

거대 자궁경부암 환자에서 방사선 요법 시 Interferon- α 2a 와 13-cis retinoic acid를 병용 투여하는 bioradiotherapy의 효용성에 관한 연구: 예비적 임상연구

이화여자대학교 의과대학 산부인과학 교실,
강릉아산병원 산부인과학 교실*, 청주성모병원 산부인과**
박한뢰* · 신은경 · 손영수** · 김승철

Bioradiotherapy with Interferon- α 2a and 13-cis retinoic acid in cervical cancer patients with bulky primary tumors.: A Pilot Study

Han Moie Park, M.D.*, Eun Kyung Sin, M.D.,
Young Soo Son, M.D.** , Seung Cheol Kim, M.D.
*Dept. of Ob/Gyn, Ewha Women's University Mokdong Hospital,
Gangneung Asan Hospital*, Cheongju St. Mary Hospital***

Objectives : Recently, interferon(IF)- α 2a and 13-cis retinoic acid(RA) have been known to have a significant antitumor activity on the squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Thus we performed a pilot study to evaluate the clinical efficacy and tolerability of bioradiotherapy consisted of IF- α 2a, 13-cis RA and radiotherapy in cervical cancer patients with primary bulky tumors.

Methods and Materials : 15 consecutive cervical cancer patients(stage IB2~IVA) with primary bulky tumors received IF- α 2a(6×10^6 IU subcutaneous injection daily for 1 week, then 3×10^6 IU subcutaneous injection 3 times a week for 8 weeks), 13-cis RA(1 mg/Kg oral medication in two divided dose daily for initial 7 days, then 0.5 mg/Kg oral medication daily for 8 weeks) and radiotherapy concurrently as study group. Another 15 cervical cancer patients(stage IB2~IVB) with comparable primary bulky tumors were treated with standard radiotherapy as control group.

Results : Overall response rates(ORR) of all patients in study group and control group were 86.7%(CR; 20.0%) and 80.0%(CR; 6.7%), respectively($p > 0.05$). But we found that bioradiotherapy was significantly more effective compared to the standard radiotherapy for the control of primary bulky tumors of early stages(EB2~II)(ORR; 90.0% vs. 72.7%, $p < 0.05$). 3 year-survival rates of all patients in study group and control group were 60% and 54%, respectively($p < 0.05$). Treatment modality and SCC antigen level had significant relationships with 3-year survival in univariate analysis($p < 0.05$), but stage, age, tumor size did not($p > 0.05$). In multivariate analysis, while stage, age, tumor size, SCC antigen level were not related with 3-year survival($p > 0.05$), only treatment modality showed significant relationship with 3-year survival($p < 0.05$). Major side effects of the bioradiotherapy were low grade fever (57%) and flu-like symptoms(46%). and tolerable in all patients. There was no toxicity of grade 3 or 4 during the bioradiotherapy.

Conclusions : Our results suggested that bioradiotherapy was an active and tolerable therapy, comparing to the standard radiotherapy, especially for the localized bulky primary cervical tumor of early stages(EB2~II). Randomized prospective study in a large scale is feasible and needed in the future to confirm the role of the bioradiotherapy in the treatment of primary bulky cervical cancer, especially for the patients who cannot tolerate concurrent chemoradiation because of the toxicities of chemotherapy.

Key Words : primary bulky cervical cancer, bioradiotherapy, 13-cis retinoic acid, interferon- α 2a.

서 론

자궁경부암은 한국여성의 부인암 중 발생 빈도가 가장 높은 악성 종양으로 전체 부인암의 약 20% 정도를 차지하고 있다.¹ 자궁경부암은 선별검사(screening)의 보급 및 치료법의 발달로 최근 20년 간 감소 추세이기는 하나, 아직도 세계적으로도 두 번째로 많이 발생하는 부인암이며, 20세 이상 여성의 주요한 사망 원인이 되고 있다.²

종양의 크기가 4 cm 이상이 되는 거대 자궁경부암이나, 국소적으로 진행된 자궁경부암에서의 방사선 단독치료 시에는 최근 방사선치료 장비와 기술의 발전에도 불구하고, 골반강 내 정상 장기의 방사선 내선량에 한계가 있음으로 인하여, 조사량에 제한을 받을 수밖에 없게 된다. 즉, local control을 위한 충분한 방사선 조사가 이루어지지 못하는 문제점이 있다.³ 따라서 이러한 경우에는 local control의 실패율이 40%-70%로 높게 보고 되고 있으며, 원격전이도 20-30%에 이르는 것으로 알려져 있다.^{3,4}

최근 고위험 자궁경부암의 local control을 향상시키고 원격전이를 감소시키기 위한 목적으로 유도항암요법(neoadjuvant chemotherapy) 또는 동시 항암-방사선요법(concurrent chemoradiation) 등이 시도되고 있으나, 여전히 거대 자궁경부암은 비거대 자궁경부암에 비하여 림프절 전이의 비율이 높고 5년 생존율이 50% 이하로 보고 되어 치료방법의 선택에 있어서 논란이 되고 있다.^{3,5} 거대 종양 환자의 치료 성공률이 낮은 이유로는 local control의 실패가 중요한 원인으로 생각되므로 local control의 향상은 거대 자궁경부암 환자의 생존율 증가에 매우 중요하다.⁶

최근 interleukin(IL), interferon(IFN), 그리고 cytokine 같은 생물학적 반응 조절 물질(biologic response modifier: BRM)을 기존의 자궁경부암 치료방법과 병용함으로써 치료율 및 생존율이 향상되었다는 연구결과들이 보고 되면서 BRM에 대해 관심이 모아지고 있다.⁷ Retinoic acid(RA)와 그 합성 유도체인 retinoid는 세포 분화와 증식, 그리고 세포고사(apoptosis)에 영향을 미치며, retinoid는 두경부 및 피부, 간 그리고 자궁경부에서의 암 예방효과(chemopreventive effect)가 있음이 관찰 되었다.⁸ 또한, all-trans-RA와 13-cis-RA 등은 진행된 암에서 단일 치료 제재로서 치료 효과가 있음이 입증되지 못하였으나, 방사선 치료 또는 cisplatin

그리고 interferon 등을 이용한 치료 시 병용하게 되면 치료의 효능이 향상되며,^{7,9} IFN- α 2a의 병용은 피부와 자궁경부에 발생한 침윤성 편평상피암에 대한 직접적인 치료효과가 있음이 최근 보고 되었다.^{9,11} 그리고 두경부암 세포주를 대상으로 RA의 방사선감작(radiosensitizing) 효과를 관찰한 결과 방사선조사 시 RA는 상승작용(synergic effect)을 보이는 것으로 관찰되었다.⁷

IFN은 다기능성인 cytokine의 일종으로, 바이러스 감염이나 면역학적인 자극에 대한 세포의 저항 반응으로 인해 생성되며, 세포 성장이나 분화 그리고 면역학적 조절 등을 통해 유전자 발현을 조절하는 역할을 수행한다. IFN에 대한 다양한 임상적인 연구가 시도되어, 단일제재로서의 항암효능은 제한적이긴 하나, adjuvant therapy의 하나로서 항암치료 또는 방사선 치료 시 병용함으로써 항암 효과가 있는 것으로 인정되고 있다.^{9,12} 또한 대부분의 IFN은 HPV type 18 E6, E7 viral transcription을 감소시키며, HPV type 16 E6, E7 viral transcription도 일부 감소시키는 것으로 보고 되어, 자궁경부암에서 HPV를 therapeutic target으로 하는 IFN 치료에 대해 관심이 높아지고 있다.¹³

RA와 IFN이 암에 대한 방사선 효과를 증진시키는 기전은 아직 정확히 밝혀져 있지 못하나, 세포주(cell line)를 이용한 연구에서, IFN에 2시간 노출 후에 G2-M 세포주기가 현저히 억제됨을 보이는데, 이는 IFN에 의한 late protein 합성으로 인하여 방사선에 민감한 세포들이 증가하기 때문인 것으로 생각되고 있다.¹⁴ 한편, RA는 post-translational mechanism을 통해 G1 세포주기를 정지시켜 세포성장을 차단함으로써, carcinogen에 의한 mutagenic damage를 치유하는 것으로 생각된다.¹⁵

따라서 방사선 치료가 주로 이용되어온 진행된 자궁경부암이나 거대 자궁경부암 환자에서, RA와 IFN을 방사선 치료와 병용함으로써 향상된 치료 반응율과 생존율을 얻을 수 있는지는 큰 관심거리가 되고 있다.

본 연구는 4 cm 이상의 거대종양(primary bulky tumor)을 지닌 자궁경부암 환자(stage IB2~IV)들에서 고식적인 방사선 치료에 RA와 IFN을 병용한 bioradiotherapy의 치료 반응율(response rate)과 부작용을 분석하고, 3년 생존율 분석을 통하여 bioradiotherapy의 치료 효과를 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1997년 3월부터 1999년 8월까지 이대목동병원에서 거대 자궁경부암을 진단 받고 방사선 치료와 함께 RA와 IFN을 병용한 bioradiotherapy를 시행 받은 15명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 대조군으로는 1995년 5월부터 1999년 9월까지 거대 자궁경부암으로 진단 받고 기존의 고식적 방사선 치료만 시행 받은 15명을 대상으로 하였다. 거대 종양의 기준은 종양 최대 직경이 4cm 이상인 경우로 정의하였다.

치료 전 평가로 bioradiotherapy 군과 방사선 단독치료군에서 공통적으로 병력, 신체검사, 기본 실험실 검사, 흉부 X-선 검사, 경정맥신우조영술(IVP), barium enema, 방광내시경, 직장내시경을 시행하고, 복부 및 골반 컴퓨터단층촬영(CT) 및 자기공명영상촬영(MRI)으로 종양의 크기 및 골반 및 부대동맥 림프절 전이 여부를 확인하였다. 임상병기의 설정은 FIGO(International Federation of Gynecologists and Obstetricians) 분류법에 따라하였다. 대상 환자들의 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행상태는 모두 0-1 이었으며 치료 전 신장, 간 및 골수 기능은 모두 정상 범위에 속하였다.

방사선치료는 bioradiotherapy 군과 방사선 단독치료

군에서 모두 동일하게 전 골반강에 평균 5040cGy의 외부방사선조사를 시행하였으며, 강내조사는 A점에 평균 7640cGy, B점에는 평균 6000cGy를 조사하였다. Bioradiotherapy는 방사선치료와 함께 처음 7일 동안 매일 IFN-α2a는 6×10^6 units 피하 주사하였고, 13-cRA는 1mg/Kg/day를 하루에 이분하여 경구투여 한 후, 8주까지 IFN-α2a는 주 3회 3×10^6 units를 피하 주사하였고 13-cRA는 매일 0.5mg/Kg/day를 경구 투여하였다.

치료반응 판정은 치료 종료 후 3-6개월에 시행한 골반 이학적 검진 소견과 MRI 또는 CT로 하였다. 완전관해(complete response :CR)는 임상적으로 관찰 가능한 모든 종양이 소실되었거나 MRI 또는 CT 상 종양이 완전히 소실된 경우로 하였고, 부분관해(partial response :PR)는 임상적으로 관찰 가능한 종양이 50% 이상 감소하였거나 MRI 또는 CT 상 최장경이 50% 이상 감소한 경우로 분류하였다.

Bioradiotherapy군과 방사선 단독치료군에서 치료에 따르는 독성은 GOG(Gynecologic Oncology Group) 공통 독성 기준에 준하여 평가하였다. 방사선치료 중 모든 환자는 매주 일반혈액검사를 시행하고 체중과 비뇨생식계 및 위장관계의 합병증을 정기적으로 관찰하였다. Bioradiotherapy 치료군 에서도 매주 일반혈액검

Table 1. The characteristics of patients

| Characteristics | Bioradiotherapy(%) (RT with IFN plus RA) | Radiotherapy only(%) | p |
|-------------------------|---|----------------------|----|
| Number of patients | 15 | 15 | NS |
| Mean Age (yrs) | 62.4±10.3 | 67.6±12.6 | NS |
| FIGO Stage | | | NS |
| IB2 | 1 (6.7) | 1 (6.7) | |
| IIA | 2(13.3) | 1 (6.7) | |
| IIB | 7(46.7) | 7(46.7) | |
| IIIA | 2(13.3) | 3(20.0) | |
| IIIB | 2(13.3) | 1 (6.7) | |
| IVA | 1 (6.7) | 1 (6.7) | |
| IVB | 0 | 1 (6.7) | |
| Mean tumor size (cm) | 5.9±1.8 | 5.3±1.2 | NS |
| Cell type | | | NS |
| Squamous cell Ca | 15 | 14 | |
| Adenocarcinoma | | 1 | |
| SCC antigen (ng/mL) | 12.7±15.6 | 15.8±15.5 | NS |
| ECOG performance status | | | NS |
| 0 | 13 | 14 | |
| 1 | 2 | 1 | |
| 2 | 0 | 0 | |
| 3 | 0 | 0 | |

NS : not significant, p>0.05, RT : Radiotherapy, IFN : interferon-α2a, RA : 13-cis retinoic acid

사와 신장 및 간 기능 검사를 시행하였으며, 신경학적 독성이 의심되는 경우에는 신경학적 평가를 시행하였으며, 집에서 RA와 IFN을 투여 받는 환자는 bioradiotherapy 시 발생 가능한 독성의 증상과 종류에 대해 교육하고 이상 증세가 있을 시에는 곧 내원하도록 권고하였다.

Bioradiotherapy군과 방사선 단독치료군에서 치료반응은 logistic regression을 이용하여 분석하였으며, 연속 변수의 경우 independent paired t-test를 사용하였고, 범주 변수의 경우 chi-square test를 이용하여 비교 분석하였다. 생존율은 Kaplan-Meyer법을 이용하여 구하고 Log-rank test로 유의성을 검증하였다. p-value 0.05 이하일 때 유의한 차이가 있는 것으로 하였다. 또한 임상병기, 연령, 종양의 크기, 치료 방법 등의 인자들이 생존율에 유의한 영향을 주는지 알아보기 위한 다변량 분석은 Cox regression model을 사용하였다.

연구 결과

Bioradiotherapy군의 평균나이는 62.4±10.3세였으며, 방사선 단독치료군의 평균 나이는 67.6±12.6세였다. 임상 병기는 bioradiotherapy군에서는 IIB가 7명(46.7%)으로 가장 많았으며 IIA, IIIA, IIIB가 각각 2명, IB2와 IVA가 각각 한 명이었다. 방사선 단독치료군에서도 역시 IIB가 7명(46.7%)으로 가장 많았으며 IIA가 3명(20.0%), IB2, IIIA, IIIB, IVA, IVB는 각각 1명이었다. 조직병리진단은 전체 30명의 환자 중 편평상피암이 29명(96.7%)이었으며 선세포암이 1명(3.3%)이었다. 종양의 평균직경은 bioradiotherapy군에서 5.9±1.8 cm, 방

사선 단독치료군에서는 5.3±1.2 cm로 두군 사이에 유의한 차이가 없었다. 또한 기타 ECOG 수행능력이나 방사선치료용량 및 추적관찰 기간 등도 두군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

모든 병기의 환자를 대상으로 치료 종료 후 3-6개월 사이에 치료반응 평가를 시행하였다. Bioradiotherapy군에서 완전관해(complete response: CR)는 20.0%(3/15), 부분관해(partial response: PR)는 66.7%(10/15), 전체 치료반응율(overall response: OR)은 86.7%(13/15)이었으며, 방사선 단독치료군에서는 CR은 6.7%(1/15), PR은 73.3%(11/15), OR은 80.0%(12/15) 보여, 두 치료군 사이의 치료반응율에는 통계적인 유의한 차이를 보이지 않았다(p>0.05)(Table 2).

그러나 전체 환자를 FIGO 병기 IB2-II 환자군과 FIGO 병기 III-IV 환자군으로 나누어 분석한 바, 다음과 같은 결과를 얻었다. 즉, 병기 IB2-II에서 bioradiotherapy군의 CR는 30.0%(3/10), PR는 60.0%(10/15), OR는 90.0%(9/10)이었으나, 방사선 단독치료군에서 CR는 11.1%(1/11), PR는 66.7%(6/9), OR는 77.8%(7/9)을 보여, FIGO 병기 IB-II의 거대 자궁경부암에서는 bioradiotherapy군이 방사선 단독치료군에 비하여 통계적으로 유의하게 높은 치료반응율을 보임을 알 수 있었다(p<0.05). 그러나 병기 III-IV의 환자군에서는 두 치료군 사이에 치료반응율에 유의한 차이를 보이지 않았다(table 2).

Bioradiotherapy군과 방사선 단독치료군의 3년 생존율은, 모든 병기의 전체 환자를 대상으로 볼 때, 각각 60%, 54%를 보여 통계적으로 유의하게 bioradiotherapy군에서 높은 3년 생존율을 보였다(p<0.05)(Fig. 1). 그

Table 2. The response rates of Bioradiotherapy and Radiotherapy only

| | | Frequency (%) | | | | | |
|-------------------|--------------|---------------|---------|----------|---------|---------|-----------|
| | | No | CR | PR | SD | PD | OR |
| Bioradiotherapy | (all stages) | 15 | 3(20.0) | 10(66.7) | 1(6.7) | 1(6.7) | 13(86.7)* |
| Radiotherapy only | (all stages) | 15 | 1(6.7) | 11(73.3) | 2(13.3) | 1(6.7) | 12(80.0)* |
| Bioradiotherapy | (IB2-II) | 10 | 3(30.0) | 6(60.0) | 1(10.0) | 0(0.0) | 9(90.0)** |
| Radiotherapy only | (IB2-II) | 9 | 1(11.1) | 6(66.7) | 1(11.1) | 1(11.1) | 7(77.8)** |
| Bioradiotherapy | (III-IV) | 5 | 1(20.0) | 4(80.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 5(100.0)* |
| Radiotherapy only | (III-IV) | 6 | 0(0.0) | 5(83.3) | 1(16.7) | 0(0.0) | 5(83.3)* |

CR : complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease,

OR : overall response.

* : p>0.05 by Logistic regression analysis

** : p<0.05 by Logistic regression analysis

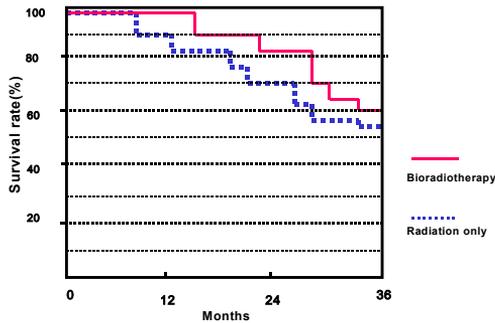


Fig. 1. 3-year survival curve according to treatment modalities in all patients.(Log-Rank test; $p < 0.05$)

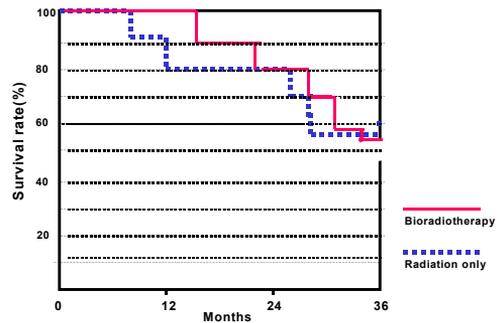


Fig. 2. 3-year survival curve according to treatment modalities in patients of stage IB2-III(Log-Rank test; $p > 0.05$)

려나 병기 IB2-II의 골반에 국한된 거대 자궁경부암만을 대상으로 볼 때에는, 각각 51%, 54%로 두 치료군 간에 유의한 차이가 없었다 ($p > 0.05$)(Fig. 2).

단변량 분석(univariate analysis) 결과, 연령, 병기, 종양 크기 등은 생존율에 영향을 미치지 못하며($p > 0.05$), 치료방법과 SCC antigen의 농도가 생존율에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다($p < 0.05$)(Table 3). 한편 다변량 분석(multivariate analysis)에서는 치료방법만이 생존율에 유의한 영향을 미치며($p < 0.05$, RR :2.68, 95% CI:1.10-6.52), 연령, 병기, 종양 크기, SCC antigen 농도에 따른 3년 생존율에는 유의한 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$)(Table 4).

Bioradiotherapy에 따른 주요 부작용은 미열(57%)과 감기증세(flu-like symptom)(46%)였으며, 그밖에 어지

러움과 오심을 호소한 경우가 각각 1례씩 있었으나, GOG 독성 기준 grade I-II 정도이었고, 증상에 따른 경구 투약으로 24시간 이내 증상은 완화되었다. 독성으로 인한 방사선치료 및 retinoic acid/interferon의 투여가 지연 혹은 중단된 경우는 없었으며, grade III-IV의 부작용은 관찰되지 않았다(Table 5).

고 찰

최근 면역반응이 중요한 항암기전으로 알려지면서 암 치료를 위한 면역 치료에 많은 관심이 모아지고 있다. 분자 유전학의 발달과 함께 암 백신을 포함한 항암 면역치료는 급진전되었으며, interferon 등의 생물학적 반응 조절 물질에 대한 임상 연구도 활발하게 이

Table 3. Factors affecting 3-year survival of bulky primary cervical cancer patients : Univariate analysis

| Factors | No of patient(%) | 3-year survival rate | <i>p</i> -value* |
|---------------------|------------------|----------------------|------------------|
| Age | | | > 0.05 |
| < 65 year-old | 13 (43) | 62 | |
| > 65 year-old | 17 (57) | 54 | |
| FIGO stage | | | > 0.05 |
| IB2-II | 20 (66.7) | 56 | |
| III-IV | 10 (33.3) | 56 | |
| Tumor size (cm) | | | > 0.05 |
| < 5cm | 12 (40) | 60 | |
| > 5cm | 18 (60) | 54 | |
| SCC antigen (ng/mL) | | | < 0.05 |
| < 2ng/mL | 24 (80) | 66 | |
| > 2ng/mL | 6 (20) | 53 | |
| Treatment | | | < 0.05 |
| Bioradiotherapy | 15 (50) | 60 | |
| Radiation only | 15 (50) | 52 | |

* by Log-rank test

Table 4. Factors affecting 3-year survival of bulky primary cervical cancer patients : Multivariate analysis with Cox regression analysis

| Factors | RR | CI (95%) | p-value |
|----------------------------|-------|-------------|---------|
| Age | | | |
| < 65 year-old | 1.00 | - | |
| > 65 year-old | 0.823 | 0.39-1.75 | > 0.05 |
| FIGO stage | | | |
| IB2-II | 1.00 | - | |
| III-IV | 1.24 | 0.54 - 2.85 | > 0.05 |
| Tumor size (cm) | | | |
| < 5cm | 1.00 | - | |
| > 5cm | 0.93 | 0.43 - 2.00 | > 0.05 |
| SCC antigen (ng/mL) | | | |
| < 2ng/mL | 1.00 | - | |
| > 2ng/mL | 0.61 | 0.23 - 1.64 | > 0.05 |
| Treatment | | | |
| Bioradiotherapy | | 1.00 | - |
| Radiation only | 2.68 | 1.10 - 6.52 | < 0.05 |

RR : Relative Risk
 CI (95%) : Confidence Interval

루어지고 있다.⁹⁻¹⁶

Interferon은 혈액암과 각종 고형암에서 단독으로 항암 효과가 있으며, 방사선 치료시 병용될 경우 radiation cytotoxicity를 증가시키는 것으로 보고 되고 있다.^{15,16} 또한 retinoic acid는 세포 성장을 조절하며, 두경부 종양에서 이차적인 암 예방 효과가 있음이 증명되기도 하였다.¹⁴ 이러한 두 생물학적 반응 조절 물질을 병용 투여할 경우, 직접 또는 간접 경로를 통하여, 세포증식 억제와 분화유도 및 방사선 감수성의 상승작용을 유발하며, 항바이러스 효과를 지니는 생물학적 반응조절 물질이 HPV가 중요한 발암 인자로 알려진 편평상피세포암에서 효과적임이 밝혀지면서^{13,16}, 피부암 및 자궁경부암 등에서 interferon을 이용한 임상 치료 연구가 시도되고 있다.

거대 자궁경부암은 local control이 저조하고 원격 전이율이 높아 치료 실패율 및 재발률이 높다. Durrance 등에 의하면 종양의 크기가 6 cm 이상인 경우 31%에서 골반 내 재발을 보이며,¹⁷ Perez 등은 IB-IIIB의 병기 환자에서 종양의 크기에 따른 치료 실패율을 분석한 바, 5 cm 이상에서는 35%, 5 cm 미만에서는 20%의 치료 실패율을 보여 종양의 크기가 클수록 치료실패율이 유의하게 높아짐을 보고하였다.¹⁸ 이처럼 거대 자궁경부암에서 local control이 저조한 이유는 1) 강내조사 시 방사선량 분포가 이상적이지 않고, 2) 종양 내부의 저산소증으로 인해 방사선 저항성이 발생하며, 3)

Table 5. Toxicity of Bioradiotherapy

| Toxic effect | Frequency (%) |
|------------------|---------------|
| Fever | 8(57.3) |
| Flu-like symptom | 7(46.4) |
| Dizziness | 1 (6.7) |
| Nausea | 1 (6.7) |
| Malaise | 1 (6.7) |
| Dyspepsia | 1 (6.7) |

종양 내부에서 가속분화(accelerated repopulation)하는 세포들이 있기 때문인 것으로 알려져 있다.^{3,4,6,17-20}

따라서 거대 자궁경부암에서는 이러한 local control의 저해요인으로 인해 비거대 자궁경부암에 비해 상대적으로 총 방사선 조사량과 치료 기간이 증가하게 되고, 증가된 방사선량으로 인한 부작용의 증가와 함께, 가속 분화하는 세포의 증가로 인한 local control의 감소로 연결되는 악순환이 발생하게 된다. 그러므로 거대 자궁경부암에서 치료 기간의 단축은 치료 성공률을 높이는 데 중요한 것으로 생각된다.

Jurgen 등은 bioradiotherapy가 저산소증으로 인한 세포 저항성을 감소시킨다는 연구결과를 보고 한 바 있다.²¹ 치료 전 종양의 산소포화도는 방사선치료에 대한 암세포의 반응도와 밀접한 관계가 있으며, 또한 종양의 biologic aggressiveness와 원격전이와도 연관성이 높은 것으로 보고하고 있으며, 이는 종양 내 저산

소증이 vascular endothelial growth factor(VEGF) 등의 angiogenic cytokine을 자극하기 때문인 것으로 설명되고 있다. 이 연구에서, 방사선조사와 함께 retinoic acid와 interferon을 병용하는 bioradiotherapy를 시행한 환자의 종양 내 산소 포화도를 측정된 결과, 방사선 단독치료에 비하여 높은 산소 포화도를 관찰하였으며, 산소 포화도가 높은 환자에서의 완전 관해율은 87%로 높게 보고 되고 있다.

본 연구는 이러한 연구결과들에 근거하여 bioradiotherapy가 거대 자궁경부암 환자에서 종양 내 산소포화도 및 종양의 radiosensitivity를 증가시켜, cell apoptosis의 유도 및 치료기간의 단축을 할 것으로 판단하고, 거대 자궁경부암 환자들을 대상으로 bioradiotherapy를 시행하여, 기존의 방사선 단독치료군과 치료 반응율, 부작용, 3년 생존율 등을 비교 분석 하였다. 본 연구에서는 bioradiotherapy의 ORR(overall response rate)은 86.7%(13/15)로 방사선 단독치료의 80.0%(12/15)에 비하여 다소 높았으나, 통계적인 유의성은 없었다. 그러나 CR(complete response)은 bioradiotherapy에서 20.0%(3/15)으로 방사선 단독치료의 6.7%(1/15)에 비해 유의하게 높았다. 이러한 결과는 Verastegui 등이 병기 III, IV의 17명 환자를 대상으로 시행한 bioradiotherapy의 임상 연구에서 ORR이 64%(11/17), CR이 64%(11/17)(PR: partial response는 0%)였던 것과 비교해 볼 때 다소 차이가 있었다.²² 박 등도 병기 III-IV인 15명의 환자를 대상으로 bioradiotherapy를 시행한 결과 ORR은 46%(7/15), CR은 33%(5/15)을 보고한 바 있다.²³

본 연구를 포함하여 현재까지 보고된 자궁경부암에서의 bioradiotherapy에 대한 연구들은 연구군과 비교군의 크기가 작아, randomized study로써 미흡하다는 제한점이 있으며, 원격전이를 포함하는 진행된 자궁경부암이 다수 포함되어 있어, bioradiotherapy가 기존의 방사선 단독치료에 비하여 치료성적이 우수함을 입증하지 못한 원인으로 추측된다. 한편 자궁경부암의 평균연령은 52.2세로 알려져 있으며, 연령의 분포는 양분화 되는 경향이 있어 30세에서 39세 사이와 60세에서 64세 사이에 높은 발병률을 보이는 것으로 보고 되고 있다.²⁴ 국내에서도 목 등은 자궁경부암 1058예를 분석한 결과 평균 연령은 50.5세로 41세에서 60세의 환자가 49.3%를 차지하는 것으로 보고하였다.²⁵ 그러나 본 연구에서는 평균 연령이 65.4세로 70세 이상의 고령의 환자가 43.3%(13/30)을 차지하는 것도 치료 반응율과 생존율에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

Bioradiotherapy는 국소적으로 진행된 자궁경부암이나 거대 자궁경부암에서 local control을 향상시키는 것으로 알려져, 골반 내에 국한되어 있는 거대 자궁경부암 환자만을 대상으로 bioradiotherapy의 치료 반응을 알아보았다. 본 연구에서 병기 III, IV를 제외한 병기 IB2-II의 거대 자궁경부암 환자는 bioradiotherapy군에서는 66.7%(10/15), 방사선 단독치료군에서는 73.3%(11/15)이었으며, 이 환자들을 대상으로 분석할 때, bioradiotherapy군의 ORR은 90.0%(9/10), CR은 30.0%(3/10)이었으며, 방사선 단독치료군에서 ORR은 72.7%(8/11), CR은 9.1%(1/11)이었다. 즉, ORR과 CR에 있어서 bioradiotherapy는 방사선 단독치료 보다 통계적으로 유의하게 우수한 치료 성적을 보였다($p < 0.05$).

자궁경부암의 치료 결과는 5년 생존율로 평가되는데 본 연구에서는 Kaplan-Meyer법을 이용하여 3년 생존율을 구하였다. 병기 IB-II의 비거대 자궁경부암은 수술적 또는 방사선 치료로 좋은 치료성적을 보이고 있다. 그러나 거대 자궁경부암은 여전히 높은 치료 실패율을 보여, 대부분의 경우 치료 후 30개월 이내에 재발함으로써, 5년 이상 장기간 추적관찰이 어려운 경우가 많다. 따라서 이러한 환자에서는 5년 생존율이 부정확할 가능성이 있기 때문에²⁶ 거대 자궁경부암에서는 5년 생존율대신 3년 생존율을 사용하여도 무방할 것으로 생각된다. 본 연구에서 전체 병기의 환자를 대상으로 분석한 3년 생존율은 bioradiotherapy군에서 60%, 방사선 단독치료군에서 54%로 bioradiotherapy군에서 유의하게 높았다(Log-rank test; $p < 0.05$). 그러나 병기 IB2-II의 거대 자궁경부암 환자들만을 대상으로 분석하면 bioradiotherapy군과 방사선 단독치료군 사이에 3년 생존율의 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$).

이상의 결과들을 요약하면 본 연구의 bioradiotherapy의 치료 반응은 FIGO 병기의 분포에 따라 차이가 있음을 알 수 있다. 그리고 병기 IB2-II의 일차 거대 자궁경부암에서는 bioradiotherapy가 방사선 단독치료보다 유의하게 높은 치료 반응율을 보이며, 3년 생존율에서도 bioradiotherapy가 방사선 단독치료에 비하여 통계적으로 유의하게 생존율을 증가시킴을 보이므로, bioradiotherapy는 종양의 크기로 인해 국소 제어율이 낮아 치료율이 부진한 거대 자궁경부암에서 더욱 유용하며, 그중에서도 특히 원격 전이가 없는 거대 자궁경부암에서 특히 효과적일 수 있을 것으로 판단된다.

본 연구에서 bioradiotherapy 시행과 관련하여 나타난 독성은 대부분 급성으로 발현되는 특징을 보였으

며, 증상의 정도는 경미하였다. 미열을 호소한 9례(57%)에서는 대부분 retinoic acid와 interferon 투여 24시간 이내에 증상을 호소하였고, 38℃를 넘는 경우는 없었다. 이들은 모두 해열제 복용으로 증상이 완화되었으며, 감기증세(flu-like symptom)를 호소한 7례(46%)에서도 증상 발현 24시간 이내에 모두 소실되었다. Kavanagh 등은 병기 IVA 8례를 포함하는 27명의 환자를 대상으로 bioradiotherapy를 시행하였으며, 3명의 환자에서 중증의 출혈성 직장항문염이 발생하였고, 그 중 1명은 중증의 장출혈로 치료를 중단하였음을 보고하여, 출혈성 직장항문염이 bioradiotherapy에 있어서 does limiting toxicity임을 주장하였다.¹² Kavanagh 등은 이러한 부작용이 발생한 경우에는 retinoic acid와 interferon을 감량 투여하였으며, 그 중 2명의 환자는 증상이 완화되어 치료를 마칠 수 있었다.¹² Kavanagh 등의 연구에서는 방사선치료 전 8주 동안 retinoic acid와 interferon 투여하였으며 방사선치료 6-12주 동안에는 본 연구에서와 같이 retinoic acid와 interferon을 감량하여 투여하였고 방사선 치료 후에도 4주간 지속적으로 투여하였다. 따라서 Kavanagh 등의 연구에서는 본 연구에 비하여 총 투여량이 많았으며 진행된 병기의 환자가 다수 포함되어있어 방사선치료의 범위와 총 조사선량의 증가가 심각한 부작용을 일으킨 것으로 생각된다. 이후 Verastegui, 박 등이 보고한 bioradiotherapy의 예비 연구에서는 interferon과 retinoic acid를 본 연구에서 사용한 용량과 와 비슷한 용량으로 방사선치료에 병용하였으며, 나타난 부작용은 급성의 양상을 보였으나, 대체적으로 경미하였다.^{23,24}

최근 자궁경부암 세포주에서의 bioradiotherapy 효과가 보고자에 따라 차이를 보이는 원인이 retinoic acid와 interferon이 편평상피암에서 효과를 나타내기 위해 특정 유전자의 발현을 필요로 하기 때문이라는 연구 결과가 보고 되고 있다.^{17,28,29} Retinoic acid는 RAR, RXR 등의 특정 수용체에 결합하여 세포의 성장을 조절하는 것으로 알려져 있고, 특히 대부분의 고형 종양과 구강 내 상피세포 전암 병변에서 RAR-β가 발현되지 않을 경우 악성종양으로 진행되는 경향을 보이는데, retinoic acid는 이러한 RAR-β의 발현을 유지시키고, RAR-β는 radiosensitization을 매개하여 cell apoptosis를 유발하는 것으로 알려져있다.²⁹

Hoffman 등은 retinoic acid와 interferon이 상호간의 수용체를 유도하며, 특히 retinoic acid는 interferon 유도 유전자를 유도하고, interferon의 antiangiogenesis,

apoptosis 작용을 증가시킨다는 실험적 증거를 보고하였다.²⁸ 이외에도 retinoic acid와 interferon의 병용으로 retinoic acid의 세포 내 수용체(CRABP II), interferon-γ를 증가시킨다는 결과도 보고 되었다. 따라서 retinoic acid와 interferon 등을 임상에서 효과적으로 적용하기 위하여, 투여 전에 암조직에서의 RAR, IRF 등의 유전자 변이를 검색하여, 방사선 감수성이 있는 것으로 확인된 환자에게만 retinoic acid와 interferon을 투여한다면 bioradiotherapy의 효과를 최대화 할 수 있을 것으로 기대 된다.³⁰

Namba 등은 interferon이 방사선치료뿐 만 아니라 항암화학치료와도 상승(synergy)작용이 있어 cisplatin의 활성도를 증가시킨다는 결과를 보고하였고,³¹ 이에 근거하여 Stock 등은 국소적으로 진행된 자궁경부암 환자 20명을 대상으로 interferon-α-2b와 cisplatin을 방사선치료와 병용하여 이들의 radiosensitizer로서의 역할을 연구하였다.³² Dipaola 등도 고형암을 대상으로 retinoic acid와 interferon을 Paclitaxel과 병용하여 투여하는 임상 연구 결과를 보고한 바 있다.³³ 이러한 항암 화학요법과 생물학적 반응 조절 물질의 병용에 대한 임상적인 시도는 아직까지 부작용을 극복하고 임상 실험을 완결해야만 하는 과제로 남아있으며, 아직 연구는 진행되고 있는 부분이다. 앞으로 더욱 다양한 생물학적 반응 조절 물질들의 역할이 정확히 규명되고, 방사선치료와 항암 화학치료제에 미치는 영향 및 그 기전에 대해서 더 많은 연구가 필요한 실정이다.

본 연구는 bioradiotherapy를 시행 받은 15명의 환자와 같은 조건에서 기존의 방사선 단독치료를 받은 15명의 환자를 대상으로 하였기 때문에, bioradiotherapy의 임상적인 효용성을 확정하기에는 대상 환자의 수가 부족한 제한점을 지닌다. 앞으로 bioradiotherapy의 치료 효과를 극대화 할 수 있는 적용 기준을 마련하기 위해서는, bioradiotherapy의 종양 크기에 따른 감수성의 차이와 진행성 병변에서의 치료 효율성 등이 대규모 다기관 전향적인 연구를 통해 검증되어야 하며 최적의 radiosensitivity를 유도할 수 있는 유전자에 대한 연구도 이루어져야 할 것이다.

참고문헌

1. 한국 중앙 암등록 사업 2000년도 21차 연례보고서. 국립암센터, 한국 중앙 암등록 본부, 보건복지부. 2001
2. Greenlee RT, Beretta P, Ghezzi F. Cancer statistics. CA

- Cancer J Clin 2001;51:15-36.
3. Barbara S, Katherine H, Ross B, Howes A. Bulky, barrel-shaped cervical carcinoma(stage IB, IIB). Am J Clin Onco 1999;22:232-6.
 4. Mendenhall W, Wharton J, Fletcher G. stage IB or IIA-IIB carcinoma of the intact uterine cervix greater than or equal to 6 cm in diameter : Is adjuvant extrafascial hysterectomy beneficial ? Int J Radiat Onco Bio Phys 1991;1:899-904.
 5. Morice P, Haie-Meder C, Rey A, Pautier P, Lhomme C, Gerbaulet A. Radiotherapy and radical surgery for treatment of patients with bulky stage IB and II cervical carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2000;10:239-246.
 6. Fowler J, Lindstrom M. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. Int J Radiat Onco Bio Phys 1992;23:457-67.
 7. Francesco R, Sandro F, Michele R, Gaetano S, Alisia C, Luca F. et al. Phase IB study of subcutaneously administered interleukin 2 in combination with 13-cis retinoic acid as maintenance therapy in advanced cancer. Clin Cancer Research 2001;7:1251-7.
 8. Lippman SM, Parkinson DR, Itri LM. 13-cis-retinoic acid plus interferon α 2a: effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. J Natl Cancer Inst 1992;84:235-41.
 9. Lippman SM, Reuben L, Urs A. Retinoid -interferon therapy of solid tumors. Int J Cancer 1997;70:481-3.
 10. Marcel B, Marco-Michael Z, Lan Santo-Hoeltje, Michael B, Hoffmann W, Peter R. 13-cis-retinoic acid in combination with interferon α enhances radiation sensitivity of human squamous cell carcinoma cells of the oral cavity. Strahlenther Onkol 1999;175:563-8.
 11. Geoffrey R. Liu PY, David S, Yei-Mei Peng, Emily Fisher, Min Jian Xu, et al. 13-cis-retinoic acid or all-trans retinoic acid plus interferon α in recurrent cervical cancer: a southwest oncology group phase II randomized trial. Gynecol Oncol 1998;71:386-90.
 12. Kavanagh JJ, Lippman SM, Espinoza MP, Erikson AO, Paredes-Casillas EP. The combination of 13-cis-retinoic acid plus interferon α 2a with radiation therapy in squamous cell carcinoma of the cervix. Int J Gynecol Cancer 1996;6: 439-44.
 13. Kelly Kim, Lawrence Blatt, Milton Taylor. The effect of interferon on the expression of human papillomavirus oncogene. J Gen Virology 2000;81:695-700.
 14. Timothy M, Amy C, Paul J, Kim H, Michael A. Assay for monitoring cellular response to active immunotherapy of cancer. Clin Cancer Research 2001;7:1127-35.
 15. Konstatin H, James R. Ethan Dmitrovsky. The retinoids and cancer prevention mechanisms. The oncologist 2000; 5:361-368.
 16. Waladkhani AR, Clemens MR. Differences in the pharmacokinetic of 13-cis retinoic acid in cancer patients. Int J Cancer 1997;70:494-5.
 17. Durrence F, Fletcher G, Rutledge F. Analysis of central recurrent disease in stage I and II squamous cell carcinoma of the cervix on intact uterus. Am J Roentgenol 1969;106:831-8.
 18. Perez C, Kao M. Radiation therapy alone or combined with surgery in the treatment of barrel-shaped carcinoma of the uterine cervix (stage IB, IIA, IIB). Int J Radiat Onco Bio Phys 1985;11:1903-9.
 19. Keane T, Flyes A, O'Sullivan B. The effect of treatment duration on local control of squamous carcinoma of the tonsil and carcinoma of the cervix. Semin Radiat Oncol 1992;2:26-28.
 20. Flyes A, Keane T, Barton M. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. Radiother Oncol 1992;25:273-9.
 21. Jurgen D, Gabriele H, Christine L, Glenn FA. Oxygenation of cervical cancer during radiotherapy and radiotherapy + cis retinoic acid / interferon. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1999;43:367-73.
 22. Verastegui-Aviles E, Mohar A, Mota A, Guadarrama A, Delaza-Salaza J. Combination of radiation therapy and interferon α -2b in patients with advanced cervical carcinoma: a pilot study. Int J Gynecol Cancer 1999; 9:401-5.
 23. Park TK, Lee JP, Kim SN, Choi SM, Kudelka AP, Kavanagh JJ. interferon α 2a, 13-cis-retinoic acid and radiotherapy for locally advanced carcinoma of the cervix: a pilot study. Eur J Gynec Oncol 1997;11:35-8.
 24. Jemal A, Thomas A, Murray T. Cancer statistics, CA Cancer J Clin 2002;52:23-47
 25. 목정은, 이동현, 김종혁, 김용만, 김영탁, 남주현. 자궁경부암 환자 1058예의 임상적 분석. 대한산부회지 2001; 44:101
 26. Gruninger L, Cottin E, Li YX, Noel A, Ozsahin M, Coucke PA. Sensitizing human cervical cancer cells In vitro to ionizing radiation with interferon beta or gamma. Radiat Res 1999;152(5):493-8.
 27. Samuel Ryu, Joseph P, Chung TC, Young JL, Jae HK, Enhanced apoptosis and radiosensitization by combined 13-cis-retinoic acid plus interferon α 2a; role of RAR- β gene. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2001;51:785-95.
 28. Abdullhayoglu G, Rich WM, Reynolds J. Selective relation therapy in stage IB uterine cervical carcinoma following radical pelvic surgery. Gynecol Oncol 1980;10:84-90
 29. Hoffmann W, Sachiebe M, Hirmle P, Souchon R, Clemens M, Adamietz I. 13-cis retinoic and interferon- α 2a \pm irradiation in the treatment of squamous-cell carcinoma. Int J Cancer 1997;70:475-477.

30. Xiao-Chun Xu, Michele G, Elvio S, Anton J, Reuben L. Decreased expression of retinoic acid receptor, transforming growth factor β , involucrin, and cornifin in cervical intraepithelial neoplasia. Clin Cancer Research 1999;5: 1503-8.

31. Namba M. Yanamoto S, Tanaka H. In vitro and in vivo studies on potentiation of cytotoxic effects of anticancer drugs or colbalt-60 gamma ray by interferon on human neoplastic cells. Cancer 1984;54:2262-7.

32. Stock R, Peter D, Scott J, Mitchell T, Keith D, Ann B. et al. Enhanced radiosensitization with interferon α 2b and cisplatin in the treatment of locally advanced cervical carcinoma. Gynecol Oncol 1997;67:309-15.

33. Diapola M, Rafi V, Toppmeyer E, Rubin J, Goodin M. Phase I clinical and pharmacologic study of 13-cis-retinoic acid, interferon alfa, and Paclitaxel in patients with prostate cancer and other advanced malignancies. J Clin Oncol 1999;17:2213-8.

국문초록

목적 : 자궁경부암 치료의 발전에도 불구하고 거대 자궁경부암($\geq 4\text{cm}$)에 대한 기존의 방사선 단독치료는 여전히 낮은 치료 성적을 보인다. 저자는 병기 IB2-IV의 거대 자궁경부암 환자에서 13-cis retinoic acid와 interferon- α 2a를 방사선치료와 병용하는 bioradiotherapy의 임상적 효용성과 부작용을 평가하기 위하여 본 예비 연구를 시행하였다.

연구방법 : 일차 거대 자궁경부암으로 진단 받은 환자(병기 IB2~IV) 30명 중, 15명은 bioradiotherapy를, 나머지 15명은 기존의 방사선 단독치료를 받았다. Bioradiotherapy 군은 interferon- α 2a를 처음 1주간은 매일 6×10^6 IU를 피하 주사하였고, 다음 8주간은 매주 3회씩 3×10^6 IU를 피하 주사하였다. 13-cis retinoic acid는 처음 1주간은 1mg/Kg 을 이분하여 복용하였고, 다음 8주간은 매일 0.5mg/Kg 을 복용하였다.

결과 : Bioradiotherapy군과 방사선 단독치료군에서의 중앙 평균 최대직경은 각각 $5.9 \pm 1.8\text{ cm}$, $5.3 \pm 1.2\text{ cm}$ 로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. Bioradiotherapy군의 ORR은 86.7%(13/15), CR은 20.0%(3/15)이었으며, 방사선 단독치료군의 ORR은 80.0%(12/15), CR은 6.7%(1/15)로 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$). 그러나 병기 III, IV를 제외한 병기 IB2-II의 거대 자궁경부암 환자를 대상으로 할 경우, bioradiotherapy군의 ORR은 90.0%(9/10), CR은 30.0%(3/10)이었으며, 방사선 단독치료군의 경우에는 ORR은 72.7%(8/11), CR은 9.1%(1/11)로 두 군 사이에 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$). 3년 생존율은 모든 병기의 환자를 대상으로, bioradiotherapy군은 60%, 방사선 단독치료군은 54%를 보였으며($p < 0.05$), 병기 IB2-II의 원격전이 없이 골반 내에 국한된 거대 자궁경부암환자에서 3년 생존율은 bioradiotherapy군은 51%, 방사선 단독치료군은 54%로 두 군 상이에 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$). Bioradiotherapy의 주된 부작용은 미열(57%)과 감기 증세(46%)이었으며, grade III 이상의 부작용은 없었다.

결론 : Bioradiotherapy는 골반 내 국한된 거대 자궁경부암에서 기존의 방사선 단독치료보다 더 효과적인 것으로 생각되며, 치료에 따르는 부작용도 임상적으로 허용 가능한 수준으로 판단된다. 따라서 향후 대규모 다기관 전향적인 연구가 지속적으로 이루어져 거대 자궁경부암에서 bioradiotherapy의 치료 역할을 정확히 평가하고 검증하는 과정이 필요할 것으로 판단된다.

중심단어 : 거대 자궁경부암, bioradiotherapy, 13-cis retinoic acid, interferon- α 2a.