대부종괄포회지 제7권 제1호 1996
Vol. 7, No. 1, Mar., 1996

자궁경부암에서 PI와 PAIB 선행화학요법의 효과

경북대학교 의과대학 산부인과학교실
김진홍 · 원재연 · 전춘식 · 유봉재 · 이윤순 · 박일수

= Abstract =

The Effect of Neoadjuvant PI(Cisplatin, Ifosfamide) and PAIB(Cisplatin, Adriamycin, Ifosfamide, Bleomycin) in the Cervical Cancer.

Jin Hong Kim, M. D., Jae Yeon Weon, M. D., Chun Sik Jeon, M. D.,
Bong Jae You, M. D., Yoon Soon Lee, M. D., Il Soo Park, M. D.
Department of Obstetrics and Gynecology, Kyungpook National University Hospital
Taegu, Korea

For cervical cancer, the combination chemotherapy could increase the trial of radical hysterectomy due to reduction in tumor volume even in advanced stage and help to decrease corrected dose of radiotherapy. It also reduces postoperative radiotherapy to avoid the side effect and therefore make the quality of life better.

Cisplatin chemotherapy alone was known to result in objective response rates of 20%. Todays animal experiment studies stated that Ifosfamide could accelerate the efficacy of Cisplatin.

Thus in this study, neoadjuvant chemotherapy was applied to those cervical cancer patients in the use of the combination chemotherapy including Ifosfamide, PI(Cisplatin+Ifosfamide) and PAIB(Cisplatin+Ifosfamide+Adriamycin+Bleomycin).

A total of 43 patients were entered in this trial, 23(53%) achieved at least a 50% reduction in tumor volume, 20(47%) showed no change. After completion of combination chemotherapy, 30(70%) of the 43 were done radical hysterectomy, 13(30%) given to radiotherapy. 9(30%) of the 30 patients were applied postoperative radiation therapy.

Nausea and vomiting occurred in 35 of the 43 patients(81%) and alopecia 15(34%) for toxicity. Severe CNS toxicity(Grade 4) was detected in one patient.

This study suggest that Ifosfamide combination chemotherapy is effective in tumor reduction and minimal toxity and can performed radical operation in cases of large tumor volume.

Ⅰ. 서 론

자궁경부에 생긴 편평상피암은 과거부터 항암제에 효과가 적다고 알려져 왔으나 Cisplatinum 발견으로 유효율이 18%에서 89%까지의 좋은 치료 성적이 발표되었다(Berts et al, 1981 ; Bloch et al, 1984 ; Carlson et al, 1984 ; Friedlan-der et al, 1983 ; Thigpe et al, 1979 ; Vogel et al, 1979 ; Fine et al, 1983). 현재 자궁경부암에 있어서 화학요법의 주된 적응증은 재발된 경우와 근치적암 수술 및 방사선치료 전에, 수술 후 혹은 수술 후 방사선치료와 복합적으로 쓰여져 왔다.

수술 전이나 방사선치료 전에 사용하는 선행암화학요법의 주된 목적은 종양용적을 줄이고 임상병기를 낮추는 데 있다. 용적이 큰 "술통형" 모양의 종양인 경우는 방사선치료 후 치료 실패율이 높고 자궁방조직에 침윤된 경우 수술이 불가능할 경우라도 선행화학요법의 도움으로 충분히 수술이 가능할 수도 있다. 수술 후 불필요한 방사선치료를 생략할 수 있으므로 방사선치료 합병증을 피할 수 있고 궁극적으로 삶의 질을 높일 수 있다.

또, 종양 축소로 방사선치료시 적정량의 방사선량을 질내 조사할 수 있는 이점도 있다. 최근 동물실험에서 Ifosfamide가 Cisplatinum의 작용을 증가시킨다는 보고가 있어(Goldin A, 1982) Ifosfamide를 병용한 복합요법 즉 Cisplatin+Ifosfamide(PI) 혹은 Cisplatin+Ifosfamide+Adriamycin+Bleomycin(PAIB)을 이용하여 본원에서 진단받은 자궁경부암 환자 43예에서 1993년 5월부터 1994년 6월까지 선행화학요법을 실시하여 유효율, 독성, 종양 축소로 인한 근치암 수술 실시율, 수술 후 방사선 추가 치료 유무 등을 알고자 본 연구를 시행하였다.

Ⅱ. 연구 대상 및 방법

1993년 5월부터 1994년 6월까지 만 14개월 동안 경북대학교 의과대학 산부인과학교실에 내원하여 자궁경부암으로 진단받은 43예에서 선행화학요법을 실시하였다. 화학요법은 PI(Cisplatin+Ifosfamide) 혹은 PAIB(Ciplatin+Adriamycin+Ifosfamide+Bleomycin)를 선택하였다. Ifosfamide의 출혈성 방광염 등의 독성을 줄이기 위해서 Mesna를 사용하였다.

용량은 PI에서 Day 1에 Cisplatin 50mg/m^2 그리고 Day 1, 2, 3, 4, 5에 Ifosfamide 1gm/m^2를 투여하고 Mesna는 Ifosfamide 투여 0, 4, 8hr 후에 각각 400 mg씩 주사하였다.

PAIB(Cisplatin, Adriamycin, Ifosfamide, Bleomycin)는 Day 1에 Cisplatin 50mg/m^2, Adriamycin 50mg/m^2을 주사하고 Day 1, 2, 3, 4, 5에 Ifosfamide 1gm/m^2을 주사하고 Mesna를 0, 4, 8시간 후 각각 400mg씩 주사하였다. Bleomycin은 day 1, day 8에 20mg/m^2씩 주사하였다. 3-4주 간격으로 선행암화학요법을 실시하였으며, 실시 전에 혈액학적 검사 및 신기능검사를 반드시 실시하여 골수억제나 신기능 감소가 없음을 확인 후에 투여하였다.

선행화학요법의 종양 축소에 대한 반응은 다음과 같이 구분하였다. 1) 육안적으로 완전히 종양 소실시 완전유효 2) 50% 이상 종양이 축소시, 부분 유효 3) 50% 이하 종양 축소시 No Change, 4) 진행하는 경우로 구분하였다. 독성의 분류는 WHO Criteria로 각각 탈모, 혈액학적 독성, 오조와 구토, 신기능 장애, CNS 독성, 혈뇨 등을 관찰하였다.

Ⅲ. 성 적

침윤성 자궁경부암 43예 중에서 평균 연령은 49세였고(범위 : 23세~69세, Table 1), 임상병기는 I_b, II_a, II_b, III, IV가 각각 15예, 6예, 14예, 8예, 0예였다(Table 2).

Table 1. Age

21~30	1
31~40	6
41~50	10
51~60	16
61~70	10
Mean Age	49세

병리학적 분포는 Large Cell Nonkeratinizing Type이 31예로 대다수를 차지하였고 Large Cell Keratinizing Type 8예, Adenosquamous Cell Ca.가 4예였다(Table 3).

Table 2. Cervical Ca Staging

Stage	Number
Stage Ib < 4cm	7
≥ 4cm	8
Stage II_a	6
Stage II_b	14
Stage III	8
Stage IV	0

Table 3. Pathologic diagnosis

Tumor type	Number
Large Cell Nonkratiniging	31
Large Cell Keratiniging	8
Small Cell Ca	0
Adeno Ca	0
Adenosquamous Cell Ca	4

선행화학요법 후 완전유효 및 부분유효를 보인 예가 23예로 53%의 유효율을 보였고, 반응없는 경우가 20예로 47%를 점하였고 선행화학요법중 진행된 예는 없었다(Table 4).

Table 4. Response of Chemotherapy

CR	10(23%)
PR	13(30%)
SD	20(47%)
PD	0
Total	43

선행화학요법 후 근치암수술을 실시한 경우가 I 기에서 13예(87%), II_a에서 6예(100%), II_b에서 11예(79%)였고 III기에서 수술한 예는 없었다(Table 5).

II_b기에서도 상당한 수에서 광범위 자궁경부암 근치수술이 가능하였다. 근치수술 후 추가 방사선치료한 경우는 I 기에 8%, II_a기에 33%, II_b기에 55%로 II_b기에서도 임파절 전이가 없는 경우와 절제면에 현미경학적 암전이가 없으면 추가 방사선치료를 생략할 수 있었다(Table 6).

선행화학요법의 횟수는 1, 2, 3회 실시한 경우가 각각 12예, 23예, 8예였다(Table 7).

선행화학요법의 독성과 부작용은 오조와 구토가

Table 5. Post Chemotherapy treatment

Stage		Number
Radical surgery	I_b	13(87%)
	II_a	6(100%)
	II_b	11(79%)
	III	0
	IV	0
Radiotherapy	I_b	2(13%)
	II_a	0
	II_b	3(21%)
	III	8(100%)

Table 6. Post-op Ext Radiotherapy

Stage	Number
I_b	1(7.6%)
II_a	2(33%)
II_b	6(55%)
III	0
IV	0
Total	9(30%)

Table 7. Chemotherapy Frequency

횟수	No
1	12
2	23
3	8

35예(81%)로 가장 많았고 그 중 심한 Grade III가 6예, Grade IV가 2예였다. 그 다음 탈모로 15예(34%)였고 Grade III가 9예였다. 혈액학적 독성은 12예(27%)를 보였으나, 아주 심한 경우 즉 Grade IV는 2예뿐이었다.

약제에 의한 발열, 혈뇨(Grade II), CNS 독성(Grade IV)이나 폐독성(Grade I)은 각각 1예씩 관찰할 수 있었다(Table 8).

IV. 고 찰

선행화학요법의 목적은 종양 크기를 줄여줌으로써 방사선치료의 효과를 높일 수 있고 미세전이를 치유할 수 있다는 점을 들 수 있다(Clark et al, 1988).

Table 8. Toxicity

Toxicity	No
Nausea and Vomiting	35(81%)
Alopecia	15(34%)
Hematologic	12(27%)
Hematuria	1(2%)
Drug fever	1(2%)
CNS toxicity	1(2%)
Pulmonary toxicity	1(2%)

종양 크기가 줄어들므로 광범위 자궁경부암 근치수술 실시율의 상승 및 線量分布의 적정화 및 수술후 방사선치료율의 감소를 들 수 있고, 방사선합병증을 경감화 시키므로 삶의 질을 높일 수 있다.

선행화학요법 성적의 보고는 다양한데 GOG Pilot 연구에 의하면 3주마다 Cisplatinum을 1~6회를 투여한 결과 임상 III_b와 IV기 환자 중 1예에서만 25개월 이상 생존하였다는 비교적 성적이 나쁘다는 보고가 있고(Muss et al, 1987), Symonds 등은 Cisplatinum, Bleomycin, Vincristin(V.B.P)를 방사선치료 전 자궁암 III기, IV기의 30명 환자에서 2회 투여한 결과 59%(17명)에서 유효율이 있었고 방사선치료 후 25명에서 완전한 종양소실을 관찰하였다는 좋은 보고도 있다. 이와 같이 선행화학요법의 치료효과에 대해서 아직 상반된 견해가 많다.

방사선치료 전에 화학요법을 쓰는 이유는 종양이 방사선치료에 저항성을 가질 수도 있고 방사선치료 후 골반내 혈류의 감소와 환자의 골수예비능력이 감소하고 골반내 방사선진단상 치료효과판정에 어려울 때가 있기 때문이라 한다.

VBP를 이용한 선행화학요법의 성적은 Kirsten 등은 51.8%(Kirsten et al, 1987), Cisplatin or Bleomycin에다 Methotrexate를 추가한 경우 69% 유효율을 보고하였다(Goldhirsh et al, 1986).

Vogel 등은 Cisplatin, Mitomycin, Vincristine, Bleomycin을 이용한 선행암화학요법의 성적은 13명의 환자에서 77% 가량 유효율을 보고하였다(Vogel. SE et al, 1980).

방사선치료 전 선행화학요법을 실시한 경우와 하지 않은 경우 유효율의 차이가 있는가 혹은 2년 생존율이 선행화학요법 후에 현저히 개선되는가에 대해서는 최근의 보고에 의하면 Chauvergne 등은 무작위로 2~4차례 Cisplatin, Methotrexate, Vincristine, Chlorambucil을 3주마다 실시하였는데 방사선치료 후 완전유효율은 선행화학요법을 한 경우 84.9%, 하지 않은 경우에서 88.9%로 별 차이가 없었고 2년 생존율도 63%와 60%로 별 차이가 없었다고 보고하였다(Chauvergne et al, 1988).

Souhami 등은 BOMP를 이용하여 3cycle 선행화학요법후 방사선치료를 한 경우와 선행화학요법 없이 방사선치료를 한 경우를 연구한 결과 선행화학요법군이 완전유효율 47%, 방사선치료군이 32.5%였고, 5년 생존율은 단독방사선치료군이 39%, 선행화학요법과 방사선치료군이 23%로 선행화학요법의 효과면에서 의문을 제시하였고, 선행화학요법의 합병증으로 오히려 4명이 사망하였고, 치료 기간중에 3예에서는 병이 진행하였다고 보고하였다(Souhami et al, 1991).

Cardenas 등도 28명 환자에서 방사선치료 전 선행화학요법을 Cisplatin과 Epirubicin을 이용하였는데 유효율과 생존율에 대한 아무런 장점이 없다고 보고하였고 선행화학요법에 회의적인 견해를 발표하였다(Cardenas et al, 1992).

위와 같은 보고 등에 따르면 항암요법 및 방사선치료에 대한 결과가 큰 장점이 없이 회의적이라고 하지만 Vermorken에 의하면 항암요법 및 근치암수술의 효과에 대한 결과가 나올 때까지 항암요법 및 수술요법을 계속 실시되어야 한다고 주장하였다(Vermorken et al, 1992).

선행암화학요법 중 여러 가지 약제가 소개되었으나 Perez 등의 보고에 의하면 현재까지 상당한 효능이 있다고 생각되는 약제가 4가지 알려져 있다. 즉, Doxorubicin, Ifosfamide, Cisplatinum, Disbromodulcitol이다(Perez et al, 1992).

각각의 유효율(Complete Response와 Partial Response의 합)은 17%, 22%, 23%, 23%로 알려져 있다.

진행성 자궁경부암이나 재발암인 경우에는 Cisplatin과 5-FU를 병용해서 자궁경부암치료의 유효율은 과거에 방사선치료를 하지 않는 경우 69%, 68%의 보고가 있고 방사선치료를 한 후 재발이 된 경우 15%, 61%의 유효율을 보고하고 있다(Kaern et al, 1990 ; Chiara et al, 1988).

그 다음 Ifosfamide와 Cisplatin 그리고 Bleomycin을 첨가한 경우의 보고는 다음과 같다. 과거

의 방사선치료를 하지 않는 경우 재발암에서 59~100% 정도 유효율을 보였고, 방사선치료를 한 경우 13%, 42%, 72% 정도의 유효율을 보고하였다(Lara et al, 1990 ; Kuhnle et al, 1990 ; Kumar et al, 1991 ; Rann et al, 1992).

본원에서 Ifosfamide 병용시 유효율은 53%로 비슷한 결과를 얻었다. 그리고 화학요법중 진행된 예는 없었다.

Ifosfamide의 독성으로서는 Markman 등은 Cisplatin에 저항성이 있는 난소암 환자에서 단독으로 치료시 주된 독성으로는 Emesis가 경도 내지 중등도였고, 대다수 Prochlorperazine으로 해결이 된다고 하였고, 본원에서는 81%에서 Emesis가 있었지만 대다수가 경미하였고 심한 경우는 19%로 Grade Ⅲ 6예, Grade Ⅳ 2예뿐이었다(Markman et al, 1992).

선행화학요법으로 수술이 불가능한 경우도 종양 축소와 함께, 임상기수도 줄어듦으로써 근치암수술이 가능하며, 선행화학요법으로 전이된 골반임파절도 치료 혹은 반응을 보인다는 증거가 수술 및 CT나 Lymphangiography로 확인이 된 보고도 있다(Giaroli et al, 1990). 본원의 경우 II_b인 경우나 I_b에서 4cm 이상의 종양인 경우 선행화학요법을 실시하여 II_b 11/14예(79%)에서 I_b에서도 13/15예(87%), II_a 6/6예(100%)에서 근치암 수술이 가능하였다.

수술 후 방사선치료는 임파절전이가 된 경우나 질이나 자궁방조직의 절단면에 종양세포가 연결되어 있으면 실시하였는데 I_b기에서 1/13예(8%), II_a기에 2/6(33%) II_b기에 6/11예(55%)를 점하였고 II_a기에서 4/6예(67%)에서 II_b 5/11예(45%)에서 방사선치료를 생략할 수 있었다.

V. 요 약

1993년 5월부터 1994년 6월까지 본원 산부인과에 입원치료한 자궁경부암 환자 43예를 대상으로 PI 혹은 PAIB를 이용한 선행암화학요법을 실시하여 아래와 같은 결론을 얻었다.

평균 연령은 49세였고, 임상병기는 I_b, II_a, II_b, Ⅲ, Ⅳ가 15예, 6예, 14예, 8예, 0예였다. 병리학적 분포는 Large Cell Nonkeratinizing Type이 31예로 대다수 차지하였고 Large Cell Keratinizing Type이 8예, Adenosquamous Cell Ca가 4예였다. 선행화학요법의 유효율은 23/43예로 53%를 점하였고 치료중 진행된 예는 한 예도 없었다.

선행화학요법 후 근치암수술을 실시한 경우가 I_b기에서 13예(87%), II_a 6예(100%), II_b 11예(79%)였고, II_a, II_b기의 각각 4예, 5예에서 근치암수술 단독으로 치료가 가능하였다.

선행화학요법의 독성으로 81%에서 Emesis를 동반하였으나 대다수 경미하였고 탈모도 34%에서 관찰이 되었고 혈액학적 독성도 27% 정도로 경미하였고 중증의 Grade Ⅳ는 2예에서 관찰되었다. 적은 빈도이긴 하지만 CNS 독성이나, 혈뇨 등 1예씩 관찰할 수 있어서 주의를 요한다.

이상의 임상결론으로서 비교적 안전하고 부작용이 적은 Ifosfamide를 추가한 복합화학요법을 자궁경부암 환자에게 선행화학요법을 사용하여 좋은 유효율과 종양 축소와 더불어 임상기수를 낮추므로 근치암 수술이 불가능한 경우도 근치암 수술의 실시율을 증가시키고 근치암 수술 후 방사선치료를 피할 수 있었음을 관찰할 수 있었다. 또한 향후 2년 혹은 5년 생존율의 차이가 있는지 비교, 관찰을 요한다고 생각된다.

- References -

1. Berts DS, Martimbeau PW, et al. : Mitomycin-C, Bleomycin, Vincristine and Cisplatin in the treatment of advanced, recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. Cancer Clin Trials 1981;4: 313-316.
2. Bloch B, Nel CP, Kriel A, Atad J, Goldberg G : Combination Chemotherapy with Cisplatin and Bleomycin in advanced cervical cancer. Cancer Treat Rep 1984;68:891-893.
3. Buxton E, Meanwell C, Hilton C, et al. : Combination Bleomycin, Ifosfamide and Cisplatin Chemotherapy in Cervical Cancer. J Natl Cancer Inst 1989; 81:359-361.
4. Cardenas J, Olguin A, Figueroa F, et al. : Neoadjuvant Chemotherapy(CT)+Radiotherapy vs radiotherapy alone in stage III_b Cervical Carcinoma Preliminary results. Proc Am Soc Clin Oncol 1992;11:232(abstr).

5. Carlson JA Jr, Day TG, et al. : Methyl-CCNA, Doxorubicin and Cis-diammine dichloroplatinum II in the management of recurrent and metastatic squamous carcinoma of the cervix. Cancer 1984;54:211-214.
6. Chauvergne J, Rohart J, Heron JF, et al. : Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy (CT)+radiotherapy(RT) vs RT in stage II_b, III carcinoma of the cervix : A Cooperative study of the French oncology centers. Proc Am Soc Clin Oncol 1988;7:136(abstr).
7. Chiara S, Consoli R, Falcone A, et al. : Cisplatin and 5 Flurouracil in advanced and recurrent cervical cancer. Tumori 1988;74:471-474.
8. Clark JR, Fallon BG, Dreyfuss AI, et al. : Chemotherapeutic Strategies in the multidisplinary treatment of head and neck cancer. Semin Oncol 1988; 15:35-44.
9. Fine S, Sturgeon JFG, Gospodarowicz MK, et al. : Treatment of advanced carcinoma of the cervix with Methotrexate, Adriamycin and cisplatin. Proc Am Soc Clin Oncol 1983;2:154(C-600).
10. Friedlander M, Kayer SB, Sullivan A, et al. : Cervical carcinoma; a drug responsive tumor-experience with combination cisplatin. Vinblastine and Bleomycin therapy. Gynecol oncol 1983;16:275-281.
11. Giaroli A, Sananes C, Sardi JE, et al. : Lymph node metastasis in carcinoma of the cervix : response to neoadjuvant chemotherapy and its impact on survival. Gynecol Oncol 1990;39:34-39.
12. Goldhirsh A, Greiner R, Bleher A et al. : Combination of chemotherapy with Methotrexate, Bleomycin and Cisplatinum and radiation therapy for locally advanced carcinoma of the cervix. Am J Clin Oncol 1986;9:12-14.
13. Goldin A : Ifosfamide in experimental tumor systems. Semin Oncol 1982;9:14(Suppl 1).
14. Kaern J, Trope C, Abeler V, et al. : A phase II study of 5-Flurouracil/Cisplatinum in recurrent cervical cancer. Acta Oncol 1990;29:25-28.
15. Kaern J, Trope C, Kjorstad K, et al. : A phase II trial of cisplatin and 5-FU with allopurinol for recurrent of metastatic carcinoma of the uterine cervix : A Southwest Oncology group trial. Gynecol Oncol 1990;37:354-358.
16. Kirsten F, Atkinson KH, Coppleson JVM, et al. : Combination chemotherapy followed by surgery or Radiotherapy in patient with locally advanced carcinoma of the cervix. ; Br J Obstet Gynecol 1987;94:583-588.
17. Kuhnle H, Meerpohl H, Eiermann W, et al. : Phase II study of Carboplatin/Ifosfamide in Untreated Cervical Cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1990;26:s33-s35.
18. Kumar L, Bhargava V : Chemotherapy in recurrent and advanced cervical cancer. Gynecol Oncol 1991; 40:107-111.
19. Lara P, Gracia-Puche J, Pedraza V : Cisplatin-ifosfamide as neoadjuvant chemotherapy in stage II_b cervical uterine squamous cell carcinoma. Cancer Chemotherapy Pharmacol 1990;26:S36-S38.
20. Markman M, Hakes T, et al. : Ifosfamide and Mesna in Previously Treated Advanced Epithelial ovarian cancer : Activity in Platinum-Resistant Disease : J of Clin Oncol 1992;2:243-248.
21. Muss HB, Jobson VW, Homesley HD : Neoadjuvant therapy for advanced squamous cell carcinoma of the cervix : Cisplatin followed by radiation therapy A pilot study of the gynecologic oncology group. Gynecol Oncol 1987;26:35-40.
22. Perez C, Kurman R, Stehman F, et al. : Uterine Cervix, in Hoskins W, Perez C, Young R(eds) : Principles and Practice of Gynecologic Oncology Group. Philadelphia, PA, Lippincott, 1992;pp591-662.
23. Rann K, Vergote I, Kaern J, et al. : Bleomycin-Ifosfamide-Cisplatinum(BIP) in pelvic recurrence of previously irradiated cervical carcinoma : a Second Look. Gynecol Oncol 1992;46:203-207.
24. Souhami L, Gil Ra, Allan SE, et al. : A Randomized trial of chemotherapy followed by pelvic irradiation therapy in stage III_b Carcinoma of the cervix. J Clin Oncol 1991;9:970-977.
25. Thigper T, Shingleton H, Homesley H, LaGaru L, Blessing J : diamindichlorodiaminoplatinum(II) in the treatment of Gynecologic malignancy : phase II trials by the Gynecologic Oncology Group. Cancer Treat Rep 1979;63:1549-1555.
26. Vermorken JB : Neoadjuvant chemotherapy(NACT) in cervical cancer : Still Promising? Ann oncol 1992 ;3:87-101.
27. Vogel SE, Moukhtar M, Kaplan BH : Chemotherapy for advanced cervical cancer with Methotrexate, Bleomycin and Cis-dichlorodiammineplatinum(II). Cancer Treat Rep 1979;63:1005-1006.
28. Vogel. SE et al. : Chemotherapy for advanced cervical cancer with Bleomycin, Vincristine, Mitomycin -C and Cis-diamminedichloroplatinum(II)(BOMP). Cancer Treat, Rep, 1980;64:1005.