

국소 전이된 자궁경부암에서 Cisplatin과 5-Fluorouracil을 이용한 동시 항암화학방사선요법

동아대학교 의과대학 산부인과학교실, *치료방사선과학교실
김휘곤 · 이광현 · 김지현 · 이형식* · 차문석 · 김현호

Concurrent Cisplatin and 5-Fluorouracil Chemotherapy and Radiation Therapy for Locally Advanced Cancer of The Uterine Cervix

Hwi Gon Kim, M.D., Kwang Hyun Lee, M.D., Ji Hyun Kim, M.D., Hyoung Sik Lee, M.D.*,
Moon Seok Cha, M.D., Hyun Ho Kim, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Dong-A University, College of Medicine, Busan, South Korea

Objective : The aim of this study was to determine the feasibility and toxicity of concurrent 5-fluorouracil (5-FU), cisplatin (CDDP) and pelvic radiation therapy (RT) in patients with advanced cervical cancer.

Methods : We reviewed the charts of 25 patients who underwent concurrent chemoradiotherapy at Dong-A University Hospital from January, 1997 to December 2001 for advanced cervical cancer. Treatment consisted of CDDP, 5-FU and pelvic radiotherapy. CDDP was administered at a dose of 75 mg/m² before radiotherapy initiation and 5-FU at a dose of 1000 mg/m² from day two to day five of each course. Radiation was administered to the pelvis in five-day courses at a dose of 1.8 Gy daily every 40 days until a medium dose of 50.4 Gy was reached. The irradiated zone was extended to include paraaortic lymph nodes if necessary. The same schedule was repeated after three weeks. The median number of combined treatment courses per patient was six.

Results : Twenty-five patients were enrolled with a median a follow-up of 32 months. CDDP and 5-FU chemotherapy well tolerated. Acute toxicity consisted of grade II to III hematologic toxicity in eleven patients (44%) and nausea and vomiting is mild, but grade III in only four patients. Late toxicity consisted of grade II cystitis in two patients (8%), grade II proctitis in three patients (12%) and grade IV rectovaginal fistula in two patients (8%). RT was delayed in only 1 patient due to grade III enteritis. The overall response rate was 80% (76% complete, 4% partial). Disease free survival rate and overall survival rate is 68% and 74%.

Conclusion : This study shows that Concurrent chemoradiotherapy improves overall survival rates and disease-free survival rates but some increase in acute toxicity. Due to small size sample and short duration of follow up, further study of a large group of patients and the long term survival rate are necessary.

Key words : Concurrent chemoradiotherapy locally advanced or bulky cervical cancer cisplatin, 5-Fluorouracil, Pelvic radiation

서 론

2000년 보건복지부 통계상 자궁경부암은 한국 여성에서 위암과 유방암에 이어 세 번째로 흔한 암(10.6%)으로 보고하고 있으며, 특히 개발도상국에서

유병률이 높다.¹⁾

일반적으로 적은 크기의 병소를 가진 자궁경부암에서는 수술과 방사선 치료가 효과적인 경로 알려져 있다.

그러나, 국소 전이되거나 거대 종괴를 가진 자궁경

부암에서는 방사선 치료 기술과 광범위 수술의 발달에도 불구하고, 과거 20년간 큰 발전이 없었다.²

FIGO (International Federation of Gynecological Oncology)의 보고에 의하면 진행된 자궁경부암에서 80%이상을 방사선 단독요법만으로 치료하고 있는 실정이다.³

이에 항암화학치료와 방사선치료를 병합하는 여러 연구가 있어 왔다.

항암화학방사선치료의 이론적인 근거는 암화학치료가 잠재성 전이(subclinical metastasis)에 효과적일 뿐만 아니라, 방사선 치료의 효과를 증진시키는 방사선감작물질(radiosensitizer)로 작용한다는 것이다.⁴

이전에는 방사선 치료이전에 항암화학치료를 시행하는 연속법(sequential chemoradiotherapy)이 치료 방법으로 주로 사용되었는데, 이 경우 항암치료가 생존해 있는 clonogen의 재 성장을 오히려 자극하고, 연속되는 방사선효과를 감소시킨다고 하여 최근에는 동시법(concurrent chemoradiotherapy)이 선호되고 있다.⁵

동시 항암화학방사선요법은 방사선 조사시 지연되는 경우가 적고, 전체 치료기간이 짧으며, 항암치료와 방사선치료의 강력한 상승효과를 통해 거대 종괴에서도 효과가 있다는 것이다.⁶

동시 항암화학방사선치료에 사용되는 항암제는 주로 Cisplatin (CDDP), 5-Fluorouracil (5-FU), Hydroxyurea, Ifosfamide, Mitomycin-C, Bleomycin 등이 있으며 이중 Cisplatin (CDDP)와 5-Fluorouracil (5-FU)은 전이된 자궁경부암에서 가장 효과적인 항암제로 알려져 있다.⁷

CDDP는 Gynecologic Oncology Group Study에서 진행되거나 재발한 경우에 38%의 반응률을 보였고, 5-FU는 21%의 반응률을 보였으며, 병합에서 사용된 경우에는 50%의 반응률을 보였다.⁸

본 연구는 국소 전이되거나 거대 종괴를 가진 자궁경부암 환자에서 CDDP와 5-FU를 이용한 동시 항암화학방사선치료의 반응을 및 생존율과 재발율을 평가하고 치료의 부작용을 검사하여 임상적으로 치료에 적용하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1997년 1월부터 2000년 12월까지 동아대학교병원

에서 거대종괴 또는 국소 전이된 자궁경부암으로 진단 받은 환자들 중 선행화학요법 혹은 방사선 치료의 기왕력이 있는 환자들을 제외한 24명을 대상으로 동시 항암화학방사선치료를 시행하고 치료효과와 부작용을 전향적으로 임상 분석하였다.

거대종괴는 직경 5 cm 이상으로 정의하고 국소 전이된 경우 FIGO 병기 IIb, IIIa, IIIb로 정의하였다.

림프절 전이는 자기공명영상촬영상 직경 1 cm 크기 이상의 골반내 림프절 비대 소견으로 추정 진단하였다.

동시 항암화학방사선치료를 받은 환자군은 자궁방 조직의 침윤을 동반하여 자궁경부암의 임상적 병기 IIb 이상으로 진단 받은 환자들 22명과 초기 자궁경부암(IIb, IIa) 중 거대 종괴를 가진 2명을 포함하여 총 24명이었다.

동시 항암화학방사선 치료를 받았던 환자들 24명은 1년 이상 추적관찰이 가능하여 급성 혹은 만성 독성을 평가할 수 있었으며, 2년 이상 추적관찰이 가능하였던 환자는 22명이었다.

FIGO에 의한 병기별 분포는 IIa 2예, IIb 21예, IIIb 1예로써 IIb가 가장 많았다.

조직학적 분포는 모두 편평세포암(squamous cell carcinoma)로 이중 비 각화성 대세포암(large cell non keratinizing type)은 16예이며, 각화성 대세포암(large cell keratinizing type)은 9예였다.

치료군에서 환자들의 연령분포는 33세에서 69세까지로 평균연령은 51세였고, 자기공명영상 촬영상 종괴의 최대 직경은 6.1 cm였고, 5 cm이 넘는 크기의 종괴를 가진 환자들은 7명이었다.

자궁방의 침윤을 가진 것으로 보이는 환자들은 22명(92%)이었고, 골반 림프절 전이 양성으로 보이는 환자들은 9명(38%)이었다(Table 1).

2. 방법

국소 전이 혹은 거대 종괴를 가진 자궁경부암 환자에서 치료전 병력 이학적 검사, 일반혈액검사, Chest X-ray, 복부와 골반 전산화단층촬영검사 혹은 자기공명영상촬영을 시행했다.

방사선 치료는 15 MV 선형가속기(linear accelerator)를 사용하여 4문 조사(four-field box technique)하고, 상부경계를 요추 4번과 5번 사이, 하부경계를 좌골결절, 좌우경계를 골반강에서 바깥쪽으로 1.5-2 cm 떨어진

곳으로 하였다.

Table 1. Clinical characteristics of patients

Characteristics	N (%)
Age	
31-40	4 (16.7)
41-50	9 (37.5)
51-60	6 (25.0)
61-70	5 (20.8)
Stage	
IIA	2 (8.3)
IIB	21 (87.5)
IIIB	1 (4.2)
Histology	
Squamous	24 (100)
Large cell keratinizing	9 (37.5)
Large cell non-keratinizing	15 (62.5)
Tumor Size (cm)	
≤3	6 (25.0)
3.1-4	5 (20.8)
4.1-5	6 (25.0)
5.1-6	6 (25.0)
> 6	1 (4.2)
Pelvic node status	
Positive	9 (37.5)
Negative	14 (58.3)
not evaluated	1 (4.2)
Parametrium	
Not involoved	2 (8.3)
Unilateral	14 (58.4)
Bilateral	8 (33.3)

측면 조사 범위는 앞쪽 경계를 치골의 외연, 뒤쪽 경계를 천추 2번과 3번 사이로 하였다.

통상적으로 하루에 1.8 Gy 씩 주당 5회를 골반부위에 45 Gy를 조사하였으며, 모든 환자에서 고선량을 근접 방사선 치료를 시행하였고, A점에 4Gy 또는 5 Gy 씩 6-7회 씩 추가로 조사하였다.

병기 및 림프절 전이 여부에 따라 자궁방 조직에 추가로 조사하였다.

항암화학 치료는 방사선 치료 제 1일과 29일에 cisplatin 75 mg/m², 제 2부터 5일과 제 30일부터 33일까지 5-FU 1000 mg/m²/day를 정맥 점적 주사하였다.

부분관해 혹은 무반응 환자에서는 추가로 항암화

학치료를 시행했으며 최소 1차례에서 최대 12차례까지 평균 6차례의 항암화학치료를 시행하였다.

치료받는 동안 치료 효과의 판정과 추적검사는 양수 내진(bimanual rectovaginal examination)과 혈중 암표식자(SCC: Squamous cell carcinoma antigen)의 수치증감과 자궁경부세포진 검사(Pap smear)를 첫 1년 동안은 1개월마다, 그 후 1년은 매 3개월마다 3년째부터는 6개월마다 정기적인 병원 방문을 통하여 평가하였다.

재발이 의심되는 경우 전산화단층촬영검사 혹은 자기공명영상촬영을 시행하여 확인하였다.

치료 기간에 나타나는 부작용은 환자들의 증상과 검사 소견들을 의무기록을 후향적으로 검토하여 “GOG common toxicity criteria grade (October 1988)” 정의에 따라 분류하고 평가하였다.

부작용 등급으로 오심(0: 없음, 1: 적당량을 먹을 수는 있음, 2: 섭취량이 심각하게 감소되었으나 먹을 수는 있음, 3: 섭취량이 없음), 구토(0: 안함, 1: 24시간에 1회, 2: 24시간에 2-5회, 3: 24시간에 6-10회, 4: 24시간에 10회 이상 또는 비경구요법 필요)와 설사(0: 안함, 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 10회 이상 배변 또는 육안적으로 확인되는 혈변 설사 또는 비경구요법이 필요한 경우), 간 기능 검사상 빌리루빈 수치, 아미노전이효소(GOT/GTP)의 증감으로 소화기계 부작용을 평가하였다.

혈색소(0: 정상, 1: 10.0-정상, 2: 8.0-10.0, 3: 6.5-7.9, 4: <6.5)와 백혈구 수(0: ≥2.0, 1: 1.5-1.9, 2: 1.0-1.4, 3: 0.5-0.9, 4: <0.5), 임파구 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.

혈액 검사상 크레아틴 수치(0: 정상, 1: <1.5배, 2: 1.5-3.0배, 3: 3.1-6.0배, 4: >6.0배)를 검사하여 신장독성을 평가하였다.

치료 시작 60일을 기준으로 급성과 만성 독성으로 나누었다.

치료결과 분석은 전체 생존율(overall survival rate)과 무병생존율(Disease free survival rate)로 평가하였고, 생존율 분석 방법은 Kaplan-Meier Method를 사용하였다.

결 과

치료결과 이학적 소견 상 자궁경부암의 병변이 없어지는 기간은 평균 3개월이었고 총 20명(83.3%)의 환자들에서 확인되었으며 이중 완전 관해 환자 19명(79.2%), 부분 관해 환자 1명(4.2%)이었고, 치료에 반응하지 않은 무반응 환자 4명(16.6%)들을 병기별로 분류하였다(Table 2).

Table 2. Evaluation of combined chemoradiotherapy treatment response on cervical cancer

Stage	N	CR (%)	PR (%)	NR (%)
IIa	2	2 (8.3)	0 (0)	0 (0)
IIb	21	17 (70.8)	1 (4.2)	3 (12.5)
IIIb	1	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)
Total	24	19 (79.1)	1 (4.2)	4 (16.7)

CR; complete remission

PR; partial remission

NR; no response

완전 관해 된 환자들은 36개월(중앙값)간 생존해 있으며, 무반응 환자들은 모두 원격전이 되었으며, 그 중 1명은 39개월 쯤 생존해 있고, 4명은 사망하였고, 24개월(중앙값)간 생존하였다.

무반응 환자들에서 원격전이는 림프절전이 2예 있었고 신장, 직장, 폐전이가 각각 1예씩 있었다.

재발은 총 24명의 환자 중 FIGO 병기 IIb 환자 1명에서 나타났으며 암 표지자의 증가 소견 및 pap smear 결과로 알 수 있었고 현재 추가 항암화학치료 중이다.

추적 조사 기간은 최소 18개월에서 최대 52개월로 중앙값은 34개월이었다.

총 24명에서 치료이후에 3년간 전체 생존율(overall survival rate)과 무병생존율(relapsed free survival rate)은 각각 74.4%와 81.9%였다(Fig. 1, 2). 동시 항암화학 방사선치료의 치료 기간 중에 나타난 독성은 소화기계 부작용 중 오심 및 구토는 grade I은 15명(50%), grade III는 4명(16.7%)이었고 설사는 grade I이 4명(16.7%), grade II는 2명(8.3%)이었으며 방사선치료로 인한 장염이 grade I은 14명(58.3%), grade II는 2명(8.3%), grade III는 1명(4.2%)이었다(Table 3).

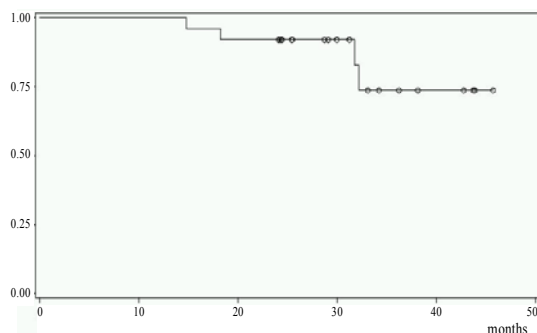


Fig. 1. Overall survival rate after local control.

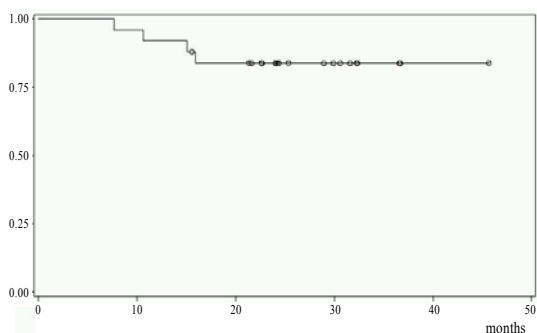


Fig. 2. Disease free survival rate after local control.

Table 3. Acute Toxicity of Concurrent Chemoradiotherapy

Toxicity/Grade (N)	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Nausea/Vomiting	15 (62.5)	0 (0)	4 (16.7)	0 (0)
Enteritis	14 (58.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	0 (0)
Diarrhea	4 (16.7)	2 (8.3)	0 (0)	0 (0)
Renal	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)
Anemia	0 (0)	3 (12.5)	1 (4.2)	0 (0)
Leukopenia	2 (8.3)	1 (4.2)	3 (12.5)	0 (0)
Thrombocytopenia	2 (8.3)	1 (4.2)	2 (8.3)	0 (0)

골수억제는 백혈구감소 grade I이 2명(8.3%), grade II는 1명(4.2%), grade III는 3명(12.5%)이었다.

빈혈은 grade II가 3명(12.5%), grade III는 1명(4.2%)이었다.

혈소판감소는 grade I이 2명(8.3%), grade II는 1명(4.2%), grade III는 2명(8.3%)이었다.

신장독성으로 creatinine 수치의 이상 소견을 보인 환자가 1예(4.2%) 있었다.

항암제 투여를 지연한 이유는 백혈구 감소, 심한 오심과 구토, 전신상태불량 및 환자의 치료 거부 등이 있었다.

항암화학치료약제의 용량조절은 신기능 저하로 인한 75% 용량으로 치료한 경우가 1예(4.2%) 있었고, 혈소판 감소증으로 반응량으로 치료한 경우가 2예(8.3%) 있었다.

항암화학제의 독성과 관련되어 사망한 사람은 없었다.

방사선치료는 grade III 장염으로 2880 cGy만 치료 받은 1명을 제외하고는 계획대로 시행되어 높은 치료의 순응도를 나타냈다.

동시 항암화학방사선치료의 만성 독성은 grade II 방광염(cystitis) 환자가 2명, grade II 직장염(proctitis) 3명, grade IV 직장질루(rectovaginal fistula) 환자가 2명 있었고 다리의 부종을 보이는 환자가 2명(8.3%) 있었다(Table 4).

Table 4. Late Toxicity Of Concurrent Chemoradiotherapy

Toxicity	N (%)
Cystitis	2 (8.3)
Proctitis	3 (12.5)
Rectovaginal fistula	2 (8.3)
Vesicovaginal fistula	0 (0)
Ureteral stricture	0 (0)
Rectal stricture	0 (0)
Leg edema	2 (8.3)

직장질루(rectovaginal fistula) 환자 2명은 수술로 교정하였다.

고 찰

최근까지 자궁경부암의 치료는 수술과 방사선 치료를 기본적으로 사용해 왔고, 수술 후 재발 위험이 높은 국소 전이되거나 거대종괴를 가진 자궁경부암 환자들은 방사선 치료에 주로 의존해 왔으나, 치료 실패율이 높다.

국소 전이되거나 거대종괴를 가진 자궁경부암 환자의 방사선 단독치료시 IIb기 환자들은 20-50%, III기 환자들에서는 50-75%가 원발병소에서의 재발이 주요 실패원인이다.⁹

즉 종양의 크기가 크거나 림프절 전이가 있는 환자에서 일차적인 방사선치료만으로는 골반내 모든 병변의 완전 관해 가능성이 낮다.¹⁰

따라서 방사선 치료 후 국소적으로 재발되는 문제는 해결하기 위해 다양한 방법이 시도되었다.

즉, 저산소성 방사선 감작 물질(hypoxic radiosensitizers),^{11,12} 고압산소(hyperbaric oxygen),¹³ 방사선 방호제(radioprotector),¹⁴ 중성자 치료(neutron therapy),¹⁵ 고열치료(hyperthermia),¹⁶ 과분할방사선 조사(hyperfractionation),¹⁷ 동시 항암화학방사선 치료 그리고 방사선 치료 전에 항암화학요법을 시행하는 선행 항암 화학치료와 방사선 치료와 항암요법을 수술 전 후에 사용하는 방법도 연구되었다.¹⁸

주로 사용되는 항암약물은 방사선 감작제인 5-FU와 cisplatin인데 cisplatin은 방사선에 의하여 sublethal하게 된 암세포에 해롭게 작용하여 상승효과를 나타낸다.

Carde와 Laval은 이 작용이 저산소 상태에서 더욱 효과가 있으며, Kallman 등은 방사선과 cisplatin의 동시 항암화학방사선치료는 1주에 1회 투여하는 방법과 매일 방사선과 동시에 투여하는 방법 모두 유사한 상승효과가 있음을 확인하였다.^{19,20}

Cisplatin의 주요한 부작용은 신독성, 상부위장관 독성 그리고 골수억제 등이다.²¹

본 연구에서는 cisplatin을 75 mg/m²를 방사선치료의 제 1일과 제 29일에 사용하였다.

5-FU는 방사선에 의하여 손상된 DNA의 자기 복제를 억제하여 상승효과를 나타내며 매 3-4주마다 1주 4일간 지속 투여한다.

5-FU의 독성으로 설사, 골수억제 등이 있다.²²

본 연구에서 5-FU의 1,000 mg/m²/day를 계속 정주하는 방법으로 4일 동안 방사선치료 제 2일부터 5일까지와 제 30일부터 33일까지 투약하였다.

방사선치료 방법은 골반의 국소 전이와 임파절 전이를 보이는 경우엔 통상적으로 하루에 1.8 Gy씩 주당 5회를 골반부위에 45 Gy를 조사하였으며, 모든 환자에서 고선량을 근접 방사선 치료를 시행하였고 병기 및 림프절 전이 여부에 따라 자궁방 조직에 추가로 조사하였다.

이론적으로, 항암화학요법과 방사선치료를 함께 하는 것은 국소 질병치료와 생존율을 증가시킬 것으로 보인다.

동시 항암화학방사선치료 효과의 기전은 세포독성 (cell cycle specific cytotoxicity), 방사선에 예민한 주기의 세포동일화(cell synchronization to more radiosensitive phase), 암세포의 재집단화 감소(decreased tumor repopulation) 그리고 방사선 복구(repair)의 방해의 네 가지 기전을 통하여 상호작용 할 가능성이 있다는 것이다.^{4,23}

그 외에 결정적인 방사선치료의 시작이 지체되지 않고 전체적인 치료기간이 늘어나지 않으며 각 치료 중에 생길 수 있는 교차저항(cross-resistant)의 발생을 최소화한다는 점에서 보조적 선행항암화학요법에 비해 장점이 있다.

동물 실험에서도 방사선치료를 cisplatin과 5-FU를 함께 사용하는 것이 상승효과가 있는 것으로 증명되었다.²⁴

이러한 개념은 두경부, 폐, 식도, 방광, 그리고 항문을 포함한 다양한 종류의 암에서 도움이 되는 것으로 증명되었다.²⁵

Malviya 등은 19명의 진행된 자궁경부암 환자에서 95%의 치료율을 보고하였고 Morris 등은 5년 생존율을 73%로 보고하였다.^{26,27}

Thomas 등과 Keys 등도 자궁경부암에서 동시 항암화학방사선 요법시 CDDP과 5-FU의 병합으로 치료 효과의 향상을 보고하였다.^{28,29}

최근 Whitney 등에 의하면 동시 항암화학방사선치료에서 CDDP와 5-FU의 사용이 hydroxyurea 보다 무병생존율을 향상시킨다고 보고하였다.³⁰

Rose 등은 국소 진행 자궁경부암 환자에서 방사선 치료와 동시에 3종류의 항암제(CDDP, CDDP+5-FU+hydroxyurea, hydroxyurea 단독)를 사용해서 CDDP 제제가 있는 군이 무병생존율과 전체생존율이 높은 것을 보고하였다.³¹

동시 항암화학방사선치료에 대한 부정적인 연구결과도 있었는데, Robert 등은 85%의 치료 반응율을 보이나, 국소 치료 실패로 인한 재발 때문에 생존율의 향상은 없었다고 보고하였고, Drescher 등도 기존의 단독방사선치료에 비해 효과적이지 못하다고 보고하였다.^{32,33}

1999년 GOG (Gynecologic Oncology Group) 임상연구 결과들이 최종적으로 보고됨으로써 동시 항암화학방사선치료가 국소적으로 진행된 자궁경부암환자들의 표준요법으로 권장되게 되었다.^{29-31,34,35}

모든 약물은 부작용을 동반하므로 동시 항암화학

방사선치료에서도 단독 방사선치료에 비해 급성 부작용이 증가할 것으로 예상할 수 있다.

동시 항암화학방사선치료를 시행할 경우에는 11.5%의 장독성과 23.1%의 골수억제 부작용을 포함해 전체적으로 약 19.2%의 부작용을 Mancuso 등은 보고하고 있다.³⁶

GOG는 1988년 항암화학요법으로 발생하는 독성을 평가할 수 있도록 체계적으로 분류하였고 본 연구에서는 그 분류에 따라 독성을 조사하고 치료 후 60일을 기준으로 급성과 만성 독성으로 다시 분류하였다.

본 연구의 경우에는 급성 독성은 grade III인 골수 및 장관 부작용이 각각 6명(35%)와 5명(20.9%)을 보였고, 만성 독성은 방광염과 직장염은 경미했으나, 직장질루환자 2명(8.4%)은 수술로 교정하였으며, 독성으로 사망한 환자는 없었다.

본 연구는 최소한 24개월 이상 추적검사가 된 사람들만을 대상으로 하였으며 평균 추적검사기간은 36 (24-52)개월이었다.

평균 36개월간의 추적 검사 기간동안 동시 항암화학방사선치료의 전체 반응률(overall response rate)은 83.3%(완전관해 79.2%, 부분관해 4.2%)였고, 또한 치료 이후 3년간 전체생존율(Overall survival rate)은 74.4%이고, 무병생존율(Disease free survival rate) 81.9%로 다른 연구 결과와 비교하여 유사한 결과를 보였다.^{30,31,37}

결론적으로 동시 항암화학방사선 치료는 치료 부작용을 증가시키지만 치치가능하고, 생존율과 병변치료에 효과적이므로 국소 전이되거나 거대종괴를 가진 자궁경부암환자의 일차적 치료법으로써 바람직한 것으로 여겨지나, 대상 수가 적고 추적 관찰기간이 짧아 향후 보다 많은 환자를 대상으로 장기간의 추적관찰이 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 한국 중앙 암 등록 본부, 보건복지부. 한국 중앙 암 등록 사업 연례보고서 (1997.1.-1997.12.) 보건복지부 1999.
2. 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.
3. Tewari KS, Disaia PJ, et al. Radiation therapy for

- gynecologic cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2002; 28: 123-40.
4. Fu KK. Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. *Cancer* 1985; 55: 2123-30.
5. Chaney AW, Eifel PJ, Logsdon MD, Morris M, Wharton JT. Mature results of a pilot study of pelvic radiotherapy with concurrent continuous infusion intra-arterial 5-FU for stage IIIB-IVA squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 113-8.
6. Park TK, Kim SN, Kim SW, Kim GE, Suh CO. Concurrent chemotherapy and radiotherapy in invasive cervical cancer patients with high risk factors. *J Korean Med Sci* 2000; 15(4): 436-41.
7. Stehman FB, Bundy BN, Kucera PR, Deppe G, Reddy S, O'Connor DM. Hydroxyurea, 5-fluorouracil infusion, and cisplatin adjunct to radiation therapy in cervical carcinoma: a phase I-II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 262-7.
8. Berek JS, Heaps JM, Fu YS, Juillard GJ, Hacker NF. Concurrent cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy and radiation therapy for advanced stage squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 197-201.
9. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1995; 45: 8-30.
10. 목정은, 이동현, 김종혁, 김용만, 김영탁, 남주현. 자궁경부암 환자 1058 예의 임상적 분석. *대한산부인과 학회지* 2001; 44: 101-13.
11. Simpson JR, Bauer M, Perez CA, Wasserman TH, Emami B, Doggett RL, et al. Radiation therapy alone or combined with misonidazole in the treatment of locally advanced non-oat cell lung cancer: report of an RTOG prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1483-91.
12. Garcia-Angulo AH, Kagiya VT. Intratumoral and parametrial infusion of a 3-nitronidazole (AK-2123) in the radiotherapy of the uterine cervix cancer: stage II-III preliminary positive results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 589-91.
13. Brady LW, Plenk HP, Hanley JA, Glassburn JR, Kramer S, Parker RG. Hyperbaric oxygen therapy for carcinoma of the cervix-stages IIB, IIIA, IIIB and IVA: results of a randomized study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 991-8.
14. Mitsuhashi N, Takahashi I, Takahashi M, Hayakawa K, Niibe H. Clinical study of radioprotective effects amifostine on long-term outcome for patients with cervical cancer. *Int J Radiat Biol Phys* 1993; 26: 407-11.
15. Maor MH, Gillespie BW, Peters LJ, Wambersie A, Griffin TW, Thomas FJ, et al. Neutron therapy in cervical cancer: results of a phase III RTOG study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 885-91.
16. Hornback NB, Shupe RE, Shidnia H, Marshall CU, Lauer T. Advanced stage IIIB cancer of the cervix treatment by hyperthermia and radiation. *Gynecol Oncol* 1986; 23: 160-7.
17. Horiot JC, Le Fur R, N'guyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; 25: 231-41.
18. Fletcher G and Hambrger A. Squamous cell carcinoma of the uterine cervix. In text book of radiotherapy (et Lea and Bebiger): Philadelphia 1980; 720-8.
19. Carde P, Laval F. Effect of cis-dichlorodiammine platinum II and X-rays on mammalian cell survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 929-33.
20. Kallman RF, Rapacchietta D, 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* 1991; 20: 227-32.
21. Britten RA, Evans AJ, Allalunis-Turner MJ, Pearcey RG. Effect of cisplatin on the clinically relevant radiosensitivity of human cervical carcinoma cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 367-74.
22. Grem JL. Mechanisms of Action and Modulation of Fluorouracil. *Semin Radiat Oncol* 1997; 7: 249-59.
23. Vokes EE, Weichselbaum RR. Concomitant Chemotherapy: rational and clinical experience in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 1999; 8: 911-34.
24. Dionet C, Verrelle P. Curability of mouse L1210 leukemia by combination of 5-fluorouracil, cis-diamminedichloroplatinum (II), and low doses of gamma-rays. *Cancer Res* 1984; 44: 652-6.
25. Leibel S, Bauer M, Wasserman T, Marcial V, Rotman M, Hornback N, et al. Radiotherapy with or without misonidazole for patients with stage IIIB or stage IVA squamous cell carcinoma of the uterine cervix: preliminary report of a Radiation Therapy Oncology Group randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 541-9.
26. Malviya VK, Deppe G, Kim Y, Gove N. Concurrent radiation therapy, cis-platinum, and mitomycin C in patients with poor prognosis cancer of the cervix: a pilot study. *Am J Clin Oncol* 1989; 12: 434-7.
27. 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.
28. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer-concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1999; 340: 1198-200.
 29. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, 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.
 30. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, 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 node: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339-48.
 31. 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.
 32. Roberts WS, Hoffman MS, Kavanagh JJ, Fiorica JV, Greenberg H, Finan MA, et al. Further experience with radiation therapy and concomitant intravenous chemotherapy in advanced carcinoma of the lower female genital tract. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 233-6.
 33. Drescher CW, Reid GC, Terada K, Roberts JA, Hopkins MP, Perez-Tamayo C, et al. Continuous infusion of low-dose 5-fluorouracil and radiation therapy for poor-prognosis squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 227-30.
 34. 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. *Engl J Med* 1999; 340: 1137-43.
 35. 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.
 36. 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* 2000; 78: 324-8.
 37. Sundfor K, Trope CG, Hogberg T. Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma. A randomized multicenter study of sequential cisplatin and 5-fluorouracil and radiotherapy in advanced cervical carcinoma stage IIIB and IVA. *Cancer* 1996; 77: 2371-8.

국문초록

목적 : 국소 전이되거나 거대 종괴를 가진 자궁경부암에서 Cisplatin (CDDP)와 5-Fluorouracil (5-FU) 항암 치료와 방사선 치료를 동시에 시행하는 동시 항암화학방사선치료(Concurrent chemoradiotherapy)의 효용성과 부작용에 관해 알아보고자 하였다.

연구 방법 : 1997년 1월부터 2000년 12월까지 동아대학병원을 방문한 국소전이되거나 거대종괴를 가진 자궁경부암환자 24명을 대상으로 하였다. 치료는 CDDP, 5-FU, 골반방사선으로 구성되며, 외부골반조사이후에 강내조사를 시행했다. 항암화학치료는 3주 간격으로 3회를 기준으로 투여했으며, 부분관해 혹은 무반응 환자에서는 추가로 항암화학치료를 시행했다.

결과 : 본 연구의 치료 결과 전체 반응률은 83.3%(완전관해 79.2%, 부분관해 4.1%)였고, 전체생존률과 무병생존률은 각각 74.4%와 81.9% 였다. 추적 관찰 기간은 평균 36개월이었다. 치료 기간중 발생한 급성 독성으로 오심과 구토증상은 대부분 경미했지만, 4명의 환자에서는 중등도의 구토증상이 있었고, 6명의 환자에서 혈액학적 독성이 나타났다, CDDP와 관련된 신독성이 1명 있었다. 만성 독성으로는 방광염과 직장염이 있었고, 2명의 환자는 질직장루가 발생하여 수술로 교정하였다.

결론 : 본 연구 결과 CDDP와 5-FU를 이용한 동시 항암화학방사선치료는 다른 치료방법에 비해 치료 효과는 높으나 급성 혹은 만성 독성이 증가하는 단점도 있었다. 그러나 본 연구의 대상 환자수가 적고, 추적관찰 기간이 짧아 향후 보다 많은 환자를 대상으로 장기간의 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

중심단어 : 동시 항암화학방사선치료, 국소 전이되거나 거대종괴를 가진 자궁경부암 Cisplatin, 5-Fluorouracil, 골반방사선조사