

자궁경부암 환자의 근치적 방사선치료성적

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 치료방사선과

허승재 · 김보경 · 임도훈 · 신성수 · 이정은 · 강민규 · 안용찬

목적 : 삼성서울병원 치료방사선과에서 근치적 목적으로 외부조사와 고선량을 강내치료를 이용하여 치료한 자궁경부암 환자의 치료 성적을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법 : 1994년 9월부터 1998년 7월까지 근치적 목적으로 방사선치료를 시행한 106명의 환자를 대상으로 분석하였으며, 환자의 연령분포는 22~89세(중앙값, 61세)이었다. 98명의 환자에서 편평상피암이었다. 환자의 FIGO 병기는 CIS 4명, IA 4명, IB 17명, IIA 15명, IIB 33명, IIIA 2명, IIIB 27명, IVA가 4명이었다. ECOG 활동도는 88명에서 1 이하였다. 11명의 환자에서 전보조화학요법이 시행되었다. 방사선치료는 상피내암인 4명을 제외한 102명에서 30.6~50.4 Gy를 외부 조사하였으며 고선량을 강내치료를 모든 환자에서 A점 기준으로 24 Gy/6회 시행하였다. 치료 예후 인자는 연령(≤60세 vs >60세), 병리조직학적 소견(편평상피암 vs 기타 병리), FIGO 병기(IIA 이하 vs IIB vs IIIA 이상), ECOG 활동도(ECOG 0, 1 vs 2), 항암화학요법의 시행여부, 그리고 방사선치료 후 반응정도(완전관해 vs 부분관해), 방사선치료기간(≤55일 vs >55일)에 따라 비교하였다. 환자의 추적관찰기간은 6~66개월(중앙값, 28개월)이었다.

결과 : 전체 3년 및 5년 생존율은 각각 82%, 73%이었으며, 무병생존율은 각각 72%, 69%이었다. FIGO 병기별 생존율은 병기 IB, IIA, IIB, 그리고 III에서 3년 생존율이 각각 100%, 83%, 87%, 62%이었고 5년 생존율은 IB 100%, IIA 69%, IIB 80%, III에서는 62%이었다. 단변량분석에 따른 예후인자를 살펴보면 전체생존율에서는 FIGO 병기와 방사선치료의 반응이 무병생존율과 골반부 조절율에는 나이와 병기, 방사선치료의 반응, 방사선치료기간이 의미 있는 인자로 확인되었다. 방사선치료 부작용으로 직장 출혈은 모두 14명(13%)의 환자에서 나타났다.

결론 : 자궁경부암 환자의 고선량을 강내치료와 외부 방사선치료는 효과적인 치료방법임을 확인하였으며, 치료기간의 단축이 중요한 예후 결정 요인임을 확인할 수 있었다.

핵심용어 : 방사선치료, 자궁경부암, 고선량을, 강내치료

서 론

자궁경부암은 한국여성의 암 중 3위의 높은 빈도를 차지한다.¹⁾ 자궁경부암은 조기의 경우 수술 및 방사선치료 단독 또는 병합요법으로 높은 치료성적을 보이며, 방사선치료는 진행성 병기의 환자에서도 근치적 목적으로 이용이 가능하다. 방사선치료 성적은 외부방사선조사와 자궁강내치료 병합으로 현저하게 향상되었다. 미국의 Pattern of Care Study에 의하면²⁾ 강내치료를 시행함으로써 외부조사 단독 치료군에 비하여 국소 재발율의 감소와 생존율의 상승을 관찰할 수 있었으며, 강내치료는 매우 중요한 역할을 한다. 따라서 자궁경부암 치료에서 강내치료와 외부조사의 적절한 병행 치료는 매우 중요하다. 강내치료는 전통적으로 저선량을 근접

치료(Low Dose Rate Brachytherapy, LDR)가 사용되어왔다.^{3~6)} 그러나 기존의 LDR은 비교적 수십 년간 시행되어서 치료의 기준이 정립되어 있다고 할 수 있지만, 1980년대 이후 사용이 증가하고 있는 고선량을 근접치료(High Dose Rate Brachytherapy, HDR) 경우는 LDR에 비하여 비슷한 치료 효과가 보고되고 있지만 아직 적절한 치료 선량 및 분할 횟수와 선량 등의 표준적인 치료 방법에 대해서는 완전한 일치 없는 실정이지만 최근 표준적인 치료법에 대한 발표는 계속되고 있다.⁷⁾ HDR은 지난 30여년간 일본과 유럽 등지에서 성공적으로 사용되어 왔으며, 한국에서도 1979년 HDR의 도입 후 많은 병원에서 사용되어 LDR보다 더욱 널리 사용되며 많은 치료 경험이 축적된 분야이다.^{8,9)}

본 연구는 삼성서울병원에서 근치적 목적으로 외부방사선 조사 및 HDR을 시행 받은 환자를 대상으로 치료성적 및 합병증, 예후인자 등을 분석하였으며 특히 자궁경부암의 방사선치료 기간은 두경부암과 더불어 국소치료율과 완치율에 밀접한 영향을 주는 것으로 알려져 있어서 치료기간에 따른 영향을 분석 고찰하고 국내외에서의 치료성적과 비교 분석

이 논문은 2002년 5월 10일 접수하여 2002년 8월 12일 채택되었음.

책임저자: 허승재, 삼성서울병원 치료방사선과
Tel: 02)3410-2601, Fax: 02)3410-2619
E-mail: sjhuh@smc.samsung.co.kr

하였다.

대상 및 방법

삼성서울병원에서는 1994년 9월부터 1998년 7월까지 총 269명의 자궁경부암 환자들이 방사선치료를 받았다. 이중 근치적 목적의 방사선치료를 시행 받은 106명의 환자를 대상으로 본 연구를 시행하였다. 대상환자의 나이는 22세에서 89

세로, 중앙값은 61세였다. ECOG 활동도는 14명의 환자에서 0이었으며, 1이 74명, 2가 18명이었다. 조직병리검사에서 편평상피암이 98명으로 가장 빈도가 높았으며, 선암 5명, 편평상피선암 2명, 소세포성암 1명의 순이었다. 106명의 환자 중 4명의 환자는 이전의 수술로 자궁이 소실된 환자로 잔존한 질 부위에서 발병하였으며, 102명의 환자에서는 자궁을 지니고 있었다. 병기결정을 위하여 내진, 편치 생검, 흉부 X선 촬영, IVP, 방광경검사 및 S자형 결장경검사를 기본적으로 시행하였으며, 모든 환자에서 골반부 자기공명영상이나 컴퓨터 단층촬영을 시행하였다. 대상환자의 FIGO 병기는 상피내암(CIS)이 4명, IA 4명, IB 17명, IIA 15명, IIB 33명, IIIA 2명, IIIB 27명, 그리고 IVA가 4명으로 II기가 가장 많았다. 전보조화학요법은 11명의 환자에서 시행되었으며, 동맥내 MVP (methotrexate, vincristine, cyclophosphamide) 요법과 Cisplatin을 포함한 항암화학요법 등이 시행되었다(Table 1).

방사선치료는 4명의 CIS 환자를 제외한 102명의 환자에서 외부방사선조사와 HDR를 시행하였으며, CIS 환자의 경우 HDR만을 시행하였다. 외부방사선치료로는 1회당 1.8 Gy로 총 30.6~50.4 Gy 전골반조사를 시행하였고, 40~45 Gy 조사 후 중앙부위 차폐를 추가하였다(Table 2). 또한 자궁주위조직 침윤이 있는 경우에는 1회당 1.8 내지 2 Gy로 총 6~10 Gy 추가조사를 시행하였다. 4명의 환자에서는 대동맥주위림프절에 대하여 총 45 Gy 방사선조사를 시행하였다. 소장에 의한 방사선급성반응을 줄여주기 위하여 조사야 내에 포함된 소장의 용적을 줄여주기 위하여 Small bowel displacement device를 사용하여 외부 조사를 시행하였다.¹⁰⁾

HDR은 Iridium-192 동위원소를 사용하는 Microselectron[®] (Nucletron, the Netherlands)을 이용하여 A 지점에 24~28 Gy를 6~7회에 분할하여 1주일에 2회, 총 3~4주에 걸쳐 조사하였다. 방사선치료기간은 자궁강내치료만을 시행한 경우는 17~29일, 외부방사선조사와 자궁강내치료를 병행한 경우 총 44~106일(중앙값: 55일)이었다.

추적관찰기간은 6개월에서 66개월(중앙값: 29개월)이었고, 치료종료 후 1개월, 이후 2~3년간 3개월 간격으로 추적관찰

Table 1. Characteristics of 106 Patients with Cervical Cancer

Variables	No of Patients	%
Age		
≤60	51	48
>60	55	52
ECOG		
0	14	13
1	74	70
2	18	17
Histology		
Squamous cell	98	92
Adenocarcinoma	5	5
Adenosquamous cell	2	2
Small cell	1	1
Stage		
CIS+IA	4+4	7
IB	17	16
IIA	15	14
IIB	33	31
IIIA+IIIB	2+27	28
IV	4	4
Neoadjuvant Chemotherapy		
Yes*	11	10
No	95	90
Overall treatment time		
≤55 days [†]	56	53
>55 days	50	47
Response after 1 month		
CR	72	68
PR	33	31
NR	1	1

*Intraarterial MVP (6), EP (2), VPB (1), CP (1), Cisplatin (1)
[†]ICR only in 4 patients

Table 2. Radiotherapy Protocol of Samsung Medical Center for Cervical Cancer

Stage	WP	WP after CS	ICR	PM boost	Point A
IB, IIA	30~35 Gy	15~20 Gy	4~4.5 Gy×7	-	66 Gy
IIB, IIIB	40~45 Gy	10~15 Gy	4~4.2 Gy×6	5.4 Gy	70 Gy
IVA	50 Gy and EBRT or ICR				

WP: Whole pelvis, CS: Central shielding, ICR: Intracavitary radiotherapy, PM: Parametrial, EBRT: External Beam Radiation Therapy

과 자궁경부 세포검진을 시행하였고, 5년까지는 6개월 간격으로, 이후로는 매년 추적관찰을 시행하였다. 방사선치료 중 경과 종료 후 1개월과 12개월에 추적관찰을 위하여 골반부 자기공명촬영을 시행하였다. 생존율의 분석을 위하여 Kaplan-Meyer법을 사용하였으며, 예후인자의 확인을 위하여 Cox 회귀분석을 사용하였다.

결 과

방사선치료에 대한 초기반응은 방사선치료 종료 후 1개월

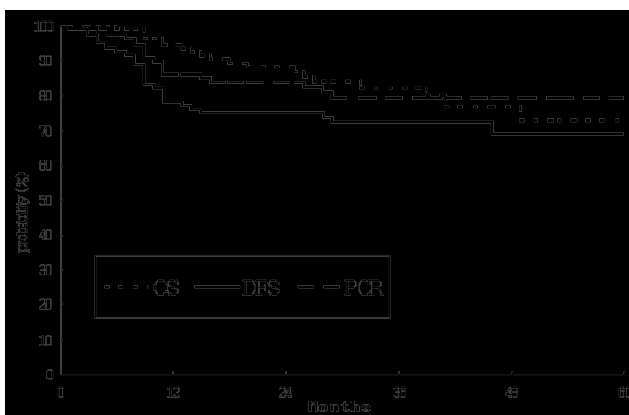


Fig. 1. Treatment results for cervical cancer patients treated with radiation: overall survival (OS), disease free survival (DFS), pelvic control rate (PCR).

에 시행한 내진 및 골반부 자기공명영상을 이용하여 평가하였다. 초기 치료반응은 완전관해가 72명, 부분관해 33명으로 105명에서 반응을 보였으며, 1명에서는 반응을 보이지 않았다. 잔류병소가 확진된 5명 중 2명에서 방사선치료 종료 2~3개월 후 근치적 자궁절제술을 시행하였다.

총 대상환자의 전체생존률은 3년 82%, 5년 73%이었고, 무병생존률은 3년 72%, 5년 69%이였으며, 골반부 조절율은 3년 79%, 5년 79%이였다(Fig. 1, Table 3). 각각의 병기별로 구분하였을 때 3년 및 5년 전체생존률은 CIS/IA 100%, 50%, IB 100%, 100%, IIA 83%, 69%, IIB 87%, 80%, III 62%, 62%이였으며, IVA 환자의 경우에도 100%의 3년 전체생존율을 보였다. 3년 무병생존율은 각각 병기별로 CIS/IA 80%, IB 88%, IIA 100%, IIB 64%, III 58%, IVA 75%이였고 3년 골반부 조절율은 각각 CIS/IA 100%, IB 94%, IIA 100%, IIB 84%, III 69%, IVA 50%이였다(Table 3).

단변량분석에 의한 예후인자로는 전체생존율에 대하여 FIGO 병기($p=0.0174$)와 방사선치료의 반응($p=0.0210$)이 무병생존율과 골반부 조절율에는 나이와 병기, 방사선치료의 반응, 방사선치료기간이 의미 있는 인자로 확인되었다(Table 4). 하지만, 다변량분석 에서는 병기만이($p=0.0825$) 전체생존율에 대하여 경계적인 의미를 지닌 인자로, 무병생존율에 대하여는 방사선치료의 반응만이($p=0.0872$) 경계적인 의미를 지닌 예후인자로 확인되었다(Table 5). 방사선치료 후 5명의 환자 (5%)에서 잔류병변이 관찰되었고, 골반 내의 국소재발 16명

Table 3. Overall, Disease Free Survival, and Pelvic Control Rate for Cervical Cancer Patients Treated with Radiation

		No of pts	OS (3, 5 yr)		DFS (3, 5 yr)		PCR (3, 5 yr)	
Age	≤60	51	81%	72%	60%	60%	79%	68%
	>60	55	83%	75%	82%	77%	88%	88%
ECOG	0, 1	88	85%	74%	74%	70%	85%	80%
	2	18	66%	—	65%	—	75%	—
Histology	Squamous cell	98	84%	75%	74%	70%	85%	80%
	Other	8	58%	58%	50%	50%	63%	63%
Stage	CIS+IA	8	100%	50%	80%	80%	100%	100%
	IB	17	100%	100%	88%	80%	94%	94%
	IIA	15	83%	69%	100%	83%	100%	100%
	IIB	33	87%	80%	64%	64%	84%	78%
	IIIA+IIIB	29	62%	62%	58%	58%	69%	69%
	IVA	4	100%	—	75%	—	50%	—
Neoadj. CTx.	Yes	11	73%	73%	53%	53%	72%	57%
	No	95	83%	73%	75%	71%	85%	82%
Response	CR	72	87%	79%	82%	78%	89%	85%
	PR, NR	34	71%	56%	52%	52%	73%	67%
OTT	≤55 days	56	82%	82%	82%	82%	87%	87%
	>55 days	50	82%	61%	61%	52%	71%	71%
Overall		106	82%	73%	72%	69%	79%	79%

OS: overall survival, DFS: disease free survival, OTT: overall treatment time, PCR: pelvic control rate

Table 4. Prognostic Factors (Univariate Analysis) for Cervical Cancer Patients Treated with Radiation

Variables	p values		
	OS	DFS	PCR
Age (≤60 yr vs >60 yr)	0.5391	0.0454	0.0702
Histology (squamous vs others)	0.5779	0.2139	0.7155
FIGO stage*	0.0174	0.0026	0.1635
Performance status [†] (0/1 vs 2)	0.5297	0.8327	0.5666
Neoadjuvant chemotherapy	0.7628	0.1442	0.1122
Response [†]	0.0210	0.0009	0.0311
OTT [§]	0.2722	0.0079	0.0288

*Stage: CIS+IA, IB, IIA, IIB, III, IVA, [†]ECOG scale, [†]Response evaluated by pelvic MRI in 1 month after radiotherapy, [§]Overall treatment time (≤55 days vs >55 days)

Table 5. Prognostic Factors (Multivariate Analysis) for Cervical Cancer Patients Treated with Radiation

Variables	p values		
	OS	DFS	PCR
Age (≤60 yr vs >60 yr)	0.8917	0.3548	0.3079
Histology (squamous vs others)	0.7272	0.4325	0.9323
FIGO stage*	0.0825	0.1339	0.1306
Performance status [†] (0/1 vs 2)	0.9519	0.7548	0.9774
Neoadjuvant chemotherapy	0.5692	0.9459	0.7428
Response [†]	0.1182	0.0872	0.5049
OTT [§]	0.8043	0.1173	0.1733

*Stage: CIS+IA, IB, IIA, IIB, III, IVA, [†]ECOG scale, [†]Response evaluated by pelvic MRI in 1 month after radiotherapy, [§]Overall treatment time (≤55 days vs >55 days)

(15%), 원격전이가 13명(12%)에서 관찰되었고, 원격전이 환자 중 6명에서는 국소재발이 함께 관찰되었다. 원격전이의 부위로는 골 전이의 빈도가 가장 높았다(Table 6).

방사선치료 후 후기합병증으로 직장출혈이 14명(13%)의 환자에서 발생하였는데 이러한 직장출혈의 발생시기는 3~44개월로 중앙값은 13개월이었다. Franco-Italian glossary grade¹¹⁾에 따른 1기 환자는 4명(3.8%), 2기 9명(8.5%), 3기 1명(0.9%)으로 대개 관찰이나 내과적 치료로 증상의 호전을 보였고, 3기인 1예에서 직장 협착으로 반복된 확장술을 시행하였다. 직장출혈을 보였던 14예 중 13예에서 S자형 결장경검사를 시행하였고, 이들은 1기가 2명, 2기 9명, 3기가 2명이었다. 방광의 합병증은 3예에서 관찰되었고, 이들은 방광직장루 1예, 요관협착 1예, 방사선방광염 1예이었다.

고안 및 결론

자궁경부암의 치료는 국내에서도 많은 치료 경험이 축적

Table 6. Patterns of Failure for Cervical Cancer Patients Treated with Radiation

Patterns of failure	No. of patients
Persistent disease*	5 (5%)
Local recurrence	15 (14%)
Distant metastasis [†]	13 (12%)
Bone	6 (6%)
Supraclavicular LN	4 (4%)
Para-aortic LN	4 (4%)
Lung	4 (4%)
Skin	1 (1%)
Inguinal LN	1 (1%)

*Two patients out of 5 with persistent disease were salvaged by RAH, [†]Six out of 13 patients also had local recurrence

된 분야이다. HDR은 International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) report 38에 의하면 특정한 점에 분당 20 cGy 이상의 선량을 내는 근접치료 방법이라고 정의하고 있다.¹²⁾ 한국에서는 1979년 연세 암센터에 처음으로 설치된 이후, 국내에서 HDR의 자궁경부암에서 차지하는 비중은 외국의 경우와 비교하면 매우 높은 경향이며 치료기와 선원의 가격이 고가이지만 작업 종사자의 방사선에 노출이 없으며, 외래에서 치료 가능한 점과 마취의 부담과 수술장 사용이 없어도 된다는 장점 때문에 2002년 현재 국내에는 30여개의 HDR 치료기가 설치되어있으며 1997년에는 약 1258명 정도의 환자를 치료하고 있다.^{8, 9)}

국내의 HDR 치료성적은 연세 암센터, 순천향 대학병원, 부산 고신의료원, 대구 계명대학교 병원, 그리고 아주대병원의 발표가^{13~18)} 있으며(Table 7) 이들을 종합하면 1기 78~86%, 2기 62~85% 3기는 38~56% 정도로 기존의 LDR 치료 성적과 비슷하다.^{8, 9)} 본 연구에서도 이들과 유사한 치료 성적을 보였으나 CIS/IA 병기에서 본원의 전체생존율은 50%로 매우 낮았으나 이는 대상환자가 고령이라는 점, 대상환자의 수가 적다는 점 및 동반된 내과적 질환 등으로 설명이 가능하다.

외국의 보고는 1983년의 Shigematsu 등¹⁹⁾의 보고 이후 많은 보고가 있었으며, 주로 일본 등 아시아에서 많은 보고가 있었다. 1991년 Orton 등²⁰⁾에 의하여 시행된 multicenter meta-analysis에 의하면 17068명을 대상으로 분석한 결과 생존율은 60.8% 대 59%로 HDR과 LDR의 차이는 없었으며 오히려 III기 환자 군에서는 HDR이 47.3%로 LDR의 42.6%에 비하여 의미 있게 높은 치료 성적이라고 보고하였다. 만성 합병증도 HDR에서 9%로서 LDR의 21%에 비하여 낮게 나타났으며, HDR 치료의 우수성을 보고한바 있다. 그러나 이 보고는 통계적인 문제점과 5년 생존율을 조사 대상기관의 52%에서만

Table 7. Results of Radiotherapy with High Dose Rate Brachytherapy for Cervical Cancer in Korea

Series (Institution)	Year	No. of cases	5-year cumulative survival rate				
			Stage				
			IB	II	IIA	IIB	IIIB
Suh et al. ¹³⁾ (Yonsei Univ)	1990	350	78	68			51
Huh and Choi ¹⁵⁾ (Soonchunhyang UH)	1997	303	86		53	62	38
Moon et al. ¹⁶⁾ (Koshin UH)	1990	331				81	
Kim et al. ¹⁷⁾ (Keyimyung Univ)	1993	226	86		85	76	56
Kil et al. ¹⁸⁾ (Ajou Univ)	2001	90				73.4	
Current series (Samsung Medical Center)	2002	106	88		83	64	58

UH: University Hospital

얻을 수 있었다는 점, 치료 기간의 명시가 안된 것 등이 문제로 지적되고 있다. 특히 Eifel²¹⁾은 HDR 치료는 전향적 연구가 없었다는 점과 각 기관마다의 치료 선량의 상이함 즉 통일된 치료 방침이 없고 narrow therapeutic window에 의한 심각한 부작용의 초래가 가능한 점 등을 이유로 비판적인 태도를 발표한 바 있다. Orton²⁰⁾의 보고와 비슷한 multicenter analysis 가 일본의 13개 기관을 대상으로 Okawa 등²²⁾에 의하여 시행되었다. 이 보고는 비교적 일치되는 외부 방사선 치료에 HDR로 치료한 보고로 5년 이상 추적된 551예를 대상으로 하였으며 그 결과는 HDR과 LDR 치료군의 생존율의 차이는 없다고 보고하였다.

HDR 치료에 대한 초창기 보고인 Shigematsu 등¹⁹⁾의 1983년도 보고에 따르면 직장 손상에 의한 출혈을 36%에서 보고하였으며 이것은 이후 HDR의 만성장애에 대한 지속적인 우려를 초래하였다. 일반적으로 보고되는 HDR의 직장이나 방광의 만성장애 빈도는 각 치료 기관의 grading system이 달라서 정확한 비교가 어려운 점이 있으나 Grade III~IV의 경우 5% 전후이고 Grade I~II는 10~25% 정도이다. 일반적으로 높은 만성장애의 빈도를 보이는 보고들은 분할 치료의 방법이 일반적으로 분할 선량이 높고 분할 횟수가 적은 것이 특징이다. 이는 적절한 분할 횟수와 분할선량이 HDR 치료에 매우 중요함을 시사하고 있으며, Orton 등²⁰⁾의 분석에서도 A 점 선량 7.5 Gy 이상은 높은 합병증을 초래한다고 보고하였다. 특히 Souhami 등²³⁾의 보고에 의하면 방사선치료와 Cisplatin과의 병용치료와 함께 HDR 치료(A점 분할 선량 10 Gy, 3회)를 시행하여 Grade IV의 합병증을 20%에서 보고한 바 있어 항암치료와 HDR 병행 시의 dose modification에 대한 고려가 있어야 할 것으로 생각된다. 본 연구결과는 만성합병증으로 직장출혈이 14예(13%)에서 발생하였다.

HDR 치료시 예상되는 직장의 만성 부작용을 줄이기 위하여서는 ICRU 보고서 38¹²⁾에 의한 reference point의 계산 뿐

아니라 in vivo dosimetry는 그 효용성에 대해서는 아직 논란이 있으나 치료 시 열형광 선량계 등을 이용하여 직장 내 선량을 측정하여 이를 토대로 하여 치료 계획의 변경을 함으로써 개인별 최적화 치료에 이용할 수 있다.^{24, 25)} vaginal packing의 유무도 매우 중요한 인자이며 Kapp 등²⁶⁾에 의하면 vaginal packing으로 직장 선량을 12% 줄일 수 있다고 한다. 본 연구에서 방광의 합병증에 대하여는 관찰 기간이 짧아 향후 추적관찰이 더 필요하다고 사료된다.

저자들은 최근에 보고되기 시작한 골반부 방사선치료 후에 피로 골절의 하나인 insufficiency fracture의 발생빈도를 1.7%로 보고한바 있으며^{27, 28)} 특히 방사선치료 후 골반통이나 요통을 호소하는 경우 insufficiency fracture의 가능성을 염두에 두고 골 주사 검사 등을 시행하여야 한다. 특히 골다공증이 심한 고령환자와 스테로이드투여 경력이 있는 경우이거나 항암화학요법과의 병행치료를 시행한 환자에서 발생위험이 높은 것을 고려하여야 한다.²⁸⁾

자궁경부암 치료에서 보고 기관마다 치료 성적은 치료 방법, 사회 경제적 요건 및 방사선치료기술과 방법 및 선량에 따라서 25~50% 정도의 광범위한 5년 생존율이 보고되고 있어서 치료기술과 적절한 선량 투여는 매우 중요하며 이는 미국의 Pattern of Care Study에서 이미 입증된 바 있다.²⁾ 최근 5년간 발표된 국제적인 보고는 일반적으로 A점에 4~10 Gy씩 2~7회의 치료 횟수가 일반적이지만 자궁강내치료를 1일 2회 치료하는 것부터²⁹⁾ 1주 1회 치료하는 방법 등 매우 다양하다. 한국에서는 3 Gy부터¹⁴⁾ 5 Gy까지의 선량을 6~8회 주는 것이 일반적이다. 일본의 방사선의학 연구소의 1342명을 대상으로 한 HDR 방사선치료의 연구 결과에 의하면 10년 생존율은 I, II, III, IVA 기 각각 73%, 52%, 33%, 8%로 보고하였으며 합병증은 grade 4는 2.7%, Grade 3은 6.3%로 보고하면서 이들이 치료했던 방법이³⁰⁾ 미국의 MD Anderson 병원과 비교 시 time-dose factor를 기준으로 30% 낮은 선량

이지만 일본인의 자궁용적이 서구인에 비하여 적고 비교적 노령의 환자를 치료한 점 등을 고려하여도 치료성적이 나쁘지 않았고 합병증의 빈도가 높지 않은 점 등을 지적하며 Arai 등이 제시한 일본의 표준적인 방사선 치료법의 타당성을 주장하였다.^{30, 31)} 향후 한국 내에서도 이와 같은 표준적인 치료 방법의 개발이 시급하다고 생각된다. 한국에서도 HDR은 점차 그 역할이 증대되고 있으나 아직 적절한 분할 치료 선량에 관한 연구는 없었다. Orton 등²⁰⁾과 Akine 등³²⁾은 HDR의 분할 선량은 4~6 Gy를 권장하고 있으며 한국에서는 HDR은 1주 2회씩 6~8회, 회당 5 Gy의(point-A) 선량이 가장 많이 쓰이고 있다.^{8, 9)} 저자의 경우 1회당 4 Gy를 기준으로 하고 있으며 I, IIA기에서 외부조사에 비하여 강내치료의 비중을 높이고 IIB, III기의 진행된 병기에서는 외부조사량을 늘리는 프로토콜을 사용하고 있다(Table 2).

자궁경부암의 방사선치료 기간은 두경부암과 더불어 국소 치료율과 완치율에 밀접한 영향을 주는 것으로 알려져 있으며 자궁경부암 치료 시 1일의 치료 연장은 1일 최고 1%의 국소제어율을 감소시킨다고 알려져 있다.^{33~35)} Chatani 등³³⁾에 의하면 5년 재발율이 치료기간이 35~42일인 경우 9%, 43~49일인 경우 19%, 50~62일인 경우 42%로 치료기간이 5년 재발율에 영향을 끼치는 가장 중요한 예후인자로 확인되었다. Peterit 등³⁴⁾에 의하면 55일 이내에 방사선치료를 종료한 경우 IB/IIA, III 병기에서 골반 내 재발율 및 전체생존율이 향상되었으며, 생존율은 0.6%/일, 골반 내 재발율은 0.7%/일로 감소되었다. Delaloye 등³⁵⁾과 Lanciano 등³⁶⁾도 총 치료기간이 길어짐에 따라 생존율과 골반부 조절율이 감소하는 것을 보고하였다. 따라서 외부조사와 강내치료의 적절한 조합으로 치료기간을 최소화하는 것이 필요하며 외부조사 후 강내치료 시는 공백 기간을 최소화 하여야하며, 이 두 치료를 병행하여서 치료기간을 단축시킬 수도 있다. 외부 방사선조사와 HDR 치료의 적절한 시간적 병용이 필요한데 일반적으로 방사선치료 기간을 단축하는 것이 요망되므로 분할 치료가 가능한 HDR은 외부 방사선조사중에 시행 할 수 있는 장점이 있으며, 저자도 이 방법이 가장 이상적인 것으로 생각한다. 따라서 종양의 크기가 큰 경우 외부 조사로서 충분히 종양의 크기를 줄여준 후에 시행하는 것이 권장되지만 조기 암인 경우는 외부조사 도중 조기에 HDR을 시작 할 수 있다. 이외에 외부 조사가 완료된 후에 또는 외부 조사 전에 강내 치료를 시행하는 곳도 있다.

저자들도 자궁경부암의 방사선치료는 가능한 조기에 완료하도록 하고 있으며 이를 위해서는 1) 조기에 강내치료를 실시 2) 주중에 치료 지연 시 주말에 치료 시행하고(최소 1주

5일 치료 유지) 3) 강내치료 간격의 최소화 또는 외부조사와 강내치료의 병용치료 4) 치료기 고장으로 인한 지연의 최소화 등으로 외부 치료와 강내치료를 합하여 45~50일 정도에 완료하는 것을 원칙으로 하고 있다. 이와 같이 치료기간 단축으로서 치료율을 향상시키는데 기여할 것으로 생각한다. 본 연구의 경우 방사선치료기간이 외부조사와 HDR을 병행한 경우 중앙값은 55일이었다. Eifel 등³⁷⁾의 미국에서의 자궁경부암에서의 치료경향분석에 의하면 근치적 방사선치료의 소요기간이 63일의 중앙값을 지니는 것과 비교 시 본원의 55일의 중앙값은 우수한 성적이라 생각된다. Lehman과 Thomas³⁸⁾에 의하면 치료는 55일 이내에 완료해야 한다고 주장하고 있으며, 본 연구에서도 55일 이상의 치료기간 연장이 무병생존율 및 골반부 조절율을 감소시키는 요인으로 확인되었다. 따라서 방사선치료의 기간을 줄이는 노력이 필요하며 특히 HDR은 분할치료 및 외부방사선조사 도중 시행이 가능하므로 치료기간의 단축에 적절한 치료법이라 생각된다. 저자들은 현재 자궁경부암의 치료기간 단축이 국소제어율과 치료성적에 끼치는 영향에 대한 연구의 일환으로 외부조사를 주 6회 시행하는 임상연구를 진행하고 있다.

1999년 초에 발표된 자궁경부암에서 concurrent chemoradiation(CCRT)의 효과에 대한 5개의 전향적 결과들은 자궁경부암의 치료 표준을 바꿀 정도의 영향력이 큰 임상연구 결과로서 모두 방사선치료 단독에 비하여, CCRT의 치료 결과가 10~15% 정도 높게 나타났으며 IIB 등의 진행된 병기에서도 10% 이상의 생존율의 증가가 관찰되었으며 이에 따라서 미국의 national cancer institute (NCI)는 NCI Clinical Announcement³⁹⁾를 통하여 “자궁경부암으로 방사선치료가 요망되는 환자에서는 cisplatin을 근간으로하는 항암치료를 합동으로 할 것을 강력히 고려하여야한다는” 메시지를 발표하였으며 이는 향후 자궁경부암의 치료에 많은 영향을 줄 것으로 생각한다. 그러나 Pötter와 Knocke⁴⁰⁾는 미국의 이러한 전향적 연구의 방사선단독치료군의 성적이 유럽이나 일본의 유수의 병원의 치료 결과에 미흡한 것을 지적하면서 CCRT의 부작용과 치료 지연 등을 고려할 때 향후 방사선치료 단독으로 국소제어율을 상승시키는 방법, 예를 들면 3차원입체 조사 등에 대한 연구가 있어야할 것을 주장하고 있다. 또한, Lehman과 Thomas³⁸⁾에 의하면 치료기간이 55일 이내이며 방사선 조사야가 적절하고 선량이 충분한 경우 방사선치료 단독으로도 CCRT에 비교하여 차이가 없는 성적을 보인다고 하면서 캐나다의 전향적 연구의 결과 방사선치료 단독군과 CCRT군에서 생존율의 차이가 없음을 설명하고 있다.⁴¹⁾

결론적으로 자궁경부암의 방사선치료가 차지하는 비중은

매우 높으며 특히 강내치료의 역할은 매우 중요하다. 저자들은 HDR에 대한 치료 성적을 보고하며 FIGO 병기와 방사선 치료의 반응과 비록 다변량분석에서는 통계적의미는 없었지만 방사선치료기간이 의미 있는 인자로 확인되었다. 따라서 치료기간의 단축이 매우 중요할 것으로 생각된다. 향후 적절한 분할치료 방법에 대한 연구와 CCRT시행 시 항암·치료에 대한 protocol을 정립하기 위한 전향적 연구가 필요하다고 생각되며 이외에도 한국인에 가장 적절한 HDR applicator의 제작과 치료 선원의 Quality Assurance (QA) 등에 관한 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. **Cancer Prevalence Statistics.** 21th Korean Central Cancer Registry Report, National Cancer Center, 2001
2. **Coia L, Won M, Lanciano R, et al.** The patterns of care outcome study for cancer of the uterine cervix: Results of the second national practice survey. *Cancer* 1990;66:2451-2456
3. **Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H, et al.** Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix: Analysis of tumor recurrence. *Cancer* 1983;54:1393-1402
4. **Montana GS, Fowler WC, Varra MA, et al.** Carcinoma of the cervix, stage III: Results of radiation therapy. *Cancer* 1986;57:148-154
5. **Lanciano RM, Won M, Coia LR, et al.** Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix cancer: A final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:667-676
6. **Eifel PJ, Morris M, Oswald MJ.** The influence of tumor size and growth habit on outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:127-128
7. **Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Peteret D.** The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:201-211
8. **Huh SJ, Ahn YC, Choi DR, et al.** Current status of high dose rate brachytherapy for uterine cervix cancer in Korea. *The Journal of JASTRO* 1996;8:277-281.
9. **Huh SJ.** Current status of high dose rate brachytherapy in cervical cancer in Korea and optimal treatment schedule. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 1998;16:357-366
10. **Huh SJ, Lim DH, Ahn YC, et al.** Effect of customized small bowel displacement system in pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:623-627
11. **Chassagne D, Sismondi P, Horiot JC et al.** A glossary for reporting complications of treatment in gynecological cancers *Radiother Oncol* 1993;26:195-202
12. International Commission on Radiation Units and Measurements Report 38, Dose and Volume Specifications for Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology. International Commission on Radiation Units and Measurements. Bethesda, MD, 1985
13. **Suh CO, Kim KE, Loh JK, et al.** Treatment of carcinoma of the uterine cervix with high dose rate intracavitary irradiation using Ralstron. *The Journal of the Korean Society of Therapeutic Radiology* 1990;8:231-240
14. **Lee SW, Suh CO, Chung EJ, Kim GE.** Dose optimization of fractionated external radiation and high-dose-rate intracavitary brachytherapy for FIGO stage IB uterine cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1338-1344
15. **Huh SJ.** The result of curative radiotherapy for carcinoma of uterine cervix. *The Journal of the Korean Society of Therapeutic Radiology* 1993;11:143-149
16. **Moon CW, Jeung TS, Yum, HY.** Analysis of radiotherapy associated factors in stage IIb carcinoma of uterine cervix. *The Journal of the Korean Society of Therapeutic Radiology* 1990;8:241-254
17. **Kim OB, Choi TJ, Kim JH, et al.** Carcinoma of uterine cervix treated with high dose rate intracavitary irradiation: pattern of failure. *The Journal of the Korean Society of Therapeutic Radiology* 1993;11:369-376
18. **Kil WJ, Chun M, Kang S, et al.** Radiotherapy results in stage IIB uterine cervix cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2001;19:345-352
19. **Shigematsu Y, Nishiyama K, Masaki N, et al.** Treatment of carcinoma of the uterine cervix by remotely controlled afterloading intracavitary radiotherapy with high dose rate—a comparative study with low dose rate system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:351-356
20. **Orton CG, Seyedasdr M, Somnay A.** Comparison of high and low Dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1425-1434
21. **Eifel PJ.** High dose rate brachytherapy for carcinoma of the cervix: High tech or high risk? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;24:383
22. **Okawa T, Sakada S, Kita-Okawa M, et al.** Comparison between high dose rate and low dose rate brachytherapy for cervical cancer: Japanese experience with treatment and complications(1975-1985). *The Journal of JASTRO* 1996;8:135-142
23. **Souhami L, Seymour R, Roman TN et al.** 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
24. **Shin KH, Huh SJ, Chie EK, et al.** Analysis of correlation between rectal complications and rectal dose following high dose rate intracavitary radiotherapy in patients with uterine cervix cancer: in vivo dosimetric analysis. *Radiation Medicine* 1999;17:289-293

25. **Lim, DH, Huh SJ, Shin KH, Ahn YC, Kim DY.** In Vivo dosimetric analysis between rectal dose and rectal complication in patients with cervix cancer treated with high dose rate intracavitary radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001(S1); 51:329-330
26. **Kapp KS, Stuecklschweiger GF, Kapp DS, et al.** Carcinoma of the cervix: analysis of complications after primary external beam radiation and Ir-192 HDR brachytherapy. *Radiother Oncol* 1997;42:143-153
27. **Huh SJ, Kim B, Shin SS, et al.** Pelvic insufficiency fracture after pelvic irradiation in uterine cervix cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2001;19(S):48
28. **Huh SJ, Kim BK, Kang MK, et al.** Pelvic Insufficiency Fracture after Pelvic Irradiation in Uterine Cervix Cancer. *Gynecol Oncol* 2002;86:264-268
29. **Hsu WL, Wu CJ, Jen TM, et al.** Twice-a-day fractionated high vs. continuous low dose rate intracavitary therapy in the radical treatment of cervical cancer: A nonrandomized comparison of treatment results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1425-1431
30. **Arai T, Nakano T, Morita S, et al.** High-dose-rate remote afterloading intracavitary radiation therapy for cancer of the uterine cervix: A 20-year experience. *Cancer* 1992;69:175-180
31. **Arai T, Nakano T, Morita S, et al.** Longterm treatment result of radiotherapy for cervical squamous cell cancer. *The Journal of JASTRO* 1997; 9:146(abst)
32. **Akine Y, Tokita N, Ongino T, et al.** Dose equivalence for high dose rate to low dose rate intracavitary irradiation in the treatment of cancer of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1511-1514
33. **Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Inoue T.** High dose rate intracavitary irradiation for carcinoma of the uterine cervix cancer. The adverse effect of treatment prolongation. *Strahlenther Onkol* 1997;173:379-384
34. **Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R, et al.** The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1301-1307
35. **Delaloye JF, Coucke PA, Pampallona S, Peltecu G, De Grandi P.** Radiation therapy duration influences overall survival in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynecol Obstet* 1997;57:295-303
36. **Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, Hanks GE.** The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns-of-care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:391-397
37. **Eifel PJ, Moughan J, Owen J, Katz A, Mahon I, Hanks GE.** Patterns of radiotherapy practice for patients with squamous carcinoma of the uterine cervix: patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:351-358
38. **Lehman M, Thomas G.** Is concurrent chemotherapy and radiotherapy the new standard of care for locally advanced cervical cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:87-99
39. **NCI.** Concurrent chemoradiation for cervical cancer. February 22, 1999 Washington D.C.
40. **Pötter, R, Knocke TH.** The potential of 3-D conformal brachytherapy and external beam radiotherapy in cervix cancer. *Strahlenther Onkol* 2001;177:641-642
41. **Pearcy R, Brundage M, Drouin P, et al.** Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002;20:966-972

Abstract

Treatment Results of Radical Radiotherapy in Uterine Cervix CancerSeung Jae Huh, M.D., Bo Kyong Kim, M.D., Do Hoon Lim, M.D., Seong Soo Shin, M.D.,
Jeong Eun Lee, M.D., Min Kyu Kang, M.D. and Yong Chan Ahn, M.D.Department of Radiation Oncology, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : This study was conducted to evaluate the treatment results, prognostic factors, and complication rates after high dose rate (HDR) brachytherapy in patients with uterine cervix cancer who were treated with curative aim.

Materials and Methods : Of 269 cervix cancer patients treated at the department of radiation oncology, Samsung Medical Center from September 1994 to July 1998, the 106 who were treated with radical radiotherapy were analyzed. The median age was 61 years (range 22 to 89). All patients except 4 with carcinoma in situ (CIS) were given external beam radiotherapy (range 30.6~50.4 Gy to whole pelvis) and HDR brachytherapy. The common regimens of HDR brachytherapy were a total dose of 24~28 Gy with 6~7 fractions to point A at two fractions per week. The median overall treatment time was 55 days (range 44 to 104) in patients given both external beam radiotherapy and HDR brachytherapy.

Results : Early responses of radiotherapy were evaluated by gynecologic examination and follow-up MRI 1 month after radiotherapy. Treatment responses were complete remission in 72 patients, partial response in 33 and no response in 1. The overall survival (OS) rate of all patients was 82%, and 73%, and the disease free survival (DFS) rate was 72%, and 69%, at 3, and 5 years, respectively. The pelvic control rate (PCR) was 79% at both 3 and 5 years. According to the FIGO stage, 3 and 5 year OS were 100% and 50% in CIS/IA, 100% and 100% in IB, 83% and 69% in IIA, 87% and 80% in IIB, and 62% and 62% in III, respectively. The 3 year OS in 4 patients with stage IVA was 100%. Three-year DFS were 80% in CIS/IA, 88% in IB, 100% in IIA, 64% in IIB, 58% in III, and 75% in IVA. Three-year PCR were 100% in CIS/IA, 94% in IB, 100% in IIA, 84% in IIB, 69% in III, and 50% in IVA. By univariate analysis, FIGO stage and treatment response were significant factors for OS. The significant factors for DFS were age, FIGO stage, treatment response and overall treatment time (OTT). For pelvic control rate, treatment response and OTT were significant factors. By multivariate analysis, FIGO stage had a borderline significance for OS ($p=0.0825$) and treatment response had a borderline significance for DFS ($p=0.0872$). A total of 14 patients (13%) experienced rectal bleeding, which occurred from 3 to 44 months (median, 13 months) after the completion of radiotherapy.

Conclusion : HDR brachytherapy protocol of Samsung Medical Center combined with properly optimal external beam pelvic irradiation is a safe and effective treatment for patients with uterine cervix cancer. The authors found that OTT of less than 55 days had a positive impact on pelvic control and survival rate.

Key Words : Cervix cancer, Radiotherapy, High dose rate brachytherapy