

치방선량 및 치료기법별 치료성적 분석 결과에 기반한 자궁경부암 환자의 최적 방사선치료 스케줄

연세대학교 의과대학 방사선종양학교실*, 예방의학교실†, 병리학교실‡

조재호* · 김현창† · 서창옥* · 이창걸* · 금기창* · 조남훈‡
이익재* · 심수정* · 서양권* · 성진실* · 김귀연*

목적: 고선량을 강내근접치료와 외부방사선의 병합치료는 자궁경부암의 표준치료법이지만, 최적의 병합 방식 및 선량 분할 스케줄은 아직 정해지지 않고 있다. 부분적으로는 이에 영향을 미치는 인자들의 다양성 및 기존의 문헌들의 방사선 선량에 관한 자세한 정보 부족을 그 이유로 들 수 있다. 이에 본 연구는 고선량을 강내근접치료에 대한 풍부한 경험을 바탕으로 단일기관에서 비교적 균일한 치료를 받은 많은 수의 환자 모집단을 대상으로 이들 다양한 인자들 및 방사선치료에 대한 자세한 분석을 통해서 최적의 방사선치료를 위한 지침을 얻고자 하였다.

대상 및 방법: 1990년부터 1996년까지 연세암센터에서 고선량을 강내근접치료 및 외부방사선치료로 자궁경부암에 대한 근치적 치료를 받은 743명의 환자들을 대상으로 하였으며, 중앙추적관찰 기간은 52개월이었다. FIGO 병기 분포는 IB 198명, IIA 77명, IIB 364명, IIIA 7명, IIIB 89명, IVA 8명이었다. 전골반방사선 선량은 23.4~59.4 Gy (중앙값 45 Gy)의 분포를 보였으며, 진단 시 종양의 크기 및 외부방사선치료에 대한 종양의 반응에 따라서 그 시기를 조절하는 중앙차폐는 495에서 시행되었으며, 그 시기는 14.4~43.2 Gy (중앙값 36.0 Gy)로 비교적 광범위하고 다양한 분포를 보였다. 강내근접치료와 외부방사선치료의 분할 선량 차이를 극복하기 위해 생물학적 유효선량(Biologically Effective Dose, BED) 개념을 적용하였으며, 중앙 및 정상 조직에 대한 α/β 비는 각각 10 및 3으로 하였다. 모든 개별 환자의 직장 전벽 및 방광 흡수선량을 분석하였고, 합병증 및 골반제어율과의 상관 관계를 규명하고자 하였다. 이외에도 방사선치료 스케줄에 영향을 미칠 수 있는 인자들인 총 치료기간, 강내근접치료의 분할 선량 크기, 주치의의 선호도에 따른 치료 스케줄 차이 등도 함께 고려하여 분석하였다.

결과: 전체 환자에서 RTOG Grade 1-4 독성 발생률은 33.1%였다. 전체 환자의 5년 골반제어율은 83%로 분석되었다. 중앙차폐이전 외부방사선선량과 강내근접치료의 합산 $BED_{\alpha/\beta}$ (=MD-BED $Gy_{\alpha/\beta}$ 은 $\alpha/\beta=10$ 인 경우 62.0~121.9 Gy_{10} (중앙값= 93.0 Gy_{10})의 분포를, $\alpha/\beta=3$ 인 경우 93.6~187.3 Gy_3 (중앙값=137.6 Gy_3)의 분포를 보였다. MD-BED Gy_3 는 직장합병증 발생과의 관계는 통계적으로 유의하였고, 방광합병증과는 유의하지 않았다. 직장합병증과의 연관성은 MD-BED Gy_3 보다 개별 환자의 직장전벽 총 선량 BED값인 R-BED Gy_3 가 훨씬 더 높았다. 요도카테터 풍선의 후방지점이 대변하는 방광의 총 선량 BED값인 V-BED Gy_3 도 방광합병증과 경향성 테스트에서 통계적 유의성을 보였다. 하지만, 어떠한 방사선선량도 골반제어율과 의미 있는 상관관계를 보이지 않았다. 본 기관에서 주치의의 선호도에 따라 강내근접치료가 외부방사선치료의 중간에 시행되는 형태인 샌드위치기법과 외부방사선치료 후반부에 시행되는 순차적 기법으로 구분하였을 때, 두 방식간 치료성적 및 합병증의 차이는 없었다. 총 치료기간에 대한 분석에서는 치료기간이 길어질수록 재발 위험이 커지는 경향을 보였으나, 나이 및 병기, 종양의 크기, MD-BED Gy_{10} 등의 예후 인자를 보정한 다변량분석에서는 치료기간이 100일 이상인 경우에만 통계적으로 유의하게 증가하였다. 강내근접치료 분할선량 크기인 3 Gy와 5 Gy 사이에 골반제어율 및 합병증의 차이는 없었다.

결론: 자궁경부암의 최적방사선치료 스케줄에 대한 지침을 세우기 어렵게 만드는 가장 중요한 이유는 강내근접치료가 갖는 선량분포 특성에서 기인하는 방사선선량-골반제어율 상관 관계의 부재 및 개별 종양의 방사선에 대한 반응 속도가 환자마다 크게 다를 수 있다는 점이다. 따라서 전체적인 원칙과 함께 개인화된 맞춤치료가 필요하다. 치료 지침에 영향을 미칠 수 있는 요소들의 복합적인 고려도 중요하다고 할 수 있겠다. 합병증 발생이 우려되는 경우 생물학적 유효선량을 낮추기 위해 적절한 조기 중앙차폐 및 강내근접치료의 분할선량 크기 감소를 고려해 볼 수 있다.

핵심용어: 자궁경부암, 고선량을 강내근접치료, 방사선치료 스케줄

이 논문은 2005년 7월 19일 접수하여 2005년 8월 31일 채택되었음.
본 연구는 연세대학교 의과대학 2001년도 강사연구비에 의하여 이루어진 것임.

책임저자: 김귀연, 연세대학교 의과대학 방사선종양학교실
Tel: 02)2228-8000, Fax: 02)312-9033
E-mail: gekim@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

1964년 Henschke 등¹⁾ 및 O'Connell 등²⁾에 의해 개발되어
임상에 적용되기 시작한 고선량을 근접치료(High Dose Rate

Brachytherapy, HDR)는 1980년대 이후 광범위하게 사용되기 시작하였다. 특히 자궁경부암에 대한 고선량률 강내치료(Intracavitary Brachytherapy)는 작업종사자에 대한 방사선 노출이 없으며 치료 시간이 짧아서 환자의 불편을 덜어줄 수 있는 점, 외래치료가 가능한 점, 치료 선량의 최적화(optimization)가 가능한 점 등등의 장점이 있지만, 고선량률 방사선 조사에 따른 부작용 위험 등 방사선 생물학적 단점 때문에 저선량률 근접치료(Low Dose Rate Brachytherapy, LDR)를 고수하는 그룹도 많았다.

그러나, 자궁 경부암의 방사선 치료에서 비록 저선량률 강내치료와 비교한 무작위임상연구(randomized clinical trial)는 많지 않지만 일본과 유럽 등지에서 발표된 연구에서 고선량률 강내 치료의 효과와 안전성이 입증되었고,³⁻⁵⁾ 1987년과 1990년에 발표된 meta-analysis에서도 치료 효과가 같으면서 합병증이 오히려 적음이 발표되면서 고선량률 강내치료가 검증된 치료법으로 인정받게 되었다.^{6,7)} Orton은 이러한 결과가 고선량률의 물리학적 장점이 생물학적 단점을 압도했기 때문이라고 해석하였다.⁷⁾ 현재 세계 유수 기관에서 나름대로의 경험을 바탕으로 고선량률 강내 치료를 자궁경부암에서 널리 사용하고 있다.

하지만 이러한 고선량률 강내 치료의 적정 분할 조사방법이나 외부 방사선 조사와의 병행 방법에 대해서는 정확한 지침이 정립되어 있지 않은 상태이며, 가능한 빠른 시간 내에 해결해야 할 과제로 남아 있다. 이는 첫째로 외부 방사선 조사방법이 기관마다 제각기 다르고 둘째, 해부학적 구조가 복잡하면서 선량처방 방법이 다양하고 셋째, 발표된 논문에 분할 조사방법에 대한 기술이 불충분하기 때문이다. 따라서 Peterit 등⁸⁾은 1999년 종설을 통하여 그 때까지 발표된 문헌 고찰을 통해서 적정 분할조사방법을 결정하기가 불가능하였고, 현재로서는 경험이 많은 단일 연구기관의 연구 결과를 따를 수밖에 없다는 주장을 하였다.

자궁경부암의 방사선치료에 있어서 적정분할조사방법에 대한 지침을 결정하기 어려운 실질적인 이유는 이에 영향을 미칠 수 있는 인자들이 단순히 한 가지가 아니고 복잡하게 서로 얽혀 있는 여러 인자들이 관여하기 때문인데, 기본적으로 방사선선량과 합병증 발생의 관계 및 방사선 선량과 골반제어율의 관계, 종양의 크기 혹은 병기, 직장과 방광에 고선량 조사를 피할 수 있는지 여부, 방사선치료 중 종양 크기 감소 속도, 중앙차폐 여부 및 중앙차폐선량 등이 있으며, 주치의 선호도도 영향을 미칠 수 있다.⁹⁾ 또한 총 치료기간(overall treatment time, OT)도 매우 중요한 예후 인자이므로¹⁰⁻¹²⁾ 선량분할 방식, 특히 외부방사선치료와의

병행 방식의 설정에 고려되어야 할 사항이다. 위에서 언급된 각각의 인자들을 충분히 분석하고 동시에 감안하여야만 합리적인 방사선 처방 선량 지침을 마련할 수 있을 것이다.

본 기관은 1979년부터 고선량률 근접치료기(RAL 303, 일본 Toshiba 제품)를 도입하여서 자궁경부암 환자를 치료하기 시작하였고, 1989년에는 고선량률 Ir-192를 사용하는 Gammamed 12i를 도입하여서 최근까지 약 5000예의 자궁경부암 환자에 대한 고선량률 근접치료의 경험을 쌓았다. 환자 수 측면에서 볼 때 세계에서 가장 많은 경험을 가진 곳 중의 하나로서 숙련된 기술로 훌륭한 치료 성적을 보고해 왔다.¹³⁻¹⁸⁾ 특히 본 연구는 같은 기간에 항암화학요법을 함께 시행되었던 환자들을 제외함으로써 중앙제어 및 정상조직합병증에 대해서 순수하게 방사선치료만의 영향을 분석하였으며, 방사선 선량에 대한 충분한 정보를 가지고 있어서 의미 있는 연구라고 생각된다. 이에 본 연구자들은 풍부한 경험을 바탕으로 적정분할조사와 관련성이 있는 앞서 언급된 상기 인자들을 충분히 고려하여 자궁경부암의 고선량률 강내 치료에서 최적의 분할 조사방법 및 외부 방사선치료와의 병행에 대한 지침을 제시해보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 환자 특성

본 연구는 1990년부터 1996년까지 연세암센터에서 고선량 강내근접치료 및 외부방사선치료로 자궁경부암에 대한 근치적 치료를 받은 743명의 환자들을 대상으로 하였다. 동기간에 방사선치료 전 혹은 방사선치료와 동시에 다양한 형태로 항암화학요법이 시행된 228명은 분석에서 제외하였다. 상피세포암이 92% (689명)로 대부분을 차지하였으며, 나이는 50대가 가장 많았으며, 중앙값은 58세였다. 본 연구 대상 환자의 중앙추적관찰 기간은 52개월이었다. 전체 환자에 관한 세부적인 특성은 Table 1에 정리하였다.

2. 방사선 치료

모든 환자에서 자궁경부암의 근치적 치료를 위하여 외부방사선치료와 강내근접치료를 병행하였다. 외부방사선 치료는 선형가속기 10 MV 광자선을 이용하여 전골반에 1.8~2.0 Gy씩 총 23.4~59.4 Gy (중앙값 45.0 Gy)를 시행하였다. 대상 환자 가운데 344명은 Co-60 source를 사용하는 Ralstron-303[®]를 통해서, 399명은 Iridium-192 source를 사용하는 Gammamed 12i[®]를 통해서 강내근접치료가 시행되었다.

Table 1. Clinical Characteristics of the Patients

Variables	Mean	S.D.
Age (year)	57.1	10.3
Hemoglobin (g/dL)	12.1	1.8
WBC (/ μ L)	6,431.1	2240.0
Platelet (\times 1,000/ μ L)	259.2	72.8

Variables	Value	Number	Percent
Age (years)	20~29	1	0.1
	30~39	42	5.7
	40~49	120	16.2
	50~59	263	35.4
	60~69	241	32.4
	70~79	72	9.7
FIGO stage	80~89	4	0.5
	I B	198	26.7
	II A	77	10.4
	II B	364	49.0
	III A	7	0.9
	III B	89	12.0
Tumor size (cm)	IV A	8	1.1
	<3.0	189	25.4
	3.0~5.9	449	60.4
	\geq 6.0	105	14.1
Tumor shape	Exophytic	155	20.9
	Endophytic	588	79.1
Tumor histologic subtype	Squamous	689	92.7
	Adeno	40	5.4
	Adenosquamous	9	1.2
	Others	5	0.7
Pelvic lymph node	Negative	666	89.6
	Positive	77	10.4
Total		743	100.0

외부방사선치료 중 시행되는 중앙차폐 유무 및 시점에 대한 판단은 주로 치료 전 종양의 크기 및 외부방사선치료에 대한 종양의 반응속도가 중요한 근거가 되었다. 전체대상 환자 중 495명(67%)에서 전골반 방사선치료 종료 전 중앙차폐가 시행되었다. 중앙차폐가 시행된 환자들에서 외부방사선 치료 중 중앙차폐를 시작한 선량은 14.4 Gy부터 43.2 Gy까지 다양하였으며, 최빈값은 36.0 Gy였다. 중앙차폐는 주로 4×10~12 cm의 직사각형 납블록을 기본적으로 사용하였다. 중앙차폐가 시작되면서 외부방사선치료는 AP/PA 두 방향만 사용하여 중앙 부위 방광 및 직장에 대한 선량조사를 막았다. 강내근접치료는 일반적으로 외부방사선치료에 의한 종양크기감소로 탄뎀(tandem)이 자궁경부 내로 삽입될 수 있을 때부터 가능하다고 할 수 있는데, 이의 시작 시점은 본 기관에서 행해진 주치의의 선호도에 따른 두 가지 상이한 치료스케줄에 따라서 달랐다고 할 수 있

다. 이는 강내근접치료가 외부방사선치료의 중간에 끼이는 형태로 시행되는 샌드위치기법(sandwich technique)과 외부방사선치료가 끝날 즈음에 강내근접치료가 시행되는 순차적기법(continous technique) 두 가지이다. 외부방사선치료와 강내근접치료는 같은 날에 시행되지 않았으며, 샌드위치기법에서는 강내근접치료가 시작되면 끝날 때까지 외부방사선치료를 시행하지 않았다. 강내근접치료는 분할선량이 5 Gy인 경우 주 2회, 3 Gy인 경우 주 3회를 시행했으며, 순차적기법에서는 강내근접치료가 시작되면서 주 5일 중 4일은 외부방사선치료를 1일은 강내근접치료를 시행하다가 외부방사선치료가 끝나면 일주일에 시행하는 강내근접치료 횟수를 분할선량에 따라 2~3회로 늘려 치료하였다. 샌드위치기법으로 치료하고자 하였으나, 종양의 크기가 매우 크거나, 방사선에 대한 반응이 매우 느려서 외부방사선치료 중간에 강내근접치료를 시행하지 못한 경우는 자연스럽게 순차적기법으로 치료하게 되었다. Fig. 1은 3주간의 외부방사선치료 27 Gy 조사 후 중앙차폐를 할 수 있게 된 경우 현재 본원에서 시행되고 있는 두 가지 표준 치료스케줄을 도식화한 것이다.

강내근접치료는 applicator의 삽입, 투시 필름 촬영 및 치료를 환자의 이동 없이 한 장소에서 할 수 있도록 강내근접치료전용실(dedicated brachytherapy suite)에서 시행되었다. 시술 중 생길 수 있는 통증을 감소하기 위해 전신 혹은 척추 마취는 하지 않았고, 외래에서 진통제를 시술 전에 투여하였다. 탄뎀과 두 개의 난원체(ovoid)로 구성되는 three-channel applicator를 사용하였으며, 강내치료설계를 위해 AP & Lateral 정위 x-선 필름 촬영을 하였다. 통상적으로는 Fletcher type applicator를 사용하였지만, 질이 좁아서 적용하기 힘든 경우는 Manchester type applicator를 사용하기도 하였고, 하부 질까지 종양이 침범한 경우는 탄뎀과 실린더를 이용하여 강내치료를 시행하였다. Sounding probe로 조심스럽게 자궁경관(uterine canal)을 확인하고, 자궁강의 깊이를 우선 측정하였고, 자궁경부입구에 cervical stop (keel)을 위치시켜 탄뎀의 자궁 내 삽입 길이를 조절하였으며, 이곳으로부터 위로 2 cm 및 좌우로 2 cm 위치한 곳을 Point A로 정하였다. 요도를 통하여 Foley catheter를 삽입하고 나서 조영제 7 cc를 넣어 부풀린 풍선의 중심에서 탄뎀으로부터 직각으로 그은 선과 만나는 풍선의 후방 지점을 Bladder Point (V-Point), 뒤쪽으로는 직장 내 barium 을 삽입하고서 다시 빼낸 다음 직장 전벽과 만나는 부분을 Rectal Point (R-Point)로 하였다. 탄뎀의 굴곡은 15도에서 45도까지 다양하였는데, 시술 전 CT 혹은 MRI 상 자궁의 모양과 Simulation상 R-Point 및 V-Point를 고려하여 적절히 선택하

A Split course treatment scheme

Time	1 wk	2 wk	3 wk	4 wk	5 wk	6 wk	7 wk	8 wk	9 wk
EBRT	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓				↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓
ICR				↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑			

B Continuous course treatment scheme

Time	1 wk	2 wk	3 wk	4 wk	5 wk	6 wk	7 wk	8 wk	9 wk
EBRT	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓		
ICR				↑	↑	↑	↑	↑ ↑	

Fig. 1. Two standard protocols for combination of EBRT and ICR in Yonsei University Medical center. ↓ External RT on whole pelvis 1.8 Gy/d; ↓ External RT midline shielding 1.8~2.0 Gy/d; ↓ External RT parametrial boost 2.0 Gy/d; ↑ HDR-ICR 5 Gy to point A/fr.

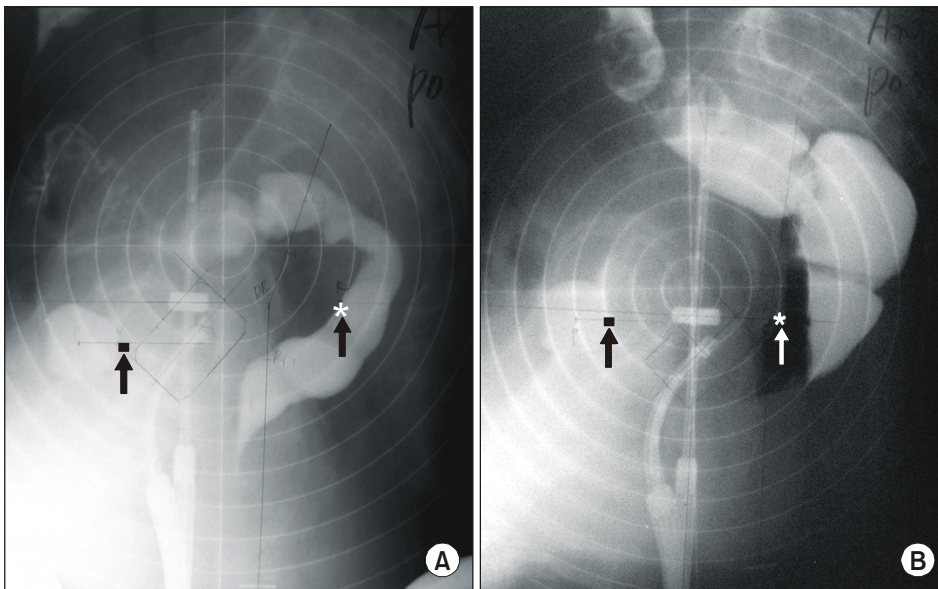


Fig. 2. Localization of Rectal (★) and bladder point (↑). These figures are the examples showing that the distances from R & V-point to tandem (source) can be largely different according to anatomical configuration of an individual patient. On ICR plan that prescribes 5 Gy to point A, the absorbed radiation doses delivered to R & V-point are 2.5 Gy & 4.1 Gy in patient A, 4.5 Gy, 3.5 Gy in patient B, respectively.

여 사용하였다. 직장과 방광에 조사되는 방사선선량을 낮추기 위해서 대부분의 환자에서 질 내 gauze packing을 시행하였다. 결과적으로 치료계획 상 얻어진 R-Point 및 V-Point 선량은 환자에 따라 큰 차이를 보였다. Simulation film상 R-Point 및 V-Point의 위치를 Fig. 2에서 보여주고 있다.

3. 처방 선량 및 생물학적 유효선량

처방선량은 다음과 같이 세분하여 조사하였다. 우선 전골반에 조사된 방사선 선량을 전골반조사선량(Whole Pelvis Dose, 이하 WPD), 전골반조사선량에다가 조사영역축소법(cone down)을 시행하여 골반벽으로 침윤된 종양 혹은 육안 골반림프절 전이에 대해서 추가 조사된 방사선량을 합한 선량을 외부방사선총선량(External Total Dose, 이하 ETD), 전골반조사 중 중앙차폐를 시작한 선량을 중앙외부방사선량(Midline Block Dose, MBD), 중앙차폐선량과 강내근접치료선량을 단순히 더하여 중앙방사선총선량(Midline

Total Dose, 이하 MTD), 전골반조사선량과 강내근접치료선량을 단순히 더하여 누적방사선총선량(Accumulated Total Dose, 이하 ATD)으로 하였다. 통상적으로 한 번에 1.8~2 Gy씩 조사하는 외부방사선조사와 한 번에 3~7 Gy씩 조사하는 내부방사선치료법의 분할선량 차이에서 기인할 수 있는 종양 및 정상 조직에 대한 영향의 차이를 극복하기 위해 각각의 분할선량의 크기를 고려하여 생물학적으로 동등한 영향을 미친다고 간주할 수 있는 객관적인 환산된 방사선 선량인 생물학적유효선량(Biologically Effective Dose, BED)을 적용하였다. 특히 이 BED는 종양조직과 만성반응 조직에 대한 효과를 모두 반영할 수 있기 때문에 적정 조사선량을 평가하는데 매우 유용한 도구라고 생각된다. α/β 비를 종양은 10, 만성반응조직은 3으로 하여 BED를 계산하였다.¹⁹⁾ 중앙외부방사선량과 Point A에 처방된 강내근접치료선량의 합산 선량을 BED로 환산한 값을 α/β 비에 따라 각각 중앙유효선량-Gy₁₀ (Midline BED Gy₁₀, 이하 MD-BED Gy₁₀) 및 중앙유효선량-Gy₃ (Midline BED Gy₃, 이하

MD-BED Gy₃)로 명명하였다. 바륨 조영에 의해 확인한 직장 전벽에 대한 선량은 α/β 비를 3으로 하여 중앙외부방사선량과 강내근접치료계획상 얻어진 직장전벽선량을 각각 BED 값으로 환산하고 합하여서 직장전벽유효선량-Gy₃ (Rectal BED Gy₃, 이하 R-BED Gy₃)을 구하였고, 방광에 대한 직접적인 선량은 역시 α/β 비를 3으로 하여 중앙외부방사선량과 강내근접치료계획상 방광에 조사된 선량을 각각 BED 값으로 환산하고 합하여서 방광유효선량-Gy₃ (Bladder BED Gy₃, 이하 V-BED Gy₃)로 명명하였다. ETD, WPD, MBD, MTD, ATD, MD-BED Gy₃, MD-BED Gy₁₀, R-BED Gy₃ 및 V-BED Gy₃ 등의 각 처방 방사선 선량의 중앙값 및 표준편차, 분포 영역을 Table 2에 정리하였다.

4. 통계분석

연구 대상자들의 임상적 특징과 주요 연구변수들은 연속형 변수인 경우 평균(또는 중앙값)과 표준편차, 범주형 변수인 경우는 빈도수와 백분율을 사용하여 분포를 제시하였다. 각각 방사선 선량 지표에 따른 치료성적을 비교하기 위하여 MD-BED Gy₃ 값은 10 Gy 간격으로(<120, 120~129, 130~139, 140~149, ≥150), MD-BED Gy₁₀ 값은 5 Gy 간격으로(<85, 85~89, 90~94, 95~99, ≥100) 구분하였으며, R-BED Gy₃와 V-BED Gy₃는 5분위수 구간으로 구분하였다. 치료기간에 따른 성적은 10일 간격으로(<60, 60~69, 70~79, 80~89, 90~99, ≥100일) 구분하여 비교하였다. MD-BED Gy₃ 값에 따른 합병증 발생 위험도를 비교하기 위하여 3단계의 로지스틱 회귀분석 모형을 구축하였다. 첫 번째 모형에서는 연령만을 보정하였으며, 두 번째 모형에서는 연령과 병기를 보정하였으며, 최종 모형에서는 연령, 병기, 종양크기 및 치료기간을 보정하여 MD-BED Gy₃ 값에 따른 합병증 발생의 교차비(odds ratio)를 추정하였다. R-BED Gy₃ 값에 따른 직장 합병증 발생의 교차비, V-BED Gy₃ 값에 따른 방광 합병증 발생의 교차비는 연령, 병기, 종양크기 및 치료기간을 보정한 로지스틱 회귀분석 모형을 이용하여 추정하였다. MD-BED Gy₁₀ 값에 따른 골반제어율을 비교하기 위하여 세 단계의 비례위험 회귀모형(Cox's proportional hazard regression models)을 구축하였다. 첫 번째 모형에서는 연령만을 보정하였으며, 두 번째 모형에서는 연령과 병기를 보정하였으며, 최종 모형에서는 연령, 병기, 종양크기 및 치료기간을 보정하여 MD-BED Gy₁₀ 값에 따른 재발의 상대 위험도를 추정하였다. 치료기간에 따른 재발률도 비례위험 회귀모형을 이용하여, 첫 번째 모형에서는 연령만을, 두 번째 모형에서는 연령과 병기를, 최종 모형에서는 연령, 병기, 종양크기 및 MD-BED

Table 2. Distribution of Radiation Dose in All Patients

Variables	Median	S.D.
ETD (Gy)	4,500.0	494.8
WPD (Gy)	4,500.0	207.8
MBD (Gy)	3,600.0	689.1
MTD (Gy)	7,168.4	895.5
ATD (Gy)	7,905.0	581.0
MD-BED Gy ₃	139.6	13.7
MD-BED Gy ₁₀	91.9	9.9
R-BED Gy ₃	118.7	27.5
V-BED Gy ₃	126.1	31.2

Variables	Value	Number	Percent
ETDG (Gy)	≤50	474	63.8
	>50	269	36.2
WPDG (Gy)	≤50	682	91.8
	>50	61	8.2
MBD (Gy)	<27	24	3.2
	27~29	51	6.9
	30~33	84	11.3
	34~37	287	38.6
	38~44	49	6.6
	None	248	33.4
MTDG (Gy)	<60	58	7.8
	60~69	280	37.7
	70~79	257	34.6
	80~89	130	17.5
	≥90	18	2.4
ATDG (Gy)	<60	2	0.3
	60~69	21	2.8
	70~79	382	51.4
	80~89	310	41.7
MD-BED Gy ₃	≥90	28	3.8
	<120	36	4.9
	120~129	140	18.8
	130~139	260	35.0
	140~149	89	12.0
MD-BED Gy ₁₀	≥150	218	29.3
	<85	149	20.1
	85~89	189	25.4
	90~94	154	20.7
	95~99	109	14.7
	≥100	142	19.1
R-BED Gy ₃	40~95	151	20.3
	96~110	138	18.6
	111~124	153	20.6
	125~140	154	20.7
	141~265	147	19.8
V-BED Gy ₃	55~100	148	19.9
	101~116	148	19.9
	117~135	147	19.8
	136~152	148	19.9
	153~268	152	20.5
Total		743	100.0

Gy₃ 값을 보정한 후 치료기간에 따른 재발의 상대 위험도를 추정하였다. 강내근접치료 분할선량의 크기에 따른 생존 여부, 합병증 발생 여부, 재발 여부는 χ^2 검정을 이용하여 비교하였다. 병기에 따른 생존곡선과 강내근접치료 분할선량의 크기에 따른 생존곡선의 추정에는 Kaplan-Meier 방법을 이용하였다. 통계분석은 윈도우용 SAS 8.12판 소프트웨어를 이용하였으며, 모든 검정은 유의 수준 0.05와 양측 검정을 적용하였다.

결 과

1. 방사선치료 성적 및 예후 인자

전체 대상환자의 5년 생존율 및 골반재어율은 각각 81.3% 및 83.0%로 매우 뛰어난 치료성적을 보였다. 병기별 5년 생존율은 각각 Stage IB 94.2%, IIA 82.5%, IIB 81.1%, IIIA 47.6%, IIIB 59.1%, IVA 37.5%였다(Fig. 3). 다변량분석상 예후에 중요한 영향을 미치는 인자는 병기, 종양의 크기, 혈색소 수치, 치료기간 등이었다. 전체 환자의 방사선 치료 종료 후 완전관해율은 94.2%였다.

2. 합병증 발생과 방사선 선량

대상 환자 중 RTOG Grade I 이상의 전체합병증 발생률은 33.1%였으며, 이를 세분하면 직장합병증이 28.3%로 대부분을 차지하였으며, 방광합병증은 5.3%, 소장을 포함한 기타 합병증은 1.9%로 분석되었다. 임상적으로 의미 있는 Grade II 이상의 직장 및 방광 합병증은 각각 10.8%, 2.0%였다.

1) MD-BED Gy₃와 합병증

MD-BED Gy₃는 주변 정상장기에서 생기는 전체합병증 발생률과 유의한 관계가 있었다. 직장합병증, 방광합병증 및 기타 합병증의 MD-BED Gy₃ 선량에 따른 발생빈도를

Fig. 4A에서 보여주고 있다. 예후인자인 연령, 병기, 종양 크기, 치료기간 등을 보정하여 다중회귀 분석한 결과 제일 낮은 방사선량에 비하여 선량이 증가할수록 전체합병증이 발생할 가능성이 크게 증가하였다(p-value=0.003)(Table 3). 다중 회귀분석 상 MD-BED Gy₃와 직장합병증과의 상관성은 p value 0.021로 유의하였으며, 방광합병증과의 상관성은 p value 0.095로 유의하지 않았다.

2) R-BED Gy₃와 직장합병증

R-BED Gy₃가 증가함에 따라 직장합병증 발생이 선형적으로 증가하는 모습을 볼 수 있었다(Fig. 4B). 다중 로지스틱 분석 결과 연령, 병기, 종양 크기, 치료 기간 등의 영향을 보정한 후에도 낮은 방사선량에 비하여 선량이 증가할수록 합병증의 위험이 크게 증가하였으며, 강한 선형적 경향성도 보였다. 합병증을 가지고 있을 가능성이 크게 증가하였고 경향성 분석 결과도 매우 유의한 것으로 나타났다(Table 4). 결과를 제시하지는 않았지만 R-BED Gy₃와 MD-BED Gy₃를 같은 모델에 포함시켜 분석하면 직장합병증의

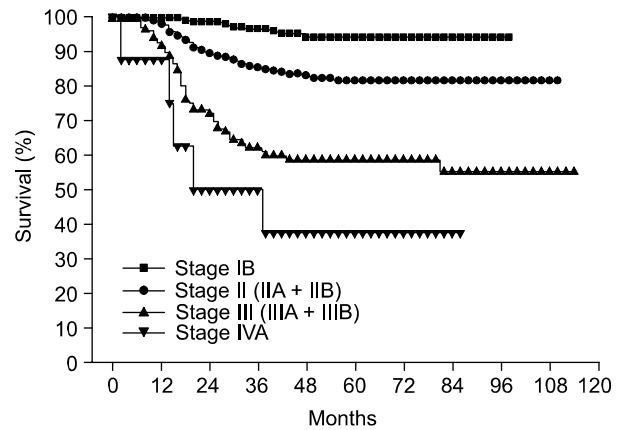


Fig. 3. Actuarial overall survival according to FIGO stage.

Table 3. Relative Risk of having Complication by MD-BED Gy₃ (Logistic Regression)

MD-BED Gy ₃	Adjusted for age		Adjusted for age and stage		Adjusted for age, stage, tumor size, and RT days	
	RR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p
<120	1.00		1.00		1.00	
120~129	1.50 (0.58~3.93)	0.405	1.56 (0.59~4.09)	0.367	1.58 (0.60~4.14)	0.355
130~139	2.60 (1.04~6.48)	0.041	2.67 (1.07~6.69)	0.036	2.70 (1.08~6.76)	0.034
140~149	4.10 (1.55~10.83)	0.005	4.05 (1.53~10.76)	0.005	4.18 (1.57~11.10)	0.004
≥150	2.91 (1.16~7.30)	0.023	2.70 (1.07~6.82)	0.036	2.88 (1.13~7.34)	0.026
Trend test		0.001		0.005		0.003

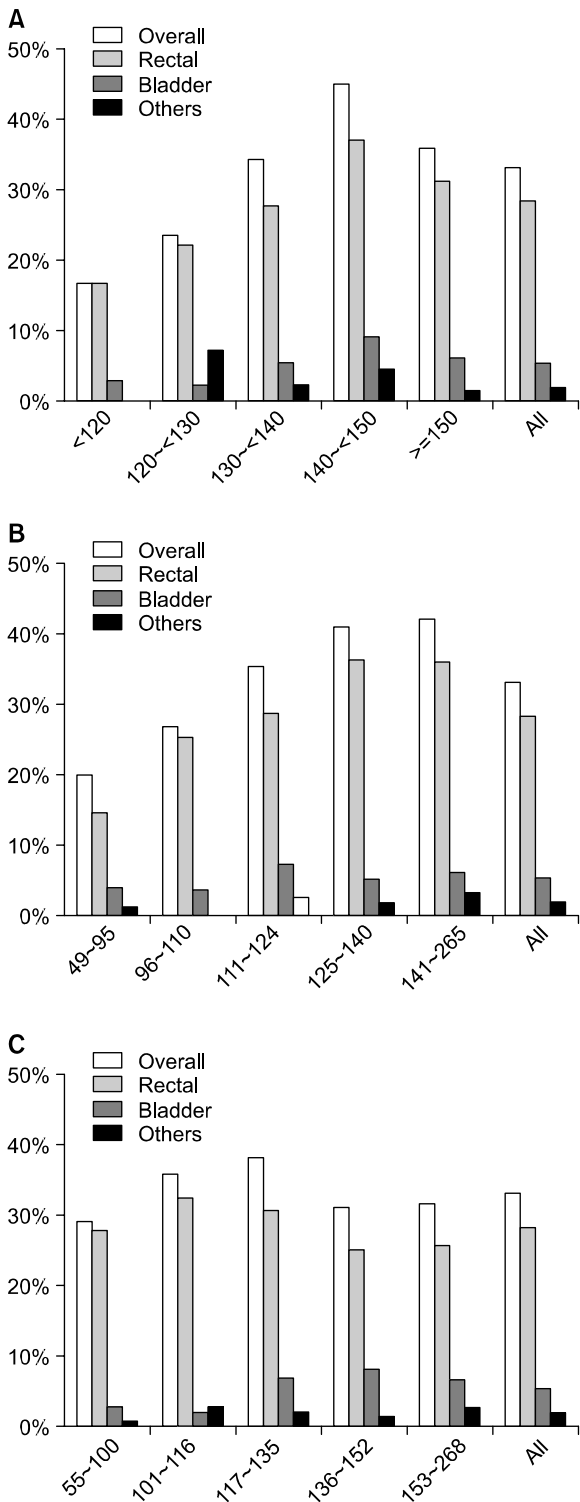


Fig. 4. Complication rate by MD-BED Gy₃ (A), R-BED Gy₃ (B), and V-BED Gy₃ (C), respectively. Unit (%) means No. of patients with complications/No. of patients at each interval.

위험은 MD-BED Gy₃와는 유의하지 않으나 R-BED Gy₃와는 유의한 관련성을 보여 R-BED Gy₃가 직장 합병증 가능성을 예측하는데 더 유용한 지표임을 보여주었다. Grade II 이상의 합병증이 발생한 R-BED Gy₃ 영역은 83.9~200.0 Gy₃였다. Table 4에서 보여주고 있는 오분위수에 의한 R-BED Gy₃ 선량 그룹별로 보면 전체 대상환자 가운데 10.8%에 해당하는 Grade II 이상의 합병증 발생 환자 가운데, 낮은 선량그룹부터 높은 선량그룹으로 순서대로 각각 0.5%, 1.3%, 1.5%, 3.6%, 3.8%를 차지하고 있었다. 특히 125 Gy₃ 이상인 네 번째 그룹부터 그 발생빈도가 급증하였다.

3) V-BED Gy₃와 방광합병증

V-BED Gy₃가 증가함에 따라 그 절대적인 숫자는 작지만 방광합병증 발생이 증가하는 것을 볼 수 있었다(Fig. 4C). 반면 전체 및 직장 합병증과는 명확한 관계는 없어 보인다. 가장 낮은 선량 그룹에 비하여 V-BED Gy₃의 증가에 따라 방광합병증의 위험이 증가하는 양상을 보였지만, 세 번째 그룹을 제외하고는 통계적으로 유의한 수준은 아니었다. 하지만 경향성 분석 결과에서는 유의하였다(Table 4). MD-BED Gy₃와 V-BED Gy₃를 같은 모델에 포함시켜 분석하면 MD-BED Gy₃보다는 V-BED Gy₃가 방광합병증과의 관련성은 높다.

3. 골반제어율(Pelvic control)과 방사선 선량

5년 골반제어율을 병기별로 살펴보면 Stage IB 91.5%, IIA 84.0%, IIB 83.0%, IIIA 71.4%, IIIB 67.2%, 그리고 IVA 50%였다. 전체 환자를 대상으로 골반제어율과 방사선 선

Table 4. Relative Risk of having Rectal & Bladder Complications by R-BED Gy₃ & V-BED Gy₃, Respectively (Logistic Regression)

	Value	Adjusted RR* (95% CI)	p
R-BED Gy ₃	40~95	1.00	
	96~110	1.86 (1.02~3.38)	0.0422
	111~124	2.30 (1.29~4.09)	0.0048
	125~140	3.02 (1.71~5.33)	<0.0001
	141~265	3.09 (1.74~5.48)	<0.0001
Trend test			<0.0001
V-BED Gy ₃	55~100	1.00	
	101~116	0.73 (0.16~3.32)	0.6794
	117~135	2.67 (0.81~8.79)	0.1059
	136~152	3.30 (1.03~10.62)	0.0449
	153~268	2.59 (0.79~8.55)	0.1177
Trend test			0.0298

*Adjusted for age, stage, tumor size, and RT days

량의 상관 관계를 분석한 결과 아무런 연관성을 찾아볼 수가 없었다. MD-BED Gy₁₀와 골반제어율 사이에 다른 인자들을 보정하지 않은 단순 상관 관계 분석에서는 오히려 선량이 높을수록 재발도 많은 역상관 관계를 가지는 것처럼 보이기도 하였는데, 연령과 병기를 보정하면 관련성이 약화되었으며(p for trend=0.025), 종양크기와 치료기간까지 보정하면 유의한 관련성이 없음을 알 수 있었다(p for trend=0.485)(Table 5). 이는 고선량의 방사선이 조사된 환자들이 보다 진행된 병기를 가지고 있거나, 다른 좋지 않은 예후인자를 가지고 있어서 재발률이 높음을 보여주는 결과로 해석된다.

4. 외부방사선치료와 강내근접치료의 병합 방식에 따른 차이

앞서 언급된 대로 본 연구의 대상 환자들의 외부방사선치료와 강내근접치료의 병합 방식은 주치의의 선호도에 크게 두 가지 형태로 나눌 수 있었는데, 이는 강내근접치료가 외부방사선치료의 중간에 끼이는 형태로 시행되는 샌드위치기법(sandwich technique)과 외부방사선치료가 끝날 즈음에 강내근접치료가 시행되는 순차적기법(continuous technique) 두 가지이다. 치료 중에 방사선치료와 연관된 부

작용으로 쉬는 날이 없었다고 가정할 경우 샌드위치기법의 총 치료기간은 순차적기법보다 일 주일 정도 더 소요가 되는 단점이 있는 반면 자궁경부 원발 병소에 대해 집중해서 치료하는 강내 근접치료가 끝나는 시점에 시간적으로 방사선에 대한 종양 반응 정보를 보다 충분히 가지고 종양차폐를 결정할 수 있다는 장점을 가진다. 한편 순차적기법의 경우에는 외부방사선치료가 끝나면서 강내근접치료가 시행되어 외부방사선치료 시 시행되는 종양차폐의 시기를 주로 치료 전 병변의 크기로 미리 결정해야 되므로, 종양차폐 시점에 샌드위치기법에서 얻을 수 있는 정도의 종양반응에 대한 정보는 없이 진행한다고 볼 수 있다. 샌드위치기법으로 시행하고자 하였으나 먼저 시행되는 외부방사선치료에 전혀 종양의 크기가 줄지 않고, 탄땀이 자궁강내로 들어가기 힘든 경우에는 자연스럽게 순차적기법으로 강내근접치료가 시행되었다. 따라서 전체 대상환자 가운데 샌드위치기법으로 시행된 환자와 순차적기법으로 시행된 환자의 단순 비교는 순차적기법으로 시행한 환자의 예후가 나쁜 것으로 인식되도록 할 수 있으므로 종양 반응이 느려서 샌드위치기법을 못 시행한 환자를 제외하여 두 기법을 비교하여 보았다. 전체 대상환자 743명 중 샌드위치기법으로 시행된 환자는 289명이었으며, 순차적기법으

Table 5. Relative Risk of Loco-regional Recurrence MD-BED Gy₁₀ (Cox's Proportional Hazard Regression)

MD-BED Gy ₁₀	Adjusted for age		Adjusted for age and stage		Adjusted for age, stage, tumor size, and RT days	
	RR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p
<85	1.00		1.00		1.00	
85~89	1.32 (0.68~2.55)	0.411	1.62 (0.81~3.04)	0.186	1.70 (0.87~3.31)	0.120
90~94	1.66 (0.86~3.19)	0.132	1.64 (0.85~3.15)	0.141	1.52 (0.78~2.94)	0.215
95~99	2.24 (1.15~4.39)	0.018	1.54 (0.79~3.03)	0.207	1.39 (0.71~2.74)	0.338
≥100	3.15 (1.70~5.85)	<.001	2.15 (1.16~4.01)	0.016	1.46 (0.77~2.77)	0.247
Trend test		<.001		0.025		0.485

Table 6. Comparison between Schedule 1* and 2†

Stage	Schedule 1, No. (%)			Schedule 2, No. (%)		
	Total	Death	Recurrence	Total	Death	Recurrence
Ib	80	2 (2.5)	4 (5.0)	77	3 (3.9)	3 (3.9)
IIa, IIb	108	11 (10.2)	18 (16.7)	149	27 (18.1)	27 (18.1)
IIIa, IIIb	13	4 (30.8)	6 (46.2)	5	1 (20.0)	1 (20.0)
Total	201	17 (8.5)	28 (13.9)	231	31 (13.4)	31 (13.4)

*split course, † continuous course

로 분류된 환자는 454명이었다. 이 환자들 중 중앙반응에 의한 병합방식의 변경이 있었던 경우를 제외하기 위해 양군에서 중앙차폐가 적어도 36 Gy 이전에 시행된 환자들만을 대상으로 골반제어율 및 생존율, 합병증 발생률을 비교하였다. 36 Gy 이전에 중앙차폐가 시행된 환자들의 수는 샌드위치기법의 경우 201명, 순차적기법의 경우 231명으로 총 432명이었다. Chi-square test 결과 치료 schedule에 따른 두 군의 골반제어율($p=0.846$) 및 생존율($p=0.096$)은 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 6). 사망 위험은 총 치료기간이 약 1주일 정도 더 짧은 순차적기법에서 약간 더 높았지만 통계적으로 유의하지 않았고, 나이 및 병기, 종양의 크기, 방사선선량 등의 변수 보정에도 두 가지 방식에 따른 치료 성적의 차이는 없었다. 합병증 발생에 가장 중요한 영향을 미치는 방사선선량(MD-BED Gy₃)을 보정한 경우($p=0.154$) 및 기타 중요 예후인자, 즉 나이 및 병기, 종양의 크기 등을 함께 보정한 경우($p=0.168$)에 합병증 발생률에 있어서 두 방식에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

Table 7. Locoregional Recurrence (LRR) by Duration

RT duration (days)	Number (%) of patients		
	Total	LRR absent	LRR present
<60	122	113 (92.6)	9 (7.4)
60~69	191	167 (87.4)	24 (12.6)
70~79	239	192 (80.3)	47 (19.7)
80~89	100	77 (77.0)	23 (23.0)
90~99	48	39 (81.3)	9 (18.8)
≥100	43	29 (67.4)	14 (32.6)
All	743	617 (83.0)	153 (17.0)

Table 8. Relative Risk of Recurrence by RT Duration (Cox's Proportional Hazard Regression)

Duration (days)	Adjusted for age, stage		Adjusted for age, stage, tuomr size		Adjusted for age, stage, tumor size, MD-BED Gy ₁₀	
	RR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p
<60	1.00		1.00		1.00	
60~69	1.43 (0.66~3.09)	0.362	1.19 (0.55~2.57)	0.666	1.17 (0.54~2.54)	0.698
70~79	1.84 (0.90~3.79)	0.097	1.71 (0.83~3.53)	0.144	1.66 (0.80~3.45)	0.172
80~89	2.20 (1.01~4.80)	0.048	2.00 (0.92~4.36)	0.082	1.94 (0.88~4.26)	0.099
90~99	1.43 (0.56~3.65)	0.453	1.14 (0.44~2.93)	0.787	1.09 (0.42~2.43)	0.868
≥100	3.45 (1.49~8.01)	0.004	2.61 (1.11~6.13)	0.028	2.50 (1.05~0.039)	
Trend test		0.004		0.022		0.034

5. 총 치료기간(Overall Treatment Time: OT)의 영향

59일 이하를 시작으로 10일 간격으로 구분하여 생존율 및 골반제어율에 대한 영향을 분석하였다. 치료기간이 70일 이상이 되면서 평균(17.0%)을 상회하는 골반재발(19.7%)의 경향을 보이기 시작하였다(Table 7). 골반제어율과 치료기간 사이의 단순상관 자료에서는 치료기간이 길어질수록 비례하여 재발률이 증가하는 것처럼 보였지만, 나이 및 병기, 종양의 크기, MD-BED Gy₁₀를 보정한 다변량분석에서 재발위험은 치료기간이 100일 이상인 경우에만 통계적으로 유의하게 증가하였다. 이에 따른 결과로서 치료기간과 재발 사이에 선형적 관계(linear trend test)도 유의하였다(Table 8). 하지만, 사망 위험은 100일 이상인 경우에도 증가하는 경향을 보였지만, 통계적으로 유의하지는 않았다.

6. 강내근접치료 분할선량의 크기에 따른 차이: 3 Gy vs 5 Gy

강내근접치료는 다양한 분할 선량 및 횟수로 시행되었는데, Point A 처방선량이 대상기간 전반부에는 회당 3 Gy씩 조사하는 경우가 많았으며, 후반부에는 5 Gy씩 시행하는 경우가 대부분이었다. 전체 대상환자의 강내근접치료 분할선량 및 분할횟수를 분석한 결과 3 Gy씩 조사하는 경우 가장 많이 시행된 분할횟수는 13회였으며(78.6%), 5 Gy씩 조사하는 경우에는 92.9%에서 6회 조사를 시행하였다(Table 9). 분할선량이 4 Gy였던 환자는 9명이었으며, 2명은 강내근접치료분할선량의 변화가 있었다. 외부방사선치료 중 중앙차폐를 하지 못한 환자의 경우 부작용을 줄이고자 강내근접치료의 분할선량을 5 Gy에서 3 Gy로 낮추는 경향이 있었으므로 분할선량(3 Gy vs 5 Gy)의 생존율, 골반제어율 및 합병증 발생률에 대한 영향을 외부방사선치

Table 9. Number of Patients according to Different HDR-ICBT Fractionation Schemes

Fraction size (Gy)	Number of ICR fractionation												All
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	15	16	
3	1	2	1	4	13	2	23	3	1	264	1	21	336
4			2	5	1	1							9
5	3	3	368		22								396
3×5+5			1										1
5×1+3×5			1										1
All	4	5	373	9	36	3	23	3	1	264	1	21	743

Table 10. Survival and Complication by Different HDR-ICBT Fraction Size

	Dose		
	3 Gy	5 Gy	p (χ ² test)
Number of patients	178	249	
Death	18 (10.1%)	29 (11.6%)	0.618
Overall complication	24 (13.5%)	34 (13.7%)	0.959
Loco-regional recurrence	20 (11.2%)	22 (8.8%)	0.412

료와 강내근접치료의 병합 방식의 비교에서와 마찬가지로 36 Gy 이전에 중앙차폐가 시행된 환자들만을 대상으로 비교하였다. 분할선량이 3 Gy인 환자는 178명, 5 Gy인 환자는 249명으로 카이제곱 검정 결과 생존율, 골반제어율, 합병증 발생률 모두에서 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다(Table 10). 다른 요인을 보정한 분석에서도 차이는 없었다. 3 Gy씩 조사하는 경우 외부방사선치료를 하지 않는 주를 기준으로 일주일에 3회, 5 Gy씩 조사하는 경우 일주일에 2회씩 방사선치료를 시행하였다. 3 Gy씩 13회를 시행하게 되면 4주 반이 걸리며, 5 Gy씩 6회 조사의 경우 3주가 소요되어 3 Gy씩 조사하는 경우 통상적으로 방사선치료기간이 10일 정도 더 소요된다.

고안 및 결론

자궁경부암의 고선량을 강내치료의 적정분할조사방식과 외부방사선 조사와의 병행방식에 대한 지침을 결정하기 어려운 중요한 이유 중의 하나는 고려해야 할 점이 매우 복잡하고 다양하다는 것이다. 우선적으로 고려해야 하는 요소는 방사선 선량과 합병증 발생 빈도 및 국소제어율의 상관 관계인데, 본 연구를 포함한 많은 논문에서 방사선 선량과 합병증 사이에는 뚜렷한 상관 관계를 보여주고 있

지만, 국소제어율과의 상관 관계는 아직 밝혀내지 못하고 있다.^{8,20~24)} 다음으로 고려해야 할 중요한 점은 환자마다 특징적인 방사선치료에 대한 종양의 반응이다. 종양의 병기 혹은 크기에 따라 종양 제어에 필요한 처방 선량이 다를 수도 있으며, 이는 병기별, 혹은 종양 크기 그룹별 세부 분석을 통해서 가능한 치료 지침을 세울 수도 있다. 하지만, 같은 병기 혹은 크기의 종양을 가지고 있다 하더라도 강내근접치료 시행 전까지 외부방사선치료에 대한 종양의 감소 속도, 즉 종양 반응이 환자마다 다르게 나타날 수 있다는 점도 방사선 선량 처방 및 치료 스케줄 결정에 있어서 매우 중요한 요소로 작용하고 있다. 즉 종양의 크기 감소가 매우 느리거나 반응이 없는 경우 중앙차폐 시기가 뒤로 미루어질 수 있거나, 전체 전골반조사기간에 중앙차폐를 하지 못할 수도 있다. 결과적으로 강내근접치료 시작 시점도 뒤로 미루어져야 하며, 중앙차폐를 조기에 못함으로써 종양 총선량이 올라가게 되어 생물학적 유효선량의 급격한 증가 방지를 위해서 강내근접치료의 분할선량의 크기도 낮추어야 할 수도 있다. 이와 같이 방사선치료를 하면서 내진을 통한 치료 중 경과 관찰과 함께 얻어지는 정보인 종양의 반응 속도라는 요소는 전체적인 선량처방 및 치료 스케줄에 중요한 영향을 미치게 되므로, 치료 전 정보만으로 방사선치료 스케줄을 미리 정하는 것을 더욱 어렵게 만든다. 그리고 방사선 선량 처방 지침 결정에 있어서 반드시 고려되어야 할 또 다른 중요한 한 요소는 총 치료기간이다. 총 치료기간은 많은 논문들에서 자궁경부암의 방사선치료에 있어서 아주 중요한 예후 인자로 인식되고 있다. 따라서, 총 치료기간을 가급적 줄일 수 있는 효과적인 강내근접치료의 선량 분할과 외부방사선치료의 병합을 얻으려는 노력이 수반되어야 할 것이다.

위와 같이 다양한 요소들이 강내근접치료 분할방식 및 외부방사선치료와의 병합 방식에 밀접한 영향을 미치므로 어느 한 인자만을 가지고서 치료 지침을 세우는 것은 불가

능하다고 할 수 있으며, 상호 영향을 미치는 이들 인자들을 동시에 고려하여야만 적절한 지침을 세울 수가 있을 것이다. 이를 위해서는 이들 인자들에 대한 충분한 세부 자료분석이 선행되어야 한다. 본 연구는 이와 관련된 여러 인자들에 대한 충분한 자료 분석이 이루어졌고, 특히 대상 환자 모두에서 개별적으로 시행된 치료 전 선량계획 상의 처방선량, 직장 전벽 및 방광의 방사선 선량에 대한 자료, 그 외 기타 방사선치료기법과 관련된 자세한 정보를 가지고 있으며, 동시에 충분한 수의 환자를 대상으로 이루어진 연구라는 점에서 의미가 있다고 생각된다.

본 기관에서는 모든 대상환자에서 직장 내 바륨 주입을 통해서 직장 전벽과 Foley catheter 풍선의 후방으로 대표되는 개별 환자의 직장 및 방광 선량을 분석하였는데, 이 선량들은 제 각각 Point A를 기준으로 하는 강내근접치료와 외부방사선치료의 합산 BED 값보다 직장 및 방광의 합병증과 더 밀접한 상관 관계가 있었다. 따라서 임상에서는 치료 전 선량계획 상 환자마다 차이가 크게 나는 개별환자의 직장 및 방광 선량도 치료방침 결정에 적극적으로 활용하여야 하는 한 요소라고 말할 수 있다. 즉 같은 크기의 종양을 가진 환자들 가운데서도 직장 및 방광이 자궁경부암의 해부학적 관계구조상 근접해 있으면 고선량 방사선을 피하기 어렵는데, 이때 총선량 BED 값을 상대적으로 낮추기 위해서 강내근접치료의 분할선량을 낮추는 것을 고려해 볼 수도 있다. 본 기관에서는 일반적으로는 회당 5 Gy 씩 강내근접치료를 시행하지만, 치료 전 계획상 직장이나 방광에 대한 합병증 발생 위험도가 매우 클 것으로 예상되는 경우에는 회당 3 Gy로 낮추어서 치료하기도 한다. 직장 합병증 발생과 방사선선량의 관계를 기술하는 몇몇 문헌 보고에서는 보통 125 Gy₃를 threshold로 제시하고 있다. 본 연구에서도 125 Gy₃를 기준으로 직장 발생빈도가 급격히 올라가는 것을 볼 수 있다. 하지만, 이보다 낮은 선량에서도 빈도는 낮지만 역시 Grade II 이상의 직장합병증이 생길 수도 있음을 밝히고 있다. 개별환자의 직장 및 방광 선량이 합병증 발생 예측에 매우 중요한 인자가 된다면, 임상에서 Vaginal gauze packing의 중요성은 보다 커진다고 할 수 있다. 같은 환자라도 Vaginal gauze packing으로 보다 충분히 직장 및 방광을 뺄 수 있다면 이 환자들의 합병증 발생 빈도는 크게 줄어들 수 있다고 생각할 수 있을 것이다.

고선량을 강내근접치료와 관련된 모든 문헌에서 방사선 선량과 국소재발 사이의 상관관계는 밝혀지지 않았으며, 본 연구에서도 마찬가지로 그 상관관계를 규명할 수가 없었다. 이는 강내근접치료의 선량분포가 선원과의 거리에 따라 흡수 선량이 급격히 변화하므로 특정 reference point

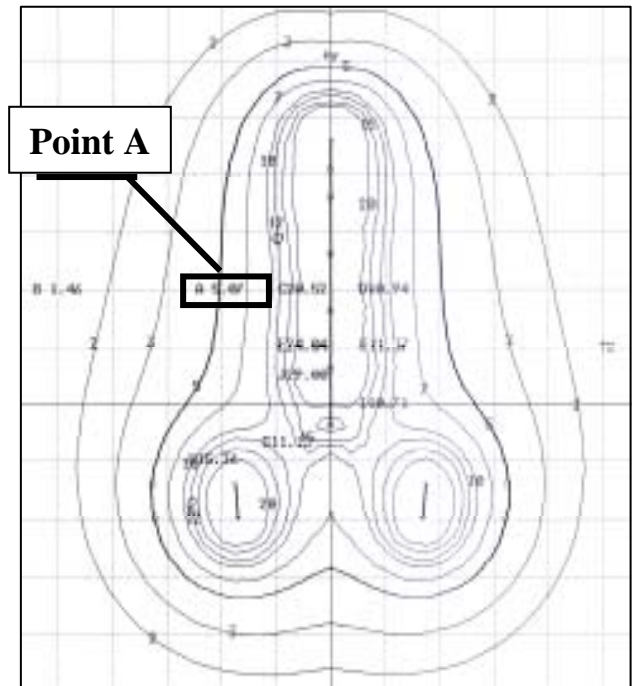


Fig. 5. An example of HDR-ICBT dose plan. When a 5.07 Gy of fractional dose is prescribed to point A, 20.5 Gy, 10.9 Gy and 7.1 Gy are delivered to tumors which are located at 0.5 cm, 1.0 cm and 1.5 cm apart respectively from the channel source, which represents high dose gradient of brachytherapy.

의 선량이 종양 전체에 대한 선량을 대변한다고 보기 어렵기 때문으로 생각된다(Fig. 5). 더욱이 외부방사선치료가 진행됨에 따라 종양의 크기가 작아지게 되는 경우에는 원래 Point A에 위치해 있던 종양이 치료계획상의 선량보다 더 높은 방사선 선량을 조사받을 수도 있다. 그리고 실제 임상에서는 치료 전 종양의 크기가 크거나, 병기가 높은 경우 및 종양이 외부방사선에 대한 반응이 느리거나 없는 경우에 보다 높은 선량을 조사하게 되므로 단병량 분석으로는 MD-BED Gy₁₀와 골반제어율 사이에는 오히려 역 상관관계가 있는 것처럼 보이기도 하므로, 방사선 선량과 종양제어 사이의 상관 관계를 얻기는 더욱 어렵다고 할 수 있다.

본 기관에서는 흥미롭게도 외부방사선치료와 강내근접치료의 혼합방식에 있어서 주치의의 선호도에 따라 크게 대별될 수 있는 두 가지 형태, 즉 샌드위치기법과 순차적 기법으로 진행되었다. 앞서 언급되었듯이 두 스케줄은 각각 장단점이 있으며, 예후 분석에서도 전혀 차이를 보이지 않았으므로 주치의의 선호도에 따라 달리 진행될 수 있는 부분이라고 생각한다. 총 치료기간이 국소재발과 생존율에 유의한 예후인자이므로 치료기간을 단축하려는 노력은 항

상 필요하다고 할 수 있다. 하지만 총 치료기간을 10일 단위로 세분하여 보니 다소 다르게 해석할 수 있는 여지가 있었다. 여러 예후인자를 다같이 보정한 다변량분석에서는 치료기간이 100일 이상인 경우에만 통계적으로 유의한 나쁜 예후를 보였다. 치료기간이 60일 미만인 경우와 60~69일인 경우를 보면 의미 있는 차이가 없었으므로 다른 이유로 인해서 특별히 치료기간이 연장되는 일이 없는 경우 두 스케줄에서 보이는 1주일의 시간차이는 큰 의미를 가지지 않을 것으로 생각한다.

강내근접치료의 분할선량과 관련하여 살펴보면, 본 기관은 1977년 강내근접치료를 시작하면서 회당선량을 3 Gy로 시작하였는데, 1980년 후반부터 점차적으로 5 Gy씩 사용하여 현재는 강내근접치료의 분할선량을 5 Gy로 표준화하여 치료하고 있다. 대상연구기간은 분할선량의 이행기여서 3 Gy와 5 Gy를 시행한 환자들의 수가 비슷한 수준이었다. 앞서의 결과에서 보듯이 3 Gy와 5 Gy 회당선량으로 치료한 환자들 사이에는 생존율 및 골반제어율 및 심지어 합병증에 있어서도 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 따라서 회당 3 Gy를 시행하는 경우 5 Gy를 시행하는 경우와 비교하여 장점이 없으며, 치료기간만 증가시키는 형태가 되므로 가급적 5 Gy가 선호된다고 할 수 있겠다. 하지만, 종양의 반응 속도가 느리거나 없어서 중앙차폐를 못하는 경우 분할선량에 민감한 BED를 낮추기 위해서는 3 Gy를 선택적으로 사용할 수도 있을 것이다.

결론적으로 자궁경부암의 방사선치료에 있어서 적정 강내근접분할선량과 외부방사선치료와의 병합 방식에 대한 지침을 세우기 어렵게 만드는 가장 중요한 요소는 강내근접치료가 가지는 선량분포의 특성에서 기인하는 방사선선량-골반제어율 상관관계의 부재 및 개별 종양의 크기 감소 속도 정도가 환자마다 크게 다를 수 있다는 점이다. 따라서 전체적인 원칙과 함께 개인화된 맞춤치료가 필요하다고 할 수 있다. 위와 같은 이유로 나름대로 충분한 방사선치료 관련 분석을 이용한 본 연구에서도 명확한 치료지침을 세우기는 어렵다고 본다. 치료 지침에 영향을 미칠 수 있는 요소들의 복합적인 고려가 중요하며, 어느 한 요소만 가지고서 선량처방지침을 세우는 것은 불가능하다고 할 수 있다. 본 연구를 통하여 단정적 결론을 내리기는 어렵겠지만, 상기 분석된 결과 및 이론적 배경들을 바탕으로 자궁경부암의 방사선치료 스케줄과 관련된 여러 인자들을 동시에 고려하여 나름대로 적절하다고 생각되는 지침을 제시해보면, 다음과 같다.

첫째, 강내치료 및 외부방사선치료의 합산 BED 값은 합병증 예측에 상당한 의미가 있으며, 특히 개별 환자의 직

장 전벽 및 방광 선량은 합병증과의 연관성이 매우 높으므로 모든 환자에서 치료 전에 적극적으로 분석되어야 하며, Vaginal gauze packing도 매우 중요하다고 할 수 있다.

둘째, 강내근접치료 전 외부방사선치료에 대한 종양의 반응은 개별환자마다 크게 다를 수 있으며, 이는 개인화된 맞춤 방사선선량 처방이 필요함을 의미한다. 결과적으로 종양의 반응 속도 차이에서 비롯되는 개별환자의 총 처방선량의 차이는 중앙차폐의 시기를 조절함으로써 유동적으로 조절할 수 있다. 물론 방사선선량과 골반제어율의 상관관계는 명확하지 않으므로, 현재로서는 방사선 선량과 합병증의 상관관계를 고려하여 일정한 범위 안에서 중앙차폐 시기를 조절할 수 있다.

셋째, 강내근접치료 시 회당 선량을 3 Gy보다는 5 Gy로 할 경우 치료성적이나 합병증에는 별 차이가 없으면서 치료기간을 단축할 수 있다는 면에서 선호된다. 하지만, 종양의 반응속도가 느려서 중앙차폐를 못하는 경우이거나 해부학적 구조상 직장전벽에 방사선선량이 높게 조사될 경우에 분할선량크기에 민감한 생물학적 유효선량을 떨어뜨리기 위해 3 Gy로 낮추어 시행하는 것도 고려할 수 있다.

넷째, 샌드위치기법과 순차적기법은 국소제어율, 생존율 및 합병증 발생에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않으므로, 주치의의 선호도에 따라 시행될 수 있다고 생각한다.

참 고 문 헌

1. Henschke UK, Hilaris BS, Mahan GD. Remote afterloading with intracavitary applicators. *Radiology* 1964;83:344-345
2. O'Connell D, Howard N, Joslin CAF, Ramsey NW, Liversage WE. A new remotely controlled unit for the treatment of uterine carcinoma. *Lancet* 1965;18:570-571
3. Shigematsu Y, Nishiyama K, Masaki N, et al. Treatment of carcinoma of the uterine cervix by remotely afterloading intracavitary radiotherapy with high dose rate: a comparative study with a low-dose system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:351-356
4. Teshima T, Inoue T, Ikeda H, et al. High-dose rate and low-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1993;72:2409-2414
5. Patel FD, Sharma SC, Negi PS, et al. 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* 1994;28:335-341
6. 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
7. Orton GO. High and low dose-rate brachytherapy for cervical carcinoma. *Acta Oncol* 1998;37:117-125
8. Petreit DG, Pearcey R. Literature analysis of high dose

- rate brachytherapy fractionation scheduled in the treatment of cervical cancer : is there an optimal fractionation schedule? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:359-366
9. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Petereit 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
 10. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1275-1288
 11. 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
 12. 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
 13. Park HC, Suh CO, Kim GE. Fractionated high-dose-rate brachytherapy in the management of uterine cervical cancer. *Yonsei Med J* 2002;43:737-748
 14. Suh CO, Kim GE, Loh JJK. Treatment of carcinoma of the uterine cervix with high-dose-rate intracavitary irradiation using Ralstron. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 1990;8:231-239
 15. Kim GE, Suh CO, Lee DH, Park CY. Treatment for uterine cervical cancer using high-dose-rate Co-60 sources. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 1983;1:95-102
 16. Kim WC, Kim GE, Suh CO, Loh JJK. High versus low dose rate intracavitary irradiation for adenocarcinoma of the uterine cervix. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31:432-437
 17. Chung EJ, Kim GE, Suh CO, Keum KC, Kim WC. Late rectal complication in patients with high dose rate brachytherapy for stage IIB carcinoma of the cervix. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 1996;14:41-52
 18. Lee SW, Suh CO, Chung EJ, et al. Optimum dose combination of external radiation and high dose rate ICR in FIGO IB uterine cervical cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 1996;14:201-209
 19. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989;62:679-694
 20. Toita T, Kakinohana Y, Ogawa K, et al. Combination external beam radiotherapy and high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: analysis of dose and fractionation schedule. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1344-1353
 21. Ogino I, Kitamura T, Okamoto N, 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
 22. Clark BG, Souhami L, Roman TN, Chappell R, Evans MD, Fowler JF. The prediction of late rectal complications in patients treated with high dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:989-993
 23. Ferrigno R, dos Santos Novaes PE, Pellizzon AC, 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
 24. Chen SW, Liang JA, Yeh LS, Yang SN, Shiau AC, Lin FJ. Comparative study of reference points by dosimetric analyses for late complications after uniform external radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:663-671

Abstract

Optimum Radiotherapy Schedule for Uterine Cervical Cancer based-on the Detailed Information of Dose Fractionation and Radiotherapy Technique

Jae Ho Cho*, Hyun Chang Kim[†], Chang Ok Suh*, Chang Geol Lee*, Ki Chang Keum*,
Nam Hoon Cho[‡], Ik Jae Lee*, Su Jung Shim*, Yang Kwon Suh*, Jinsil Seong* and Gwi Eon Kim*

Departments of *Radiation Oncology, [†] Preventive Medicine and Public Health,
and [‡] Pathology, Yonsei University Medical School, Seoul, Korea

Background: The best dose-fractionation regimen of the definitive radiotherapy for cervix cancer remains to be clearly determined. It seems to be partially attributed to the complexity of the affecting factors and the lack of detailed information on external and intra-cavitary fractionation. To find optimal practice guidelines, our experiences of the combination of external beam radiotherapy (EBRT) and high-dose-rate intracavitary brachytherapy (HDR-ICBT) were reviewed with detailed information of the various treatment parameters obtained from a large cohort of women treated homogeneously at a single institute.

Materials and Methods: The subjects were 743 cervical cancer patients (Stage IB 198, IIA 77, IIB 364, IIIA 7, IIIB 89 and IVA 8) treated by radiotherapy alone, between 1990 and 1996. A total external beam radiotherapy (EBRT) dose of 23.4~59.4 Gy (Median 45.0) was delivered to the whole pelvis. High-dose-rate intracavitary brachytherapy (HDR-ICBT) was also performed using various fractionation schemes. A Midline block (MLB) was initiated after the delivery of 14.4~43.2 Gy (Median 36.0) of EBRT in 495 patients, while in the other 248 patients EBRT could not be used due to slow tumor regression or the huge initial bulk of tumor. The point A, actual bladder & rectal doses were individually assessed in all patients. The biologically effective dose (BED) to the tumor ($\alpha/\beta=10$) and late-responding tissues ($\alpha/\beta=3$) for both EBRT and HDR-ICBT were calculated. The total BED values to point A, the actual bladder and rectal reference points were the summation of the EBRT and HDR-ICBT. In addition to all the details on dose-fractionation, the other factors (i.e. the overall treatment time, physicians preference) that can affect the schedule of the definitive radiotherapy were also thoroughly analyzed. The association between MD-BED Gy₃ and the risk of complication was assessed using serial multiple logistic regression models. The associations between R-BED Gy₃ and rectal complications and between V-BED Gy₃ and bladder complications were assessed using multiple logistic regression models after adjustment for age, stage, tumor size and treatment duration. Serial Coxs proportional hazard regression models were used to estimate the relative risks of recurrence due to MD-BED Gy₁₀, and the treatment duration.

Results: The overall complication rate for RTOG Grades 1~4 toxicities was 33.1%. The 5-year actuarial pelvic control rate for all 743 patients was 83%. The midline cumulative BED dose, which is the sum of external midline BED and HDR-ICBT point A BED, ranged from 62.0 to 121.9 Gy₁₀ (median 93.0) for tumors and from 93.6 to 187.3 Gy₃ (median 137.6) for late responding tissues. The median cumulative values of actual rectal (R-BED Gy₃) and bladder point BED (V-BED Gy₃) were 118.7 Gy₃ (range 48.8~265.2) and 126.1 Gy₃ (range: 54.9~267.5), respectively. MD-BED Gy₃ showed a good correlation with rectal ($p=0.003$), but not with bladder complications ($p=0.095$). R-BED Gy₃ had a very strong association ($p<0.0001$), and was more predictive of rectal complications than A-BED Gy₃. B-BED Gy₃ also showed significance in the prediction of bladder complications in a trend test ($p=0.0298$). No statistically significant dose-response relationship for pelvic control was observed. The Sandwich and Continuous techniques, which differ according to when the ICR was inserted during the EBRT and due to the physicians preference, showed no differences in the local control and complication rates; there were also no differences in the 3 vs. 5 Gy fraction size of HDR-ICBT.

Conclusion: The main reasons optimal dose-fractionation guidelines are not easily established is due to the absence of a dose-response relationship for tumor control as a result of the high-dose gradient of HDR-ICBT, individual differences in tumor responses to radiation therapy and the complexity of affecting factors. Therefore, in our opinion, there is a necessity for individualized tailored therapy, along with general guidelines, in the definitive radiation treatment for cervix cancer. This study also demonstrated the strong predictive value of actual rectal and bladder reference dosing therefore, vaginal gauze packing might be very important. To maintain the BED dose to less than the threshold resulting in complication, early midline shielding, the HDR-ICBT total dose and fractional dose reduction should be considered.

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