

자궁경부암 병기 IIB의 방사선치료결과

아주대학교 의과대학 치료방사선과학교실*, 산부인과학교실†, 해부병리학교실‡, 방사선과학교실§

길훈종* · 전미선* · 강승희* · 오영택* · 유희석† · 주희재‡ · 이은주§

목적 : 자궁경부암 병기 IIB 환자에서 근치적 목적의 방사선 단독 치료의 성적을 분석하고 예후 인자들을 확인하였다.

대상 및 방법 : 1994년 9월부터 1999년 12월까지 자궁 경부암으로 진단받고 방사선치료를 받은 환자들 중 FIGO 병기 IIB 환자 90명을 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 환자들의 연령은 중앙값 57세(28~79세)였고, 종양의 크기는 최대 직경 4 cm 미만인 26명, 4 cm 이상이 64명이었다. 치료전 SCC 값(ng/ml) 측정이 76 명의 환자에서 시행되었고, 10 초과인 환자가 23 명이었다. 29명이 통상적 방사선치료(QD 치료군)를, 61 명이 변형된 다분할 방사선치료(18 Gy/fx, 1일 1회, 10일간 → 1.5 Gy/fx, 1일 2회, 6일간: BID 치료군)를 받았다. BID 치료군 중 54명이 4 cm 이상의 종양을 가지고 있었다. 30.6~39.6 Gy에서 골반 중심부 차폐를 하였고, 골반부위에 45 Gy까지 조사한 후 자궁주위 조직에 총 49~60 Gy (중앙값 53 Gy)까지 추가 조사하였다. 근접 방사선치료는 A점에 4 Gy, 7회(52명) 또는 5 Gy, 6회(38명)를 시행하였다. 추적관찰 기간은 38개월(9~76개월)이었다.

결과 : 5년 전체 생존율(OS)은 73.4%, 무병 생존율(DFS)은 71.6%이었다. 국소 재발(LR)은 9명(10%)에서, 원격 전이(DM)는 17 명(18.9%)에서 있었다. 그 중 3명은 LR과 DM가 동반되어 있었다. QD 군의 LR은 17.2% (5/29)에서, DM는 10.3% (3/29)에서 있었다. BID 군의 LR은 6.6% (4/61), DM은 22.7% (14/61)이었다. 5년 OS는 종양의 크기와 연관이 있었다(<4 cm: 95.2%, ≥4 cm: 63.4%, $p < 0.05$). 반면에 5년 DFS은 종양의 크기 및 치료전 SCC 값과 유의한 상관 관계가 있었다(<4 cm: 91.4%, ≥4 cm: 63.4%, SCC ≤10: 76.4%, SCC >10: 53.1%, $p < 0.05$).

결론 : 종양의 크기가 큰 병기 IIB 자궁경부암에서 화학요법없이 변형된 다분할 방사선치료만을 시행하여 동시화학 방사선요법의 결과와 비교할만한 좋은 5년 생존율을 얻었다. 특히 국소 재발율의 현저한 감소가 있었다(7.4%). 그러나 림프절 전이가 있는 4 cm 이상의 환자에서 33%의 높은 원격 전이율을 보여, 이러한 고위험 환자군에서 화학요법의 추가가 도움이 될것으로 판단된다.

핵심용어 : 자궁경부암, IIB, 변형된 다분할 방사선치료, 종괴의 크기, SCC

서 론

자궁 경부암은 한국 여성암의 3위를 차지하고 있다.¹⁾ 방사선치료는 자궁경부암의 주된 치료방법으로서 초기 자궁경부암환자에서 수술과 동일한 치료결과를 나타낸다.²⁻⁵⁾ 병기 IIB의 환자들은 수술적 치료보다는 방사선치료가 주된 치료로서 60~70%의 5년 생존율을 보고하고 있다.^{4,6,7)} Patterns of Care Study⁸⁾에 의하면 IIB 환자들의 4년 생존율은 54~67%이었다.

근치적 목적의 방사선치료의 결과에 영향을 주는 예후 인자들 중 진단 당시 종괴의 크기가 국소 재발에 큰 영향을

미치는 것으로 알려져 있다. Durrance 등⁹⁾은 종양의 크기가 6 cm 이상인 경우 31%의 골반내 재발율을 보고하였으며, Perez 등^{4,6)}은 방사선치료만 받은 IIB 환자들 중에서 종괴의 크기가 5 cm 미만인 경우는 치료 실패율이 20~28%, 5 cm 이상인 경우에는 35%로 유의한 차이를 보고하였다. 병기 IB와 IIB를 포함한 거대 자궁경부암(barrel-shaped)에서 방사선치료만으로 76%의 골반내 제어율을 보고한 연구도 있다.¹⁰⁾

종괴의 크기 외에도 두경부 종양처럼 치료기간이 예후와 상관 관계가 있음이 보고되었다.¹¹⁾ Keane 등¹²⁾은 병기 I/II 자궁경부암환자에서 치료 기간이 1일 증가할 때마다 골반내 종양 제어율이 0.7%씩 감소한다고 보고하였다. Flyes 등¹³⁾은 830명의 자궁경부암 환자에서 치료기간이 예후에 미치는 영향을 분석하였는데 치료기간이 하루 연장될 때마다 1%의 국소제어율의 감소가 있었고, 이는 병기 III 환자들에서 특히 큰 영향을 주었다고 발표하였다. Lanciano 등¹⁴⁾도 치료기간이 증가함에 따라 골반내 제어율이 14% 감소함을 보고하였다.

이 논문은 2001년 9월 26일 접수하여 2001년 11월 19일 채택되었음

책임저자: 전미선, 아주대학교 의과대학 치료방사선과
Tel: 031)219-5884, 5885 Fax: 031)219-5894
E-mail: chunm@madang.ac.kr

위의 두가지 예후인자에 대한 연구결과를 근거로 하여 본 병원에서는 1994년 이래 종괴의 크기가 5 cm 이상인 병기 IB와 4 cm 이상인 병기 IIB 이상의 진행된 자궁 경부암 환자들에서 변형된 다분할 방사선 조사 방법으로 치료를 시행하여 84%의 국소 제어율을 발표한 바있다.¹⁵⁾

본 연구는 본원에서 지난 5년간 자궁경부암으로 방사선 단독 치료를 받은 환자들 중 병기 IIB 환자들의 치료성적과 결과에 영향을 주는 예후 인자들을 후향적으로 분석하였다.

대상 및 방법

1994년 4월부터 1999년 12월까지 자궁 경부암으로 진단받고 근치적 목적의 방사선치료를 받은 환자들 중 FIGO 병기 IIB 환자 101명중 치료를 끝내지 못한 3명, 동시화학방사선 요법으로 치료한 환자 3명, 치료 종료 직후부터 추적관찰이 되지 않은 1명, 및 치료 종료후 1개월 이내에 원격 전이가 진단된 3명의 환자를 제외하고 총 90명을 대상으로 후향적 분석을 시행하였다.

모든 환자들은 치료 전에 이학적 검사와 흉부 방사선 촬영, 심전도, 간기능 검사, 혈색소 및 백혈구 검사, 소변 검사, 상피세포 종양 표지자(SCC)검사, 직장 내시경, 및 방광 내시경을 시행하였다. 복부 및 골반부위의 컴퓨터단층촬영 혹은 자기공명영상촬영을 시행하여 종괴의 크기, 림프절 전이 여부를 확인하였다.

치료 환자들의 특징이 Table 1에 나타나있다. 환자들의 연령은 중앙값이 57세(28~79세)였고, 조직학적으로는 편평상피

세포암이 87명으로 대부분을 차지하였다. 종양의 크기가 최대 직경 4 cm 미만인 환자는 26 명이었고, 4 cm 이상인 환자가 64명이었다. 림프절 전이 여부는 영상학적으로 1 cm 이상인 경우에 양성으로 판독하였으며, 38명에서 골반내 림프절 전이가 있었다. 대동맥주위 림프절로 전이된 환자는 연구 대상에서 제외시켰다. 방사선치료 전에 SCC 값(ng/ml)이 측정된 환자는 총 76명이었으며, 이들 중에서 SCC 값이 10 이하가 53명, 10 초과인 환자가 23명이었다.

모든 환자들이 외부 방사선치료 및 근접 방사선치료를 받았다. 외부 방사선치료는 종양의 크기가 4 cm 이상이면 변형된 다분할 방사선치료(BID 치료군)를, 4 cm 미만인 경우 통상적인 방사선치료(QD 치료군)를 시행하는 것을 원칙으로 하였다. QD 치료군 29명중 10명이 종양크기가 4 cm 이상이었고 BID 치료군(61명) 중에서 7명이 4 cm 미만이었다. 15 MV 선형가속기(CLINAC 2000C/D, Varian)를 사용하여 4 분 조사하였다. 전, 후방 조사의 범위는 상부 경계를 요추 4번과 5번 사이로 하였고, 하부 경계를 좌골 결절로 하였으며, 좌우 경계를 골반강에서 바깥쪽으로 1.5 cm 떨어진 곳으로 하였다. 측면 조사의 범위는 앞쪽 경계를 치골의 외연으로 하였고, 뒤쪽 경계를 천추 3번과 4번 사이로 하였다. 필요시 자기공명영상촬영 사진에서 자궁 위치를 기준으로 하여 측면 조사의 뒤쪽 경계를 조정하였다. QD 치료군은 하루 1.8 Gy, 주 5회로 골반부위에 45 Gy까지 조사하였으며, 종양의 반응정도에 따라 골반 중심부 차폐를 30.6~39.6 Gy에 시행하였다. 자궁방 조직에 추가로 총 49~60 Gy (중앙값 53 Gy) 까지 조사하였다. BID 치료군은 첫 10회는 하루에 한 번씩 방사선조사(18 Gy)를 하였고, 그 후 6일간 다분할 방사선 조사로 1회에 1.5 Gy, 하루에 2회(6시간 간격), 총 18 Gy를 조사하였다. 다분할 방사선조사 후의 골반 중심부 차폐 및 자궁주위 조직의 추가치료는 통상적인 방사선 조사군과 동일하게 시행하였다. 고선량을 근접 방사선치료(Microselectron, Nucletron)는 A점에 4 Gy씩 7회(52명) 또는 5 Gy씩 6회(38명)를 시행하였다.

환자들은 방사선치료가 종료된 후 첫 1년 동안은 2개월마다, 그 후 1년간은 3개월마다, 3년째부터는 6개월마다 정기적인 병원 방문을 통하여 진찰을 받았다. 매회 자궁내진을 하였으며, 치료 종료 3개월째부터 자궁 세포진 검사, SCC 및 Cyfra 검사를 하였다. 재발이 의심되는 경우에는 이학적 검사, 전산화단층촬영 및 조직 검사로 확인하였다.

모든 환자들의 추적관찰 기간은 9~76개월(중앙값 38개월)이었고 생존 환자의 경우 최소 12개월 이상 추적관찰이 가능하였다(17~76개월, 중앙값 41개월). 생존기간은 방사선치

Table 1. Patients Characteristics

Patients number	90 patients	
Age	28~79 years (median : 57 years)	
Histology	Squamous cell carcinoma	87
	Adenocarcinoma	1
	Adenosquamous cell carcinoma	1
	Papillary squamous cell carcinoma	1
Treatment	QD*	29
	BID†	61
Tumor size	<4 cm	26
	≥4 cm	64
Lymph node	(-)	52
	(+)	38
SCC‡	≤10 ng/ml	53
	>10 ng/ml	23

* Conventional radiotherapy

† Modified hyperfractionated radiotherapy

‡ Squamous cell carcinoma antigen

§ Pretreatment SCC level was measured in 76 patients

료가 종료된 날부터 사망일 또는 마지막 추적 관찰일까지로 계산하였다.

통계분석은 SPSS 8.0 컴퓨터 프로그램을 이용하였다. 예후 인자에 따른 치료실패 양상의 차이는 Chi-square법 혹은 Fisher's exact법을 사용하여 검증하였다. 생존율은 Kaplan-Meier법으로 구하였고 재발에 영향을 주는 인자들(종양의 크기, 치료전 SCC 값, 림프절 전이, 방사선치료방법)에 따른 생존율의 차이는 Log-Rank법으로 유의성 검증을 하였다. 다변량분석은 Cox regression model 방법을 사용하였다. $p < 0.05$ 이면 통계적 의의가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

전체 환자(90명) 중 9명(10%)에서 국소 재발하였으며, 17명(18.9%)에서 원격 전이가 있었다(Table 2). 국소 재발은 QD 치료군 중 5/29명(17.2%), BID 치료군 중 4/61명(6.6%)에서 발생하였다. 국소 재발은 치료 종료 후 4~25개월(중앙값 11개월)에 발생하였다. 이들 중 3명은 국소 재발과 원격 전이

가 동시에 발생하였다(대동맥 주위 림프절 전이 2명, 쇄골상부 림프절 전이 1명). 예후인자들 중에서 종양의 크기가 4 cm 이상인 경우가 4 cm 미만인 환자에 비해 국소 재발이 증가하는 경향을 보였고($p=0.055$) 그외의 인자들은 국소 재발에 영향을 미치지 않았다. 특히 QD 치료군에서 종양 크기가 4 cm 이상인 경우가 4 cm 미만인 환자에 비해 국소 재발이 유의하게 높았다[0% (0/19) 대 50% (5/10), $p=0.005$]. 또한 4 cm 이상인 환자들 중에서 BID 치료를 받은 경우가 QD 치료군에 비해 통계학적으로 유의하게 국소 재발이 적었다[7.4% (4/54) 대 50% (5/10), $p=0.003$].

원격 전이는 첫번째 발생한 장소로 조사하였다. 대동맥주위 림프절 5명, 쇄골상부 림프절 2명, 대동맥주위 림프절과 쇄골상부 림프절에 동시발생 2명이었고 그외 폐, 뼈, 장간막, 충수돌기가 각각 1명씩이었으며 여러 장기에 동시에 발생한 경우가 1명에서 있었다. 국소 재발과 함께 원격 전이가 있었던 경우는 대동맥주위 림프절 2례, 쇄골상부 림프절 1례였다. 원격 전이는 치료 종료 후 4~39개월(중앙값 11개월) 사이에 발생하였다. 통계적으로 유의하지는 않았으나 2명을 제외한

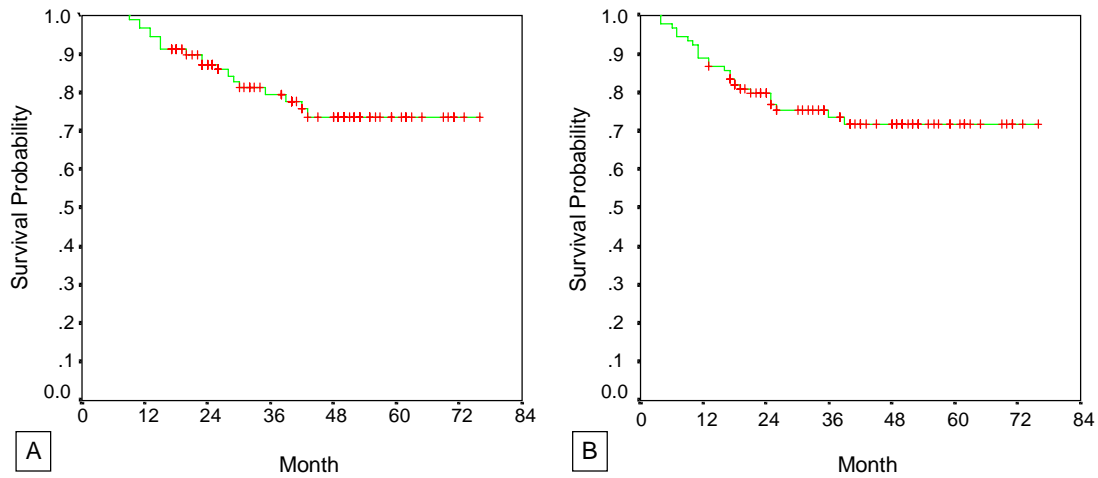


Fig. 1. Survival Rate. A) Overall Survival Rate, B) Disease Free Survival Rate.

Table 2. Patterns of Failure

	Treatment scheme (N=90)		Tumor size (N=90)		LN [‡] (N=90)		‖ SCC (N=76)	
	QD [†] (N=29)	BID [§] (N=61)	<4 cm (N=26)	≥4 cm (N=64)	(-) (N=52)	(+) (N=38)	≤10 (N=53)	>10 (N=23)
LR [*]	4	2	0	6	6	0	3	1
DM [†]	2	12	2	12	4	10	7	7
LR+DM	1	2	0	3	1	2	1	3

^{*}LR: Local recurrence, [†]DM: Distant metastasis, [‡]QD: Conventional radiotherapy,

[§]BID: Modified hyperfractionated radiotherapy, [‖]SCC: squamous cell carcinoma antigen (ng/ml), [¶]LN: Lymph node

모든 원격 전이가 4 cm 이상의 종양을 갖는 환자에서 발생하였다. 치료전 SCC 값이 10 ng/ml를 초과한 경우[15.1% (8/53) 대 43.5% (10/23), $p=0.034$]와 골반내 림프절 전이가 있는 경우[9.6% (5/52) 대 31.6% (12/38), $p=0.013$]에 원격 전이가 유의하게 증가하였다(Table 2). 특히 골반내 림프절 전이가 없고 4 cm 미만의 종양을 갖는 환자에 비해 림프절 전이가 있고 4 cm 이상인 경우에는 원격 전이율이 현격하게 증가하였다[4.8% (1/21) 대 33.3% (11/33)].

마지막 추적관찰시 전체 환자 중 19명이 사망하였는데 이 중 2명은 자궁경부암과는 무관한 질환으로 사망하였다. 재발된 23명의 환자 중 5명이 질환상태에서 생존하여 있었고 다른 1명의 환자는 39개월째에 대동맥주위 림프절 전이가 발견되었고 방사선치료후 16개월째 무병 상태로 생존하여 있다.

치료 후 3년 및 5년 전체 생존율은 각각 79.5%, 73.4%이었으며, 무병 생존율은 각각 73.5%, 71.6%이었다(Fig. 1). 생존율에 영향을 미치는 예후 인자를 살펴보았다(Table 3). 전체 생존율에서는 종양의 크기만이 의미있는 예후 인자였고 무병 생존율은 종양의 크기 및 치료전 SCC 값에 따라 유의한 차이를 보여주었다. 종양의 크기가 4 cm 이상인 환자가 4 cm 미만인 환자에 비해 5년 전체 생존율 및 무병 생존율이 각각 63.4% (18/64) 대 95.2% (1/26) ($p=0.006$), 63.4% (21/64) 대 91.4% (2/26) ($p=0.0075$)로 통계적으로 유의하게 감소하였다(Fig. 2). 방사선치료 전에 10 ng/ml 보다 큰 SCC 값을 갖는 경우 5년 무병 생존율이 53.1% (10/23)로 10 ng/ml 이하인 환자의 76.4% (11/53)와 유의한 차이를 보였다($p=0.0325$). 단, 다변량분석에서 전체 및 무병 생존율에 영향을 미치는 인자

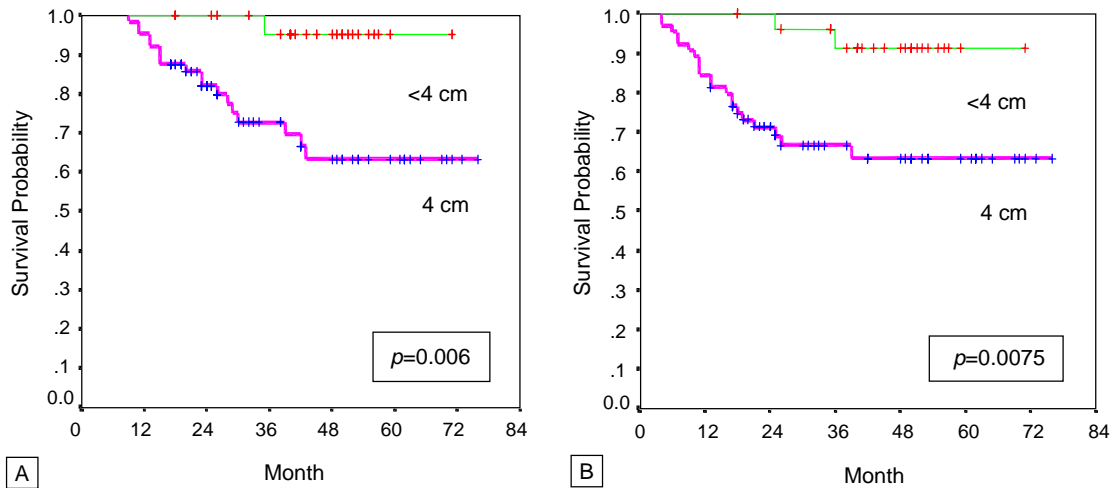


Fig. 2. Comparison of Survival Rate by Tumor Size. A) Overall Survival Rate, B) Disease Free Survival Rate.

Table 3. Survival Rate according to Prognostic Factors

	Overall Survival (%)		Disease Free Survival (%)	
	5 year	p-value	5 year	p-value
Tumor size (N=90)				
<4 cm	95.2 (1/26)	$p=0.006$	91.4 (2/26)	$p=0.0075$
≥4 cm	63.4 (18/64)		63.4 (21/64)	
SCC* level (N=76)				
≤10 ng/ml	77.2 (10/53)	$p=0.1874$	76.4 (11/53)	$p=0.0325$
>10 ng/ml	56.6 (7/23)		53.1 (10/23)	
Treatment scheme (N=90)				
QD [†]	68.5 (8/29)	$p=0.4787$	74.1 (7/29)	$p=0.6959$
BID [‡]	75.4 (11/61)		70.5 (16/61)	
LN [§] metastasis (N=90)				
(-)	74.6 (11/52)	$p=0.7980$	77.0 (11/52)	$p=0.1922$
(+)	70.6 (8/38)		63.4 (12/38)	

*squamous cell carcinoma antigen, [†]conventional radiotherapy, [‡]modified hyperfractionated radiotherapy, [§]lymph node

로 종양의 크기와 치료방법만이 유의하였고, SCC 값은 무병 생존율에 대해 경향성만을 보여 주었다.

고 안

자궁 경부암에서 근치적 목적의 방사선치료는 외부 방사선치료와 강내 조사로 이루어진다. 특히 강내 조사의 중요성이 강조되고 있으며, Patterns of Care Study⁸⁾에서는 강내 조사를 함으로써 외부 방사선 단독 치료에 비해 국소 재발율의 감소와 생존율의 향상을 관찰하였다. 본원에서는 1999년까지 병기 IIB를 포함한 국소적으로 진행된 자궁경부암 환자의 대부분을 방사선 단독(외부 방사선치료 및 강내 조사)으로 치료하였다. 문헌에 의하면 이러한 방사선 단독 치료를 받은 병기 IIB 환자의 5년 생존율을 60~70%로 보고하였으며,^{4, 6, 7, 9)} 그 중 Patterns of Care Study⁸⁾에서 보고한 IIB 환자들의 4년 생존율은 54~67%였다.

병기 이외에도 치료전 종괴의 크기가 방사선치료 후 국소 재발율에 큰 영향을 주는 것으로 알려져 있다. Durrance 등⁹⁾은 종양의 크기가 6 cm 이상인 경우 31%의 골반내 재발을 보고하였다. Perez 등^{4, 6)}은 근치적 목적의 방사선치료를 받은 IIB 환자들을 종괴의 크기에 따라 비교한 연구에서, 종괴의 크기가 5 cm 미만인 경우 20~28%, 5 cm 이상인 경우에는 35%의 치료 실패율을 보고하였다.

종양의 크기가 큰 경우에 적극적인 치료방법의 하나로 방사선치료와 방사선치료 후 수술을 시행하여 국소 제어율 및 생존율의 향상을 보고한 연구들이 있는 반면, 치료 결과의 향상이 없는 연구 결과들도 있다.^{16~20)} Mendenhall 등¹⁸⁾은 병기 IB~IIB이면서 종양의 크기가 6 cm 이상인 환자들을 방사선 단독 치료 또는 방사선치료 후 자궁 적출술을 시행한 환자들을 비교하여 동일한 국소 제어율(74% 대 76%)과 생존율(62% 대 55%)을 보고하였다. 그러나, 입원을 요하거나 2차 수술을 필요로 하는 심한 부작용이 자궁적출술을 병용한 환자군에서 월등히 높았다(16% 대 5%). Perez 등^{19, 20)}도 후향적 연구에서 방사선치료 후 수술을 병행하여 국소 제어율이나 생존율의 향상이 없음을 보고하였다.

국소적으로 진행된 자궁경부암에서 동시화학방사선요법이 방사선치료 단독보다 생존율과 국소제어율을 유의하게 향상시켰다는 3편의 연구결과가 1999년에 발표되었다.^{21~23)} RTOG에서는 병기 IIB-IVB와 종양의 크기가 5 cm 이상인 병기 IB-IIA중 대동맥주위 림프절 전이가 없는 환자를 대상으로 동시화학방사선요법(5-FU/Cisplatin, CF 치료군)과 골반 및 대동맥주위 림프절에 대한 방사선 단독 치료군(RT 치료군)을

비교하였다.²³⁾ CF 치료군에서 통계적으로 의미있는 치료 결과의 향상이 있었으며, 5년 무병 생존율이 67% 대 40%, 국소 재발율이 19% 대 35%, 원격 전이율이 14% 대 33%였다. 그 중 병기 IB~IIB에서 5년 전체생존율이 77% 대 58%이었다. 이는 다른 기존의 연구와 비교할 때 RT 치료군의 생존율이 비교적 낮은 것으로 생각된다. CF 치료군에서 3등급 이상의 후유증이 치료 종료 후 60일 이내에 45%, 60일 이후에 14%로 RT 치료군에 비해 많았으나 대개 치료없이 혹은 내과적 치료로 소실되었다. Rose 등²¹⁾은 수술로 대동맥 림프절 전이가 없음이 확인된 병기 IIB-IVA 환자를 대상으로 하여 골반 방사선치료와 동시에 Cisplatin을 매주 투여하는 군, 5-FU/Cisplatin/Hydroxyurea 복합화학요법군 및 Hydroxyurea 경구 투여군을 비교하였다. Cisplatin을 포함하는 두 개의 치료군에서 유의한 생존율의 증가가 있었다. Cisplatin 매주 투여군의 후유증이 다른 치료군보다 적었으나 여전히 3등급 이상의 백혈구 감소증이 23%의 환자에서 발생하였다. Whitney 등²²⁾은 대동맥 림프절 절제술로 대동맥 림프절 전이가 없는 것으로 판명된 병기 IIB-VIA 환자들을 대상으로 Cisplatin/5-FU의 복합화학요법(CF 치료군) 또는 Hydroxyurea (HU 치료군)를 방사선치료와 동시에 시행하였다(생존자의 추적관찰기간 중앙값 8.7년). CF 치료군에서 무병 생존율 및 전체 생존율이 통계적으로 유의하게 높았고 HU 치료군에 대한 재발의 상대위험도는 0.79였으며, 골반내 재발 역시 25% 대 30%로 CF 치료군에서 약간의 감소를 보여 주었다. 반면에 등급 3과 4의 심한 백혈구 감소증이 HU 치료군에서 월등히 높았다(24% 대 4%).

이상의 연구 결과들을 요약하면 진행된 자궁경부암에서 방사선 단독 치료보다는 동시화학방사선요법이 치료성적을 유의하게 향상시켰고 또한 그에 따르는 부작용의 증가도 있었다. 이러한 연구 결과들을 바탕으로 현재에는 골반 방사선치료와 함께 Cisplatin을 포함하는 동시화학방사선요법이 표준적인 치료로 권고되고 있으며 특히 비교적 투여가 용이하고 부작용도 심하지 않은 Cisplatin을 매주 투여하는 방법이 선호되고 있다. 본 연구 결과에 의하면 4 cm 이상인 종양 환자에서 변형된 다분할 방사선치료만으로도 국소 재발율이 7.4%로, 앞서 언급한 동시화학방사선요법의 국소 재발율 약 20%보다 월등히 좋은 결과를 얻었다.

종양의 크기가 큰 경우에 국소 제어율이 저조한 이유로는 1) 강내 조사시 방사선량 분포가 이상적이지 않고, 2) 종양 내부의 저산소증으로 인해 방사선 저항성이 발생하며, 3) 종양 내부에서 가속분화(accelerated repopulation)하는 세포들을 들고 있다.^{11, 24~26)} 따라서 총 방사선치료 기간이 중요한 예후

인자일 수 있다. 특히 종양의 크기가 큰 자궁경부암의 경우, 총 방사선 조사량이 증가하게 되고 이는 가속분화하는 세포에 의한 국소 제어율의 감소로 연결될 수 있으므로 치료기간의 단축이 치료의 성공률을 높이는 중요한 단서로 작용할 수 있다. 본원에서는 이 점에 착안하여 종양의 크기가 큰, 국소적으로 진행된 자궁경부암(종양의 크기가 5 cm 이상인 병기 IB2, 4 cm 이상인 병기 IIB 및 병기 III)에서 변형된 다분할 방사선조사를 가속 분화가 발생하는 방사선치료 시작 후 3주째에 시행하여 종양의 방사선 민감도를 증가시키고, 더불어 총 방사선치료 기간을 단축시키고자 하였다. 전 등¹⁵⁾은 변형된 다분할 방사선치료를 시행한 31명에 대한 예비연구 결과를 보고하였다. 통상적인 치료군(QD 군)에 비해 7 주 이내에 치료를 마친 환자의 수가 변형된 다분할 방사선치료군(BID 군)에서 더 많았으며(61.3% 대 19.4%), 등급 2에 해당하는 직장 출혈이 상대적으로 많은 것 외에는 만성 후유증의 차이는 없었음을 보고하였다. 병기 IIB만을 대상으로 분석한 본 연구 결과에서도 BID 치료로 4명(6.6%)만이 국소 재발을 보였다. 특히 4 cm 이상인 종양에서 변형된 다분할 방사선치료만으로도 국소 재발은 7.4%로, 앞서 언급한 동시화학방사선요법에서 보고된 약 20%의 국소 재발율보다도 월등히 좋은 결과였다. 그러나 높은 국소 제어율에도 불구하고 원격 전이율이 높았다(24.1%). 특히 치료전 SCC 값이 10 이상이거나 림프절 전이가 있는 경우에 원격 전이가 유의하게 증가하였다. 따라서 원격 전이 확률이 높은 환자를 선별하여 화학요법을 추가하는 등 적극적인 치료방법이 필요하다.

자궁경부암에서 SCC 값이 방사선치료의 결과에 영향을 준다는 보고가 있다. Hong 등²⁷⁾의 연구에 의하면, 치료전 SCC 값이 10 이상인 환자들의 국소 재발율과 원격 전이율이 38% 및 54%로 이들 환자들에게 보다 적극적인 치료가 필요하다고 하였다. Ngan 등²⁸⁾은 SCC 값이 높은 환자들의 60%에서 방사선치료 후에도 종양세포가 발견되는 반면, SCC 값이 낮은 환자에서는 5.4%에서만 종양세포들이 보인다고 하였고, Rose 등²⁹⁾은 SCC 값이 높은 환자들의 50%가 재발함을 관찰하였다. 본 연구에서도 SCC 값이 10 이상인 경우에 유의한 무병 생존율의 감소와 원격 전이율의 증가가 있었으나 다변량 분석에서는 유의하지 않았다. 이는 종양의 크기와 치료전 SCC 값이 유의한 상관 관계를 갖고 있었기 때문으로 생각된다(결과는 명시하지 않음).

결 론

종양의 크기가 큰 병기 IIB 자궁경부암에서 화학요법없이

변형된 다분할 방사선치료만을 시행하여 동시화학방사선요법의 결과와 비교할만한 좋은 5년 생존율을 얻었다. 특히 국소 재발율의 현저한 감소가 있었다(7.4%). 그러나 림프절 전이가 있는 4 cm 이상의 환자에서 33%의 높은 원격 전이율을 보여, 이러한 고위험 환자군에서 화학요법의 추가가 도움이 될 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

1. 1999년 대한민국 암 등록 현황, 보건 복지부
2. Lanciano RM, Won M, Coia LR, Hanks GE. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A final report of the 1973 and 1978 Patterns of Care Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:667-676
3. Newton M. Radical Hysterectomy or radiotherapy for stage I cervical cancer. *Am J Obstert Gynecol* 1975;123:535-542
4. Perez CA, Camel HM, Kuske RR, et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a 20-year experience. *Gynecol Oncol* 1986;23:127-140
5. Roddick JW Jr, Greenlaw RH. Treatment of cervical cancer. *Am J Obstert Gynecol* 1971;119:754-764
6. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992;69:2796-2806
7. Barillot I, Jean Claude Horiot, Jacques Pigneux, Simon Schraub, Henri Pourquier, Nicolas Daly. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:969
8. Coia L, Won M, Lanciano R, Marcial VA, Martz K, Hanks G. The patterns of care outcome study for cancer of the uterine cervix: Results of the second national practice survey. *Cancer* 1990;66:2451-2456
9. Durrence FY, Fletcher GH, Rutledge FN. Analysis of central recurrent disease in stage I and II squamous cell carcinoma of the cervix on intact uterus. *Am J Roentgenol* 1969;106:831-838
10. Barbara S, Katherine HK, Ross B, Howes A. Bulky, Barrel-shaped cervical carcinoma(stage IB, IIB, IIB). *Am J Clin Oncol* 1999;22:232-236
11. Fowler JF, Lindstrom MJ. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:457-467
12. Keane TJ, Flyes A, O'Sullivan B, et al. The effect of treatment duration on local control of squamous carcinoma of the tonsil and carcinoma of the cervix. *Semin Radiat Oncol* 1992; 2:26-28
13. Flyes A, Keane TJ, Barton M, et al. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol* 1992;25:273-279

14. **Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, et al.** 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
15. **Mison Chun, Seunghee Kang, Hee-Sug Ryu, Young-Taek Oh, Hee-Jae Ju, Eun-Ju Lee.** Modified partial hyperfractionation in radiotherapy for bulky uterine cervical cancer: reduction of overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:973-977
16. **Nelson A, Fletcher G, Wharton JT.** Indications for adjunctive conservative extrafacial hysterectomy in selected cases of carcinoma of the uterine cervix. *Am J Roenthenol* 1975;123:91-99
17. **Tutledge FN, Wharton J, Fletcher G.** Clinical studies with adjunctive surgery and irradiation therapy in the treatment of carcinoma of the cervix. *Cancer* 1976; 38:596-602
18. **Mendenhall W, McCarty P, Morgan L, Chafe WE, Million RR.** Stage IB or IIA-IIB carcinoma of the intact uterine cervix greater than or equal to 6 cm in diameter: Is adjuvant extrafacial hysterectomy beneficial? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;1:899-904
19. **Perez CA, Kao M.** 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
20. **Thoms WW Jr, Eifel PJ, Smith TL, et al.** Bulky endocervical carcinoma : 23-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:491-499
21. **Rose PG, Bundy BN, Watkins J, et al.** Concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Eng J Med* 1999;340:1144-1153
22. **Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al.** Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes. *J Clin Oncol* 1999;17:1339-1348
23. **Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al.** Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer. *N Eng J Med* 1999;340:15:1137-1143
24. **Bush RS.** The significance of anemia in clinical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:2047-2050
25. **Denkamp J.** Changes in the rate of repopulation during multifraction irradiation of mouse skin. *Br J Radiol* 1973;46: 381-387
26. **Withers HR, Taylor MG, Maciejewski B.** The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988;27:131-146
27. **Hong JH, Tsai CS, Chang JT, et al.** The prognostic significance of pre- and posttreatment SCC levels in patients with squamous cell carcinoma of the cervix treated by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:823-830
28. **Ngan HY, Chan SY, Wong LC, et al.** Serum squamous cell carcinoma antigen in the monitoring of radiotherapy treatment response in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1990;37:260-253
29. **Rose PG, Baker S, Fournier L, et al.** Serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer: prediction of response and recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:942-946

Abstract

Radiotherapy Results in Stage IIB Uterine Cervix Cancer

Whoon Jong Kil, M.D.*, Mison Chun, M.D.*, Seunghee Kang, M.D.*, Young Taek Oh, M.D.*,
Hee Sug Ryu, M.D.[†], Hee Jae Ju, M.D.[†] and Eun Ju Lee, M.D.[§]

*Department of Radiation Oncology, [†]Gynecology Oncology,
[†]Pathology, and [§]Radiology, College of Medicine, Ajou University

Purpose: To evaluate the treatment results and prognostic factors after radiotherapy in stage IIB uterine cervix cancer.

Materials and methods: We retrospectively analyzed the records of 90 patients with stage IIB uterine cervix cancer who received radiotherapy between 9/94 and 12/99. Age was ranged from 28 to 79 years (median 57). Tumor size was ≥ 4 cm in 64 patients. Pretreatment SCC level was measured in 76 patients. Twenty nine patients received conventional radiotherapy (QD) and the others received modified hyperfractionated radiotherapy (BID). Only 7 patients in BID had tumor size < 4 cm. All patients received high dose rate brachytherapy (4 Gy \times 7 or 5 Gy \times 6). No patient received concurrent chemotherapy during radiotherapy. Follow up period was ranging from 9 to 76 months (median 38).

Results: The 5-year overall and disease free survival rates were 73.4% and 71.6%, respectively. Local recurrences occurred in 10% of patients, and distant metastasis in 18.9%. There was a significant correlation between OS/DFS and tumor size (< 4 cm; OS 95.2%, DFS 91.4%, ≥ 4 cm; OS 63.4%, DFS 63.4%). Pretreatment SCC level was one of prognostic factors only in univariate analysis.

Conclusion: With modified hyperfractionated radiotherapy, there was very low local recurrence rate (6.6%) and high 5-year overall and disease free survival rate (75.4% and 70.5%), which is comparable to results after concurrent chemoradiotherapy in bulky, locally advanced stage IIB uterine cervix cancer.

Key Words: Uterine cervix cancer, IIB, Modified hyperfractionated radiotherapy, Tumor size, SCC