

자궁경부 선암 환자에서 고선량을 강내치료와 저선량을 강내치료의 비교

인하대학교 의과대학 방사선종양학교실*
연세대학교 의과대학 치료방사선과학교실†, 병리학교실†

김우철* · 김귀언† · 정은지† · 서창옥† · 홍순원† · 조영갑* · 노준규*

목적 : 자궁경부 선암은 발생률이 적어 편평상피암에 비하여 아직 치료방법에 대한 연구가 미흡하다. 또한 지금까지 저선량을 강내치료가 많이 사용되어 고선량을 강내치료의 결과는 많이 보고되고있지 않다. 따라서 저자들은 자궁경부 선암환자에서 고선량을 강내치료와 저선량을 강내치료를 비교하여 고선량을 강내치료의 효과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 : 1971년 1월부터 1992년 12월까지 연세대학교 방사선종양학과에서 근치적 목적으로 치료된 106명의 자궁경부 선암 환자를 대상으로 하였다. 저선량을 강내치료는 35명에서 시행되었고, 71명은 고선량을 강내치료가 시행되었다. 저선량률군에서는 병기 1기가 8명, 병기 2기가 18명, 병기 3기가 9명이었고 외부방사선치료는 10 MV X-ray를 이용하여 매일 2 Gy씩 총 40~64 Gy (중앙값 48 Gy)가 조사되었다. 저선량을 강내치료는 radium 선원을 이용하여 Henshke applicator로 시행되었고 point A에 22~59 Gy (중앙값 43 Gy)가 조사되었다. 고선량률군에서는 병기 1기가 16명, 병기 2기가 38명, 병기 3기가 17명 이었다. 외부방사선치료량은 40~61 Gy (중앙값 45 Gy)이었고 분할선량은 1.8~2.0 Gy이었다. 고선량을 강내치료는 Co-60 선원을 사용하여 RALS (remote afterloading system)로 분할선량 3 Gy를 주 3회 총 30~57 Gy (중앙값 39 Gy)가 시행되었다.

결과 : 저선량률군의 5년 생존률은 병기1, 2, 3기에서 각각 72.9, 61.9, 45.0%이었고 고선량률군에서는 각각 87.1, 58.3, 41.2% 이었다($p>0.05$). 자궁경부 선암에서 고선량률군과 저선량률군간의 5년 생존률에는 차이가 없었다. 또한 양군간에 유의한 예후인자는 없었다. 고선량률군의 만성 합병증률은 26.8%로 저선량률군의 11.4%에 비하여 높았으나 대부분 grade I의 경미한 정도이었고 통계학적인 차이가 없어 받아들일 만한 결과이었다.

결론 : 자궁경부 선암 환자에서 고선량을 강내치료는 저선량을 강내치료에 비하여 5년 생존률과 치료실패율에서 차이를 보이지 않아 저선량을 강내치료를 대치할 수 있을 것으로 생각되나 병기 2기와 3기에서 만성 합병증이 높아 분할 선량에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

핵심용어 : Adenocarcinoma, Uterine cervix, High dose-rate, Low dose-rate

서 론

자궁경부암 환자의 방사선치료는 전통적으로 외부방사선 치료 후 저선량을 강내치료가 표준치료로 인정되고 있다. 그러나 최근에는 자궁경부암에서 고선량을 강내치료가 많이 사용되면서 이에 대한 관심이 증가하고 있다. 지금까지 고선량률과 저선량률 강내치료를 비교하는 전향적 무작위 연구는 3개만이 보고되고 있고, 이 보고들에 의하면 양 치료방법

에 따른 5년 생존율과 국소재발률은 비슷하다고 한다.^{1~3)} 또한 많은 후향적인 보고에서도 양 치료방법에서 비슷한 결과를 보고하고 있다.^{4~10)} 그러나 이런 보고의 대상 환자는 대부분이 편평상피암이고 약간의 선암 환자만을 포함하고 있어 이 결과가 자궁경부 선암 환자의 결과와 동일하다고 단정지을 수는 없을 것으로 생각된다. 자궁경부의 선암은 다양한 조직병리학적 유형으로 구성되어있고 복잡한 종양의 성장 양상과 생물학적으로 독특한 양상을 보여 편평상피암과는 구별이 되고 있으며 전체 자궁경부암의 6~12%를 차지하고 있다.^{11~15)} 자궁경부 선암환자의 발생률은 편평상피암에 비하여 증가하는 추세에 있다고 한다.^{16,17)} 편평상피암에 대하여서는 종양의 특징에 대해서 광범위한 연구가 진행되어 있으나 선암에 대해서는 발생률이 적은 관계로 아직 치료방법에 대한 충분한 연구가 이루어지지 않았다. 자궁경부 선암

본 연구는 1997년 인하대학교 교내연구비의 지원으로 이루어졌음.
이 논문은 1999년 12월 30일에 접수하여 2000년 3월 2일에 채택되었음

책임저자: 김우철, 인하대학교병원 방사선종양학과
Tel: 032)890-3070, Fax: 032)890-3082
E-mail: cheol@dragon.inha.ac.kr

의 전체 생존율에 대해서도 보고에 따라 상반된 결과를 보이고 있다. 몇몇 저자들^{12~14, 18, 19)}은 편평상피암과 비교하여 비슷한 생존율을 보고하고 있지만 일부^{11, 20)}에서는 편평상피암에 비하여 낮은 생존율을 보고하고 있다. 이런 보고들은 모두 저선량을 강내치료를 시행하였을 때의 결과로 자궁경부 선암환자에서 고선량률로 치료할 때의 결과는 보고가 미흡한 실정이다. Nakano 등²¹⁾은 자궁경부 선암환자를 고선량률로 치료하였을 때가 저선량률로 치료하였을 때보다 의미 있게 국소 재여율이 낮다고 보고하였고 그 이유로 선암이 고선량률에 대한 방사선 저항성이 크다고 지적하였다. 그러나 저선량률과 고선량률을 체계적으로 비교한 보고가 없기 때문에 이에 대한 검증이 필요하다고 하겠다.

본 연구의 목적은 자궁경부 선암에서 고선량률과 저선량률 강내치료의 결과를 비교하여 자궁경부 선암의 치료에 있어서 고선량률 강내치료가 저선량률 강내치료를 대체할 수 있을지 알아보는데 있다.

대상 및 방법

1. 환 자

1971년부터 1992년까지 연세암센터의 방사선종양학과에서 병리학적으로 자궁경부 선암으로 확진받고 수술이 시행되지 않은 148명의 환자를 대상으로 하였다. 이 중 항암제가 병행된 18명과 고선량률 강내치료를 Iridium-192 선원을 이용한 14명, 병기 4기 환자 4명, 방사선치료를 끝까지 시행받지 못한 6명을 제외하고 총 106명의 환자를 후향적으로 분석하였다. 1980년 이전에 치료가 시행된 35명의 자궁경부 선암환자는 저선량률 radium강내치료를 외부방사선치료와 같이 받았고 1980년 이후에는 71명의 환자가 Co-60 선원으로 고선량률 강내치료를 외부방사선치료와 같이 받았다. 양군의 환자 특성을 Table 1에 나타내었다. 모든 환자는 FIGO의 권유에 의한 병기결정을 하였다. 병기, 병리조직학적 분류, 종양의 분화도의 분포는 양군에서 의미있게 차이가 없었으나 고선량률군에서 종양이 4 cm 이상인 환자가 많았고 외부 방사선치료는 45 Gy 이상을 받은 환자가 저선량률군에서 많았다.

2. 방사선 치료방법

양군에서 외부방사선치료는 10 MV X-ray를 이용하여 AP/PA 이문대향이나 4문 조사법을 이용하여 시행하였고 주 5회 1.8~2 Gy의 분할선량으로 골반의 중앙 부위에 방사선을 조사하였다. 외부방사선치료의 치료범위는 원발성종양과 그 주변의 림프절을 포함하였다. 고선량률군에서는 43 Gy에서

midline shielding을 하여 총 40~61 Gy (중앙값 45 Gy)를 조사한 반면, 저선량률군에서는 총 40~64 Gy (중앙값 48 Gy)를 시행하였다. 저선량률군에서는 Henshke applicator를 사용하여 65~80 mg의 radium 선원으로 외부방사선치료 전 후에 강내치료를 시행하여 point A에 총 22~59 Gy (중앙값 43 Gy)를 1회 내지 2회에 시행하였다. 고선량률군에서는 외부방사선치료후 Modified Manchester Applicator를 이용하여 Co-60 선원으로 전신 마취없이 시행하였다. 일주일에 3회 3 Gy 분할선량으로 총 30~57 Gy (중앙값 39 Gy)를 point A에 조사하였다. 구체적인 치료방법과 선량계측은 이전의 보고서²²⁾에 기술되어 있다.

3. 추적조사 및 통계

방사선치료 종료후 2년간은 3개월마다 정기적인 검진을 하였고 그 후에는 6개월 간격으로 검진을 시행하였다. 치료의 실패는 central failure인 경우는 이학적검사와 전산화단층촬영, 조직검사로 발견하였다. 대동맥임파절 전이가 있는 경우는 원격전이로 보았다. 106명의 환자 중 102명의 환자가 5년 이상 혹은 사망시까지 추적되었고 중앙 추적관찰기간은 41개월이었다. 만성 부작용의 정도는 Kottmeier grading sys-

Table 1. Patients Characteristics in Adenocarcinoma of the Uterine Cervix

Characteristics	LDR (%) (n=35)	HDR (%) (n=71)	p-value
Age			
range	26~66	32~79	
Mean	48		51
Stage			
I	8 (22.9)	16 (22.5)	0.975
II	18 (51.4)	38 (53.5)	
III	9 (25.7)	17 (24.0)	
Pathology			
Ebdicervucal	31 (88.6)	54 (76.1)	0.405
Endometrioid	1 (2.9)	2 (2.8)	
Clear cell	-	2 (2.8)	
Adenosquamous	3 (8.6)	13 (18.3)	
Differentiation			
Well	11 (31.4)	19 (26.8)	0.819
Moderate	5 (14.3)	12 (16.9)	
Poor	3 (8.6)	10 (14.1)	
Unknown	16 (45.7)	30 (42.2)	
Tumor size			
≤ 4 cm	14 (40.0)	39 (54.9)	0.001
> 4 cm	4 (11.4)	25 (35.2)	
unknown	17 (48.6)	7 (9.9)	
External RT dose			
≤ 45 Gy	13 (37.1)	46 (64.8)	0.007
> 45 Gy	22 (62.9)	25 (35.2)	

Table 2. Patterns of Failure According to Stage after HDR and LDR Intracavitary Radiation Therapy in the Patients with Adenocarcinoma of the Uterine Cervix

Stage	LDR* (n=35)			HDR [§] (n=71)		
	LF [†] (%)	DF [‡] (%)	LF+DF (%)	LF (%)	DF (%)	LF+DF (%)
I	1/ 8 (12.5)	1/ 8 (12.5)	1/ 8 (12.5)	—	1/16 (6.3)	—
II	3/18 (16.7)	2/18 (11.1)	1/18 (5.6)	8/38 (21.1)	4/38 (10.5)	1/38 (2.6)
III	2/ 9 (22.2)	—	—	4/17 (23.5)	1/17 (5.9)	1/71 (5.9)
Total	6/35 (17.1)	3/35 (8.6)	2/35 (5.7)	12/71 (16.9)	6/71 (8.5)	2/71 (2.8)

*High Dose Rate, [†]Local Failure, [‡]Distant Failure, [§] Low Dose Rate

Table 3. Prognostic Factors in Adenocarcinoma of the Uterine Cervix

Factors	5-year survival rates (%)		p value
	LDR	HDR	
Age			
≤ 50	57.1	66.6	0.7186
> 50	55.6	55.3	0.4476
Differentiation			
Well	56.2	83.1	0.0594
Moderate	33.3	74.1	0.3299
Poor	0	60	0.1796
Tumor size			
≤ 4 cm	68.1	71.0	0.8217
> 4 cm	66.7	57.1	0.6412
Stage			
I	72.9	87.1	0.4569
II	61.9	58.3	0.8813
III	45.0	41.2	0.8830

tem²³⁾에 따라 나누었다. 환자분포의 차이와 치료실패율은 chi-square test로, 생존율의 분석은 Kaplan-Meier방법으로, 생존율의 비교는 log rank test를 사용하였다.

결 과

1. 치료 실패 양상

저선량률 강내치료를 시행한 병기 1기 환자에서 국소실패와 원격전이는 각각 12.5, 12.5%로 고선량률군의 0, 6.3%보다 높았으나 통계학적으로 의미는 없었다. 2기와 3기에서는 국소실패가 저선량군보다 고선량군에서 더욱 많이 나타났으나 역시 통계학적인 차이는 없었다(Table 2).

2. 예후인자

환자의 나이, 종양의 크기, 세포의 분화도, 병기 등 환자의 생존율에 영향을 미치는 예후인자를 분석하여 보았으나 두 군간에 환자의 생존율에 영향을 미치는 예후인자는 없었다

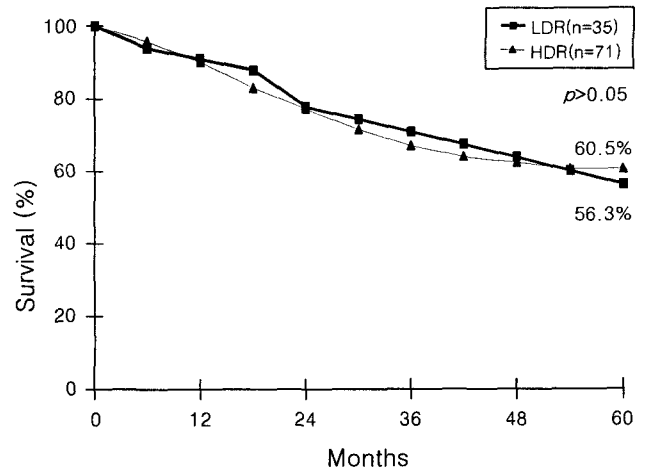


Fig. 1. 5-year overall survival rates after HDR and LDR intracavitary radiation therapy in the patients with adenocarcinoma of the uterine cervix.

(Table 3).

3. 전체 생존율

고선량률군과 저선량률군의 5년 생존율을 Fig. 1, 2에 표시하였다. 전체 5년 생존율은 고선량률군에서 60.5%, 저선량률군에서 56.3%를 보여 고선량률군의 성적이 좋았으나 통계학적으로 차이는 없었다. 이들을 각각의 병기에 따라 살펴보면 고선량률군에서는 1기가 87.1%, 2기가 58.3% 3기가 41.2%이었고 저선량률군의 5년 생존율은 1기가 72.9%, 2기가 61.9%, 3기가 45%이었다. 병기에 따라 양 군의 생존율을 비교하여 보면 1기에서 통계학적으로 의미는 없었지만 고선량률군에서 저선량률군보다 생존율이 좋았다. 병기 2기와 3기에서는 양치료법으로 치료한 환자간에 생존율의 차이는 없었다.

4. 합병증

만성 합병증의 발생률을 Table 4에 기록하였다. 고선량률군에서는 19명의 환자가 만성 합병증이 발생하여 26.8%의 합병증률을 보여 저선량률군의 11.4%에 비하여 합병증률이

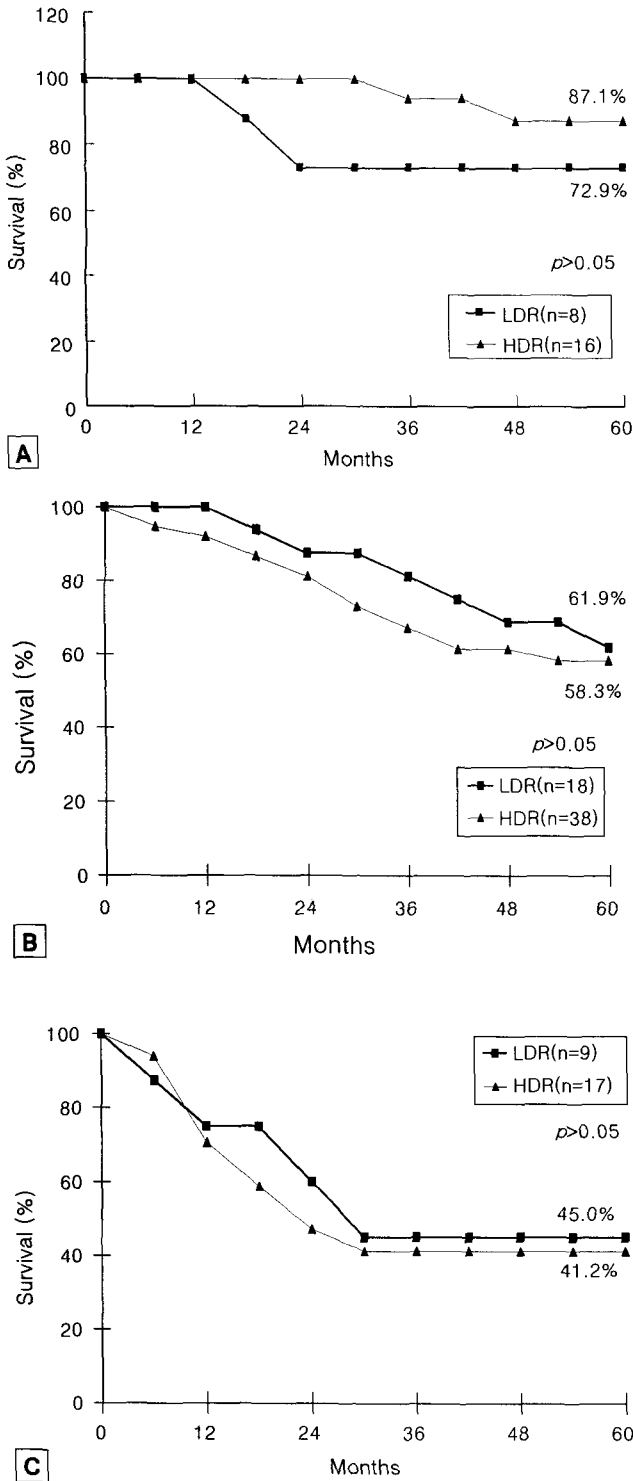


Fig. 2A. 5-year survival rates related to LDR and HDR intracavitary radiation therapy in stage I adenocarcinoma.
2B. 5-year survival rates related to LDR and HDR intracavitary radiation therapy in stage II adenocarcinoma.
2C. 5-year survival rates related to LDR and HDR intracavitary radiation therapy in stage III adenocarcinoma.

Table 4. Late Complication Rates after HDR and LDR Intracavitary Radiation Therapy in the Patients with Adenocarcinoma of the Uterine Cervix

Stage	Complication rates(%)		p-value
	LDR(n=35)	HDR(n=71)	
I	0/ 8 (0)	1/16 (6.3)	0.47
II	3/18 (16.7)	12/38 (31.6)	0.239
III	1/ 9 (11.1)	6/17 (35.3)	0.186
Total	4/35 (11.4)	19/71 (26.8)	0.072

Table 5. Grade and Site of the Late Complication after HDR and LDR Intracavitary Radiation Therapy in the Patients with Adenocarcinoma of the Uterine Cervix

	LDR (n=35)			HDR (n=71)		
	GI	GII	GIII	GI	GII	GIII
Rectum	1/35	-	-	10/71	3/72	-
Bladder	2/35	-	-	4/71		
Combined	1/35	-	-	1/71		1/71
Total	4/35 (11.4)	-	-	15/71 (21.1)	3/71 (4.2)	1/71 (1.4)

Grade I : mild subjective symptoms

Grade II : moderately severe objective changes such as necrosis, ulcer, stenosis

Grade III : fistula or severe rectal stenosis requiring surgery

높았다. 이들을 병기에 따라 나누어 보면 병기 2기와 3기에서 저선량률군에서보다 고선량률군에서 합병증이 많았다. 그러나 통계학적 의미는 없었고 대부분의 부작용은 Table 5에서 보듯이 grade I의 경미한 정도이었다. 고선량률군에서 grade II, III의 합병증은 각각 4.2%, 1.4%이었고 저선량률군에서는 grade II, III의 합병증은 없었다. 부위별로 보면 직장 합병증이 방광합병증보다 고선량률군에서 많았으나 저선량률군에서는 합병증이 생긴 환자의 수가 적어 부위별 차이는 판단하기 어려웠다.

고안 및 결론

자궁경부 선암의 생물학적인 특성과 예후는 편평상피암과는 차이가 있는 것으로 보고되고 있다.^{11, 13)} 이러한 생물학적 차이는 부분적으로 저선량률 근접치료와 외부방사선치료에 대한 다른 방사선 민감도에 기인하는 것 같다. 그러나 선암이 고선량률 강내치료에 대한 방사선 민감도에 차이가 있는지는 아직 잘 알려져 있지 않다. 고선량률 강내치료와 저선량률 강내치료에 대해서 편평상피암의 치료결과를 자궁경부

선암에 적용하는 것은 문제가 있다고 생각된다. 최근까지도 Nakano 이외에는 아무도 자궁경부 선암의 고선량률 강내치료를 대해 관심을 갖지 않고 있다. Nakano 등²¹⁾은 자궁경부 선암은 저선량률 강내치료를 비해서 고선량률 강내치료를 더욱 방사선에 저항성이 크다고 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 비록 환자의 특성상 종양의 크기, 외부방사선 치료량에서 차이가 있었으나 고선량률군과 저선량률군의 5년 생존율이 다르지 않았고 비슷한 국소실패율과 원격전이율을 보였다. 본 연구의 결과에 의하면 자궁경부 선암에서 고선량률 강내치료를 대한 방사선 저항성이 있다는 것을 발견할 수 없었다. Nakano 등은 병기 1, 2, 3기를 저선량률이나 고선량률과 저선량률을 병용한 mixed dose rate으로 치료하였을 경우 국소제어율을 각각 50, 100, 62.5%로 보고하였고, 고선량률 강내치료를 하였을 경우에는 60, 40, 41.7%로 보고하였다. 저자는 이러한 국소제어율의 차이는 저선량률과 mixed dose rate군의 국소제어율이 높아서 나타난 결과로 생각되지 결코 고선량률군의 국소제어율이 낮아서가 아니라고 생각한다. 실제로 유전적인 방사선 민감도를 시험관에서 측정된 결과가 보고되고 있는데 자궁경부 선암은 편평상피암과 비교하여 평균적으로 더 방사선에 저항성이 있지는 않았다고 한다.^{24, 25)} 따라서 자궁경부 선암 환자를 고선량률 강내치료를 시행할 때 방사선 저항성에 대해서는 앞으로 많은 연구가 필요하다고 하겠다.

병기, 종양크기, 임파선전이, 종양의 분화도는 자궁경부 선암에서 잘 알려진 예후 인자이다.^{12~14, 26~30)} 본 연구에서는 각 치료군간에 이러한 예후인자에 따른 차이를 알아보았으나 조사된 인자 중에서 생존율에 영향을 미치는 인자는 없었다.

본 연구에서 만성 합병증률은 고선량률군에서 저선량률군보다 높았다. 많은 저자들이 고선량률로 치료하였을 때 심각한 만성 합병증률은 3~11%라고 보고하고 있다.^{4~8)} 이것은 저선량률과 유사한 결과이다.^{31~33)} 그러나 고선량률 강내치료가 정상조직에 보다 많은 생물학적 영향을 미치기 때문에 몇몇 저자^{3, 34)}는 고선량률이 저선량률에 비하여 만성 합병증률이 높다고 강조하고 있다. Teshima 등³⁾은 자궁경부암에서 고선량률 강내치료를 높은 부작용률을 보고하였다. 그는 고선량률군의 높은 부작용률은 고선량률과 저선량률의 치료 위치의 차이 때문이라고 언급하였다. 저자는 고선량률군의 높은 부작용률은 직장과 방광의 높은 선량때문으로 생각된다. 본 연구에서는 고선량률 강내치료를 시행할 때 vaginal packing을 시행하지 않았고 이것이 만성 합병증률을 높이는 데 중요한 역할을 하였을 것으로 생각된다. 또한 저선량률군

에서 point dose를 측정할 수 있었다면 양군의 치료선량을 비교할 수 있었을 것으로 생각되나 저선량률군에서의 point dose를 알 수 없었기 때문에 비교가 불가능하였다. 따라서 왜 고선량률군이 저선량률군에 비하여 부작용률이 높은지를 방사선량으로는 확인할 수 없어 고선량률의 높은 생물학적 영향 이외의 다른 인자를 알 수는 없었다.

고선량률을 사용하는데 있어서 또 다른 문제는 분할선량, 분할회수, 총 조사선량이 확정되어 있지 않다는 점이다.^{35~39)} Koga 등¹⁰⁾은 적절한 방사선 회수로 point A에 일주에 5~6 Gy를 한번 조사하거나 3 Gy를 일주에 두 번 조사하는 것을 권유하였고, Ogino 등⁴⁰⁾은 직장의 합병증을 줄이기 위해서는 5~6 Gy를 5~6회에 나누어서 조사할 것을 주장하였다. 또한 Brenner 등³⁸⁾은 고선량률을 사용할 경우 저선량률의 75% 정도만 사용한다면 분할 회수를 5회 이상으로 증가시키지 않아도 비슷한 효과를 얻을 수 있다고 하였으나 Orton 등³⁵⁾은 고선량률을 사용할 경우 분할 회수를 늘릴수록 부작용을 줄일 수 있다고 하였다. 분할선량에 대해서 Arai 등⁴¹⁾은 고선량률로 28±3 Gy를 4~5회, 34±4 Gy를 8~10회, 40±5 Gy를 12~14회 조사하는 것과 저선량률로 51±5 Gy를 3~4회에 조사하는 것은 생물학적 효과가 비슷하다고 하였다. 따라서 본 논문에서 저선량률로 1~2회에 point A에 43 Gy를 조사하는 것은 고선량률로 13회에 39 Gy를 조사하는 것과 비교하여 방사선 생물학적으로 비슷한 효과를 보인다고 보여진다. 저자는 Orton 등³⁹⁾이 고선량률로 치료할 때 분할 회수를 증가시키는 것이 후기합병증의 위험도를 확실히 감소시킨다는 의견에 동의한다. 본 논문에서 시행한 point A에 일주에 3회씩 총 39 Gy를 조사하는 방법은 자궁경부 선암 환자에서 고선량률을 사용할 때 저선량률과 비교하여 생존율에 차이가 없기 때문에 적절한 분할선량이라고 생각한다. 그러나 만성 합병증률이 높았으므로 분할선량이나 분할회수 혹은 외부방사선 치료와 근접치료량의 적절한 배합을 찾기 위한 연구가 만성 합병증률을 감소시키기 위해서 필요할 것으로 생각된다. 이를 위해서는 잘 고안된 전향적 무작위 연구가 자궁경부 선암에 대한 고선량률 강내치료를의 영향을 확인하기 위해서 필요할 것이다.

결론적으로 본 연구에서는 자궁경부 선암환자에서 고선량률군과 저선량률군간에 5년 생존율과 치료 실패율에서 차이를 보이지 않았으나 만성 부작용이 고선량률군에서 약간 높았다. 따라서 자궁경부 선암에서 고선량률 강내치료가 저선량률 강내치료를 대체할 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 선량률과 분할선량에 대한 좀 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

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. Gupta BD, Ayyagari S, Sharma SC. Carcinoma cervix: optimal time-dose-fractionation of HDR brachytherapy and comparison with conventional dose-rate brachytherapy. In: Mould, R F, ed. *Brachytherapy*. Leersum, The Netherlands: Nucletron Trading BV 1989; 307-308
3. 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
4. Akine Y, Arimoto H, Ogino T, et al. High-dose-rate intracavitary irradiation in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: early experience with 84 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:893-898
5. Shu-mo C, Xiang-E W, and Qi W. High dose-rate afterloading in the treatment of cervical cancer of the uterus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:335-338
6. Sato S, Yajima A, Suzuki M. Therapeutic results using high-dose-rate intracavitary irradiation in cases of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1984; 19:143-147
7. Roman TN, Souhami L, Freeman CR, et al. High dose rate afterloading intracavitary therapy in carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:921-926
8. Teshima T, Chatani M, Hata K, et al. High-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: I. general figures of survival and complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:1035-1041
9. Utley JF, Essen CF, Horn RA, et al. High-dose-rate afterloading brachytherapy in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10:2259-2263
10. Koga K, Watanabe K, Kawano M, et al. Radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix by remotely controlled afterloading intracavitary system with high-dose-rate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:615-618
11. Kleine W, Rau K, Schwoerer D, et al. Prognosis of the adenocarcinoma of the cervix uteri: A comparative study. *Gynecol Oncol* 1989; 35:145-149
12. Kligore LC, Soong SJ, Gore H, et al. Analysis of prognostic feature in adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1988; 31:137-148
13. Ireland D, Hardiman P, Monaghan JM. Adenocarcinoma of the uterine cervix: A study of 73 cases. *Obstet Gynecol* 1985; 65:82-85
14. Leminen A, Paavonen J, Forss M, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1990; 65:53-59
15. Eifel P, Morris M, Oswald MJ, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1990; 65:2507-2514
16. Vesterinen E, Forss M, Nieminen U. Increase of cervical adenocarcinoma: a report of 520 cases of cervical carcinoma including 112 tumors with glandular elements. *Gynecol Oncol* 1989; 33:49-53
17. Davis JR, Moon LB. Increased incidence of adenocarcinoma of uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1975; 45:79-83
18. Grigsby PW, Perez CA, Kuske RR, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix: lack of evidence for a poor prognosis. *Radiother Oncol* 1988; 12:289-296
19. Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A, et al. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? *Cancer* 1995; 76:1948-1955
20. Hopkins MP, Morley GW. A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1991; 77:912-917
21. Nakano T, Arai T, Morita S, et al. Radiation therapy alone for adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:1331-1336
22. Suh CO, Kim GW, Loh JJK. Treatment of carcinoma of the uterine cervix with high-dose-rate intracavitary irradiation using Ralstron. *J Kor Soc Ther Radiol* 1990; 8:231-239
23. Kottmeier HL, Gray MJ. Rectal and bladder injuries in relation to radiation dosage in carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82:74-81
24. Davidson SE, West CML, Roberts SA, et al. Radiosensitivity testing of primary cervical carcinoma: evaluation of intra- and inter-tumour heterogeneity. *Radiother Oncol* 1990; 18:349-356
25. Allalunis-Turner MJ, Pearcey RG, Barron GM, et al. Inherent radiosensitivity testing of tumor biopsies obtained from patients with carcinoma of the cervix or endometrium. *Radiother Oncol* 1991; 22:201-205
26. Silver DF, Hempling RT, Piver MS, et al. Stage I adenocarcinoma of the cervix. Does lesion size affect treatment options and prognosis? *Am J Clin Oncol* 1998; 21:431-435
27. Saigo PE, Cain JM, Kim WS, et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1986; 57: 1584-1593
28. Berek JS, Hacker NF, Fu YS, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix: histologic variables associated with lymph node metastasis and survival. *Obstet Gynecol* 1985; 65:46-52
29. Chen RJ, Chang DY, Yen ML, et al. Prognostic factors of primary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1998; 69:157-164
30. Leveque J, Laurent JF, Burtin F, et al. Prognostic factors of the uterine cervix adenocarcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80:209-214
31. Fu K, 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
32. Orton CG, Seyedsadr M, Somnay A. Comparison of high

- and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:1425-1434
33. **Brady LW, Perez CA, Bedwinek JM.** Failure patterns in gynecologic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 549-557
34. **Hall EJ.** Repair of radiation damage and the dose-rate effect. In Hall EJ. *Radiobiology for the radiologist*. 4th ed. J.B. Lippincott Company. 1994; 107-131
35. **Orton CG.** HDR in gynecological applications: dose and volume considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 1379-1380
36. **Dale RG, Fipson F.** The use of small fraction numbers in high dose-rate gynecological afterloading: some radiobiological considerations. *Br J Radiol* 1990; 63:290-294
37. **Brenner DJ, Hall EJ.** Fractionated high dose rate versus low dose rate regimens for intracavitary brachytherapy of the cervix. *Br J Radiol* 1991; 64:133-141
38. **Brenner DJ.** HDR brachytherapy for carcinoma of the cervix: fractionation considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22:221-222
39. **Orton CG.** Fractionation is important for HDR cervix cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22:222-223
40. **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
41. **Arai T, Morita S, Kutsutani Y, et al.** Relationship between total iso-effect dose and number of fractions for the treatment of uterine cervical carcinoma by high dose-rate intracavitary irradiation. In: Bates TD, Berry RJ. *High dose rate afterloading in the treatment of cancer of the uterus*. London: Br J Radiol Special Report 1980; 17:89-92

Abstract

High versus Low Dose-Rate Intracavitary Irradiation for Adenocarcinoma of the Uterine Cervix

Woo Chul Kim, M.D.^{*}, Gwi Eon Kim, M.D.[†], Eun Ji Chung, M.D.[†], Chang Ok Suh, M.D.[†],
Soon Won Hong, M.D.[†], Young Kap Cho, M.D.^{*}, and John JK Loh, M.D.^{*}

^{*}Department of Radiation Oncology, Inha University Hospital, Incheon

[†]Department of Radiation Oncology and [†]Pathology,
College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Purpose: The incidence of adenocarcinoma of the uterine cervix is low. Traditionally, Low Dose Rate (LDR) brachytherapy has been used as a standard modality in the treatment for patients with carcinoma of the uterine cervix. The purpose of this report is to evaluate the effects of the High dose rate (HDR) brachytherapy in the patients with adenocarcinoma of the uterine cervix compared with the LDR.

Materials and Methods: From January 1971 to December 1992, 106 patients of adenocarcinoma of uterine cervix were treated with radiation therapy in the Department of Radiation Oncology, Yonsei University with curative intent. LDR brachytherapy was carried out on 35 patients and 71 patients were treated with HDR brachytherapy. In LDR Group, 8 patients were in stage I, 18 in stage II and 9 in stage III. External radiation therapy was delivered with 10 MV X-ray, daily 2 Gy fractionation, total dose 40~46 Gy (median 48 Gy). And LDR Radium intracavitary irradiation was performed with Henschke applicator, 22~59 Gy to point A (median 43 Gy). In HDR Group, there were 16 patients in stage I, 38 in stage II and 17 in stage III. The total dose of external radiation was 40~61 Gy (median 45 Gy), daily 1.8~2.0 Gy. HDR Co-60 intracavitary irradiation was performed with RALS (Remote Afterloading System), 30~57 Gy (median 39 Gy) to point A, 3 times a week, 3 Gy per fraction.

Results: The 5-year overall survival rate in LDR Group was 72.9%, 61.9%, 45.0% in stage I, II, III, respectively and corresponding figures for HDR were 87.1%, 58.3%, 41.2%, respectively ($p>0.05$). There was no statistical difference in terms of the 5-year overall survival rate between HDR Group and LDR Group in adenocarcinoma of the uterine cervix. There was 11% of late complication rates in LDR Group and 27% in HDR Group. There were no prognostic factors compared HDR with LDR group. The incidence of the late complication rate in HDR Group stage II, III was higher than that in LDR Group (16.7% vs. 31.6% in stage II, 11.1% vs. 35.3% in stage III, $p>0.05$). Although the incidence of radiation induced late complication rate was higher in HDR Group stage II and III patients than that in the LDR Group, statistical significance was not detected and within acceptable level.

Conclusion: There was no difference in terms of 5-year survival rate and failure pattern in the patients with adenocarcinoma of the uterine cervix treated with HDR and LDR brachytherapy. Even late complication rates were higher in the HDR group it was an acceptable range. This retrospective study suggests that HDR brachytherapy seems to replace the LDR brachytherapy in the adenocarcinoma of the uterine cervix. However, further studies will be required to refine the dose rate effects.

Key Words: Adenocarcinoma, Uterine cervix, High dose-rate, Low dose-rate