

## 자궁경부암에 항암화학요법과 동시 병용요법으로 외부 방사선조사와 고선량률 강내조사의 예비적 치료 결과

이화여자대학교 의과대학 방사선종양학교실

이경자 · 이지혜 · 이레나 · 서현숙

**목 적:** 자궁경부암 환자에 항암화학요법과 동시에 외부 방사선조사와 고선량률의 강내조사를 시행하여 국소제어율, 생존율 및 독성을 후향적으로 분석하여 그 효과와 안전성을 알아보기 위한 연구이다.

**대상 및 방법:** 2001년 1월부터 2002년 12월까지 자궁경부암으로 진단받고 완치목적의 방사선치료가 필요한 30명의 환자를 대상으로 항암화학요법과 방사선조사를 동시에 시행하였다. 환자 나이의 중앙값은 58세(34~74세)였다. 병리조직학적 소견은 29명이 편평상피세포암이고 1명은 선암이었다. FIGO 병기에 따라 IB 7명(23%), IIA 3명(10%), IIB 12명(40%), IIIA 3명(10%), IIIB 5명(17%)이었다. 외부 방사선조사는 골반강에 1회 180 cGy로 총 선량 45~50.4 Gy (중앙값: 50.4 Gy)를 시행하였다. 강내조사는 외부 방사선조사 41.4 Gy 조사 후 Ir-192를 이용한 고선량률로 point A에 1회 4 Gy를 주 2회 시행하여 총 4~8회 조사하여 16~32 Gy (중앙값 28 Gy) 조사하였다. Point A에 외부조사와 강내조사의 합산 선량의 생물학적 동등선량(biological effective dose, BED)은 77~94 Gy<sub>10</sub> (중앙값 88 Gy<sub>10</sub>)이었다. ICRU 38에 따른 직장의 선량은 88~125 Gy<sub>3</sub> (중앙값 109 Gy<sub>3</sub>), 방광의 선량은 91~123 Gy<sub>3</sub> (중앙값 111 Gy<sub>3</sub>)이었다. 항암제는 cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup>)과 5-FU (1,000 mg/m<sup>2</sup>)를 외부 방사선조사와 동시에 시작하여 3주 간격으로 정맥 주입하였으며 총 2~6회(중앙값 5회) 시행하였다. 방사선조사 완료 후 4주에 진찰소견과 복부-골반 전산화단층촬영을 시행하여 관해정도를 관찰하였다. 추적기간은 8~50개월(중앙값 36개월)이었으며 국소제어율, 3년 생존율, 직장과 방광의 급성 및 만성 합병증을 관찰하였다.

**결 과:** 방사선조사와 항암화학요법을 동시에 시행하여 완전관해는 30명 중 28명으로 완전관해율은 93%였다. 3년 국소제어율은 87%, 전체환자의 3년 생존율은 93%, 무병생존율은 87%였다. 4명(13%)에서 국소실패를 보였고 1명(3%)에서 원격전이를 보였다. 치료 중 급성 합병증으로 11명(37%)에서 RTOG grade 1-2의 장염을 보였으며 1명은 대장의 천공이 발생하여 수술로 치유되었다. 12명(40%)에서 RTOG grade 1-2의 급성 방광염을 보였다. 3명(10%)에서 RTOG grade 1-2의 백혈구 감소증이 보였으며 1명에서 심한 백혈구 감소증(RTOG grade 4)이 나타났으나 회복되어 치료를 완료하였다. 만성 합병증으로 5명(15%)에서 RTOG grade 1-2의 만성 장염을 보였으며 별다른 치료 없이 지내고 있으며 1명(3%)에서 RTOG grade 2의 만성 방광염을 보였다. 그러나 치료에 의해 사망한 환자는 없었다.

**결 론:** 자궁경부암 환자에 항암화학요법과 동시에 외부 방사선조사와 고선량률의 강내조사를 시행한 결과 독성이 심하지 않고 국소제어율과 단기 생존율이 양호하여 안전하고 효율적인 치료방법으로 생각된다. 그러나 장기 생존율과 만성 합병증을 파악하기 위해서는 더 많은 환자를 대상으로 장기 추적관찰이 요구된다.

**핵심용어:** 자궁경부암, 항암화학방사선 병용요법, 고선량률 강내조사

### 서 론

자궁경부암 치료에 방사선요법과 cisplatin을 포함한 항암

화학요법을 동시에 사용함으로써 방사선요법 단독에 비해 국소재발률과 사망률을 30~50% 감소시킬 수 있다는 사실이 5개 기관의 무작위 전향성 연구에 의해 밝혀졌다.<sup>1-5)</sup> 그 후 메타 분석에 의해 국소재발률과 원격전이율이 감소되고 5년 생존율이 12% 향상됨이 보고되었다.<sup>6,7)</sup> 자궁경부암에 사용되는 항암제는 여러 종류가 있으나 cisplatin과 5-FU는 방사선 감작제의 효과가 있으며 Gynecology Oncology Group<sup>3,8)</sup>에서, 진행된 자궁경부암에서 사용하여 좋은 결과

이 논문은 2006년 5월 22일 접수하여 2006년 8월 14일 채택되었음.  
책임저자: 이경자, 이화여자대학교 목동병원 방사선종양학과  
Tel: 02)2650-5334, Fax: 02)2654-0363  
E-mail: rokjee@ewha.ac.kr

를 보였다. 이러한 항암화학요법과 방사선요법을 동시에 사용한 연구는 대부분 저선량률의 강내조사를 사용하였으며 고선량률을 사용한 연구결과는 아직 초보적 단계이다.

자궁경부암의 근치적 방사선치료는 원발병소와 골반내 림프절을 포함한 골반강에 외부조사를 시행하고 원발병소는 강내조사를 시행한다. 강내조사는 1980년 이전까지는 대부분 저선량률(low-dose-rate)을 사용하였으나 근래에는 고선량률(high-dose-rate)의 원격조정 시스템으로 대체되고 있으며 본원에서도 2001년부터 고선량률을 사용하고 있다. 저선량률의 강내조사를 시행할 경우 외부조사와 강내조사를 병용하여 조기병기는 point A에 80~85 Gy, 진행된 병기는 85~90 Gy를 조사하여 국소제어율이 50~90%에 달한다.<sup>9-11)</sup> 그러나 고선량률의 강내조사를 시행할 경우 저선량률과 생물학적으로 동등한 효과를 얻을 수 있는 방사선량(biological effective dose, BED)을 확실하게 알 수 없기 때문에 문헌마다 다양한 분할횟수와 방사선량을 제시하고 있는 실정으로 가장 효율적인 방사선량과 분할횟수는 더 많은 연구를 통해 규명해야 할 과제이다. 특히 근래에는 항암화학요법과 동시 병용요법으로 외부 방사선조사를 시행하고 고선량률의 강내조사가 많이 이용되고 있으나 그 안정성과 효율성에 대한 연구결과는 매우 제한적으로 보고되어<sup>12,13)</sup> 아직까지 표준 치료방법이 제시되지 않은 실정이다.

본 연구는 2001년 1월부터 2002년 12월까지 30명의 자궁경부암 환자에 5-FU와 cisplatin을 사용한 항암화학요법과 동시에 골반강에 외부 방사선조사와 고선량률의 강내조사를 시행하여 그 효과와 독성을 후향적으로 분석함으로써 그 안정성과 효율성을 알아보기 위하여 시행하였다.

**대상 및 방법**

2001년 1월부터 2002년 12월까지 이화여자대학교 의과대학부속 목동병원에서 자궁경부암으로 진단받은 후 방사선요법과 항암화학요법을 동시에 병용한 환자 30명을 대상으로 하였다(Table 1). 병기를 결정하기 위한 검사는 내

진, 혈액검사, 간기능검사, 흉부 x-선 검사, 골반 자기공명영상(MRI), 경정맥 신우조영술, 복부 단층촬영, 방광경검사, 대장 내시경검사와 종양 표지자로 serum squamous cell antigen (SCC)를 측정하였다. 수행능력은 ECOG 0~2로 제한하였다. 환자의 나이는 34~74세(중앙값 58세)였고 병리조직학적 진단은 29명이 편평상피암이고 1명은 선암이었다. FIGO 병기에 따라 IB 7명(23%), IIA 3명(10%), IIB 12명(40%), IIIA 3명(10%)이었고 IIIB는 5명(17%)이었다.

방사선치료는 골반강에 외부조사는 선형가속기(Primus, Siemens, USA) 10 MV를 사용하여 1일 1회 180 cGy를 주 5회 조사하여 총 45~50.4 Gy를 조사하였으며 대부분의 환자에서 41.4 Gy 후 강내조사를 하였다(Table 2). 외부 방사선 조사는 엷드린 자세로 소장의 방사선 손상을 줄이기 위하여 belly board를 사용하여 시뮬레이션을 시행하였다. 방사선조사 범위는 상부는 요추 4번과 5번 사이, 하부는 폐쇄구멍의 하부면, 측면은 골반강의 최대 넓은 부위에서 2 cm, 전면은 치골결합, 후면은 세 번째 미추로 하여 4문을 매일 조사하였다. 외부조사 41.4 Gy 조사 후 강내조사를 시행하였으며 강내조사 4회 후는 1주에 1~2회 강내조사

**Table 1. Patient Characteristics**

Charateristics	Number of patients (%)
Median age (years)	58 (34~74)
Performance status	
0	10 (33)
1	19 (64)
2	1 (3)
Stage	
IB	7 (23)
IIA	3 (10)
IIB	12 (40)
IIIA	3 (10)
IIIB	5 (17)
Histology	
Squamous cell ca	29 (97)
Adenocarcinoma	1 (3)

**Table 2. Schematic Schedule of Concurrent Chemoradiation Therapy**

Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9
EBRT	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑				↑↑↑
HDR						↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Cisplatin	↑				↑			↑	↑
5-FU	↑↑↑↑↑				↑↑↑↑↑				↑↑↑↑↑

EBRT: external beam radiation therapy, MB: midline block, HDR: high-dose-rate brachytherapy

가 없는 날 4 cm의 넓이로 중앙차폐를 사용하여 외부조사를 하였다. 강내조사는 Ir-192을 이용한 고선량률 근접치료기(Microselectron, Nucletron, The Netherlands)를 사용하였으며 선량계산기(Plato BPS v.13.5, Nucletron, The Netherlands)를 사용하여 선량계산을 하였다. 강내조사는 환자의 진통을 위하여 시술 1시간 전에 Morphine sulfate (MSR<sup>®</sup>) 10 mg을 경구투여하고 30분 전에 Midazolam (Dormicum<sup>®</sup>) 5 ml (1amp)를 근육주사 후 시행하였다. 강내조사 선량은 Manchester system<sup>14)</sup>에 의한 point A 지점인 자궁경부 중앙부위에서 측면으로 2 cm, 상부로 2 cm를 참조지점으로 하여 4 Gy를 주 2회 시행하여 총 24~32 Gy (중앙값 28 Gy)를 6~8회 분할조사 하였다. 직장과 방광의 선량계산은 ICRU 38<sup>15)</sup>에 의한 참조지점을 이용하였으며 직장의 선량은 직장내에 와이어가 든 튜브를 삽입하여 측면사진에서 tandem과 ovoid가 만나는 지점에서 가장 전면 지점, 정면사진에서는 tandem과 ovoid가 만나는 중앙점에서 측정하였다. 방광의 선량은 5 cm<sup>3</sup>의 조영제로 채운 풍선카테터의 전면사진의 중앙점과 측면사진의 가장 후면에서 측정하였다.

외부조사와 강내조사에 대한 표준 방사선선량을 구하기 위해서 Linear Quadratic Model (LQ Model)<sup>16)</sup>를 이용하여 생물학적 동등선량(biological effective dose, BED)을 구하였다.

즉,  $BED = \text{total dose} \times \text{relative effective dose}$ ,

$\text{Relative effective dose} = 1 + (\text{dose/fraction} / \alpha / \beta)$

$BED = \text{total dose} (1 + \text{dose/fraction} / \alpha / \beta)$

외부조사와 강내조사에 의한 point A의 생물학적 동등선량은  $\alpha / \beta$  값을 10으로 하여 중앙값이 88 Gy<sub>10</sub> (77~94 Gy<sub>10</sub>)이었으며 이것은 2 Gy에 의한 Linear Quadratic Equivalent Dose (LQED)는 73 Gy (67~79 Gy)에 해당된다. 직장과 방광의 생물학적 동등선량은  $\alpha / \beta$  값을 3으로 하여 88~125 Gy<sub>3</sub> (중앙값: 109 Gy<sub>3</sub>)이었으며 방광은 91~123 Gy<sub>3</sub> (중앙값 111 Gy<sub>3</sub>)이었다.

항암화학요법은 외부 방사선조사가 시작되는 첫날에 동시에 투여하였으며 cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup>)은 1일, 5-FU (1,000 mg/m<sup>2</sup>)는 1~5일까지 연속으로 정맥 주입하였으며 3주 간격으로 5회 예정이었다(Table 3). 그러나 환자 30명 중 20명은 5회 투여되었으나 환자가 거부하거나 백혈구 감소증으로 중단된 경우와 종양의 잔류로 투여된 치료횟수는 2회~6회(2회; 4명, 3회; 1명, 4회; 3명, 6회; 2명)로 중앙값은 5회이다. 항암제의 투여 여부를 결정하기 위한 검사는 신장기능, 간기능 및 혈액검사를 통하여 결정하였다. 혈액검사서 백혈구 2,500/mm<sup>3</sup> 미만, 혈소판 100,000/mm<sup>3</sup> 미만, 헤모글로빈 100 g/l 미만일 경우는 항암제를 투여하지 않았다. 방사선치료는 백혈구 2,000/mm<sup>3</sup> 미만, 혈소판 50,000/m<sup>3</sup>

Table 3. Treatment Schedules of HDR-ICBT

EBRT (Gy)		HDR-ICBT	BED	LQED	No. of patients
WP	WP with MB	(Gy/fr)	(Gy <sub>10</sub> )	(Gy)	
41.4	9	28/7	88	73	16
41.4	9	32/8	94	78	6
41.4	9	24/6	83	69	2
41.4	3.6	24/6	83	69	2
41.4	3.6	28/7	88	73	2
41.4	5.4	32/8	94	78	1
48.6	1.8	20/5	85	71	1

EBRT: external beam radiation therapy, HDR: high-dose-rate, ICBT: intracavitary brachytherapy, BED: biological effective dose, LQED: linear-quadratic equivalent dose, WP: whole pelvis, MB: midline block

미만일 때와 위장관 및 방광의 독성이 RTOG grade 3 이상일 때는 중단하였다. 항암제가 주입되는 날에 강내조사는 시행하지 않는 것을 원칙으로 하였다.

방사선치료 기간은 51~132일(중앙값: 60일)이었고 방사선치료 완료 후 추적 검사는 2주, 4주, 그 후는 3개월 간격으로 2년간, 6개월 간격으로 3년간 임상조건, 전산화단층촬영, 세포검사, 혈액 SCC, 흉부 x-선 검사를 시행하였다. 환자의 평균 추적기간은 8~50개월(중앙값: 36개월)이었다. 방사선치료 후 관해정도는 방사선치료 완료 후 4주에 내진과 복부 및 골반 전산화단층촬영으로 하였다. 치료에 의한 급성 및 만성 합병증은 RTOG 등급을 이용하여 조율(crude rate)을 구하였다.

통계적 분석은 SPSS Version 6.1를 이용하였으며 Kaplan-Meier 방법으로 생존율, 무병생존율, 국소재발율을 구하였다.

## 결 과

항암화학요법과 방사선요법을 동시에 시행한 결과 30명 중 28명(93.3%)에서 완전관해를 보였으며 병기 IIB의 1명과 IIB의 1명에서 부분관해를 보였으며 2명에서 국소재발되어 국소실패는 4명(13%)에서 발생하였다(Table 4). 국소재발된 2명 중 1명은 FIGO 병기 IIA로 종양의 크기가 6 cm였으며 치료 후 9개월에 원발병소와 자궁주위조직에 재발되었고, 1명은 FIGO병기 IIB로 종양의 크기가 7 cm였으며 치료 후 12개월에 원발병소와 방광의 장막에 재발되었다. 원격전이는 1명(3%)에서 치료 후 10개월에 뼈에 전이되었다. 3년 국소재발율은 87%였으며 병기별로 IB 100%, IIA 67%, IIB 83%, IIIA 100%, IIIB 80%였다. 전체 환자의 3년 생존율은 93%였으며(Fig. 1) 3년 무병생존율은 87%였다. 치료에 의한 급성 부작용으로 RTOG grade 1-2의 오심과

**Table 4. Results of Treatment by Stage**

FIGO stage	No. of patients	CR (%)	LF (%)	DM (%)	3-yr PC (%)	3-yr survival (%)
IB	7	7 (100)	0 (0)	0 (0)	100	
IIA	3	2 (100)	1 (33)	0 (0)	67	
IIB	12	11 (92)	2 (17)	0	83	
IIIA	3	3 (100)	0 (0)	0 (0)	100	
IIIB	5	4 (80)	1 (20)	1 (20)	80	
Total	30	28 (93.3)	4 (13)	1 (3.3)	87	93

CR: complete response, LF: local failure, DM: distant metastasis, PC: pelvic control

**Table 5. Crude Incidence of Acute Toxicities According to RTOG Scoring**

Toxicity/grade	1-2	3-4	Total
Nausea and vomiting	5 (17%)	0	5 (17%)
Gastrointestinal	6 (20%)	1 (3%)	7 (23%)
Genitourinary	12 (40%)	0	12 (40%)
Hematologic	3 (10%)	1 (3%)	4 (13%)

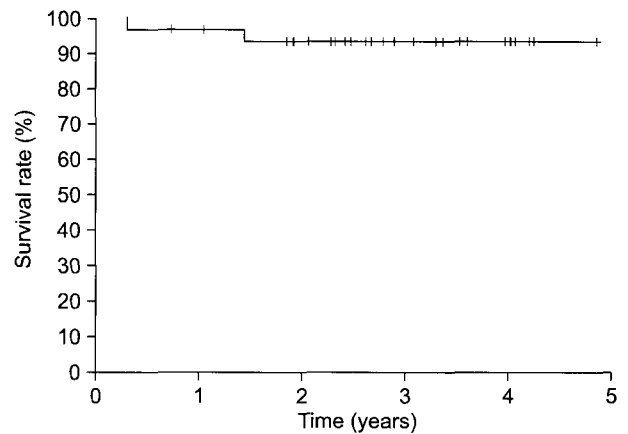
**Table 6. Crude Incidence of Late Complications According to RTOG Scoring**

Complication/grade	1-2	3-4
Colitis	5 (15%)	0
Cystitis	1 (3%)	0

구토를 호소한 환자는 5명(17%)이었으며 6명(20%)에서 RTOG grade 1-2의 설사와 복통을 호소하였으며 약물투여로 회복되었다(Table 5). 1명에서 방사선치료 중 S-결장의 천공이 발생하여 수술로서 치료되었다. 3명에서 RTOG grade 1-2의 백혈구 감소증이 있었으며 1명에서 RTOG grade 4의 심한 백혈구 감소증을 보였으나 회복되어 치료를 완료하였다. 12명(40%)에서 RTOG grade 1-2의 급성 방광염으로 빈뇨와 배뇨통을 호소하였다. 만성 합병증으로 직장출혈은 5명(15%)에서 나타났으며 이 중 3명은 대장 내시경으로 방사선에 의한 장염으로 확인되었으나 수혈이 필요한 환자는 없었다(Table 6). 1명에서 RTOG grade 2의 방광염이 발생하였다. 방사선에 의한 만성 합병증은 치료완료 후 8~24개월에 나타났으며 치료에 의해 사망한 예는 없었다.

**고안 및 결론**

자궁경부암에서 방사선조사와 항암화학요법을 동시에



**Fig. 1.** Actuarial overall survival of all patients.

투여함으로써 국소 재발률과 사망률을 30~50% 감소시킬 수 있다는 사실이 5개 기관의 전향적 무작위 연구에서 밝혀졌으며,<sup>1-5)</sup> 그 후 1999년 미국 NCI에서 방사선치료와 동시에 cisplatin을 1주 간격으로 사용하는 방법이 자궁경부암의 표준 치료방법으로 선포되었다.<sup>17)</sup> 자궁경부암에 사용되는 항암제의 종류는 다양하며 Gynecology Oncology Group (GOG 85)연구와 Southwest Oncology Group (SWOG) 연구<sup>3)</sup>에서 방사선조사와 cisplatin (50 mg/m<sup>2</sup>)과 5-FU (1,000 mg/m<sup>2</sup>)를 병용한 군과 hydroxyurea (80 mg/kg) 단독으로 투여하여 비교한 결과 cisplatin과 5-FU를 사용한 군에서 생존율이 높았으며 (57.1% 대 47.1%) 만성 부작용은 차이가 없었다. Rose 등<sup>2)</sup>은 GOG 120 연구에서 cisplatin (40 mg/m<sup>2</sup>)을 1주 간격으로 사용한 군, cisplatin (50 mg/m<sup>2</sup>), 5-FU (1,000 mg/m<sup>2</sup>)와 hydroxyurea (2 gm/m<sup>2</sup>)의 병용군 및 hydroxyurea (3 gm/m<sup>2</sup>)만 사용한 군을 비교하여 2년 무병생존율이 각각 67%, 64%, 47%로 cisplatin이 포함된 군에서 hydroxyurea를 사용한 군에 비해 높았으며, 부작용은 cisplatin, 5-FU와 hydroxyurea를 병용한 군에서 더 많았다. 따라서 cisplatin을 1주 간격으로 사용되는 치료가 GOG의 표준 치료법으로 대두되었다.

Table 7. Comparison of HDR-ICBT Fractionation Schedules and BED (Median Value)

Study	Petereit & Pearcey <sup>24)</sup>	Clark <sup>25)</sup>	Toita <sup>27)</sup>		ABS <sup>23)</sup>	Current
			Early	Advanced		
EBRT dose/Fr	2	2	2	2	1.8	1.8
EBRT Fr #	20	23	0~20	15~20	25	23
HDR dose/Fr	7	10	6	6	6	4
HDR Fx #	4	3	3~5	2~4	5	7
Gy <sub>10</sub> point A	96	115	64.8	76.8	101	88
LQED 2 Gy Fr	80				84	73
Gy <sub>3</sub> point A	160	169			162	130
Gy <sub>3</sub> rectum	112		59.1~134.4	97.7	<80% of point a dose	109
Gy <sub>3</sub> bladder	120					111
PC rate	71~91%	NA	96% (3 yr)	76% (3 yr)		87% (3 yr)
Comp						
Rectum	5% (Gr 3-4)	26%	16% (all grades)			15%
Bladder	NA		11%			3% (Gr 1-2)

HDR: high-dose-rate, ICBT: intracavitary brachytherapy, BED: biological effective dose, Fr: fraction, PC: pelvic control Comp: complication, NA: not available

그러나 cisplatin과 다른 항암제를 복합하여 사용할 경우 가장 효과적인 복합항암제는 아직까지 확인되지 않았으나 cisplatin과 5-FU를 3주 간격으로 주입하는 요법이 가장 많이 사용되고 있으며<sup>1-3,18,19)</sup> 본 연구에서도 cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup>)과 5-FU (1,000 mg/m<sup>2</sup>)를 사용하였다. 그러나 항암화학요법과 방사선치료를 동시에 사용한 연구의 대부분은 저선량률의 강내조사를 시행한 결과이며 고선량률을 사용한 연구는 매우 적으며 GOG<sup>19)</sup>에서 저선량률과 고선량률의 비교연구가 진행 중에 있으나 결과는 아직 발표되지 않았다.

자궁경부암의 근치적 방사선치료는 원발병소와 골반내 림프절을 포함한 골반강에 45~50.4 Gy를 외부조사하고 원발병소는 강내조사를 시행한다. 강내조사는 1980년 이전까지 저선량률의 근접치료가 시행되어왔으나 근래에는 고선량률의 원격조정으로 발전되어 의료진의 방사선피폭을 감소시킬 수 있으며 외래에서 시행할 수 있는 장점으로 그 이용도가 높아지고 있다.<sup>20-22)</sup> 그러나 저선량률의 강내조사에 따른 point A의 방사선선량에 생물학적으로 동등한 고선량률의 방사선선량과 그에 따른 1회 방사선선량 및 분할 횟수에 대한 표준값이 아직까지 확립되지 않았기 때문에 문헌마다 외부조사와 강내조사에 사용된 방사선선량이 다양하다(Table 7). 이렇게 다양한 총 방사선선량, 1회 방사선선량 및 분할횟수를 비교분석하고 표준 방사선선량을 구하기 위해서 가장 많이 사용되고 있는 모델은 LQ Model<sup>16)</sup>이며 이를 이용하여 BED값을 구한다. American Brachytherapy

Society (ABS)<sup>23)</sup>에서 추천하는 방사선선량은 저선량률 강내조사를 사용하여 조기병기에 point A에 80~85 Gy, 진행된 병기는 85~90 Gy이다. 고선량률을 사용할 경우 추천하는 방사선선량은 조기 병기에 외부조사는 45 Gy, 고선량률의 강내조사는 1주 간격으로 6 Gy를 5회(30 Gy), 진행된 병기에서 외부조사를 50.4 Gy, 강내조사는 1주 간격으로 6 Gy를 5회(30 Gy)조사하는 것으로 point A의 총 BED값은 100~108 Gy<sub>10</sub>이다. Gynecology Oncology Group의 3상 연구<sup>19)</sup>에서는 cisplatin 혹은 5-FU와 동시에 방사선치료를 시행하는 것으로 외부조사는 45 Gy, 고선량률의 강내조사는 1주에 1회로 6 Gy를 5회(30 Gy) 조사하는 방법으로 이를 BED로 환산하면 101 Gy<sub>10</sub>이며 이는 ABS에서 추천하는 선량과 비슷하다. Petereit와 Pearcey<sup>24)</sup>가 고선량률을 사용하여 치료한 24개의 문헌을 종합하여 보고한 결과를 보면 point A의 BED (Gy<sub>10</sub>)의 중앙선량값은 96 Gy<sub>10</sub>이었으며 이는 LQ model의 2 Gy 선량값의 80 Gy에 해당하며 이것은  $\alpha/\beta$ 값을 3으로 계산하면 BED (Gy<sub>3</sub>)의 중앙값이 160 Gy<sub>3</sub>이다. 본 연구에서 외부 방사선조사는 45~50.4 Gy를 조사하였으며 41.4 Gy 조사 후 고선량률의 강내조사를 1회 4 Gy를 6~8회(중앙값 7회) 시행하여 24~32 Gy 조사하였다. Point A의 외부조사와 강내조사의 중앙 선량값은 88 Gy<sub>10</sub>이고 LQ model의 2 Gy 선량값은 73 Gy이며 이는 ABS에서 추천하는 선량에 비하면 약간 낮았다.

저선량률의 강내조사 시 직장과 방광의 내용선량은 각

각 70 Gy, 75 Gy로 제한하며 이는 LQ Model에 의해  $\alpha/\beta$  값을 3으로 계산하여 방광은 125 Gy<sub>3</sub>, 직장은 120 Gy<sub>3</sub>에 해당한다. ABS는 직장과 방광의 선량은 point A의 80% 미만으로 제한해야 한다고 제시하였다. Clark 등<sup>25,26</sup>은 직장과 방광은 point A의 선량의 70%로 제한하였으며 직장의 선량이 125 Gy<sub>3</sub> 이상일 때 grade 3의 합병증이 높다고 하였다. Toita 등<sup>27</sup>은 직장은 100~120 Gy<sub>3</sub> 미만으로 할 것을 권고하였다. Ogino 등<sup>28</sup>은 직장의 BED값과 직장의 만성 합병증률은 비례적인 관계가 있다고 하였다. 즉, 직장의 BED값이 100 Gy<sub>3</sub> 미만일 때 직장 합병증률은 0%, 100~120 Gy<sub>3</sub>는 13%, 120~140 Gy<sub>3</sub>는 44%, 140 Gy<sub>3</sub> 이상일 때 72%에서 발생하였다. 본 연구에서 강내조사 시 직장과 방광은 point A의 75% 미만으로 하는 것을 원칙으로 하였으며 직장의 선량은 환자 30명 중 25명(83%)은 75% 미만, 5명은 75%~83%이었으며 BED 중앙값은 109 Gy<sub>3</sub> (88~125 Gy<sub>3</sub>)이었다. 만성 합병증으로 5명(15%)에서 RTOG grade 1-2의 만성 장염으로 간헐적인 직장출혈을 호소하였으며 5명 모두 강내조사로 받은 직장선량이 point A의 75% 미만이고 BED값은 100~111 Gy<sub>3</sub>이었다. 그러나 환자수가 적어서 직장의 방사선선량과 합병증 발생률과의 상관관계는 얻을 수 없었다. 방광의 BED값은 111 Gy<sub>3</sub> (91~123 Gy<sub>3</sub>)이었으며 1명 (3%)에서 ROGT grade 2의 만성 방광염이 발생하여 Toita 등<sup>27</sup>이 발표한 11%에 비하여 빈도가 낮았다.

항암화학요법과 고선량률의 강내조사를 사용한 연구 중 Strauss 등<sup>12</sup>은 Cisplatin (40 mg/m<sup>2</sup>)을 1주 간격으로 6회 주입하고 동시에 외부 방사선조사는 45 Gy, 고선량률의 강내조사로 35 Gy (5회) 조사한 결과 독성이 심하지 않은 안전한 치료방법이라고 하였다. 그러나 Souhami 등<sup>13</sup>의 연구에서는 cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup>를 1주 간격으로 주입하고 외부조사 (46 Gy)와 고선량률의 강내조사로 30 Gy (3회) 조사한 결과 44개월 생존율이 65%로 높았으나 위장관에 심한 합병증이 있음을 보고하였다. Toita 등<sup>29</sup>은 방사선조사와 동시에 cisplatin (20 mg/m<sup>2</sup>)을 5일간 3주 간격으로 3회 주입하고 외부조사는 40 Gy, 고선량 강내조사로 18 Gy (3회) 조사하였으며 강내조사 후 중앙차폐를 사용하여 10 Gy를 자궁주위조직에 추가 조사하여 point A의 총 방사선선량은 77 Gy<sub>10</sub>이었다. 결과는 3년 국소제어율 91%, 3년 생존율 79%, 무병생존율은 67%였다. 합병증의 빈도율은 조율로 구하였으며 급성 합병증은 grade 3-4의 백혈구 감소증이 83%, 위장관 합병증은 grade 1-2는 20%, grade 3은 1명(3%)에서 발생하였다. 3년간 만성 합병증으로 직장염은 9%, 장염은 15%로서 고선량 강내조사를 사용한 방사선조사와 항암화학요법을 동시에 시행하는 방법이 안전하다고 하였다.

본 연구에서 point A의 총 방사선선량은 88 Gy<sub>10</sub>으로 Toita 등<sup>29</sup>의 77 Gy<sub>10</sub>에 비하여 높았으나 3년 국소제어율은 87%로 비슷하였고 3년 생존율은 93%로 높았으나 병기분포가 다르기 때문에 직접비교는 어렵다. 급성 합병증으로 백혈구 감소증은 10%로 Toita 등<sup>29</sup>에 비하여 낮았으며 만성 합병증으로 직장염은 15%로 비슷하였다. 그러나 앞으로 만성 직장염의 빈도를 더욱 감소시키기 위하여 Clark 등<sup>25,26</sup>이 제안한 강내조사 시 직장의 선량을 point A의 70% 미만, BED값을 100 Gy<sub>3</sub> 미만으로 줄이는 노력이 필요하다고 생각한다.

결론적으로 본 연구는 자궁경부암에 항암화학요법과 방사선치료의 동시 병용요법에서 고선량률의 강내조사를 이용한 결과 독성이 심하지 않고 3년 생존율도 양호하여 안전하고 효율적으로 판단된다. 그러나 장기 생존율과 만성 합병증을 파악하기 위해서는 많은 환자를 대상으로 장기 추적관찰이 요구된다. 또한 고선량률의 강내조사에 있어서 생존율을 높이고 합병증을 최소화할 수 있는 최적의 방사선선량과 분할크기 및 분할횟수를 알기 위해서는 전향적 무작위 연구가 필요하다고 생각한다.

## 참 고 문 헌

1. 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 Engl J Med* 1999;340:1137-1143
2. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-1153
3. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin vs. hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17:1339-1348
4. Wong LC, Ngan HY, Cheung AN, et al. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2055-2060
5. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer. An update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22:872-880
6. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001;258:781-786
7. Lukka H, Hirte H, Fyles A, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer - a meta-analysis. *Clin Oncol* 2002;14:203-212
8. Lunciano R, Calkins A, Bundy BN, et al. Randomized

- comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:8289-8295
9. **Fletcher GH.** Textbook of radiotherapy, 3rd ed. Philadelphia, PA; Lea & Febier, 1980:720-773
  10. **Horiot JC, Pigneux J, Pourquier H, et al.** Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to G.H Fletcher guideline: a French cooperative study of 1,983 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:605-611
  11. **Perez CA, Camerl HM, Kuske RR, et al.** Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a 20-yr experience. *Gynecol Oncol* 1986;23:127-140
  12. **Strauss HG, Kuhnt T, Laban C, et al.** Chemoradiation in cervical cancer with cisplatin and high-dose-rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy: results of a phase-II study. *Strahlenther Onkol* 2002;178:378-385
  13. **Souhami L, Seymour R, Roman R, 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
  14. **Tod M, Meredith W.** A dosage system for use in the treatment of cancer of the uterine cervix. *Br J Radiol* 1938;11:809-824
  15. **International Commission on Radiation Units and Measurements.** Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU Rep. vol. 38. Washington: ICRU, 1985
  16. **Fowler JF.** The linear-quadratic formula and program in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989;62:679-694
  17. **NCI Clinical Announcement:** Concurrent chemoradiation for cervical cancer. Washington, DC; United States Department of Public Health, February 1999
  18. **Peters WA, Liu PY, Baret RJ, et al.** Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18:1606-1613
  19. **Lanciano R.** Optimizing radiation parameters for cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 2000;10:36-43
  20. **Bastin KT, buchler DA, Stitt JA, et al.** Resource utilization: high dose rate versus low dose rate brachytherapy for gynecologic cancer. *Am J Clin Oncol* 1993;16:256-263
  21. **Stitt JA, Fowler JF, Thomadsen BR, et al.** High-dose-rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix: the Madison System: I. Clinical and radiobiological considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:335-348
  22. **Wright J, Jones G, Whelan T, et al.** Patient preference for high-or low-dose-rate brachytherapy in carcinoma of the cervix. *Radiother Oncol* 1994;33:187-194
  23. **Nag S, Erickson B, Thomadsen B, et al.** For the American Brachytherapy Society. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:201-211
  24. **Petereit 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
  25. **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
  26. **Clark BG, Souhami L, roman TN, et al.** Rectal complications in patients with irradiation with high-dose-rate brachytherapy: a dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:1243-1250
  27. **Toita T, Kakinohna 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
  28. **Orgino 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
  29. **Toita T, Moronmizato H, Ogawa K, et al.** Concurrent chemoradiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96:665-670

— Abstract —

## Preliminary Results of Concurrent Chemotherapy and Radiation Therapy using High-dose-rate Brachytherapy for Cervical Cancer

Kyung-Ja Lee, M.D., Jihye Lee, M.D., Rena Lee, Ph.D. and Hyunsuk Suh, M.D.

Department of Radiation Oncology, Mokdong Hospital, Ewha Womans University  
College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** To determine the efficacy and safety of concurrent chemotherapy and radiation therapy with high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer.

**Materials and Methods:** From January 2001 to December 2002, 30 patients with cervical cancer were treated with concurrent chemotherapy (cisplatin and 5-FU) and definitive radiation therapy. The median age was 58 (range 34~74) year old. The pathology of the biopsy sections was squamous cell carcinoma in 29 patients and one was adenocarcinoma. The distribution to FIGO staging system was as follows: stage IB, 7 (23%); IIA, 3 (10%); IIB, 12 (40%); IIIA, 3 (10%); IIIB, 5 (17%). All patients received pelvic external beam irradiation (EBRT) to a total dose of 45~50.4 Gy (median: 50.4 Gy) over 5~5.5 weeks. Ir-192 HDR intracavitary brachytherapy (ICBT) was given after a total dose of 41.4 Gy. HDR-ICBT was performed twice a week, with a fraction point A dose of 4 Gy and median dose to point A was 28 Gy (range: 16~32 Gy) in 7 fractions. The median cumulative biologic effective dose (BED) at point A (EBRT+ICBT) was 88 Gy<sub>10</sub> (range: 77~94 Gy<sub>10</sub>). The median cumulative BED at ICRU 38 reference point (EBRT+ICBT) was 131 Gy<sub>3</sub> (range: 122~140 Gy<sub>3</sub>) at point A, 109 Gy<sub>3</sub> (range: 88~125 Gy<sub>3</sub>) at the rectum and 111 Gy<sub>3</sub> (range: 91~123 Gy<sub>3</sub>) at the urinary bladder. Cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup>) and 5-FU (1,000 mg/m<sup>2</sup>) was administered intravenously at 3 weeks interval from the first day of radiation for median 5 (range: 2~6) cycles. The assessment was performed at 1 month after completion of radiation therapy by clinical examination and CT scan. The median follow-up time was 36 months (range: 8~50 months).

**Results:** The complete response rate after concurrent chemoradiation therapy was 93.3%. The 3-yr actuarial pelvic control rate was 87% and 3-yr actuarial overall survival and disease-free survival rate was 93% and 87%, respectively. The local failure rate was 13% and distant metastatic rate was 3.3%. The crude rate of minor hematologic complications (RTOG grade 1-2) occurred in 3 patients (10%) and one patient had suffered from severe leukopenia (RTOG grade 4) during concurrent treatment. Acute minor enterocolitis (RTOG grade 1-2) occurred in 11 patients (37%) and one patient (3%) was suffered from colon perforation during radiation therapy. Late colitis of RTOG grade 1 occurred in 5 patients (15%). Acute cystitis of RTOG grade 1 occurred in 12 patients (40%) and late cystitis of RTOG grade 2 occurred in one patient (3%). No treatment related death was seen.

**Conclusion:** The results of this study suggest that the concurrent chemoradiation therapy with HDR brachytherapy could be accepted as an effective and safe treatment for cervical cancer.

**Key Words:** Cervical cancer, Chemoradiation therapy, HDR brachytherapy