

자궁내막암의 수술 후 방사선치료 결과에 영향을 미치는 예후인자

부산대학교 의과대학 방사선종양학교실*, 산부인과학교실†, 동아대학교 의과대학 방사선종양학교실‡

기용간* · 권병현* · 김원택* · 남지호* · 윤만수† · 이형식‡ · 김동원*

목적: 수술 후 보조적으로 방사선치료를 받은 자궁내막암 환자의 전체생존율, 무병생존율, 재발 부위 등을 분석하여 이와 관련된 예후인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 1992년 4월부터 2003년 5월까지 부산대학교병원에서 수술 후 방사선치료를 받은 자궁내막암 환자 중 조직유형이 선암인 환자 54명을 대상으로 후향적 분석하였다. 전체 환자의 중앙 나이는 55세(35~76세)였고, 병기 분포는 FIGO 병기 I군이 34명(63.0%), 병기 II군이 8명(14.8%), 병기 III군이 12명(22.2%)이었다. 모든 환자는 수술 및 외부 방사선조사(41.4~54.0 Gy, 중앙값 50.4 Gy)를 받았고, 20명(전체 환자의 37.0%)의 환자에서 추가로 질내 근접치료(15.0~24.0 Gy, 중앙값 15.0 Gy)를 받았다. 전체추적기간은 5~115개월로 중앙추적기간은 35개월이었다. 분석 결과 유의인자로 나타난 조직분화도(histologic grade), 림프-혈관 침범(lymphovascular space invasion), 그리고 자궁근 침범 정도(myometrial invasion depth)를 점수화(GLM 점수)하여 생존분석을 시행하였다. 생존분석은 Kaplan-Meier 법을, 단변량 및 다변량 통계분석은 각각 log-rank 검정과 Cox 회귀분석을 사용했다.

결과: 전체 자궁내막암 환자의 5년 생존율은 87.7%였고, 5년 무병생존율은 87.1%였다. 단변량 통계분석에서는 조직분화도, 림프-혈관 침범, 그리고 자궁근 침범 정도가 전체생존율 및 무병생존율과 관련 있는 인자였고, 다변량 통계분석에서는 림프-혈관 침범이 무병생존율과 관련 있는 인자였다(p=0.0158). GLM 점수는 전체생존율 및 무병생존율과 의미 있는 관계를 나타냈고(각각 p=0.0090, p=0.0073), 원격재발에도 유의한 예후인자로 나타났다(p=0.0132). 전체 환자 중 6명(11%)의 환자에서 재발을 보였고, 재발 부위는 대동맥 림프절 2명, 폐 2명, 쇄골상부 림프절 1명, 질 1명이었다.

결론: 수술 및 수술 후 방사선치료를 받은 자궁내막암 환자의 예후는 수술 후의 병리 소견과 밀접한 관계를 가지고 있다. 더 많은 연구를 통해 자궁내막암 환자의 예후인자를 체계화한다면, 병의 진행양상을 예견하고 대처하는데 도움이 될 것이다.

핵심용어: 자궁내막암, 수술 후 방사선치료, 예후인자

서 론

자궁내막암은 4분의 3 정도가 자궁 내에 국한된 초기 상태에서 발견되지만, 전체사망률은 자궁경부암에 의한 사망률보다 높아서 그 예후인자에 대한 임상적 의의는 크다고 볼 수 있다.¹⁻³⁾ 일반적으로 자궁내막암의 치료는 초기 자궁내막암을 비롯한 대부분의 경우 수술이 기본적으로 시행되고, 조직학적 분화도나 FIGO 병기에 따라 보조적으로 방사선치료가 추가된다. 보조적 방사선치료에 의해 자궁내

막암에서 국소재발의 비율은 줄어들었지만, 상대적으로 원격재발의 비율이 증가하여 전신적 치료에 대한 중요성이 증가하고 있다. 일부에서는 FIGO 병기 III, IV기인 경우에 호르몬치료나 항암치료가 보조적으로 시도되기도 했지만, 만족할 만한 결과를 얻지 못하였다. 최근에 FIGO 병기 III, IV기 환자에서 항암치료가 생존율의 의미 있는 증가를 가져온다는 보고가 있으나 부작용이 심해 독성을 줄이고 효율성을 높이기 위한 과제가 남아있는 상태이다.⁴⁾ 저자는 FIGO 병기 I~III기의 수술 후 방사선치료를 받은 자궁내막암 환자를 대상으로 전체생존율, 무병생존율 및 이들과 관련된 예후인자 등을 조사, 분석하여 향후 수술 후 방사선치료와 전신적 보조치료에 대한 지침을 제시하고자 이번 연구를 진행하였다.

이 논문은 2006년 1월 23일 접수하여 2006년 4월 17일 채택되었음.
책임저자: 김동원, 부산대학교 방사선종양학교실
Tel: 051)240-7383, Fax: 051)248-5747
E-mail: dongwkim@pusan.ac.kr

대상 및 방법

1992년 4월부터 2003년 5월까지 부산대학교병원에서 수술 후 보조적 방사선치료를 받은 자궁내막암 환자 중 조직 유형이 선암인 환자 54명을 대상으로 후향적 분석하였다. 전체 환자 중 절반 정도인 25명이 2000년 이후에 치료를 받았고, 연령분포는 35세에서 76세로 중앙 나이는 55세였다. 병기별 분류는 1988년 FIGO 병기를 기준으로 하여 병기 I군이 34명(63.0%), 병기 II군이 8명(14.8%), 병기 III군이 12명(22.2%)으로 병기 I군이 많은 수를 차지하였다. 조직분화도는 grade I군이 16명(29.6%), grade II군이 32명(59.3%), grade III군이 5명(9.3%)의 분포를 보였고 1명(1.9%)의 환자에서는 조직분화도를 알 수 없었다(Table 1).

수술은 전자궁절제술과 양측 난소절제술이 25명(46.3%), 전자궁절제술과 양측 난소절제술 및 골반내 림프절 절제술이 22명(40.7%), 근치적 자궁적출술과 양측 난소절제술 및 골반내 림프절 절제술이 5명(9.3%), 단순 자궁절제술이 2명(3.7%)에서 시행되었다.

방사선치료는 FIGO 병기 IA, grade II 이상에서 보조적으

로 실시하는 것을 원칙으로 하였다. 외부 방사선치료는 모든 대상 환자에서 이루어졌고, 질내 근접치료는 20명(37.0%)에서만 추가되었다. 2001년 이전에는 FIGO 병기 IC, grade II 이상이거나 FIGO 병기 IB, grade III 이상인 환자 중 일부인 4명과 병기 IA, grade II 환자 1명이 근접치료의 대상이 되었고, 이후에는 병기 IA, grade II 환자 2명 외에는 병기와 조직분화도에 상관없이 모든 환자에서 근접치료가 추가되었다. 외부 방사선치료는 box-기법으로 하루 1.8 Gy씩, 총 41.4~54.0 Gy (중앙값 50.4 Gy)가 조사되었고, 37명(61.7%)의 환자에서 50.4 Gy가 조사되었다. 질내 근접치료는 질 표면에서 0.5 cm 깊이를 기준으로 하루 3.0~5.0 Gy씩, 일주일에 2회, 총 15.0~24.0 Gy (중앙값 15.0 Gy)가 추가되었고, 방사성선원은 Co-60 또는 Ir-192가 사용되었다.

단변량 통계분석에서 의미 있게 나타난 조직분화도(G), 림프-혈관 침범(L), 자궁근 침범 정도(M)를 동일한 비중의 예후인자로 가정하고 수치화하였다. 이 값을 GLM 점수라 정하고 예후인자로서의 의미를 평가하였다. 이는 조직분화도가 III인 경우, 림프-혈관 침범이 양성인 경우, 자궁근 침범 정도가 1/2 이상인 경우를 각각 1점으로 하고 그 외의 경우는 0점으로 하여 각각의 합을 구한 값이다.

전체 추적조사기간은 수술날짜를 기준으로 5~115개월이었고, 중앙추적기간은 35개월이었다. 생존분석은 Kaplan-Meier 법을 통하여 이루어졌다. 단변량과 다변량 통계분석은 각각 log-rank 검정과 Cox 회귀 분석을 이용하였다.

Table 1. Patient Characteristics

	No. of patients	%
Age		
≥60	13	24.1
<60	41	75.9
FIGO stage		
I	34	63.3
II	8	11.7
III	12	25.0
Histologic grade		
I	16	29.6
II	32	59.3
III	5	9.3
Unknown	1	1.9
Lymphovascular space invasion		
Negative	42	77.8
Positive	12	22.2
Myometrial invasion		
<1/2	32	59.3
≥1/2	22	40.7
Cervical invasion		
Negative	42	77.8
Positive	10	18.5
Unknown	2	3.7
Pelvic lymph node		
Negative	22	40.7
Positive	5	9.3
Unknown	27	50.0

결 과

수술과 방사선치료를 받은 자궁내막암 환자 54명 중 재발한 환자는 6명(11%)이었고, 재발부위는 각각 대동맥 림

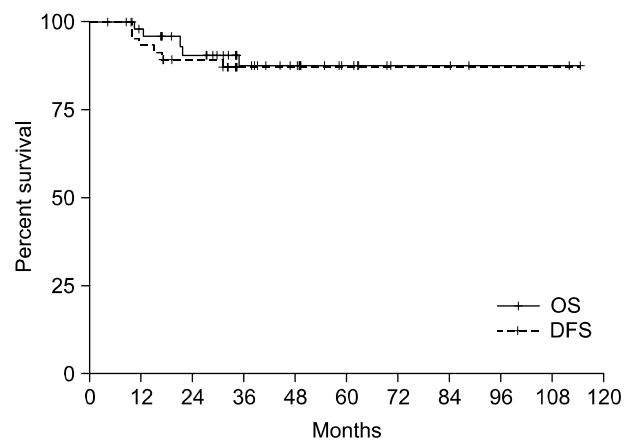


Fig. 1. Overall and disease-free survival in endometrial adenocarcinoma.

프절 2명, 폐 2명, 쇄골상부 림프절 1명, 질 1명이었다. 추적관찰 8~31개월(중앙값 11개월)에 재발을 발견했고, 그 중 8명(88.9%)은 재발이 발견된 후 2~32개월(중앙값 4개월) 내에 사망하였다.

전체 대상 환자의 5년 생존율은 87.7%였고, 5년 무병생존율은 87.1%였다(Fig. 1). 이 환자군에서 전체생존율 및 무병생존율과 통계학적으로 유의한 관계를 보인 예후인자는 단변량 통계분석 결과, 조직분화도, 림프-혈관 침범, 자궁근 침범 정도가 있었고, 다변량 통계분석에서는 림프-혈관 침범만이 무병생존율과 의미 있는 관계를 보였다(Table 2).

GLM 점수는 전체생존율, 무병생존율 모두에서 통계학적으로 유의했으며(각각 $p=0.0090$, $p=0.0073$), 원격재발($p=0.0132$) 과도 통계학적 유의성을 나타냈다(Table 3, Fig. 2, 3).

고안 및 결론

일반적으로 자궁내막암의 예후인자로 알려진 것들에는 조직유형, FIGO 병기, 조직분화도, 림프절 전이 여부, 자궁근 침범 정도, 림프-혈관 침범, 복막 세포진, 자궁경부 침윤

여부 등이 있다.⁵⁻¹⁰⁾ 이번 연구에서는 조직유형이 선암인 환자만을 대상으로 하여 조직유형은 분석대상에 포함되지 않았으며, 복막 세포진 검사는 시행된 환자의 수가 3명밖에 되지 않아 처음부터 분석에서 제외하였다. 그 외의 조직분화도, 림프-혈관 침범, 자궁근 침범 정도 등은 이번 연구에서도 의미 있는 값을 보였고, 이 중 다변량 통계분석에서는 림프-혈관 침범만이 무병생존율과 의미 있는 관계를 보였다. 다른 예후인자인 FIGO 병기와 자궁경부의 침범, 골반내 림프절 전이 등은 이번 연구에서 의미 있는 값을 갖지 못하였다. 이는 절반 정도의 환자에서 림프절 절제술이 시행되지 않았고 소수의 환자에서만 복막 세포진 검사가 이루어져, 수술적 병기결정이 충분하지 못하여 생긴 결과라고 생각된다.

앞의 분석 결과를 좀 더 체계화하고자 이 인자들을 수치화하여 GLM 점수를 구했다. 그렇게 구한 GLM 점수는 전체생존율과 무병생존율 모두에서 통계학적으로 의미 있는 값(각각 $p=0.0090$, 0.0073)을 나타냈지만, 그 대상의 수가 작고 특히 GLM 점수가 3점인 군은 2명밖에 되지 않아 예후인자로서 가치를 갖기 위해서는 더 많은 연구가 필요할

Table 2. Risk Factors Related with 5-year Survival Rate (5-YSR) and 5-year Disease-free Survival Rate (5-DFS) in Endometrial Adenocarcinoma

	5-YSR (%)	Univariate p value	Multivariate p value	5-DFS (%)	Univariate p value	Multivariate p value
Age						
≥60	83.3	N-S	N-S	83.3	N-S	N-S
<60	90.8			87.1		
FIGO stage						
I	92.8	N-S	N-S	91.6	N-S	N-S
II	83.3			83.3		
III	81.5			72.7		
Histologic grade						
I	100.0	0.0054	N-S	100.0	0.0196	N-S
II	87.5			85.8		
III	53.3			53.3		
LVSI						
Negative	94.4	0.0222	N-S	94.7	0.0033	0.0158
Positive	65.6			61.4		
Myometrial invasion						
<1/2	96.3	0.0338	N-S	96.6	0.0170	0.0584
≥1/2	73.2			72.3		
Cervical invasion						
Negative	86.3	N-S	N-S	85.2	N-S	N-S
Positive	82.7			80.3		
Unknown	83.3			83.3		
Pelvic LN						
Negative	90.4	N-S	N-S	87.6	N-S	N-S
Positive	84.3			82.4		
Unknown	85.6			83.5		

LVSI: lymphovascular space invasion, N-S: no statistical significance

Table 3. GLM Score Related with 5-year Survival Rate (5-YSR) and 5-year Disease-free Survival Rate (5-DFS) in Endometrial Adenocarcinoma

GLM score	No. of patients	5-YSR (%)	p value	5-DFS (%)	p value
0	27	100.0	0.0090	100.0	0.0073
1	18	77.7		79.5	
2	7	75.0		62.5	
3	2	50.0		50.0	

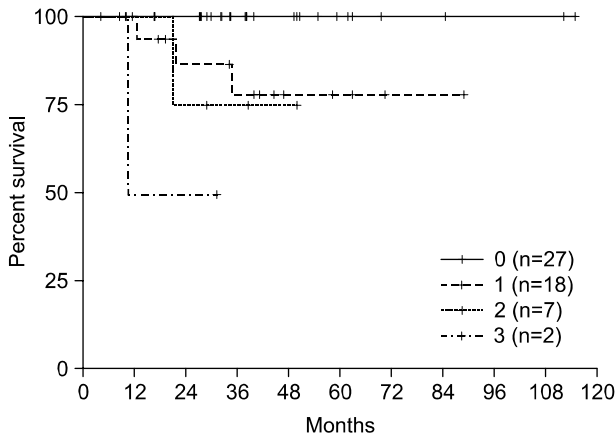


Fig. 2. GLM score relate with overall survival in endometrial adenocarcinoma.

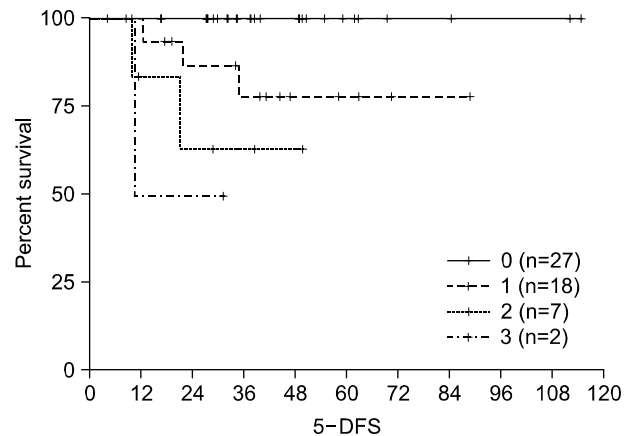


Fig. 3. GLM score relate with disease-free survival in endometrial adenocarcinoma.

것이다.

이번 연구에서 전체 재발 환자 중 83.3%에서 원격재발을 보여 수술 후 방사선치료를 받은 자궁내막암 환자에서는 원격재발이 치료 실패의 주원인임을 확인할 수 있었다. 다른 연구들에서도 이와 비슷한 결과를 보고하고 있고, 원격재발의 70% 이상은 추적관찰 3년 내에 나타나서 대부분 같은 해에 사망한다고 보고하고 있다.^{11~15)} 앞에서 구한 GLM 점수는 이러한 원격재발과도 의미 있는 관계(p=0.0132)를 나타내어, 이 점수가 원격재발을 예상하고 치료방침을 정하는데 도움을 줄 수 있음을 시사하였다. 즉, 수술 후 보조적 방사선치료를 받은 자궁내막암 환자에서 GLM 점수가 높은 경우에는 적극적인 치료가 시도되어 원격재발을 줄이고 그에 따른 생존율의 증가도 얻을 수 있을 것이라 예상할 수 있다. 하지만, 이 결과 또한 의미를 갖기 위해서는 원격재발을 중심으로 한 체계적인 분석이 뒷받침되어야 할 것이다.

초기 자궁내막암의 경우 수술과 보조적 방사선치료를 병합하였을 때, 비교적 양호한 예후를 보이지만, 후기 자궁내막암의 경우는 원격재발에 의한 치료 실패 때문에 만족스러운 결과를 얻기 힘들다. 후기 자궁내막암의 경우에는 항암화학요법이나 호르몬치료와 같은 전신요법이 시도되어 원격재발을 줄이기 위한 노력이 있었다.^{16~19)} 하지만,

이 연구들의 대부분은 병기나 조직분화도 등의 한 가지 인자만으로 환자를 분류하여 진행되었고 그 결과는 만족스럽지 못하였다. 최근 doxorubicin과 cisplatin을 이용한 항암요법이 FIGO 병기 III, IV기 자궁내막암 환자에서 생존율의 의미 있는 증가를 가져온다는 보고가 있었다.⁴⁾ 이는 자궁내막암의 치료에서 매우 희망적인 보고이지만, 항암요법의 심한 부작용으로 인해 독성을 줄이고 그 효율성을 높이기 위한 연구가 더 필요한 상태이다. 만일 자궁내막암에서 나쁜 예후, 특히 원격재발을 예상할 수 있는 척도를 정한다면, 이를 기준으로 재발 가능성이 큰 환자를 미리 예상하여 유방암에서처럼 수술과 방사선치료, 그리고 항암화학요법 및 호르몬치료의 다각적이고 적극적인 치료를 시도해 볼 수 있을 것이다. 그러면 이전에 단순히 병기를 기준으로 병합치료를 시도했을 때보다 좋은 결과를 기대할 수 있을 것이라 생각한다.

참 고 문 헌

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statics, 2004. CA Cancer J Clin 2004;54:8-29
2. Ministry of Health and Welfare, R.O.K. 2002 Annual Report of the Korea Central Cancer Registry 2003

3. Berek JS, Haker NF. **Practical gynecologic oncology**. 3rd ed. Philadelphia; Lippincott Williams, Wilkins, 2000:407-455
4. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. **Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study**. *J Clin Oncol* 2006;24:36-44
5. Zanio RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. **Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma**. *Cancer* 1996;77:1115-1121
6. Amant F, Cadron I, Fuso L, et al. **Endometrial carcinosarcomas have a different prognosis and pattern of spread compared to high-risk epithelial endometrial cancer**. *Gynecol Oncol* 2005;98:274-280
7. Scholten AN, Cresutzbeg CL, Noordijk EM, Smit VT. **Long-term outcome in endometrial carcinoma favors a two-instead of a three-tiered grading system**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1067-1074
8. Briet JM, Hollema H, Reesink N, et al. **Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer**. *Gynecol Oncol* 2005;96:799-804
9. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. **Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium**. *Gynecol Oncol* 1991;40:55-65
10. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Proggensee LE, Schink JC, Miller DS. **Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium**. *Obstet Gynecol* 1991;78:63-69
11. Jerezek-fossa B, Badzio A, Jassem J. **Surgery followed by radiotherapy in endometrial cancer: analysis of survival and pattern of failure**. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:285-294
12. Descamps P, Calais G, Moire C, et al. **Predictors of distant recurrence in clinical stage I or II endometrial carcinoma treated by combination surgical and radiation therapy**. *Gynecol Oncol* 1997;64:54-58
13. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. **A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma**. *Gynecol Oncol* 2004;94:241-242
14. Aalders JG, vd Syde R, Poppema S, Szabo BG, Janssens J. **Prognostic factors and changing trends in the treatment of Stage I endometrial cancer: a clinical and histopathological study of 182 patients**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:2083-2088
15. Kuten A, Grigsby PW, Perez CA, Fineberg B, Garcia DM, Simpson JR. **Results of radiotherapy in recurrent endometrial carcinoma: a retrospective analysis of 51 patients**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:29-34
16. Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, et al. **Outcome of high risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma trial**. *J Clin Oncol* 2004;22:1234-1241
17. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al. **Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study**. *J Clin Oncol* 2004;22:3902-3908
18. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al. **Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the gynecologic oncologic group**. *J Clin Oncol* 1999;17:1736-1744
19. Lentz SS, Brady MF, Major FJ, Redi GC, Soper JT. **High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncologic group study**. *J Clin Oncol* 2004;14:357-361

Abstract

Prognostic Factors Influencing the Result of Postoperative Radiotherapy in Endometrial Carcinoma

Yong Kan Ki, M.D.*, Byung Hyun Kwon, M.D.*, Won Taek Kim, M.D.*, Ji Ho Nam, M.D.*,
Man Su Yun, M.D.[†], Hyung Sik Lee, M.D.[‡] and Dong Won Kim, M.D.*

Departments of *Radiation Oncology and [†]Obstetrics and Gynecology,
Pusan National University School of Medicine, [‡]Department of Radiation Oncology,
Dong-A University School of Medicine, Busan, Korea

Purpose: This study was performed to determine the prognostic factors influencing relapse pattern, overall and disease-free survival in patients treated with postoperative radiotherapy for endometrial carcinoma.

Materials and Methods: The records of 54 patients with endometrial adenocarcinoma treated postoperative radiotherapy at Pusan National University Hospital between April 1992 and May 2003 were reviewed retrospectively. Median age of the patients was 55 (range 35~76). The distribution by surgical FIGO stages were 63.0% for Stage I, 14.8% for Stage II, 22.2% for Stage III. All patients received postoperative external radiotherapy up to 41.4~54 Gy (median: 50.4 Gy). Additional intravaginal brachytherapy was applied to 20 patients (37.0% of all). Median follow-up time was 35 months (5~115 months). Significant factors of this study: histologic grade, lymphovascular space invasion and myometrial invasion depth were scored (GLM score) and analyzed. Survival analysis was performed using Kaplan-Meier method. The log-rank test was used for univariate analysis and the Cox regression model for multivariate analysis.

Results: 5-year overall and disease-free survival rates were 87.7% and 87.1%, respectively. Prognostic factors related with overall and disease-free survival were histologic grade, lymphovascular space invasion and myometrial invasion according to the univariate analysis. According to the multivariate analysis, lymphovascular space invasion was associated with decreased disease-free survival. GLM score was a meaningful factor affecting overall and disease-free survival ($p=0.0090$, $p=0.0073$, respectively) and distant recurrence ($p=0.0132$), which was the sum of points of histologic grade, lymphovascular space invasion and myometrial invasion. Total failure rate was 11% with 6 patients. Relapse sites were 2 para-aortic lymph nodes, 2 lungs, a supraclavicular lymph node and a vagina.

Conclusion: The prognosis in patients with endometrial carcinoma treated by postoperative radiotherapy was closely related with surgical histopathology. If further explorations confirm the system of prognostic factors in endometrial carcinoma, it will help us to predict the progression pattern and to manage.

Key Words: Endometrial carcinoma, Postoperative radiotherapy, Prognostic factor