

침윤성 자궁경부암 환자에서 항암화학요법 및 Interferon- α 병용치료와 항암화학요법 단독 치료와의 비교연구

고신대학교 의학부 산부인과학교실

김 현 · 김동휘 · 박은동

= Abstract =

Comparison study of interferon- α combined chemotherapy versus chemotherapy only in patients with invasive uterine cervical cancer

Hyun Kim, M. D., Dong Hwi Kim, M. D., Un Dong Park, M. D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Kosin University, Pusan, Korea

This study is to evaluate therapeutic effects between interferon- α combined chemotherapy and chemotherapy(5-fluorouracil, cisplatin) only in invasive uterine cervical cancer. The study included 35 cases of interferon- α combined chemotherapy group and 50 cases of chemotherapy(5-FU, cisplatin) only group.

Then we analyzed the therapeutic effects with respect to size of tumor, number of lymphocyte subsets and NK activity, and SCC Ag(squamous cell carcinoma antigen) level in peripheral blood.

The results were as follows

1. In IFN- α combined chemotherapy, 1 patient(3%) had complete response, 12 patients (34%) had partial responses and 22 patients(63%) had stable disease. In chemotherapy only, 2 patients(4%) had complete responses, 15 patients(30%) had partial responses, 32 patients (64%) had stable disease, and one patient(2%) had progressive disease. These results were insignificant statistically.

2. After treatment, in IFN- α combined chemotherapy group, T3 were $59.9 \pm 13.8(\%)$, T4 were $35.1 \pm 6.6(\%)$, T8 were $21.2 \pm 11.4(\%)$, NK activity were $47.9 \pm 15.14(\%)$. In chemotherapy only group, T3 were $44.2 \pm 4.32(\%)$, T4 were $29.5 \pm 5.1(\%)$, T8 were $21.0 \pm 4.9(\%)$, NK activity were $40.6 \pm 27.6(\%)$. The lymphocyte subsets & NK activity were decreased significantly in both group($P < 0.05$), but lesser decreased in IFN- α combined chemotherapy group.

Key words : Invasive cervical cancer, Chemotherapy, IFN- α combined chemotherapy, Objective response to treatment, Lymphocyte subsets, NK activity, SCC Ag.

3. The values of T4/T8 ratio difference between pre-treatment and post-treatment was 0.24 in chemotherapy only group, whereas 0.21 in IFN- α combined chemotherapy group. These results were insignificant statistically.

4. The serum SCC Ag after treatment were $5.00 \pm 11.55 \text{ ng/ml}$ in chemotherapy only group and $2.87 \pm 4.92 \text{ ng/ml}$ in IFN- α combined chemotherapy group. The serum SCC Ag in each group was decreased significantly ($P < 0.05$), but decreased SCC Ag level between IFN- α combined chemotherapy and chemotherapy only were insignificant statistically.

5. The toxicity of two groups were not much different, 4 patients were found to have moderate diarrhea in IFN- α combined chemotherapy group. In conclusion, although number of cases is not enough for us to make a conclusion, there is not much different statistically in terms of treatment of the invasive uterine cervical cancer between chemotherapy only and IFN- α combined chemotherapy.

I. 서 론

자궁경부암은 부인암중에서 빈도가 높은 암중의 하나로서 최근에 그 빈도가 감소하는 경향이나 한국의 경우는 부인암중 가장 높은 빈도를 차지하고 있다.¹⁾ 1996년도 대한산부인과학회의 한국여성의 부인암 등록사업 조사보고서에도 3385명의 자궁경부암 신환이 보고되었다.²⁾ 침윤성 자궁경부암은 다양한 치료법을 사용하여도 그 근치율은 병기가 증가함에 따라 크게 감소하므로 조기 진단이 매우 중요하며, 적절한 치료가 요구된다.¹⁾ 이중 항암화학요법의 효과는 잘 알려져 있는데, 수술이나 방사선치료와는 달리 화학요법은 국소암 뿐 아니라 파종성암(disseminated cancer)도 치료될 수 있다는 장점이 있으나 자궁경부암의 95%에 해당하는 편평세포암종은 항암화학요법에 잘 반응하지 않는 것으로 보고하고 있다.¹⁾

최근 편평세포암종에 유효한 항암화학제의 등장과 독성감소에 대한 연구로 인해 항암화학요법의 적응증이 과거보다는 확산되는 경향이 있는데, 그 이유는 현재 암의 다양한 치료 방법의 일환으로 치료실패가 높은 고위험인자 즉 종괴의 크기가 4cm 이상, 소세포형, 림프절 전이가 있는 경우에는 일차 치료인 방사선치료 또는 수술 전에 항암화학요법을 실시하거나 동시 항암화학 방사선요법을 실시하며,¹⁾ 수술 후 적출물의 조직검사소견이 치료실패율이 높은 불량한 예후인자 즉 림프절의 전이, 자궁방 결합조직 침윤, 자궁경부의 실질암 침윤깊이가 10mm 이상, 림프혈관침윤이 있는 경우에 보조요법으로 항암화학요법을 사용하여 치료실패를 가능한

방지하고자 노력하고 있다.¹⁾ 복합 항암화학요법(combination chemotherapy)으로 치료하는 것이 보다 높은 관해율을 보고하고 있는데, 이는 상호 다른 약제들의 상승작용 때문이다.^{3,4)}

Park 등^{3,4)}은 cisplatin과 5-FU를 사용한 선행화학요법 및 동시항암화학 방사선요법의 높은 치료효과를 보고하였다.

본 논문에서도 cisplatin과 5-FU를 사용하여 항암화학요법을 시행한 치료군을 조사하였다. 그러나 단일 항암화학요법 자체만으로는 침윤성 자궁경부암의 생존율을 향상 시키지 못하고 있다. 특히 단일 항암화학요법으로는 반응률(response rates)이 15~32% 정도이고, 복합항암화학요법으로는 반응률이 40~60% 정도가 된다.⁵⁾ 한편 면역요법제인 Interferon(이하 IFN로 약함) - α -2a와 13-cis-retinoic acid를 병용으로 투여했을 때 유사한 반응률을 보였다는 보고가 있다.⁵⁾

IFN은 반증식성(antiproliferative), 분화성(differentiative) 그리고 면역조절성(immunomodulatory)를 가지고 있다고 알려져 있다.⁶⁾ 따라서 복합항암화학요법과 병용하여 IFN을 쓸 경우 다른 항암기전에 의해 결과적으로 암세포 억제에 있어서 부가적(additive) 또는 상승적(synergistic) 효과를 가질 수 있다고 보고된 것이 있다.⁵⁾ 이점에 착안하여 저자는 기존의 복합항암화학요법(5-FU, cisplatin)에 IFN- α 를 병용투여하여 나타나는 임상적 암병변 반응 정도와 단지 복합 항암화학요법 약제(5-FU, cisplatin)만을 사용했을 때 나타나는 임상적 암병변 반응 정도를 비교하고, T-임파 아형의 변동을 및 자연살해세포(natural killer cell)의 활성도를 검사하고, 혈청

SCC Ag 변동치를 비교하여 환자에게 보다 나은 치료 방법을 찾아내고자 본 연구를 시행하였다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1995년 1월 1일부터 1996년 6월 30일까지 고신대학교 복음병원 산부인과에서 침윤성 자궁경부암으로 진단을 받은 환자중 복합항암화학요법(5-FU, cisplatin)에 IFN- α 를 병용투여한 환자 35명을 대상으로 하고, 복합항암화학요법(5-FU, cisplatin)만을 투여한 환자 50명을 대조군으로 암병변의 임상적 치료반응정도 그리고 혈청 SCC Ag 수치 및 면역세포(T3, T4, T8, natural killer cell activity)의 임상병리 결과를 비교하였다. 대상군의 평균 연령은 49세 이었으며, 대조군의 평균 연령은 53.5세였다.

2. 연구 방법

1) 혈액표본(blood specimens)

혈액표본은 일주기 변화를 배제하기 위하여 오전 10시에서 12시 사이에 주와의 말초 정맥혈을 채취한 처리한 주사기로 20ml 채취하였는데, 치료 하루 전과 치료 후 2주일 뒤 두 차례 채취하였다. 각 림프구수는 혈구 자동분석기와 현미경을 이용하여 계산하였다.

또한 혈청 SCC Ag은 주와의 말초 정맥혈을 5ml 채취하여 방사면역 측정법으로 계산하였으며, 2.5ng/ml를 기준으로 적용하였다.⁷⁻¹⁰⁾ 채취시기는 치료 하루 전 한 차례와 치료 종료 후 2주 후에 한 차례 채취하였다.

2) 투약방법

대상군은 5-FU 중의(R) 1000mg/m²×5days와 platocin HAARLEM(R) 50mg/m²×1day를 4주 간격으로 3회 투여하면서 동시에 Intermax Alpha LG(R) 300만 IU IM qd×5days/wk를 8주간 투여하였고, 대조군은 5-FU 중의 R 1000mg/m²×5days와 platocin HAARLEM R 50mg/m²×1day를 4주 간격으로 3회 투여하였다.

3) 임상적 치료반응정도 검사

대상군은 3차례 복합항암화학요법 및 IFN- α 병용투여가 끝난 후 1주일 뒤에 내진 및 육안적 소견으로 조사하였고, 대조군은 3차례 복합항암화학요법 투여가 끝난 후 1주일 뒤에 내진 및 육안적 소견으로

로 조사하였다. 종양의 임상적인 변화는 측정 가능한 종양이 모두 사라진 경우를 완전관해(complete response), 종양의 두 장경의 굵이 50% 이상 감소한 경우를 부분관해(partial response), 50% 이하의 변화를 보인 경우를 안정군(stabilization), 25% 이상 크기의 증가가 있거나 새로운 병소가 출현한 경우를 진행군으로 분류하였다.^{11,12)}

4) 면역세포의 측정

면역세포 측정은 채취한 혈액을 EDTA로 처리하여 이중 10 μ l을 pipet으로 제어 2개의 시험관에 담고 대조군과 대상군으로 나누었다. 대조군 시험관에 isotypic antibody 용액을 20 μ l 첨가하고, 대상군 시험관에는 선택된 dual color kit를 20 μ l 첨가한 후 실온에서 15분간 배양하고 난뒤, 두 시험관의 PBS에서 1:25로 희석한 lysing reagent를 1ml 첨가 혼합하여 1분에서 5분간 기다리면 용해작용이 완료된다. 그 즉시 250 μ l의 고정물질을 첨가 혼합한 뒤 400×g으로 3분간 백혈구를 원심분리 시킨 후 부유물을 조심스럽게 추출해 버린다. 그리고 압착결정을 PBS 3ml로 씻은 후 다시 원심분리 시키고 부유물을 버린다.

백혈구 압착결정을 PBS 40 μ l에 다시 매달아서 flowcytometer나 광학현미경으로 측정하였다.

말초혈의 T3, T4 및 T8의 비율은 200개 이상의 림프구를 최소한 10개 이상의 시야에서 관찰하여 전 림프구수에 대한 각 양성세포의 백분율을 산출하였다.²²⁾

5) 혈청 SCC Ag의 측정

SCC Ag assay는 Microparticle Enzyme Immunoassay(MEIA) 방법으로 측정하였는데 채취한 혈액을 MEIA #2 diluent와 Anti-SCC Ag coated microparticle에 담고 배양 시키면, SCC Ag이 Anti-SCC Ag coated microparticle에 결합하여 항원항체복합체를 형성하게 되고 이것을 유리섬유상에 옮겨서 비결합 물질을 제거한 후 Anti-SCC Ag : Alkaline phosphatase 혼합물을 기질에 조제하면 항원항체복합체가 만들어지며, 기질은 씻어서 비결합물질을 제거한다. 그 후 4-methylumbelliferyl phosphate를 기질에 첨가하고, 형광물질 생성속도를 MEIA optical assembly로 측정하였다.

3. 통계처리

통계적 검정은 SAS(Ver 6.04) 프로그램을 이용하여 신뢰구간 95%로 검정하였다. 두 군간의 임상적

치료 반응정도는 X^2 -test로 검정하였고, 각 군 내의 치료 전후 lymphocyte subsets 값 비교는 paired t-test로 검정하였고, T4/T8 ratio 비교는 t-test로 검정하였다.

III. 결 과

1. 연령별 발생 빈도

대상군은 35명이며, 51~60세에서 14예(40%)로 가장 많았으며, 31~40세에서 9예(26%), 41~50세에서 6예(17%), 61~70세에서 6예(17%)순으로 나타났으며, 평균 연령은 49세였다.

대조군은 50명이며, 역시 51~60세에서 16예(43%)로 가장 많았으며 41~50세에서 13예(26%), 61~70세에서 13예(26%), 31~40세에서 5예(10%), 71~80세에서 2예(4%), 21~30세에서 1예(2%)순이었으며, 평균 연령은 53.5세였다. 두 군 간의 연령 구성은 유사한 분포를 보였고, 통계학적으로 의미있는 차이가 없었다($P>0.05$)(Table 1).

Table 1. Age distribution of the uterine cervical cancer

Age	Chemotherapy only* N=50(%)	IFN- α combined chemotherapy* N=35(%)
21-30	1(2)	0
31-40	5(10)	9(26)
41-50	13(26)	6(17)
51-60	16(32)	14(40)
61-70	13(26)	6(17)
71-80	2(4)	0

($P>0.05$)

2. 병기별 분류

1995년 FIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics) 분류에 의한 병기분류로 대상군 35명에서 stage I B1은 7예(20%), stage I B2는 7예(20%), stage II A는 6예(17%), stage II B는 15예(43%)였다.

대조군 50명에서는 stage I B1은 10예(20%), stage I B2는 3예(6%), stage IIA는 11예(22%), stage II B는 26예(52%)였다. 두 군 간의 병기는 유사한 분포를 보였고, 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($P>0.05$)(Table 2).

Table 2. Stage of the uterine cervical cancer

Stage	Chemotherapy only* N=50(%)	IFN- α combined chemotherapy* N=35(%)
I B1	10(20)	7(20)
B2	3(6)	7(20)
II A	11(22)	6(17)
II B	26(52)	15(43)

($P>0.05$)

3. 병리조직학적 유형

병리학적 검사는 착궁 생검, 원추 절제 생검 등으로 시행하였으며, 대상군 35명에서는 편평세포암종이 32예(91%)로 가장 많았으며, 선암이 2예(6%)이었고, 선편평세포암이 1예(3%)였다.

대조군 50명에서는 편평세포암종이 45예(90%)로 가장 많았으며, 선암이 4예(8%)였고, 선편평세포암이 1예(2%)였다. 두 군 간에는 유사한 분포를 보였고, 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($P>0.05$)(Table 3).

Table 3. Pathologic Subtypes of the uterine cervical cancer

	Chemotherapy only* N=50(%)	IFN- α combined chemotherapy* N=35(%)
Squamous cell carcinoma	45(90)	32(91)
Adenocarcinoma	4(8)	2(6)
Adenosquamous cell carcinoma	1(2)	1(3)

($P>0.05$)

4. 임상적 치료반응정도

대상군에서 임상적 치료반응정도를 살펴보면, 완전관해가 1예(3%), 부분관해가 12예(34%), 안정군이 22예(63%)였다. 그러나 진행군은 없었다.

대조군에서 임상적 치료반응정도는 완전관해가 2예(4%), 부분관해가 15예(30%), 안정군이 32예(64%), 그리고 진행군도 1예(2%)가 있었다.

두 군 간의 임상적 치료반응정도에서는 통계학적으로 유의성이 없었다($P>0.05$)(Table 4).

5. T세포의 변화유형

치료 후 대상군에서 T3는 59.9 ± 13.8 (%)이었고, T4는 35.1 ± 6.6 (%), T8은 21.2 ± 11.4 (%), NK activity는 47.9 ± 15.14 (%)였으며, 치료 후 대조군에서

Table 4. Objective response in chemotherapy only group and IFN- α combined chemotherapy group

	Chemotherapy only* N=50(%)	IFN- α combined chemotherapy* N=35(%)
Complete	2(4)	1(3)
Partial	15(30)	12(34)
Stabilization	32(64)	22(63)
Progression	1(2)	0(0)

(P>0.05)

T3는 $44.2 \pm 4.32(\%)$ 였고, T4는 $29.5 \pm 5.1(\%)$, T8은 $21.0 \pm 4.9(\%)$, NK activity는 $40.6 \pm 27.6(\%)$ 이었다.

이들에서 치료 후 lymphocyte subsets 및 NK activity는 두 군에서 모두 의미있게 감소하였으나 (P<0.05), IFN- α combined chemotherapy를 받은 대상군에서 더 작게 감소하였다(Table 5).

또한 협력/유도 T세포와 억제/치사 T세포를 이용하여 개체 면역의 실질적 기능 지표로 널리 이용되는 협력/유도 T세포의 억제/치사 T세포에 대한 비율을 측정하였다(T4/T8 ratio). 대상군에서 치료 전 T4/T8비는 1.86 ± 0.66 에서 치료 후 1.65 ± 0.40 으로 감소하였고, 대조군에서 치료 전 T4/T8비는 1.64 ± 0.55 에서 치료 후 1.40 ± 0.51 로 더욱 더 감소하였다. 그러나 말초혈의 T4/T8비를 대상군과 대조군을 상호 비교할경우 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다(P>0.05)(Fig. 1).

6. 편평세포암종 항원의 변화

혈청 SCC Ag은 치료 하루전과 치료 후 2주 뒤에 한 번씩 조사를 하였는데, 대상군에서 치료 전 SCC Ag 역가가 $9.56 \pm 14.75\text{ng/ml}$ 에서 치료 후

$2.87 \pm 4.92\text{ng/ml}$ 로 감소하였으며, 대조군에서는 치료 전 SCC Ag 역가가 $8.05 \pm 12.23\text{ng/ml}$ 에서 치료 후 $5.00 \pm 11.55\text{ng/ml}$ 로 감소하였다. 두 군 모두에서 치료 후에 혈청 SCC Ag은 의미있게 감소되었으나 (P<0.05), 두 군 간의 상호비교에서 통계학적 유의성은 없었다(P>0.05)(Table 6).

7. 부작용의 비교

부작용의 발현과 그 종류를 분석하기 위하여 오심 및 구토, 피로, 식욕부진, 과립세포감소증, 설사 등을 조사하였는데, 심각해서 치료를 요하는 부작용은 발견되지 않았고 그로 인한 투여 중지도 없었다. 두 군다 유사한 부작용이 나타났으나, IFN- α 복합 항암요법군에서 피로가 더 많았고 설사가 발견된 것이 특징이었다(Table 7).

IV. 고 찰

자궁경부암은 한국에서 부인암 중 가장 높은 빈도를 차지하고 있으며,¹⁾ 1996년도 부인암 등록사업 조사보고서에도 3385명의 자궁경부암 신환이 보고되었다.²⁾ 그러나 최근 조기진단의 발달로 인해 침윤성 자궁경부암의 발생 빈도가 줄어드는 경향을 보이고 그로 인해 생존율이 향상되고 있는 추세이다. 침윤성 자궁경부암의 치료원칙은 암원발 병소와 전이부위 전부를 치료하는 것으로¹⁵⁾ 치료 방법으로는 수술적치료, 방사선치료, 약물치료 등이 있고 그 외 면역학적치료, 유전자치료 등이 도입되고 있다. 최근의 자궁경부암의 치료추세 중의 하나로 선행항암화학요법을 시행하고 있는데 이는 조기암의 경우

Table 5. Lymphocyte subsets and NK activity before and after treatment of the uterine cervical cancer

Lymphocyte subsets & NK activity(mean \pm SD)	Chemotherapy only N=50		IFN- α combined chemotherapy N=35	
	*		*	
	pre-treatment	post-treatment	Pre-treatment	post-treatment
T3	63.7 \pm 1.49	44.2 \pm 4.32	64.6 \pm 0.03	59.9 \pm 13.8
T4	38.3 \pm 6.5	29.5 \pm 5.1	39.9 \pm 9.2	35.1 \pm 6.6
T8	23.4 \pm 7.8	21.0 \pm 4.9	21.4 \pm 12.2	21.2 \pm 11.4
NK activity	53.8 \pm 23.5	40.6 \pm 27.6	59.7 \pm 15.10	47.9 \pm 15.14

(P<0.05)

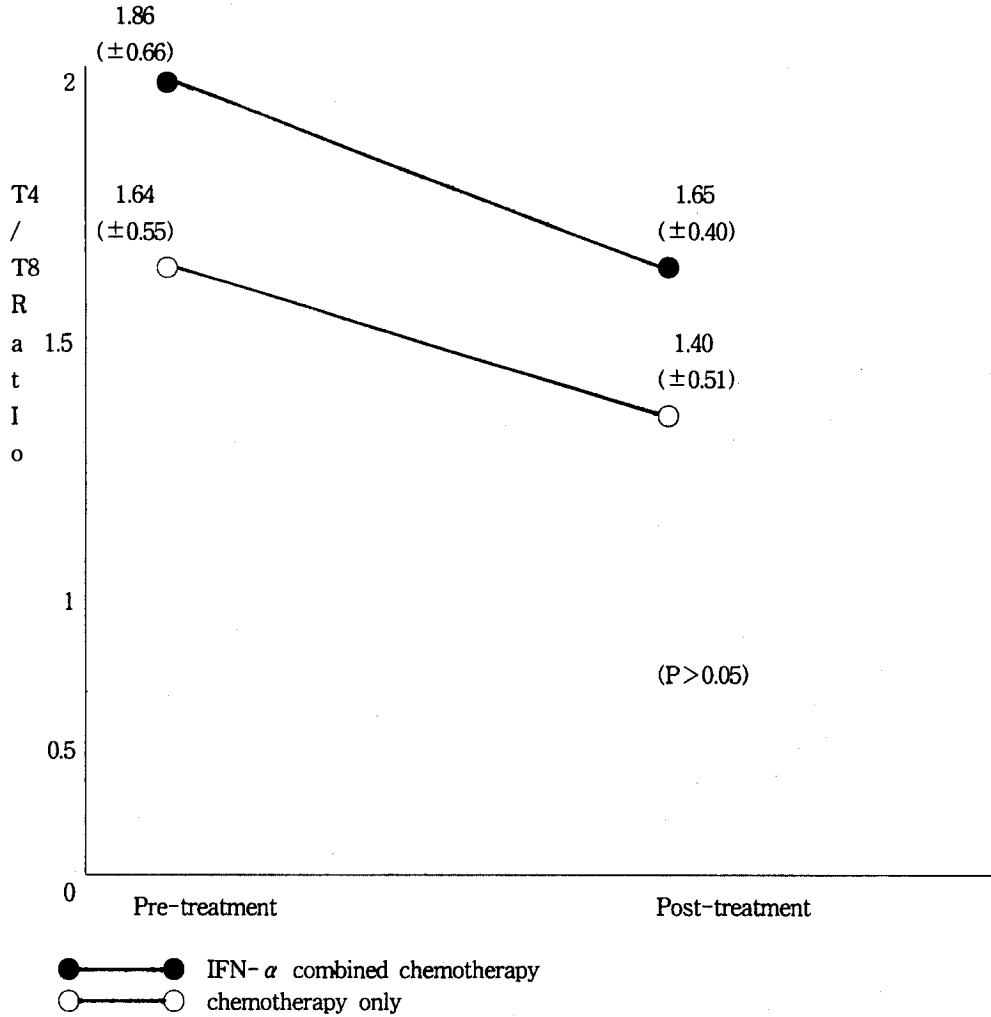


Fig. 1. T4/T8 Ratio before and after treatment of the uterine cervical cancer : The T4/T8 decreased ratio between pre-treatment and post-treatment was 0.24 in chemotherapy only group, whereas 0.21 in IFN- α combined chemotherapy group.

Table 6. Serum SCC Ag before and after treatment of the uterine cervical cancer

Tumor marker	chemotherapy only N=50		IFN- α combined chemotherapy N=35	
	*		*	
	pre-treatment	post-treatment	pre-treatment	post-treatment
SCC Ag(mean \pm SD)	8.05 \pm 12.23	5.00 \pm 11.15	9.56 \pm 14.75	2.87 \pm 4.92

(P* < 0.05)

Table 7. Toxicity after treatment of the uterine cervical cancer

	Chemotherapy only N=50(%)	IFN- α combined chemotherapy N=35(%)
Nausea/vomiting	48/50(96)	29/35(83)
Fatigue	27/50(34)	31/35(89)
Anorexia	3/50(6)	10/35(29)
Granulocytopenia	2/50(4)	1/35(2.9)
Diarrhea	0	4/35(11)

완치율이 높으나 종양의 크기(tumor mass>4cm)가 크고 국소적으로 침윤된 경우 치료효과가 나쁘므로 술전에 선행화학요법을 실시하여 종양의 크기를 줄이거나 소멸시키며, 골반임파절 전이율을 낮추고 미세 전이암을 줄여 생존율을 증가시키고 있다.²³⁾ 그러나 자궁경부암에서 항암화학요법은 한계를 갖고 있는데, 그 이유로 첫째, 자궁경부암은 세포독성제에 감수성이 낮으며, 특히 방사선치료 후 재발된 경우에는 감수성이 더 낮아지고, 둘째 관해의 평균 기간(median of response)이 3~7개월로 짧으며 완전관해를 보이는 경우가 거의 없으며, 세 번째로 전반적으로 생존율의 향상을 보이지 않고, 네 번째는 일차항암화학요법에 실패한 환자는 다음 추가 항암화학요법에는 반응을 잘하지 않는다는 점이다.¹⁾

그리하여 본 교실에서는 항암화학요법의 단점을 보완할 방법을 찾던 중 면역학적 치료 개념을 도입하게 되었다.

면역학적 치료는 1908년 Ehrlich가 제시한 면역학적 감각기구(immunologic surveillance)의 이론을 도입하여 악성 신생물도 항원성이 있어 이종 조직과 마찬가지로 숙주에 의하여 이물질로 인식될 수 있다고 일부 과학자들이 제안하였다.¹⁷⁾ 악성 신생물은 정상조직이 악성화 하면서 항원성을 얻는 것으로 추정되었다. Prehn과 Hain의 실험을 많은 연구자들이 여러 종양에서 시행하여 암세포와 정상세포 간에는 항원성의 차이가 존재하며 이는 약한 이식 항원에 해당된다는 결론을 내렸다.¹⁷⁾ 사람을 포함한 모든 개체는 악성조직에 대하여 측정할 만한 면역반응을 유발한다고 보고하고 있다.

SCC Ag은 1977년 Kato 등¹⁶⁾에 의하여 자궁경부 편평상피암의 조직에서 추출된 종양항원인 TA-4¹⁸⁾로 48KD의 분자량을 가진 당단백으로서 방사면역 측정법의 정상기준치로 1.5~3.0ng/ml라고 보고하고

있으나 보통 2.5ng/ml를 정상역가로 할 경우 정상인에서 1~4%의 위양성률을 보인다.¹⁷⁾ 자궁경부상피내암 환자에서는 약 60%(45~83%)의 양성률을 보인다. 침윤성암에 있어서 SCC Ag치는 병기와 좋은 상관관계를 보이고 있어 기준치를 1.5~2.4ng/ml로 할 때 I기에서는 30~44%, II기에서 60~78%, III기에서는 75~88%, IV기에서 67~100%에서 증가한다.¹⁷⁾

그러나 자궁경부 상피내암이나 자궁경부암 1기와 같은 조기암에서는 낮은 양성률을 보이므로 암의 조기 진단에는 유용하지 않다. 따라서 자궁경부암의 조기진단을 위한 세포진검사나 질확대경검사를 대신할 수는 없다.¹⁷⁾ 조기암 환자 중 SCC Ag치가 증가되어 있는 군은 예후가 나쁘다는 보고가 있고, 광범위 자궁적출술을 시행한 환자에서 골반 또는 대동맥 림프절의 전이가 있었던 군은 전이가 없었던 군에 비하여 SCC Ag치가 유의하게 높다는 보고가 있는데,¹⁷⁾ 이는 같은 병기라도 SCC Ag이 증가되어 있는 환자들의 종양용적이 SCC Ag치에 비례하여 크기 때문에 예후가 나쁜 것으로 해석된다.

II기 이상에서는 종양 용적에 비례하여 양성률과 혈중 농도는 높아지고, 수술이나 방사선치료 후 임상경과와도 비교적 좋은 일치를 보여 환자의 치료결과평가, 재발의 진단, 또는 예후 판정에 유용하다. 방사선치료 효과의 판정의 유용성을 보면 방사선치료중에 측정된 SCC Ag치는 예후 판정에 아무런 도움도 안되지만 치료종료 2주 후에 측정된 SCC Ag치는 예후 판정에 유용하다. 결론적으로 SCC Ag은 자궁경부 편평세포암종에서 CEA나 TPA 등 다른 표지물질보다 높은 민감도를 보이고 비교적 편평세포암종에 대한 특이성을 갖고 있어, 현재로서는 자궁경부암에 가장 유용한 것으로 생각되며, 특히 치료 후 임상경과의 추적관찰시 이의 이용이 권장된다.¹⁷⁾ 본 연구에서도 치료 후 2주 뒤 채취한 혈청에서는 두군 모두에서 SCC Ag치가 의미있게 감소하였고(P<0.05), 두 군 간의 비교에서 대상군에서 더 많이 SCC Ag치가 감소하였으나 통계학적 의의는 없었다. 이것은 아마도 환자 중례수가 부족하였기 때문이라 생각된다. 그리고 IFN- α 병용항암화학요법 치료군에서 객관적인 수치가 훨씬 많이 감소된 것으로 볼 때 IFN- α 의 항증식성 효과가 반영되었다고 사료된다.

한편, 본 논문에서 면역학적 치료의 개념을 생각하게 할 수 있는 기본적 단위인 T림프구에 대한

것을 살펴보면 다음과 같다.⁶⁾

흉선의존성(thymus dependent : T) 림프구는 이 종세포를 인식하고 파괴하는 기능을 통하여 면역반응에 관여한다. T림프구는 세포간의 접촉을 이용한 직접적 방법이나 분비되는 물질에 의하여 간접적으로 이와 같은 기능을 수행한다. 혈액에서 T림프구는 전체 림프구의 80~90%를 차지하며, 분화 항원에 대한 단클론항체는 T림프구를 보조(helper), 세포독성(cytotoxic), 억제(suppressor) T림프구로 분류할 수 있다. 보조(helper) T림프구는 성숙한 T림프구의 1/3을 차지하며, B림프구와 다른 T림프구의 기능을 증폭하는 인자들을 분비한다. 억제(suppressor) T림프구는 직접적 상호작용이나 제어 인자들을 분비하여 작동 림프구(effector lymphocyte)의 기능을 억제한 세포는 대부분의 정상인과 여러 개체에 나타나는 림프구의 하나로서 고전적 세포면역 반응으로 발생하는 것은 아니다. 이들은 비면역숙주(non-immunized host)에서 비특이적으로 세포용해에 관여한다. NK 세포는 성장시 흉선에 의존하지 않고 기억반응이 없으나, 다양한 종양세포와 일부 정상세포를 용해시킬 수 있으며, interferon에 의하여 빠른 속도로 촉매된다.⁶⁾ 다른 림프구와는 전혀 다른 특성을 가지며, 혈액 혹은 비장 백혈구의 5%를 차지하고 있는 거대 과립 림프구와 밀접한 관계가 있다. NK 세포가 생체 내에서 종양세포, 특정 바이러스, 다른 미생물과 골수이식에 대한 자연저항성 이외에 면역 감시체계에서 중요한 역할을 하고 있다.⁶⁾

NK 세포도 몇몇 종류의 항원 특이성을 갖는 클론으로 분포되어 있는 것으로 측정되고 있다. 인터페론 생산과 세포특성을 위한 인식기전이나 세포살해능 기전이 아직 밝혀져 있지는 않으나, T림프구에서 처럼 이종세포 내에서 결합한 후 용해를 하는데 실질적 용해는 neutral serine protease, phospholipase 등에 의하여 이루어지는 것으로 믿어지고 있다.⁶⁾

또한 interferon- α 는 항바이러스성, NK 세포 활성화 증강, 항종식성을 가지고 있는 것으로 알려져 있다.^{6),19)} 본 연구에서는 치료 후 두군 모두에서 T림프구 및 NK activity의 수치는 감소했지만, IFN- α 병용 복합항암화학요법으로 치료한 대상군에서 조금 더 작게 감소되고, T4/T8비도 작게 감소하는 것을 보아, IFN- α 의 기본약리적 특성이 작용한 것으로 보인다. 이러한 것으로 볼 때 IFN- α 병용투여가 환

자의 면역반응을 증강시킬 수 있으며, 항암화학요법의 세포독성에 의해 면역기능이 떨어지는 것을 적도록 보완해 줄 수 있다는 것을 알 수 있었다.

이런 특성으로 Ikic 등²⁰⁾은 자궁경부상피내암 환자에서 interferon을 투여함으로써 2년 동안 병리학적으로 암병변이 나타나지 않는다는 보고를 했다.

이외에 다른 면역학적 치료 방법으로 BCG를 투여 하여 종양세포에 대한 세포독성 T림프구의 활성도가 증가되었다는 보고가 있다.²¹⁾

지금까지 살펴본 바와 같이 항암화학요법 및 IFN- α 병용치료가 기존 항암화학요법과 비교해 볼 때 통계적으로는 치료성적에 큰 차이가 없었지만, 조금 더 나은 임상적 치료반응 정도를 볼 수 있었고, 혈청 SCC Ag 수치도 객관적으로 많이 감소하였으며, T세포 및 NK 세포활성도도 치료 후 적게 떨어진다는 것을 알 수 있었다. 이러한 점들로 미루어 볼 때 저자는 기존 항암화학요법에 다가가 IFN- α 를 병용투여한 치료법이 침윤성 자궁경부암 환자에게 도움을 줄 수 있는가에 대해서는 향후 예후에 관한 조사와 더 많은 임상연구가 필요한 것으로 사료된다.

V. 결 론

1995년 1월 1일부터 1996년 6월 30일까지 고신대학교 복음병원 산부인과에서 침윤성 자궁경부암으로 진단을 받은 환자중 복합항암화학요법(5-FU, cisplatin)에 IFN- α 를 병용투여한 환자 35명을 대상으로 하고, 복합항암화학요법(5-FU, cisplatin)만을 투여한 환자 50명을 대조군으로 하여 치료반응정도를 살펴본 연구에서 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대상군 35명에서 치료반응 정도는 완전관해가 1예(3%), 부분관해가 12예(34%), 안정군이 22예(63%)였고, 대조군 50명에서는 완전관해가 2예(4%), 부분관해가 15예(30%), 안정군이 32예(64%)였고 진행군도 1예(2%)있었다. 이들간의 통계학적 유의성은 없었다.

2. T세포 및 NK 세포활성도의 변화 유형은 치료 후 대상군 35명에서 T3는 $59.9 \pm 13.8(\%)$, T4는 $35.1 \pm 6.6(\%)$, T8은 $21.2 \pm 11.4(\%)$, NK activity는 $47.9 \pm 15.14(\%)$ 였으며, 치료 후 대조군 50명에서 T3는 $44.2 \pm 4.32(\%)$, T4는 $29.5 \pm 5.1(\%)$, T8은 21.0 ± 4.9

(%), NK activity는 40.6 ± 27.6 (%)였다. 두 군 모두에서 치료 후 T세포 및 NK 세포활성도가 의미있게 감소하였으나, 대조군에서 조금 작게 감소했다. 그러나 T4/T8 비를 측정해 보면 대조군에서 치료 전 T4/T8비는 1.86 ± 0.66 에서 치료 후 1.65 ± 0.40 으로 낮아졌고, 대조군에서 치료 전 T4/T8비는 1.64 ± 0.55 이며, 치료 후 1.40 ± 0.51 로 대조군에 비해 조금 더 낮아졌다. 그러나 말초혈의 T4/T8비를 대조군과 대조군에서 상호 비교하면 의미있는 차이는 없었다.

3. 편평세포암종 항원의 변화는 대조군에서 치료 전 혈청 SCC Ag 수치가 9.56 ± 14.75 ng/ml에서 치료 후 2.87 ± 4.92 ng/ml로 감소하였으며, 대조군에서는 치료 전 혈청 SCC Ag 수치가 8.05 ± 12.23 ng/ml에서 치료 후 5.00 ± 11.55 ng/ml로 감소하였다. 두 군에서 치료 후의 혈청 SCC Ag은 의미있게 감소되었으나, 두 군 간의 상호비교에서 통계학적 유의성은 없었다.

이상으로 두 군 간의 치료 반응정도를 비교해 볼 때 침윤성 자궁경부암 환자에 복합항암화학요법 및 IFN- α 를 병용투여 하였을 경우, 통계학적으로 IFN- α 투여군이 환자의 예후를 향상시킨다는 결론을 얻진 못했으나 혈청 T3, T4, T8, NK activity, SCC Ag level의 변화를 볼 수 있었고 명확한 치료의 효과를 위해서는 더욱 더 많은 임상 연구가 필요할 것으로 사료된다.

- References -

1. 이효표 등.: 침윤성 자궁경부암. 부인종양학 1996;3: 46-95.
2. 이진용 등.: 한국여성의 부인암 등록사업 조사보고서 (1994. 1.1~1994. 12. 31). 대한산부회지 1996;7:1215-1251.
3. Park TK, Chol DH, Kim SN, et al.: Role of induction chemotherapy in invasive cervical cancer. Gynecol Oncol 1991;41:107.
4. Park TK, Lee Sk, Kim Sn, et al.: Combined Chemotherapy and radiation for bulky stages I-II cervical cancer: comparison of concurrent and sequential regimens. Gynecol Oncol 1993;50:196.
5. Scott ML, Tohn JK, Mario PE, et al.: 13-cis-retinoic acid plus interferon-2a: Highly active systemic therapy for squamous cell carcinoma of the cervix. Journal of the National Cancer Institute 1992;84:241-245.
6. 이효표 등.: 종양면역학, 숙주 방어기전 및 생물학적 제제요소성. 부인종양학 1996;16:511-569.
7. Maiman M, Feuer G, Fruchter RG, et al.: Value of squamous cell carcinoma antigen level in invasive cervical carcinoma antigen. Gynecol Oncol 1989;34:312.
8. Duk JM, Debruijn HWA, Groenier KH, et al.: Cancer of the uterine cervix: sensitivity and specificity of serum squamous cell carcinoma antigen determinations. Gynecol Oncol 1990;39:186.
9. Meier W, Fierman W, Stieber P, et al.: Experiences with SCC Antigen a new tumor marker for cervical carcinoma. J Cancer Clin Oncol 1989;25:1555.
10. Senikjian Ek, Young JM, Weissner PA, et al.: An elevation of squamous cell carcinoma antigen in patients with cervical squamous cell carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1987;157:433.
11. Arthur LH: Principles of radiation therapy and chemotherapy in gynecologic cancer. Comprehensive Gynecology 2nd ed 1992;25:801-820.
12. Robert CY, Gillion MT: General principles of cancer therapy. Novak's Gynecology 12th ed 1996;30:1015-1055.
13. Parker SL, Tong T, Bolden S, et al.: Cancer statistics, 1996. CA Cancer J Clin 1996;46:5-28.
14. Pettersson F: Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Radiumbennmet, stockholm, sweden: International Federation of Gynecology and Obstetrics(FIGO) 1994:132-68.
15. Kenneth DH, Yao SF: Cervical and vaginal cancer. Novak's Gynecology 12th ed 1996;32:1111-1153.
16. Kato H, Torigoe T: Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. Cancer 1977;40:1621.
17. 이효표 등.: 종양표지물질. 부인종양학 1996;22:720-743.
18. Samir AF: Tumor markers in gynecologic cancer. Gynecol Obstet Inrest 1992;34:65-72.
19. Ivan R, Jonathan B, David M, et al.: Immunity to tumors. Immunology 1985;18:18.1-16.
20. Ikic D, singer Z, Beck M, et al.: Interferon treatment of uterine cervical precancerosis. J Cancer Res

Clin Oncol 1981;101:303-308.

21. Olkowski ZL, McLaren JR, Marianne JS, et al. : Effects of combined immunotherapy with Levamisole and Bacillus Calmette-Guerin on immunocompetence of patients with squamous cell carcinoma of the cervix, Head and Neck, and Lung undergoing Radiation Therapy. Cancer Treatment

Reports 1978;62:1651-1661.

22. 박준현 등. : 위암환자에 있어서 말초혈의 T세포 subset에 관한 연구. 대한임상병리학회지 1990;10:2.
23. 최안나 등. : 자궁경부 편평상피암에서 선행화학요법 후 광범위 자궁적출술의 효용성. 대한산부회 지 1996;39: 1507-1511.