

진행된 자궁경부암에서 단순분할조사법(Simple Fractionation)과 다수회 분할조사법(Hyperfractionation)의 비교 : 종양의 조절과 합병증

오지영 · 이태화 · 김성한

고신대학교 의과대학 산부인과교실

A Comparison between Simple Fractionation and Hyperfractionation in Advanced Cervical Cancer : Tumor Control and Radiation Complications

Ji-Young Oh · Tae-Hwa Lee · Sung-Han Kim

Department of Obstetrics and Gynecology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Objectives: The aim of this study was discern in advanced uterine cervical cancer whether the hyperfractionation is more effective in tumor control and in reducing radiation complication rates than the simple fractionation.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 184 patients with advanced cervical cancer at our hospitals from January 2000 to December 2004. All patients were treated with radiation, 114 patients with simple fractionation, and 70 patients with hyperfractionation.

Results: Mean age was 55.4 years (range, 30-70 years) at baseline study. There were 20 patients(10.9%) with FIGO Stage IIA, 127 patients (69.0%) with IIB, 4 patients (2.2%) with IIIA, 22 patients (11.9%) with IIIB, and 11 patients (6.0%) with IV. Complications were occurred in 90 patients (48.9%) of the 184 patients who treated with radiation therapy. Of these, 48 patients (26.1%) suffered from gastrointestinal complications, 24 patients (13.0%) suffered from genitourinary complications and 18 patients (9.8%) had both complications. Complications were occurred in 72 cases in simple fractionation group and 40 cases in hyperfractionation group. 77 patients (41.8%) had acute complications and 13 patients (7.1%) had chronic complications. There was no statistically significant difference between two groups ($P=0.772$). Mild complication were occurred in 75 patients (40.8%) and severe complication were occurred in 15 patients (8.2%), there was no statistically significant difference in two groups ($P=0.495$). 66 patients (35.9%) had gastrointestinal complications and 42 patients (22.8%) had genitourinary complications, there was no statistical significance in two groups($P=0.910$). The overall 5-year survival rate of all patients was 64.8% (SD 0.038). The overall 5-year survival rate of simplefraction group was 62.9% (SD 0.047) and hyperfractionation group was 68.1% (SD 0.063), there was no statistical significance in two groups($P=0.196$).

Conclusion: Many complications were occurred in patients who treated with radiation therapy, but there was no statistically significant survival and complication difference in two groups. Further research is needed.

Key words : Cervical cancer, Simple fractionation, Hyperfractionation

서론

자궁경부암은 전 세계에서 여성암중에서 두 번째로 많이 발생한다.¹⁾ 83%정도가 후진국이나 개발도상국에서 발생하며, 전체 여성암의 15%를 차지한다.¹⁾ 진행된

Received March 16, 2011
Revised March 23, 2011
Accepted April 20, 2011

교신저자 : 이 태 화
주소 : 602-702 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대 산부인과 교실
TEL: 051) 990-6722 FAX: 051) 990-6722
E-mail: leehula @ hanmail.net

자궁경부암 환자에서 방사선은 주된 치료법이다. 방사선치료의 종류에는 외부 방사선치료 (external beam radiotherapy), 강내 근거리요법 (intracavitary brachytherapy ICRT), 간질내 근거리요법(interstitial brachytherapy) 등이 사용되는데 일반적으로 외부방사선치료와 강내 근거리요법이 병행된다. 방사선의 선량, 조사간격에 의해 단순분할조사법(simple fractionation), 과분할조사법(hyperfractionation), 다분할조사법 (multiple fractionation)으로 구분된다. 다수회 분할조사법(Hyperfractionation)은 다분할조사법의 한 방법으로 4시간에서 6시간의 간격을 두고 1일 2회 이상을 조사하고, 주 5회 이상 연일조사를 실시하는 방법이다. 골반방사선 치료 후 자궁경부암 환자의 10%정도에서 중증의 합병증이 보고되고 있다. 중증의 급성합병증은 보통 위장관계 합병증이고, 반면 만성 합병증은 위장관계나 비뇨생식기계 합병증이다.²⁾ 본 연구에서는 진행된 자궁경부암(2기 이상) 환자에서 단순분할조사법과 다수회 분할조사법의 치료 효과와 합병증에 관하여 후향적 방법으로 연구 분석하여 향후 방사선치료에 도움을 주고자 하였다.

연구대상 및 방법

2000년 1월부터 2004년 12월까지 고신 대학교 산부인과에서 자궁경부암 2기 이상으로 진단을 받고 방사선치

료를 시행한 184명 중 단순분할조사를 받은 114명과 다수회 분할조사를 받은 70명을 대상으로 하였다. 모든 환자들은 5년 이상 추적관찰이 가능했으며, 5년 추적관찰 기간 중 사망한 환자도 포함 하였다. 다수회 분할조사법(Hyperfractionation)의 일정은 5주간 50회 분할로 6000cGY의 방사선(120cGY로 하루에 2 회 분할, 매일 6 시간 간격, 한 주에 5일 시행)을 받았다. 단순분할조사법(simple fractionation)은 5주간 28회의 분할로 5600cGY의 방사선(200cGY로 하루에 한번, 한 주에 5일 시행)을 받았다. 추가적으로 강 내 근거리요법이 필요한 경우에는 자궁 강 내에 위치하는 자궁 내 tandem과 vaginal fornix에 위치하는 ovoid 기구를 사용하였으며, 밀봉소선원은 cobalt-60을 이용한 HDR(high dose rate) ICR(intracavitary radiation)을 시행하였다. 방사선 치료 이전에 수술을 시행한 환자도 연구에 포함 되었다. 합병증은 환자의 의무기록을 후향적으로 조사하여 분석하였고, GOG(Gynecology Oncology Group)의 GOG Grading System에 따라 등급을 나누었다 (Table 1). GOG Grading System에 따라 소화기계의 경증합병증은 grade 1, 2 중증합병증은 grade 3로 나누어 분류하였다. grade 1은 자발적으로 또는 간단한 보존적 치료로 회복이 가능한 상태를 말하고, grade 2는 중 경증이거나 재발한 경증으로 지속적이거나 반복적인 치료를 받아야 하는 상태를 말한다. Grade 3은 삶의 질을 위협하는 중증의 상태로 적극적인 치료가 필요한 상태이지만 수술을 요하지 않는 상태이다. 비뇨생식기계 합병증은 grade 1을 경증합병증, grade 2를 중증합병증으로 했다 (Table

Table 1. Distribution of Complications according to grade of toxicity

Complication	Simple fractionation (n=114)		Hyperfractionation (n=70)	
	Acute	Chronic	Acute	Chronic
Gastrointestinal				
grade 1				
Mild Diarrhea(2-3 stools/day)	0	6	1	2
Hematochezia	0	16	3	3
Mild nausea and vomiting	0	3	2	5
grade 2				
Small bowel obstruction managed conservatively	2	3	1	1
Moderate diarrhea (4-6 stools/day)	1	7	1	2
grade 3				
Severe diarrhea(7-9 stools/day)	1	5	0	5
Genitourinary				
grade 1				
Cystitis(frequency, dysuria)	4	17	1	6
grade 2				
Gross hematuria	2	5	0	7
Total	10	62	9	31

1). 합병증의 발생빈도는 경증과 중증, 급성과 만성, 소화기계 합병증과 비뇨생식기계 합병증으로 나누어 조사하였다. 여러 가지 합병증이 동반된 경우에는 가장 심한 합병증의 등급을 기록하였다. 비뇨생식기계 합병증과 소화기계 합병증이 동시에 발생한 경우에는 각각을 기록하였다. 방사선치료 종료 후 3개월 이후에 발생한 합병증을 만성합병증으로 간주 하였고, 임상병기 분류는 FIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics)의 병기체계를 따라 병기를 결정하였다. 통계학적 분석은 SPSS(version 17.0) 프로그램을 이용하였다. 모든 통계의 유의성은 P값이 0.05이하 일 때로 하였다.

결 과

본 연구에 포함된 자궁경부암 환자는 모두 184명으로 단순분할조사법을 시행 받은 환자가 114명(62.0%)이고, 다수회 분할조사법을 받은 환자는 70명 (38.0%)이었다. 평균나이는 55.4세 이었고, 단순분할조사법을 받은 환자의 평균나이는 55.8세, 다수회 분할조사법을 받은 환자의 평균나이는 54.6세 이었다. 추적기간은 1개월에 130개월로 다양했으며 평균 추적 개월 수는 53.2개월이었다. 단순분할조사법을 받은 환자의 병기는 IIA 12명 (10.5%), IIB 77명 (67.5%), IIIA 2명 (1.8%), IIIB 13명 (11.4%), IV 10명 (8.8%)이었고, 다수회 분할조사법을

받은 환자군은 IIA 8명 (11.4%), IIB 50명 (71.4%), IIIA 2명 (2.9%), IIIB 9명 (12.9%), IV 1명 (1.4%)이었다 (Table 2). 방사선치료를 받은 184명중 합병증을 호소한 환자는 90명(48.9%)이며, 이중 소화기계 합병증만을 호소한 환자는 48명(26.1%), 비뇨생식기계 합병증만을 호소한 환자는 24명(13.0%) 이었고, 둘 다 호소한 환자는 18명(9.8%) 이었다. 단순분할조사법을 시행 받은 환자에서 72건의 합병증이 발생했고, 다수회 분할조사법을 받은 환자에서는 40건의 합병증이 발생하였다. 급성합병증과 만성합병증이 같이 있는 경우에는 만성합병증으로 통계처리를 하였고, 급성합병증은 77명(41.8%)이 발생하였고, 만성합병증은 13명(7.1%)이 발생하여 급성합병증이 많이 발생했다. 단순분할조사법을 시행 받은 환자 중 급성합병증은 50명(43.9%), 만성합병증은 8명 (7.0%)이었고, 다수회 분할조사법에서는 급성합병증은 27명(38.6%), 만성합병증은 5명(7.1%)이었으며 이 두 군은 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (P=0.772). 합병증의 정도에 따라 경증합병증과 중증합병증으로 나누었고 같이 있는 경우에는 중증합병증으로 통계처리를 하였다. 경증합병증은 75명(40.8%)이 발생하였고, 중증합병증은 15명(8.2%)이 발생하여 경증합병증의 발생비율이 높았다. 단순분할조사법을 시행 받은 환자 중 경증합병증은 50명(46.5%), 중증합병증은 8명(9.3%)에서, 다수회 분할조사법은 경증합병증은 25명(35.7%), 중증합병증은 7명(10.0%)에서 발생하였고, 이 두 군은 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (P=0.495) (Table 3). 또

Table 2. Characteristic of 184 patients with Cervical cancer

Characteristic	Simple fractionation patients	Hyperfractionation patients
Age(year)	31-74	30-79
Mean age(year)	55.8	54.6
Follow up(month)	1-113	1-130
Mean follow up(month)	52.2	54.9
Stage	No(%)	No(%)
IIA	12(10.5)	8(11.4)
IIB	77(67.5)	50(71.4)
IIIA	2(1.8)	2(2.9)
IIIB	13(11.4)	9(12.9)
IV	10(8.8)	1(1.4)
Combination treatment	No(%)	No(%)
RAH	35(30.7)	11(15.7)
HDR-ICR with cobalt-60	36(31.6)	21(30.0)

RAH: Radical abdominal hysterectomy

HDR -ICR: High dose rate-Intracavitary radiation

Table 3. Comparison of complication in two groups.

Complication	Simple fractionation (%)	Hyper fractionation (%)	P vaule
Acute	50(43.9)	27(38.6)	0.772
Chronic	8(7.0)	5(7.1)	
total	58(50.9)	32(45.7)	
Mild	50(43.9)	25(35.7)	0.495
Severe	8(7.0)	7(10.0)	
total	58(50.9)	32(45.7)	
GI	31(27.2)	17(24.3)	0.910
GU	15(13.2)	9(12.9)	
GI+GU	12(10.5)	6(8.6)	
total	58(50.9)	32(45.7)	

GI: Gastrointestinal
GU: Genitourinary

한 소화기계 합병증과 비뇨생식기계 합병증에 대해서 조사를 했는데 소화기계 합병증을 호소하는 환자는 66명(35.9%), 비뇨생식기계 합병증을 보인 환자는 42명(22.8%)이었다 (Table 3). 단순분할조사법과 다수회 분할조사법을 받은 환자에서는 소화계, 비뇨생식기계 합병증의 발생빈도 역시 유의한 차이가 없었다 (P=0.910) (Table 3). 방사선치료 후 생기는 합병증은 경증, 급성, 소화기계 합병증이 많았지만, 단순분할조사법과 다수회 분할조사법의 합병증의 발생빈도 차이는 없는 것 같다. 연구에 포함된 진행된 자궁경부암 환자 184명의 5년 생존율은 64.8% 이었다. 단순분할조사법을 시행 받은 환자의 5년 생존율은 62.9% 이었고, 다수회 분할조사법을 받은 환자에서는 68.1%로서 유의한 차이가 없었다 (Fig 1). 방사선치료의 생존율에서는 단순분할조사법과 다수회 분할조사법 사이에 큰 차이는 존재하지 않았다. 모든 생존율 분석은 Kaplan-Meier 생존분석 방법으로 시행하였다.

고 찰

진행된 자궁경부암의 국소조절 향상을 위해 방사선의 치료는 중요하고 현재 임상에서도 많이 사용된다. 방사선치료는 치료에 중요한 역할을 하는 완치적인 역할과 수술이 불가능한 경우의 대체 역할, 그리고 수술 후 보조적인 역할 등으로 이용되고 있다. 진행된 자궁경부암의 방사선치료에 있어 가장 중요하게 유의해야 할 점은 치료의 효과와 합병증의 발생 여부이다. 이 두 가지 점을 잘 염두하고 치료를 해야 가장 효과적인 치료가 될 것이다. 빠르게 증식하는 종양에서 살아있는 암세포로 인한 재생가속화가 방사선 치료기간 동안 치료 실패에 영향을 주는 것으로 생각되었다. 그러므로 암세포의 재생을 피하기 위해 전체 치료 기간의 단축이 국소조절과 생존율 향상에 중요한 방법으로 알려졌다. 다수회 분할조사법은 국소 치료의 향상을 위해 전통적인 단순분할조사법의 대체 치료법의 하나이다. 방사선 총량은 증가하지만 정상 조직에 대한 독성은 같거나 적다. 다수회 분할조사법은 자궁경부암 치료에는 흔히 사용되지 않지만 이미 두경부, 유방, 뇌간, 폐 등에 생긴 암의 치료법으로 널리 사용되어 왔다.³⁻⁵⁾ 자궁경부암의 경우 외부 방사선치료는 하루 조사량이 보통 170내지 200 cGy이며, 그 이상에서는 합병증이 증가한다. 본 연구에서 환자가 받은 외부 방사선의 총량은 단순분할조사법을 받은 환자에서 5600 cGy, 다수회 분할조사법을 받은 환자에서 6000 cGy이었다. 하루에 받은 방사선량은 단순분할조사법에서 200cGy, 다수회 분할조사법에서는

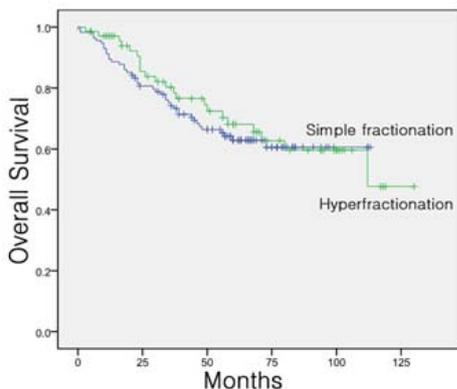


Fig. 1. Survival group in the patients with Cervical Cancer treated with Simple fractionation and Hyperfractionation.

240 cGy이었다. 정상조직에 대한 방사선 손상 정도는 조사받은 세포의 분열률에 따라 좌우된다. 피부, 위장관점막, 골수, 생식기계 조직같이 세포분열이 빠른 조직들은 노출 후 조기에 방사선 손상이 나타난다. 반면에 결합조직, 근육, 신경조직 등은 만성반응을 한다. 방사선치료가 끝나고 수개월 후에 나타나는 만성 반응의 병태는 급성반응과 다른데 혈관조직의 손상으로 상피세포의 증식을 야기 시켜 혈류감소로 섬유화가 유발 된다는 가설이 있고, 세포들은 제한된 능력을 가져 이들 세포들의 광범위한 파괴는 결국 조직손실로 된다는 사실이 있다.⁶⁾ 분할 당 큰 선량을 사용하면 합병증의 위험도 증가하므로 적은 선량을 많은 분할로 사용하는 것보다 큰 선량을 적은 분할로 사용하게 되면 만성반응 조직에서 과량조사의 위험이 증가하며 만성합병증을 야기하게 된다.⁷⁾ 자궁경부암의 경우 방사선치료 후 합병증이 발생할 가능성은 5-15%이며 장 출혈, 협착, 폐색과 같은 심각한 합병증은 6.4-8.1%에서 나타난다.⁸⁾ 또한 만성비뇨기계 합병증은 1-5%에서 일어나고 많은 양의 방사선이 방광 저부에 조사된 경우 발생한다. 일반적으로 합병증의 발생빈도는 시간이 지남에 따라 증가하지만 75%정도는 30개월 이내에 발생한다.⁹⁾ 급성 합병증은 방사선을 2,000-3,000cGy 조사 후에 나타나기 시작한다. 설사, 복통, 오심 빈뇨, 장출혈 및 방광출혈 등이 증상으로 나타나고 장 증상에는 저글루텐, 저락트스, 저단백식이 도움이 되고, 지사제 및 진경제도 도움이 된다. 방광 증세는 진경제로 치료 될 수 있으며, 증상이 심할 경우에는 1주일간의 휴식이 필요하기도 한다.¹⁰⁾ 만성 합병증은 방사선 치료가 끝난 후 수개월에서 수년 뒤에 나타나며, 방사선치료로 인한 혈관염과 섬유화로 인해 유발되고 급성 때 보다 심하게 나타난다. 직장결장염으로 인한 출혈은 저 잔류식이, 지사제, 스테로이드 관장이 도움이 되며, 극단적인 경우 인공항문을 만들어 장을 쉬게 하기도 한다. 장기간 복통, 후중증, 복부팽만 등은 부분 소장폐색의 증상이며, 미열과 빈혈이 동반되기도 한다. 이 경우 경정맥 영양 공급, 비위관 삽입 및 조기 수술로 적극적인 치료를 해야 하는 경우도 있다.¹¹⁾ 본 연구에서는 단순 합병증의 비율은 높지만 만성 합병증이나 중증합병증은 이

전의 연구와 비슷한 분포를 보였다. 자궁경부암 치료 후 생존율은 항암방사선치료 도입 후 많이 향상되었다. 자궁경부암의 치료 결과는 5년 생존율로 평가 되는데, 외국문헌에는 IIA기 75.0-83.5%, IIB기 58.9-66.5%, III기 25.0-40.1% IV기 14.0-37.9%로 보고되고 있으며¹²⁻¹⁵⁾ 국내에서는 IIA기 74.5-86.7%, IIB기 58.9-70.6%, III기 42.9-53.9% IV기 0.27.4%로 보고되고 있다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 본 연구에서는 전체적인 5년 생존율은 64.8%이었고, 단순분할조사법을 시행 받은 환자들의 5년 생존율은 62.9%, 다수회 분할조사법을 시행 받은 환자들은 68.1%을 보였다. 통계적으로는 유의하지 않았지만, 5.2%의 5년 생존율은 차이를 보였다. 진행된 자궁경부암의 방사선치료에 있어 단순분할조사법과 다수회 분할조사법의 합병증 발생비교는 큰 차이가 없었지만, 만성보다는 급성, 중증보다는 경증, 비뇨생식기계 보다는 소화기계 합병증이 더 많이 발생한다는 것을 확인 할 수 있었다. 두 군의 치료에서 방사선량의 차이는 400cGy정도 이었다. 진행된 자궁경부암의 치료에 있어서 방사선 치료가 효과를 보기 위해서는 4500cGy-5000cGy 이상이 되어야 한다. 두 치료군 모두 이 수치를 넘은 상태에서 400cGy의 차이는 치료 효과가 큰 의미를 주지 못 할 수도 있지만, 5.2%의 생존율 차이를 무시 할 수는 없을 것 같다. 진행된 자궁경부암에서 방사선치료의 목적은 생존율을 높이고 합병증은 줄이는 것이다. 앞으로 좀 더 많은 방사선량과 치료효과, 합병증의 차이를 비교하는 연구가 필요하리라 사료된다.

참고문헌

- 1) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 55(2):74-108, 2005
- 2) Hamberger AD, Unal A, Gershenson DM, Fletcher GH. Analysis of the severe complications of irradiation of carcinoma of the cervix: whole pelvis irradiation and intracavitary radium. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9:367-71, 1983
- 3) Notter G, Turesson I. Multiple small fractions per day versus conventional fractionation. Comparison of normal tissue reactions and effect on breast carcinoma. Radiother Oncol

1:299-308, 1984

- 4) Packer RJ, Littman PA, Sposto RM, D'Angio G, Priest JR, Heideman RL, Bruce DA, Nelson DF. Results of a pilot study of hyperfractionated radiation therapy for children with brain stem gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:1647-51, 1987
- 5) Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H, Bedwinek JM, Camel HM, Purdy JA, Walz BJ . Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix. I. Analysis of tumor recurrence. *Cancer* 51:1393-402, 1983
- 6) Withers HR, Mason KA. The kinetics of recovery in irradiated colonic mucosa of the mouse. *Cancer* 34: 896-903, 1974
- 7) Peter LJ. *Biology of radiation therapy* 132-52, 1985
- 8) Hatch KD, Parham G, Shingleton HM, Orr JW Jr, Austin JM Jr. Ureteral strictures and fistulae following radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 19:17-23, 1984
- 9) Covens A, Thomas G, DePetrillo A, Jamieson C, Myhr T. The prognostic importance of site and type of radiation-induced bowel injury in patients requiring surgical management. *Gynecol Oncol* 43:270-4, 1991
- 10) Jeon MS, Kang SH, Gil HJ, Oh YT, Seon JH, Jung HY. Rectal Bleeding and Its Management after Irradiation for Cervix Cancer . *The Korean Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 20:342-52, 2002
- 11) Smith ST, Seski JC, Copeland LJ, Gershenson DM, Edwards CL, Herson J. Surgical management of irradiation-induced small bowel damage. *Obstet Gynecol* 96: 490-5, 1985
- 12) Kim HJ, Ha SW, Wu HG. Treatment outcomes and prognostic factors in uterine cervical cancer patients treated with postoperative extended field radiation therapy. *J Gynecol Oncol* 20(4):227-31, 2009
- 13) Currie DW. Operative treatment of carcinoma of the cervix. *J Obstet Gynecol Br Comm* 78:385-405, 1971
- 14) Fletcher GH, Rutledge FN. Extended field technique in the management of the cancers of the uterine cervix. *Am J roentgenol* 114:116-22, 1972
- 15) Montana GS, Fowler WC, Varia MA, Walton LA, Mack Y, Shemanski L. Carcinoma of the cervix, stage III. Result of radiation therapy. *Cancer* 57: 148-54, 1986
- 16) Mok JE, Lee DH, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Clinical Analysis of 1058 Patients with Uterine Cervical Cancer. *Korean Journal of Obstetrics and Gynecology* 44:(2) 101-13, 2001
- 17) Lee HP, Park JW, Suh DS, Ha SH, Park CI, Choi YM, Kang SB, Chang YS, Shin MW. Clinical Profile and 5-Year Survival Rate of Uterine Cervical Cancer. *Korean Journal of Obstetrics and Gynecology* 36:(6) 854-62, 1993
- 18) Kim DB, Lee JK, Rheu KJ, Chung JH. Epidemiology of Cancer of the Cervix. *Korean Journal of Obstetrics and Gynecology* 27:(9) 1171-6, 1984