- 국문요약 -

국소적으로 진행된 자궁경부암에서 동시 항암화학방사선치료의 독성 비교

목적 : 국소적으로 진행된 자궁경부암의 치료로써 동시항암화학방사선 치료 방법에 따른 부작용을 비교하여 가장 적절한 protocol을 찾고자 한다.

연구대상 및 방법 : 1998년 1월부터 2001년 9월까지 아주대학교 병원 산부인과를 방문하여 국소적으로 진행된 자궁경부암 (stage Ⅰb-Ⅲ) 으로 진단 받은 후, 수술하지 않고 동시항암화학방사선치료를 시행한 환자를 두 가지 종류의 protocol에 따라 Cisplatin+5-FU로 3주 간격으로 치료 받은 군 (monthly protocol) 과 Cisplatin을 방사선 치료가 시행되는 6주간 매주 사용한 군 (weekly protocol) 과 방사선 치료 만을 받은 환자에서의 부작용을 후향적으로 분석한다. 자료 분석은 chi-square test, t-test를 이용하였다.

결과 : 본 연구에서 단독 방사선 치료를 받은 환자의 2년 생존율은 75.0% (39/52명) 였고, 동시 항암화학방사선치료를 받은 환자 중에서 monthly 치료군의 2년 생존율은 83.3% (20/24명), weekly 치료군은 88.5% (23/26명) 이었다. 치료 종료 2년 후의 단독 방사선 치료군에서의 재발률은 30.8% (16/52명), 동시 항암화학방사선치료를 받은 환자 중 monthly 치료군은 25.0% (6/24명), weekly 치료군은 23.1% (6/26명) 였다. 동시 항암화학방사선 치료군에서 치료 기간 중 나타난 3/4 등급 이상의 급성 부작용은 오심 및 구토 (20.8% vs. 3.8%) 와 백혈구 감소증 (29.1% vs. 15.4%) 이 monthly 치료

군에서 weekly 치료군 보다 통계적으로 유의하게 많았고 ($p<0.05$), 계획된 치료를 모두 시행 받은 환자가 weekly 치료군에서 더 많았다 (70.9% vs. 84.6%).

결론 : 본 연구에서 국소적으로 진행된 자궁경부암 환자에서 동시 항암화학방사선치료가 단독 방사선 치료와 생존율을 향상시키는 결과를 보였고, 부작용 비교에서 monthly 치료군 보다 weekly 치료군에서 위장관계 부작용이 적어 결과적으로 치료의 순응도가 높게 나타났다. 그 이외의 부작용에서는 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

핵심되는 말 : 자궁경부암, 동시 항암화학방사선치료, 치료방법, 부작용

차 례

표 차례

I. 서 론

자궁경부암은 2001년 보건복지부 통계상 점차 감소하는 추세이지만 아직도 우리나라 여성에서는 서구에 비해 유방암, 위암, 대장암에 이어 네 번째로 흔한 암 (10.1%) 으로 보고되고 있다.[1] 1943년 George N. Papanicolaou에 의하여 제시된 자궁경부 세포진 검사라는 선별검사가 시행되고 자궁경부암에 대한 인식의 향상으로 지난 50년간 자궁경부암의 이환률 및 사망률은 전 세계적으로 급격한 감소를 보였다.[2-3] 하지만 자궁경부암의 감소 양상이 차츰 둔화되고 있을 뿐만 아니라 아직도 개발도상국가와 아프리카에서는 여성의 가장 흔한 암 종의 하나이다.[2,4] 이러한 자궁경부암의 치료는 초기 병기에서는 크게 수술 혹은 방사선 치료가 주된 것이나 국소적으로 진행된 자궁경부암의 치료는 방사선 치료뿐 만 아니라 항암화학치료가 개발되면서 이들의 조합으로 생존률을 향상시키는 노력이 시도되고 있다. 그러나 기존 치료법들의 효과에 대한 명확한 비교연구가 없어 표준요법의 선택에 있어서 혼란이 많고, 각 기관마다 나름대로의 적응증으로 치료를 하고 있는 실정이다.

1999년 Gynecologic Oncology Group (GOG) 이 주관한 여러 임상 연구 결과가 알려지면서 동시 항암화학방사선치료가 국소적으로 진행된 자궁경부암 치료에 있어서 방사선 단독 치료보다 국소 재발률을 감소시키고, 생존율을 향상 시킨다는 사실을 확인하였다.[9-13] 이에 1999년 National Cancer Institute에서는 국소적으로 진행된 병기 IIb - IVa에서 방사선 단독 치료보다 동시 항암화학방사선치료를 일차 표준 치료로 권장하였고, 병기 I 에서도 수술 후 재발 고 위험 군에

서는 보조적 치료로 사용함으로써 생존율의 향상을 얻을 수 있음을 발표하였다. 동시 항암화학방사선치료에서는 방사선 치료의 효과를 높이고자 방사선 감작제로써 항암제가 투여되는데, 자궁경부암에서는 Platinum계열의 cisplatin이나 hydroxyurea, 5-fluorouracil 등이 주로 쓰인다. 방사선 감작제의 역할을 하므로 부작용을 최소화하면서 방사선에 대한 암세포의 반응을 높이는 적절한 항암제의 용량 및 투여기간이 필요하다. 이론적으로는 방사선 치료를 시행하는 동안 치료를 보류하지 않을 정도의 부작용이 발생하는 정도에서 일정한 혈중 농도를 유지하는 것이 가장 바람직하나, 임상적으로 유용한 투여방법으로는 매 주, 매 3주마다, 혹은 매 3주마다 5일씩 매일 투여하는 방법 등이 있다. Rose 등은 국소적으로 진행된 자궁경부암 환자에서 cisplatin 매주 치료군과 매3주 치료군 간의 생존율 차이는 없다고 보고하였다.[10]

모든 치료에 있어서 우리가 얻고자 하는 효과가 있는 반면, 원치 않는 결과를 얻을 수도 있는데, 항암치료에 있어서는 그 약제의 부작용이라 할 수 있다. 이러한 부작용은 단순히 환자에게 불편함을 주는 것에 그치지 않고 치료의 순응도 및 부작용으로 인한 치료 보류 등으로 치료 효과에까지 영향을 줄 수 있다.

이에 본 연구에서는 국소적으로 진행된 자궁경부암 환자들에 대한 치료로써 동시 항암화학방사선치료의 방법에 따른 (weekly vs. monthly) 효용성 및 부작용을 비교하여 환자들의 순응도가 높은 적절한 방법을 찾아보고 그 임상적 유용성을 알아보고자 한다.

II. 연구대상 및 방법

A. 연구대상

1998년 1월부터 2001년 9월까지 아주대학교병원 산부인과에서 조직 검사를 통해 자궁경부암으로 확진 받고 방사선 치료를 시행 받은 182명의 환자들 중에서 임상적 병기 (FIGO) IIb에서 III의 진행된 자궁경부암으로 진단된 환자와, 병기 Ib나 IIa로 진단된 환자 중 병소의 직경이 5 cm 이상인 거대 종괴 환자나 전신 상태가 수술이 불가능하거나 환자가 수술을 거부하여 수술을 시행하지 않고 방사선 치료나 동시 항암화학방사선치료를 시행한 환자를 대상으로 하였다. 이들 중 자기공명영상 촬영상 부대동맥 림프절 전이가 추정되는 환자들은 제외하였다. 연구 대상에 적합한 환자는 102명이었고, 이들 중 방사선 치료만을 받은 환자는 52명, 동시 항암화학방사선치료를 받은 환자는 50명이었다. 동시 항암화학방사선치료를 받은 환자는 두 군으로 나뉘었는데 24명이 매 3주마다 항암화학치료 (monthly) 를 받았고, 26명이 매주 항암화학치료 (weekly) 를 받았다.

B. 연구 방법

1. 방사선치료

방사선 치료는 15 MV 선형가속기 (CLINAC 2000C/D, Varian)를 사용하여 4문 조사하고, 전후 방사선 조사범위는 상부 경계를 요추 4번과 5번 사이, 하부 경계를 좌골결절, 좌우 경계를 골반 강에서 바깥쪽으로 1.5 cm 떨어진 곳으로 하였다. 측면 조사범위는 앞쪽 경계를 치골의 외연, 뒤쪽 경계를 천추 3번과 4번

사이로 하였다. 추가 조사로 총 5,800 cGy 까지 매일 1-2회씩 분할하여 6주 동안 조사하였다. 통상적으로 하루에 1.8 Gy씩 주당 5회를 골반부위에 45 Gy를 조사하였으며, 종양의 반응 정도에 따라 골반 중심차폐를 30.6-39.6 Gy에 시행하였다. 모든 환자에서 고선량율 근접 방사선치료를 시행하였고, A점에 4 Gy 또는 5 Gy씩 6 내지 7회씩 7-8주 이내의 치료 기간에 매주 2회씩 시행하였다. 병기 및 골반 림프절 전이 여부에 따라 자궁방 조직 등에 추가로 49-60 Gy (중앙값 53 Gy) 까지 조사하였다.

2. 항암화학치료

항암화학치료는 두 가지 군으로 나누어 실시하였는데, 전자는 monthly 치료군으로 매 3주 간격으로 총 4회 시행하였다. 제 1일에 cisplatin 70 mg/m^2, 제 2일에서 5일까지 5-FU 1000 mg/m^2 를 정맥 점적 주사하였다. 2-3주기에 걸쳐 6주간의 방사선 치료가 병행되었다. 후자는 weekly 치료군으로 6주간의 방사선 치료가 시행되는 동안 매 주마다 40 mg/m^2의 cisplatin을 투여하였다.

3. 부작용

치료 기간에 나타나는 부작용은 환자들의 증상과 검사 소견들을 의무기록을 통해 후향적으로 검토하였다. 치료 시작 60일을 기준으로 급성과 만성 부작용을 비교하였다. 부작용을 분류 및 평가할 때 1999년도에 발표한 GOG 기준을 이용하였다. 소화기계 부작용 등급으로 오심 (0: 없음, 1: 적당량을 먹을 수는 있음, 2: 섭취량이 심각하게 감소되었으나 먹을 수는 있음, 3: 섭취량이 없음), 구토

(0: 안 함, 1: 24시간에 1회, 2: 24시간에 2-5회, 3: 24시간에 6-10회, 4: 24시간에 10회 이상 또는 비경구 요법 필요)와 설사 (0: 안 함, 1: 치료 없이 24시간에 2-3회 배변, 2: 24시간에 4-6회 배변 또는 중등도의 복통, 3: 24시간에 7-9회의 배변 또는 변비 또는 심한 복통, 4: 24시간에 10 이상 배변 또는 육안적으로 확인되는 혈변 설사 또는 비경구 요법이 필요한 경우), 그리고 간 기능 검사상 빌리루빈 수치 (0: 정상, 1: <1.6배, 2: 1.6-3.0배, 3: 3.1-6.0배, 4: > 6.0배), transaminase (GOT/GTP)의 증감 (0:정상, 1: ≤2.5배, 2: ≥ 2.6-5.0배, 3: 5.1-20.0배, 4: > 20.0배) 으로 평가하였다. 혈색소 (0: 정상, 1: 10.0g/dl-정상, 2: 8.0-10.0g/dl, 3: 6.5-7.9g/dl, 4: <6.5g/dl) 와 백혈구 수는 granulocyte/bands의 비율이 (0: ≥2.0, 1: 1.5-1.9, 2:1.0-1.4, 3: 0.5-0.9, 4: < 0.5), 임파구의 수 (0: ≥ 2.0, 1: 1.5-1.9, 2: 1.0-1.4, 3: 0.5-0.9, 4: < 0.5) 및 혈소판 수 (0: 정상, 1:75,000-정상, 2: 50,000-74,900, 3: 25,000-49,900, 4: < 25,000) 를 골수부작용 평가의 항목으로 사용하였다. 현기증이나 말초 감각장애와 같은 증상으로 감각신경계 부작용 (0: 없거나 변화 없음, 1: 경미한 이상감각, 심부 건 반사 상실, 2: 경미하거나 중등도의 객관적인 감각 상실, 중등도의 이상감각, 3: 심한 객관적 감각 상실 또는 기능에 지장을 주는 정도의 이상감각) 과 운동신경계 부작용 (0: 정상 또는 무변화, 1: 주관적 허약감; 객관적 소견은 없음, 2: 심각한 장애를 동반하지 않은 경미한 객관적 허약 소견, 3: 장애를 동반한 객관적 허약, 4: 마비)을 평가하였다. 이명이나 청각장애를 보이는 경우 이계 부작용 (ototoxicity)으로, 혈액 검사상 크레아틴 수치(0: 정상, 1: < 1.5배, 2: 1.5-3.0배, 3: 3.1-6.0배, 4: > 6.0배) 와 단백뇨 (0:정상, 1:1+ 혹은 <0.3g/dl, 2: 2-3+ 혹은 0.3-1.0g/dl, 3:

4+ 또는 > 1.0g/dl), 그리고 혈뇨 (0: 음성, 1: 현미경적 혈뇨, 2: 혈괴가 없는 육안적 혈뇨, 3: 혈괴를 동반한 육안적 혈뇨, 4: 수혈이 필요한 경우) 를 검사하여 신장 독성을 평가하였다.

4. 추적검사

치료를 받는 동안 치료 효과의 판정과 추적검사는 양수내진을 포함한 이학적 검사, 암 종괴의 크기 변화 측정, 혈중 암 표지자 (squamous cell carcinoma antigen; SCC) 의 수치 변화, 자궁경부 세포진을 첫 1년 동안 3개월마다, 그 후 1년은 6개월마다, 2년째부터는 1년에 한번씩 시행하여 평가하였다. 재발이 의심되는 경우는 조직검사로 확인하였다. 동시 항암화학방사선치료를 받았던 환자들은 6개월 이상 추적관찰이 가능하여 부작용을 평가할 수 있었다. 평균 추적 관찰기간은 35개월 (24개월 - 49개월) 이었다.

5. 통계방법

자료의 분석은 SPSS(version 11.0)을 이용하였으며 두 군의 환자 분포의 차이와 각 변수의 차이는 chi-square test, Mann-Whitney test와 Independent t-test를 이용하여 분석하였다. 모든 분석에서 유의수준은 0.05 이하로 하였다.

III. 결 과

A. 환자의 일반적 특징

1. 방사선치료군

단독 방사선 치료를 받은 환자 52명의 FIGO 병기별 분포는 병기 Ib기는 13예, II기는 36 예, III 기는 3 예로 II기가 가장 많았다. 평균 연령은 54세였고, 자기공명영상 촬영상 종괴의 평균 직경은 4.24 cm였고, 5 cm 이상 크기의 종괴를 가진 환자는 25명으로 48.1%였다. 자궁방의 침윤이 의심되는 환자는 34명 (65.4 %) 이었고, 골반 림프절 전이 양성으로 보이는 환자들은 36명 (69.1%) 이었다. 조직학적 분포는 편평상피세포암 45예 (86.5%), 선상피세포암 4예 (7.7%), 선편평상피세포암으로 2예 (1.9%) 가 진단되었다 (Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of patients

		RT (%)	MCCRT (%)	WCCRT (%)	P value
No.		52	24	26	
Age (yrs)		54.2 ± 11.0	49.6 ± 10.7	50.8 ± 12.1	NS
Cell type	SCC	45 (86.5)	18 (75.0)	13 (50.0)	NS
	Adenoca	4 (7.7)	1 (4.2)	5 (19.2)	
	AS *	2 (3.9)	5 (20.8)	8 (30.8)	
	Other	1 (1.9)			
Tumor size (mean)		4.24 ± 1.7	5.25 ± 1.5	4.54 ± 2.1	NS
Diameter	1-5cm	27 (51.9)	10 (42.8)	14 (58.3)	NS
	> 5cm	25 (48.1)	14 (57.2)	10 (41.7)	
Parametrium	(+)	34 (65.4)	19 (78.6)	16 (61.5)	NS
	(-)	18 (34.6)	5 (21.4)	10 (38.5)	
Pelvic LN	(+)	36 (69.2)	21 (87.5)	23 (88.5)	P<0.05
	(-)	16 (30.8)	3 (21.5)	3 (11.5)	
Stage	Ib	13 (25.0)	3 (12.5)	3 (11.5)	NS
	II	36 (69.2)	18 (75.0)	20 (76.9)	
	III	3 (5.8)	3 (12.5)	3 (11.5)	
Tumor marker(SCC†)		3.42 ± 4.25	4.21 ± 3.02	3.74 ± 3.72	NS

CCRT: concurrent chemoradiotherapy, RT: radiation therapy, MCCRT: monthly CCRT, WCCRT: weekly CCRT

* AS : Adenosquamous,, †SCC: Squamous cell carcinoma antigen
NS: not significant, Mann-Whitney test, Independent t-test

2. 동시 항함화학방사선치료군

동시 항암화학방사선치료를 받은 환자 50명 중 monthly 치료를 받은 환자가 24명, weekly 치료를 받은 환자가 26명이었다. Monthly 치료군은 병기 Ⅰb기가 3 예, II기는 18 예, III기는 3 예로, II기가 가장 많았다. 평균 연령은 49세였고, 자기공명영상 촬영상 종괴의 평균 직경은 5.25 cm였고, 5 cm 이상 크기의 종괴를 가진 환자는 14명으로 전체의 57.2%였다. 자궁방의 침윤이 의심되는 환자는 19명 (78.6%) 이었고, 골반 림프절 전이 양성으로 보이는 환자들은 21명 (87.5%) 이었다. 방사선 치료군에 비해 동시 항암화학방사선 치료군에서 골반 림프절 전이 양성 소견이 통계적으로 유의하게 높았다. 조직학적 분포는 편평상피세포암 18예 (75.0%), 선상피세포암 1예 (4.2%), 선편평상피세포암으로 5예 (20.8%) 가 진단되었다.

Weekly 치료군은 병기 Ⅰb기가 3 예, II기는 20 예, III기는 3 예로 분포되어 있었고, 평균 연령은 50세, 자기공명영상 촬영상 종괴의 평균 직경은 4.54cm였고, 5cm 이상 크기의 종괴를 가진 환자는 10명으로 전체의 41.7%였다. 자궁방의 침윤이 의심되는 환자는 16명 (61.5%) 이었고, 골반 림프절 전이 양성으로 보이는 환자들은 23명 (88.5%) 이었다. 조직학적 분포는 편평상피세포암 13예 (50.0%), 선상피세포암 5예 (19.2%), 선편평상피세포암 8예 (30.8%) 로 나타났다. Weekly 치료군과 monthly 치료군 간의 일반적인 사항에서는 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

B. 치료의 효과

1. 방사선치료군

Ib기 환자 중 3명 (76.9%), Ⅱ기 환자 중 10명 (27.8%), Ⅲ기 환자 중 3명 (100%) 이 재발하였으며 사망한 환자는 Ib기 3명 (23.1%), II기 7명 (19.4%), III기는 추적 관찰 중 생존자가 없었다. Ⅰ기부터 Ⅲ기까지 환자들의 전체 생존율은 75.0%였다 (Table 2,3). 재발한 환자들은 골반 내 재발이 10명 (62.5%) 으로 가장 많은 비율을 차지하였고, 3명이 부대동맥 및 쇄골림프절 재발, 3명이 원격전이 (폐, 간 전이) 로 나타났다. 방사선 치료를 받은 환자 군의 재발한 기간은 6개월에서 37개월이었고, 2년 무병생존율은 69.2%였다.

Table 2. Two year overall survival rate.

Stage	N	RT (%)	CCRT (%)	WCCRT (%)	P value
Ib	19	10/13(76.9)	3/3(100)	3/3(100)	*P<0.05*
II	74	29/36(80.6)	16/18(88.9)	18/20(90.0)	NS
III	9	0/ 3 (0.0)	1/3(33.3)	2/3(66.7)	*P<0.05*
Total	102	39/52(75.0)	20/24(83.3)	23/26 (88.5)	*P<0.05*

CCRT: concurrent chemoradiotherapy, RT : radiation therapy, WCCRT: weekly CCRT
Kaplan and Meier tests

Table 3. Two year recurrence rate.

Stage	N	RT (%)	CCRT (%)	WCCRT (%)
Ib	19	3/13(23.1)	1/3(33.3)	0/3(0.0)
II	74	10/36(27.8)	4/18(22.2)	4/20(20.0)
III	9	3/ 3 (100)	1/3(33.3)	2/3(66.7)
Total	102	16/52(30.8)	6/24(25.0)	6/26 (23.1)

CCRT: concurrent chemoradiotherapy, RT : radiation therapy, WCCRT : weekly CCRT

2. 동시 항함화학방사선치료군

동시 항암화학방사선치료를 받은 환자 군에서 항암화학치료는 방사선 치료를

시작하는 첫 주와 제 4주째에 시행되었다. Monthly 치료군에서 골수기능 저하, 심한 오심과 구토, 전신상태 불량, 경제적 사정, 본인 거부 등의 이유로 1차례만 시행 받은 환자가 2명 (8.3%), 2차례 시행 받은 환자가 2명 (8.3%), 3차례 시행 받은 환자가 3명 (12.5%) 이었다. 계획된 4차례를 모두 시행 받은 환자는 17명 (70.9%) 였다 (표 4). 병기별로 본 재발은 Ⅰb기 환자 중 1명 (33.3%), II기 환자 중 4명 (22.2%), III기 환자 중 1명 (33.3%) 이 있었고, 국소 재발이 4예였고, 원격 전이는 2예에서 관찰되었다. 사망한 환자는 Ⅰb기에서는 없었고, Ⅱ기 2명 (11.1%), Ⅲ기는 2명 (66.7%) 으로 동시 항암화학방사선 치료를 3주 간격으로 받은 monthly 치료군의 전체 생존율은 83.3%로 단독 방사선 치료군보다 통계적으로 유의하게 높았다 (Table 2,3). 재발한 기간은 2개월에서 30개월이었고, 재발한 이후 4예에서 사망하였고, 무병생존율은 75.0% 였다.

Weekly 치료군에서는 총 6차례 방사선이 시행되는 매주마다 항암화학치료가 시행되었는데, 이들 중 22명 (84.6%) 이 6차례의 항암화학치료를 받았다. 2명은 누적된 항암제의 골수 억제로 인해 백혈구 감소가 나타나 1차례의 항암화학치료를 보류하였다. 2명의 환자에서는 경제적 사정 및 보호자의 치료 거부로 각 각 2차례, 4차례의 항암화학치료만을 받았고, 이들의 방사선 치료는 시간 간격을 두고 계획대로 시행되었다. II기 환자 중 4명 (20.0%), III기 환자 중 2명 (66.7%) 에서 재발이 있었고, 국소 재발이 4예였고, 원격 전이는 2예 관찰되었다. 사망한 환자는 Ⅰb기에서는 없었고, II기 2명 (10.0%), III기는 2명 (66.7%) 으로 매주 항암화학치료를 받은 weekly 치료군의 2년 생존율은 88.5%로 단독 방사선 치료군보다 통계적으로 유의하게 높았다. 그러나 monthly 치료군과는 생존율의 유의

한 차이는 보이지 않았다. Weekly 치료군의 2년 무병생존율은 76.9% 였다.

Table 4. Number of cycles of chemotherapy for patients.

No. of cycles received	CCRT (%)	WCCRT (%)
1	2 (8.3)	
2	2 (8.3)	1 (3.8)
3	3 (12.5)	
4	17(70.9)	1 (3.8)
5		2 (7.8)
6		22 (84.6)
Total	24 (100)	26 (100)

CCRT: concurrent chemoradiotherapy, WCCRT : weekly CCRT

3. 급성 및 만성 부작용

단독 방사선치료를 받은 환자들의 급성 독성은 grade 1의 장염이 가장 많은 비율을 차지하는 34명 (65.4%) 이었고, grade 2는 6명 (11.5%), grade 3는 7명 (13.5%) 였다. 다음으로 많은 증상은 방광염 증상으로 13명의 환자 (25.0%) 가 호소하였고, 방사선 조사 부위의 피부 변색이 grade 1은 11명 (21.2%), grade 2가 4명 (7.7%), grade 3은 1명 (1.9%) 이 있었다. Grade 1의 질염이 2명 (3.8%), grade 2의 질염은 1명 (1.9%) 로 나타났다. 골수억제에 의한 백혈구 감소는 grade 2가 2명 (3.8%) 으로 나타났다. Grade 1의 구강염은 2명의 환자 (3.8%) 에서 관찰할 수 있었고, grade 2는 1명 (1.9%) 이었다 (Table 5).

Table 5. Acute toxicity of radiation therapy.

Toxicity/ Grade	G1	G2	G3	G4
Enteritis	34 (65.4)	6 (11.5)	7 (13.5)	0 (0.0)
Cystitis	13 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin reaction	11 (21.2)	4 (7.7)	1 (1.9)	0 (0.0)
Vaginitis	2 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leukopenia	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatigue	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stomatitis	2 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

N(%), G: grade

동시 항암화학방사선치료의 monthly 치료군의 치료 기간 중에 나타난 독성은 소화기계 부작용 중 오심 및 구토는 grade 1은 8명 (33.3%), grade 2는 10명 (41.7%), grade 3은 3명 (12.5%) 그리고 grade 4는 2명 (8.3%) 이었다. 장염은 grade 1이 8명 (33.3%), grade 2는 2명 (8.3%), grade 3는 3명 (12.5%) 이었다. 골수억제는 백혈구 감소가 grade 1이 6명 (25.0%), grade 2는 11명 (45.8%), grade 3은 4명 (16.7%), grade 4는 3명 (12.5%) 로 나타났다. 빈혈은 grade 1이 5명 (20.8%), grade 2가 11명 (45.8), grade 3는 1명 (4.2%), grade 4는 2명 (8.3%)였다. 신경계 독성을 보인 환자는 신경 감각기능저하로 grade 1이 3명 (12.5%) 있었다. 신장독성으로 인해 크레아틴 수치의 상승을 보인 환자는 grade 1이 1명 (4.2%) 있었다 (Table 6).

Table 6. Acute toxicity of monthly CCRT/ weekly CCRT.

Toxicity / Grade	G1		G2		G3		G4	
	M	W	M	W	M	W	M	W
Nausea /Vomiting	8 (33.3)	12 (46.2)	10 (41.7)	6 (23.1)	3 (12.5)	1 (3.8)	2 (8.3)	0 (0.0)
Enteritis	8 (33.3)	7 (26.9)	2 (8.3)	4 (15.4)	3 (12.5)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leukopenia	6 (25.0)	6 (23.1)	11 (45.8)	9 (34.6)	4 (16.7)	2 (7.7)	3 (12.5)	2 (7.7)
Anemia	5 (20.8)	5 (19.2)	11 (45.8)	13 (50.0)	1 (4.2)	2 (7.7)	2 (8.3)	0 (0.0)
Neurotoxicity	3 (12.5)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nephrotoxicity	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N (%) G: Toxicity grade, CCRT: concurrent chemoradiotherapy
M : monthly CCRT, W : weekly CCRT

동시 항암화학방사선치료의 weekly 치료군의 치료 기간 중에 나타난 독성은 소화기계 부작용 중 오심 및 구토는 grade 1은 12명 (46.2%), grade 2는 6명 (23.1%), grade 3은 1명 (3.8%) 이었다. 장염은 grade 1이 7명 (26.9%), grade 2는 4명 (15.4%), grade 3는 2명 (7.7%)이었다. 골수억제는 백혈구 감소가 grade 1이 6명 (23.1%), grade 2는 9명 (34.6%), grade 3은 2명 (7.7%), grade 4는 2명 (7.7%) 이었다. 빈혈은 grade 1이 5명 (19.2%) 이었다. 신경계 독성을 보인 환자는 신경 감각기능저하로 grade 1이 2명 (7.7%) 있었다. 신장독성으로 인해 크레아틴 수치의 상승을 보인 환자는 없었다 (표 6). 이런 대부분의 부작용들은 동시 항암화학방사선치료 도중에 생긴 일시적인 현상으로 보존적 치료에 모두 회복 가능하여 치료를 중단할 정도의 심한 부작용은 극히 일부에 지나지 않았다.

동시 항암화학방사선치료를 받은 환자 50명 중 치료 방법에 따라 monthly 치료

군과 weekly 치료 군으로 나누어 grade 3-4 이상의 부작용을 경험했던 환자를 비교해 보면, 오심 및 구토는 monthly 치료 군에서 5명 (20.8%) 인데 반해 weekly 치료 군에서는 1명 (3.8%) 으로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 골수 억제를 보는 백혈구 감소도 weekly 치료군에 비해 monthly 치료군에서 7명 (29.1%) 으로 유의하게 grade 3-4의 백혈구 감소증이 많이 나타남을 알 수 있다. 그 이외의 grade 3-4 이상의 부작 용에 있어서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다 (Table 7).

Table 7. Patients having at least one episode of Grade 3/4 toxicity during CCRT.

	CCRT(%)	WCCRT(%)	P-value
Nausea & Vomiting	5 (20.8)	1 (3.8)	*P<0.05*
Enteritis	3 (12.5)	2 (7.7)	NS
Leukopenia	7 (29.1)	4 (15.4)	*P<0.05*
Anemia	3 (12.5)	2 (7.7)	NS
Neurosensory	0 (0.0)	0 (0.0)	NS
Nephrotoxicity	0 (0.0)	0 (0.0)	NS

CCRT: concurrent chemoradiotherapy, WCCRT : weekly CCRT
G: Toxicity grade, N (%)

동시 항암화학방사선치료의 만성 부작용은 소장 폐쇄가 2명 (4.0%) 였고, 결장염증은 1명 (2.0%), 방광염은 2명 (4.0%), 직장-질 누공 1명 (2.0%), 방광-질 누공 2명 (4.0%) 에서 나타났다. 경도의 신경감각 장애를 보이는 환자가 1명 (2.0%) 있었고, 하지부종을 보이는 환자도 3명 (6.0%) 이나 있었다. 단독 방사선치료의 만성 독성은 결장염이 14명 (26.9%) 로 가장 많았고, 장폐색으로 장 문

합 수술을 받은 환자는 3명 (5.8%), 직장 출혈을 보인 환자는 4명 (7.7%), 림프성부종이 3명 (5.8%), 방광-질 누공은 2명 (3.8%), 직장-질 누공을 보인 환자는 1명 (1.9%) 이었다 (Table 8).

Table 8. Late toxicity of concurrent chemoradiotherapy and radiation therapy.

Toxicity	CCRT	RT
Small bowel obstruction	2 (4.0)	3 (5.8)
Sigmoiditis (proctitis)	1 (2.0)	14 (26.9)
Cystitis	2 (4.0)	0 (0.0)
Rectovaginal fistula	1 (2.0)	1 (1.9)
Rectal stricture	0 (0.0)	0 (0.0)
Rectal bleeding	0 (0.0)	4 (7.7)
Vesicovaginal fistula	2 (4.0)	2 (3.8)
Ureteral stricture	0 (0.0)	0 (0.0)
Neurosensory toxicity	1 (2.0)	0 (0.0)
Lymphedema	3 (6.0)	3 (5.8)

N(%), CCRT : concurrent chemoradiotherapy, RT : radiation therapy

IV. 고 찰

지금까지 수술이 불가능한 국소적으로 진행된 자궁경부암의 치료로는 방사선 치료가 기본으로 사용되어왔다. 이렇게 자궁경부암에서 다른 장기의 상피 종양에 비하여 상대적으로 방사선 치료의 치료 성적이 좋은 이유는 진단 당시 원격 전이가 적고, 림프절의 전이과정이 자궁방에서 시작하여 골반 림프절, 공통 장골(common iliac) 림프절을 거쳐서 부대동맥 림프절로 전이되는 비교적 순차적인 전이 양상을 보인다. 그리고 해부학적인 구조상 방사선에 내성이 강한 조직인 자궁과 질이 자궁경부 병변 주위에 존재하여 병소에 비교적 높은 선량의 방사선을 조사 할 수 있기 때문에 방사선 치료 만으로도 멸암이 가능하여 치료에 있어서 중요한 위치를 차지한다.[14] 그러나 방사선 치료 후에 자궁경부암의 국소적 재발로 인한 치료 실패가 보고되면서 이러한 문제를 해결하기 위해 많은 노력이 있었다. Hypoxic cell sensitizer, hyperbaric oxygen treatment, neutron therapy, interstitial implants treatment, fractionated high-dose-rate brachytherapy 등의 다양한 실험적 시도를 하였으나,[15] 1990년도에 들어오면서부터 항암제가 발달하고 방사선 치료의 국소 재발을 줄이기 위해 암세포의 전신적인 조절을 위한 항암화학치료를 방사선 치료에 추가하는 방법이 제시되고, 그 결과 통계학적으로 유의하게 무병 생존율과 전체 생존율의 향상을 보였다.[16] 본 연구에서도 단독 방사선 치료군에서 골반 내 국소 재발한 예가 62.5%였고 동시 항암화학방사선치료를 함으로써 생존율을 약 10% 정도 높일 수 있었다.

이론적으로 방사선 치료를 받은 자궁경부 암세포에서는 resistant clone이 발생

하고, 방사선 치료 후 암세포의 재분화 (repopulation) 가 일어나며, 방사선에 노출된 부위의 혈류 감소 등의 이유로 항암치료는 효과적이지 않아 그 사용이 제한되어 왔고, 전이성 혹은 재발된 경부암에서의 salvage 치료로 사용했다. 그러나 대부분의 단일 약제 (5-fluoruracil, bleomycin, mitomycin C)는 10% 내외의 저조한 반응을 보이는 반면 cisplatin은 약 30%에서 완전 관해 혹은 부분 관해를 보여 방사선 치료의 효과를 항암화학치료가 높일 수 있음이 보고되었다.[17] 동시 항암화학방사선치료의 치료 성적을 처음 보고한 것은 1974년 Piver 등[18]이 시도한 것으로 hydroxyurea를 사용하여 자궁경부암의 크기를 감소시켰으나 생존율 향상에는 효과가 없었다고 보고하였다. 그 후 대상환자 선택의 논란을 배제하기 위해 수술적으로 부대동맥 림프절을 절제하여 골반 외의 질병이 없음을 확인한 IIB기 환자를 대상으로 hydroxyurea 군과 위약군을 비교한 결과 5년 생존율이 94%, 53%로 차이를 보였다.

항암화학방사선치료는 항암제와 방사선이 함께 사용되어 방사선에 의한 손상의 복구를 억제하고, 방사선에 예민한 주기로서의 세포동일화 (synchronization), 세포독성, 암세포의 재집단화 감소, 비증식기 중에 있는 세포들을 세포주기로 진입하도록 유도하고, 산소 결핍 분획 (hypoxic fraction)의 감소를 통해서 그 상승효과를 얻는 것으로 알려져 있다.[19]

화학치료와 방사선 병합 치료에서의 방법은 연속법, 교대법, 동시법 등 3가지 방법이 있다. 이 중 동시치료는 결정적인 방사선 치료의 시작이 지체되지 않고 전체적인 치료 기간이 늘어나지 않고 각각의 치료 중에 생길 수 있는 교차저항 (cross-resistance) 의 발생을 최소화하며 각 치료효과로 부가적 상승효과를

낼 수 있고, 각각 다른 세포 독성으로 치료적인 효과를 거둘 수 있다. 그러나 급성 및 만성 독성의 증가 등의 단점도 있다.[20] 이러한 개념은 자궁경부암 뿐 아니라 두경부, 폐, 식도, 방광 그리고 항문을 포함한 다양한 종류의 암에서 효과가 있음이 보고되고 있다.[21,22]

자궁경부암의 동시 항암화학방사선치료에 주로 사용되는 항암약물은 방사선 감작제인 5-Fluouracil (5-FU) 과 cisplatin이다. 5-FU는 방사선에 의하여 손상된 DNA의 자기 수복 (repair) 을 억제하여 상승효과를 나타낸다. 위장관계 암에서 장기간의 지속 투여에서 효과가 증명된 후 자궁경부암에 도입되어 매 3-4주마다 1주 또는 4일간 지속 투여한다. 5-FU의 독성으로는 설사, 골수억제 등이 있다.[23] 본 연구에서는 5-FU 1,000 mg/m^2/day를 방사선 치료 제 2일부터 5일까지와 제 30일부터 33일까지 4일 동안 정주하였다.

Cisplatin은 방사선에 민감한 세포 주기인 M-phase에 방사선에 의하여 치사량 이하의 방사선 손상 (sublethal radiation damage) 된 암세포가 S-phase에 들어갔을 때 추가로 해롭게 작용하여 DNA 복구의 방해 및 저산소 세포의 방사선감작화 (hypoxic cell sensitization) 를 통해 상승효과를 나타낸다고 알려져 있다.[24] Cisplatin의 부작용은 신독성, 상부위장관 독성 그리고 골수억제 등이다. 임상에서 cisplatin schedule은 3-4주에 1회 투여, 매주 투여, 매일 투여 그리고 지속 투여 (continuous infusion) 방법이 시도되고 있다. Kallman 등은 방사선과 cisplatin의 동시 항암화학방사선치료는 1주에 1회 투여하는 방법과 매일 방사선과 동시에 투여하는 방법 모두 유사한 상승효과가 있음을 확인하였다.[25] Muderspach 등은 cisplatin보다 신장 독성, 신경 독성이 적은 carboplatin을 이

용하여 진행된 자궁경부암에서 동시 항암화학방사선치료를 시행하여 생존율의 향상을 보고하였다.[26] 본 연구에서는 3주에 1회 투여하는 스케줄로 cisplatin 70 mg/m^{2}를 방사선치료의 제 1일과 제 29일에 사용하였다.

이상의 사실에 기초하여 GOG (Gynecologic Oncology Group) 에서 주관하는 최초의 연구가 시행되었는데, 이는 동시 항암화학방사선치료에서의 방사선 감작제로서 cisplatin과 5-FU를 hydroxyurea와 비교한 Whitney 등의 임상 연구이다. 이들은 부대동맥 림프절 암세포 음성인 환자를 대상으로 hydroxyurea 만을 사용한 군보다 cisplatin과 5-FU를 사용한 군에서 질병의 진행이나 사망의 위험은 21% 감소시켰고, 생존율도 더 우월하여 통계적으로 유의한 치료 성적의 향상을 보고하였다.[9] Rose 등은 국소 진행된 자궁경부암 환자에서 방사선치료와 동시에 3종류의 항암제 (cisplatin 단독, cisplatin +5-FU + hydroxyurea, hydroxyurea 단독) 를 사용해서, platinum-based 치료군이 무병생존율에 있어서 우월하다는 결론을 얻었고, 이 때 cisplatin 사용 방법에 있어서 3주 간격으로 50 mg/m^{2}을 투여한 군과, 체외 방사선 조사 기간동안 매주 40 mg/m^{2}을 투여한 군 (cisplatin 단독 투여군) 모두 비슷한 생존율의 향상을 보였다[10]. Key 등[12]은 초기 자궁경부암 환자들에서 근막 외 자궁절제술 후 시행한 방사선 치료와 동시 항암화학방사선 치료를 비교하는 연구에서 cisplatin은 6주 동안 매주 40 mg/m^{2}을 투여하였고, 이들은 단독 방사선 치료를 받은 군보다 질병 진행이나 사망의 위험이 49% 감소하여 생존율이 우월한 결과를 보였다. 이러한 연구의 결과들로 인해 1999년 이후 국소적으로 진행된 자궁경부암의 치료에 있어서 동시 항암화학방사선치료가 일차 치료법으로 자리를 잡아가고 있다.[27] 본 연구의 결과에서도

단독 방사선치료를 받은 62명과 동시 항암화학방사선치료를 받은 50명을 평균 추적 검사기간 28개월동안 전체 생존율을 비교해보면 75%와 86%로 동시 항암화학방사선치료를 받은 군에서 유의하게 생존율의 향상이 있음을 알 수 있다 ($p<0.05$). 동시 항암화학방사선치료에서의 항암제 사용에 따른 monthly 치료군과 weekly 치료군의 2년 생존율은 88.5%와 83.3%로 큰 차이를 보이지는 않았다.

모든 약물은 그 치료 효과가 있는 이면으로 부작용을 가지게 된다. 동시 항암화학방사선 치료에서도 단독 방사선 치료에 비해 항암 약물에 의한 급성 부작용이 증가할 것이라는 것은 충분히 예측이 가능한 일이다. 단독 방사선치료에서는 약 5-15%의 부작용을 보고하는 반면,[28] 동시 항암화학방사선치료에서는 Mancuso 등에 의하면 전체적으로 약 19.2%의 부작용을 보고하고 있고, 11.5%의 장독성과 23.1%의 골수억제 부작용이 나타난다고 한다.[29.] 본 연구에서는 grade 3 이상의 위장관계 부작용은 monthly 치료군에 비해 weekly 치료군에서 20.8%, 3.8%로 통계적으로 유의하게 monthly 치료군에서 더 많았다. Grade 3 이상의 골수억제로 인한 백혈구 감소증은 29.1%와 15.4%로 monthly 치료군에서 통계적으로 유의하게 많이 관찰되었다.

결론적으로 국소적 진행된 자궁경부암 환자에서 동시 항암화학방사선치료는 단독 방사선 치료에 비해 2년 생존율을 통계적으로 유의하게 향상 시킴을 알 수 있고, 그 치료 방법에 따라서 cisplatin을 monthly 치료군과 weekly 치료군으로 나누어 볼 때에도 두 군간의 치료 효과는 비슷하게 나타났고, 단독 방사선 치료에 비해 모두 유의하게 생존율이 향상됨을 알 수 있었다. 급성 부작용에 있어서

는 단독 방사선치료군보다 동시 항암화학방사선 치료군에서 부작용이 더 많이 관찰되었고, 이를 치료 방법에 따라 비교해 보았을 때 monthly 치료군이 weekly 치료군보다 오심 및 구토와 골수 억제로 인한 백혈구 감소증이 통계적으로 유의하게 많이 관찰되었다. 만성 부작용은 2년 이상의 추적 관찰 동안 단독 방사선치료에 비해 동시 항암화학방사선치료에서 증가하지 않았다. 즉 급성 부작용만 단독 방사선치료에 비해 증가하였으나 치명적이지는 않았으며, 대증 치료로써 회복되었다. 치료 순응도를 전체 계획된 주기의 치료를 모두 받은 환자로 보았을 때 weekly 치료군이 monthly 치료군에 비해 치료 순응도가 더 높음을 알 수 있었고, 이러한 순응도의 차이는 환자의 insight 및 경제적 여건, 가족들의 환자 치료에 대한 태도도 고려해야겠지만 무엇보다도 치료의 부작용의 정도가 이러한 결과를 가져오는데 가장 중요하게 작용할 것으로 생각된다. 따라서 cisplatin을 포함한 동시 항암화학방사선치료는 위험인자를 가진 Ib기부터 IIIb기에 이르는 자궁경부암 환자의 일차적 치료로써 적합하고, 동시 항암화학방사선치료에서 방사선 감작제로써의 역할을 하는 항암제의 투여 방법은 monthly 치료방법보다 weekly 치료법이 치료효과는 비슷하면서 부작용은 덜 나타나 환자들의 치료 순응도를 높일 수 있음을 본 연구를 통해 알 수 있었다. Weekly 치료의 폭넓은 임상적 적용을 위해서는 향후 더 많은 수의 환자를 대상으로 전향적인 연구가 필요하리라 생각된다.

V. 결 론

국소적으로 진행된 자궁경부암 환자에서 동시 항암화학방사선치료 중 weekly 치료군과 monthly 치료군의 치료 효과에서는 큰 차이를 보이지 않았고, 부작용에 있어서는 monthly 치료군에서 weekly 치료군 보다 오심 및 구토와 골수 억제로 인한 백혈구 감소증이 통계적으로 유의하게 많이 관찰되었다. 전체 계획된 주기의 치료를 모두 받았는지로 치료 순응도를 정의하였을 때 weekly 치료군이 monthly 치료군에 비해 치료 순응도가 더 높았고, 이러한 순응도의 차이에는 치료의 부작용의 정도가 가장 중요하게 영향을 미칠 것으로 생각이 된다. 따라서 동시 항암화학방사선치료에서 방사선 감작제 역할을 하는 항암제의 투여 방법은 monthly 치료 방법보다 weekly 치료 방법이 치료 효과는 비슷하면서 부작용은 덜 나타나 환자들의 치료 순응도를 높일 수 있음을 알 수 있었고, 향후 Weekly 치료방법의 폭넓은 임상적 적용을 위해서는 더 많은 수의 환자를 대상으로 전향적인 연구가 필요하리라 생각된다.

참고문헌

1. 한국 중앙 암 등록 본부, 보건복지부: 한국 중앙 암 등록 사업 연례보고서 (2001.1-2001.12), 2002

2. Pretorius R, Semrad N, Watring W and Fotheringham N : Presentation of cervical cancer. Gynecol Oncol 42:48-53, 1991

3. Montz FJ, Farber FL, Bristow RE and Cornelison T : Impact of Increasing Papanicolaou Test Sensitivity and Compliance: A Modeled Cost and Outcomes Analysis. Obstet Gynecol 97(5):781-8, 2001

4. Boffetta P and Parkin DM : Cancer in developing countries. CA Cancer J Clin 44:81-90, 1994

5. 목정은, 이동헌, 김종혁, 김용만, 김영탁, 남주현: 자궁경부암 환자 1058 예의 임상적 분석. 대한 산부회지 44:101-13, 2001

6. Gay JD, Donaldson LD and Goellner JR : False-negative results in cervical cytologic studies. Acta Cytol 29:1043-6, 1985

7. Dodd LG, Sneige N, Villarreal Y, Fanning CV, Staerkel GA, Caraway NP et al : Quality-assurance study of simultaneously sampled, non-correlating cervical cytology and biopsies. Diagn Cytopathol 9:138-44, 1993

8. Vooijs GP, Elias A, Van der Graaf Y, Poelen-Van de Berg M: The influence of sample takers on cellular composition of cervical smears.

Acta Cytol 30:251-7, 1985

9. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EB, Fowler WC Jr, et al : A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IIA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes:a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 17: 1339-48, 1999

10. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al: A concurrent cisplatin based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 340: 1144-53, 1999

11. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med 340: 1137-43, 1999

12. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LJ, Chafe WE, Suggs CL III, et al : Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med 340: 1154-61, 1999

13. Peter III WA, Liu PY, Barrett R, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, 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 18:1606-13, 2000

14. Disaia PJ and Creasman WT: Clinical Gynecology Oncology 6th ed. St.

Louis, Mosby, 68-72, 2002

15. Eifel PJ : Chemoradiation for carcinoma of the cervix : Advances and opportunities. Radiat Res 154: 229-36, 2000

16. Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Ng KK, Chang TC, et al : Preoperative prognostic variables and the impact of postoperative adjuvant therapy on the outcomes of stage IB or II cervical carcinoma patients with or with-out pelvic lymph node metastasis: an analysis of 891 cases. Cancer 85: 1537-46, 1999

17. Alberts DS, Garcia D and Mason-Liddil N : Cisplatin in advanced cancer of the cervix. An update. Semin Oncol 18: 11-24, 1991

18. Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V and Webester J : Hydroxyurea and radiation therapy in advanced cervical cancer. Am J Obstet Gynecol 120: 407-12, 1974

19. Fu KK: Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. Cancer 55: 2123-30, 1985

20. Rose PG : Locally advanced cervical carcinoma: The role of chemoradiation. Semin Oncol 21: 47-53, 1994

21. Leibel S, Bauer M, Wasserman T, Marcial V, Rotman M, Hornback N, et al : Radiotherapy with of without misonidazole for patients with stage IIIB or IIA squamous cell carcinoma of the uterine cervix; preliminary report

of a Radiation Therapy Oncology Group randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13: 541-9, 1987

22. Comella G, Frasci G, Scoppa G, Guida C, Gravina A, Fiore F, et al : Weekly paclitaxel/cisplatin with concurrent radiotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a phase I study. Semin Oncol 24 (4 Suppl 12): 113-6, 1997

23. Grem JL : Mechanisms of action and modulation of fluorouracil. Semin Radiat Oncol 7: 249-59, 1997

24. Carde P and Laval F : Effect of cis-dichlorodiammine platinum II and X rays on mammalian cell survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7: 929 - 33,1981

25. Kallman RF, Rapacchietta D and., Zaghloul MS : Schedule-dependent therapeutic gain from the combination of fractionated irradiation plus c-DDP and 5-FU or plus c-DDP and cyclophosphamide in C3H/Km mouse model systems. Int J Radiat Oncol Biol Phys 20: 227-32, 1991

26. Muderspach LI, Curtin JP, Roman LD, Gebhardt JA, Klement V, Qian D, et al : Carboplatin as a radiation sensitizer in locally advanced cervical cancer: a pilot study. Gynecol Oncol 65: 336-42, 1997

27. 유희석: 자궁경부암의 동시 항암화학방사선치료. 제 86차 대한산부인과학회 춘계학술대회지 32-6, 2001

28. Hamberger AD, Unal A, Gershenson DM and Fletcher GH : Analysis of

the severe complications of irradiation of carconoma of the cervix: whole pelvis irradiation and intracavitary radium. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9: 367-71, 1983

29. Mancuso S, Smaniotto D, Benedetti Panici P, Favale B, Greggi S, Manfredi R, et al : Phase I-II trial of preoperative chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma. Gynecol Oncol 78: 324-8, 2000

-ABSTRACT-

Comparison of Concurrent Chemoradiotherapy Regimen Toxicities in the Treatment of Loco-Regionally Advanced Cervical Cancer

Hye Jin Chang

Department of Medical Sciences
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Hee-Sug Ryu)

Objective : Concurrent chemoradiotherapy is the idea where the chemotherapeutic agent acts as a radiosensitizer thus producing a synergistic effect between radiotherapy and chemotherapy. We evaluated the efficacy and toxicity of concurrent chemoradiotherapy (CCRT) in loco-regionally advanced cervical cancer patients.

Materials & Method : The medical records were retrospectively reviewed for 24 patients who underwent CCRT (cisplatin 70 mg/m^2 on day 1,29 ; 5-FU: 1000 mg/m^2 on day 2-5 and 30-33), 26 patients who underwent weekly CCRT (cisplatin: 40 mg/m^2 x 6weeks) and 62 patients who had underwent radiation therapy alone for loco-regionally advanced cervical cancer at Ajou University Hospital. Toxicity was assessed according to the Gynecologic Oncology Group toxicity criteria. Statistical analysis was performed with chi-squre test.

Results : 2 year overall survival rate of patients only treated with RT was 75.0% (39/52). When this was compaired to CCRT, 83.3% (20/24) with monthly CCRT and 88.5% (23/26) with weekly CCRT of 2 year overall survival rates were attained. Recurrence rates were measured 2 years after each therapy done, they were 30.8% (16/52) with RT, 25.0% (6/24) with weekly CCRT, and 23.1% (6/26) monthly CCRT.

During CCRT, grade 3 and 4 acute complication rates of nausea/vomiting (20.8% vs. 3.8%) and leukocytopenia (29.1% vs. 15.4%) was significantly higher in monthly group compared to weekly group ($p<0.05$). Weekly group had more patients who completed planned therapy compaired to monthly group (70.9%vs. 84.6%).

Conclusion : CCRT improved overall survival rates and disease-free survival rate, but in some cases increased acute toxicity, and it is suggested that CCRT may be advantageous compared to radiation therapy for loco-regionally advanced cervical cancer. Weekly CCRT does not seem to afford distinct advantages in terms of acute toxicities over CCRT, except for possible better patient compliance. Due to small size sample and short duration of follow up, further study of a large group of patients and the long survival rate is necessary.

Key Words : loco-regionally cervical cancer, concurrent chemoradiotherapy, weekly, toxicity