

국소적으로 진행된 자궁경부암의 방사선치료와 복합 항암화학요법의 동시치료 결과

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 방사선종양학과*, 산부인과†, 예방의학과†

강원철* · 최은경* · 정원규* · 김종훈* · 장혜숙*
김용만† · 김영탁† · 남주현† · 목정은† · 이무송†

Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Carcinoma of The Uterine Cervix : A Phase I/II Prospective Study

One Chul Kang, M.D.* , Eun Kyung Choi, M.D.* , Weon Kuu Chung, M.D.* ,
Jong Hoon Kim, M.D.* , Hyesook Chang, M.D.* , Yong Man Kim, M.D.† ,
Young Tak Kim, M.D.† , Joo Hyun Nam, M.D.† , Jung-Eun Mok, M.D.†
and Moo-Song Lee, M.D.†

Departments of Radiation Oncology , Obstetrics and Gynecology† and Preventive Medicine†
Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea*

Purpose : Prospective, single arm, Phase I/II clinical trial was performed to assess the efficacy and toxicity of the concurrent chemotherapy and definitive radiotherapy (RT) in patients with previously untreated locally advanced carcinoma of the uterine cervix.

Methods and Materials : From May 1992 to January 1997, a total of 73 patients with advanced cervical carcinoma were entered on the protocol but 5 patients were excluded in analysis because of patients' refusal of treatment. Their ages ranged from 31 to 77 years, median 58 years. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage distribution was as follows: IIB 46, IIIA 2, IIIB 15 and IVA 5. RT consisted of external beam irradiation to 4,140-5,040 cGy/23-28 fractions plus high dose rate intracavitary treatments to deliver a dose of 30-35 Gy to point A in 6-7 fractions. During the intracavitary treatments parametrial boost was delivered for point B dose of 60 Gy in stage IIB and 65 Gy in stage IIIB. Two cycles of concurrent 5-fluorouracil and cisplatin (FP) chemotherapy (5-fluorouracil 1,000 mg/m²/day continuous infusion for 4 days, day 1-4, 29-32 and cisplatin 20 mg/m²/day intravenous bolus for 3 days, day 1-3, 29-31) administered starting on day 1 of RT.

Results : The median follow-up was 24 months (range 4-68+). Sixty-four patients were evaluable for survival rate in this protocol; The 5-year actuarial and disease-free survival rate were 52% and 64%, respectively. The 5-year actuarial survival for stage IIB and III+IVA patients were 58% and 36%, respectively. The 5-year disease-free survival rate for stage IIB and

이 논문은 1998년 5월 27일 접수하여 1998년 7월 14일 채택되었음.

책임저자: 강원철, 서울시 송파구 풍납동 388-1 서울중앙병원 방사선종양학과

III+IVA patients were 71% and 46%, respectively. Of the 68 patients evaluated for patterns of failure, overall recurrence rate was 27.9% (19/68): local failure in 5.9% (4/68), distant metastasis in 10.3% (7/68) and both in 11.8% (8/68). Of the 64 patients evaluated for response at one month after the completion of treatment, the complete response rate was 78% (50/64). Concurrent chemoradiation appear to be a well-tolerated regimen but there were two treatment-related deaths.

Conclusion : Concurrent chemotherapy of FP with high-dose definitive RT in locally advanced carcinoma of the uterine cervix is feasible and effective with acceptable toxicities. This chemoradiation regimen may offer a modest survival benefit for advanced stage. Further follow-up of these patients will evaluate the impact of this regimen on the long-term local control and their survival.

Key Words : Cervical cancer, Concurrent, Chemoradiotherapy

서 론

자궁경부암은 우리 나라 여성의 악성종양 중 가장 높은 빈도를 보이며,^{1,2)} 네 번째로 높은 사망률 (6.2/10만명)³⁾을 보이는 질환으로, 조기진단 및 효과적인 치료방법의 발달로 예방 및 완치가 가능한 종양으로 생각되고 있다. 그러나 종괴가 크거나 국소적으로 진행된 자궁경부암 환자에게 방사선단독으로 치료할 경우 방사선치료 장비와 기술의 발전에도 불구하고 골반강내 정상장기의 방사선내선량에 따라 제한을 받아 종양제어를 위해 충분히 방사선조사선량을 증가할 수 없어, 국소실패가 약 40%에서 70%정도까지 이른다고 하며, 결국은 원격전이도 20%에서 30%정도에 이른다고 보고하고 있다.⁴⁻⁷⁾ 따라서 국소적으로 진행된 자궁경부암에서 국소제어를 향상시켜 원격전이를 감소시키기 위한 여러 방법이 시도되었으나 효과는 미미한 것으로 보고되고 있고,⁸⁻¹⁵⁾ 근래에는 방사선치료와 항암화학요법을 병행하여 이론적으로 전신적 효과와 함께 방사선감작효과 (radiosensitivity)를 증가시켜 종양의 국소제어율을 높이고 micrometastasis를 치료하여 생존율의 향상을 가져올 수 있도록 항암약물들을 병행하는 다양한 방법들이 연구되고 있다.

초기에는 유도항암화학요법이 널리 시행되어졌는데, 이론적으로는 혈관손상이 일어나기 전에 약물을 투여하여 병소부위에 약물의 농도를 높이고 치료효과를 높여 생존율을 향상시킬 것으로 기대되었다. 그러나 최근까지 보고된 유도항암화학요법후 방사선치료를 시행한 무작위 연구들의 결과를 보면, 치료에 대한 높은 반응율에도 불구하고 생존율을 향상시킨다는 보고는

없다.¹⁶⁻²¹⁾ 이에 식도암,²²⁾ 폐암,²³⁾ 방광암²⁴⁾과 특히 항문암^{25, 26)}에서 항암화학요법과 동시에 방사선치료를 시행하여 국소제어율을 향상시킨 보고들을 바탕으로 하여, 진행된 혹은 재발된 자궁경부암에서도 동시 방사선-항암화학요법이 최근 널리 시도되고 있다.

본 연구는 전향적 제 2상연구로서 1992년 5월부터 국소적으로 진행된 자궁경부암에서 방사선치료와 복합 항암요법의 동시 치료에 의한 국소제어율과 부작용에 대해 분석하고 생존율, 실패양상 및 예후인자에 대해서도 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 환자의 특성

1992년 5월부터 1997년 1월까지 울산대학교 서울 중앙병원에서 자궁경부암으로 진단 받은 환자중에서 FIGO병기 IIB에서 IVA까지의 국소진행된 환자 73명 중 치료를 거부하거나 타병원으로 전원되어 치료한 5명을 제외한 68명을 대상으로 근치적 목적의 방사선치료와 동시에 2회의 5-fluorouracil (5-FU)과 cisplatin (CDDP)의 복합 항암화학요법을 시행하였다. 환자의 연령분포는 31세에서 77세까지로 중앙값은 58세이었다. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)에 의한 병기별 분포는 IIB 46명 (67.6%), IIIA 2명 (2.9%), IIIB 15명 (22.1%)과 IVA 5명 (7.4%)이었다. 병리학적 분포는 편평상피세포암이 62명 (91.2%)으로 대부분이었고, 선암이 4명 (5.9%), 편평상피선암이 2명 (2.9%)이었다. 치료 전에 시행한 전산화단층촬영 (CT)이나 자기공명촬영 (MRI)에서 골반내 림프절전이를 보인 경우가 23명 (33.8%)이었고

Table 1. Patients Characteristics

Variables	No. of Patients (n=68) (%)
Age (years) :	
Median	58
Range	31-77
≤ 60	38 (55.9)
> 60	30 (44.1)
Karnofsky index :	
60 - 70	3 (4.4)
80 -100	65 (95.6)
FIGO stage :	
IIB	46 (67.6)
IIIA	2 (2.9)
IIIB	15 (22.1)
IVA	5 (7.4)
Pathology :	
Squamous	62 (91.2)
Adenosquamous	2 (2.9)
Adenocarcinoma	4 (5.9)
Lymph nodal status :	
Pelvic	23 (33.8)
Paraortic	8 (11.8)
Hb during RT (mg/dL) :	
≤ 11	30 (44.1)
> 11	38 (55.9)
Tumor size (cm) :	
≤ 5	51 (75.0)
> 5	17 (25.0)
Elapse days :	
Median	57
Range	39 - 91
≤ 65	52 (76.5)
> 65	16 (23.5)

대동맥주위 림프절전이는 8명 (11.8%)이었다 (Table 1).

모든 환자에서 조직학적으로 자궁경부암을 확진받았고 병기결정을 위한 골반부위 이학적 소견을 토대로 하여 말초혈액검사, 간기능검사, 소변검사, 흉부 X-선 검사, 경정맥 신우조영술, 방광경검사, 직장경검사와 골반의 MRI 혹은 CT를 시행하였고 필요에 따라서 뼈 동위원소검사를 시행하였다. 치료종료 한달 후 추적 관찰시 이학적 검진과 MRI를 재 촬영하여 치료결과를 평가하고자 하였다.

2. 방사선치료

외부방사선조사는 6 MV와 15 MV 선형가속기 (linear accelerator)를 사용하여 전골반강에 사문조사 방법으로 매일 180cGy씩 주 5회 조사하여, 골반내 외부조사선량이 병기에 따라 FIGO병기 IIB는 4,140 cGy, IIIB는 5,040 cGy를 조사한 후 강내조사는 192Ir 고선량 근접치료기 (micro-Selectron HDR)로 매회 500 cGy씩 FIGO 병기에 따라 총 6-7회를 시

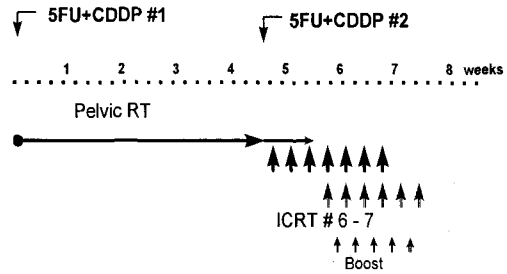


Fig. 1. Treatment scheme. 5FU, 5-fluorouracil; CDDP, cisplatin; RT, radiotherapy; ICRT, intracavitary radiotherapy; Boost, parametrial boost

행하여 A점에 3,000-3,500 cGy를 조사하였다. 1992년 5월부터 1993년 7월까지 등록된 16명은 주 2회씩 강내조사하여 평균치료기간이 73.3일 (41-89일)이었으나, 1993년 8월부터 1997년 1월까지 등록된 52명은 주 3회씩 강내조사하여 평균치료기간이 56.1일 (39-91일)로 통계적으로 의미 있게 치료기간을 단축할 수 있었다 ($p=0.0001$, Fig. 1). 전체 조사량은 FIGO병기 IIB인 경우는 A점에 7,640 cGy와 B점에 6,000cGy, FIGO병기 IIIB인 경우는 A점에 8,040 cGy와 B점에 6,500 cGy가 조사되도록 하였고, B점 추가조사는 강내조사를 쉬는 사이에 주 2회씩 시행하였다. 치료전에 시행한 진단사진상 대동맥주위 림프절전이를 보인 8명의 환자에 대해서는 대동맥주위 림프절영역에 외부방사선을 5,940 cGy까지 조사하였다. 등록된 환자 68명의 전체 치료기간은 39일에서 91일로 중앙값은 57일이었다. 방사선치료중 매주 1회 일반혈액검사를 시행하였고, 체중과 비노생식기계 및 위장관계의 합병증을 정기적으로 관찰하였다.

3. 항암화학요법

방사선치료 시작 제 1일부터 5-FU 1,000 mg/m²을 4일간 연속정주하였고, CDDP 20 mg/m²을 제 1일부터 3일간 3시간씩 정주로 1차 항암약물을 투여하고, 4주후에 강내조사 제 1일에 맞추어 2차의 복합항암약물을 투여하는 것을 원칙으로 하였다. 그리고 항암화학요법의 시행 전에 말초혈액검사, 간기능 및 신장기능 검사를 시행하여, absolute neutrophils counts가 1,000/mm³ 이하이거나 혈소판 수치가 100,000/mm³ 이하인 경우 수치가 회복될 때까지 2차 항암약물 투여의 시기를 연기하여, 대상환자 68명중 계획대로 2회의 약물치료를 마친 환자는 64명으로 94.1%이었다. 치료종료 후에 52명 (76.5%)의 환자는 더 이상의 약물치료를 시행 받지 않았으나, 치료종료

시점에서 부분관해를 보인 7명은 1-5회 (중앙값 2회), 완전관해를 보였으나 골반내 림프절전이 있던 3명은 1회씩, 재발한 6명은 3-11회 (중앙값 4.5회)의 추가 항암약물치료를 시행 받았다.

4. 치료반응 판정 및 추적 검사

치료 종료시점과 치료종료 후 1개월과 3개월에 시행한 골반내 이학적 검사결과와 치료종료 후 1개월에 시행한 MRI로 치료반응을 판정하였다. 완전관해는 임상적으로 관찰 가능한 모든 종양이 소실되었거나 치료 전후에 시행한 MRI를 관독하여 종양이 소실된 경우로 하였고, 부분관해는 임상적으로 관찰 가능한 종양이 50%이상 감소하거나 치료 후에 시행한 MRI상 최장경이 50%이상 감소한 경우로 정의하였다.

추적검사는 방사선치료 종료후 1년간은 매 2개월 간격으로, 다음 2년간은 3-4개월 간격, 그 이후로는 매 6개월 간격으로 시행하였으며, 추적기간은 4개월에서 68개월까지로 중앙값은 24개월이었고, 5개월까지 무병상태에서 추적이 소실된 1명을 제외하고 최소 1년이상 추적되거나 사망시까지 추적 조사된 환자는 67명으로 97.1%이었다.

5. 방법

방사선치료와 동시에 복합 항암화학요법을 시행하여 예후인자, 국소제어율, 실패양상과 치료부작용을 알아보고, 5년 생존율과 무병생존율은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 분석하였고, 생존율의 비교는 Log-rank test로 하였으며, 다변량분석은 Cox propor-

tional hazards model을 이용하였다.

결 과

1. 생존율과 종양제어율

대상환자 68명중 자궁경부암이외의 원인으로 사망한 4명을 제외하고, 64명에 대해 생존표 (actuarial survival)에 의한 5년생존율은 51.7%이었고 병기별로는 IIB, III+IVA에서 각각 57.7%, 36.0%이었다 (Fig. 2). 5년무병생존율은 63.6%이었고 병기별로는 IIB, III+IVA에서 각각 71.0%, 46.3%이었다 (Fig. 3). 치료종료후 한 달에 치료결과에 대한 평가가 가능했던 64명중 완전관해가 50명 (78.1%)이었으며 5년생존율과 무병생존율은 각각 63.5%, 70.5%이었고, 부분관해는 14명 (21.9%)이었고 5년생존율과 무병생존율은 각각 26.8 %, 41.7%이었다 (Table 2, Fig. 4).

2. 치료실패 양상

전체 환자 68명에서 19명 (27.9%)이 재발하였고, 그 중 국소재발은 4명 (5.9%)이었으며, 국소재발과 원격전이를 같이 나타낸 경우는 8명 (11.8%)이었고, 원격전이만 있었던 경우는 7명 (10.3%)이었다. (Table 3) 치료종료후 국소재발 발현의 기간은 5-25개월 (중앙값 14개월)이었고, 원격전이 발현의 기간은 3-34개월 (중앙값 19개월)이었다. 치료 종료후 한달 경과관찰시 반응을 평가할 수 있었던 64명중 완전관해인 경우 전체 재발율과 국소재발율이 각각 20.0% (10/50) 와 10.0% (5/50)이었고, 부분관해인 경우는 각각

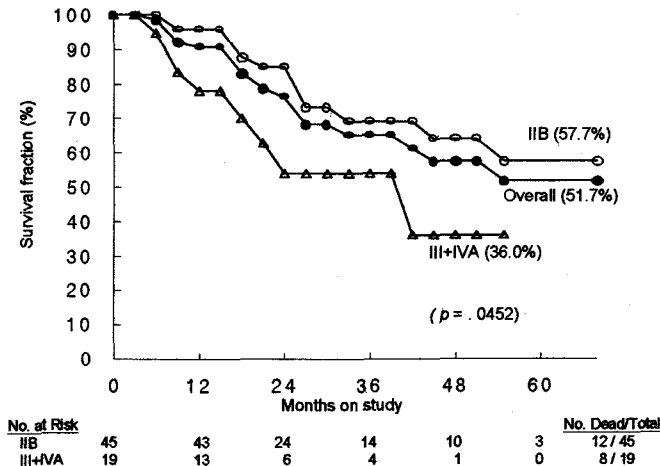


Fig. 2. Actuarial survival by FIGO stage.

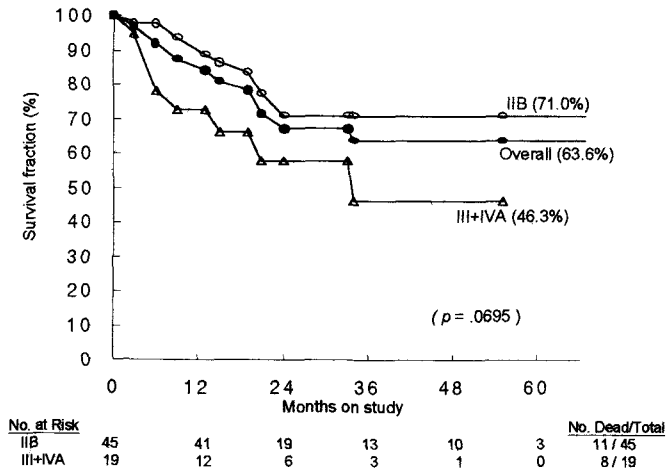


Fig. 3. Disease-free survival by FIGO stage.

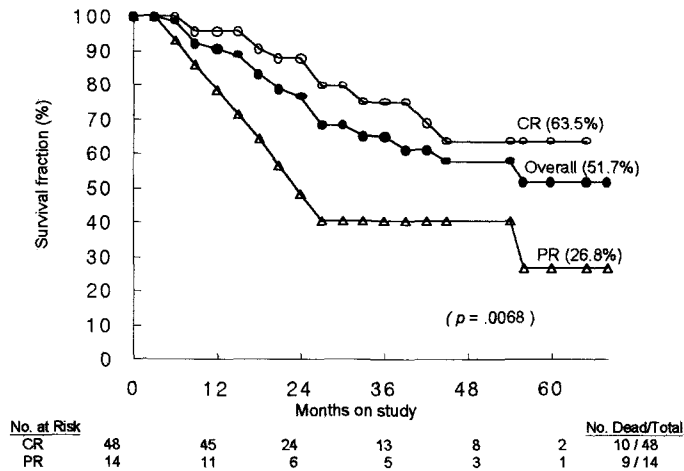


Fig. 4. Actuarial survival by response rate at 1 month follow-up.

Table 2. Response Rate by FIGO Stage

	IIB (%)	III+IVA (%)	Total (%)
Completion of Treatment :			68
CR	20 (46.5)	11 (50.0)	31 (45.6)
PR	26 (53.5)	11 (50.0)	37 (54.4)
1 mo. F/U :			64
CR	37 (80.4)	13 (72.2)	50 (78.1)
PR	9 (19.6)	5 (27.8)	14 (21.9)
3 mo. F/U :			61
CR	41 (95.3)	14 (77.8)	55 (90.2)
PR	2 (4.7)	3 (16.7)	5 (8.2)
Progression	—	1 (5.5)	1 (1.6)

57.1% (8/14)와 42.9% (6/14)이었고 $p=0.0057$ 과 $p=0.0367$ 로 나타나, 부분관해 환자의 전체 재발율과 국소재발율이 완전관해를 보인 환자에 비하여 통계적으로 의미있게 높게 나타났다 (Table 3). 한편 완전관해군의 치료기간은 39-91일 (중앙값 57일)이었고, 부분관해군은 51-89일 (중앙값 62일)로 의미 있는 차이를 보였다 ($p=0.0328$).

3. 예후인자

단변량 분석에 의한 예후인자별로 생존율을 비교하여 본 결과는 FIGO병기 IIB인 45명 (70.3%)에서 5년 생존율이 57.7%, FIGO병기 III+IVA인 19명 (29.7%)

에서는 36%였으며 통계학적으로 유의있는 차이를 나타냈고 ($p=0.0452$), 치료종료후 한달 경과시의 반응이 완전관해인 48명 (75%)에서 5년생존율이 63.5%, 부분관해인 14명 (25%)에서는 26.8%였고 통계학적으로 유의 있는 차이를 나타냈다 ($p=0.0068$) (Fig. 4). 그리고 골반내 림프절과 대동맥주위 림프절전이 유무에 따라서도 5년생존율에 통계학적으로 유의 있는 차이를 나타냈으며 ($p=0.0418, p=0.0051$) (Fig. 5), 환자의 나이, 종양의 크기, 치료중 혈색소 농도, 병리소견, 전체치료기간등은 5년생존율에 영향을 미치는 예후인자로서 통계학적인 의의는 없었다. 한편 무병생존율에는 치료종료후 한달 경과시의 반응이 완전관해인 48명 (75%)에서 5년 무병생존율이 70.5%, 부분관해인 14명 (25%)에서는 41.7%로 통계학적 의의를 나타냈으며 ($p=0.0055$), 대동맥주위 림프절전이 유무에 따라서도 5년무병생존율에 통계학적으로 유의 있는 차이를 나타냈다 ($p=0.0044$) (Table 4).

Table 3. Patterns of Failure by FIGO Stage and Response Rate at 1 Month

	LR (%)	LR+DM (%)	DM only (%)	Total (%)
Stage (No.)				
IIB (46)	3 (6.5)	6 (13.0)	2 (4.3)	11 (23.9)
III+IVA (22)	1 (4.5)	2 (9.1)	5 (22.7)	8 (36.3)
Total (68)	4 (5.9)	8 (11.8)	7 (10.3)	19 (27.9)
Response rate (No.)				
CR (50)	1 (2.0)	4 (8.0)	5 (10.0)	10 (20.0)
PR (14)	3 (21.4)	3 (21.4)	2 (14.3)	8 (57.1)
Total (64)	4 (6.3)	7 (10.9)	7 (10.9)	18 (28.1)

다변량분석에서는 치료종료후 한달 경과시의 반응율과 치료중 혈색소 농도가 생존율에 통계적으로 유의 있는 예후인자로 나타났고 ($p=0.0415, p=0.0508$), 대동맥주위 림프절 전이 유무는 통계학적으로 경계성 의의를 보였다 ($p=0.0622$). 그리고 무병생존율에는 대

Table 4. Prognostic Factors, Univariate Analysis

Variables (No. of patients)	Actuarial 5-YSR (%)	p-value	5-year DFS (%)	p-value
IIB (45)	57.7		71.0	
III+IVA (19)	36.0	0.0452*	46.3	0.0695
Age				
≤60 (38)	62.6		68.2	
>60 (26)	32.8	0.1871	56.3	0.3574
Response at 1 month			70.5	
CR (48)	63.5		41.7	
PR (14)	26.8	0.0068*		0.0055*
Size				
≤5 (48)	46.2		60.7	
>5 (16)	67.0	0.9333	68.8	0.9067
Hb during RT				
≤11 (28)	39.6		55.2	
>11 (36)	59.2	0.0767	69.2	0.1947
Pelvic LN				
- (42)	62.1		71.4	
+ (22)	31.0	0.0418*	47.4	0.1299
Para-aortic				
- (57)	59.1		70.9	
+ (7)	25.7	0.0051*	0.0 [†]	0.0044*

* Statistically significant ($p<0.05$)
 † Relapse within 34 months. Stage

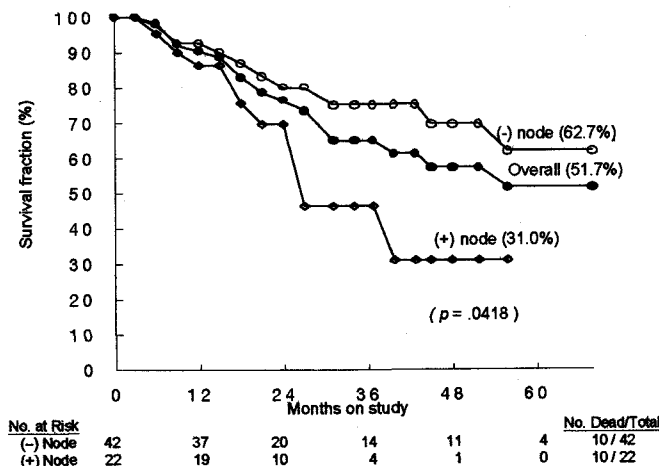


Fig. 5. Actuarial survival by pelvic LN status.

동맥주위 림프절 전이유무가 통계적으로 유의 있는 예후인자로 나타났고 ($p=0.0278$), 치료종료후 한달 경과시의 반응율은 통계적으로 경계성 의의를 보였다 ($p=0.0508$) (Table 5).

4. 부작용

방사선과 FP 함유화학요법에 의한 독성²⁷⁾은 혈액학적 부작용으로는 RTOG 3등급이상의 백혈구 감소가 6명 (8.9%)으로 나타났고, 치료전후 10%이상의 체중감소는 7명 (10.3%)이었고, 소화기계 부작용으로는 RTOG 3등급 이상이 6명 (9.1%)으로 나타났으며, 이중 5명은 치료종료후 자연 회복되었으나, 1명은 서혜부 림프절 전이가 있어 다량의 방사선이 조사된 환자로서 치료종료 후에도 소화기계 독성이 지속되었고 치료시

작 3개월후 폐 원격전이로 사망하였다 (Table 6). 치료와 관련된 백혈구 감소로 5일간 방사선치료를 지연시킨 환자가 2명 있었고, 전신쇠약과 백혈구 감소로 인해 19일간 방사선치료를 지연시킨 환자가 1명으로 대부분의 환자에서 계획대로 방사선치료를 진행할 수 있었다. 치료와 관계된 독성으로 사망한 경우는 2차 항암약물치료중 폐부종이 발생하여 치료시작 3개월후 1명이 사망하였고, FIGO병기 IIB인 환자 1명은 치료 후 8개월만에 장천공이 발생하여 두 차례의 수술을 시행 받았으나 16개월후 사망한 것으로 확인되었다. FIGO병기 IIIA환자 중 1명은 치료후 2개월째 경과관찰시 질내 괴사를 보였으나 계속 추적시 소실되었다.

고 안

국소적으로 진행된 자궁경부암에서 근치적 방사선 치료 단독으로는 종양제어율이 병기에 따라 10%에서 65%까지로 보고하고 있으며,^{4, 28-30)} 치료실패 중 약 2/3의 환자들은 방사선조사야내의 골반내 국소재발로 고통받는다고 보고하였다.⁶⁾ 1988년에 Horiot 등³¹⁾은 방사선치료단독의 5년생존율이 FIGO병기 IIB, IIIA, IIIB, IV 각각 76%, 62%, 50%, 20%인 것으로 보고하였다. Fletcher 등³²⁾은 종양제어에는 종양의 크기와 방사선조사선량사이에 상관관계가 있다고 보고하였고, 종양의 크기가 큰 자궁경부암에서는 임상적으로 골반의 정상조직 내선량보다 더 많은 방사선량이 요구된다고 하였다. 이러한 한계를 극복하기 위해 방사선 민감제,⁹⁻¹¹⁾ 고압산소병합요법,¹²⁻¹⁴⁾ 다분할방사선치료,³³⁻³⁶⁾ 조직내 방사선치료,³⁷⁾ 고선형에너지전리방사선¹⁵⁾과 온열요법 등이 연구되어 왔다.

항암약물의 작용기전에 대해서는 아직까지 명확히 규명되어 있지 않으나, 1958년에 Heidelberger 등³⁸⁾이 5-FU와 방사선치료 사이의 상승효과를 보고한 이후, Byfield 등³⁹⁾은 방사선치료후 5-FU에 최소 24시간은 노출되어야 방사선민감도를 얻을 수 있음을 보고하였다. 1971년에는 Zak와 Drobnik⁴⁰⁾에 의해 CDDP의 방사선감작화 (radiosensitization)가 소개된 이후, CDDP이 저산소세포의 방사선민감도를 증가시키고 방사선치료에 의한 준치사손상의 회복을 억제하는 것으로 알려졌다.⁴¹⁾ 진행된 혹은 재발된 자궁경부암에서 CDDP 단독 혹은 복합으로 방사선치료와 병행치료하여, 전체적인 반응율이 22%에서 100%까지 보고하였고^{7, 42-52)} 이는 원격전이의 가능성을 감소시켜 생존율 향상에 기여할 것으로 생각되었다.⁵³⁾ 근래에는 CDDP이나 5-FU를 기초로 하는 항암약물 단독 혹은

Table 5. Prognostic Factors, Multivariate Analysis

Variables (N=64)	Relative risk	
	OS	DFS
Stage IIB/III + IVA	2.198	1.819
Age ≤60/>60	1.124	1.079
Response at 1 month CR/PR	2.857*	2.796†
Size ≤5/>5	0.385	0.496
Hb during RT ; ≤11/>11	0.340*	0.490
Pelvic LN (-)/(+)	1.677	1.414
Para-aortic (-)/(+)	3.199†	3.667*

* $p < 0.05$

† $0.05 < p < 0.1$

Table 6. Acute Toxicity of Treatment

Toxicity (RTOG/ECOG grade)	No. of patients (%)
Hematologic (/mm ³):	n=68 (100.0)
1 (3,000-4,000)	24 (35.3)
2 (2,000-3,000)	25 (36.8)
3 (1,000-2,000)	5 (7.4)
4 (< 1,000)	1 (1.5)
Gastrointestinal :	n=68 (100.0)
1	26 (38.2)
2	4 (5.9)
3	6 (8.9)
Weight loss :	n=68 (100.0)
< 5 %	45 (66.2)
5-10 %	16 (23.5)
> 10 %	7 (10.3)

Table 7. Results of Concurrent Chemoradiotherapy for Advanced Cervical Cancer

Series (Reference)	No. of patients	Stage	Chemotherapy	Radiotherapy	Results
Perez et al. (29)	237	III	—	ext 40 Gy br 40-45 Gy/2fr	5-YSR 45% LR 37%
Thomas et al. (33)	100	III-IVA	F 1000 d1-4, 29-32 M 6 d1, 35	ext 46 Gy br 40 Gy/1fr	3-YSR 42% PC 50%
Heaton et al. (34)	29	II-IV and rec	F 600 d1-4, 15-18, 29-32, 43-46 P 60 d1, 15, 29, 43	ext 46-58 Gy br 22-34Gy	5-YSR 38% 5-DFS 34%
Resbeut et al. (36)	19	III-IVA	F 400-600 d1-4, 22-25 P 40-60 d1, 22	ext 55-60 Gy br 15 Gy/1fx	2-YSR 77% PC 74%
John et al. (60)	30	III-IVA	F 1000 d8-11 M 7.5 d8 (FP at br)	ext 36 Gy br 40 Gy/2fr	5-YSR 39% LR 41%
Present study	19	III-IVA	F 1000 d1-4, 29-32 P 20 d1-3, 29-31	ext 41-50 Gy br 30-35 Gy/6-7fr	5-YSR 36% 5-DFS 46% LR 17.6%

Note. Abbreviations used: F, 5-fluoracil; M, mitomycin-C; P, cisplatin; d, day; ext, external irradiation; br, brachytherapy; fr, fractionation; YSR, year survival rate; PC, pelvic control; DFS, disease-free survival; LR, local recurrence rate

다른 종류의 항암약물들과 복합으로 사용하는 연구가 널리 시행되어지고 있으며, 국소적으로 진행된 자궁경부암에서의 전체적인 반응율을 60%에서 95%까지 보고하고 있다.^{34, 36, 44, 50, 54-58} 유도항암화학요법후 방사선치료를 시행하는 순차적 치료방법의 문제점을 해결하기 위한 동시 방사선-항암화학요법은 이론적으로는 근치적 방사선치료를 지연시키지 않으면서, 교차저항(cross-resistance)이 생길 수 있는 시간의 간격을 없애 micrometastasis의 치료가능성을 높여줄 것으로 생각되었다. 대부분의 동시 방사선-항암화학요법 연구에서 높은 치료반응율을 관찰할 수 있었으나 비교적 연구대상의 수가 적고, 추적관찰의 기간이 충분하지 않으며, 대부분 비무작위 연구로서, 장기적인 추적관찰시 생존율의 향상 및 국소제어율에 어느 정도 효과적인지를 판단하기 어려운 것이 현실이다.

진행된 자궁경부암에 대한 다양한 동시 방사선-복합항암화학요법의 치료결과는 국소제어율의 향상과 짧은 추적기간에서의 생존율 향상을 보고하고 있다. Wong 등⁴⁶은 CDDP를 1주간격과 2주간격으로 투여하면서 방사선치료를 시행한 두군과 방사선단독 치료군의 세군을 비교하였는데 장기적인 추적관찰시 생존율이 3개군간에 유사하였음을 보고하였고, John 등⁵⁹은 RTOG 85-15 최종결과에서 60명의 환자를 대상으로 방사선치료 2주제에 1차 항암약물 (5-FU/mitomycin)을 시행하고 감내조사 시기에 맞추어 2차로 5-FU/CDDP를 시행하여 52명에서 치료를 마칠 수 있다고 하였다. 그 결과 FIGO병기 III와 IVA의 환자가 50% (30명)로서 국소제어율이 41%이고, 5년생존율이

39%로, 진행된 자궁경부암에서 방사선치료 단독보다 생존율이 5%에서 10%정도 향상된 것으로 보고하였다. Resbeut 등³⁶은 40명의 진행된 자궁경부암 환자를 대상으로 5-FU와 CDDP를 21일 간격으로 2회 시행하였는데, 2차항암약물은 1/3씩 감량하여 시행하였으며, 후반기의 20명은 다분할 방사선치료 (0.9 Gy/fraction, bid)를 시행하였다. 이들 중 FIGO병기 III가 7명, IVA가 12명으로 치료후 15명에서 추가로 수술적 처치가 시행되어, 국소제어율이 74%, 2년생존율과 무병생존율이 각각 77%와 65%로 보고하였다. Heaton 등³⁴은 종양의 크기가 8cm 이상이거나 재발된 자궁경부암 환자를 대상으로 5-FU와 CDDP를 다분할방사선치료 (116 cGy/fraction, bid)와 동시에 격주로 시행하여, 치료종류시 완전관해율이 66%, 부분관해율이 34%로 보고하였고, 5년 무병생존율은 완전관해군에서 65%로 보고하여 종양의 크기가 크고 나쁜 예후를 가진 환자군에서 향상된 국소제어율을 기대할 수 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 복합항암화학요법의 용량 및 투여방법은 약물투여 제 1일부터 5-FU를 1,000 mg/m²을 96시간 연속정주하고, CDDP도 제 1일부터 20 mg/m²을 3일간 3시간 정주하였고, 다른 연구에서는 5-FU를 600-1,000 mg/m²씩 96시간 연속정주하고, CDDP를 50-60 mg/m²씩 하루에 정주하여 약물투여의 시기나 다른 약물과의 병용여부에서 일부 차이가 있었지만 기본적인 약물의 용량에는 큰 차이를 보이지는 않았다.^{34, 36, 55, 57} 본 연구에서 생존율을 분석한 64명의 환자중 FIGO병기 IIB인 환자 45명의 5년생존율은 57.7%로 나타났고 5

년무병생존율이 71%로 분석되었으나, FIGO병기 III와 IVA의 환자 19명의 5년생존율은 36%로 추적관찰기간이 다소 짧지만 다른 동시 방사선-항암화학요법의 보고들에 상응하는 결과를 관찰할 수 있었고, 5년무병생존율은 46.3%로 나타나 방사선치료 단독이나 동시 방사선-항암화학요법의 다른 보고들에 비해 향상됨을 관찰할 수 있었다 (Table 7).

Flyes 등⁶⁰은 가장 의미있는 예후인자가 FIGO병기이며, 그 다음으로 A점의 방사선량과 방사선치료기간이라고 보고하였다. 본 연구에서 분석을 시행한 예후인자로는 FIGO병기, 나이, 치료반응율, 종양의 크기, 혈중 혈색소의 농도와 림프절 전이여부 등이며, 단변량분석시 5년생존율에 영향을 주는 예후인자로는 FIGO병기, 치료종료후 한달 경과관찰시의 치료반응율, 골반내와 대동맥주위 림프절전이 유무가 통계적으로 의미가 있었고, 5년무병생존율에 영향을 주는 예후인자로는 치료종료후 한달 경과 관찰시의 치료반응율과 골반내 림프절전이 유무가 통계적으로 의미가 있었다 ($p < 0.05$). 본 연구에서는 대부분의 환자에게 A점에 목적한 방사선량을 조사하였고, 방사선치료기간은 주 2회 시행하던 고선량 근접치료를 주 3회씩 시행함으로써 통계적으로 의미있는 치료기간의 단축을 보였으나 생존율에서 차이를 관찰할 수는 없었다. 치료전에 시행한 진단 사진상 골반내 림프절전이가 있었던 환자 22명에 대한 5년생존율과 무병생존율이 각각 31%, 47.4%이었고, 림프절전이가 없었던 환자 42명은 각각 62.1%, 71.4%로 모두 통계적으로 의미있는 차이를 보였다. 현재 골반내 림프절전이 여부가 FIGO병기에 영향을 주지는 않으나, 중요한 예후인자로 고려되어야 할 것으로 사료된다. 치료종료 한달 후 경과관찰시 이학적 검진과 MRI를 시행하여 객관적 평가가 가능하였던 64명중 완전관해가 78.1% (50/64)이고 부분관해가 21.9% (14/64)로 관찰되었다. 5년생존율과 무병생존율은 완전관해군에서 각각 63.5%, 70.5%이었고, 부분관해군은 각각 26.8%, 41.7%로 두 군 사이에 통계적으로 의미있는 차이를 보였고, 재발양상도 국소재발이 완전관해군에서 10% (5/50)이었고, 부분관해군에서는 42.9% (6/14)로 현저히 높게 나타나 치료에 대한 반응의 정도가 생존율과 재발양상에 영향을 미치는 중요한 인자임을 알 수 있었다.

1977년 Nelson 등⁶¹은 FIGO 병기 II와 III인 환자 104명에 대해 수술적으로 대동맥주위 림프절에 대한 생검을 시행하여 FIGO병기 IIA, IIB, III 각각 12.5% 14.9%, 38.4%가 전이 되었음을 보고하였고, 1990년

Heller 등⁶²은 FIGO병기 IIB, III, IVA인 환자 264명을 대상으로 대동맥주위 림프절에 대한 임상적인 검사와 병리적 조직검사를 병행하여 FIGO병기 IIB, III, IVA 각각 21%, 31%, 13%가 전이되었음을 보고하였다. 본 연구에서는 치료전에 시행한 진단 사진상 대동맥주위 림프절전이가 있었던 환자 8명에 대해서만 대동맥주위 방사선치료를 시행하였다. 1988년 Haie 등⁶³은 FIGO병기 III인 환자 441명을 대상으로 대동맥주위 림프절에 대한 예방적 방사선치료의 무작위 임상 연구를 시행하여 국소재발, 원격전이와 생존율에 의미있는 차이가 없다고 보고하였으나, 1995년 Rotman 등⁶⁴의 FIGO병기 IIB이거나 종양의 크기가 4 cm 이상인 IB, IIA인 환자 367명을 대상으로 대동맥주위 림프절에 대한 예방적 방사선치료를 시행한 무작위 임상 연구결과 (RTOG 79-20)에 의하면, 무병생존율이나 재발양상에는 차이가 없지만 대동맥주위 림프절에 대해 예방적 방사선치료를 시행한 군에서 10년생존율이 통계적으로 의미있게 향상됨을 보고하였다. 위의 보고들을 고려할 때, 진행된 자궁경부암에 대해 대동맥주위 림프절의 예방적 방사선치료가 고려되어야 할 것으로 사료된다.

골반주위 방사선치료는 소장점막의 내선량에 제한을 받으며, 항암화학요법과 방사선치료를 동시에 병용할 때는 독성이 더욱 증가하는데, 5-FU나 CDDP 등의 대부분의 항암약물은 독성을 증가시키는 것으로 알려져 있다. Thomas 등³³은 진행된 자궁경부암 환자 200명을 대상으로 5-FU와 mitomycin의 복합항암요법과 동시에 방사선치료를 시행하였다. 방사선치료는 하루 한번 188 cGy를 조사하다가 치료기간의 단축을 위해 하루 두 번 160 cGy씩 조사하는 다분할 방사선치료를 시행하였으며, 치료 중 혈액학적 독성의 의미있는 증가로 mitomycin을 생략하여, FIGO병기 III와 IV인 환자 100명에 대한 치료결과 3년 국소재발율과 생존율을 각각 50%와 42%로 보고하였다. John 등⁶⁰이 보고한 RTOG 85-15 최종결과에서는 1차항암약물은 5-FU와 mitomycin을 2차는 5-FU와 CDDP를 시행하였고 연구후반기에는 초기보다 독성을 줄이기 위해 방사선량을 10% 증가시키고 mitomycin은 25% 감량하여 치료를 진행했으며, 치료와 관계된 사망 없이 수용가능한 독성을 관찰할 수 있었다. 그러나 본 연구에서는 계획된 방사선량이나 항암약물의 조정 없이 치료를 진행할 수 있었고, 전체적인 급성 독성은 10%내이었으나 2차 항암약물치료 중 폐부종이 발생하여 1명이 3개월만에 사망하였고, 치료후 8개월에 독성으로 장천공이 생긴 1명은 16개월만에 치료와 관

계된 만성 소화기계 독성으로 사망하였다고 생각된다. 그리고 치료후 2개월 추적관찰시 질내피사가 1명에서 관찰되었으나 이후 추적시 소실되었다. 항암약물과 방사선치료를 동시에 시행할 경우, 치료에 따른 심각한 독성이 생길 수 있으며 이를 예방하기 위해 주의 깊은 관찰과 적극적인 대증치료가 시행되어야 하겠다.

결 론

국소적으로 진행된 자궁경부암에 대한 본 연구의 방사선과 항암제의 동시병용 치료방법이 수용 가능성을 알 수 있었고, 아직까지 생존율과 무병생존율의 향상을 나타내지는 않았으나, 비교적 대상환자의 수가 적고 추적관찰기간이 아직 충분하지 않은 점을 고려할 때, 향후 충분한 추적관찰을 통해 국소제어율을 높이고, 치료에 대한 반응의 정도를 향상시킬 수 있는 예후인자의 분석 및 치료 방법의 모색이 필요하리라 생각된다. 진행된 자궁경부암에 대한 동시 방사선-항암 화학요법의 높은 초기 반응율에도 불구하고 생존율의 향상을 비교하기 어려워, 방사선치료 단독과 비교하여 생존율에 미치는 효과를 알아보기 위한 제 3상 무작위 연구가 필요하겠으며, 원격전이를 줄이기 위한 보다 효과적인 항암약물의 적용을 고려하여야 하겠다.

참 고 문 헌

1. 대한민국 보건복지부. 한국인 암등록 조사자료 분석 보고서 (1995.1.1-1995.12.31). 1997;19-20
2. 대한치료방사선과학회. 치료방사선과 전국통계 (1996). 대한치료방사선과학회지 1997; 15:277-281
3. 통계청. 주요사인의 사망률 추이. 사망원인통계연보 1995;37-43
4. Rose PG. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation. *Semin Oncol* 1994; 21: 47-53
5. Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H, et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix: analysis of tumor recurrence. *Cancer* 1983; 51:1393-1402
6. Jampolis S, Andras EJ, Fletcher GH. Analysis of sites and causes of failure of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix. *Radiology* 1975; 115:681-685
7. Malfetano J, Keys H, Krendentser D, et al. Weekly cisplatin and radical radiation therapy for advanced, recurrent, and poor prognosis cervical carcinoma. *Cancer* 1993; 71:3703-3706
8. Kuske RR, Perez CA, Grigsby PW, et al. Phase I/II study of definitive radiotherapy and chemotherapy (cisplatin and 5-fluorouracil) for advanced and recurrent gynecologic malignancies. *Am J Clin Oncol* 1989; 12:467-473
9. Leibel S, Bauer M, Wasserman T, et al. Radiotherapy with or without misonidazole for patients with stage IIIB or stage IV squamous cell carcinoma of the uterine cervix: Preliminary report of a Radiation Therapy Oncology Group randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 541-549
10. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, et al. Hydroxyurea versus misonidazole with radiation in cervical carcinoma: long-term follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1993; 11:1523-1528
11. Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V, et al. Hydroxyurea: a radiation potentiator in carcinoma of the uterine cervix. A randomized double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:803-808
12. Johnson RJ, Walton RJ. Sequential study on the effect of the addition of hyperbaric oxygen on the 5 year survival rates of carcinoma of the cervix treated with conventional fractional irradiations. *AJR* 1974; 120:111-117
13. Ward AJ, Dixon B. Carcinoma of the cervix: results of a hyperbaric oxygen trial associated with the use of the cathetron. *Clin Radiol* 1979; 30: 383-387
14. Brady LW, Plenk HP, Hanley JA, et al. Hyperbaric oxygen therapy for carcinoma of the cervix - Stages IIB, IIIA, IIIB and IVA: Results of a randomized study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7:991-998
15. Maor MH, Gillespie BW, Peters LJ, et al. Neutron therapy in cervical cancer: results of a phase III RTOG study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:885-891
16. Souhami L, Gil RA, Allan SE, et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1991; 9:970-977
17. Chauvergne J, Rohart J, Heron JF, et al. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) versus RT in stage IIB, III carcinoma of the cervix (CACX): A cooperative study of the French Oncology centres [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; 7:524
18. Kumar L, Kaushal R, Nandy M, et al. Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: a

- randomized study. *Gynecol Oncol* 1994; 54:307-315
19. **Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V, et al.** Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 444-451
 20. **SundfØr K, Tropé CG, Högberg T, et al.** Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma: A randomized multicenter study of sequential cisplatin and 5-fluorouracil and radiotherapy in advanced cervical carcinoma stage 3B and 4A. *Cancer* 1996; 77:2371-2378
 21. **Tseng CJ, Chang CT, Lai CH, et al.** A randomized trial of concurrent chemotherapy versus radiotherapy in advanced carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1997; 66:52-58
 22. **Herskovic A, Marts K, Al-Sarraf M, et al.** Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326:1593-1598
 23. **Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al.** Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 326:524-530
 24. **Shipley WU, Prout GR Jr, Einstein AB, et al.** Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *JAMA* 1987; 258:931-935
 25. **Cummings B, Keane T, Thomas G, et al.** Results and toxicity of the treatment of anal canal carcinoma by radiation therapy or radiation therapy and chemotherapy. *Cancer* 1984; 54:2062-2068
 26. **Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, et al.** Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:1115-1125
 27. **John M.** Grading of chemoradiation toxicity. In : John M, Flam M, Legha SS and Phillips TL, Eds. *Chemoradiation: an integrated approach to cancer treatment*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger. 1993: 601-606
 28. **Hanks GE, Herring DF, Kramer S.** Patterns of care outcome studies: results of the national practice in cancer of the cervix. *Cancer* 1983; 51: 959-967
 29. **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
 30. **Potish RA, Farniok KE, Twiggs LB.** The interplay of local and distant control in the cure of cervical cancer. *Cancer* 1990; 66:2514-2521
 31. **Horiot JC, Pigneux J, Pourquier H, et al.** Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to GH Fletcher guidelines: a French cooperative study of 1383 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:605-611
 32. **Fletcher GH.** Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumours. *Br J Radiol* 1973; 46:1-12
 33. **Thomas G, Dembo A, Fyles A, et al.** Concurrent chemoradiation in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 38:446-451
 34. **Heaton D, Jordan E, Reddy S, et al.** Treatment of 29 patients with bulky squamous cell carcinoma of the cervix with simultaneous cisplatin, 5-fluorouracil, and split-course hyperfractionated radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1990; 38:323-327
 35. **Komaki R, Pajak TF, Marcial VA, et al.** Twice-daily fractionation of external irradiation with brachytherapy in bulky carcinoma of the cervix: Phase I/II study of the Radiation Therapy Oncology Group 88-05. *Cancer* 1994; 73:2619-2625
 36. **Resbeut M, Cowen D, Viens P, et al.** Concomitant chemoradiation prior to surgery in the treatment of advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 54:68-75
 37. **Prempree T.** Parametrial implant in stage IIIB cancer of the cervix. III. A five-year study. *Cancer* 1983; 52:748-750
 38. **Heidelberger C, Griesbach L, Montag BJ.** Studies on fluorinated pyrimidines II. Effects of transplanted tumors. *Cancer Res* 1958; 18:305-317
 39. **Byfield JE, Calabro-Jones P, Klisak I, et al.** Pharmacologic requirements for obtaining sensitization of human tumor cells in vitro to combined 5-Fluorouracil or fluorafur and X rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:1923-1933
 40. **Zak M, Drobnik J.** Effects of cis-dichlorodiamine-platinum (II) on the post-irradiation lethality in mice after irradiation with X-rays. *Strahlentherapie* 1971; 142:112-115
 41. **Double EB, Richmond RC.** A review of platinum complex biochemistry suggests a rationale for combined platinum-radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:1335-1339
 42. **Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, et al.** Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer*

- 1981; 48:899-903
43. **Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, et al.** Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3:1079-1085
 44. **Souhami L, Seymour R, Roman TN, et al.** Weekly cisplatin plus external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy in patients with locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:871-878
 45. **Runowicz CD, Walder S, Rodriguez-Rodriguez L, et al.** Concomitant cisplatin and radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34:395-401
 46. **Wong LC, Choo YC, Choy D, et al.** Long-term follow-up of potentiation of radiotherapy by cisplatin in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 35:159-163
 47. **Piver MS, Barlow JJ, Lele SB, et al.** Weekly cis-diamminedichloroplatinum II as induction chemotherapy in recurrent carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1984; 18:313-319
 48. **Piver MS, Lele SB, Malfetano JH.** cis-Diamminedichloroplatinum II based combination chemotherapy for the control of extensive paraaortic lymph node metastasis in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1987; 26:71-76
 49. **Dewit L.** Combined treatment of radiation and cis-diamminechloroplatinum (II): a review of experimental and clinical data. *Int J Radiat Biol Phys* 1987; 13:403-426
 50. **Pearcey RG, Stuart GCE, MacLean GD, et al.** Phase II study to evaluate the toxicity and efficacy of concurrent cisplatin and radiation therapy in the treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1995; 58:34-41
 51. **Alberts DS, Kronmal R, Baker L, et al.** Phase II randomized trial of cisplatin chemotherapy regimen in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell cancer of the cervix: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987; 5:1791-1795
 52. **Potter ME, Hatch KD, Potter MY, et al.** Factors affecting the response of recurrent squamous cell carcinoma of the cervix to cisplatin. *Cancer* 1989; 63:1283-1286
 53. **Perez CA, Kuske RR, Camel HM, et al.** Analysis of pelvic control and impact on survival in carcinoma of the uterine cervix treated with radiation therapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:613-621
 54. **Roberts WS, Kavanagh JJ, Greenberg H, et al.** Concomitant radiation therapy and chemotherapy in the treatment of advanced squamous carcinoma of the lower female genital tract. *Gynecol Oncol* 1989; 34:183-186
 55. **Roberts WS, Hoffman MS, Kavanagh JJ, et al.** Further experience with radiation therapy and concomitant intravenous chemotherapy in advanced carcinoma of the lower female genital tract. *Gynecol Oncol* 1991; 43:233-236
 56. **John M, Flam M, Sikic M, et al.** Preliminary results of concurrent radiotherapy and chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a phase I-II prospective intergroup NCOG-RTOG study. *Gynecol Oncol* 1990; 37:1-5
 57. **Chang HC, Lai CH, Chen MS, et al.** Preliminary results of concurrent radiotherapy and chemotherapy with cis-platinum, vincristin and bleomycin in bulky, advanced cervical carcinoma: a pilot study. *Gynecol Oncol* 1992; 44:182-188
 58. **Ludgate SM, Crandon AJ, Hudson CN, et al.** Synchronous 5-fluorouracil, mitomycin-C and radiation therapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15:893-899
 59. **John M, Flam M, Caplan R, et al.** Final results of a phase II chemoradiation protocol for locally advanced cervical cancer: RTOG 85-15. *Gynecol Oncol* 1996; 61:221-226
 60. **Flyes AW, Pintilie M, Kirkbride P, et al.** Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: Results of a multiple regression analysis. *Radiother Oncol* 1995; 35:107-117
 61. **Nelson JH Jr, Boyce J, Macasaet M, et al.** Incidence, significance, and follow-up of para-aortic lymph node metastases in late invasive carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128:336-340
 62. **Heller PB, Malfetano JH, Bundy BN, et al.** Clinical-pathologic study of stage IIB, III, and IVA carcinoma of the cervix: Extended diagnostic evaluation for paraaortic node metastasis-A Gynecologic Oncologic Group study. 1990; 38:425-430
 63. **Haie C, Pejovic MH, Gerbaulet A, et al.** Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. *Radiother Oncol* 1988; 11:101-112
 64. **Rotman M, Pajak MF, Choi K, et al.** Pro-

phylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA

cervical carcinomas: Ten-year treatment results of RTOG 79-20. JAMA 1995; 274:387-393

국문 초록 =

국소적으로 진행된 자궁경부암의 방사선치료와 복합 항암화학요법의 동시치료 결과

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 방사선종양학과*, 산부인과†, 예방의학과†

강원철* · 최은경* · 정원규* · 김종훈* · 장혜숙*
김용만† · 김영탁† · 남주현† · 목정은† · 이무송†

목적 : 국소적으로 진행된 자궁경부암환자에서 방사선 치료와 5-FU, CDDP 복합항암요법의 동시 치료에 의한 종양관해율, 치료부작용, 예후인자, 실패양상과 생존율을 분석하기 위하여 전향적 제 2상연구를 시행하였다.

대상 및 방법 : 울산대학교 서울중앙병원 방사선종양학과와 산부인과에서 1992년 5월부터 1997년 1월까지 FIGO병기 IIB, III, IVA의 국소적으로 진행된 자궁경부암으로 진단받고 치료한 환자 73명중 방사선치료와 동시에 2회의 FP 항암요법을 시행한 68명을 대상으로 분석을 시행하였다. FIGO병기에 의한 분포는 IIB 46명, IIIA 2명, IIIB 15명, IVA 5명이었고, 이들의 연령분포는 31세에서 77세까지로 중앙값 58세이었다. 방사선치료시 외부조사는 전골반부에 4,140-5,040 cGy를 시행후 192Ir 고선량 근접치료기로 주 3회씩 6-7회의 강내조사를 시행하며 동시에 B점추가 조사를 시행하여 A점에 7,500-8,000 cGy, B점에 6,000-6,500 cGy가 되도록 조사하였다. FP (5-FU; 1,000mg/m²/24 hours, 4 days+CDDP; 20mg/m²/3 hours, 3 days) 항암화학요법은 방사선치료 시작 제 1일과 제 29일에 각각 4일간 투여하도록 하였다. 치료효과는 치료종료시점과 치료후 1개월, 3개월에 시행한 부인과 검사와 MRI로 판정하였다.

결과 : 전체 환자의 추적기간은 4개월에서 68개월 (중앙값 24개월)이었다. 생존율을 분석한 환자 64명의 5년생존율 및 무병생존율은 각각 52%와 64%였으며, FIGO병기 IIB인 환자의 5년생존율과 무병생존율은 각각 58%, 71%이었고, FIGO병기 III와 IVA인 환자는 각각 36%, 46%이었다. 재발양상은 전체 재발율이 27.9% (19/68)로, 국소재발이 5.9% (4/68), 원격전이가 10.3% (7/68), 국소재발과 원격전이가 같이 있는 경우가 11.8% (8/68)로 나타났다. 치료종료 한달 후 치료 효과를 판정할 수 있었던 64명중 78% (50/64)가 완전관해를 보였다. 예후인자는 단변량분석시 5년생존율에 FIGO병기, 치료반응율, 골반내와 대동맥주위 림프절 전이유무가 통계적으로 의미 있었고, 다변량분석시 치료반응율과 치료중 혈색소 농도가 통계적으로 유의있게 나타났다. 치료에 따른 독성은 10%내외로 치료후 대부분 자연 회복되었으나, 2차 항암약물투여중 폐부종이 발생한 1명과 치료종료후 8개월에 만성합병증인 장천공이 발생한 1명은 치료에 따른 부작용으로 사망하였다.

결론 : 국소적으로 진행된 자궁경부암에 대한 방사선치료와 복합항암요법의 동시치료는 수용 가능한 독성을 보였고, 진행된 경우 생존율의 향상을 관찰할 수 있었다. 좀 더 장기적인 추적관찰 후 여러 예후인자들을 고려하여 초기 치료반응율을 높이는 치료방법의 선택이 필요하리라 생각되며, 동시 방사선-항암화학요법의 종양관해율과 생존율의 차이를 알아보기 위한 제 3상 무작위 연구가 필요한 것으로 생각된다.