

자궁경부암의 고선량을 근접치료: 분할선량에 따른 결과 비교

고려대학교 의과대학 방사선종양학교실

윤원섭 · 김태현 · 양대식 · 최명선 · 김철용

목적: 자궁경부암의 고선량을 근접치료는 각 기관마다 분할선량이 매우 다양하게 사용되고 있고 각 분할선량에 따른 치료 결과가 임상적으로 비교된 적이 적었던 바 저자들은 자궁경부암 환자에서 고선량을 근접치료의 분할선량에 따른 국소제어율과 합병증 발생을 비교하여 적절한 분할선량에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법: 1992년 11월부터 1998년 3월까지 자궁경부암으로 진단 후 방사선치료를 시행한 224명을 대상으로 하였다. A군은 122명(수술 후 방사선치료 67명, 근치적 방사선치료 55명)으로 외부방사선 치료 후 고선량을 근접치료의 분할선량을 line-A (선원으로부터 반경 2 cm를 이은 등량선)에 3 Gy를 주당 3회씩 6~10회 조사한 군이었고 B군은 102명(수술 후 방사선치료 49명, 근치적 방사선치료 53명)으로 외부방사선 치료가 시행된 후 분할선량을 line-A에 4 또는 4.5 Gy를 주당 2회씩 6~8회 조사한 군이었다. 외부방사선치료는 10 MV X-선을 이용하여 전골반부에 45~54 Gy (중앙값 54 Gy)를 조사하였다. 고선량을 근접치료는 이리디움(iridium)-192를 사용하였다. 합병증은 RTOG morbidity grading system에 따라 grade 1에서 5까지 나누어서 평가하였다.

결과: A군과 B군의 5년 국소제어율은 각각 80%, 84%였고($p=0.4523$) B군에서 더 높은 국소제어율을 보였다. 근치적 방사선치료군에서는 A군과 B군의 5년 국소제어율이 각각 62.9%, 76.9% ($p=0.2557$), 수술 후 방사선치료군에서는 A군과 B군의 5년 국소제어율이 각각 91.7%, 91.6% ($p=0.8867$)였다. A군에서는 22명(18.0%)에서 합병증이 발생하였고 B군에서는 30명(29.4%)에서 합병증이 발생하였다. 방광에 대한 합병증은 A군에서 12명(9.8%)이 발생하였고 grade 3 이상이 2명이었다. B군에서는 15명(14.7%)에서 합병증이 발생하였으며 grade 3 이상이 3명이었다. 직장에 대한 합병증은 A군에서 12명(9.8%)에서 발생하였고 grade 3 이상이 1명이었다고 B군에서는 22명(21.6%)에서 발생하였고 grade 3 이상이 10명이었다. 합병증에 대한 단일변량분석에서 고선량을 근접치료의 분할 선량이 작으면 전체 합병증($p=0.0405$), 직장의 합병증($p=0.0147$), 방광의 합병증($p=0.115$)이 감소하였고 수술 후 방사선치료군($p=0.0860$) 및 근치적 방사선치료군($p=0.0370$)에서도 분할선량이 작으면 합병증은 감소하였다.

결론: 근치적 방사선치료 시 고선량을 근접치료의 적절한 분할선량에 대한 평가는 환자의 병기, 예후인자 등을 고려한 다양한 분할선량에 대한 세분화한 연구가 더 필요할 것이다. 수술 후 방사선치료 시 고선량을 근접치료의 분할선량은 국소제어에 영향을 미치지 않았고 합병증에 대해선 분할선량이 커지면 다소 증가하는 면을 보여 분할선량을 3 Gy로 주 3회 시행하는 것이 하나의 치료 방법이 될 수 있을 것이다.

핵심용어: 자궁경부암, 고선량을 근접치료, 분할선량

서 론

자궁경부암은 우리나라 여성에서 발병률이 높은 종양으로 방사선 요법 및 수술 등으로 완치율이 높은 암으로 알려져 있다. 자궁경부암의 방사선치료는 외부방사선치료와 강내근접치료를 병행하여 치료하게 된다. 과거에는 강내근접치료로 저선량을 근접치료를 이용하였으나 30여년 전 고선량을 근접치료 방법이 도입된 이후 저선량을 근접치료에 비해 첫째

치료시간이 5~15분으로 짧으며, 둘째 통원치료가 가능하며, 셋째 치료의 재현성이 우수하며, 넷째 장시간 소변관이나 vaginal packing을 하지 않아도 되며, 다섯째 시술자가 방사선에 노출되는 것을 막을 수 있는 등의 장점이 있어 고선량을 근접치료에 대한 관심이 높아지고 있다.¹⁾ 이 두 치료간에는 거의 동등한 국소제어율, 생존율 및 합병증 발생률을 보이고 있는 것으로 알려져 있다.^{2~4)}

그러나 아직 자궁경부암의 고선량을 근접치료는 각 기관마다 분할선량이 매우 다양하게 사용되고 있고 각 분할선량에 따른 치료결과가 임상적으로 비교되었던 적이 적었던 바 저자들은 자궁경부암 환자에서 고선량을 근접치료의 분할선량에 따른 치료 결과 및 합병증 발생률을 비교하여 적절한 분할선량을 알아보려고 하였다.

이 논문은 2002년 2월 14일 접수하여 2002년 7월 22일 채택되었음.

책임저자: 김철용, 고려의대 안암병원 방사선종양학과
Tel: 02)920-5516, Fax: 02)927-1419
E-mail: kcyro@korea.ac.kr

대상 및 방법

1. 대 상

1992년 11월부터 1998년 3월까지 자궁경부암으로 진단 받고 근치적 방사선치료 또는 수술 후 방사선치료로 외부방사선치료와 근접조사치료를 모두 시행하여 치료를 종결한 환자 239명 중 224명을 대상으로 하였다. 누락된 환자 중 12명은 재발 이후 치료를 시행한 환자이고 3명은 치료 후 추적조사에서 누락된 환자였다. A군은 1992년 11월부터 96년 7월까지 치료를 시행한 환자 122명으로 외부방사선치료가 종결된 후 고선량률 근접치료는 line-A (선원으로부터 반경 2 cm를 이은 등량선)에 분할선량을 3 Gy로 주당 3회씩 6~10회 조사한 군이었다. 중앙 연령은 55세였고 연령 분포는 26세에서 85세였다. 병기별로는 I기가 35명, IIa기가 35명, IIb기가 39명이었고 III기 이상이 13명이었다. 이 중 근치적 방사선치료를 시행한 환자는 55명이었고 수술 후 방사선치료를 시행한 환자는 67명이었다. 항암화학요법을 시행한 환자는 34명이었고 이중 전보조화학요법을 시행한 환자는 24명이었다. 환자의 중앙 추적기간은 49.4개월(5~96개월)이었다. B군은 1996년 8월부터 1998년 3월까지 치료를 시행한 102명으로 외부방사선 치료가 시행된 후 line-A에 4 또는 4.5 Gy로 분할 선량을 주당 2회씩 6~8회 조사한 군이었다. 환자의 중앙 연령은 50세였고 연령 분포는 34세에서 82세까지였다. 병기별로는 I기가 36명, IIa기가 24명, IIb기가 33명, III기 이상이 9명이었고 근치적 방사선치료를 시행한 환자는 53명이었고 수술 후 방사선치료를 시행한 환자는 49명이었다. 항암화학요법을 시행한 환자는 30명이었고 이중 전보조화학요법을 시행한 환자는 16명이었다. 환자의 중앙 추적기간은 42.4개월(4~54개월)이었다(Table 1).

2. 병 기

대상 환자의 병기는 FIGO 병기에 따라 결정하였고 모든 환자들에게 부인과 진찰, 흉부 X-선촬영, 정맥성 신우조영술, 일반혈액검사, 직장경 검사, 방광경 검사, 전산화 단층촬영 또는 자기공명 촬영을 시행하였다.

3. 세포병리학적조건

세포병리학적조건은 모든 환자에서 내원 당시 시행한 자궁질세포진 검사조건과 조직검사조건을 기준으로 하였고 수술 후 방사선치료 환자에서는 수술 후의 병리학적조건으로 하였다.

4. 방사선 치료

1) 외부방사선치료

외부방사선치료는 10 MV X-선을 사용하여 4 box-field 방법으로 전골반부에 매일 1.8 Gy 씩 주 5회 분할조사를 하였으며 방사선조사영역 크기는 전후대향조사영역은 15~16×15~16 cm, 양측대향조사는 9~10×15~16 cm으로 하였고 병기 및 수술여부에 따라서 45~54 Gy를 조사하였고 45~50.4 Gy에서 상부 5 cm를 축소하여 소장의 방사선 조사를 피하였으며 mid-line block은 시행하지 않았다. IIIb기 이상의 골반벽에 침윤소견이 있을 경우 추가조사 영역에 매일 2 Gy 씩 3~5회 추가조사를 시행하였다. 수술 후 방사선 치료 군에서는 소변을 참아 방광을 채워 소장이 골반강 내로 내려오는 것을 막아 가능한 소장에 방사선 조사를 줄이도록 하

Table 1. Patient Characteristics

	Group A	Group B
Patient number	122	102
Median age	55 (26~85)	50 (34~82)
Histopathology		
Squamous	114 (93.4%)	93 (91.2%)
Adenoca	8 (6.6%)	8 (7.8%)
Small	0 (0.0%)	1 (1.0%)
FIGO stage		
I	35 (28.7%)	36 (35.3%)
IIa	35 (28.7%)	24 (23.5%)
IIb	39 (32.0%)	33 (32.4%)
III, IV	13 (10.7%)	9 (8.8%)
Radiation aim		
Post-operative RT*	67 (54.9%)	49 (48.0%)
Radical RT	55 (45.1%)	53 (52.0%)
Chemotherapy	34 (27.9%)	30 (29.4%)
Neoadjuvant chemotherapy	24 (19.7%)	16 (15.7%)
Hemoglobin (mg/mL)		
<10	12 (9.8%)	11 (10.8%)
≥10	110 (90.2%)	91 (89.2%)
Weight (kg)		
≤65	87 (71.3%)	68 (66.7%)
>65	35 (28.7%)	34 (33.3%)
Diabetes mellitus	12 (9.8%)	8 (7.8%)
Median external-beam irradiation dose (Gy)		
Post-operative RT	54 (45~54)	54 (45~54)
Radical RT	54 (45~64)	54 (45~64)
Median brachytherapy dose to line-A (Gy)		
Post-operative RT	30 (18~30)	24 (24~27)
Radical RT	30 (18~30)	27 (24~32)
Median follow-up duration	49.4 month	42.4 month
Median brachytherapy duration	23 day	18 day

*Radiation therapy

였다. A군 및 B군의 외부방사선조사량은 수술 후 방사선치료에서는 45~54 Gy (중앙값 54 Gy)였고 근치적 방사선치료에서는 45~64 Gy (중앙값 54 Gy)로 차이가 없었다.

2) 강내근접치료

고선량률 근접치료는 이리디움(iridium)-192를 사용하여 근치적 방사선 치료환자는 tandem과 colpostat으로, 수술 후 방사선치료군에서는 colpostat으로 치료하였다. 매 치료시마다 vaginal guaze packing을 하여 방광 및 직장내 조사되는 선량을 줄였고 소변관에 조영제 7 mL를 ballooning하고 직장내 바륨를 주사하여 방광 후벽부 및 직장의 전벽부의 위치를 파악하여 조사선량을 구하였다. 이에 대한 기준점은 ICRU report No. 38에 따랐다. A군에서 line-A의 근접조사량은 수술 후 방사선치료에서나 근치적 방사선치료에서 모두 18~30 Gy (중앙값 30 Gy)였다. Line-A의 조사량에 대한 직장 및 방광의 조사량은 중앙값이 각각 0.32, 0.61이었다. B군에서 line-A의 근접조사량은 수술 후 방사선치료군에서는 24~27 Gy (중앙값 24 Gy), 근치적 방사선치료에서는 24~32 Gy (중앙값 27 Gy)였다. Line-A의 조사량에 대한 직장 및 방광의 조사량은 중앙값이 각각 0.33, 0.66이었다.

5. 추적조사

방사선치료 후 추적조사는 모든 환자에서 치료 종결 후 첫 1개월, 그리고 그 후 1년간은 매 3개월마다, 2년부터는 매 4개월마다, 3년부터는 매 6개월마다, 5년부터는 1년마다 시행하였으며 매 추적조사시마다 자궁경부질세포진 검사 및 CEA와 SCC 종양표지물을 측정하였으며 1년마다 흉부 X-선 검사를 시행하였다. 근치적 방사선치료군은 치료 종결 후 첫 3개월에 자기공명촬영을 하고 모든 환자에서 1년째에 복부 골반 전산화 단층촬영을 시행하였다. 자궁경부질세포진 검사상 또는 혈액검사상 이상 소견이 있을 경우 1~2주 내에 재검사를 시행하였고 재검사 다시 이상 소견을 보일 경우 전산화 단층촬영이나 자기공명영상촬영을 하여 전이나 재발을 평가하였다. 자궁경부의 재발의 경우 조직검사를 시행하여 확진하였다. 합병증은 Pilepich 등⁵⁾이 제시한 RTOG morbidity grading system에 따라서 grade 1에서 5까지 나누어서 평가하였다(Table 2).

6. 통계학적처리방법

통계학적처리법은 Kaplan-Meier법을 이용하여 국소제어율을 산출하였고 국소제어율에 대한 비교는 Log-rank test로 하였다. 합병증에 영향을 미치는 인자는 Cox모형에 의해 분석하였고 국소제어율은 방사선치료 시작일을 기준으로 하였다.

합병증의 발생은 방사선 치료가 종결된 시점을 기준으로 하였다.

결 과

A군의 환자 122명 중 80명(65.6%)의 환자에서 완전관해를 보였고 19명(15.6%)의 환자에서 국소재발이 있었으며 17명(13.9%)의 환자에서 원격 전이가 있었고 국소재발 및 원격전이가 함께 있었던 환자는 6명(4.9%)이었다. 근치적 방사선치료환자 55명에서는 19명(34.5%)이 국소재발 했고 수술 후 방사선치료환자 67명 중에서는 6명(9.0%)의 국소재발이 있었다(Table 3).

B군의 환자 102명 중 79명(77.5%)의 환자에서 완전관해를 보였고 12명(11.8%)에서 국소재발이 있었고 7명(6.9%)의 환자에서 원격전이, 4명(3.9%)의 환자에서 원격전이와 국소재발이 동시에 있었다. 근치적 방사선치료환자군 53명 중에서는 15명(28.3%)의 국소재발 했고 수술 후 방사선치료환자 49명에서는 4명(8.2%)의 국소재발이 있었다(Table 4).

A군의 5년 국소제어율은 80% B군은 84%로 통계학적 유

Table 2. Morbidity Grading System

Grade 1	Minor symptoms requiring no treatment
Grade 2	Symptom responding to simple outpatient management Life style not affected
Grade 3	Distressing symptoms altering patients life style Hospitalization for diagnosis or minor surgical intervention may be required
Grade 4	Major surgical intervention or prolonged hospitalization required
Grade 5	Fatal complication

Table 3. Patterns of Failure by Radiation Aim and FIGO Stage in Group A

Stage		NED*	LR [†]	DM [‡]	LR+DM	Total
I	Post-op RT [§]	23	3	2	0	28
	Radical RT	7	0	0	0	7
IIa	Post-op RT	22	0	6	1	29
	Radical RT	5	0	0	1	6
IIb	Post-op RT	5	2	3	0	10
	Radical RT	15	9	4	1	29
III, IV	Radical RT	3	5	2	3	13
Total		80	19	17	6	122

*No evidence of disease, [†]Local recurrence, [‡]Distant metastasis, [§]Postoperative radiation therapy, ^{||}Radiation therapy of radical aim

Table 4. Patterns of Failure by Radiation Aim and FIGO Stage in Group B

Stage		NED*	LR [†]	DM [‡]	LR+DM	Total
I	Post-op RT [§]	29	2	0	0	31
	Radical RT	4	1	0	0	5
IIa	Post-op RT	13	0	3	0	16
	Radical RT	6	2	0	0	8
IIb	Post-op RT	0	1	0	1	2
	Radical RT	23	4	3	1	31
III, IV	Radical RT	4	2	1	2	9
Total		79	12	7	4	102

*No evidence of disease, [†]Local recurrence, [‡]Distant metastasis, [§]Postoperative radiation therapy, ^{||}Radiation therapy of radical aim

Table 5. Late Complication by Radiation Aim and FIGO Stage in Group A

Stage		G*1 (B [†] /R [‡])	G2 (B/R)	G3 (B/R)	G4 (B/R)
I	Post-op RT [§]	1/1	2/2	1/1	0/0
	Radical RT	1/0	0/0	0/0	0/0
IIa	Post-op RT	2/0	2/3	0/1	0/0
	Radical RT	0/0	0/0	0/0	0/0
IIb	Post-op RT	0/0	0/0	0/0	0/0
	Radical RT	0/0	2/4	1/0	0/0
III, IV	Radical RT	0/0	0/0	0/0	0/0
Total		4/1	6/9	2/2	0/0

*Grade, [†]Bladder complication, [‡]Rectal complication, [§]Postoperative radiation therapy, ^{||}Radiation therapy of radical aim

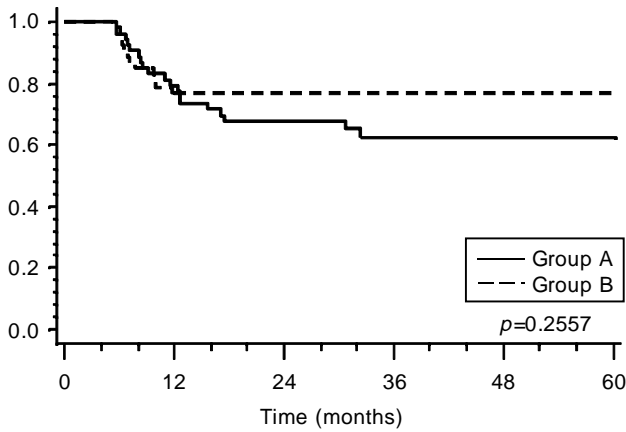


Fig. 1. Overall local control rate by high-dose-rate brachytherapy fraction size in radical radiation therapy patients.

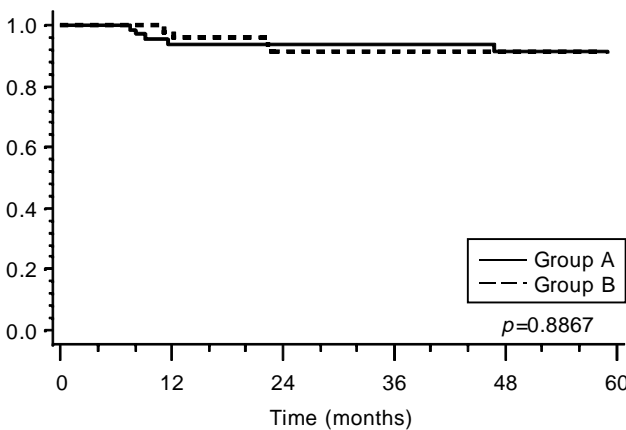


Fig. 2. Overall local control rate by high-dose-rate brachytherapy fraction size in post-operative radiation therapy patients.

의성은 없었으나($p=0.4523$) B군에서 더 높은 국소제어율의 경향을 보였다. 근치적 방사선치료군에서는 A군이 62.9%, B군이 76.9%의 5년 국소제어율을 나타냈으며 통계학적 차이는 없었다($p=0.2557$)(Fig. 1). 수술 후 방사선치료군에서는 A군이 91.7%, B군이 91.6%의 5년 국소제어율을 보였다($p=0.8867$)(Fig. 2).

병기별로 볼 때 I기에서는 A군이 96.9%, B군이 91.7% ($p=0.62$), IIa에서는 A군이 94.2%, B군이 91.7% ($p=0.6605$)의 5년 국소제어율을 나타냈으며 IIb에서는 A군이 66.4%, B군이 77.2%의 5년 국소제어율($p=0.4327$)을 나타냈다. III기 이상에서는 5년 국소제어율은 A군과 B군에서 각각 29.4%와 55.6%였다($p=0.4949$).

합병증은 총 52명에서 나타났고 이중 방광에 대한 합병증이 27례, 직장에 대한 합병증이 34례 나타났으며 9명에서는 방광과 직장에 대한 합병증이 동시에 나타났다. 방광에 대한 합병증은 방사선치료 후 3.3개월에서 49개월 사이에 나타났으며 중앙 발생시기는 10개월이었고 직장에 대한 합병증은 방사선치료 후 1개월에서 80개월 사이에 나타났으며 중앙 발생시기는 19개월이었다. A군에서는 총 22명(18%)의 합병증이 발생하였고 이중 grade 2 이상의 합병증은 17명에서 나타났으며(Table 5) B군에서는 총 30명(29.4%)의 합병증이 발생하였고 grade 2 이상의 합병증은 28명이었다(Table 6).

직장에 대한 합병증은 A군에서 12명(9.8%), B군에서 22명(21.6%)이 발생하였고 A군에서는 grade 2가 11명 grade 3이 1명 이었다. 이중 11명에서 출혈, 1명에서 궤양이 발생하였다. B군에서는 grade 1이 1명, grade 2가 11명, grade 3이 4명, grade 4가 6명이 발생하였다. 이중 배변횟수 증가가 1명, 15명이 출혈, 4명이 궤양, 2명이 누공을 보였다. Grade 4 합병

Table 6. Late Complication by Radiation Aim and FIGO Stage in Group B

Stage		G*1 (B [†] /R [‡])	G2 (B/R)	G3 (B/R)	G4 (B/R)
I	Post-op RT [§]	0/0	4/5	3/1	0/2
	Radical RT [†]	0/0	0/0	0/0	0/1
IIa	Post-op RT	2/1	3/1	0/0	0/1
	Radical RT	0/0	0/1	0/0	0/0
IIb	Post-op RT	0/0	0/0	0/0	0/0
	Radical RT	0/0	1/2	0/2	0/1
III, IV	Radical RT	0/0	2/2	0/1	0/1
Total		2/1	10/11	3/4	0/6

*Grade, †Bladder complication, ‡Rectal complication, §Post-operative radiation therapy, †Radiation therapy of radical aim

증을 보인 환자 중 궤양이 발생한 1명은 비체세포암을 가진 환자였고, 장루누공이 발생한 2명 중 1명은 재발한 후 화학요법 후에 장루누공이 발생하였고 또 다른 1명은 재발한 후 수술 이후에 장루누공이 발생하였다. 이들 재발 이후에 장루누공이 발생한 환자는 방광에 대한 합병증도 같이 나타났다.

방광에 대한 합병증은 A군에서 12명(9.8%)이 발생하였고 grade 3 이상이 2명이었다. B군에서는 15명(14.7%)에서 합병증이 발생하였으며 grade 3 이상이 3명이었다. 요출혈이 A군에서 7명, B군에서 10명이 발생하였다. 누공이 발생한 A군에서 2명, B군에서 3명 모두 장기적인 입원치료를 요하였다. 그 외 다른 방광에 대한 합병증은 배뇨통증, 배뇨횟수, 잔뇨감 등이었다.

합병증에 대한 위험인자로서 고선량률 근접치료의 분할선량(3 Gy와 4 또는 4.5 Gy), 나이 60세 이하와 초과, 병기(I기, IIa기, IIb기, III기 이상), 근치적 방사선치료와 수술 후 방사선치료, 화학요법 여부, 치료시 혈색소 수치(10 mg/mL 미만과 이상), 당뇨 여부, 비만(65 kg 이하와 초과), 방광 및 직장의 총선량을 고려하였다. 전체 환자에서 발생한 합병증에 대한 단일변량분석에서 고선량률 근접치료의 분할선량이 작을수록 합병증이 적었으며(p=0.0405) 다른 인자는 유의한 결과를 보이지 못하였다. 방광의 합병증에 대한 단일변량분석에서 유의한 값을 나타내는 요소는 없었으나 분할선량(p=0.115), 화학요법 여부(p=0.13) 및 수술 여부(p=0.1073)가 각각 근접한 유의성을 가졌다. 직장의 합병증에 대한 단일변량분석에서는 역시 분할선량(p=0.0147)이 유의한 결과를 보였다 (Table 7).

수술 후 방사선치료를 시행한 환자만을 대상으로 합병증에 대한 단일변량 분석에서 유의한 인자로 평가된 것은 방광의 총선량(p=0.0367)이었다. 고선량률 근접치료의 분할선량

Table 7. Risk Factor of Late Complication (Univariate Analysis)

	Complication		
	Total	Bladder	Rectal
HDR* fraction size	p=0.0405	p=0.115	p=0.0147
3 Gy (n=122)	22 (18.0%)	12 (9.8%)	12 (9.8%)
4 or 4.5 Gy (n=102)	30 (29.4%)	15 (14.7%)	22 (21.6%)
Age	p=0.2701	p=0.21	p=0.4446
≤60 (n=159)	40 (25.2%)	22 (13.8%)	26 (16.4%)
>60 (n=65)	12 (18.5%)	5 (7.7%)	8 (12.3%)
FIGO stage	p=0.3541	p=0.3846	p=0.4227
I (n=71)	21 (29.6%)	12 (16.9%)	13 (18.3%)
IIa (n=59)	15 (25.4%)	9 (15.3%)	8 (13.6%)
IIb (n=72)	11 (15.3%)	4 (5.6%)	9 (12.5%)
III, IV (n=22)	5 (22.7%)	2 (9.1%)	4 (18.2%)
Radiation aim	p=0.3393	p=0.1073	p=0.8333
Post-operative (n=116)	33 (28.4%)	20 (17.2%)	19 (16.4%)
Radical (n=108)	19 (17.6%)	7 (6.5%)	15 (13.9%)
Chemotherapy	p=0.3835	p=0.13	p=0.7575
+ (n=64)	17 (26.6%)	11 (17.2%)	9 (14.1%)
- (n=160)	35 (21.9%)	16 (10.0%)	25 (15.6%)
Diabetes mellitus	p=0.8795	p=0.9892	p=0.6018
+ (n=20)	4 (20.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)
- (n=204)	48 (23.5%)	25 (12.3%)	32 (15.7%)
Hemoglobin level (mg/mL)	p=0.2099	p=0.32	p=0.2429
<10 (n=23)	7 (30.4%)	3 (13.0%)	4 (17.4%)
≥10 (n=201)	45 (22.4%)	24 (11.9%)	30 (14.9%)
Obesity (kg)	p=0.1128	p=0.06	p=0.2189
≤65 (n=155)	39 (25.2%)	22 (14.2%)	26 (16.8%)
>65 (n=69)	13 (18.8%)	5 (7.2%)	8 (11.6%)
Rectal dose (Gy)	p=0.4169		p=0.3658
<68 (n=189)	43 (22.8%)		28 (14.8%)
≥68 (n=35)	9 (25.7%)		6 (17.1%)
Bladder dose (Gy)	p=0.1386	p=0.4434	
<73 (n=162)	35 (21.6%)	19 (11.7%)	
≥73 (n=62)	17 (27.4%)	8 (12.9%)	

*High dose rate brachytherapy

(p=0.0860)은 유의하지는 않았으나 선량이 작을수록 합병증의 발생은 감소하였다. 근치적 방사선치료를 시행한 환자만을 대상으로 합병증에 대한 단일변량분석에서는 고선량률 근접치료의 분할선량(p=0.0370)이 작을수록 합병증의 발생은 감소하였다.

고안 및 결론

저자들의 보고는 무작위 임상실험은 아니었지만 일정기간을 나누어서 거의 동등한 외부방사선치료에 고선량률 근접치료의 분할선량을 다르게 치료한 두 군을 비교한 결과이다. 두 군 사이에는 각 군에 포함된 환자의 수가 122명과 102명

Table 8. Comparison of High-dose Rate Brachytherapy Results of Uterine Cervical Cancer

Study	Patient number	External radiation dose	HDR brachytherapy regimen	Local control rate	Late complication rate	Risk factor of complication
Kapp et al.	161 (Ib~IVb)	48.8 Gy	8.5 Gy×2f ^a 6.6 Gy×3f ^a 4.7~5.3 Gy×4f ^a	93% (Ib), 60% (II), 47% (IIIb)	11% moderate 3.7% severe	FIGO stage
Selke et al.	187 (Ib~IVa)	46 Gy	8~10 Gy×1~3f ^a	66% (Ib), 83% (IIa), 78% (IIb), 88% (IIIa), 40% (IIIb)	8.2% (G ⁺ 3~4)	Rectal dose (>54 Gy)
Ichiro et al.	253 (0~IVb)	46.9 Gy	5~6 Gy×5~6f ^a 3.75 Gy×8f ^a	90.9% (Ib), 100% (IIa), 87.6% (IIb), 100% (IIIa), 73.8% (IIIb), 53.8% (IVa)	6.8% (G ⁺ 3, R ⁺) 8.1% (G ⁺ 4, R ⁺)	
Chen et al.	128 (Ib~IVa)	40~44 Gy 10~14 Gy b ^b	5~7, 2 Gy×3~4f ^a	95% (Ib~IIa), 92% (IIb), 76 (III), 45 (IV)	3.1% (G ⁺ 3~4, R ⁺) 4.7% (G ⁺ 3~4, B [§])	Rectal dose (65 Gy) FIGO stage, 70 years>
Whag et al.	173 (Ib~IVa)	40~44 Gy 6~14 Gy b ^b	7.2 Gy×3f ^a	94% (Ib~IIa), 87% (IIIb~IIIa), 72% (IIIb~IVa)	7% (G ⁺ 3~4, R ⁺) 11% (B [§]), 38% (R ⁺)	
Roman et al.	87 (IIa~IIIb)	46 Gy	8~10 Gy×1~3f ^a	89% (IIa), 82.5% (IIb), 50% (III)	12.5% (G ⁺ 3~4)	
Ferrigno et al.	138 (II~III)	45 Gy	6 Gy×4f ^a	66.7%	12.3% (G ⁺ 3~5)	
Souhami et al. [†]	50 (IIa~IVa)	46 Gy	10 Gy×1~3f ^a	3/3 (IIa), 14/17 (IIb), 1/2(IIIa), 17/25 (IIIb), 2/3 (IVa)	26% (G ⁺ 3~4)	
Our result [‡]	108 (I~IV)	45~54 Gy	3 Gy×6~10f ^a 4~4.5 Gy×6~8f ^a	84.6% (Ia~IIa), 75% (IIb), 45.4% (III~IV)	6.8% (G ⁺ 3~4)	Fraction size of high-dose-rate brachytherapy

^aFraction, [†]Grade, [‡]Rectal complication, [§]Bladder complication, ^bParametrium boost dose, [†]Concurrent chemoradiation study, [‡]Radical aim only

으로 비슷하고 환자를 분류해 보았을 때 병기, 약물치료의 여부, 혈색소 수치, 비만, 당뇨, 나이 등의 예후에 미치는 인자들의 분포에 큰 차이가 없었다. 또한 시술자도 동일인으로 기술적인 오차도 적을 것으로 생각되었다. 고선량을 근접치료에서 분할선량을 3 Gy에서 4 Gy 또는 4.5 Gy로 전환할 때 line-A에 대한 생물학적유효선량(biologically effective dose; BED)을 계산하여서 분할횟수를 결정하였고 이는 다음의 공식을 따랐다.⁶⁾

$$BED=ND\{1+D/(a/\beta)\}$$

(N=분할횟수, D=분할선량, a/β=10)

이에 따르면 3 Gy로 10회 치료한 군과 4 Gy로 7회 치료한 군, 4.5 Gy로 6회 치료한 군은 BED가 39~39.2 Gy 정도로 이들 군간엔 유사한 생물학적 유효선량이 line-A에 조사되었다고 할 수 있었다. 결론적으로 저자들은 자궁경부암의 치료에서 고선량을 근접치료의 분할선량과 분할횟수만을 다르게 하였을 경우의 결과만을 얻을 수 있었다.

자궁경부암의 고선량을 근접치료는 각 기관마다 다양한 분할선량이 사용되고 있다. 1997년 한국에서 허 등이 보고한 자궁경부암의 고선량을 근접치료의 현황 보고에 따르면 분할선량은 point-A에 3~5 Gy, 분할횟수는 6~13회로 나타났고 해외의 보고에 따르면 point-A에 3~16 Gy의 분할선량이

2~16의 분할횟수로 다양하게 사용되고 있다.⁷⁾ 현재까지 보고된 자궁경부암의 근치적 방사선치료로 외부방사선치료와 고선량을 근접치료의 결과를 살펴보면 대략적으로 I기 종양에서는 90% 이상, II기에서는 60~92%, III기 이상에서는 40~76%의 국소제어율을 보였다(Table 8).^{8~15)} 저자들의 근치적 방사선치료의 국소제어율은 고선량을 근접치료의 분할선량이 3 Gy군에서는 I기에서 100%, IIa에서 83%, IIb에서는 66%, III기 이상에서는 38%를 나타냈으며 4 또는 4.5 Gy군에서는 I기에서 80%, IIa에서 75%, IIb에서는 84%, III기 이상에서는 56%를 나타내었다. 대략적으로 이전의 고선량을 근접치료의 결과와 비슷한 결과를 보였다. 그리고 저자들의 보고에는 40명의 전보조화학요법을 시행한 환자가 있었고 19명이 이에 반응이 없거나 환자가 치료에 견디지 못하여 수술을 시행하지 못하고 방사선치료를 시행하였다. 이들 19명 중 8명에서 국소재발 하였고 3명에서 원격전이 있었고 1명은 국소재발과 원격전이가 동시에 있었다. 또한 4명의 방사선치료 전 또는 치료 중 4명의 환자에서 상쇄골부 림프절 전이가 있었고 이에 대한 방사선치료를 시행하였다. 이런 대상 환자가 있었던 것이 국소제어율에 영향을 미쳤으리라 생각된다.

만성합병증의 발생은 합병증의 등급을 나누는 기준이 각 보고마다 동일하지는 않고 연구자의 주관적인 요소가 개입

될 가능성이 있어 비교는 어려우나 대략적으로 장기적인 입원치료나 수술을 요하는 중증도의 합병증은 7~15% 정도로 보고되고 있었고 본 연구에서는 근치적 방사선치료에서 고선량률 근접치료 분할선량을 3 Gy군에서는 1.8%, 4 Gy 또는 4.5 Gy군에서는 11.4%의 중증도(grade 3 이상)의 합병증의 발생을 보여 다른 보고들과 대등한 결과를 보였다.

단일기관에서 분할선량을 다르게 하여 치료하였던 결과를 비교하여보면 먼저 Chatani 등¹⁶⁾은 165명의 환자를 고선량률 근접치료의 분할선량에 따라 6 Gy군과 7.5 Gy군으로 나누어서 치료를 시행하였고 국소제어나 생존에서 모두 차이를 보이지 않았고 중등도에서 중증의 후기 합병증의 발생도 유사하였다. 수술을 필요로 할 중증 합병증이 발생한 4명 중 1명이 6 Gy 치료 군이었고 3명이 7.5 Gy군이였다. 저자들은 적은 분할횟수의 치료가 치료기간을 단축시키고 치료의 부담을 줄일 수 있는 더 이로운 치료라고 결론 내렸다. Pechoux 등¹⁷⁾은 고선량률 근접치료의 분할선량을 point-A에 5 Gy로 하여 주 2회 치료한 군과 6 Gy로 주 1회 치료한 군으로 나뉘었는데 국소제어와 생존에서는 차이가 없었으나 6 Gy군에서 낮은 합병증 발생을 보였고 주 1회의 고선량률 근접치료가 안전하고 효과적인 치료방법이라고 결론 내렸다. Yukihiro 등¹⁸⁾은 124명의 환자를 대상으로 주 1회 7 Gy를 조사한 군과 주 2회 4.5 Gy를 조사한 군의 치료 결과를 보고하였는데 생존율에서는 차이가 없었으나 4.5 Gy로 주 2회 치료한 군에서 국소제어와 합병증 발생에서 통계학적으로 의미있는 우수한 결과를 나타내었고 주 2회 치료가 합병증의 발생을 줄이며 국소제어를 높이는 치료 방법일 것이라 결론 내렸다.

위의 세 임상결과와 본 저자들의 결과를 종합해 보면 생존율의 차이는 보이지 않았고 국소제어율에서도 Yukihiro 등의 결과만을 제외하고는 유의한 차이를 나타내지는 않았다. 하지만 합병증 발생에 대해선 본 연구와 Yukihiro 등의 연구에서 분할선량을 줄이고 분할횟수를 증가시키는 고선량률 근접치료가 합병증의 발생을 감소시켰다. 물론 Pechoux 등의 연구에서는 다른 연구와 상이한 결과를 보였지만 이는 주당 조사된 biological effective dose가 차이가 있었기 때문이라고 추정할 수 있겠다.

본 연구에서 항암화학요법이 전체 합병증에 대해선 예후인자로 작용을 하지 않았으나 수술 후 방사선치료를 시행한 환자에서 grade 4의 합병증이 발생한 3명이 모두 B군에 속하였고 항암화학요법을 시행하였다는 것은 주목할 점이었다. 이중 2명은 전보조화학요법을, 1명은 보조화학요법을 시행한 환자였다. 항암화학요법 후에 합병증이 발생하면 합병증의 강도가 높을 수 있다는 점을 유의해야 할 것이며 이런 점에

서 항암화학요법의 실시 여부는 고선량률 근접치료 시 고려되어야 할 점이라 생각된다.

근치적 방사선치료 시 고선량률 근접치료의 분할선량이 큰 군은 유의한 국소제어율의 향상은 없었으나 다소 높은 국소제어율을 보였다. 반면 합병증의 발생은 분할선량이 커질수록 증가하는 양상을 보여 본 연구를 통해 근치적 방사선치료에서 고선량률 근접치료의 적절한 분할선량을 결론 내리지는 못하였다. 분할선량을 크게 하였을 때는 치료의 기간 및 치료 횟수를 줄일 수 있고 환자나 의사에게 치료에 대한 부담을 줄일 수 있는 장점이 있고 작게 하였을 때는 합병증의 발생을 감소시킬 수 있다는 점을 면밀히 고려하여 환자의 상태 및 치료하는 병원의 특성에 따른 분할선량을 결정하여야 할 것이다. 향후 적절한 분할선량에 대한 평가는 본 연구에서 시도한 분할선량에 외에 중간 정도의 다양한 선량에 대한 평가가 더 지속되어야 할 것이다. 또한 병기 및 다양한 예후인자를 고려하여 환자를 세분화하여 분할선량에 따른 국소제어 및 합병증의 발생에 대한 평가를 계속하여야 할 것이다. 그리고 최근에 긍정적인 보고가 있는 항암화학요법에서 고선량률 근접치료의 적절한 분할선량에 대한 평가도 있어야 할 것이다.

수술 후 방사선치료 시 고선량률 근접치료의 분할선량은 국소제어에 영향을 미치지 않았다. 합병증에 대해선 근접치료의 분할선량이 커지면 다소 증가하는 면을 보였다. 이런 점을 고려할 때 분할선량을 3 Gy로 주 3회 시행한 치료가 수술 후 방사선치료에서 하나의 치료 방법이 될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Hilaris BS. Evolution and general principles of high dose rate brachytherapy. In: Nag eds. High Dose Rate Brachytherapy: A Textbook. 1st ed. New York: Futura Publishing Co. 1994:3-10
2. Fu KK, Phillips TL. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;19:791-796
3. Teruki T, Toshihiko I, Hiroshi I, et al. High-dose rate and low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix. Cancer 1993;72:2409-2414
4. Patel FD, Sharma SC, Negi PS, Ghoshal S, Gupta BD. Low dose rate vs. high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: A clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;28:335-341
5. Pilepich MV, Krall J, George FW, et al. Treatment-related morbidity in phase III RTOG studies of extended-field irradiation for carcinoma of the prostate. J Radiat Oncol Biol

- Phys 1984;10:1861-1867
6. **Petereit DG, Pearcey R.** Literature analysis of high dose rate brachytherapy fractionation schedules in the treatment of cervical cancer: Is there an optimal fractionation schedule? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:359-366
 7. **SJ Huh.** Current status of high dose rate brachytherapy in cervical cancer in Korea and optimal treatment schedule. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 1998;16(4):357-366
 8. **Kapp SK, Stuecklschweiger GH, Kapp DS, Poschauko J, Pickel H, Hackl A.** Carcinoma of the cervix: analysis of complications after primary external beam radiation and Ir-192 HDR brachytherapy. *Radiother Oncol* 1997;42:143-153
 9. **Roman TN, Souhami L, Freeman CR, et al.** High dose rate afterloading intracavitary therapy in carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:921-926
 10. **Wang GJ, Leung SW, Chen HC, et al.** High-dose-rate intracavitary brachytherapy (HDR-IC) in treatment of cervical carcinoma: 5-year results and implication of increased low-grade rectal complication on initiation of an HDR-IC fractionation scheme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:391-398
 11. **Chen SW, Liang JA, Yang SN, Liu RT, Lin FJ.** The Prediction of late rectal complications following the treatment of uterine cervical cancer by high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:955-961
 12. **Ichiro O, Tatsuo K, Naoyuki O, et al.** Late rectal complication following high dose rate intracavitary brachytherapy in cancer of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:725-734
 13. **Selke P, Roman TN, Souhami L, et al.** Treatment results of high dose rate brachytherapy in patients with carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:803-809
 14. **Souhami L, Seymour R, Roman TN.** Weekly cisplatin plus external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy in patients with locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:871-878
 15. **Ferrigno R, Eduard F, Cassio A, et al.** High dose rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Analysis of dose effectiveness and late complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1123-1135
 16. **Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Teshima T, Inoue T.** A prospective randomized study concerning the point dose in high-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix. The final results. *Strahlenther Onkol* 1994;170(11):636-642
 17. **Le Pechoux C, Yasuyuki A, Minako S, et al.** High dose rate brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix: Comparison of two different fractionation regimen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:735-741
 18. **Yukihiro H, Minoru U, Ichiro N, et al.** Carcinoma of the uterine cervix: Twice-versus once-weekly high-dose-rate brachytherapy. *Radiology* 2001;219:207-212

Abstract

High-Dose-Rate Brachytherapy for Uterine Cervical Cancer : The Results of Different Fractionation Regimen

Won Sup Yoon, M.D., Tae Hyun Kim, M.D., Dae Sik Yang, M.D.
Myung Sun Choi, M.D. and Chul Yong Kim, M.D.

Department of Radiation Oncology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Purpose : Although high-dose-rate (HDR) brachytherapy regimens have been practiced with a variety of modalities and various degrees of success, few studies on the subject have been conducted. The purpose of this study was to compare the results of local control and late complication rate according to different HDR brachytherapy fractionation regimens in uterine cervical cancer patients.

Methods and Materials : From November 1992 to March 1998, 224 patients with uterine cervical cancer were treated with external beam irradiation and HDR brachytherapy. In external pelvic radiation therapy, the radiation dose was 45~54 Gy (median dose 54 Gy) with daily fraction size 1.8 Gy, five times per week. In HDR brachytherapy, 122 patients (Group A) were treated with three times weekly with 3 Gy to line-A (isodose line of 2 cm radius from source) and 102 patients (Group B) underwent the HDR brachytherapy twice weekly with 4 or 4.5 Gy to line-A after external beam irradiation. Iridium-192 was used as the source of HDR brachytherapy. Late complication was assessed from grade 1 to 5 using the RTOG morbidity grading system.

Results : The local control rate (LCR) at 5 years was 80% in group A and 84% in group B ($p=0.4523$). In the patients treated with radiation therapy alone, LCR at 5 years was 60.9% in group A and 76.9% in group B ($p=0.2557$). In post-operative radiation therapy patients, LCR at 5 years was 92.6% in group A and 91.6% in group B ($p=0.8867$). The incidence of late complication was 18% (22 patients) and 29.4% (30 patients), of bladder complication was 9.8% (12 patients) and 14.7% (15 patients), and of rectal complication was 9.8% (12 patients) and 21.6% (22 patients), in group A and B, respectively. Lower fraction sized HDR brachytherapy was associated with decrease in late complication ($p=0.0405$) (rectal complication, $p=0.0147$; bladder complication, $p=0.115$). The same result was observed in postoperative radiation therapy patients ($p=0.0860$) and radiation only treated patients ($p=0.0370$).

Conclusion : For radiation only treated patients, a greater number of itemized studies on the proper fraction size of HDR brachytherapy, with consideration for stages and prognostic factors, are required. In post-operative radiation therapy, the fraction size of HDR brachytherapy did not have much effect on local control, yet the incidence of late complication increased with the elevation in fraction size. We suggest that HDR brachytherapy three times weekly with 3 Gy could be an alternative method of therapy.

Key Words : Uterine cervical cancer, High-dose-rate brachytherapy, Fraction size