

자궁경부암 치료에 있어서의 신보조항암요법과 방사선요법간 비교연구

이화여자대학교 의과대학 산부인과학 교실, 방사선종양학과*
유민영 · 문혜성 · 김연정 · 김종일 · 이경자*

=Abstract=

Comparison of the Clinical Outcomes Between Neoadjuvant Chemotherapy and Radiotherapy Alone in Patient with Cervical Cancer

Yoo Min Young · Moon Hye Seong · Kim Youn Jung
Kim Chong Il · Lee Kyeung Ja

Department of Obstetrics and Gynecology and Radiation Oncology,
College of Medicine, Ewha Womans University,*

Purpose : The locoregional failure rate remain high in advanced cervical carcinoma. Chemotherapy(CT) was added to radiotherapy(RT) in order to improve therapeutic result. We performed this study to evaluate the response rate, toxicities and survival benefit of neoadjuvant chemotherapy and to investigate potential role of neoadjuvant chemotherapy in treatment of cervical cancer.

Methods and Materials : The patients(68 cases of cervical cancer) were divided into two groups ; The one group was neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy(n=30) and the other was the radiotherapy(n=38) group. The patients were maintained by regular follow-up and evaluated with regards to treatment related toxicity and effectiveness by response using World Health Organization criteria and 5-year survival rate

Results : 30 patients were assigned to receive neoadjuvant chemotherapy. After chemotherapy, the overall clinical response rate was 46.7%. The response rate of neoadjuvant chemotherapy followed radiotherapy was higher than that of the radiotherapy in cervical cancer (100% vs 84.2%). The 5-year survival rate of patients was not different between two groups($p>0.05$). Toxicities of chemotherapy were generally tolerable and usually well resolved with conservative treatment.

Conclusion : Neoadjuvant chemotherapy followed radiotherapy help to improve response rate but did not affect survival benefit in the cervical cancer in this study. However, well controlled long-term prospective study will be need to get firm conclusion

Key words : neoadjuvant chemotherapy, radiotherapy, cervical cancer

I. 서 론

자궁경부암은 한국 여성 생식기 악성종양 중 가장 높은 발생빈도를 보이고 있으며¹, 최근에는 자궁경부암에 대한 인식이 향상되어 정기 검진에 의한 조기 발견의 노력으로 비교적 초기(early-stage disease)에 진단되어지고 있지만, 치료율의 향상이나 재발의 감소는 나타나지 않고 있다.

방사선 치료는 진행된 자궁경부암의 주된 치료법으로 이용되어져 왔으며, 지난 40여년동안의 치료 성적은 의학의 발전에도 불구하고 생존율의 전반적인 증가는 볼 수 없었다. FIGO stage II_b 환자의 경우 5년 생존율이 35-65%, III_b에서는 35%, IV_a에서는 10-15%에 불과하다². 치료실패의 원인은 국소적 질병이 치료되지 않고 남아있거나 재발하기 때문이며 혹은 원격전이에 의해 실패하기도 한다. 치료예후를 향상시키기 위해서 국소적 질병의 조절과 더불어 진단 당시에 이미 존재하고 있는 숨은 원격전이를 제거하는 것도 중요하다. 그러므로 이미 사용되어지고 있는 방사선치료에 고분압산소(hyperbaric oxygen), hypoxic cell sensitizer, 중성자 치료, 고온요법³⁻⁶ 등을 부가하여 시도해 보았으나 방사선치료 단독에 비해 효과를 나타내지는 못하였다.

이에 새로이 등장한 신보조항암화학요법이란, 통상적으로 방사선치료나 수술 후의 전이 혹은 재발암에 주로 적용하던 항암화학요법을 국소진행암 혹은 전이암 환자에서 보다 더 나은 치료성과를 얻기 위하여 방사선 치료나 수술 이전에 도입하거나 혹은 방사선 치료와 동시에 시도하는 방법으로 최근 약 10년간에 걸쳐 많은 연구가 행해져 왔다⁷.

신보조항암요법은 종양세포를 파괴시킴으로써 종양크기를 줄이고 종양의 병기를 감소시키며 자궁강내 근거리요법을 용이하게 하는 여러 이론적인 장점들을 가지고 있다. 그러나 치사량 이하의 항암요법후에 종양세포의 가속화된 재배열(tumor cell acceleration repopulation)은 오히려 방사선치료의 치료적 효과를 감소시키고, 치료의 합병증을 증가시킬 수 있다⁸⁻¹¹.

최근 10여년간의 신보조항암요법의 효과에 대한 다양한 연구들이 보고되었으나 그 결과는 대체로 만족스럽지 않아 항암제 치료를 받은 군과 받지 않

은 군의 생존율 차이가 거의 없거나 심지어 오히려 생존율이 감소한다고도 보고하였다.¹²⁻¹⁷ 일부에서는 대상환자의 수가 적고 환자의 특성이 서로 이질적이고 무작위화되지 않았으며 심지어 항암치료에 대한 반응율만을 보고하였을 뿐 대조군과의 비교나 생존율에 대한 보고가 없어^{12-13,15} 신보조항암요법이 국소적으로 진행된 자궁경부암에서 효과가 있는지에 대해 연구의 한계점을 나타내었다. 또한 여러 저자들은 단기간의 반응율, 시술가능성 향상을 보고하고 있으므로 장기간의 재발률이나 생존율에 관해서는 아직 많은 연구가 필요한 실정이다.

이에 본 연구자들은 본원에 등록된 자궁경부암 환자를 대상으로 방사선치료에 신보조항암요법을 추가함으로써 치료에 대한 반응율과 환자의 생존율 및 독성을 살펴봄으로써 신보조항암요법이 방사선 치료에 비해 진행암 환자의 생존율을 연장시키는데 영향을 주는 지를 알아보기 위하여 본 연구를 시도하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상 및 방법

1991년 9월부터 1998년 4월까지 이화여자대학교 의과대학 부속병원 산부인과에 입원하여 침윤성 자궁경부암으로 진단받은 환자 총 68명을 대상으로 하였다. 대상 환자는 이전에 자궁경부암에 대한 치료를 받은 적이 없는 침윤성 자궁경부암 환자로 조직학적으로 확진되었다.

종양크기와 병기설정을 하기 위해 부인과 진찰, 병리조직학적 검사, 흉부 X선 검사, 신우조영술, 방광경 검사, 직장경 검사를 시행하였다. 보조적으로 CT나 MRI를 시행하였고, 병기분류는 FIGO 분류법을 사용하였다.

방사선 요법을 시행한 제II기 이상의 환자와 내과적 합병증으로 고식적인 방사선 치료의 적응증이 되는 제I_b-II_a기의 환자들이 포함되었다. 이들 중 38명은 방사선 요법만을 실시(radiotherapy group)하였고, 30명은 신보조항암요법후 방사선요법을 실시(neoadjuvant chemotherapy group)하였다.

신보조항암요법의 약제로는 vinblastine 4mg/m², cisplatin 60mg/m²을 3주 간격으로 반복하여 투여하

였으며 bleomycin 15mg을 일주간격으로 투여하였다. 신보조항암요법에 대한 반응 정도는 세계보건기구(WHO) 기준을 사용하였으며, 육안적으로 병변이 소실되는 경우를 완전반응(CR, complete response), 병변의 면적이 50% 이상의 변화를 보이는 경우를 부분반응(PR, partial response), 병변의 면적이 50% 이하의 변화를 보이는 경우를 안정군(SD, stable disease), 25% 이상 증가하거나 새로운 병변이 출현한 경우를 진행병변(PD, progressive disease)으로 정의하였다.

추적조사는 치료 종결 후 첫 1년간은 3개월 간격, 2년째는 4개월 간격, 그 다음부터는 6개월간격으로 실시하였으며 내원시마다 부인과적 진찰과 질세포진을 시행하였으며 매 6-12개월 간격으로 흉부 X선 검사와 신우조영술을 실시하였다. 엄격히 이 기준에 따라 내원해 검사한 환자는 48명(70.5%)이었으며 추적조사되지 않은 환자는 환자의 집으로 문의하거나 주소지 추적을 통해 생존여부를 확인하였다.

5년 생존률은 진단일을 기준으로 하였으며, 통계 처리는 SPSS-10 system 프로그램을 사용하였다. 생존곡선은 Kaplan-Meier survival curves를 이용했으며, 각 변수들 간의 통계 검정법은 paired t-test와 logistic regression을 사용하였고, 통계적 유의성(P)은 0.05미만일 때 유의하다고 판정하였다.

III. 결 과

1. 환자의 특성

총 68명의 환자 중 30명의 환자에게 신보조항암요법을 실시하였으며 같은 기간동안 자궁경부암으로 진단받고 방사선 치료를 단독으로 치료한 38명을 대조군으로 하였다. 환자 1명당 평균 2.1회, 30명에게 총 64회의 항암화학요법이 시행되었고, 환자의 연령, 임신력, 출산력, 종양의 세포형태, 종양의 크기, 자궁경부암의 병기등을 비교하였으며, 통계학적으로 두 군간의 유의한 차이를 나타내지 않았다. (Table. 1)

선행항암요법을 시행한 군과 시행하지 않은 군에서 평균 연령은 각각 51.80세와 56.35세였고, 세포 형태는 각화형 편평상피세포가 각각 6례(20%)와

12례(31%), 비각화형 편평상피세포가 각각 18례(60%)와 19례(50%), 소세포가 각각 4례(13.3%)와 3례(7.9%), 선세포가 각각 2례(6.7%)와 4례(10.5%)였다.

종양의 크기는 3cm 미만이 각각 21례(70%)와 30례(78.9%), 3cm 이상이 9례(30%)와 8례(21.1%)였다.

2. 종양표지물 측정값의 비교

1) SCC-Ag 값의 비교

치료전과 치료후의 SCC-Ag값의 변화는 신보조항암요법을 시행한 군에서는 $10.31 \pm 4.79 \text{ ng/ml}$ 에서 $5.50 \pm 3.04 \text{ ng/ml}$ 로, 시행하지 않은 군에서는 $12.84 \pm 4.74 \text{ ng/ml}$ 에서 $4.21 \pm 2.48 \text{ ng/ml}$ 로 감소하였으며 두 군간에는 통계학적으로 유의한 차이를 없었지만 ($p > 0.05$), 각각의 치료에서 치료전후의 차이는 통계학적으로 의미가 있었다. ($p < 0.05$) (Table. 1)

2) CEA 값의 비교

치료전과 치료후의 CEA값의 변화는 신보조항암요법을 시행한 군에서는 $2.87 \pm 0.40 \text{ ng/ml}$ 에서 $1.98 \pm 0.42 \text{ ng/ml}$ 로, 시행하지 않은 군에서는 $5.07 \pm 1.12 \text{ ng/ml}$ 에서 $2.25 \pm 0.53 \text{ ng/ml}$ 로 감소하였으며 두 군간에는 통계학적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았으며 ($p > 0.05$), 각각의 치료에서 치료전후의 차이도 통계학적으로 의미가 없었다. ($p > 0.05$) (Table 1)

3. 신보조항암요법의 반응

30명의 환자에게 총 64회, 평균 2.1회의 신보조항암요법을 시행하였다. 신보조항암요법을 시행한 환자중 14례(46.7%)에서 부분관해를 보였고, 안정군과 진행병변이 각기 12례(40.0%), 4례(13.3%)였다. (Table. 2)

4. 항암요법의 부작용

항암화학요법에 의한 독성이나 부작용에 의한 사망은 없었고 부작용들이 경증에서 중증으로 다양하게 나타났다. 부작용 중에는 오심 및 구토등의 소화기 증상이 가장 흔하며 총 64회 전부에서 나타났고, Grade I 13례(43.3%), Grade II 12례(40%), Grade III 5례(16.7%)였다. 골수 억제에 의한 합병증은 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증으로 빈혈은 6례(20%)

Table 1. Characteristics of patients

	Neoadjuvant chemotherapy (N=30)	Radiotherapy (N=38)
Age(yr)		
Range	32-71	39-77
Mean	51.80 ± 2.99	56.35 ± 2.12
Gravida	5.67 ± 0.79	5.10 ± 0.54
Para	3.40 ± 0.57	3.90 ± 0.44
pathologic cell type		
Squamous cell	24	31
keratinizing	6	12
nonkeratinizing	18	19
Small cell	4	3
Adenocarcinoma	2	4
Tumor size		
≤3cm	21	30
>3cm	9	8
Stage		
I b	12	6
II a	4	5
II b	10	16
III	0	1
IV	4	10
CEA(ng/ml)		
Pretreatment [†]	2.93 ± 0.37	5.07 ± 1.13
Posttreatment [†]	1.99 ± 0.42	2.25 ± 0.53
SCC-A(ng/ml)		
Pretreatment*	9.79 ± 4.47	12.84 ± 4.74
Posttreatment*	5.51 ± 3.04	4.21 ± 2.48

† ; p >0.05 , * ; p <0.05 by t-test

Table 2. Response Rates in the Two Treatment Groups

	Before radiotherapy	After radiotherapy	
	CT+RT	CT+RT	RT
CR	0 (0.0%)	26 (86.7%)	24 (63.2%)
PR	14 (46.7%)	4 (13.3%)	8 (21.0%)
SD	12 (40.0%)	0 (0.0%)	4 (10.5%)
PD	4 (13.3%)	0 (0.0%)	2 (5.3%)
Total	30(100.0%)	30 100.0%	38 100.0%

*CR: complete remission; PR: partial remission; SD: stable disease

PD: progressive disease; RT:radiotherapy group

CT+RT: neoadjuvant chemotherapy + radiotherapy group

로 모두 Grade I 이었고, 백혈구 감소증은 25례 (83.3%)로 Grade I 10례(33.3%), Grade II 12례(40%), Grade III 3례(10%)였으며 혈소판 감소증은 4례 (13.3%)로 모두 Grade I 이었다. 간기능 장애는 5례

(16.7%)로 모두 Grade I 이었고, 신기능 장애는 관찰되지 않았다.(Table 3). 이들 합병증은 항암제 투여가 끝난 후에 특별한 치료없이 자연 회복되었다.

Table 3. Toxicity of Neoadjuvant Chemotherapy(N=30)

	Grade			
	I	II	III	Total
Nausea & Vomiting	13(43.3%)	12(40.0%)	5(16.7%)	30(100.0%)
Hematologic				
Anemia	6(20.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	6(20.0%)
Leukopenia	10(33.3%)	12(40.0%)	3(10.0%)	25(83.3%)
Thrombocytopenia	4(13.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	4(13.3%)
Hepatic	5(16.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(16.7%)

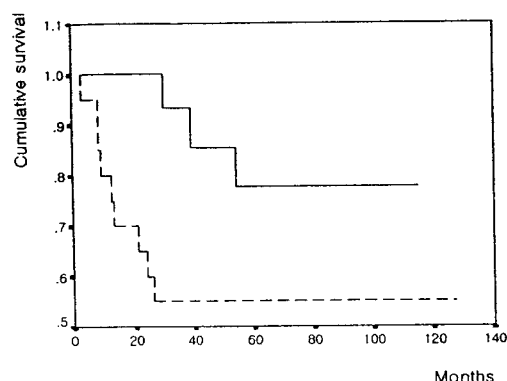


Fig 1. 5-year survival rates between neoadjuvant chemotherapy followed radiotherapy (CT+RT) and radiotherapy alone (RT)
(—— ;CT+RT, - - - - ;RT)

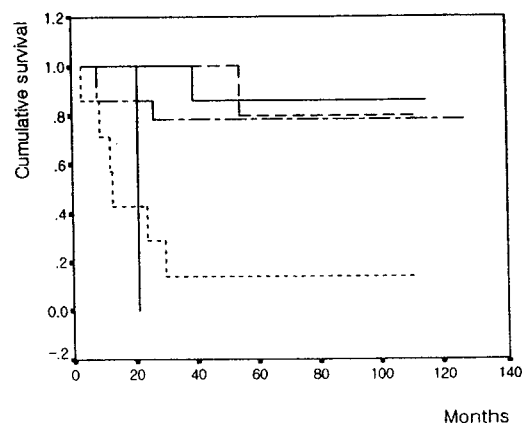


Fig 2. 5-year survival rates by each stages
(—— ;Ib, - - - - ;IIa, - · - · ;IIb, ····· ;IV)

5. 반응을 및 생존율의 비교

1) 반응율의 비교

신보조항암요법과 방사선치료를 시행받은 군에서는 완전관해가 26명(86.7%), 부분관해가 4명(13.3%)이었으며, 방사선치료를 단독으로 시행받은 군에서는 완전관해가 24명(63.2%), 부분관해가 8명(21.0%), 안정군과 진행병변이 각각 4명(10.5%), 2명(5.3%)이었다.(Table. 2)

2)생존율의 비교

신보조항암요법에 따른 5년 생존율을 조사해본 결과 시행한 군의 77.8%에 비해 시행하지 않은 군에서는 55.0%로 두 군간에 통계적학적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.($p>0.05$)(Fig. 1)

병기에 따른 5년 생존율의 비교해본 결과 I_b기는 85.7%, II_a기는 80%, II_b기는 78.5%, IV기는 14.3%로 나타났다.(Fig. 2)

IV. 고 찰

자궁경부암을 치료할 때는 병기를 포함하여 세포 형태와 림프절 전이여부 등의 병리조직학적 소견과 환자의 전신상태 등을 고려하여 결정하지만, 가장 중요한 결정인자는 병기로서 병기 Ia-IIa의 조기암에서는 환자의 상태나 조건을 고려하여 수술 또는 방사선 치료 중의 하나를 선택하여 적용하였으며 병기 IIb-IVa의 진행된 암에서는 방사선 치료를 적용해왔으나 이 방법만으로는 1950년대 이후 생존율은 전반적으로 증가되지 않았다.

진행된 암에서 방사선 치료의 치료실패율이 높을 이유는 종양의 크기가 커짐에 따라 저산소 상태에 있는 암세포가 방사선 저항성을 획득하며, 방사선 조사량이 많아짐에 따라 정상조직에 대한 독성이

증가하고, 진행된 암에서는 미세 원격전이의 가능성이 증가되기 때문이다.^{7,9}

따라서, 수술 또는 방사선 치료전에 진행된 종양의 크기를 축소 또는 소실시키고, 미세 전이암을 감소시킴으로써 수술 또는 방사선 치료의 효과를 높이기 위한 목적으로 선행항암요법이 시도되고 있으며,¹⁸⁻¹⁹ 가능한 상호 작용 기전은 세포독성(cell cycle specific cytotoxicity), 방사선에 예민한 주기로의 세포 동일화(cell synchronization to more radiosensitive phase), 암세포의 재집단화 감소(decreased tumor repopulation), 그리고 방사선 복구(repair)의 방해 등으로 설명된다.^{8,10-11}

장점으로는 다른 치료로 인한 혈행장애가 없이 자궁경부암 조직내에 약제가 용이하게 전달되고, 양호한 전신상태에서 항암요법에 잘 견딜 수 있고, 수술이 불가능한 종양의 크기를 줄임으로써 수술을 용이하게 하고, 미세 전이암을 조기에 치료하여 생존율을 높이고, 이러한 약물들이 radiosensitizer로 작용하여 방사선치료에 대한 민감도를 증가시킬 수 있다. 한편, 단점으로는 치료기간이 연장되고, 종양 축소에 실패할 경우 치료요법이 지연되며, 종양이 진행될 가능성이 있고, 선행항암요법으로 약제에 저항성이 있는 암세포만 선택적으로 남을 수 있다.²⁰⁻²²

Vinblastin, bleomycin, cisplatin을 포함한 Fredlander 등의 초기 연구²³는 1990년 Sardi 등에 의해서 accelerated vincristine-bleomycin-platinum induction regimen (Quick-VBP)으로 발전되었으며,²⁴ 유도요법의 기간을 단축시킴으로써 반응성이 없는 환자에서 수술이나 방사선치료가 지연됨을 극복할 수 있었다. Weiner²⁵ 등과 Souhami¹⁶ 등은 mitomycin-c, cisplatin, bleomycin, vincristine 복합요법을 사용하였으며, Tobias¹² 등과 Gamiucci²⁶ 등은 bleomycin, ifosfamide, cisplatin 복합요법을 사용하였고, 1991년 Panici²⁷ 등은 cisplatin, bleomycin, methotrexate 복합요법을 사용하였고 반응율은 23-94.4%로 보고하였다.

신보조항암요법의 효과에 대해 보고한 연구결과에 따르면, 신보조항암요법직후의 반응율은 완전관해율 0-47%를 포함하여 30-90%에 달한다.⁷ 본 연구에서는 완전관해된 경우는 없었으며 반응율은 46.7%였다. VBP 요법으로 신보조항암요법을 행한

이전의 연구결과에서의 반응율은 53-94.4%였으며 완전관해율은 0-10.6%였다.^{7,23-24} 이전의 연구결과에 비해 낮은 반응율과 완전관해율을 보인 것은 세가지 관점에서 해석될 수 있다. 첫 번째로 이전의 연구가 항암요법을 평균 3회 이상 시행한 데 비해 본 연구에서는 평균 2.1회 시행하였으며, 두 번째로 이전의 연구에서 사용된 cisplatin의 용량이 100mg/m² 인데 비해 본 연구에서는 60mg/m²의 용량을 사용하였다. 세 번째로 이전의 연구가 II-III기를 대상으로 한데 비해 본원에서는 IV기의 환자들의 비율이 비교적 높았다. 따라서 항암요법의 횟수를 늘리고 약제의 용량을 늘임으로서 반응율과 완전관해율을 높일 수 있을 것으로 예측되나, 횟수를 늘림으로써 항암요법에 반응하지 않는 자궁경부암의 경우에 방사선 치료의 시작이 지연될 가능성이 높아지고, 약제의 용량을 늘임으로써 항암제의 독성으로 인한 부작용이 증가하는 것이 문제점으로 대두되어 진다.

신보조항암요법 후 방사선 치료를 받은 경우와 방사선 치료만을 단독으로 시행받은 경우의 반응율과 생존율을 비교한 이전의 연구¹²⁻¹⁷에 따르면, 신보조항암요법시행군은 47-84.9%의 반응율과 23-58%의 생존율을, 방사선치료 단독시행군은 32.5-93%의 반응율과 39-58%의 생존율을 보고하였다. Chauvergne 등(1988), Tattersall 등(1991), Cardenas 등(1991)은 방사선치료 단독시행군에 있어서 반응율이 오히려 더 높다고 보고하였으며^{13-15,17} Tobias 등(1990)과 Souhami 등(1991)은 신보조항암요법 후 방사선치료를 하는 군에서의 반응율이 높음을 보고하였다^{16,18}. 생존율에 있어서는 신보조항암요법을 시행하는 군에서 방사선치료를 시행한 군에 비해 비슷하거나^{15,17} 오히려 낮은 결과¹⁶를 나타내었다. 본 연구에서는 신보조항암요법 후 방사선치료시행군의 반응율은 방사선치료 단독시행군보다 높으나 5년 생존율은 신보조항암요법 시행군의 77.8%, 방사선치료단독시행군의 55.0%로 신보조항암요법 시행군에서 더 높게 나타났지만, 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.(p>0.05) 이는 표본대상수가 작고 방사선치료단독시행군에서는 IV기의 환자수가 차지하는 비율이 26.3%로 신보조항암요법시행군의 13.3%에 비해 높은 병기의 환자들이 많이 포함된 것으로 설명될 수 있다. 따라서 각각의 치료에 대한 정확한 생존율을 비교하기 위해서는 대상수를 늘려서 병기가

고르게 포함되어야 하며, 이 경우에 신보조항암요법에 반응이 좋은 환자에서의 생존율을 증가시킬 수 있을 것이다.

항암요법에 대한 반응도가 생존율과 일치되지 않는 것은 항암요법으로 여러약제에 내성이 생긴 유전자의 발현이 증가되는 것으로 설명될 수 있다.²⁰ 항암요법에 종양크기가 감소되어 높은 반응율을 보이더라도 내성이 생긴 극소수의 세포들이 존재하면 항암요법이 끝난 후에는 재성장이 촉진되어 방사선 치료의 민감도를 감소시킬 수 있을 것이다. 따라서 초기의 반응율이 높다고 하여 생존율에 좋은 영향을 줄 수 있지는 않을 것으로 보인다.

따라서 신보조항암요법에 있어서 반응율은 치료의 성과를 판단하는데 있어 적절하지 못한 지표일 수 있다. 그러나 이전의 연구에서 항암요법에 반응율이 높은 경우에 비반응군에 비해 통계학적으로 유의하게 높은 5년 생존율을 보여^{19,20} 차후 신보조항암요법에 대한 반응율이 환자의 치료 후의 예후에 영향을 끼치는 지에 대한 장기간의 연구가 필요한 것으로 사료된다.

본 연구에서 시행한 약제에 의한 항암화학요법을 실시하였을시 환자에게서 가장 흔히 관찰되는 부작용은 오심, 구토 및 골수 억제였으며 소수에서는 간독성도 나타났다. 그러나 모든 경우에 있어서 항암제 투여를 중단하거나 연기하고 보존적 치료를 하면 잘 회복되었다. 국소적으로 진행된 자궁경부암에서의 신보조항암요법으로 야기된 치명적인 합병증이 생존율을 감소시킬 수 있다는 이전의 보고도 있었으나⁹ 본 연구에서의 전체적인 항암화학요법의 독성은 환자들이 잘 견딜 수 있는 수준이었으며 치료로 인한 사망은 없어 항암화학요법을 자궁경부암의 치료에 부가함에 있어 부작용은 큰 문제가 되지 않을 것으로 보인다.

신보조항암요법의 연구에서처럼, 괄목할만한 효과를 보이지 않음에도 불구하고 항암요법의 이용은 여전히 관심을 끄는 치료법으로 연구되어지고 있다. 그 이유로서는 첫 번째로 이러한 약물이 방사선 민감도를 증강시켜서 방사선치료의 효과를 증강시킬 수 있으며 hydroxyurea를 이용한 GOG 제 3상 연구에서도 이미 밝혀진 바 있다.²⁸ 두 번째로 병합화학방사선요법(concomitant chemoradiotherapy)으로 종양세포의 가속화된 재배열을 극복할 수 있다. 국

소적으로 진행된 상태의 자궁경부암이라 하더라도 전신적으로 진행되고 있음을 완전히 배제할 수는 없으므로 전신적인 항암요법과 동반하여 치료를 하는 것이 종양의 전신적 파급효과를 제어하는 기능을 할 수 있다.²⁹ 세 번째로 신보조항암요법의 실제적인 효과를 지속적으로 파악하기 위해서 장기간의 연구결과가 필요하다. 이는 이제까지 발표된 논문들이 소수의 환자들을 대상으로 단기간의 결과를 바탕으로 이루어졌기 때문이며 기존 무작위연구에서 인용된 평균 추적검사기간은 16-30개월정도에 불과했다.^{12-17,23-27}

최근에는 종양세포에만 선택적으로 고농도의 약물농도를 유지시키면서 전신적 독성을 감소시키는 데 있으며, Kigawa 등은 cisplatin과 bleomycin을 이용하여 neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy를 시도하였으나 방사선단독요법에 비해 치료성적이 더 나아지지는 않았다고 보고하였다.³⁰ 그러므로 앞으로는 병합화학방사선요법(concurrent chemoradiotherapy)으로 각각의 요법의 부가작용(additive effect)과 상승작용(synergy effect)으로 부작용을 줄이면서 효과를 극대화 할 수 있는 치료계획 정립과 이미 시도되어지고 있는 paclitaxel과 cisplatin 및 carboplatin 조합등의 기존항암제의 새로운 시도가 필요할 것이다.

결론적으로 자궁경부암의 치료에 있어 신보조항암요법을 방사선치료와 더불어 시행하였을 경우에 심각한 독성을 보이지 않으면서 반응율에 있어서는 나은 효과를 나타내고 생존율을 높이지는 않았다. 그러나 대상표본수가 적고, 방사선치료 단독시행군에 비교적 높은 병기의 환자가 많이 포함이 되어 병기별 분포가 고르지 않은 것이 본 연구의 한계점으로 나타났기 때문에 향후 병기별 분포가 고른 더 많은 환자를 대상으로 한 장기간의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

- 참고문헌 -

1. 대한민국 보건복지부: 한국인 암등록 조사 자료 분석 보고서 1995.
2. Ludgate SM, Crandon AJ, Hudson CN, Walker Q, Langlands AO: Synchronous 5-FU, mitomycin-C and

- radiation therapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983;15:893-899
3. Watson ER, Halnan KE, Constable W: Hyperbaric oxygen and radiotherapy: A Medical Research Council trial in carcinoma of the cervix. *Br. J. Radiol.* 1978; 51:879-887
4. Medical Research Council. Report of MRC working Party on the use of misonicazole in the treatment of carcinoma of the cervix. *Br. J. Radiol.* 1984;57:491-499
5. Maor MH, Gillespie BW, Peters LJ: Neutron therapy in cervical cancer: Result of a phase III RTOG study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988;14:885-891
6. Hornback NB, Shupe RE, Shidnia H, Marshall CV, Lauer T: Advanced stage 3B cancer of cervix treatment by hyperthermia and radiation. *Gynecol. Oncol.* 1986; 23:160-167
7. Kumar L, Kaushal R, Nandy M, Biswal BM, Kumar S et al: Chemotherapy Followed by Radiotherapy versus Radiotherapy Alone in Locally Advanced Cervical Cancer: A Randomized Study. *Gynecol. Oncol.* 1994; 54:307-315
8. Shueng PW, Hsu WL, Jen YM et al: Neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy should not be a standard approach for locally advanced cervical cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1998;40:889-896
9. Kolbein S, Claes GT, Thomas H: Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma. *Cancer* 1996;77:2371-8
10. Eifel, P: Chemoradiation for carcinoma of the cervix: advanced and opportunities. *Radiat. Res.* 2000;154: 229-236
11. Park TK, Choi DH, Kim SN et al: Role of induction chemotherapy in invasive cervical cancer. *Gynecol. Oncol* 1991;41:107-112
12. Tobias J, Buxton EJ, Blackledge JJ et al.: Neoadjuvant bleomycin, ifosfamide, and cisplatin in cervical cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;26(Suppl):559
13. Tattersall MHN, Ramirez C, Dalrymple C et al.: A randomized trial comparing cisplatin-based chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with stage IIb-IVa cervical cancer. *Proceedings of the 3rd Meeting of the International Gynecologic Cancer Society* vol.253,1991.
14. Tattersall MHN, Lortvedhaya V, Vootiprux V et al.: Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:444
15. Chauvergne J, Rohart J, Heron JF et al.: Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy(CT) + radiotherapy(RT) vs. RT in stage Ib, III carcinoma of the cervix(CACX): A cooperative study of the French Oncology Centers(abstr 524). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988;7:136
16. Souhami L, Gil R, Allan SE: A randomized trial chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J. Clin Oncol* 1991;9:970
17. Cardenas MHM, Ramirez C, Dalrymple C et al.: Neoadjuvant chemotherapy(CT) in cervical carcinoma (CC) PEC + RT vs RT: Preliminary results(abstr 732). *Proc Eur Conf Clin Oncol IV* 1991;S124
18. Felix L, Levorgne JH, Doldan R et al :Induction chemotherapy and radiotherapy of advanced cancer of the cervix: a pilot study and phase III randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1997;37:343-350
19. 김재욱, 최은경, 김영태: 국소진행된 자궁경부암 환자의 치료에 있어서의 신보조항암화학요법의 의의. *대한산부회지* 2000;43:1375-1383
20. David Z. Edelmann and Shaul O. Anteby: Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer-where dose it stand?: A review: *Obstet Gynecol Survey* 1996;51:305-313
21. Sardi J, Sananes C, Fiaroli A et al: Results of a Prospective randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IB, bulky, squamous carcinoma of the cervix: *Gynecol. Oncol* 1993;49:156-165
22. 정철희, 김정수, 강은정 등: 근치적 자궁적출술을 시행한 자궁경부암(stage Ib1)에서 선행항암요법 유무에 따른 합병증 및 치료성적. *대한산부회지* 1999; 42:2570-2575
23. Friedlander ML, Kaye SB, Sullivan H et al: Cervical Carcinoma. A drug responsive tumor experience with combined cisplatin, vinblastine and bleomycin therapy. *Gynecol Oncol* 1983;16(2):275-81
24. Sardi J, ananes C, Glaroll A et al: Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 1983;38:15-19
25. Weiner SA, Aristizabal S, Alberts DS et al: A phase II trial of mitomycin, vincristine, bleomycin and cisplatin (MOBP) as neoadjuvant therapy in high-risk cervical carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1988;30:1-6
26. Gamucci I, Calabresi I, Della Giulia M et al: Bleomycin + ifosfamide + cisplatin(BIP): An effective neoadjuvant chemotherapy regimen for cervical carcinoma. *Proc. Third Int. Cong. Neoadjuvant Chemother.* February 6-9,1991, Paris, France, 1991:66
27. Panici PB, Scambia G, Baiocchi G et al: Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer: Prognostic factors for response and survival. *Cancer* 1991;67:372-379
28. Hreschysyn MM, Aron BS, Boronow RC et al:

- Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stage IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1979;5:317-322
29. Thigpen T, Vance RB, Khansur T: Carcinoma of the uterine cervix: Current status and future direction.

- Semin. Oncol.* 1994;21(Suppl. 2):43-54
30. Kigawa J, Minagawa Y, Ishihara H: The role of neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy with cisplatin and bleomycin for locally advanced cervical cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 1996;19:255-259

= 국문 초록 =

목적 : 진행된 자궁경부암에서의 국소병변의 치료실패율은 여전히 높은 편이다. 치료 결과를

향상시키기 위하여 항암요법이 방사선치료에 부가하여 시행되고 있다. 이에 저자들은 신보조항암요법의 반응율, 독성, 생존율 향상에 대해 연구하고 국소진행된 자궁경부암에서의 신보조항암요법의 잠재적인 역할에 대해 알아보고자 한다.

방법: 68명의 자궁경부암 환자를 신보조항암요법 후 방사선 치료를 받은 군(30명)과 방사선치료 단독으로 시행한 군(38명)으로 나누었다. 환자들은 일정한 간격으로 추적관찰 하였으며 항암치료와 관련된 독성과 세계보건기구의 분류에 의한 반응율과 5년 생존율을 비교하여 연구하였다.

결과: 30명의 환자에게 신보조항암요법을 시행하였으며 항암요법이 끝난 후의 반응율은 46.7%였다. 신보조항암요법후 방사선치료를 받은 군에서의 반응율이 방사선단독요법군보다 높게 나타났다(100% vs 84.2%) 5년 생존율에는 두 군간의 유의한 차이는 나타나지 않았다($p<0.05$). 항암요법후의 항암제 부작용은 보존적 치료후에 자연 회복되었다.

결론 ; 본 연구에서의 자궁경부암 환자에서 신보조항암요법후 방사선요법은 반응율은 높이지만 생존율에는 영향을 미치지 않았다. 그러나 확실한 결론을 내리기 위해서는 장기간의 전향적 연구가 필요하다고 사료된다.

중심단어 ; 신보조항암화학요법, 방사선요법, 자궁경부암