

고위험 자궁경부암의 수술 후 보조요법으로서 동시 화학방사선요법의 효능과 안전성

성균관대학교 의과대학 산부인과학교실, ¹청주성모병원 산부인과
이정원 · 정경란 · 남수현 · 이선주 · 박창수 · 손영수¹ · 이제호 · 배덕수 · 김병기

Efficacy and Safety of Concurrent Chemoradiation as Adjuvant Therapy after Radical Surgery in High-Risk Early-Stage Carcinoma of the Uterine Cervix

Jeong-Won Lee, M.D., Kyung-Lan Jung M.D., Soo-Hyun Nam, M.D.,
Sun-Joo Lee, M.D., Chang-Soo Park, M.D., Young Soo Son, M.D.,¹
Je-Ho Lee, M.D., Duk-Soo Bae, M.D., Byoung-Gie Kim

Department of Obstetrics & Gynecology,

Samsung Medical Center Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

¹Department of Obstetrics & Gynecology, Cheong-Ju St. Mary's Hospital, Cheong-Ju, Korea

Objectives : To evaluate the efficacy and safety of concurrent chemoradiation (CCRT) in the treatment of high-risk, early-stage cervical carcinoma after radical surgery.

Methods : Patients with clinical stage of IB and IIA cervical carcinoma, initially treated with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy, and who had positive pelvic nodes and/or positive resection margins and/or parametrial involvement were eligible for this study. All patients received 50.4 Gy external pelvic radiation in 28 fractions. Chemotherapy consisted of cisplatin 60mg/m² (x1) and 5-FU 1,000mg/m²/d (x5) every 3 weeks, with the first and second cycles given concurrent to with radiation. The toxicities of the treatment were evaluated and graded by WHO criteria.

Results : Between 1999 and 2003, 25 patients were entered onto the study. During the follow-up period ranging from 5 to 49 months (median: 26.0 months), the 2-year progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 87.7% and 95.8%, respectively. Leukopenia, neutropenia, and nausea/vomiting were most common and concerned toxicities. The toxicities above grade 3 were observed in 12 cycles (16.9%) in leucopenia, five cases (7.0%) in neutropenia, and 13 cases (18.3%) in nausea/vomiting. But no treatment-related deaths occurred.

Conclusion : CCRT as adjuvant therapy seems to be effective and well-tolerable method of treating patients with high-risk factors after radical surgery in cervical carcinoma.

Key Words : Concurrent chemoradiation, Cervical carcinoma, Radical hysterectomy, Survival

서 론

자궁경부암은 선별검사의 발전에도 불구하고 매년 전 세계적 발생률이 400,000명에 이르러 여성에게 발생하는 암 중 두번째를 차지하고 있다.¹ 우리나라의 2003년 부인암 등록사업 조사보고서에 의하면 연간

4,000여명의 자궁경부암 신환이 보고되고 있다.²

자궁경부암 초기 병기인 IB 와 IIA의 일차 치료로서 Type 3의 근치적 자궁절제술 및 골반 림프절 절제술과 근치적 방사선 치료(radical radiotherapy)가 모두 효과적인 치료 방법으로 사용되고 있으며, 두 치료법을 비교한 연구에서 병기 IB의 경우 전체 5년 생존율

이 80~90%로 서로 차이가 없는 것으로 알려져 있다.^{3,5} 일차 치료로 근치적 자궁절제술을 받은 조기 병기 자궁경부암 환자의 약 10~25%가 재발하는데, 이는 원격 전이보다는 주로 주변 장기를 침범하고 국소 림프절로 전이하는 국소 재발의 양상을 보이며, 75%의 환자가 대부분 치료 후 2년 내에 재발하게 된다.⁶ 근치적 자궁절제술 후 조직병리 검사상 림프절 전이가 있거나 자궁주위조직(parametrium) 침윤이 있거나, 질 절단면(resection margin)에 병소가 남아있는 경우, 종양의 크기가 크거나 심부 간질 침윤(deep stromal invasion)이 있는 경우에는 재발의 위험성이 높은 것으로 알려져 있으며, 이러한 위험요소 중 하나 이상을 가지고 있는 환자는 5년 생존율이 50~70%로 감소한다고 알려져 있다.^{3,4,7-15} 이러한 재발의 고위험 환자 군에 대하여 술 후 보조요법(adjunct therapy)으로 골반 방사선 치료가 자주 사용되고 있으나, 일반적으로 이들 방사선 조사는 국소 재발률을 감소시키는 것으로 보이나 장기 생존율의 향상에는 영향을 미치지 못하는 것으로 밝혀졌다.^{16,17}

최근까지도 초기 자궁경부암 또는 진행된 자궁경부암 환자의 생존율을 향상시키기 위하여 보조 선행항암화학요법(neoadjuvant chemotherapy), 수술이나 방사선 치료 후 보조 항암화학요법(adjunct chemotherapy), 동시 항암화학방사선요법(concurrent chemoradiation, CCRT) 등 여러 가지 다중요법에 대한 많은 임상시험이 있었다. 1999년에 as well as it is 국소적으로 진행된 자궁경부암에 대한 4개의 다기관 무작위 관리화 3상 임상시험으로부터 일차 치료 방법으로 방사선 치료와 동시에 cisplatin을 기본으로 한 항암화학요법을 시행하였을 때 통계적으로 유의한 생존율의 향상을 보고하였다.¹⁸⁻²¹ 이런 연구 결과들을 배경으로 미국 국립암연구소(National Cancer Institute, NCI)에서는 자궁경부암 환자에서 방사선치료가 필요한 경우 cisplatin을 기본으로 한 항암화학요법의 병행이 고려되어야 한다고 발표하였다.²² Cisplatin은 전이성 자궁경부암에 대해서 가장 효과적인 세포독성약물(cytotoxic agent)로서 작용하며²³ 또한 저산소 암 세포(hypoxic cancer cell)의 방사선 감수성(radiosensitivity)을 증가시키고 잠재적인 치사 혹은 준치사 손상복구(lethal or sublethal damage repair)를 억제함으로써 방사선 치료의 효과를 증폭시키는 것으로 알려져 있다.²⁴

이에 본 연구에서는 조기 병기 자궁경부암에서 일차 치료로 근치적 자궁절제술을 시행 받은 후 조직병

리검사상 재발에 대한 고위험인자를 갖는 환자 군에서 보조요법으로 cisplatin 과 5-FU를 이용한 동시 화학방사선요법을 사용하였을 때 그 효용성 및 안정성을 알아보고자 한다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구의 선정 기준(inclusion criteria)은 다음과 같다: 1) 다음 유형의 자궁경부 침윤암으로 조직학적으로 확진된 경우: 편평상피세포암, 선암, 선상편평상피세포암, 2) FIGO 임상병기 IB~IIA, 3) 일차 치료로 3형 근치적 자궁 절제술 및 골반 림프절 절제술 그리고 선택적 대동맥 주위 림프절 절제술을 시행 받은 환자, 4) 조직병리 검사상 림프절 전이가 있는 경우, 자궁주위 조직 침습이 있는 경우, 혹은 질 절단면에 암세포 양성인 경우의 환자, 5) 연령이 18~70세 사이, 6) SWOG (Southwest Oncology Group) performance status 0~2, 7) Life expectancy이 6개월 이상, 8) 백혈구 > 3000/ml, 혈소판 > 100,000/ml, 정상 혈청 bilirubin 및 creatinine인 경우이다.

환자가 만약 다음 기준 중 어느 하나라도 포함된다면 본 연구에서 제외되었다: 골반부위 밖에 병변이 있거나 대동맥주위 림프절로 병변이 전이된 경우; 과거력상 이전에 피부 기저세포암(basal cell carcinoma) 이외에 다른 악성 종양이 있었던 환자; 항암화학요법에 대해 내과적 금기 사항이 있는 경우; 자궁절제술을 시행 받은 기왕력이 있는 환자이거나 자궁경부암의 병기 결정을 위해 경복강 병기 결정술을 시행 받은 자, 골반 내 방사선 치료의 기왕력이 있거나, 또는 항암화학요법의 기왕력이 있는 자 등이다. 본 연구의 연구계획서(protocol)는 삼성 서울 병원의 임상시험 윤리위원회(Institutional review board, IRB)의 심의를 통과하였으며 본 연구에 참여한 모든 환자에게 참여 전에 충분한 설명을 통하여 동의서를 취득하였다.

2. 연구 방법

1) 치료 전 환자 평가

본 연구에 포함된 모든 환자들은 수술 전 부인과적 진찰, 일반혈액검사, 흉부 X-선, 심전도, 혈액화학검사, 요 검사, 종양표지자 검사, 복부 및 골반 전산화 단층촬영 및 골반 자기공명영상을 기본적으로 받았으며 부인과적 진찰, 전산화 단층촬영 및 자기공명영상 소

견에 따라 FIGO 임상병기가 결정되었다. 환자들은 항암화학요법을 위하여 입원하기 전 외래에서 일반혈액검사, 흉부 X-선, 심전도, 혈액화학검사, 요 검사, 중앙표지자 검사를 받았으며 입원하여서는 환자 활동도와 독성 평가를 위하여 담당 주치의에 의해 문진과 이학적 검사가 시행되었다. 항암화학요법을 마치고 퇴원 전 급성 독성 평가를 위하여 다시 일반혈액검사, 혈액화학검사, 요 검사를 시행하였다.

2) 치료

동시 화학방사선요법은 수술 후 4 주 이내에 시작하였다. 방사선 치료는 일주일에 5일간 하루에 1.8Gy의 조사량으로 총 28회 시행하여 총량 50.4Gy를 표준 골반 영역 (standard pelvic field)에 외부 조사하였다. 항암화학요법은 3주 간격으로 2 회 또는 3 회 시행하였는데 cisplatin 60mg/m²을 치료 첫째 날에 15분간 정맥 정주 하였고 5-FU는 1000mg/m²/day을 치료 첫째 날부터 다섯째 날에 걸쳐 5일간 하루에 12시간 정주 하였다. 항암화학요법의 첫 번째와 두 번째 투여 주기는 방사선 치료와 동시에 병합하여 시행하였다.

3) 치료 효과와 부작용의 평가

환자들은 계획된 동시 화학방사선요법이 끝난 후 첫 2년 동안은 3개월마다, 그 후 3년째부터는 6개월마다 정기적으로 병원을 방문하여 추적 검사를 시행하였다. 매 방문 시 부인과적 진찰, 자궁경부세포진 검사, 중앙 표지자 검사를 시행하였고 6개월마다 흉부 X-선 촬영, 치료 종료 12개월과 24개월 후에 골반 자기공명영상 혹은 컴퓨터 단층촬영을 시행하였다. 이상의 결과에 따른 재발과 원격전이의 여부로 치료효과에 대한 평가를 실시하였다. 치료에 따른 부작용에 대한 평가를 위해 WHO criteria를 적용하여 조사하였다. 그리고 생존율을 계산하기 위하여 Kaplan-Meier 방법을 이용 하였다.

결 과

1999년 9월부터 2003년 4월까지 25명의 환자가 등록되었고 모든 환자에게서 평가가 가능 하였다. Table 1은 환자의 나이, 임상병기, 조직 세포형, 원발병소 크기, 고위험 인자로서 림프절 전이 여부, 질 절단면 침범 유무, 그리고 자궁주위조직 침범 유무 등을 포함한 대상 환자의 특성을 보여준다. 수술 후 조직학적 결과에 따르면 골반 내 림프절 전이를 보인 경우가 21명 (81%), 자궁주위조직 침윤이 있던 경우가 10명(40%),

Table 1. Patients' characteristics

| Characteristics | N = 25 | % or range |
|-------------------------|--------|-------------|
| Age (years) | | |
| Median (range) | 51.0 | (26 - 63) |
| Stage | | |
| IB1 | 9 | (36%) |
| IB2 | 7 | (28%) |
| IIA | 9 | (36%) |
| Cell type | | |
| Squamous | 19 | (76%) |
| Adenocarcinoma | 5 | (20%) |
| Adenosquamous | 1 | (4%) |
| Lesion size (cm) | | |
| Median (Range) | 3.5 | (2.5 - 6.0) |
| Positive pelvic nodes | | |
| Yes | 21 | (84%) |
| No | 4 | (16%) |
| Positive margins | | |
| Yes | 0 | (0%) |
| No | 25 | (100%) |
| Parametrial involvement | | |
| Yes | 10 | (40%) |
| No | 15 | (60%) |

질 절단면에 병변이 남아 있던 경우는 없는 것으로 나타났다. 본 연구의 보고 당시에 정중 추적기간 (median follow up)은 26개월(5~49개월)이었다. 근치적 외과수술 후 보조요법으로 시행한 방사선 치료는 25명의 환자에서 총량 50.4Gy의 조사가 모두 이루어 졌고 방사선 치료기간은 평균 42.3일이 소요 되었다. 또한 항암화학요법은 평균 2.84 주기가 시행되었고 방사선 치료 중에 동시 항암화학요법이 시행된 주기의 수는 평균 1.84회 이었다(Table 2). 동시 화학방사선요법 시행 후 재발된 환자는 모두 3명이었으며 국소 재발이 1명, 원격 전이가 1명, 국소 재발 및 원격 전이 둘 다 발생한 경우가 1명이었다. 2년 무병생존율은 87.7%로 나타났고(Fig. 1), 2년 전체 생존율은 98.5%에 이르는 것으로 나타났다(Fig. 2).

Table 2. Profiles of postoperative radiation treatment and chemotherapy

| Parameters | (N = 25) | % or range |
|-----------------------|-------------------|--------------|
| RT dose 50.4 Gy | 25 | (100%) |
| Time to RT completion | 42.32 ± 4.48 days | (38-57 days) |
| Total number of CT | 2.84 ± 0.37 | (2-3) |
| No. of CT during RT | 1.84 ± 0.37 | (1-2) |

RT = radiation therapy, CT = chemotherapy

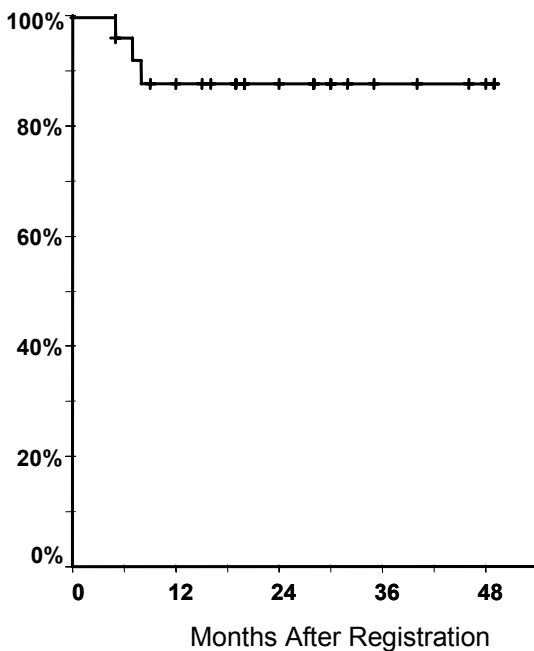


Fig. 1. Progression-free survival for patients treated with concurrent chemoradiation as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage carcinoma of the uterine cervix

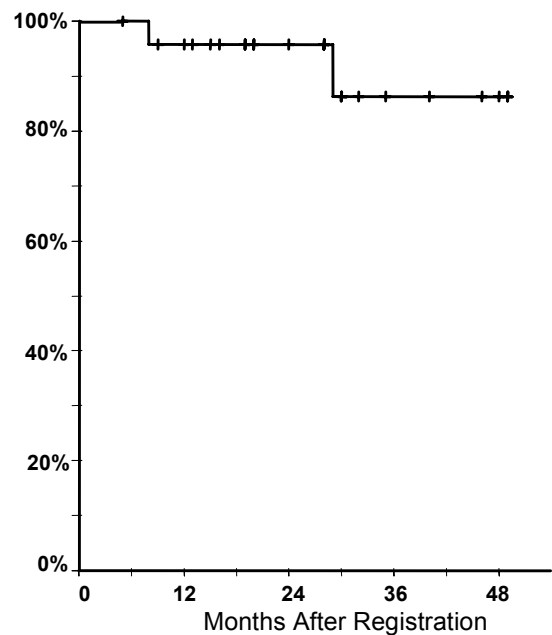


Fig. 2. Overall survival for patients treated with concurrent chemoradiation as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage carcinoma of the uterine cervix

항암화학요법은 25명의 환자에서 총 71주기 시행되었으며 치료에 의한 독성은 모든 환자에서 평가되었는데 가장 많은 것은 혈액학적 독성으로 주로 백혈구 감소증과 호중구 감소증이었다. 백혈구 감소증 중 8명의 환자에서 12주기(12/71, 16.9%), 호중구 감소증 중 4명의 환자에서 5주기(5/71, 7.0%)가 grade 3 이상의 중증 독성을 나타내었다. 그리고 비 혈액학적 독성으로 오심/구토가 가장 많았으며 grade 3 이상의 중증 독성은 11명의 환자에서 13주기 (13/71, 18.3%)에서 발생되었다. 그러나 치료로 인한 사망은 발생하지 않았다.

혈액학적 부작용으로 항암화학요법이 지연된 경우

는 모두 8예가 있었고 G-CSF제제의 사용으로 항암화학요법이 모두 1주일 이내에 다시 시작되었고 항암제 용량의 감소 없이 시행되었다.

고 찰

조기 병기의 자궁경부암 환자에서 근치적 절제술 후 생존율은 림프절 전이나 질 절단면 침범 유무, 자궁주위조직 침윤 등에 의해 영향을 받는다는 것은 잘 알려진 사실이다. 림프절 전이의 측면에서 볼 때, 전이 양성 소견을 보이는 림프절 수와 재발 위험을 사이

Table 3. Toxicities according to WHO criteria (N=71cycles).

| Toxicities | Grade 0* | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|
| Leucopenia | 19 (26.8) | 17 (23.9) | 23 (32.4) | 9 (12.7) | 3 (4.2) |
| Anemia\ | 28 (39.4) | 34 (47.9) | 9 (12.7) | 00 | |
| Neutropenia | 33 (46.5) | 18 (25.4) | 15 (21.1) | 3 (4.2) | 2 (2.8) |
| Thrombocytopenia | 64 (90.1) | 3 (4.2) | 4 (5.6) | 0 | 0 |
| Nausea/vomiting | 22 (30.9) | 18 (25.4) | 18 (25.4) | 13 (18.3) | 0 |
| Diarrhea | 58 (81.7) | 7 (9.9) | 4 (5.6) | 2 (2.8) | 0 |

* Number of cycles (%)

에는 밀접한 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다.^{3,4,9,11,25} 그러나 심지어 현미경적으로 양성인 림프절이 하나만 있어도 수 개의 림프절 양성인 환자 군에서와 같은 재발 위험도를 가질 수 있으므로 즉각적인 보조치료를 시행하여야 한다는 보고도 있다.²⁶ 최근 근치적 절제술에 대한 대규모의 연구에 따르면 술 후 조직학적으로 자궁 경부 실질 침윤의 깊이(depth of cervical stromal invasion), 임상적 병변의 크기, 그리고 환자의 나이가 또한 재발에 대한 독립적인 예후 인자가 될 수 있다는 것을 보고하였다.^{4,10,11,14} 그러나 림프혈관공간(lymphovascular space)의 종양 침윤 여부가 수술 후 재발에 대한 독립적 위험 요소가 되는지에 대한 연구는 아직 의견 일치를 보이고 있지 않다.^{9,11,14} 그러나 본 연구에서는 근치적 외과 수술 후 림프절 전이를 보이거나, 자궁주위조직 침윤이 있는 경우, 또는 질 절단면에 병변이 남아 있는 경우에 한하여 고위험 군으로 분류하였는데 이들 인자들은 대부분의 문헌에서 고위험 인자로 여겨지고 있고, 또한 수술 후 보조치료로서 동시 화학방사선요법이 효과적이라는 것을 증명한 가장 대표적인 연구인 SWOG 8797에서도 역시 이들 범주를 사용 하였다.²⁷

수술을 시행 받은 고위험 군을 대상으로 시행된 몇 개의 후향적 연구들에서 cisplatin을 기본으로 한 항암화학요법을 방사선 치료 전 또는 방사선 치료 없이 단독으로 사용시 재발을 예방하는데 효과가 있음을 나타내는 보고가 있다.²⁸⁻³⁰ 소규모 무작위 시험으로, Curtin 등³¹ 은 고위험 환자 군에게 항암화학요법 후 방사선 치료를 시행한 군과 항암화학요법 단독으로 사용 군을 비교하였을 때 두 치료군 사이에 재발률이 차이가 나지 않음을 보고 하였다. 또한 림프절 전이가 있는 환자를 대상으로 한 다른 소규모의 무작위 시험에서 Tattersall 등³² 은 방사선 단독요법 치료 군과 항암화학요법 후 방사선치료를 시행한 치료군 사이에 무병생존율과 전체 생존율에 모두 유의한 차이를 보이지 않는다고 보고하였다.

2000년 Peter 등이 발표한 SWOG 8797 연구는 임상 병기 IA2, IB, IIA 환자를 대상으로 근치적 자궁절제술 시행 후 고위험 인자로서 림프절 전이, 자궁주위조직 침윤, 질 절단면에 병소가 남아 있는 환자 243명을 대상으로 동시 화학방사선요법 치료 군과 방사선 요법 단독 치료 군을 무작위로 선별하여 비교시험을 시행 하였다.²⁷ 항암화학요법은 cisplatin과 5-FU를 사용하였으며 3주 간격으로 4회 실시 하였다. Cisplatin 용량은

70 mg/m²을 day 1에 정주 하였고 5-FU 는 1,000 mg/m²/day를 4일 동안 정주 하였다. 이들 연구의 종합적 결과를 살펴 보면 동시 화학방사선요법 치료 군이 방사선 단독 요법에 비해 4년 무병생존율(80% vs. 63%)과 생존율(81% vs. 71%) 모두 향상 되었으며 골반 내 재발률 뿐 아니라 원격 전이도 감소한 것으로 보고 하였다. 이 연구 이후 조기 병기 자궁경부암에서 술 후 고위험 인자를 가진 경우 표준 치료 방법으로 항암화학방사선요법이 제시되고 있다.

그런데 흥미로운 점은 본 연구에서는 3회의 항암화학요법을 사용한 반면 SWOG 8797 연구에서는 cisplatin 과 5-FU를 사용한 항암화학요법을 4회 시행 하였고, 실제 첫 번째와 두번째 주기만 방사선 치료와 동시에 투여되었다. 사실 cisplatin을 기본으로 하는 동시 화학방사선요법을 이용한 여러 연구에서 사용한 항암화학요법의 횟수나, cisplatin 용량은 각각의 연구마다 다르게 사용되고 있다.¹⁸⁻²¹ SWOG 8797연구와 본 연구의 생존율을 비교해 보면 2년 무병생존율은 85%과 87.7% 그리고 2년 전체생존율 90%과 95.8%로 본 연구가 다소 우수한 것으로 나타났다. 본 연구가 소규모이며 추적 기간이 짧다는 단점이 있지만 동시 화학방사선요법을 술 후 보조요법으로 사용할 때는 cisplatin과 5-FU를 이용한 항암화학요법은 3회만 하여도 그 성공율에는 변화가 없다고 예상할 수 있다.

방사선치료와 항암화학요법을 병행할 때 가장 우려가 되는 점은 두 치료의 병용에 의해 부작용이 증가하는 문제 일 것이다. 2001년 Green 등²² 은 메타분석(meta-analysis)을 통해 자궁경부암의 동시 화학방사선요법에서 방사선치료에 비해 혈액학적 독성과 위장관 독성이 증가한다고 하였고, 특히 방사선치료에서는 grade 3, 4에 당하는 혈액학적 독성이 평균 8%인 반면 동시 화학방사선요법에서는 16%이었음을 보고한 바 있다. 1999년 Keys 등¹⁹ 은 cisplatin을 이용한 동시 화학방사선요법에서 183명의 환자 중 grade 3, 4의 혈액학적 독성이 21%에서 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 백혈구 감소증 중 12주기(16.9%), 호중구 감소증 중 5주기(7.0%)가 grade 3, 4 중증 독성을 나타내어 이전에 연구들의 결과에 비해 높지 않았다. 또한 이들 grade 3, 4의 혈액학적 독성이 나타났던 경우에도 G-CSF 투여와 항생제 정맥 내 정주 등을 포함한 대증적 요법으로 충분히 치료 가능 하였다. 그 외 주요 합병증 및 치료 과정과 연관된 사망은 없었다. 항암 치료에 대한 환자의 순응도는 비교적 높아 거의 모든 환

자가 예정대로 3 회의 항암 치료를 마쳤다. 그리고 본 연구에서 원격 전이 재발을 보인 환자의 전이 병소는 폐와 골 전이로 나타났다.

결론적으로 근치적 자궁절제술을 시행 받은 재발에 대한 고위험군, 즉 림프절 전이, 질 절단면 침범, 혹은 자궁주위조직 침윤이 있는 자궁경부암 환자에 있어서 보조치료로 cisplatin 과 5-FU를 이용한 동시 화학방사선요법의 사용은 효과적이고 안전한 치료 방법이라 할 수 있다.

참고문헌

- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64.
- 대한산부인과학회 중앙분과위원회: 한국 부인암 등록 사업 조사 보고서 (1997.1.1-2001.12.31). *대한산부회지* 2003; 46: 1849-87.
- Morley GW, Seski JC. Radical pelvic surgery versus radiation therapy for stage I carcinoma of the cervix (exclusive of microinvasion). *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 785-98.
- Hopkins MP, Morley GW. Radical hysterectomy versus radiation therapy for stage IB squamous cell cancer of the cervix. *Cancer* 1991; 68: 272-7.
- Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535-40.
- DiSaia PJ CW. Invasive cervical cancer. *Clinical gynecologic oncology*. 6th ed. St. Louis C.V.: Mosby; 2002. p. 53-112.
- Inoue T. Prognostic significance of the depth of invasion relating to nodal metastases, parametrial extension, and cell types. A study of 628 cases with Stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma. *Cancer* 1984; 54: 3035-42.
- Alvarez RD, Soong SJ, Kinney WK, Reid GC, Schray MF, Podratz KC, et al. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 130-5.
- Fuller AF, Jr., Elliott N, Kosloff C, Hoskins WJ, Lewis JL, Jr. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 34-9.
- Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 352-7.
- Sevin BU, Lu Y, Bloch DA, Nadji M, Koechli OR, Averette HE. Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma. A multivariate survival tree analysis. *Cancer* 1996; 78: 1438-46.
- Zreik TG, Chambers JT, Chambers SK. Parametrial involvement, regardless of nodal status: a poor prognostic factor for cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 741-6.
- Lin HH, Cheng WF, Chan KW, Chang DY, Chen CK, Huang SC. Risk factors for recurrence in patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 274-9.
- Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, Saito T, Matsuyama T, Akazawa K, et al. Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer* 1992; 69: 181-6.
- Estate RE, Angioli R, Madrigal M, Janicek M, Gomez C, Penalver M, et al. Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 229-32.
- Morrow CP SH, Averette HE. Is pelvic radiation beneficial in the postoperative management of stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix with pelvic node metastasis treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy? A report from the Presidential Panel at the 1979 Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol* 1980; 10: 105-10.
- Kinney WK, Alvarez RD, Reid GC, Schray MF, Soong SJ, Morley GW, et al. Value of adjuvant whole-pelvis irradiation after Wertheim hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix with pelvic nodal metastasis: a matched-control study. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 258-62.
- 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* 1999; 340: 1137-43.
- Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-61.
- Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC, Jr., et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma

- of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339-48.
21. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-53.
 22. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 781-6.
 23. Omura GA. Chemotherapy for stage IVB or recurrent cancer of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996; 123-6.
 24. Wallner KE, Li GC. Effect of cisplatin resistance on cellular radiation response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 587-91.
 25. Inoue T, Morita K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. *Cancer* 1990; 65: 1923-7.
 26. Metcalf KS, Johnson N, Calvert S, Peel KR. Site specific lymph node metastasis in carcinoma of the cervix: Is there a sentinel node? *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 411-16.
 27. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, 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* 2000; 18: 1606-13.
 28. Wertheim MS, Hakes TB, Daghestani AN, Nori D, Smith DH, Lewis JL, Jr. A pilot study of adjuvant therapy in patients with cervical cancer at high risk of recurrence after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 1985; 3: 912-6.
 29. Lai CH, Lin TS, Soong YK, Chen HF. Adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 193-8.
 30. Killackey MA, Boardman L, Carroll DS. Adjuvant chemotherapy and radiation in patients with poor prognostic stage Ib/Ia cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 377-9.
 31. Curtin JP, Hoskins WJ, Venkatraman ES, Almadrones L, Podratz KC, Long H, et al. Adjuvant chemotherapy versus chemotherapy plus pelvic irradiation for high-risk cervical cancer patients after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy (RH-PLND): a randomized phase III trial. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 3-10.
 32. Tattersall MH, Ramirez C, Coppleson M. A randomized trial of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy in stage Ib-IIa cervical cancer patients with pelvic lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 1992; 46: 176-81.

국문초록

목적 : 고 위험, 조기병기 자궁경부암에서 수술 후 보조요법으로 동시 화학방사선요법의 효능과 부작용을 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

연구방법 : 임상병기 IB부터 IIA인 자궁경부암 환자에서 일차치료로 근치적 자궁절제술과 골반 림프절 절제술을 시행 받은 후, 골반 림프절이 양성이거나, 질 절단면 양성 혹은 자궁주위조직 침범이 있는 환자를 본 연구에 포함하였다. 모든 환자는 28분획으로 50.4 Gy의 외부 골반 방사선 조사를 받았다. 항암화학요법은 cisplatin 60mg/m² (1회)와 5-FU 1,000mg/m²/d (5회)를 매 3주마다 시행하였고, 첫 번째와 두 번째 치료는 방사선 조사와 동시에 시행하였다. 치료의 독성은 WHO의 기준에 따라 조사하였다.

결과 : 1999년에서 2003년까지 25명의 환자가 본 연구에 포함되었다. 정중 추적기간은 26.0개월(5~49개월)이었으며 2년 무병생존율과 전체 생존율은 각각 87.7% 그리고 95.8%이었다. 항암화학요법은 총 71주기 시행되었으며 치료에 의한 독성은 모든 환자에서 평가되었는데 가장 많은 것은 혈액학적 독성으로 주로 백혈구 감소증과 호중구 감소증이었다. 백혈구 감소증 중 8명의 환자에서 12주기(12/71, 16.9%), 호중구 감소증 중 4명의 환자에서 5주기(5/71, 7.0%)가 grade 3 이상의 중증 독성을 나타내었다. 그리고 비 혈액학적 독성으로 오심/구토가 가장 많았으며 grade 3 이상의 중증 독성은 11명의 환자에서 13주기 (13/71, 18.3%)에서 발생되었다.

결론 : 보조치료로서 동시 화학방사선요법은 근치적 외과 수술 후 재발에 대한 고 위험인자를 가진 환자를 치료하는데 효과적이고 순응적인 방법으로 여겨진다.

중심단어 : 자궁경부암, 동시 화학방사선요법, 근치적 자궁절제술, 생존율