

자궁경부암에서 근치적 방사선치료 후의 직장 합병증

충북대학교 의과대학 방사선종양학교실, 의학연구소

김 원 동 · 박 우 윤

목적: 자궁경부암의 치료에 있어서 고선량을 강내치료를 포함하는 근치적 방사선치료는 매우 중요한 역할을 담당한다. 저자는 근치적 방사선치료 후 발생하는 만성 직장 합병증의 빈도와 이에 연관된 여러 치료요인들을 분석함으로써 합병증과 관련된 예후인자를 파악하고자 하였다.

대상 및 방법: 1995년 7월부터 2001년 12월까지 자궁경부암으로 진단받고 근치적 방사선치료로 외부 방사선치료와 고선량을 강내치료를 모두 받은 환자 105명을 대상으로 하였다. 외부 방사선치료의 총 방사선량 중앙값은 50.4 Gy (41.4~56.4 Gy)이고 고선량을 강내치료는 이리듐(Iridium)-192를 이용하여 A point에 4~5 Gy (중앙값 4 Gy), 분할 횟수는 5~7회(중앙값 6회)로 주 2회 조사하여 총 20~35 Gy (중앙값 24 Gy)를 조사하였다. 강내치료 도중 반도체 선량계를 이용하여 직장선량을 직접 측정하였다. 환자의 중앙 추적기간은 32개월(5~84개월)이었다.

결과: 만성 직장 합병증은 12명(11%)에서 관찰되었다. 7명은 grade 1, 2, 4명은 grade 3, 1명은 grade 4였다. 이들은 모두 직장출혈이 주 증상이었다. 직장 합병증이 발생하기까지의 기간은 방사선치료 종료 후 5~32개월(중앙값 12개월)이었다. 다변량 분석상 측정 누적 직장 BED (Gy₃)가 115 Gy₃ (Deq로는 69 Gy)를 넘는 경우, 5 Gy 등선량 체적 깊이(D)가 50 mm가 넘는 경우에는 통계적으로 유의하게 만성 직장 합병증의 가능성이 증가하였다.

결론: 자궁경부암에서 고선량을 강내치료시 반도체 선량계를 이용한 측정 누적 직장 BED와 5 Gy 등선량 체적 깊이를 계산함으로써 만성 직장 합병증을 예측하고 그 가능성을 줄일 수 있을 것이다.

핵심용어: 자궁경부암, 근치적 방사선치료, 고선량을 강내치료, 만성 직장 합병증

서 론

현재 자궁경부암의 치료에 있어서 외부 방사선조사와 고선량을 강내치료가 흔히 사용되고 있으며 특히 초기 병기에서는 방사선치료만으로도 높은 완치율을 보이고 있다.¹⁾ 일반적으로 고선량을 강내치료는 과거에 주로 사용하였던 저선량을 강내치료와 비교하였을 때 만성 합병증의 빈도가 비슷한 것으로 알려져 있다.^{1,2)} 그러나 고선량을 강내치료에서는 큰 분할 선량을 쓰는 것이 일반적이므로 만기 반응 정상조직(late responding normal tissue)에 더 심한 손상을 가져 올 개연성이 많으며 많은 논문에서 가장 흔한 직장 합병증에 대하여 연구된 바 있다.^{3,4)} 대개 만기 반응조

직의 합병증을 결정하는 중요한 두가지 요소는 선량과 체적으로 알려져 있다.⁵⁾ 직장선량에 대해서는 아직 논란이 있으나 대체적으로 특정 직장 지점에서의 방사선량과 합병증에는 연관이 있다는 보고가 있다.⁶⁾ 직장선량은 ICRU-38의 권고⁷⁾에 의하거나 바륨 주입 후 확인한 직장 전벽부 위치를 이용하거나,⁸⁾ 생체 내 선량을 직접 측정하기도 하지만⁹⁾ 아직 표준화되지는 못한 상태이다. 본 연구에서는 생체 내 반도체 선량계를 이용하여 강내치료 도중 직장선량을 측정하였으며 이를 linear quadratic model을 이용하여 생물학적 유효선량(Biologically Effective Dose, BED)으로 변환하였다. 한편 체적에 관해서는 5 Gy 등선량 체적을 결정하는 여러 인자, 즉 길이, 깊이, 너비를 구하고 그들 간의 비, 곱을 계산하였다. 이들 변수와 만기 직장 합병증의 연관성을 파악하여 직장 합병증의 위험인자를 알아내고자 하였다.

이 논문은 2005년 11월 21일 접수하여 2005년 12월 15일 채택되었음. 본 논문은 2004년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었음(This work was supported by Chungbuk National University Grant in 2004).

책임저자: 김원동, 충북대학교병원 방사선종양학과 361-711
Tel: 043)269-6201, Fax: 043)269-6206
E-mail: wdkim3@chungbuk.ac.kr

대상 및 방법

1. 대상환자

1995년 7월과 2001년 12월 사이에 충북대학교병원에서 근치적으로 외부 방사선치료와 고선량률 강내치료를 받은 105명의 자궁경부암 환자를 대상으로 병원 차트, 시물레이션 필름, 선량 측정 기록 등을 후향적으로 검토하였다. 연령 분포는 31세에서 83세였으며 중앙연령은 58세였다. 환자들은 우선 이학적 검사로 골반검사를 실시하였고 흉부 X선 촬영, IVP, 방광경, 직장경 혹은 barium enema를 시행하였다. 병기의 결정은 FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 분류를 따랐다. IA2가 3명, IB1기가 12명, IB2기가 14명이었고 IIA기가 24명, IIB기가 30명, IIIA기가 2명, IIIB가 18명, IVA가 2명이었다. 97% 환자들의 조직학적 유형은 편평상피세포암이었으며 중앙 추적 기간은 32개월(범위 5~84개월)이었다. 만기 직장 합병증의 정도는 LENT/SOMA grade에 따라 분류하였다(Table 1).⁶⁾

2. 방사선 치료

모든 환자들은 외부 방사선치료와 고선량률 강내치료를 받았다. 본원에서 실시한 자세한 치료방법은 Table 2에 나

Table 1. LENT/SOMA Grading for Rectal Bleeding

	Objective	Management
Grade I	Occult	Stool softner, iron therapy
Grade II	Occasionally >2/week	Occasional transfusion
Grade III	Persistent/daily	Frequent transfusion
Grade IV	Gross hemorrhage	Surgical intervention/ permanent colostomy

Table 2. Treatment Scheme

Stage	EBRT* (Gy/Fractions/Weeks)		ICR [†] (A point) (Gy/ Fractions/ Weeks)	Total (Gy)
	Whole pelvis	Parametrium		
Small Ib1, IIa (≤4 cm)	41.4/23/4.5		30/6/3	71.4
Large Ib2, IIa (>4 cm)	50.4/28/5.5		24/6/3	74.4
IIB-IVa	50.4/28/5.5	6/3/0.5	24/6/3	74.4 (+6)

*external beam radiotherapy, [†] intracavitary radiation

타나있다. 외부 방사선치료는 6-MV photon으로 전후, 좌우 평행대향조사야(4 field box)로 치료하였다. 조사야의 하단으로는 obturator foramen의 아래, 상단으로는 L5-sacrum 경계를 잡았고 양옆으로는 진골반에서 1.5 cm 밖을 잡았다. 분할 선량은 1.8 Gy였으며 주 5회 조사하였다. 병기가 진행될수록 전 골반의 외부 방사선치료선량은 증가한 반면 고선량률 강내치료 선량은 줄었다. 자궁의 정상적 해부학적 위치를 뒤틀리게 하는 4 cm 이상의 거대 종양이거나 외부 방사선치료 후 반응이 좋지 않은 경우에도 50.4 Gy까지 전 골반 선량을 높였다. 이와 반대로 자궁방조직 침윤이 없는 작은 종양으로서 쉽게 강내치료의 고선량부위에 들어오는 경우에는 41.4 Gy의 전 골반선량을 이용하였다. 병기 IIB 이상에서는 4 cm의 중앙차폐를 50.4 Gy의 선량이 들어간 다음에 추가하였다. 림프절을 포함하는 전 골반의 총 외부 방사선량은 41.4~56.4 Gy였으며 중앙값은 50.4 Gy였다. 고선량률 강내치료 장비로는 afterloading Buchler facts brachysystemTM (STS GmbH, Germany)을 사용하였다. 강내치료는 외부 방사선치료가 끝나면 바로 시작하였으나 중앙차폐를 실시하는 경우에는 외부 방사선치료와 강내치료를 번갈아 시행하였다. 강내치료를 포함한 전체 치료기간은 53~89일(중앙값 58일)이었다. 선원으로는 10 Curie의 이리듐-192를 사용하였으며 강내기구(applicator)로는 1개의 tandem과 2개의 비차폐 ovoid를 사용하였다. 단 해부학적 제한으로 인하여 7명의 환자에서는 tandem만 사용하였으며 3명의 환자에서는 2개의 ovoid만 사용하였다. 바셀린 거즈(vaselin gauze)를 이용한 vaginal packing을 실시하여 강내기구를 vagina fornix에 고정시키고 직장과 방광 사이에 일정한 간격이 생기도록 하였다. 분할 선량은 A point에 4~5 Gy (중앙값 4 Gy), 분할 횟수는 5~7회(중앙값 6회)로 주 2회 조사하여 총 20~35 Gy (중앙값 24 Gy)를 조사하였다. A point는 external OS 2 cm 상방, tandem axis의 2 cm 측방에 있는 점으로 정의하였다.

3. 직장선량 측정

강내치료시 반도체 선량계에 의해서 생체내(in vivo) 직장선량이 측정되었다. 이 선량계는 3개의 측정 반도체를 가지며 각 반도체 사이의 간격은 1.5 cm이다. 선량계의 위치 참조점(좌표 0 mm)으로 external os에 끼워진 tandem flange의 중앙을 잡았다. 강내치료시 polyethylene 튜브에 고정된 선량계를 전방 직장 벽을 따라가도록 밀어넣어 선량계의 2번째 반도체가 fluoroscopy상 영점에 위치하게 하였다. 세 곳의 측정점(+15, 0, -15 mm)에서 직장선량을 치료 중 측정하였으며 그 중 최대 수치를 분할 직장선량

(fractional rectal dose)으로 취하였다. 강내치료에 의한 총 직장선량(total rectal dose)은 분할 직장선량에 분할 횟수를 곱하여 구하였고 전골반 외부 방사선치료 선량과 강내치료 총 직장선량을 합하여 누적 직장선량(cumulative rectal dose)을 계산하였다. 한편 직장에 삽입한 반도체 선량계의 3개의 측정 위치를 전후, 좌우 orthogonal 필름에 표시한 후 Buchler 치료계획 컴퓨터에 입력하여 각 위치에서의 선량(calculated rectal dose)을 계산하고 측정 직장선량과 비교하였다. 선량을 linear-quadratic model을 이용하여 BED로 전환하였고 흔히 임상에서 사용하는 2 Gy/fraction의 분할 치료를 가정한 Deq (equivalent dose)로도 표시하였다. BED와 Deq는 다음식으로 구하였다. $BED=nd [1+d/(\alpha/\beta)]$ (n; 분할 횟수, d; 분할 방사선량), $Deq=BED/[1+2/(\alpha/\beta)]$. 만기 반응조직(직장)에 대해서는 $\alpha/\beta=3$ Gy를 적용하였고 누적 직장 BED는 외부 방사선치료에 의한 BED와 강내치료 총 직장 BED를 더하여 계산하였다.

4. 등선량 체적

각각의 고선량을 강내치료에서 3차원적으로 5 Gy 등선량 체적(isodose volume)을 재구성하였고 다음의 3가지 인자를 측정하여 등선량 체적을 계량화하였다. 길이(L); 자궁 내기구(tandem)를 포함하는 시상면(sagittal plane)의 등선량 곡선에서 최대길이, 깊이(D); 같은 시상면에서 길이와 수직인 최대 깊이, 너비(W); 관상면(coronal plane)에서 길이와 수직인 최대 너비.

5. 통계

두 쌍의 계산 직장선량과 측정 직장선량의 상관관계는 Pearson 상관계수를 이용하였다. 단변량 분석으로는 student's-t test를 사용하였고 다변량 분석으로는 linear logistic regression analysis를 이용하여 위험인자를 파악하였다. $p < 0.05$ 이면 통계적으로 의의가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

측정 직장선량과 계산 직장선량과의 상관계수는 0.948 (설명력=0.90)였으며 이는 통계적으로 유의한 연관성을 보였다($p=0.001$). 그러나 측정선량에 대한 계산선량과 측정선량의 차이값의 비, 즉 분리도는 모든 직장 측정점의 50%에서는 0.09 이내, 80%에서는 0.20 이내였다. 이는 테이블과 강내기구를 고정하는 기구없이 taping과 gauze packing만으로 강내치료를 실시하였음을 고려할 때 강내기구의 위치 변화 및 직장의 움직임으로 인하여 발생되었을 개연성이

크다. 따라서 필름상의 고정된 좌표에서 계산된 직장선량보다는 생체 내에서 직접 측정된 직장선량이 실질적인 직장내 선량을 대표한다고 기대되어 위험인자 분석에서는 측정 직장선량을 사용하였다. 환자들에서 A point에 대한 측정 직장선량 평균비율은 -15 mm에서 0.54, 0 mm에서 0.69, +15 mm에서 0.63이었으며, 환자의 80%는 0 mm에서, 8%는 -15 mm에서, 나머지 12%는 +15 mm에서 최대 측정 직장선량을 가졌다.

만성 직장 합병증은 12명(11%)에서 관찰되었고 이들은 모두 직장출혈을 호소하였다. 7명의 환자는 grade 1, 2, 4명의 환자는 grade 3 그리고 1명의 환자는 grade 4를 나타내었다. Grade 1, 2의 환자는 짧은 보존적 치료로 효과적으로 치료되었으며 그 후 수년 동안 무증상을 나타내었다. Grade 3환자 중 2명은 장기간의 수혈이 필요하였고 grade 4의 1명의 환자에서는 수술적 치료가 요구되었다. 직장 합병증이 발생하기까지의 기간은 방사선치료 종료 후 5~32개월(중앙값 12개월)이었다. 방사선치료의 여러 인자와 만성 직장 합병증과의 관계를 알아보기 위해 강내치료 시 분할 직장선량, 총 직장선량, 총 직장선량의 A point 선량에 대한

Table 3. Risk Factors Affecting Late Rectal Complications (Univariate Analysis)

Factors	Late rectal complication		p-value
	No (n=93)	Yes (n=12)	
Age	56.5±2.2	57.7±3.1	NS
EBRT* dose (whole-pelvis)	46.5±2.5	47.5±2.9	NS
Point A dose			
Fractional by ICR [†]	4.4±0.7	4.5±0.5	NS
Total by ICR	25.4±3.3	26.8±3.7	NS
Cumulative by EBRT+ICR	72.9±4.1	74.8±3.4	NS
Measured rectal dose			
Fractional by ICR	2.7±0.8	3.0±0.6	0.04
Total by ICR	16.5±1.9	18.6±1.4	0.03
Total by ICR to point A (%)	68.1±6.2	72.4±5.2	NS
Cumulative by EBRT+ICR	65.1±5.2	67.0±4.2	NS
Cumulative BED (Gy ₃) [‡]	107.3±4.2	115.6±3.8	0.02
Cumulative Deq [§]	64.2±2.5	69.4±4.3	0.02
5 Gy isodose volume			
L (mm)	74.2±8.1	71.9±6.5	NS
D (mm) [¶]	44.6±2.5	50.4±3.3	0.03
W (mm) [#]	65.6±8.2	63.5±7.1	NS
D/L	0.60±0.15	0.71±0.13	NS
LXD ₅ W (cm ³)	218±21	230±19	NS

*external beam radiotherapy, † intracavitary radiation, ‡ biologically effective dose, §equivalent dose, ||length, ¶depth, #width

Table 4. Risk Factors Affecting Late Rectal Complications (Multivariate Analysis)

Factors	Relative risk	p-value
Measured rectal dose		
Fractional by ICR* <2.7 vs ≥2.7	1.28	NS
Total by ICR <16 vs ≥16	1.20	NS
Cumulative BED (Gy ₃) [†] <115 vs ≥115	1.41	0.02
Cumulative Deq [‡] <69 vs ≥69	1.39	0.02
5 Gy isodose volume		
D (mm) [§] <50 vs ≥50	1.36	0.03

*intracavitary radiation, [†] biologically effective dose, [‡] equivalent dose, [§] depth

비, 누적 직장 BED 및 Deq, 5 Gy 등선량 체적의 길이(L), 깊이(D), 너비(W) 등을 분석하였다. Table 3은 직장 합병증 유무에 따르는 상기 인자들의 평균값을 t-test를 이용하여 단변량 분석한 것이다. 합병증을 가진 환자와 갖지 않은 환자의 평균 연령은 각각 57세와 58세로 치료 시작 당시의 연령과 직장 합병증률과는 관계가 없었다. 합병증이 있었던 경우에 분할 및 총 직장선량이 합병증이 없었던 경우보다 11, 13%가 각각 높았으며 통계학적인 의미가 있었다(각각 p=0.04, 0.03). 누적 직장 BED 및 Deq는 합병증이 발생하지 않았던 환자에서는 107 Gy₃, 64 Gy였으며, 합병증이 발생했던 환자들에서는 116 Gy₃, 69 Gy였다(p= 0.02). 또한 합병증 유무에 따르는 깊이(D)의 값은 50과 45 mm로서 통계학적으로 차이가 있었으나(p=0.03) 그밖의 L, W, D/L, LxDxW 인자들은 차이가 없었다. 단변량 분석에서 의미있던 인자를 linear logistic regression model을 이용한 다변량 분석에 사용하였다(Table 4). 다변량 분석상 누적 직장 BED가 115 Gy₃ (Deq로는 69 Gy)를 넘는 경우, 5 Gy의 등선량 체적 깊이(D)가 50 mm가 넘는 경우에는 통계적으로 유의하게 만성 직장 합병증의 가능성이 증가하였다(각각 p=0.02, 0.03).

고안 및 결론

고선량을 강내치료는 도입 초기에 만성 반응조직에 대한 방사선 생물학적 단점으로 인하여 합병증에 대한 염려가 있었으나 현재는 전 세계적으로 널리 사용되고 있다. 아직까지 저선량률과 고선량률 강내치료사이에 치료 성적 및 합병증에 관한 잘 구성된 전향적 무작위 임상연구는 없는 실정이나 많은 후향적 연구에서 두 치료방법 간에 차이가 없는 것으로 알려져 있다.^{1,2)} 만성 직장 합병증은 자궁경부암의 고선량률 강내치료를 이용한 근치적 방사선치료

시 중요한 문제점 중의 하나로 그 발생 빈도는 5~30%로 보고되고 있다.^{3,4,6,10)} 그러나 각 연구마다 치료방법, 환자 특성의 다양성, 합병증의 grading 등에서 많은 차이를 보이므로 일괄적으로 서로 비교하기는 어렵다. 본 연구에서는 만성 직장 합병증은 12명(11%)에서 관찰되었고 모두 직장 출혈을 호소하였다.

직장선량의 계산방법이나 직장 참조점의 정의는 아직 표준화되어 있지는 않으나 전통적으로 ICRU38 기준을 따르고 있다.⁷⁾ ICRU38에서는 관상면에서 두 ovoid 선원의 중간점, 시상면에서는 ovoid 선원의 중간점에서 수직으로 그 선에서, 질 후벽으로부터 5 mm 떨어진 점을 직장 참조점으로 정의하고 있다. 그러나 Deshpande 등¹¹⁾은, ICRU38에 의한 참조점보다 더 높은 선량을 받는 곳이 있을 수 있기 때문에 ICRU 직장 참조점을 포함하여 여러 곳의 직장 선량을 계산하는 것이 좋다고 제안하였다. 본원에서는 질 후벽의 위치를 radioopaque gauze를 이용하여 방사선학적으로 구별하지 않았기 때문에 ICRU38에서 정의한 직장 참조점을 확인하기는 불가능하였다. 한편 일부 저자들은 바륨조영제를 직장에 직접 주입하여 직장 전벽의 위치를 확인하고 직장 참조점을 정하기도 하였다.⁸⁾ 이밖에 생체내 선량계(in vivo dosimeter)를 이용하여 직장선량을 직접 측정하는 방법도 제시된 바^{9,12,13)} 본원에서는 반도체 선량계를 전방 직장 벽을 따라 삽입하여 직장 선량을 3곳에서 측정하여 최대 직장선량을 얻었다. 최대 직장선량점은 강내기구의 기하학적 위치에 의해 결정되므로 ICRU 직장 참조점과 같이 일정한 해부학적 위치를 나타내지는 못한다. 즉 최대 직장선량점은 ICRU38의 직장 참조점과 가까운 경우가 대부분이었으나 이들이 꼭 일치하는 것은 아니었다. 환자의 80%는 ICRU 직장 참조점과 위치가 유사한 0 mm에서 최대 직장선량을 나타냈으나 20%의 환자에서는 0 mm 이외의 점에서 최대 직장선량을 나타내었다. Cheng 등¹⁴⁾도 최대 직장선량이 ICRU 참조점보다 훨씬 근위부 직장에서 관찰된다고 주장하고 바륨을 rectosigmoid 경계부위까지 주입하여 근위부 직장선량점을 확인해야 한다고 하였다. 따라서 최대직장선량을 발견하기 위해서는 여러 직장 점에서 측정하는 것이 합당하리라 생각된다. 한편 Cunningham 등¹⁵⁾은 TLD에 의한 선량측정의 문제점을 지적한 바 위치의 부정확성이나 낮은 재현성을 들어서 임상에서 이용하기에는 무리가 있다고 주장하였고 본 연구에서도 선량계 위치나 측정 흡수선량에 오류가 있을 가능성은 배제할 수 없다 하겠다. 본 연구에서 계산 직장선량과 측정 직장선량간의 상관 계수는 0.948였으며 이 수치는 Kakinohana 등¹⁶⁾이 보고한 0.79보다 상당히 높은 수치이다. 그러나 모든 직

장 측정점의 80%에서 20% 이내의 차이가 발생하였으며 이의 주요한 원인은 위에서 언급한 바와 같은 강내기구 및 선량계의 움직임 때문이라 생각된다. 일반적으로 충분한 packing에 의하여, 방광 또는 직장선량은 A point 선량의 약 70% 정도인 것으로 알려져 있다.¹¹⁾ 본 연구에서는 최대 직장선량이 측정되는 0 mm 점에서의 선량은 A point 선량의 69%로 잘 일치하였으나 비교적 큰 표준편차를 나타내었다. 한편 Inoue 등⁹⁾은 반도체 선량계로 측정된 직장 선량은 A point 선량의 59%였다고 보고하였고 Stueckelschweiger 등¹⁷⁾은 orthogonal 필름에 의해 계산된 평균 직장 선량은 A point 선량의 85.9%라고 보고하고 TLD로 측정한 선량과 잘 일치한다고 하였다.

일반적으로 자궁 경부암의 방사선 치료시 만성 직장 합병증은 여러 요소에 의해 결정되나 일차적인 개인의 방사선 감수성 이외에도, 직장 참조점에서의 선량, 고선량에 노출되는 직장 체적 등이 중요한 것으로 알려져 있다.⁵⁾ 강내 치료에서의 선량과 합병증의 관계에 대해서는 오래전부터 연구되어 왔다. 대개 초기의 연구에서는 극소수에서만 실제 방광과 직장 선량을 보고하였기 때문에 A point 선량, 즉 처방선량을 대개 사용하였다. Petereit와 Pearcey¹⁸⁾는 24개의 고선량률 강내치료 논문의 분할 방법을 분석을 하여 직장 합병증과 A point 선량 사이에 상호관계가 없음과 합병증에 대한 임계선량도 확인할 수 없음을 보고하였다. 그 후 ICRU38⁷⁾에 따라 직장 참조점을 정의한 일부 저자들은 직장 참조점에서의 계산 직장선량이 만성 직장 합병증과 높은 연관성을 가진다고 주장하였고¹⁹⁾ 특히 Clark 등^{3,20)}은 방사선치료와 동시에 cisplatin을 주입한 43명의 자궁경부암 환자를 대상으로 한 연구에서 직장 합병증이 있는 군에서의 누적 직장선량은 78.5 Gy인 반면 합병증이 없는 군에서의 누적 직장선량은 68.4 Gy였다고 보고하였다. 한편 일부 저자들은 바륨 조영제를 직장에 직접 주입하여 정한 직장 참조점에서의 선량이 직장 합병증과 유의한 관계가 있다고 보고하였다.⁸⁾ 또한 외국의 많은 기관에서 생체 내 측정된 직장선량과 합병증 사이에 연관성이 있다고 보고하고 있으며^{9,12)} 국내에서는 이 등¹³⁾이 TLD를 이용한 측정 직장선량이 만성 직장 합병증을 예측하는 중요한 인자임을 밝힌 바 있다. 본 연구에서도 반도체 선량계로 측정된 직장 선량이 중요한 예측인자였다. 최근에는 linear quadratic model에 의한 BED 개념이 도입되면서 누적 직장 BED가 직장 합병증과 관련이 있다는 보고가 많이 발표되었다.^{21,22)} Choi 등¹²⁾은 직장 합병증이 있는 환자의 BED가 그렇지 않은 환자에 비해 11% (115.5 Gy₃ vs 103.9 Gy₃) 높다고 보고하였고 Hyun 등²³⁾은 직장점에서의 BED를 125 Gy₃ 이하로

제한함으로써 grade 2 이상의 직장 합병증을 유의하게 낮출 수 있다고 하였다. 본 연구에서도 직장 합병증이 발생한 환자에서 누적 직장 BED, Deq가 통계적으로 유의하게 높게 나타났으며 그 값이 각각 115 Gy₃, 69 Gy 이상인 경우 직장 합병증의 가능성이 유의하게 높아졌다. 또한 Rubin 등²⁴⁾은 5%와 50% 직장 합병증률을 일으키는 선량을 Deq 65와 75 Gy로 추정하였고 Sakata 등²⁵⁾은 Deq를 이용한 선량-합병증 반응곡선에서 기울기가 60 Gy 이후에 급격히 상승함을 보고하였다.

한편 Van Lancker와 Storme²⁶⁾은 직장 합병증은 관용선량 (tolerance dose) 이상에 피폭되는 직장의 체적에 관련이 있다고 주장하고 직장 참조점에서의 선량만으로는 합병증을 예측하기 힘들다고 하였다. 그들은 ICRU38에서 추천하는 60 Gy 등선량 체적을 위험인자로 제시하고 차폐물 변연의 선량 불확실성을 없애기 위하여 외부 방사선치료시 중앙 차폐를 이용하지 않았다. 국내와 같이 외부 방사선치료시 중앙차폐를 흔히 사용하는 경우에는 차폐 변연부위에서 외부 방사선치료와 강내치료의 선량을 더하는 것이 현실적으로 어려워 60 Gy 등선량 체적을 계산하기 힘들고 따라서 합병증 예측에 한계가 있으리라 생각한다. 본 연구에서는 이에 대한 대안으로 고선량률 강내치료만의 5 Gy 등선량 체적을 치료기록을 참조하여 3차원적으로 재구성하여 길이, 깊이, 너비를 구하였다. 여기서 깊이(D)는 ICRU 직장 참조점과 같은 전후면상에 존재하나 해부학적 관계는 없다. D는 단지 질내선원의 기하학적 위치와 질강의 유연성에 의해서 직장 참조점과의 위치가 결정된다. 질 천장이 잘 늘어나는 경우에는 5 Gy 등선량 체적이 직장 참조점보다 앞에 있게되며 질이 좁거나, packing이 부족한 경우에는 직장 참조점보다 뒤에 있게 되어 직장 참조점이 등선량 체적에 포함되게 된다. 시상면에서 표주박모양의 선량 분포에서 D가 50 mm가 넘는 경우에는 상대 위험도가 1.36 배로 유의하게 증가하였다. 그 외 L×D×W는 합병증군에서 약간 높았으나 L, W 요소에 의해 D의 통계학적 의미가 감쇄되어 통계학적 유의성은 없었다. Teshima 등¹⁰⁾도 강내 치료의 선량분포에서 z (전후)축의 가중된(weighted) 기하학적 길이가 직장 합병증에 영향을 준다고 발표하였고 이는 등선량 체적의 깊이가 가장 중요한 인자임을 암시한다 하겠다. 단, 본원에서는 ovoid 선원으로 점 선원 내지는 1 cm 미만의 선원이동을 사용하므로 tandem과 ovoid 선원이 동일한 관상면상에 놓이지 않게 된다. 또한 테이블과 강내기구사이에 기계적 고정장치가 없이 테이블만을 이용하므로 길이(L) 방향을 축으로 하여 ovoid 선원의 회전이 불가피하다. 따라서 D가 이러한 치료도중의 회전 및 기구의 기

학학적 모양에 좌우된다는 것을 유념해서 해석에 임해야 할 것이다.

각 의사들의 기술적 차이, 질의 유연성과 같은 환자의 해부학적 다양성, 강내기구의 기하학적 차이, 선량 계산 및 측정의 어려움 등을 고려할 때 광범위 무작위 연구의 도움이 있더라도 직장 합병증을 최소화시키는 최적화된 고선량을 강내치료의 치료요인을 결정하는 것은 어려우리라 생각되며 현재로서는 충분한 경험을 가진 한 개 기관의 데이터에 근거할 수밖에 없다고 추측된다. 본 연구에서는 ICRU-38 참조점에서의 직장 선량을 계산할 수는 없었지만 직장 선량을 직접 측정하여 얻은 누적 직장 BED와 5 Gy 등 선량 체적 깊이(D)가 직장 합병증에 중요한 인자임을 알 수 있었다. 이러한 위험인자는 종양으로 인한 골반장기의 위치 변형, 불완전한 packing을 야기하는 좁은 질 강, 불완전한 고정 등으로 유래되었을 가능성이 있으며 이는 차폐 ovoid 및 retractor의 사용, 강내기구 고정장치 개발 등을 통한 선량분포의 안정화를 통해 어느 정도 극복할 수 있으리라 생각된다. 또한 고위험군에서는 분할 방사선량의 축소, 분할 회수의 증가, 선원분포의 재조정 등을 통한 개인화된 치료방침이 적극적으로 요구된다 하겠다.

참 고 문 헌

1. 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 a low-dose rate system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:351-356
2. Hareyama M, Sakata K, Oouchi A, et al. High dose rate versus low dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: a randomized trial. *Cancer* 2002;94:117-124
3. Clark BG, Souhami L, Roman TN, et al. 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
4. 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
5. Crook JM, Esche BA, Chaplain G, et al. Dose-volume analysis and the prevention of radiation sequelae in cervical cancer. *Radiother Oncol* 1987;8:321-332
6. LENT/SOMA scales for all anatomic sites. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1049-1091
7. International Commission on Radiation Units and Measurements. Report 38. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. Washington, DC: International Commission on Radiation Units and Measurements; Bethesda. 1985

8. Huh SJ, Lim DH, Ahn YC, et al. Comparison between in vivo dosimetry and barium contrast technique for prediction of rectal complications in high dose rate intracavitary radiotherapy in cervix cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2003;3:191-196
9. Inoue T, Harada K, Hata K, et al. A modified dose monitoring system in remote afterloading therapy of carcinoma of the uterine cervix using semi-conductor dosimeter. *Strahlentherapie* 1981;157:400-404
10. Teshima T, Chatani M, Hata K, et al. High dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: II. Risk factors for rectal complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:281-286
11. Deshpande DD, Shrivastav SK, Pradhan AS, et al. Dosimetry of intracavitary applications in carcinoma of the cervix: rectal dose analysis. *Radiother Oncol* 1997;42:163-166
12. Choi P, Teo P, Foo W, et al. High-dose-rate remote afterloading irradiation of carcinoma of the cervix in Hong Kong: unexpectedly high complication rate. *Clin Oncol* 1992;4:186-191
13. Lee JE, Huh SJ, Park W, et al. Prediction of late rectal complication following high dose rate intracavitary brachytherapy in cancer of the uterine cervix. *J Korean Soc Thera Radio Oncol* 2003;21:276-282
14. Cheng JC, Peng LC, Chen YH, Huang DY, Wu JK, Jian JJ. Unique role of proximal rectal dose in late rectal complications for patients with cervical cancer undergoing high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1010-1018
15. Cunningham DE, Stryker JA, Velkley DE, et al. Routine clinical estimation of rectal, rectosigmoidal, and bladder doses from intracavitary brachytherapy in the treatment of carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:653-660
16. Kakinohana Y, Toita T, Ogawa K, et al. Comparison of calculated, and measured rectal doses in HDR brachytherapy with Ir-192 source. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1997;57:265-270
17. Stuecklschweiger GF, Arian-Schad KS, Poier E, et al. Bladder and rectal dose of gynecologic high-dose-rate implants: comparison of orthogonal radiographic measurements with in vivo and CT-assisted measurements. *Radiology* 1991;181:889-894.
18. Peteret 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.
19. Pourquier H, Dubois JB, Delard R. Cancer of the uterine cervix: dosimetric guidelines for prevention of late rectal and rectosigmoid complications as a result of radiotherapeutic treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1887-1895
20. Clark BG, Souhami L, Roman TN, et al. Rectal complications in patients with carcinoma of the cervix treated with concomitant cisplatin and external beam irradiation with high dose rate brachytherapy: a dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:1243-1250
21. 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
22. 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
23. Hyun KT, Choi J, Park SY, et al. Dosimetric parameters that predict late rectal complications after curative radiotherapy in patients with uterine cervical carcinoma. *Cancer* 2005;104: 1304-1311
24. Rubin P, Constine LS, Williams JP. Late effects of cancer treatment: Radiation and drug toxicity. In: Perez CA, Brady LW, eds. Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Co. 1998:155-212
25. Sakata K, Nagakura H, Oouchi A, et al. High-dose-rate intracavitary brachytherapy: results of analyses of late rectal complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1369-1376
26. Van Lancker M, Storme G. Prediction of severe late complications in fractionated, high dose-rate brachytherapy in gynecological applications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:1125-1129

Abstract

Rectal Complication Following Radical Radiotherapy in Carcinoma of the Uterine Cervix

Won Dong Kim, M.D. and Woo Yoon Park, M.D.

Department of Radiation Oncology and Medical Research Institute, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

Purpose: This study evaluated the late rectal complications in cervix cancer patients following treatment with external beam radiotherapy (EBRT) and high dose rate intracavitary radiation (HDR ICR). The factors affecting the risk of developing late rectal complications and its incidence were analyzed and discussed.

Materials and Methods: The records of 105 patients with cervix cancer who were treated with radical radiotherapy using HDR ICR between July, 1995 and December, 2001 were retrospectively reviewed. The median dose of EBRT was 50.4 Gy (41.4~56.4 Gy) with a daily fraction size of 1.8 Gy. A total of 5~7 (median: 6) fractions of HDR ICR were given twice weekly with a fraction size of 4~5 Gy (median: 4 Gy) to A point using an Ir (Iridium)-192 source. The median dose of ICR was 24 Gy (20~35 Gy). During HDR ICR, the rectal dose was measured in vivo by a semiconductor dosimeter. The median follow-up period was 32 months, ranging from 5 to 84 months.

Results: Of the 105 patients, 12 patients (11%) developed late rectal complications; 7 patients with grade 1 or 2, 4 patients with grade 3 and 1 patient with grade 4. Rectal bleeding was the most frequent chief complaint. The complications usually began to occur 5~32 (median: 12) months after the completion of radiotherapy. Multivariate analysis revealed that the measured cumulative rectal BED over 115 Gy³ (Deq over 69 Gy) and the depth (D) of a 5 Gy isodose volume more than 50 mm were the independent predictors for late rectal complications.

Conclusion: With evaluating the cumulative rectal BED and the depth of a 5 Gy isodose volume as predictors, we can individualize treatment planning to reduce the probability of late rectal complications.

Key Words: Cervix cancer, Radical radiotherapy, High dose rate intracavitary radiation, Late rectal complications