

진행된 자궁경부암환자에서 Interferon alpha, 13-cis-Retinoic acid와 방사선치료의 복합요법 - 예비보고 -

연세대학교 의과대학 산부인과학교실, 건국대학교 의과대학 산부인과학교실*
이정필 · 박찬규 · 김수녕*

= Abstract =

Interferon- α 2a, 13-cis-retinoic Acid and Radiotherapy for Locally Advanced Squamous Carcinoma of the Uterine Cervix : Preliminary Study

Jung Pil Lee, M. D., Tchan Kyu Park, M. D., Soo Nyung Kim, M. D.*

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Yonsei University, Konkook University,* Seoul, Korea

Locally advanced cancer of the uterine cervix is a major cause of death worldwide. Standard treatment with radiotherapy for locally advanced cancer of the uterine cervix has a response rate of less than 50%. Recently concurrent chemoradiotherapy has been introduced but with some controversy.

Interferon and retinoic acid are inducible proteins which possess many biologic activities such as antiproliferative, immunomodulatory and antineoplastic properties. Combination of interferon and retinoic acid has produced high response rates especially for patients with squamous cell carcinoma. And they may potentiate the radiation cytotoxicity as radiosensitizer.

This study was undertaken to assess the clinical efficacy of combination regimen with interferon- α 2a, 13-cis-retinoic acid and radiotherapy from Dec. 1988 to Dec. 1994 at Severance hospital Yonsei university. Twenty seven patients of locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix enrolled in this study are evaluated for response and

Key words : Interferon- α 2a, 13-cis-retinoic acid, Radiotherapy, Cervical cancer.

* 이 연구는 서울대학교병원 위탁임상연구비 지원에 의한 결과임.

toxicity.

The results were as follows :

1. Preliminary results of interferon- α_{2a} , 13-cis-retinoic acid and radiotherapy are 46.7 % of response rate(33.3% complete response) and those of concurrent chemoradiotherapy are 41.7% of response rate(16.7% complete response).

2. Major toxicity of interferon- α_{2a} , 13-cis-retinoic acid and radiotherapy is fever (60.0%), and only one case of grade 2 anemia and one case of grade 1 AST/ALT elevation was noted. There was no grade 3 or 4 toxicity.

Systemic interferon- α_{2a} , 13-cis-retinoic acid and radiotherapy is highly active, well tolerated therapy for locally advanced cervical cancer.

I. 서론

한국의 부인암 중 가장 빈도가 높은 자궁경부암은 직접적인 내진을 통해 세포 및 조직검사가 타 장기에 비하여 비교적 용이하므로 조기진단과 적절한 치료로써 비교적 좋은 예후를 보이고 있다. 최근 집단검진으로써 세포학적 검진, 적절한 일차치료요법의 발달로 III기, IV기의 진행된 자궁경부암은 세계적으로 줄어드는 추세이다. III기, IV기의 진행된 자궁경부암의 처치에 있어, 수술요법은 불가능하며 방사선요법이 그 기본이 된다. 그러나 치료종결 후 골반 실패율이 여전히 높고, 생존율도 매우 불량하다.

방사선치료에 따른 치료성적을 높이기 위하여 방사선의 조사량을 늘리거나, 고열요법, hyperbaric oxygen, radiosensitizer 등을 사용하는 방법, 동시항암화학 방사선요법등 다양한 치료방법이 시도되어 좋은 효과를 보고한 경우도 있으나, 아직 논란의 여지가 남아 있다.

최근 interferon과 retinoic acid가 항증식작용, 분화작용, 면역조절작용을 가진 것으로 알려진 뒤 혈액암의 일부, 임파선암과 피부, 자궁경부 등의 상피세포암에서 좋은 치료효과를 보았으며, 다른 치료요법에 비하여 경미한 부작용을 나타내었다는 보고가 있다. 이들은 각각 상이한 분자생물학적 작용기전을 가지며 서로 작용을 보완하는 효과가 있는데, 서로 다른 수용체를 통하여 작용하고, 독성이 중첩되지 않는 것으로 알려져 있어 건강상태가 많이 약

화되어 통상적인 치료요법을 시행하기 힘든 진행된 자궁경부암 환자에서도 시도해 볼 수 있다는 장점이 있다.

저자들은 이미 보고하여 방사선단독요법보다 우수한 효과가 입증된 바 있는 동시항암화학 방사선요법과 interferon- α_{2a} , 13-cis-retinoic acid와 방사선치료의 병합요법의 치료성적을 비교하여, 동시항암화학 방사선요법에 의한 치료로 좋은 효과를 얻지 못했던 진행된 자궁경부암 III기, IV기에서, 보다 좋은 치료성적을 얻을 수 있는지 알아보려고 하였다. 이에 저자들은 1988년 12월부터 1994년 12월까지 신촌세브란스병원 산부인과에 내원한 뒤, 상피성 자궁경부암 III기 혹은 IV기로 진단받은 27예를 대상으로 하여, 1993년 12월부터 1994년 12월까지 입원하였던 15예에서 interferon- α_{2a} , 13-cis-retinoic acid와 방사선요법을 시행하고, 1988년 12월부터 1994년 12월까지 입원하였던 12예에서 동시항암화학 방사선요법을 시행한 뒤, 그 치료 효과와 독성을 조사 비교 분석하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

1988년 12월부터 1994년 12월까지 신촌세브란스병원 산부인과에서 내원한 뒤 자궁경부암 III기 혹은 IV기로 진단받은 27예를 대상으로 하였다.

이들을 두 군으로 나누어, 1993년 12월부터 1994

년 12월까지 입원하였던 15례는 interferon- α_{2a} , 13-cis-retinoic acid와 방사선요법을 시행하였고, 1988년 12월부터 1994년 12월까지 입원하였던 12예는 동시항암화학 방사선요법을 시행하였다.

1) 연령분포

대상 환자의 연령별 분포를 보면, 40대가 9례(33.3%)로 가장 많았고 50대가 8예(29.6%)였다. Interferon- α_{2a} , 13-cis-retinoic acid와 방사선요법을 시행한 군이 평균 51.7세였고, 동시항암화학 방사선요법을 시행한 군이 평균 48.4세로 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

Table 1. Age distribution

Age	No.(%)		Total
	IFN, RA+RT	CCRT	
< 30	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
30-39	1(3.7)	3(11.1)	4(14.8)
40-49	5(18.5)	4(14.8)	9(33.3)
50-59	5(18.5)	3(11.1)	8(29.6)
≥ 60	4(14.8)	2(7.4)	6(22.2)
Total	15(55.5)	12(44.5)	27(100.0)

IFN : interferon- α_{2a}

RA: 13-cis-retinoic acid

RT : radiotherapy

CCRT : Concurrent chemoradiotherapy

2) 병기

기 별로는 III기가 21예(77.7%), IV기가 6예(22.3%)였다(Table 2).

Table 2. Stage

Stage	No.(%)		Total
	IFN, RA+RT	CCRT	
III	11(40.7)	10(37.0)	21(77.7)
IV	4(14.8)	2(7.5)	6(22.3)
Total	15(55.5)	12(44.5)	27(100.0)

3) 세포형태

조직학적 세포형태는 상피세포암이 22예(81.5%)로 가장 많았고, 이 외에 소세포암이 4예(14.8%), 명세포암이 1예(3.7%)였다(Table 3).

Table 3. Cell type

Cell type	No.(%)		Total
	IFN, RA+RT	CCRT	
LCNK	12(44.4)	7(26.0)	19(70.4)
LCK	2(7.4)	1(3.7)	3(11.1)
Clear	1(3.7)	0(0.0)	1(3.7)
Small	0(0.0)	4(14.8)	4(14.8)
Total	15(55.5)	12(44.5)	27(100.0)

LCNK : Large Cell Nonkeratinizing

LCK : Large Cell Keratinizing

Adeno : Adenocarcinoma

Clear : Clear cell carcinoma

Small : Small cell carcinoma

대상환자들은 암과급 정도를 평가하기 위한 골반내진, CBC, Urinalysis, 간기능검사, 흉부X선촬영, 심전도검사, 신장조영술, 대장조영술, 방광경, 직장경 등 기초검사 후 필요시에는 초음파단층조영술, 자기공명조영술 등을 시행하여 결과를 분석한 후 치료방침을 정하였다. 치료를 시행하기 전 대상환자의 performance 상태는 Zubrod scale 0이나 1이었으며, 각 장기에 대한 검사소견도 정상범위에 속하였다.

2. 연구방법

interferon- α_{2a} , 13-cis-retinoic acid와 방사선요법을 시행한 17예에 있어서, interferon- α_{2a} 는 첫 3일간 매일 6백만 unit를 투여하고 4일째부터 12주 즉 84일까지는 300만 unit를 피하주사하였으며, 동시에 13-cis-retinoic acid 1mg/Kg/day X 84days와 방사선치료를 시행하였다.

동시항암화학 방사선요법에서 항암화학요법은 cisplatin 또는 paraplalin과 5-FU를 대개 3주 간격으로 3회에서 6회 시행하였다. 투여방법을 보면 cisplatin/paraplalin-5-FU 복합체는 제1일에 cisplatin 100mg/m² 또는 paraplalin 350mg/m²를 정맥주사한 뒤 5-FU 100mg/m²을 지속적으로 정맥주입하였고, 제2일부터는 동량의 5-FU를 같은 방법으로 4일간 투여하였다.

치료반응은 치료종결 4주 후에 관찰하여 완전관해, 부분관해, 고정성질환 및 진행성질환의 4가지로 구분하였으며, 완전관해, 부분관해를 보인 경우 치

효과가 있다고 판정하였다(Table 4).

Table 4. Response criteria

Complete response(CR) : Complete disappearance of all measurable disease for at least 1 month
Partial response(PR) : More than 50% reduction in diameter of the lesion with no demonstrable disease progression elsewhere
Stable disease(SD) : Less than 50% decrease or 25% increase in diameter of the lesion without the appearance of the new lesion
Progressive disease(PD) : More than 25% increase in diameter of the lesion and/or the appearance of new lesion

각 약물의 독성을 알아보기 위해 골수기능, 간기능, 신장기능, 전해질치 등을 매일 검사하였고, 필요에 따라 신경학적 검사 등을 시행하였다.

독성은 주로 미국부인암협회(Gynecologic Oncology Group, GOG)의 기준에 따라 미국 경증, 중등도, 중증, 최중증으로 구분하였다.

III. 결 과

1. Interferon- α_{2a} , 13-cis-retinoic acid와 방사선요법의 치료효과

Interferon- α_{2a} , 13-cis-retinoic acid와 방사선요법을 시행한 15예에 있어, 완전관해 5예(33.3%), 부분관해 2예(13.4%), 고정성 질환 5예(33.3%), 진행성 질환 3예(20.0%)로 총관해율은 46.7%였다(Table 5). 동시항암화학 방사선요법을 시행한 12예에 있어, 완전관해 2예(16.7%), 부분관해 3예(25.0%), 고정성 질환 5예(41.6%), 진행성 질환 2예(16.7%)로 총관해율은 41.7%로 나타나 총관해율에 있어서는 동시항암화학 방사선요법을 시행한 군과 비교해서 큰 차이가 없는 것으로 나타났으나(46.7% vs 41.7%), 완전관해율에 있어서는 interferon- α_{2a} , 13-cis-retinoic acid와 방사선요법을 시행한 군이 더 좋은 결과를 나타내었다(33.3% vs 16.7%).

2. Interferon- α_{2a} , 13-cis-retinoic acid와 방사선요법의 독성

Table 5. Response rates of IFN, RA plus RTx and CCRTx

	No.	frequency(%)			
		CR	PR	SD	PD
IFN, RA + RTx	15	5(33.3)	2(13.4)	5(33.3)	3(20.0)
CCRTx	12	2(16.7)	3(25.0)	5(41.6)	2(16.7)

Interferon- α_{2a} , 13-cis-retinoic acid와 방사선요법을 시행한 15예에서, 독성은 grade 1 혹은 2의 고열이 9예(60.0%)에서 나타나 가장 많은 빈도를 보였다. 발열은 대개 투약을 시작하고 6-12시간 내에 갑자기 나타났으며, 해열제를 투여하지 않았을 때, 39.2°C까지 오르는 경우도 있었지만 acetaminophen 2.0gm #4 sig p.o.로 투약한 후 1-2일 내에 회복되었다. 고열이 회복된 후에는 acetaminophen의 투약을 중지해도 대개의 경우 재발열이 나타나지 않았다. 오한이 2예(13.3%), 요통이 3예(20.0%)에서 나타나 두 번째로 많은 빈도를 나타내었다. 이외에, 구토, 복통, 어지러움, 소화불량, 설사, general malaise가 각 1예씩(6.7%)있었다.

검사소견에 있어서는 혈색소치가 8.0g/dl까지 떨어진 grade 2의 빈혈이 1예(6.7%)있었고, grade 1의 AST/ALT 증가가 1예(6.7%)있었다(Table 6). 특별한 증상이나 검사소견의 이상이 발견되지 않은 경우는 1예(6.7%)였다.

Table 6. Toxic effects of IFN, RA plus RTx

	frequency(%)			
	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
fever	7(46.7)	2(13.3)	0(0.0)	0(0.0)
chilling	2(13.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
back pain	3(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
abdominal pain	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
dizziness	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
vomiting	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
general malaise	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
diarrhea	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
dyspepsia	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
anemia	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
AST/ALT elevation	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)

대체적으로 항암화학약물요법에 비하여 독성은 경미하였고, 특히 검사소견의 이상이 거의 나타나지 않았으며, 발열 이외에는 심하지 않은 증상을 나타내었다. 약물의 독성 때문에 치료를 중단한 경우는 없었다.

3. 동시항암화학 방사선요법의 독성

동시 항암화학 방사선요법을 시행한 12예 중 빈혈이 11예(91.7%)에서 나타나 가장 많은 빈도를 보였으며, Grade 1의 경한 빈혈이 9예(75.0%)로 대부분을 차지하였다. 백혈구 감소증은 6예(50.0%)에서, 혈소판 감소증은 5예(41.7%)에서 나타났다. 또한 Grade 1의 Ccr감소가 3예(25.0%), Grade 1의 Cr치 증가가 1예(8.3%), AST/ALT 증가가 3예(25.0%)에서 나타났다(Table 7). 환자들이 호소한 주된 자각 증상은 오심, 구토로써 Grade 1-3의 범위로 12예 모두에서 나타났다.

Table 7. Toxic effects of CCRTx

	frequency(%)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hematologic				
Hb	9(75.0)	2(16.7)	0(0.0)	0(0.0)
WBC	4(33.3)	2(16.7)	0(0.0)	0(0.0)
granulocyte	4(33.3)	2(16.7)	0(0.0)	0(0.0)
platelet	2(16.7)	3(25.0)	0(0.0)	0(0.0)
Renal				
Ccr	3(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cr	1(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hepatic				
AST/ALT	2(16.7)	1(8.3)	0(0.0)	0(0.0)
Ca	1(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Mg	1(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

4. 고 찰

진행된 자궁경부암의 치료는 아직까지 많은 부인암 학자들에 있어 연구과제 중의 하나이다. 환자에 대한 치료계획을 세우는 데 있어, 나이, 전신건강상태, 암의 진행된 정도, 합병증 등이 주요 변수로 작용하게 되는데 대개 수술요법이나 방사선요법이 기본이 되며, 항암화학요법은 재발암, 잔류암과 통상

적인 치료에 효과가 없을 것으로 생각되는 국소적 혹은 전신적으로 진행된 경우에 국한되어 사용된다. 보통 자궁경부암 I기와 II_a기에서는 수술요법을 고려하나, 그보다 진행된 경우에는 주로 외조사와 내조사를 포함하는 방사선요법이 기본이 되어왔다.

자궁경부암 I기, II기에서는 치료성적이 대체적으로 좋은 편이어서 Currie¹⁾는 I기에 있어 86.3%, II_a기에서 75.0%, II_b기에서 58.9%의 5년 생존율을 보고하였고, Fletcher²⁾ 등은 I기에서 91.5%, II_a기에서는 83.5%, II_b기에서 66.5%의 5년 생존율을 보고하였다. 이 정도의 생존율은 수술요법이나 방사선요법을 각각 사용한 경우에 있어 큰 차이가 없다.

자궁경부암 III기, IV기로 진행된 경우에 있어서는 수술요법에 의한 치료는 불가능하며, 주로 방사선요법이 이용된다. 그러나 그 5년 생존율은 좋지 않아서, Pettersson³⁾은 III기에서 45%, IV기에서 18%로 보고하였고, Fletcher²⁾ 등은 III_a기에서 45.0%, III_b기에서 36.0%, IV기에서는 14.0%로 보고하였으며, Montana⁴⁾는 III기에서 33%로 보고하였다. 또한 진행된 자궁경부암에서 방사선요법으로 치료한 경우 재발암 발생의 2/3가 방사선치료 범위에서 나타났다.^{5,6)}

위에 기술한 바와 같이 진행된 자궁경부암에 있어 방사선단독요법으로는 치료성적이 좋지 못하므로, 최근 들어 radiosensitizer로써 방사선요법과 같이 투여되어 방사선요법의 효과를 증대시키면서, 재발암의 발생을 막을 수 있는 cisplatin,⁷⁾ hydroxyurea,⁸⁻¹¹⁾ adriamycin, bleomycin¹²⁾ 등 약제의 투여가 시도되고 있으며, 또한 동시항암화학 방사선요법 등 다양한 치료방법이 시도되고 있다. 동시항암화학 방사선요법은 방사선단독요법보다 더 좋은 효과가 있지 않다는 보고도 있으나,¹³⁾ Park 등,¹⁴⁾ Malfetano 등¹⁵⁾의 여러 저자들이 더 향상된 생존율과 심하지 않은 독성을 보고하였다.

자궁경부암의 치료에 있어 현재의 주요한 당면 연구과제는 새로운 항암약제의 개발과 방사선요법의 효과를 배가시킬 수 있는 물질의 개발이라 할 수 있다.

Interferon은 cytokine의 일종으로 항바이러스 작용, 항종식 작용, 면역조절 작용, 항암 작용 등을 가지고 있다.¹⁶⁾ Interferon의 암조직에 대한 주된 작용은 직접적으로 세포독성을 유발하는 것과 면역

조절 작용을 통하여 간접적으로 영향을 미치는 두 가지이다. Interferon이 세포에 어떤 작용을 하는지는 아직 잘 밝혀져 있지 않다. in vitro 연구상, Interferon이 세포에서 phospholipase A₂,¹⁷⁾ phospholipase C,¹⁸⁾ tyrosine kinase,¹⁹⁾ protein kinase C,¹⁸⁾ GTP-binding proteins²⁰⁾ 등 여러 단백질의 생성과 작용에 관련된 기전에 영향을 끼치는 것으로 밝혀졌다. 암세포에 대한 직접작용으로는 암세포내 2, 5 oligo A synthetase와 종양유전자의 조절을 통해 세포의 주기를 연장시킴으로써 암세포의 성장을 지연시키거나, 종양세포의 표면에 결합하여 종양세포의 DNA 및 단백질의 합성억제, 그리고 세포주기의 연장 등에 의하여 종양세포의 분열개시를 억제한다. 간접작용으로는 암세포에 대한 항체생성을 증가시키고, 탐식세포, NK cell, 임파구에 의한 세포독성을 향상시켜 준다. Interferon은 숙주에도 작용하여 탐식세포의 탐식기능향진, NK cell 활성화의 증강, Killer T cell 장해활성의 증강, ADCC(Antibody Dependent Cell mediated Cytotoxicity) 활성화의 증강 등 종양면역계를 활성화 함으로써 종양세포의 증식을 억제한다.

Interferon은 hairy cell leukemia,²¹⁾ Kaposi's sarcoma,²²⁾ chronic myelocytic leukemia,²³⁾ multiple myeloma,²³⁾ cervical intraepithelial neoplasm²⁴⁾ 등 여러 종류의 암에 효과가 있다는 연구보고가 계속되고 있는데, 대개 다른 항암화학요법이나 방사선요법과 같이 사용되거나, adjuvant 혹은 neoadjuvant therapy로 이용되어 단독으로 사용되는 것보다 더 좋은 효과를 나타낸다는 보고가 많이 있다.

비타민 A와 그 유도체인 retinoid는 세포 반응을 촉진시키는 역할을 하여, 생체 조직과 기관이 생물학적 기능을 유지하는데 중요한 작용을 한다. Retinoid는 태아의 성장, 정상 상피세포의 성장을 조절하는데, 세포와 조직의 증식(proliferation)을 억제하고 분화(differentiation)와 성숙(maturation)을 촉진시킨다. 또한 면역기능과 생식기능에도 중요한 역할을 한다. Retinoid는 retinoic acid 수용체인 RAR- α , β , γ 를 통해서 유전자를 변형시킴으로써 그 작용을 나타내며, RAR- α 유전자를 포함하는 염색체 전위(translocation)에 의하여 작용을 나타 내기도 한다.

많은 연구에서 retinoid가 Acute promyelocytic

leukemia, cutaneous T-cell malignancies, juvenile chronic myelogenous leukemia, 피부암에서 치료 효과가 있으며,²⁵⁾ 또한 흡연과 관련된 암의 빈도를 줄이고, 또한 피부의 흑색종이나 자궁경부상피내종양과 자궁경부암등 상피세포암에 대한 예방 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.^{26,27)} Interferon과 retinoic acid는 각각 상이한 분자생물학적 작용 기전을 가지며 서로 작용을 보완하는 효과가 있는데, 서로 다른 수용체를 통하여 작용하고, 독성이 서로 중첩되지 않으며, 또한 이들을 이용하여 병합치료를 했을 때, 피부, 두경부, 자궁경부의 상피세포암에서 큰 효과가 있다는 보고가 계속되고 있다. Lippman 등은 국소적으로 진행된 자궁경부암에서, 13-cis-retinoic acid와 interferon α_{2a} 를 투여하여 50%의 총관해율을 보고하였고,²⁸⁾ 재발된 respiratory papillomatosis에서도 좋은 효과를 보고하였으며,²⁹⁾ 피부의 상피세포암에 투여되어 68%의 총관해율을 보고하였다.³⁰⁾ 또한 Majewski 등은 retinoid와 interferon- α_{2a} 가 혈관생성을 억제하는데 서로 상승작용을 함으로써 종양의 성장을 저지하는 작용을 한다고 하였다.³¹⁾ 그러나 Hallum III 등은 치료실패한 진행된 자궁경부암에서 13-cis-retinoic acid와 interferon- α_{2a} 를 투여하였으나 관해가 나타나지 않았다고 보고하였고,³²⁾ Roth 등은 폐와 두경부의 진행된 상피세포암에서 이를 시도하였지만 역시 1예의 관해도 없었다고 보고하여,³³⁾ 그 임상적 효용성에 있어서는 더 많은 연구가 필요하다.

Chang 등은 ACHN 세포에 interferon과 방사선 치료를 병행한 뒤 flow cytometric analysis를 시행하여 세포주기가 G₂기에서 차단된 경우가 증가한 것을 밝혀내고, 방사선이 조사된 세포에 대한 interferon의 이러한 효과에 의해 방사선치료의 효과를 증강시킬 가능성을 제시하였다.³⁴⁾

Kardamakis 등은 폐의 소세포암 세포에 interferon α 와 방사선치료를 시행한 뒤, interferon α 에 의해 방사선치료의 효과가 증강되었음을 시사하였고,³⁵⁾ Lippman 등은 진행된 자궁경부암에서 interferon α_{2a} , 13-cis-retinoic acid와 방사선요법을 같이 시행했을 때, 81%의 총관해율과 56%의 완전관해율을 보고하여, interferon α_{2a} 와 13-cis-retinoic acid만을 투여했을 때의 총관해율 50%, 완전관해율 13%에 비해 유의한 차이가 있음을 밝혔다.³⁶⁾

본 연구에서는 interferon- α_{2a} , 13-cis-retinoic acid와 방사선요법을 시행한 경우에 총관해율이 46.7%였고, 이 중 완전관해가 33.3%로 나타나 동시항암화학 방사선요법을 시행한 경우와 비교해 볼 때, 총관해율은 비슷하였으나 완전관해율은 더 좋게 나타났다. Hallum III 등의 경우 1예의 관해도 나타나지 않았는데 이들은 이전에 방사선요법을 먼저 시행받고 재발한 경우를 대상으로하여 본 연구와는 환자의 구성이 달라 직접적인 비교는 곤란하다. Lippman 등이 최근 본 연구와 비슷한 연구방법으로 81%의 총관해율과 56%의 완전관해율을 보고하여 본 연구보다 좋은 결과를 보고하였는데, 방사선요법을 동시에 시행한 경우가 방사선요법을 같이 시행하지 않은 경우보다 월등히 좋은 결과를 보고하였다.

Interferon- α_{2a} 와 13-cis-retinoic acid를 투여할 때 독성은 항암화학약물요법 때보다 경미한 것으로 보고되고 있다. Hallum III 등은 grade 2-3의 피로(fatigue)와 grade 2-4의 빈혈이 가장 많이 나타났던 독성으로 보고하였고, Lippman 등은 grade 1-3의 구순염, grade 1-3의 결막염, grade 1-3의 피로, grade 1-4의 고지질혈증(hypertriglyceridemia) 등을 보고하였는데, 본 연구에서는 grade 1 혹은 2의 발열이 60.0%에서 나타나 가장 흔한 독성이었고, 검사소견의 이상은 grade 2의 빈혈과 grade 1의 AST/ALT 상승만이 1예씩 나타났으며, grade 3 혹은 4의 독성은 나타나지 않았다. 기존의 항암화학약물요법에 의한 치료에서는 대부분 심한 구토와 다양한 검사소견의 이상이 나타나는데, interferon- α_{2a} , 13-cis-retinoic acid의 경우에는 상대적으로 경미한 독성을 보고하여 진신상태가 불량한 환자에서도 투여가 가능하므로, 좀더 많은 환자들에 투여가 가능할 것으로 사료된다.

요법을 시행하고 1988년부터 1994년 12월까지 입원하였던 12예에서 동시항암화학 방사선요법을 시행한 뒤 그 치료효과와 독성을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Interferon- α_{2a} , 13-cis-retinoic acid와 방사선요법을 시행한 15예에 있어 완전관해 5예(33.3%), 부분관해 2예(13.4%)로 총관해율은 46.7%였고, 동시항암화학 방사선요법을 시행한 12예에 있어 완전관해 2예(16.7%), 부분관해 3예(25.0%)로 총관해율은 41.7%로 나타났다.

2. Interferon- α_{2a} , 13-cis-retinoic acid와 방사선요법을 시행한 15예에서 독성은 grade 1 혹은 2의 고열이 9예(60.0%)에서 나타나 가장 많은 빈도를 보였는데, acetaminophen 투여 후 1-2일 내에 회복되었다. 오한이 2예(13.3%), 요통이 3예(20.0%)에서 나타났고, 이외에 구토, 복통, 어지러움, 소화불량, 설사, grade malaise가 각각 1예씩(6.7%) 있었다.

3. Interferon- α_{2a} , 13-cis-retinoic acid와 방사선요법을 시행한 경우의 검사소견에 있어서는 grade 2의 빈혈 1예(6.7%), grade 1의 AST/ALT증가가 1예(6.7%) 있었으며, 특별한 증상이나 검사소견의 이상이 발견되지 않은 경우는 1예(6.7%)였다. 이는 동시항암화학 방사선요법을 시행한 경우 나타난 빈혈 9예(75.0%), AST/ALT 증가 3예(25.0%), 백혈구 감소증 6예(50.0%) 등과 비교시 아주 경미한 독성을 나타낸 것이다.

저자들은 적절한 적응증을 보이는 환자들에 대하여 새로운 투약을 함과 동시에 계속적인 추적관찰을 함으로써, 생존율과 장기간에 걸친 독성을 고찰하여 추가보고 예정이다.

- References -

1. Currie DW : Operative treatment of carcinoma of the cervix. J Obstet Gynecol Br Commonw 1971; 78:385.
2. Fletcher GH, Rutledge FN : Extended field technique in the management of the cancer of the uterine cervix. AJR 1972;114:116.
3. Pettersson F : Annual report on the results of tr -

V. 결 론

1988년부터 12월부터 1994년 12월까지 신촌세브란스병원 산부인과에 내원한 뒤, 상피암 자궁경부암 III기 혹은 IV기로 진단받은 27예를 대상으로 하여, 1993년부터 1994년 12월까지 입원하였던 15예에서 interferon- α_{2a} , 13-cis-retinoic acid와 방사선

- eatment in gynecological cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1991;36:1.
4. Montana GS, et al. : Carcinoma of the cervix, stage III. *Cancer* 1986;57:148.
 5. Jampolis S, Andras J, Fletcher GH : Analysis of sites and causes of failure of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix. *Radiology* 1975;115:681.
 6. Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H, Bedwinek JM, Camel HM, Purdy JA, Walz BJ : Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix : Analysis of tumor reference. *Cancer* 1983;51:1393.
 7. Choo YC, Choy TK, Wong IG and Ma HK : Potentiation of radiotherapy by cis-dichlorodiamine platinum in advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1986;23:94.
 8. Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V, Blumerson L : Hydroxyurea : A radiation potentiator in carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:379.
 9. Hreshchyslyn M, Aron BS, Boronow RC, Franklin EW, Singleton HM, Blessing HM : Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stage III_b and IV cervical cancer confined to the pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:317.
 10. Piver MS, Barlow JJ, vongtama V, Blumerson L : Hydroxyurea as a radiation sensitizer in women with carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:803.
 11. Piver MS, Krishnamsetty RM, Enrich LJ : Survival of non-surgically staged patients with native lymphangiograms how had Stage II_b carcinoma of the cervix treated by pelvic irradiation plus hydroxyurea. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1006.
 12. Museato MS, Perry MC, Yarbo JW : Chemotherapy for cervical carcinomas. *Semin Oncol* 1982;9:373.
 13. Drescher CW, Reid GC, Trerada K, Roberts JA, Hopkins MP, Perez-Tamayo C, Schoepel SL : Continuous infusion of low dose 5-FU and radiation therapy for poor prognosis squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1992;44:227.
 14. Park TK, Lee SK, Kim SN, Hwang TS, Kim GE, Suh CO, Loh JK : Combined chemotherapy and radiation for bulky stage I-II cervical cancer : comparison of concurrent and sequential regimens. *Gynecol Oncol* 1993;50:196.
 15. Malfetano JH, Keys H : Aggressive multimodality treatment for cervical cancer with paraaortic lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 1991;42:44.
 16. Taylor-Papadimitrou J, Balkwill RFS : Implications of new developments in interferon research. *Biochem Biophys Acta* 1982;695:49.
 17. Samuels BL, Golomb HM, Brownstein BH : Different proteins are induced by alpha- and gamma-interferon in hairy cell leukemia. *J Biol Response Modif* 1987;6:268.
 18. Massad LS, Mutch DG, Powell CB, Kao MS, Collins JL : Expression of a resistance mechanism in ovarian and cervical carcinoma cells prevents their lysis by gamma-interferons. *Cancer Res* 1990;50:4923.
 19. Weil J, Epstein CJ, Epstein LB : Polypeptide induction by recombinant human IFN gamma. *Nat Immun Cell Growth Regul* 1983;3:51.
 20. Harris CA, Derbi KS, Hunte-McDonough B, Krauss MR, Chen KT, Smith DM, Epstein LB : Manganese superoxide dismutase is induced by IFN gamma in multiple cell types. *J Immunol* 1991;147:149.
 21. Quesada JR, Reuben J, Manning JT, Hersch EM, Gutterman JUS : Alpha interferon for induction of remission in hairy cell leukemia. *N Engl J Med* 1984;310:15.
 22. Lilenbaum RC, Ratner L : Systemic treatment of Kaposi's sarcoma : Current Status and future directions. *AIDS* 1994;8:141.
 23. Urabe A : Interferons for the treatment of hematological malignancies. *Oncology* 1994;51:137.
 24. Bornstein J, Ben-David Y, Atad J, Pascal B, Revel M, Abramovici H : Treatment of cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma by interferon. *Obstet Gynecol Survey* 1993;48:251.
 25. Smith MA, Parkinson DR, Cheson BD, Friedman MA : Retinoids in cancer therapy. *J Clin Oncol* 1992;10:839.
 26. Meyskens FL, Surwit E, Moon TE, Childers JM, Davis JR, Dorr RT, Johnson CS, Alberts DS : Enhancement of regression of cervical intraepithelial neoplasia II with topically applied all-trans-retinoic acid : randomized trial. *J National cancer Instit* 1994;86:539.

27. Jetten A, Kim J, Sacks P, et al : Inhibition of growth and squamous cell differentiation markers in cultured human head and neck squamous carcinoma cells by β -all-trans retinoic acid. *Int J Cancer* 1990;45:195.
28. Lippman SM, Kavanagh JJ, Espinoza MP, Delgadillo-Madrueno F, Paredes-Casillas P, Hong WK, Massimini G, Holdener EE, Krakoff IH : 13-cis-retinoic acid plus interferon- α 2a in locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *J Nation Cancer Instit* 1993;85:499.
29. Lippman SM, Donovan DT, Frankenthaler RA, Weber RS, Earley CL, Hong WK, Goepfert H : 13-cis-retinoic acid plus interferon α -2a in recurrent respiratory papillomatosis. *J Nation Cancer Instit* 1994;86:859.
30. Lippman SM, Parkinson DR, Itri LM, Weber RS, Sejantz SP, Ota DM, Schusterman MA, Krakoff IH, Guttermann JU, Hong WK : 13-cis-retinoic acid and interferon α -2a : Effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. *J Nation Cancer Instit* 1992;84:235.
31. Majewski S, Szmurlo A, Marczak M, Jablonska S, Bollag W : Synergistic effect of retinoids and interferon α on tumor induced angiogenesis : anti-angiogenic effect on HPV-harboring tumor cell lines. *Int J Cancer* 1994;51:81.
32. Hallum III AV, alberts DS, Lippman SM, Inclan L, Shamdas GJ, Childers JM, Surwit EA, Modiano M, Hatch KD : Phase II study of 13-cis-retinoic acid plus interferon- α 2a in heavily pretreated squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1995;56:382.
33. Roth AD, Abele R, Alberto P : 13-cis-retinoic acid plus interferon- α : A phase II clinical study in squamous cell carcinoma of the lung and the head and neck. *Oncol* 1994;51:84.
34. Chang AYC, Keng PC : Potentiation of radiation cytotoxicity by recombinant interferons, a phenomenon associated with increased blockage at the G₂-M phase of the cell cycle. *Cancer Res* 1987;47:4338.
35. Kardamakis D, Gillies NE, Souhami RL, Bewerley PCL : Recombinant human interferon alpha-2b enhances the radiosensitivity of small cell lung cancer in vitro. *Anticancer Res* 1989;9:1041.
36. Lippman SM, Kavanagh JJ, Paredes M, delgadillo F, Hong WK, Figuerda F, Olguin A, Freedman RS, Massimini G, Holdener EE, Krakoff IH : 13-cis-retinoic acid, interferon- α 2a and radiotherapy for locally advanced cancer of the cervix. *Proc ASCO* 1993;12:257.