대부종콜포회지 제12권 제4호 2001
Vol. 12, No. 4, December, 2001

# 정상 자궁경부 및 자궁경부암 세포주에서 13-cis-Retinoic Acid와 Interferon-Alpha-2a 투여에 의한 방사선 감수성 변화

원자력병원 세포생물학실*, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 산부인과학교실
진용재* · 김병기

=Abstract=

## Radiosensitizing Effect of Administration of 13-cis-Retinoic Acid and Interferon-Alpha-2a in Normal Cervical Keratinocyte and Cervical Cancer Cell Lines

Yong-Jae Zin* and Byoung-Gie Kim, MD

**Laboratory of Cell Biology, Korea Cancer Center Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University, School of Medicine, Seoul, Korea*

**Objective** : This study was performed to evaluate the radiosensitizing effect of combined administration of 13-cis-retinoic acid (cRA) and interferon-alpha-2a (INF) in normal cervical keratinocyte and cervical cancer cell lines.

**Methods** : cRA, INF and radiotherapy was applied to cervical cancer cell lines (HT-3 and HeLa cells) to obtain optimum dose 20% cytotoxicity in MTT assay from each treatment. The dose was determined as 1.8 Gy for radiation, 10uM for cRA, and 1,000 U/ml for INF. Primary cultured cervical keratinocyte (PCCK), HT-3 and HeLa cells were treated with cRA and INF alone or in combination and compared with untreated control cells. Finally, radiotherapy was added to the cRA and INF treatment.

**Results** : The treatment of cRA and INF-alpha reduced significantly the mean number of colony of HT-3 cells from 250 (SD, 19) to 143 (SD, 32). In contrast, PCCK and HeLa cells exhibited less than 15% reduction of colony formation with the treatment of cRA and INF-alpha. Irradiation of HT-3 cells reduced the colony formation significantly (from 63.6% to 18.4%, p=0.002) after treatment of cRA and INF-alpha. However, PCCK and HeLa cells showed 13.2% (from 70.0 to 56.8%, p=0.807) and 8.4% (from 60.8% to 52.4%, p=0.816) reduction of their colonies respectively.

**Conclusion** : These results suggested that the treatment of cRA and INF-alpha showed significant radiosensitizing effect in HPV-negative HT-3 cells but not in the normal cervical cells or HPV-positive HeLa cervical cancer cells.

## 서 론

Retinoic acid (RA)와 그 합성 유도체인 retinoid는

책임저자 : 김병기

세포분화, 세포증식, 형성과정 (morphogenesis), 정상 성장, 시각, 생식과 같은 광범위한 생물학적 과정을 조절하는데 필요한 것으로 알려져 있다.[1] 여러 종류의 천연 retinoid와 합성 retinoid가 급성 백혈병 (acute promyeolcytic leukemia)을 치료하거나 전암 단계의 구강내 백반증 (oral leukoplakia)이 침윤성 편평상피암으로 진행하는 것을 예방하기 위한 치료제로 이용되고 있다.[2] 또한 13-cis-retinoic acid (cRA)는 두경부암의 근치적 치료후 호흡-소화기에서 발생하는 이차암의 화학예방제로서 매우 유효한 것으로 보고되었다.[3] 최근에는 cRA를 interferon과 병합함으로써 피부 편평상피암 및 자궁경부 편평상피암의 치료제로서의 가능성이 보고되고 있다.[4,5] 또한 최근 두경부암세포주를 대상으로 RA의 radiosensitizing 효과를 관찰한 결과 방사선 치료에 대한 RA의 상승작용이 관찰되었으며 이러한 radiosensitizing 효과는 정상 섬유세포에서도 세포 주기에서 세포 증식 단계인 경우에는 그러한 효과가 관찰된다고 보고하였다.[6]

Interferon (INF)은 바이러스 감염 혹은 면역적 자극에 의하여 생성되는 단백군으로서 면역조절, 유전자 활성화, 세포분화, 항바이러스 작용, 항증식작용, 세포독성 효과 등과 같은 다양한 생물학적 작용을 매개한다. INF-alpha는 혈액종양과 뇌종양, 상피성암 환자에 대한 임상 시험에서 항암효과가 보고되었으며[7] 생물학적 반응 조절 물질 (biologic response modifier, BRM)과 마찬가지로 in vitro 상에서 방사선 조사에 의한 세포 사망을 증가시킨다고 보고되었다.[7-10] RA와 INF-alpha의 세포증식 억제와 분화 유도에 대한 상승작용은 MCF-7, HL-60, 편평상피암세포주와 같은 여러 가지 세포 배양 체계에서 관찰되었다.[11-13] 이러한 실험결과는 임상에 적용되어 피부의 편평상피암과 자궁경부의 편평상피암 환자에 대하여 RA와 INF-alpha의 병합 요법이 시행되었다.[4,5]

이에 본 연구자 등은 정상 자궁경부 세포 및 자궁경부암 세포주를 대상으로 RA와 INF-alpha의 방사선 감수성 증가 효과를 각각 및 병합할 경우로 나누어서 그 효과를 확인하고 이러한 방사선 감수성 증가 효과가 정상 자궁경부 세포를 포함한 정상 세포에도 영향을 미치는지 확인하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

## 연구대상 및 방법

자궁경부암 세포주로서는 HeLa와 HT-3 세포주를 이용하였고 정상 자궁경부 세포는 자궁경부 조직을 일차 배양하여 얻었다. HeLa 세포주의 경우 RA 수용체중 RAR-beta(retinoic acid receptor-beta)가 발현되지 않고, p53의 점돌연변이가 없으며, 인유두종바이러스 18형에 감염된 특성이 있다. HT-3의 경우는 정상적으로 RAR-beta를 발현하며 p53의 점돌연변이를 가지고 있으며 인유두종바이러스 음성인 특성을 가지고 있다. 정상 자궁경부 세포는 자궁 근종으로 수술을 시행받은 환자에서 자궁경부 조직을 채취하여 보관 후 병리 조직검사상 정상 혹은 만성 자궁경부 염증으로 확인된 환자의 조직을 일차 배양하여 이용하였다.

세포주들은 10% fetal bovine serum을 함유한 minimum essential medium (MEM) 배지에서 37℃, 5% 이산화탄소하에서 배양하였다. 방사선 조사는 1, 2, 4, 6, 10 Gy를 조사한 후 colony formation assay로 세포생존 곡선을 그리고 이 생존 곡선상에서 약 20%의 사망을 나타내는 방사선 조사량을 적절한 실험 조건으로 설정하였다. 또한 예비 실험에서 약 20% 정도의 세포증식 억제를 나타내는 농도를 기준으로 cRA과 INF의 농도를 결정하였는데 이는 방사선 조사, cRA, INF의 병합 효과를 검증하기 위하여 각각 20% 내외의 세포사망율을 나타내는 농도를 기준으로 병합함으로써 이들의 병합 효과를 가장 적절하게 판정할 수 있을 것으로 판단하였기 때문이었다.

cRA는 Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO)에서 INF-alpha-2a는 녹십자사로부터 공급받았다. cRA는 100% ethanol에 녹여 stock으로 사용하였으며 배양액에 <0.01% 미만으로 희석하여 사용하였다. INF의 경우는 주사제에 첨부된 D/W에 용해시켜 사용하였다. 대략 20%의 세포사망율을 얻기위하여 세포주들을 24, 48, 72, 96시간에 걸쳐서 cRA의 경우 1, 10, 50, 100 ㎛로 처리하고, INF-alpha-2a의 경우는 100, 1,000, 5,000, 10,000U를 처리하였다. 이 예비실험에서 세포사망율은 MTT assay를 이용하였다. MTT assay는 96 well plate에 동수의 세포를 배양하고 확인하고자 하는 약제를 첨가한 후 시간대별로 배양

을 하였다. 배양후 96 well plate (세포와 배지는 100ul)에 MTT 약제용액(5mg/ml)을 50㎕ 첨가하였다. 37℃에서 4시간 incubation 후 0.04N HCl isopropanol (or 1:1 DMSO:EtOH) 150㎕를 첨가하고 40회 이상 pipetting하거나 20분 동안 shaking을 한 후 540nm에서 O.D.를 측정하였다.

예비실험에서 적절한 방사선 조사량은 1.8 Gy로 결정되었으며, cRA의 농도는 10㎛, INF의 경우 1,000U/ml로 정하였고 이를 기준으로 cRA와 INF를 72시간 처리한 후 1.8 Gy를 조사하였다. 한편 대조군으로서 정상 자궁경부 keratinocyte (primary cultured cervical keratinocyte, PCCK)를 이용하여 병합요법이 정상 조직에 미치는 영향을 평가하였다. 즉 PCCK에서 cRA 처리만을 한 경우 (PCCK+cRA), PCCK에서 INF만을 처리한 경우 (PCCK+INF), PCK에서 cRA와 INF을 동시에 처리한 경우 (PCCK+cRA+INF)를 대조군과 비교하였다. 다음으로 PCCK에서 방사선 조사만을 한 경우(PCCK+ radiotherapy(RT)), cRA처리후 방사선 조사를 한 경우 (PCCK+cRA+RT), INF 처리후 방사선 조사를 한 경우 (PCCK+INF+RT), cRA와 INF을 동시에 처리한 후 방사선 조사를 한 경우 (PCCK+RA+INF+RT)로 나누어서 세포 생존능을 확인하였다. 또한 같은 방법으로 HeLa와 HT-3를 처리하여 각각 비교하였다. 한편 각각의 실험은 각 군을 triplet으로 하여 3회씩 실험을 하고 9회의 결과값 중 가장 높고 낮은 결과를 제외한 7개 값의 평균치를 비교하였다.

## 결 과

### 1. 자궁경부암 세포주 HeLa, HT-3에서 13-cRA와 IFN-alpha-2a, 방사선 조사의 효과

자궁경부암 세포주인 HeLa는 인유두종바이러스(Human Papillomvirus, HPV) 18형이 integration되어 있는 세포주이며 RA의 수용체인 retinoic acid receptor (RAR)-beta가 발현되지 않는 특징을 가지고 있다. 또 다른 자궁경부암 세포주인 HT-3 세포주는 HPV 음성이면서 종양억제 유전자 p53, Rb의 돌연변이를 나타내지만 RAR-beta의 발현은 정상적인 세포주이다. 이들 두 세포주에 cRA와 IFN의 농도를 각각 1-100㎛, 100-10,000 U로 처리하였을 경우 두 세포주의 생존 분율을 MTT assay로 확인하였다. 그 결과, HT-3 세포주의 경우는 RA의 처리 시간이 24-48시간에서는 cRA의 농도에 따른 생존율의 분포가 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig.1). 그러나

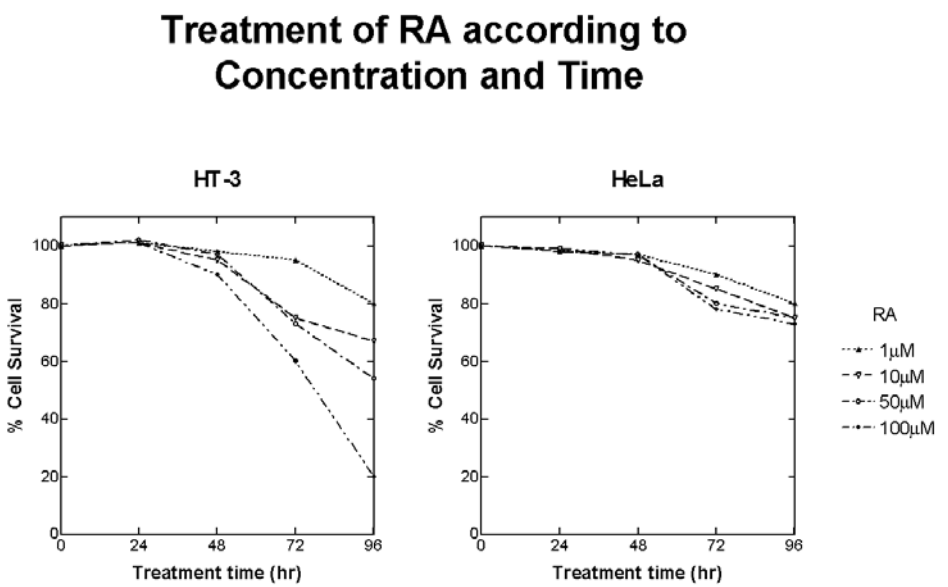



Fig. 1. Survival of HT-3 and HeLa cells by retinoic acid as functions of drug concentration and treatmnent time.

48시간 이상 cRA를 처리한 경우 cRA의 농도에 따라서 세포 생존율이 급격히 감소하였다. cRA를 72 시간 처리시 10㎛ 농도에서 초기 세포수의 75%, 100㎛이었을 때 60% 만이 생존하는 것을 알 수 있었다. 즉 cRA의 작용 시간이 길면 길수록, cRA의 농도가 높을수록 세포생존이 감소되는 것을 확인할 수 있었다. IFN의 경우, 작용 시간에 따른 세포 생존율은 cRA에 비하여 근소한 차이를 나타내었으나 IFN을 48시간 이상 처리하였을 경우 세포 생존은 감소하였다(Fig.2). 특히 72시간 이상 1,000U를 처리한 경우 가장 낮은 생존율인 70%를 나타내었다. 그러나 HeLa 세포주는 19-90 시간 동안 cRA 및 IFN 처리에 의하여 세포 생존이 유의하게 감소하지 않았다.(Fig.1 and 2)

HeLa 세포주를 대상으로 1-10 Gy의 방사선 조사를 시행하여 colony 형성능을 확인한 결과 2 Gy에서는 39.3%, 4 Gy에서는 14.3%, 6 Gy에서 7.2% 만이 colony를 형성하였다(Fig.3). HT-3 세포주에서는 2 Gy에서 42.1%, 4 Gy에서는 4.5%, 6 Gy에서는 2.3% 만이 colony를 형성하였다(Fig.3). 여기에서 colony 형성을 약 20% 정도 억제하는 1.8 Gy의 조사 선량이 이들 세포주에서 cRA/IFN의 radiosensitizer 효과를 확인할 수 있는 적절한 방사선 조사 선량으로 결정하였다. 또한 cRA와 IFN의 적절한 병합 regimen은 RA 10㎛ 및 IFN 1,000 U로 정하고 이 regimen을 72 시간 처리한 후 1.8 Gy의 방사선을 조사하였다.

## 2. cRA/IFN-alpha-2a의 radiosensitizer 효과

cRA와 INF의 병합요법의 colony 형성능 저해 효과를 검증하기 위하여 PCCK, HeLa, HT-3에서 확인한 결과 PCCK와 HeLa세포주에서는 cRA와 INF을 각각 투여하거나 병합 투여시에도 15% 미만의 colony 형성을 억제한 반면 HT-3 세포주의 경우에는 cRA와 INF을 처리한 후 대조군의 250개에 비하여 143개로 colony 형성이 43%가 억제되었다.(Fig. 4)

PCCK에서 방사선 조사만을 한 경우는 방사선 조사를 하지 않은 대조군 PCCK에 비하여 70.0%, cRA 처리후 방사선 조사를 한 경우에는 59.2%, INF 처리 후 방사선 조사를 한 경우는 69.6%, cRA와 INF 병합 처리후 방사선 조사를 한 경우는 56.8% colony 형성을 보였다(Fig. 5). 따라서 방사선 조사만을 한 경우에 비하여 cRA 혹은 INF을 단독 처리하거나 (각각 p=0.897, p=0.936) 병합 처리한 후(p=0.807)에도 colony 형성능에는 유의한 영향을 미치지 못하였

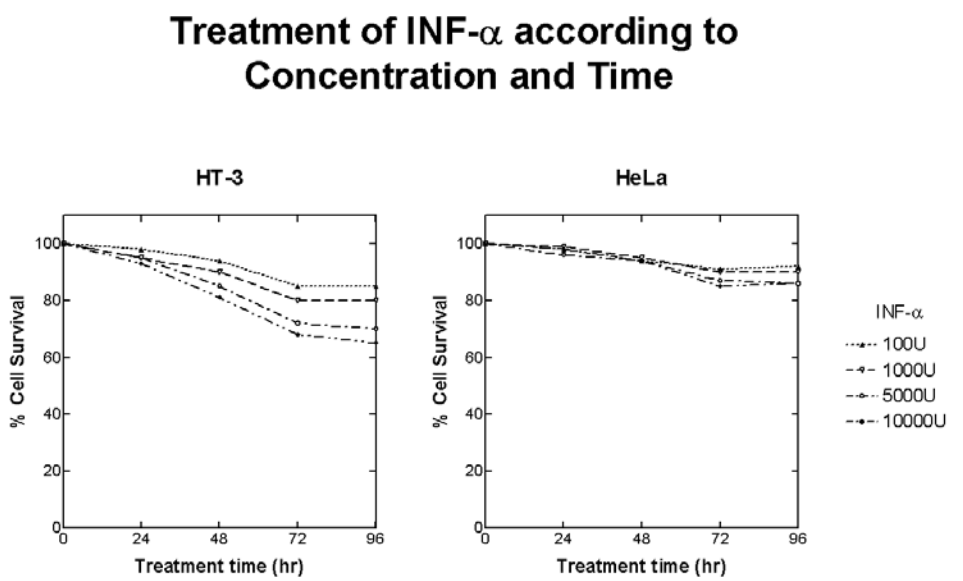



Fig. 2. Survival of HT-3 and HeLa cells by interferon-alpha-2a as functions of drug concentration and treatmnent time.

다. HeLa 세포주의 경우 대조군에 비하여 방사선 조사만을 한 경우에는 60.8%, cRA 처리후 방사선 조사를 한 경우는 55.6%, INF 처리후 방사선 조사를 한 경우는 56.0%, cRA와 INF 병합 투여후 방사선 치료를 한 경우는 52.4%의 colony 형성능을 보였다 (Fig. 5). 따라서 PCCK에서와 마찬가지로 방사선 조사만 한 경우에 비하여 cRA나 INF을 단독 처리하거나 (p=0.858,p=0.926) 병합 처리한 후 (p=0.816) 방사선 조사를 하여도 colony 형성능에는 유의한 차이가 없었다. 그러나 HT-3 세포주에서는 방사선 조사 후 63.6%의 colony 형성을 보였으나 cRA/방사선 조사군에서는 42.0% (p=0.047), IFN/방사선 조사군에서는 48.4% (p=0.098), cRA/IFN/방사선 조사군에서는 18.4% (p=0.002)의 colony 형성을 나타내었다.(Fig. 5)

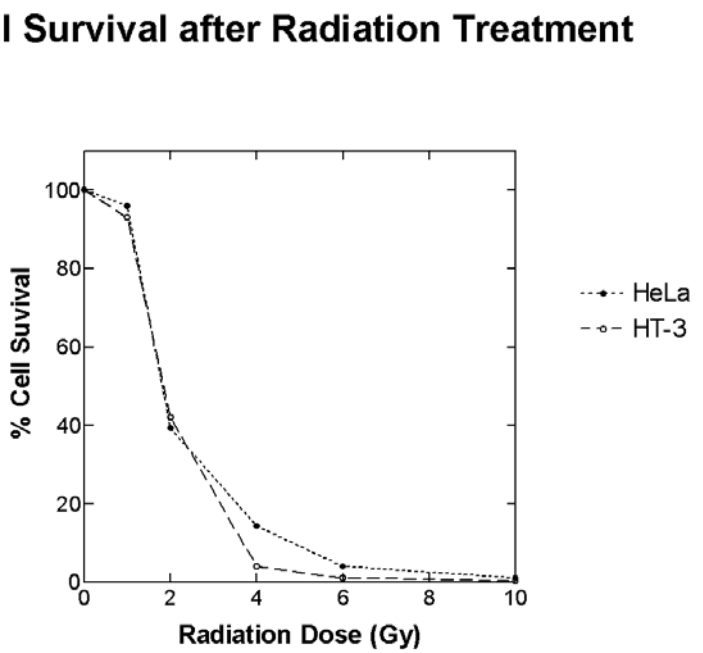



Fig. 3. Survival of HT-3 and HeLa cells by radiation treatment according to radiation dose.

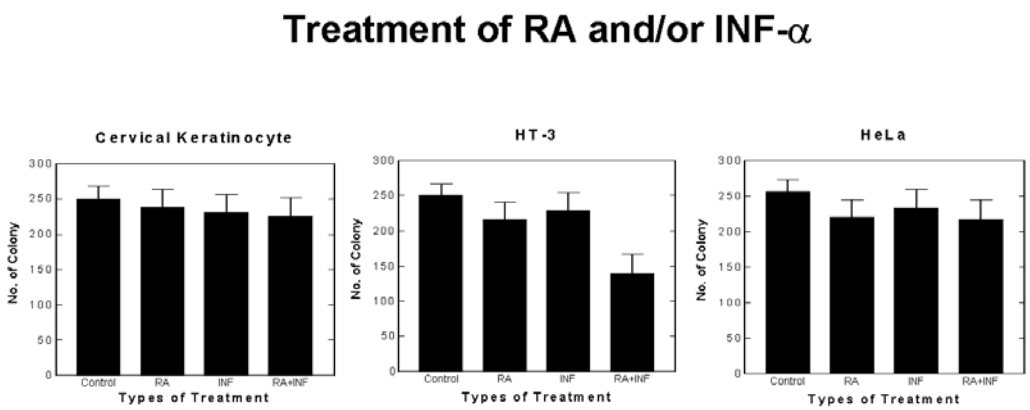



Fig. 4. Colony count of cervical keratinocyte, HT-3, and HeLa cells with different treatment (no treatment, retinoic acid alone, interferon alone, retinoic acid and interferon).

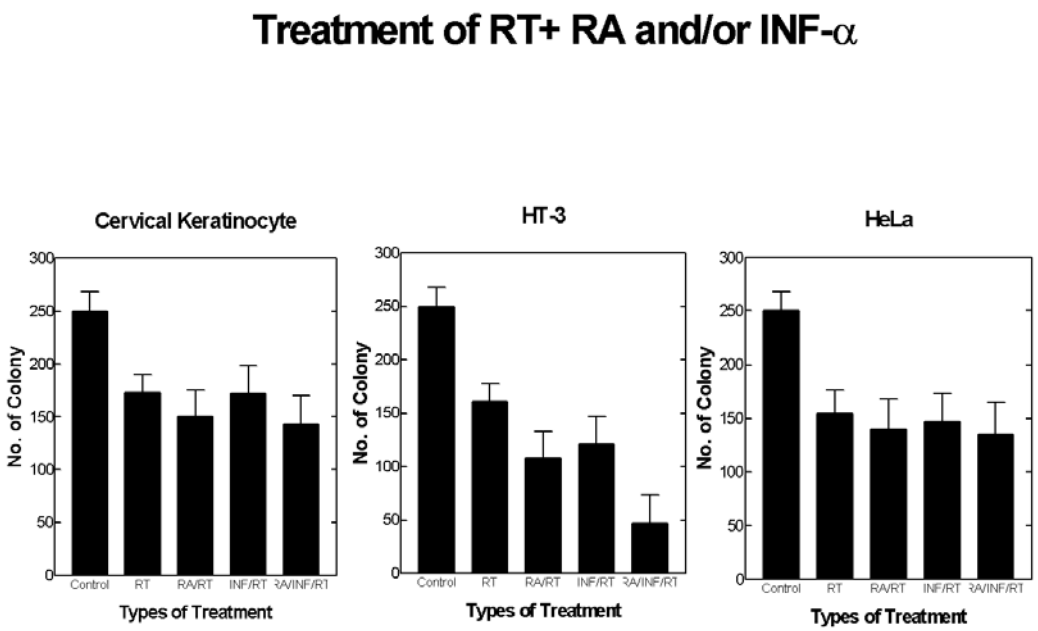



Fig. 5. Colony count of cervical keratinocyte, HT-3, and HeLa cells with different treatment (no treatment, radiation therapy(RT), retinoic acid and RT, interferon and RT, retinoic acid and interferon and RT).

## 고 찰

본 연구 결과에서 RA/IFN 병합 요법은 RAR-beta 단백을 발현하면서, HPV 음성, p53 돌연변이를 가진 HT-3 자궁경부암 세포주에서만 유의한 radiosensitizer 효과를 나타내었다(Fig. 5). 이러한 결과는 최근 자궁경부암 세포주중 ME-180과 신장암 세포주에서 RAR-beta 전사체를 정상적으로 발현하는 경우에만 cRA/INF의 병합이 radiosenitizer로서 역할을 한다는 것과 일치한다.[14,15] 그러나 향후 HeLa와 HT-3 세포주에서 cRA/IFN의 radiosensitizer 효과가 차이를 나타내는 이유에 대하여 RAR-beta 발현 여부, HPV integration, p53 돌연변이 등을 포함한 다양한 유전자의 변이를 규명하는 연구가 필요할 것으로 사료된다. 따라서 현재에는 이러한 병합요법의 분자생물학적 작용 기전에 관하여서는 아직 그 근거가 정립되지 못한 상태이나 문헌상 이들 약제의 병합 요법에 대한 근거는 첫째, cRA와 INF이 각각 항증식 작용과 세포분화 작용을 나타내며 이들이 상승작용을 나타낸다는 in vitro 실험 결과가 보고되었고, 둘째 cRA와 INF이 각각 실제 임상 시험에서 여러 암에서 효과가 보고되었다는 점, 셋째, 분자생물학적인 측면에서 RA가 INF 수용체를 유도하거나 INF이 RA의 수용체를 유도한다거나, RA가 INF 유도 유전자들을 유도하거나 RA가 INF의 anti-angiogenesis, apoptosis 작용을 증가시키거나 RA/INF이 RA의 세포내 수용체나(CRABP II), INF-r를 증가시킨다는 실험적인 증거 등이 있다.[15] 그러나 이러한 연구 결과 이외에도 자궁경부암 환자를 대상으로 시행한 임상 시험 결과에서도 RA/INF 치료만으로 60%의 반응율을 보고하였으며 방사선 조사를 추가한 결과 58%에서 완전관해를 나타내었다고 보고하기도 하였다.[16] 본 연구에서도 cRA와 INF의 상승작용 및 radioseensitizing 효과는 확인할 수 있었으나 향후 이러한 기전에 관한 연구가 필요하리라 사료된다.

한편 본 연구에서는 cRA/INF의 radiosensitizing 효과는 정상 세포에는 영향을 미치지 않는 것으로 확

인되었는데(Fig. 4 and 5), 이러한 실험 결과는 임상적으로 매우 중요한 의미를 가진다. 왜냐하면 자궁경부암 환자에서 방사선 조사와 함께 RA/INF를 병합하였을 경우 암조직내부의 암세포 살상 증가 보다 정상조직의 살상이 더 높아질 경우 정상 조직을 방어할 수 있는 추가적인 방법의 도입 없이는 임상적으로 적용하기 어려울 것으로 생각되기 때문이다. 한편 cRA의 radiosensitizing 효과는 방사선 조사에 의하여 발생하는 DNA 손상의 복구를 와해시킨다고 알려져 있으며 정상 세포의 경우에도 증식 단계에 있는 경우에는 영향을 받을 수 있다고 보고되었다.[6] 그러나 이러한 증식 정도는 각 조직과 장기 부위에 따라 다르므로 결국 증식능이 높은 일부 정상 조직에서는 radiosensitizing 효과를 받게 될 가능성이 있을 것으로 사료된다. 정상 조직에서의 RA/INF의 병합 요법에 대한 radiosensitizing 효과에 관한 보고는 거의 없는 실정이며 본 연구에서 정상 자궁경부 조직의 경우에서는 cRA와 INF을 병합한 경우에도 방사선 조사 단독군에 비하여 colony 생존능에 있어서 13.2%의 감소는 있었지만 통계적으로 유의하게 증식이 억제되지는 않았다(Fig. 5, p=0.807). 따라서 조직 유형에 따른 차이가 있을 수 있지만 일부 증식이 활발한 정상 조직의 경우를 제외하고는 정상 자궁경부 조직과 마찬가지로 cRA와 INF의 병합에 의해서 특이적으로 radiosensitizing 효과를 나타내지는 않을 것으로 추정된다.

cRA와 INF의 세포증식 억제 작용은 노출 시간에 따라서 또한 농도에 따라서 증가하는 양상이 관찰되었으며(Fig. 1 and 2), 48시간 미만에서는 작용 시간에 따른 변화가 관찰되지 않았다. 작용시간에 따른 세포증식 억제의 변화는 Ryu 등(1998)의 결과에서도 확인할 수 있으나 본 연구에서는 48시간의 lag time이 관찰되었는데 이는 세포증식 억제 작용에 있어서 cRA 및 INF의 작용이 중간 매개체를 경유하는 간접적일 기전일 가능성을 예시한다.[14] 따라서 cRA와 INF의 작용 기전에 있어서 중간 매개 물질 규명을 포함한 신호전달 체계의 규명이 필요하리라 사료된다.

cRA/INF의 병합의 radiosensitizing 효과는 RAR-beta 발현군과 같이 선택적인 군에서 관찰되므로 cRA/INF과 방사선 치료의 병합 효과를 높이기 위하여 치료전 RAR-beta와 같은 적절한 biomarker의 이용이 필요할 것으로 사료되며 그 외에도 방사선 치료에 대한 감수성과 관련된 다양한 유전자 변이에 관한 연구가 필요하다.

한편 cRA/INF의 경우 항암화학제와 같은 심한 부작용이 없을 뿐 만 아니라 환자에게 비교적 쉽게 투여할 수 있는 장점이 있으므로 임상적 이용 효과는 높을 것으로 기대되지만 전임상 시험 단계에서 cRA/INF의 적절한 비율, 투여 기간, 시점 등에 관하여 현재로서는 논란이 있을 것으로 생각되며 본 실험의 결과 최소한 48 시간 이상의 적절한 노출이 필요하리라 사료된다.

이상 본 연구의 결과 RA/IFN의 병합 처리는 HT-3 자궁경부암 세포주에서 유의한 radiosensitizing 효과를 나타내어 방사선 조사에 의한 세포 증식 억제능을 촉진시킨다. 이러한 효과는 정상 자궁경부 조직과 RA에 대한 수용체가 없는 자궁경부암 세포주에서는 뚜렷하지 않았다. 이러한 결과는 향후 cRA/INF을 임상적으로 적용할 경우 치료전 조직 생검에서 RAR, IRF 등을 포함한 유전자 변이 검색을 통하여 치료 반응군을 미리 예측함으로써 방사선 감수성이 확인된 환자들에게만 RA/IFN를 투여함으로써 치료 효과를 극대화할 수 있을 뿐 아니라 RA/IFN의 치료가 불필요한 환자군을 미리 예측함으로써 부작용을 최소한으로 감소시킬 수 있을 것으로 사료된다.

## 결 론

본 연구자들은 정상 자궁경부 세포와 자궁경부암 세포주에서 cRA와 INF-alpha의 radiosensitizing 효과를 관찰하기 위하여 본 연구를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. cRA와 INF-alpha의 병합요법은 HT-3 자궁경부암 세포주의 colony 형성을 평균 250 (SD, 19)개에서 143 (SD, 32)개로 감소시켰다. 반면에 정상 자궁경부 세포와 HeLa 자궁경부암 세포주에서는 colony 형성을 15% 미만으로 억제하였다.

2. HT-3 세포주에서는 cRA와 INF-alpha 투여후 방사선 조사(1.8 Gy)를 방사선 조사를 했을 때 방사선 조사 단독군에 비하여 colony형성이 63.6%에서

18.4%로 감소하였다(p=0.002). 반면에 정상 자궁경부 세포에서는 cRA와 INF-alpha 투여후에 방사선 조사를 한 경우 70.0%에서 56.8%로 감소하였고 (p=0.807), HeLa 세포주에서는 60.8%에서 52.4%로 감소하여 (p=0.816) 통계적으로 유의한 감소를 보이지 않았다.

이상과 같은 결과에서 cRA와 INF-alpha의 병합 투여는 HPV 음성인 HT-3 세포에서는 유의한 radiosensitizing 효과를 나타내었으며 정상 자궁경부 세포와 HPV 음성인 HeLa 세포에서는 유의한 radiosensitizing 효과를 나타내지 않았다. 따라서 cRA와 INF-alpha의 병합 투여는 자궁경부암 일부 세포주, 특히 RA에 수용체를 가진 HPV 음성 세포주에서 radiosensitizing 효과를 나타내는 것으로 생각되었다.

## - 참고문헌 -


1. Lotan R. Effect of vitamin A and its analogue(retinoids) on normal and neoplastic cells. Biochem.Biophys. Acta 1981; 605:33-91.
2. Hong WK, endicott J, Itri LM, et al. 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. N.Engl. J Med. 1986; 315:1501-1505.
3. Hong WK, Lippman S, Itri LM, et al. Prevention of second tumors with isoretinoinin squamous cell carcinoma of the head and neck. N. Engl. J Med. 1990; 323:795-801.
4. Lippman S, Parkinson DR, Itri LM, et al. 13-cis-retinoic acid and interferon-alpha-2a: Effective combined therapy for advance squamous cell carcinoma of the skin. J Natl Cancer Inst. 1992; 84:235-241.
5. Lippman S, Kavanagh JJ, Paredes-Espinoza M, et al. 13-cis-retionoic acid plus interferon-alpha-2a: Highly active systemic therapy for squamous cell carcinoma of the cervix. J Natl. Cancer Inst. 1992; 84:241-245.
6. Shiller U, Hoffman W, Bamberg M, et al. All-trans -retinoic acid modulates the radiosensitivity of proliferating cells. Int. J cancer. 1997; 70:448 - 490.
7. Kirkwood JM, Emstaff MS. Interferons in the treatment of human cancers. J Clin. Oncol. 1984; 2:336-352.
8. Holstf LR, Matison K, Niiranen A. Enhancement of radiation effects by alpha interferon in the treatment of small cell carcinoma of the lung. Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1987; 13:1161-1166.
9. Dritschilo A, Mossman K, Gray M, et al. Potentiation of radiation injury by interferon. Am J Clin. Oncol. 1982; 5:79-82.
10. Torrissi J, Berg C, Bonnem E, et al. The combined use of interferon and radiotherapy in cancer management. Semin. Oncol. 1986; 13:78-83.
11. Murth C, Daxenbichler G, Dapunt O, et al. Synergistic antiproliferative effect of human recombinant interferons and retinoic acid in cultures breast cancer cells. J Natl. Cancer Inst. 1986; 77:1197-1202.
12. Peck R, Bollag W. Potentiation of retinoid induced differentiation of HL-60 and U937 cell lines by cytokines. Eur. J Cancer 1991; 27:53-57.
13. Frey JR, Peck R, Bollag W. Antiproliferative activity of retinoids, interferon-alpha and their combination in five human transformed cell lines. Cancer Lett. 1991; 57:223-227.
14. Ryu S, Kim OB, Kim SH, et al. In vitro radiosesitization of human cervical carcinoma cells by combined use of 13-cis-retinoic acid and interferon-alpha-2a. Int. J Radiation Oncology Biol. Physics. 1998; 41:869:873.
15. Hoffman A, Engelstein D, Bogenrieder T, et al. Expression of retinoic acid receptor beta in human renal cell carcinoma correlates with sensitivity to the atiproliferative effects of 13-cis-retinoic acid. Clin. Cancer Res. 1996; 2:1077-1082.
16. Lippman SM, Lotan R, Schleuniger U. Retinoid-interferon therapy of solid tumors. Int. J Cancer. 1997; 70:481-483.