Cavitation ultrasonic surgical aspiration for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2000;78:235-41.
 12. Sillman FH, Sedlis A, Boyce JG: 5-FU/chemosurgery for difficult lower genital intraepithelial neoplasia. *Contemporary OB/GYN* 1985;40:79-101.
 13. Audet-Lapointe P, Body G, Vaclair R etc: Vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1990; 36:232-9.
 14. Aho M, Vesterinen E, Meyer B etc: Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1991; 68:195-7.
 15. Bornstein J, Kaufman RH: Combination of surgical excision and carbon dioxide laser vaporization for multifocal vulval intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158: 459-64.
 16. Sherman ME, Paul G: Vaginal intraepithelial neoplasia: Reproducibility of pathologic diagnosis and correlation of smears and biopsies. *Acta Cytol* 1993;37:699-704.

■ 국문 조록 ■

목 적: 자궁적출술 후 발견된 질상피내종양의 치료에 있어 5-FU 크림의 효과를 알아보고자 하였다.

연구방법: 1994년 6월부터 2002년 3월까지 아주대학교병원 산부인과를 방문하여 자궁적출술 시행 후 추적검사중 질상피내종양으로 진단되어 5-FU 크림으로 치료받은 환자 10명을 대상으로 의무 기록을 검토하였다. 이중 5명은 자궁경부상피내종양, 1명은 자궁경부 미세침윤암, 2명은 침윤성 자궁경부암, 1명은 자궁근종으로 자궁적출술을 시행하였으며, 1명은 수술적응증을 잘 모르는 환자였다. 생검으로 질상피내종양으로 확진된 환자를 5-FU 크림으로 1주간격으로 8-10회를 외래에서 도포하였으며, 병변을 포함한 질 상피 조직에 도포하였다. 치료 완료 후에는 3개월마다 세포진검사를 반복해서 시행하였고, 2년 이후에는 6개월마다 시행하는 것을 원칙으로 추적검사를 하였다.

결 과: 5-FU크림치료 이후 평균 관찰기간은 22.2개월(4-52개월)이었고, 이중 추적 관찰기간중 치료 실패한 예는 없었고, 1예에서 치료후 1년 뒤 세포진 검사상 비정형세포 관찰되어 질확대경검사후 시행한 조직검사상 편평습우(flat condyloma) 치료 없이 추적검사중인 환자가 있었다.

결 론: 자궁경부상피내종양 및 자궁경부암이 있는 경우 질상피내종양의 발생률이 증가함을 확인하였고, 5-FU 치료를 통하여 성공적인 결과를 나타내었다. 앞으로 질상피내종양의 위치, 병소의 개수, 질의 길이, 환자의 순응도 등을 종합적으로 고려해 장기적인 추적관찰을 한다면 5-FU 치료의 적응증을 좀더 명확히 할 수 있고, 치료의 효용성을 높일 수 있으리라 생각한다.

중심단어 : 질상피내종양, 5-FU 크림