

국소적으로 진행된 자궁경부암에서 방사선 단독치료와 방사선 및 저용량 Cisplatin 항암화학요법 병용치료의 비교

인하대학교 의과대학 방사선종양학과교실*, 혈액종양학과교실†, 산부인과교실‡

김현정* · 김우철* · 이미조* · 김철수† · 송은섭‡ · 노준규*

목적: 국소적으로 진행된 자궁경부암 치료에 있어 방사선 단독치료요법과 방사선 및 방사선 민감제로 저용량 cisplatin으로 병용요법의 치료 성적을 후향적으로 분석하였다.

대상 및 방법: 1996년 12월부터 2001년 3월까지 근치적 방사선치료를 받은 59명의 국소적으로 진행된 자궁경부암 환자를 대상으로 생존율, 반응, 재발양상, 부작용에 대하여 후향적으로 분석을 하였다. 방사선 단독으로 치료한 환자는 31명이며, 저용량 cisplatin을 방사선치료와 병용치료한 환자는 28명이었다. 대상 환자의 추적조사 기간은 2.5개월에서 73개월로 중앙값은 34개월이었다. 방사선치료는 외부방사선치료로 골반강에 4,500 cGy와 자궁방결합조직에 900~1,000 cGy를 추가로 치료하였고, Ir-192 고선량률 근접 치료기(micro-Selectron HDR)로 6~7회 강내조사(point "A"에 3,000~3,500 cGy, 500 cGy/fx, 주 2회)를 시행하였다. 병용치료군에서는 방사선치료 첫날부터 20일째 되는 날까지 cisplatin 10 mg을 방사선치료 30분 전에 투여하였다. FIGO 병기별로 IIB가 51명(86.4%), IIIB가 8명(13.6%)이고, 조직병리상 54명(91.5%)이 편평상피세포암, 2명(3.4%)이 선암, 3명(5.1%)이 편평상피선암이었다.

결과: 대상환자 59명에 대한 5년 생존율과 무병생존율은 각각 65.7%와 55.8%였다. 치료방법에 따른 결과로 방사선 단독치료군과 병용치료군에서 5년 생존율은 각각 56.8%와 73.4% ($p=0.180$)였고, 무병 생존율은 각각 49.4%와 63.3% ($p=0.053$)였다. 그리고 5년 국소재발율은 각각 52.3%와 73.6% ($p=0.013$)였으며, 5년 원격재발율은 각각 59.3%와 81.5% ($p=0.477$)였다. 급성합병증 중에서 3등급 이상의 백혈구감소(3.2% vs 28.5%, $p=0.02$)와, 3등급 이상의 혈소판감소(0% vs 7.1%, $p=0.04$)만 병용치료군에서 통계적으로 증가되어 있었다. 만성합병증은 양 군 간에서 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

결론: 본 연구 결과 방사선치료와 방사선 민감제로 저용량 cisplatin의 병용치료방법은 방사선단독치료 방법에 비하여 무병생존율과 국소재발율에는 영향을 미쳤으나, 생존율을 향상시키지는 못했고, 급성독성으로 골수억제의 빈도가 더 높게 나타났다.

핵심용어: 자궁경부암, 방사선치료, Cisplatin

서 론

자궁경부암은 우리나라 여성의 악성종양 중 5번째를 차지하는 질환으로,¹⁾ 최근 조기진단 및 수술 및 방사선치료 단독 또는 병합요법의 발전으로 높은 치료성적을 보이고 있다. 그러나 2기말 이상으로 국소적으로 진행되어 있거나 종괴의 크기가 큰 경우에는 방사선치료 장비와 기술의 발

전에도 불구하고 방사선 단독으로 치료할 경우 높은 국소재발과 원격전이 발생 하는 것으로 보고되고 있다.²⁻⁶⁾

최근에는 방사선치료와 항암화학요법을 병용하여 국소재발율을 높이고 미세전이를 치료하여 생존율의 향상에 기여할 수 있는 방법들이 연구되었다.^{7,8)} 전향적 무작위 연구로 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)와 GOG (Gynecology Oncology Group)의 연구⁹⁻¹¹⁾에서 골반강 내 국한되어 진행된 자궁경부암 환자를 대상으로 방사선치료와 항암치료를 병용하여 백혈구 감소의 급성독성의 증가가 있었으나, 방사선단독으로 치료한 군에 비하여 통계적으로 유의한 생존율 향상이 보고되었다.

이 논문은 2004년 6월 14일 접수하여 2004년 9월 8일 채택되었음.
책임저자: 김현정, 인하대병원 방사선종양학과
Tel: 032)890-3070, Fax: 032)890-3082
E-mail: hunjung@inha.com

본 연구는 EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)에서 비소세포 폐암환자를 대상으로 하여 daily low-dose cisplatin와 방사선치료를 병용하여 치료의 효과를 향상시킨 결과를^{12,13)} 토대로 국소적으로 진행된 자궁경부암 환자에서 항암제에 의한 부작용을 줄이고, 방사선치료의 효과를 높이기 위하여 매일 정주하는 저용량의 cisplatin과 방사선치료를 병용한 환자들을 대상으로 방사선 치료만 단독으로 시행한 환자들과 비교하여, 국소재발률과 생존율, 부작용을 분석하고 실패양상 및 예후 인자에 대해서도 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1996년 12월부터 2001년 3월까지 병리 조직적으로 확진된 자궁경부암 FIGO (Federation of Gynecology and Obstetrics Stage Distribution) 병기 2기 말부터 3기 말 환자 중 근치적 목적으로 방사선치료를 받은 59명의 환자를 대상으로 생존율, 치료반응, 재발양상, 부작용에 대하여 후향적 분석을 시행하였다.

모든 환자들은 치료 전에 이학적 검사와 흉부 방사선 촬영, 심전도, 간 기능 검사, 혈색소 및 백혈구 검사, 소변검사, 직장내시경 및 방광 내시경을 시행하였다. 복부 및 골반부위의 컴퓨터단층촬영 혹은 자기공명영상촬영을 시행하여 종괴의 크기, 림프절 전이 여부를 확인하였고, 치료 전과 치료 중에는 일반혈액검사를 시행하여 혈색소량을 기록하였다.

1. 환자의 특성

방사선 단독으로 치료한 환자는 31명이었고, 저용량 cisplatin을 방사선치료와 병행한 환자는 28명이었다. 대상 환자의 추적조사 기간은 2.5개월에서 73개월로 중앙값은 34개월이었다. 환자들의 연령은 중앙값이 58세(38~79세)였으며, 병기별 분포는 IIB 51명(86.4%), IIIB 8명(13.6%)이었다. 병리학적 분포는 편평상피세포암이 54명(91.5%)으로 대부분이었고, 선암이 2명(3.4%), 편평상피선암이 3명(5.1%)이었다. 전산화단층촬영소견 상 1 cm 이상 크기의 임파선을 임파절 전이로 분류하였으며, 전산화단층촬영에서 골반내 림프절전이를 보인 경우가 14명(23.7%)이었다(Table 1).

2. 치료방법

모든 환자에게 외부방사선조사는 10 MV 선형가속기 (Linear accelerator)를 사용하여 전 골반강에 사문조사 방법으로 매일 180 cGy씩 주 5회 조사하여, 3,600 cGy를 시행 후, midline block을 추가해 4,500 cGy까지 시행하고, 자궁방결합조직에 900~1,000 cGy를 추가로 조사하였다. 고선량을 근접 방사선치료는 Ir-192 고선량 근접 치료기(Micro-Selectron HDR)로 A점에 500 cGy씩 총 주 2회 6~7회를 시행하여 총 3,000~3,500 cGy를 조사하였다.

3. 치료반응 판정 및 추적 검사

방사선치료와 cisplatin을 병용하여 치료한 군에서는 방사선치료 첫날부터 20일째 되는 날까지 cisplatin 10 mg을 방사선치료 30분 전에 투여하는 것을 원칙으로 하였다.

4. 통계분석

통계분석은 SPSS 10.0 프로그램을 이용하였다. 생존율과 치료 종료시점과 치료종료 후 1개월과 3개월에 시행한 골반내 이학적 검사와 치료 종료 후 시행한 방사선학적검사를 참고로 하였다. 그 후 1년간은 3개월마다, 3년 후부터는 6개월마다 정기적인 병원 방문을 통하여 진찰을 받았다. 치료 종료 3개월 후부터 자궁 세포진 검사를 시행하였으며, 재발이 의심되는 경우에는 이학적 검사, 전산화단층촬영 및 조직검사로 확인하였다.

Table 1. Patient Characteristics of Cervix Cancer

Characteristics	RT alone (n=31)	Cisplatin+RT (n=28)	p value
Age			0.035
Median	65	54	
Range	38~86	40~75	
<62	14	19	
≥62	17	8	
FIGO stage			0.587
IIB	27	24	
IIIB	4	4	
Histology			0.881
Squamous	28	26	
AdenoCa	1	1	
Adenosquamous	2	1	
Mass size (cm)			0.079
<4	14	7	
≥4	17	21	
Lymph node			0.3
Negative	25	20	
Positive	6	8	
KPS			0.014
60~70	6	1	
80~100	25	27	
Overall treatment time (months)			0.52
Median	49	49	
Range	45~75	36~162	
≤49	14	14	
>49	17	14	

통계분석은 SPSS 10.0 프로그램을 이용하였다. 생존율과

무병생존율은 Kaplan-Meier법을 이용하였고, 비교는 Log-rank test로 하였으며, 재발에 미치는 인자에 대한 분석은 Cox proportional Hazard Model을 이용하였다.

결 과

1. 치료에 대한 반응

치료에 대한 반응은 방사선치료 단독으로 시행한 군에서는 29명(93.5%), cisplatin과 병용하여 치료한 군에서는 27명(96.4%)이 치료 종료 이후 완전관해를 보여, 두 군간에 유의한 차이는 없었다.

2. 생존율과 증양제어율

대상환자 59명에 대한 5년 생존율과 무병생존율은 각각 65.7%와 55.8%였다(Fig. 1). 치료방법에 따른 결과로 방사선 단독치료군과 병용치료군에서 5년 생존율은 각각 56.8%와 73.4% (p=0.180)였고, 무병 생존율은 각각 49.4%와 63.3% (p=0.053)였다(Fig. 2, 3). 그리고 5년 국소제어율은 각각 52.3%와 73.58% (p=0.013)였으며, 5년 원격제어율은

각각 59.29%와 81.46% (p=0.477)였다.

3. 치료실패 양상

치료 실패 양상으로 방사선 단독치료군에서는 국소재발이 5명, 원격전이가 3명, 국소재발과 원격 전이가 동시에 있는 경우가 7명이었으며, 병용치료군에서는 국소 재발이 4명, 원격전이가 3명, 국소재발과 원격전이가 동시에 있는 경우가 2명이었다(Table 2). 두 군 간의 실패양상은 의미 있는 차이가 없었다.

4. 생존율과 무병생존율에 영향을 미치는 예후 인자

종양의 크기가 4 cm 미만의 환자에서 크기가 4 cm 이상인 환자군보다 5년 생존율(86.98% vs 36.32%, p=0.035) 및 무병생존율(77.80% vs 44.71%, p=0.020) 모두에서 유의한 차이를 보였다. 병기에 따라 생존율과 무병생존율은 유의한 차이가 있었으며, 전신 단층촬영소견상 임파선이 1 cm 이상이 있었던 환자들에서 생존율(82.83% vs 36.72%, p=0.004)이 유의하게 감소하였으나, 무병생존율에는 유의한 차이를

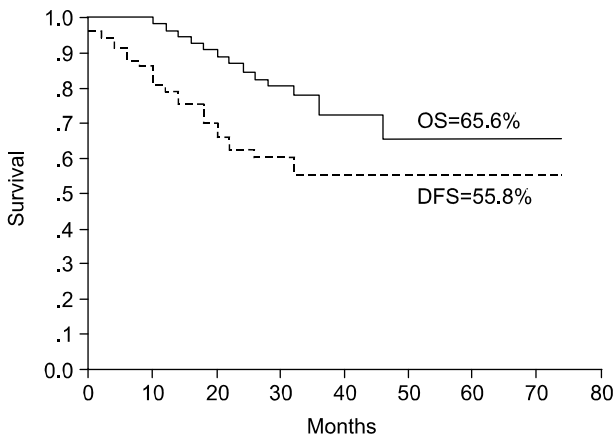


Fig. 1. Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS).

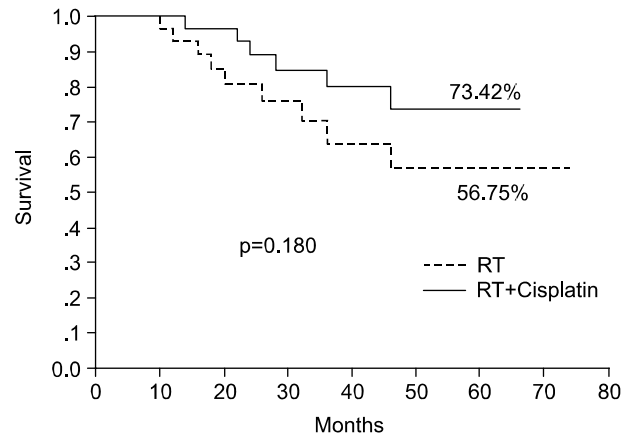


Fig. 2. Comparison of overall survival rate following radiation alone (RT) and chemoradiation (RT+Cisplatin).

Table 2. Failure Pattern according to Treatment Modality and Stage

	RT alone			RT+Cisplatin		
	LR	DM	LR+DM	LR	DM	LR+DM
IIB	4 (14.8%)	2 (7.4)	5 (18.5%)	3 (12.5%)	3 (12.5%)	1 (4.1%)
IIIB	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	1 (25.0%)	-	1 (25.0%)
Total	5 (16.1%)	3 (9.7%)	7 (22.5)	4 (14.3%)	3 (10.7%)	2 (7.1%)

LR: locoregional recurrence, DM: distant metastasis

보이지 않았다. 치료 전 측정된 평편상피암종항원도 생존율에는 유의한 차이를 보였으나, 무병생존율에는 영향이 없었다. 그 이외의 인자들은 생존율과 무병생존율에 영향이 없었다(Table 3). 다변량분석에서 전체 및 무병생존율에 영향을 미치는 인자는 임파선의 유무와 병기만 유의하였고, 종양의 크기와 평편상피암종항원은 영향을 주지 못했다.

Table 3. Survival Rate according to Prognostic Factors

	Overall survival (%)		Disease-free survival (%)	
	5 year	p-value	5 year	p-value
Stage				
IIB	58.94	0.002	61.73	0.007
IIIB	24.49		15.56	
Tumor size (cm)				
<4	86.98	0.035	77.80	0.02
≥4	36.32		44.71	
Lymph node metastasis				
Negative	82.83	0.004	63.77	0.0747
Positive	36.72		31.75	
SCC Ag (ng/ml)*				
<10	77.65	0.012	64.23	0.123
≥10	46.67		40.00	
Overall Treat-time (days)				
<49	68.97	0.77	54.21	0.799
≥49	50.35		57.62	
Histology				
Squamous	53.00	0.16	55.56	0.997
Adeno	33.33		50.00	
Adenosquamous	72.00		66.67	
Level of Hemoglobin (g/dl)				
<12	68.49	0.895	59.63	0.427
≥12	61.22		43.21	

*squamous cell carcinoma antigen

Table 4. Acute Toxicity of Treatment

Toxicity	Grade 1		Grade 2		Grade 3 & 4		p value
	RT	RT+Cisplatin	RT	RT+Cisplatin	RT	RT+Cisplatin	
Leukocytopenia	12	5	6	8	1	10	0.02
Thrombocytopenia	0	7	0	1	0	2	0.04
Nause/Vomiting	9	6	3	15	0	3	
Diarrhea	11	7	2	3	0	1	0.579
Tenesmus	6	3	1	6			0.081
Abdominal pain	13	13	3	1			
Dysuria	1	4	0	1			0.164
Urinary frequency	1	2					0.46

5. 부작용

치료에 의한 독성은 혈액학적 부작용으로는 RTOG 3등급 이상의 백혈구 감소가 방사선단독치료군에서 1명(3.2%), 방사선과 cisplatin 병용요법군에서 10명(28.5%)으로 의미 있는 차이를 보였다(p=0.02)(Table 4). 3등급 이상의 혈소판 감소는 병용요법을 시행한 군에서만 2명(7.1%)로 두 군 간에 의미 있는 차이를 보였다(p=0.04).

치료 기간 중 5 kg 이상의 체중감소는 방사선 단독으로 치료한 군에서 1명(3.2%), 병용요법군에서 4명(14.2%)으로 두 치료군 간에 큰 차이는 없었다(p=0.179)(Table 5).

RTOG 3등급 이상의 소화기계 부작용이 방사선과 cisplatin 병합요법을 시행한 군에서만 3명(10.7%)로 나타났으나, 치료종료 후 자연 회복되었다.

Table 5. Weight Loss During Treatment

Wt loss	RT alone	RT+Cisplatin
<5 kg	30 (96.7%)	24 (85.7%)
5~10 kg	1 (3.2%)	4 (14.2%)

Fisher's Exact Test p=0.179

Table 6. Late Complication of Treatment

	Grade 1		Grade 2		p value
	RT alone	RT+Cisplatin	RT alone	RT+Cisplatin	
Genitourinary	1	3			0.336
Gastrointestinal	0	1	6	3	0.393

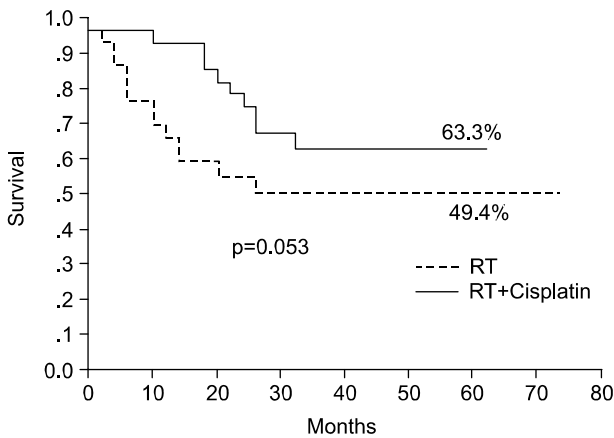


Fig 3. Comparison of disease-free survival rate following radiation alone (RT) and chemoradiation (RT+Cisplatin).

RTOG/EORTC LENT SOMA Scales의 2등급 이상의 만성 합병증은 방사선 단독 치료군에서 6명(19.3%), 방사선과 cisplatin 병용요법군에서는 3명(10.7%)으로, 유의한 차이는 보이지 않았다.

고안 및 결론

국소적으로 진행된 또는 종괴의 크기가 큰 자궁경부암은 방사선 단독으로만 치료할 경우 5년 생존율은 40~60% 정도로 보고되고 있으며,^{14~20} 치료 실패의 양상으로 23~42%의 골반내 국소재발이 보고되고 있다.^{14~17} 이는 근접 치료의 방사선량 분포가 이상적이지 않은 것, 종양 내부의 저산소증으로 인하여 방사선 치료에 대하여 저항성이 발생하는 것과 종양 내부에서 가속분화(accelerated repopulation)하는 세포들을 이유로 들고 있다.^{21~23} 따라서 국소적으로 진행된 자궁경부암을 치료하기 위하여 더 많은 양의 방사선조사가 필요하나, 골반강내의 정상 장기의 방사선 내선량에 따른 제한 때문에 국소적으로 진행된 또는 종괴의 크기가 큰 경우 국소제어율 향상을 위해 방사선 민감제,^{23~25} 고압산소병합요법,^{27,28} 다분할방사선치료,^{29~31} 조직내 방사선치료,³² 고선형에너지저리방사선과 온열요법 등이 시도되었으나 그 효과는 미미한 것으로 보고하고 있다.

최근 저산소세포의 방사선 민감도를 증가시키고, 방사선 치료에 의한 준치사손상의 회복을 억제하여 방사선치료의 효과를 상승시키는 것으로 알려진 cisplatin^{33,34}을 사용하여 생존율의 증가를 보여주는 연구들이 발표되었다. Keys 등¹⁰은 자궁경부의 종양의 크기가 4 cm 이상인 IB의 환자

를 대상으로 방사선 치료 후 시행한 근치적자궁적출술과 방사선치료와 6회의 weekly cisplatin (4 mg/m²)의 병용치료 후 근치적자궁적출술을 비교한 연구를 시행한 결과로 cisplatin과 병용치료 한군에서 생존율의 증가를 보고하였다. 마찬가지로 Peters 등³⁵도 고위험 인자를 가진 초기 자궁경부암 환자에서 수술 후 방사선치료와 4회의 cisplatin (70 mg/m²)을 병용한 치료군에서 수술 후 방사선치료만 한 군과 비교하여 생존율의 향상을 보여주었다. Morris 등⁹은 골반강내 국한되어 있는 진행된 자궁경부암 환자를 대상으로 대동맥주위 림프절에 대한 방사선 단독치료와 3회의 cisplatin (75 mg/m²), fluorouracil (1,000 mg/m²)의 항암제와 방사선 치료를 동시에 하는 치료를 전향적 무작위 연구로 비교하여 5년 생존율이 방사선단독으로 치료한 군이 58%, 동시화학 방사선요법을 사용한 군이 73%로 생존율의 고무적인 향상을 보여 주었으나, 동시화학방사선요법을 사용한 군에서 3등급 이상의 혈액학적 급성독성이 비교군에 비하여 통계적으로 유의한 수준으로 증가되었으나, 그에 의한 방사선 치료기간은 연장되지 않았다. Rose 등³⁶은 대동맥 림프절 전이가 없음이 확인된 병기 IIB-IVA 환자를 대상으로 방사선 치료와 동시에 cisplatin을 매주 투여하는 군, 5-FU/Cisplatin/Hydroxyurea 복합화학요법군 및 Hydroxyurea 경구 투여군을 비교하였다. 그 결과 cisplatin을 포함하는 두 개의 치료군에서 유의한 수준의 생존율의 증가를 보였다. 그러나 여전히 cisplatin을 매주 투여한 군에서 RTOG 3등급 이상의 백혈구 감소증이 23%의 환자에서 발생하였다. 그 이후 GOG (Gynecology Oncology Group)과 SWOG (Southwest Oncology Group)에서 공동으로 IIB에서 IVA의 자궁경부암 환자를 대상으로 방사선치료에 fluorouracil과 cisplatin을 병합하는 치료와 hydroxyurea를 병합하는 치료를 비교하였는데 여기서도 역시 방사선 치료와 fluorouracil과 cisplatin을 병용한 군에서 무병생존율과 생존율의 증가를 관찰할 수 있었다.¹¹

본 연구에서는 cisplatin의 용량을 방사선민감제 정도로 낮추어 항암치료에 의한 부작용을 줄이고, 부작용에 의한 방사선치료 기간의 증가 없이 국소적으로 진행된 자궁경부암에 대하여 방사선 민감제효과로 인하여 방사선치료에 의한 국소치료의 효과를 높이고자 고안되었었다. cisplatin의 민감제의 역할로 인하여 5년 국소제어율이 방사선단독으로 치료한 군과 비교하여 유의하게 차이가 있었으며, 무병생존율에서도 유의한 차이를 볼 수 있었다. 그러나 저용량의 cisplatin을 사용함에도 불구하고 방사선 단독으로 사용한 군에 비하여 3등급 이상의 급성 백혈구감소증을 보이는 환자가 통계적으로 유의한 수준으로 cisplatin과 방사선

치료의 병용군치료군에서 증가되었지만, 이로 인하여 방사선치료의 치료기간의 증가는 없었다. 본 연구에서 사용한 저용량의 cisplatin은 방사선민감제로만 이용되었을 뿐, 미세전이의 치료에는 한계가 있었던 것으로 생각되며, 본 연구의 대상환자의 숫자가 많지 않았던 이유로 인하여 생존율의 유의한 차이를 보이지 못한 것으로 판단된다.

병기가 IB, IIA, IIB 환자의 경우 종양의 크기 3 cm 이상 되는 경우 골반강내 재발이 많다고 보고되어 있으며,³⁷⁾ IB와 IIA 에서 종양의 크기가 6 cm 이상인 경우 생존율이 감소하고 재발률과 원격전이가 높은 것으로 보고되고 있다.^{38,39)} 본 연구에서도 마찬가지로 4 cm 이상의 종양의 크기를 가진 환자들에서 재발률이 높았고, 생존율의 의미 있는 감소를 보여주었다. 전산화 단층촬영에서 골반강내 임파선의 유무도 중요한 예후인자로 보고되고 있다.⁴⁰⁾ 본 연구에서는 전산화 단층촬영상 1 cm 이상의 임파선을 양성으로 보았는데, 생존율과 무병생존율에서도 유의한 차이를 보이는 것을 확인할 수 있었다.

본 연구결과 진행된 자궁경부암의 경우도 종양의 크기 및 임파절의 전이여부가 재발률과 생존율에 영향을 주는 요소임을 확인할 수 있었다. 치료 방법에 따라서는 방사선치료와 방사선 민감제로 저용량의 cisplatin의 병행치료방법은 방사선단독으로 치료한 방법에 비하여 국소제어율과 무병생존율에는 영향을 미쳤으나, 생존율에는 통계적으로 유의한 수준의 향상을 보여 주지는 못하였다. 앞으로 국소적으로 진행된 자궁경부암 환자에서 부작용을 줄이고, 치료의 효과도 높일 수 있는 방사선병용요법시의 최적화된 항암제 용량 및 선택의 노력이 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. 2002 Annual Report of the Korea Central Cancer Registry, Ministry of Health and Welfare Republic of Korea
2. Perez CA, Camel HM, Kuske RR, Kao MS, Galakatos A, Hederman MA, Powers WE. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: 20-year experience. *Gynecol Oncol* 1986;23:127-140
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;51:1393-1402
4. Jampolis S, Andras EJ, Fletcher GH. Analysis of sites and causes of failure of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix. *Radiology* 1975;115:681-685
5. Lee KJ. Results of radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix. *J Korean Soc Ther Radiol* 1995;13:359-368
6. Rose PG. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation. *Semin Oncol* 1994;21:47-53

7. Perez CA, Kurman RJ, Stehman FB, et al. Principles and practice of gynecologic oncology. Philadelphia: J.B Lippincott; 1992;591-662
8. Souhami L, Gil RA, Allan SE, et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1991;9:970-977
9. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-1143
10. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-61
11. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjuvant to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999;17:1339-1348
12. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable nonsmall cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326:524-530
13. Branstav J, Yuta S, Slobodan M, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide: A randomized study. *J Clin Oncol* 1996; 14(4):1065-1070
14. Horiot J-C, Pigneux J, Pourquier H, et al. Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to G H Fletcher guidelines: A French Cooperative study of 1383 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;14:605-611
15. Montana GS, Martz KL, Hanks GE. Patterns and sites of failure in cervix cancer treated in the U.S.A in 1978. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:87-93
16. Lanciano RM, Martz K, Coia LR, et al. Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:95-100
17. Kim RY, Trotti A, Wu CJ, et al. Radiation alone in the treatment of cancer of the uterine cervix: Analysis of pelvic failure and dose response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:973-978
18. Kraiphikul P, Srisupundit S, Pairachvet, V, et al. Results of treatment in stage IIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix: Comparison between two and one intracavitary insertion. *Gynecol Oncol* 1992;45:160-163
19. Heller PB, Maletano JH, Bundy BN, et al. Clinical-pathologic study of stage IIB, III, and IVA carcinoma of the cervix: Extended diagnostic evaluation for paraaortic node metastasis-a Gynecologic Oncology Group study, *Gynecol Oncol* 1990;38:425-430
20. Kovalic JJ, Perez CA, Grigsby PW, et al. The effect of volume of disease in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:905-910
21. Fowler JF, Lindstrom MJ. Loss of local control with pro-

- longation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23: 457-467
22. Denkamp J. Changes in the rate of repopulation during multifraction irradiation of mouse skin. *Br J Radiol* 1973;46: 381-387
 23. Withers HR, Taylor MG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988;27:131-146
 24. Leibel S, Bauer M, Wasserman T, et al. Radiotherapy with or without misonidazole for patients with stage IIIB or stage IV squamous cell carcinoma of the uterine cervix: Preliminary report of a Radiation Therapy Oncology Group randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13: 541-549
 25. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, et al. Hydroxyurea versus misonidazole with radiation in cervix carcinoma: long-term follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1993;11:1523-1528
 26. Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V, et al. Hydroxyurea: a radiation potentiator in carcinoma of the uterine cervix. A randomized double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:803-808
 27. Johnson RJ, Walton RJ. Sequential study on the effect of the addition of hyperbaric oxygen on the 5 year survival rates of carcinoma of the cervix treated with conventional fractional irradiations. *AJR* 1974;120:111-117
 28. Ward AJ, Dixon B. Carcinoma of the cervix: results of a hyperbaric oxygen trial associated with the use of the cathetron. *Clin Radiol* 1979;30:383-387
 29. Heaton D, Yordan E, Reddy S, et al. Treatment of 29 patients with bulky squamous cell carcinoma of the cervix with simultaneous cisplatin, 5-fluorouracil, and split-course hyperfractionated radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1990;38:323-327
 30. Komaki R, Pajak TF, Marcial VA, et al. Twice-daily fractionation of external irradiation with brachytherapy in bulky carcinoma of the cervix: Phase I/II study of the Radiation Therapy Oncology Group 88-05. *Cancer* 1994;73:2619-2625
 31. Resbeut M, Cowen D, Viens P, et al. Concomitant chemoradiation prior to surgery in the treatment of advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;54:68-75
 32. Prempre T. Parametrial implant in stage IIIB cancer of the cervix. A five-year study. *Cancer* 1983;52:748-750
 33. Zak M, Drobnik J. Effects of cis-dichlorodiamine-platinum on the post-irradiation lethality in mice after irradiation with X-rays. *Strahlentherapie* 1971;142:112-115
 34. Douple EB, Richmond RC. A review of platinum complex biochemistry suggests a rationale for combined platinum-radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1335-1339
 35. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-1613
 36. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-1153
 37. Perez CA, Kao MS. Radiation therapy alone or combined with surgery in the treatment of barrel-shaped carcinoma of the uterine cervix stage IB, IIA, IIB. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1903-1909
 38. Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, et al. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:9-16
 39. Eifel PJ, Thoms WW, Smith TL, et al. The relationship between brachytherapy dose and outcome in patients with bulky endocervical tumors treated with radiation dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:113-118
 40. Ohara K, Tanaka YO, Tsunoda, et al. Nonoperative assessment of nodal status for locally advanced cervical squamous cell carcinoma treated by radiotherapy with regard to patterns of treatment failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:354-361

Abstract

Comparison of the Result of Radiation Alone and Radiation with Daily Low Dose Cisplatin in Management of Locally Advanced Cervical Cancer

Hun Jung Kim, M.D.*, Woo Chul Kim, M.D.*, Mee Jo Lee, M.D.*, Chul Su Kim, M.D.[†], Eun Seop Song, M.D.[‡] and John J K. Loh, M.D.*

Departments of *Radiation Oncology, [†] Hemato-Oncology, and [‡] Obstetrics and Gynecology, Inha University Medical College, Incheon, Korea

Purpose: An analysis was to compare the results of radiation alone with those of radiation with daily low dose cisplatin as a radiation sensitizer in locally advanced cervical cancer.

Materials and Methods: A retrospective analysis of 59 patients diagnosed with locally advanced uterine cervix cancer between December 1996 and March 2001 was performed. Thirty one patients received radiation alone and 28 patients received daily low dose cisplatin, as a radiation sensitizer, and radiation therapy. The median follow-up period was 34 months, ranging from 2.5 to 73 months. The radiation therapy consisted of 4500 cGy external beam irradiation to the whole pelvis (midline block after 3060 cGy), a 900~1,000 cGy boost to the involved parametrium and high dose-rate intracavitary brachytherapy (a total dose of 3,000~3,500 cGy/500 cGy per fraction to point A, twice per week). In the chemoradiation group, 10 mg of daily intravenous cisplatin was given daily from the 1st day of radiation therapy to the 20th day of radiation therapy. According to the FIGO classification, the patients were subdivided into 51 (86.4%) and 8 (13.6%) stages IIB and stage IIIB, respectively.

Results: The overall 5 year survival rate was 65.65% and according to treatment modality were 56.75% and 73.42% in the radiation alone and chemoradiation groups, respectively ($p=0.180$). The 5 year disease-free survival rates were 49.39% and 63.34% in the radiation alone and chemoradiation groups, respectively ($p=0.053$). The 5 year locoregional control rates were 52.34% and 73.58% in the radiation alone and chemoradiation groups, respectively ($p=0.013$). The 5 year distant disease-free survival rates were 59.29% and 81.46% in the radiation alone and chemoradiation groups, respectively ($p=0.477$). Treatment related hematologic toxicity were prominent in the chemoradiation group. Leukopenia (≥ 3 grade) occurred in 3.2% and 28.5% of the radiation alone and chemoradiation groups, respectively ($p=0.02$). There were no statistical differences in the incidences of vesical, rectal and small bowel complications between two groups.

Conclusion: Radiation therapy with low dose cisplatin did not improve the rates of survival and response rates, but did improve the rate of disease free survival and locoregional control rates in locally advanced cervical cancer. The incidence of bone marrow suppression was higher in the chemoradiation group.

Key Words: Cervix cancer, Radiation therapy, Cisplatin