

침윤성 자궁경부암 환자의 치료전 개복수술후 조직 병리학적 고위험 예후인자에 따른 보조요법

연세대학교 의과대학 산부인과학교실*, 전국대학교 의과대학 산부인과학교실†
권자영* · 모형진* · 김상운* · 김성훈* · 김수녕† · 박찬규*

=ABSTRACT=

Adjuvant therapy in invasive cervical cancer patients with histopathologic high risk factors following pretreatment laparotomy

Ja Young Kwon, M.D.*, Hyoung Jin Mo, M.D.* , Sang Wun Kim, M.D.* ,
Sung Hoon Kim, M.D.* , Soo Nyung Kim, M.D.† , Tchan Kyu Park, M.D.*

Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University College of Medicine *

Department of Obstetrics and Gynecology, Konkuk University College of Medicine †
Seoul, Korea

Objective : To evaluate the efficacy of postoperative adjuvant therapy was evaluated in preventing treatment failure occurring after primary treatment with surgery in early invasive cervical cancer patients associated with histopathologic high risk factors such as lymph node metastasis, either macroscopic or microscopic, parametrial extension, lymphovascular permeation and depth of invasion ≥ 10 mm.

Methods : Postoperative adjuvant concurrent chemoradiotherapy (PCCRT), postoperative adjuvant chemotherapy (PCT) or postoperative adjuvant radiotherapy (PRT) alone was administered to the 80 early invasive cervical cancers with at least one of the high risk factors. Each of 61 patients was received three to six cycles of chemotherapy at about 3-weeks intervals. For squamous cell carcinoma, cisplatin 100 mg/m^2 IV, or paraplatin 350 mg/m^2 IV was infused followed by 5-FU 1000 mg/m^2 IV infusion for 5 days. Twenty three patients were treated with PCCRT, 38 patients were treated with PCT alone. And 19 patients received PRT.

Results : The five-year survival rate of patients with macroscopic metastasis was 66.7% and 35.7%, in PCCRT and PRT, respectively. With microscopic lymph node metastasis, the 5-year survival rate was 83.3%, 60.0%, and 70.1% in PCCRT, PCT and PRT, respectively. With parametrial extension, the 5-year survival rate was 58.1% in PCCRT. The five-year survival rate of patients with lymphovascular permeation was 100%, 90.9% and 66.7% in PCCRT, PCT and PRT, respectively. With depth of invasion ≥ 10 mm, the 5-year survival rate was 100% and 91.3%, in PCCRT and PCT, respectively.

Conclusion : PCCRT appears to be superior to PRT or PCT alone in early invasive cervical cancer patients with histopathologic high risk factors.

Key Words : Cervical cancer, postoperative adjuvant therapy, histopathologic high risk factors

FIGO 병기 I b-IIa기의 초기 침윤성 자궁경부암은 방사선치료나 광범위 자궁적출술 및 양측골반 임파절 절제술 등을 시행하여 75-95%의 높은 5년 생존율을 나타내며, 두 치료방법은 국소적 치료효과나 생존율에 있어서 비슷한 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 연령이나 내과적 합병 질환의 유무를 고려하여 수술적 치료를 시행하는 경

우에는 주로 젊은 여성에 있어서 난소의 기능을 보존할 수 있고, 정상 조직에 대한 방사선의 부작용을 줄일 수 있는 장점이 있다. 또한 직접 병소를 확인함으로써 정확한 수술적 병기 설정을 하면서 동시에 육안적 소견이나 그 적출물의 조직 병리학적 검사 결과를 바탕으로 치료 실패율이 높은 고위험 예후인자를 알 수 있으므로 추가

적인 수술 후 보조요법의 여부를 결정할 수 있다.

수술 혹은 방사선치료를 받은 초기 자궁경부암 환자의 경우 대략 10-25%가 국소적 혹은 전신적으로 재발하게 되고 이러한 경우의 생존율은 급격히 떨어진다.¹ 수술적 치료후 낮은 생존율과 관련된 고위험 예후인자로는 임파절 전이, 자궁방 결합조직의 암 침윤, 임프 혈관 침윤, 암세포 침윤 깊이, 조직학적 세포형태 및 분화도, 병소의 크기, 연령 등이 있으며, 그 중에서도 임파절 전이가 가장 불량한 예후인자로 알려져 있고, 다른 인자들도 임파절 전이의 위험을 높이는 요소로서 생존율에 영향을 주는 것으로 보고되었다.^{1,5}

이러한 고위험 예후인자를 가진 초기 자궁경부암 환자에게 생존율을 높이기 위하여 수술 전 혹은 수술 후 보조요법의 다양한 치료가 시도되었다. 수술 후 보조요법으로 방사선치료, 항암화학요법, 항암화학방사선요법 등이 시행되었고, 수술 전 보조 항암화학요법도 효과적인 치료방법의 하나로 시도되고 있다.^{6,7} 이러한 조직 병리학적 고위험 예후인자를 가진 환자에게 치료실패를 방지하기 위하여 시행하는 다양한 수술 후 보조 치료방법에 대한 각각의 장단점과 적응증 및 치료성적에 대한 연구가 진행중이다.

본 연구에서는 치료 전 개복소견에 준한 수술적 치료를 받은 후 그 적출물의 조직검사상 치료실패율이 높은 조직 병리학적 고위험 예후인자를 가진 초기 침윤성 자궁경부암 환자에서, 수술 후 보조요법으로 방사선치료, 항암화학요법, 동시항암화학방사선요법 등을 시행한 후, 각각의 예후인자에 있어서 수술 후 보조요법에 따른 생존율을 비교하여, 조직 병리학적 고위험 예후인자에 따른 수술 후 적절한 보조요법의 선택 기준을 제시하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

1979년부터 1998년까지 수술적 치료를 받은 후 그 적출물의 조직 병리학적 고위험 예후인자가 한가지 이상 확인되어 연세의료원 산부인과학교실에서 수술 후 보조적 치료를 받은 초기 자궁경부암 80예를 대상으로 하여 후향적 임상분석을 하였다.

1976년부터 1984년까지 연세의료원에서 치료 전 개복에 준한 수술적 처치를 받은 174예를 대상으로 자궁경부암 조직의 조직 병리학적 예후인자에 따른 무병생존율 분석을 토대로 하여,¹ 치료 실패와 관련된 조직 병리학적 고위험 예후인자를 다음과 같이 선정하였다.

- (1) 임파절 전이가 있는 경우, 특히 육안적 전이시
- (2) 자궁방 결합조직의 암 침윤이 있는 경우
- (3) 자궁경부 실질의 임프 혈관 침윤이 있는 경우

(4) 자궁경부 실질의 암세포 침윤 깊이가 10 mm 이상인 경우

치료전 개복술 소견에 의하여 수술자의 육안적 소견상 임파절 비대가 있어 암 전이가 의심되었고 조직 병리학적으로 확인된 경우는 육안적 임파절 전이로 분류하였고, 수술 전 기초 검사에서나 개복시의 육안적 소견으로는 암 전이를 의심하기 힘들었으나 조직 병리학적 소견으로 전이가 확인된 경우를 현미경적 임파절 전이로 분류하였다.

대상 환자 80예의 특성은 Table 1과 같으며, 이 중 15예는 타 병원에서 초기 침윤성 자궁경부암 진단 후 일차적인 수술적 치료를 받고 그 적출물의 조직 병리학적 소견상 고위험 예후인자가 확인되어 수술 후 보조요법의 시행을 위해 본원에 전원된 경우였다 (Table 1). 연령분포는 28세부터 66세까지로 평균연령 45.2세였으며 41세에서 50세 사이에서 가장 많은 분포를 나타내었다. FIGO 병기 Ib기가 42명으로 가장 많았다. 조직 병리학적 고위험 예후인자가 두가지 이상 동반되어 나타난 경우가 25예에서 있었으며 그 중 3명은 세 가지의 고위험 예후인자를 복합적으로 나타내었다. 수술 후 보조요법으로는 방사선치료 19예, 항암화학요법 38예, 동시항암화학방사선요법 23예를 시행하였고, 총 추적 관찰기간은 6개월에서 145개월로서 중앙 추적기간은 52.5개월이었다. 조직 병리학적 고위험 예후인자에 따른 수술 후 보조요법의 분포는 Table 2와 같다.

수술 후 보조요법으로 시행한 방사선치료는 조직 병리학적 고위험 예후인자에 따라 방법 및 범위를 결정하였다. 수술 4주 후부터 시작하였고, 10 MV 선형가속기를 이용하여 하루에 180 cGy, 주 5회씩 45 Gy를 전골반 외부조사하였다. 자궁방 결합조직의 미세 침윤이 있었던 경우나 골반내 임파절 전이가 확인된 경우는 추가 조사를 하였으며, 대동맥 주위 임파절 전이가 있었던 3예의 경우는 extended field 방사선 조사로서 T12 척추 범위의 대동맥 임파절을 포함하여 전골반까지 이어서 치료하였다. 11예에서 강내 방사선치료를 하였는데, Ir¹⁹²를 사용하여 point A를 기준으로 주 2회, 각 5 Gy씩 30 Gy 조사하였다. 수술 후 보조 항암화학요법은 수술 7-10일 후에 시작하여 3주 간격으로 시행하였고, 매 입원시 일관된 골반 내진을 통한 치료 효과를 조사하여, 예후인자별로 3회 이상 6회 까지 투여하였다. 항암제의 선택으로는 편평상피암의 경우 cisplatin/paraplatin-5 FU 복합제를 사용하였고, 선암이나 선편평상피암의 경우는 PAC 복합제를 사용하였다. 특히 방법을 보면 cisplatin/paraplatin-5 FU 복합제는 제1일에 cisplatin 100 mg/m² 또는 paraplatin 350 mg/m²를 정맥 주사한 후, 5 FU 1000 mg/m²를 지속적 정맥 주입하였고, 제2일째부터 동량의 5 FU를 같은 방법으로 4일간 추가 투여하였다. PAC복합제는 제1일에 cisplatin 70 mg/m² 또는

paraplatin 350 mg/m², 제2일과 3일에는 cytoxin 250 mg/m² 및 adriamycin 45 mg/m²를 각각 정맥 주사하였다.

수술 후 보조 동시항암화학방사선요법은 항암화학요법을 시행하면서 동시에 수술 4주 후부터 방사선치료를 시행하였다.

항암화학요법을 시행하기 전에 대상군의 골수, 신장, 간, 심장, 폐 등에 대한 기초검사 소견은 80예 모두에서 정상이었다. 매회 시작하기 전에 24시간 소변내 크레이티닌 제거율을 측정하여 60 ml/min 이상인 경우에 시행하였고, 혈색소치, 백혈구수, 과립백혈구수 및 혈소판수, 전해질, 기타 화학검사 등을 치료 전 및 치료도중 매일

Table 1. Patient characteristics (May, 1979-Sep. 1998)

	No. of patients	80
Age	mean	45.2 years
	range	28-66 years
	≤30	2
	31-40	14
	41-50	49
	51-60	17
	>60	4
Stage	Ia	3
	I b	42
	II a	13
	II b	22
Histology	squamous	62
	adeno	10
	mixed	8
Tumor size	<4 cm	77
	≥4 cm	3
Positive lymph node status, total*		39
	1 or 2 positive	31
	≥3 positive	8
	unilateral	30
	bilateral	9
	obturator	32
	common iliac	4
	para-aortic	3
No. of histopathologic high risk factors		
	1	64
	2	13
	3	3
Postoperative adjuvant therapy	PRT	19
	PCT	38
	PCCRT	23
Follow-up	mean	52.5 months
	range	6-145 months

*includes macroscopic (15) and microscopic (24) metastases

PRT: postoperative adjuvant radiotherapy

PCT: postoperative adjuvant chemotherapy

PCCRT: postoperative adjuvant concurrent chemoradiotherapy

Table 2. Modality of postoperative adjuvant therapies according to histopathologic high risk factors

HP-HRF	modality of adjuvant therapy		
	PCCRT	PRT	PCT
Macroscopic lymph node metastases	15	7	8
Microscopic lymph node metastases	24	7	11
Parametrial extension		8	7
Lymphovascular permeation	32	4	3
Depth of invasion ≥ 10 mm	20	6	0

HP-HRF: histopathologic high risk factors

PCCRT: postoperative adjuvant concurrent chemoradiotherapy

PRT: postoperative adjuvant radiotherapy

PCT: postoperative adjuvant chemotherapy

검사하였으며, 필요에 따라 청각검사, 신경학적 검사 등을 시행하였다. 미국 부인암협회의 항암제 투여시 독성 기준을 참고로 하여, 독성이 지속되거나 심화되는 경우는 항암제의 용량을 감하거나, 투여를 자연 또는 중단하였다.

수술 후 보조요법에 따른 고위험 예후인자별 5년 생존률은 생명표 분석을 통해 산출하였으며, generalized Wilcoxon 분석을 통해 각각의 결과들을 검정하였다.

결 과

고위험 예후인자별로 치료결과를 살펴보면, 육안적 입파절 전이가 있었던 15예에서는 수술 후 보조 동시항암화학방사선요법을 시행한 경우는 66.7%, 수술 후 보조 방사선치료를 시행한 경우는 35.7%의 5년 생존률을 나타내었다 (Fig. 1).

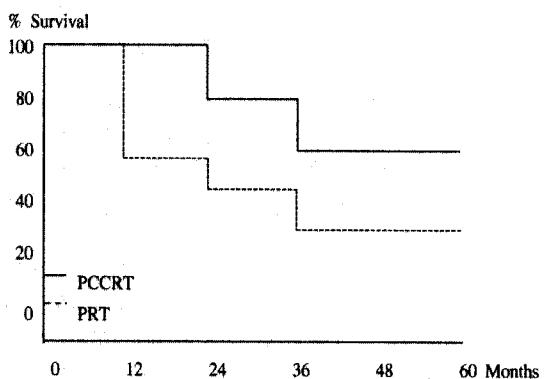


Fig. 1. 5-year survival of surgically treated early cervical cancer patients with macroscopic nodal metastasis according to the modality of postoperative adjuvant therapy.

현미경적 임파절 전이가 있었던 24예의 경우에는 수술 후 보조요법으로 동시항암화학방사선요법, 방사선치료, 항암화학요법 등을 시행하였고, 각각의 5년 생존률은 83.3%, 70.1%, 60.0%로 나타났다 (Fig. 2).

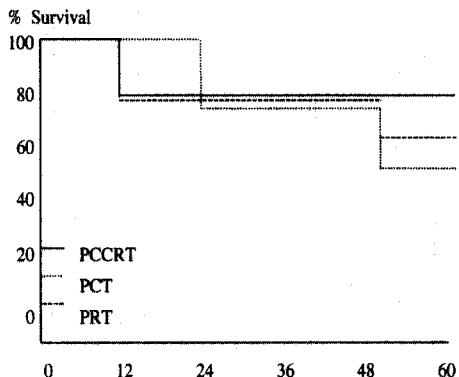


Fig. 2. 5-year survival of surgically treated early cervical cancer patients with microscopic nodal metastasis according to the modality of postoperative adjuvant therapy.

자궁방 결합조직의 암 침윤을 보였던 10예에서는 수술 후 보조 동시항암화학방사선요법의 경우는 58.1%의 5년 생존률을 나타내었으나, 수술 후 보조 방사선치료를 시행한 1예는 24개월에 사망하였다 (Fig. 3).

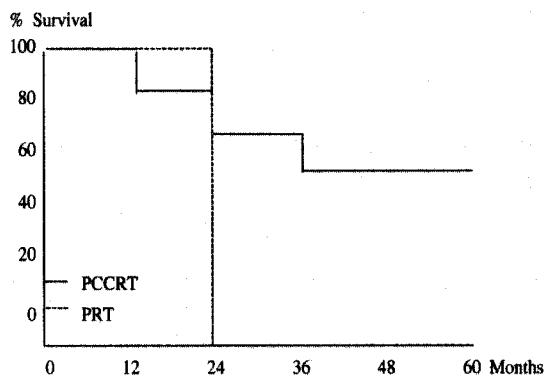


Fig. 3. 5-year survival of surgically treated early cervical cancer patients with parametrial extension according to the modality of postoperative adjuvant therapy.

자궁경부 실질의 임프혈관 침윤이 있었던 32예에서의 5년 생존률은 수술 후 보조 동시항암화학방사선요법의 경우 100%, 수술 후 보조 항암화학요법을 시행한 경우 90.9%, 수술 후 보조 방사선치료를 시행한 경우는 66.7%로 나타나, 생존률에 있어서 수술 후 보조요법의 선택에 따른 유의한 차이를 보였다 ($p=0.028$) (Fig. 4).

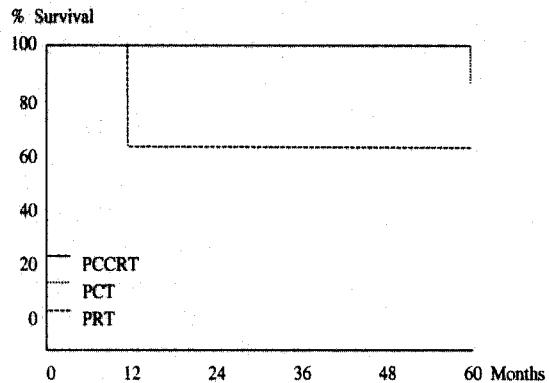


Fig. 4. 5-year survival of surgically treated early cervical cancer patients with lymphovascular permeation according to the modality of postoperative adjuvant therapy.

자궁경부 실질내 암세포 침윤 깊이가 10 mm 이상이었던 20예에서는 수술 후 보조요법으로 동시항암화학방사선요법의 경우가 100%, 항암화학요법의 경우에는 91.3%의 5년 생존율을 보였고, 방사선 치료를 단독으로 시행한 경우는 없었다 (Fig. 5).

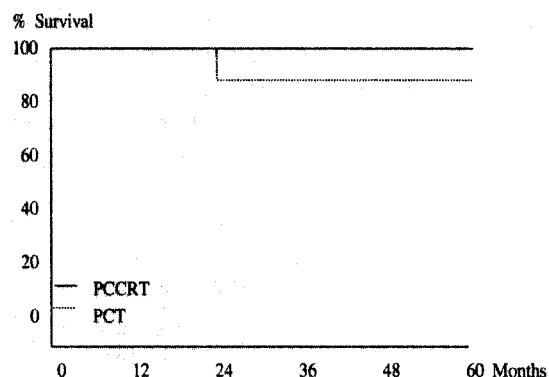


Fig. 5. 5-year survival of surgically treated early cervical cancer patients with depth of invasion ≥ 10 mm according to the modality of postoperative adjuvant therapy.

고 칠

자궁경부암의 치료방법 및 그 예후와 관련하여 FIGO 병기가 가장 중요한 기준이 되나, 이는 임파절 전이와 같은 고위험 예후인자를 고려하지 않았고, 임상 병기 결정이 부정확할 수 있는 문제점이 있다. I b-IIa기의 초기 침윤성 자궁경부암은 근치를 위하여 방사선치료나 광범위 자궁적출술 및 양측 골반 임파절 절제술 등을 시행하

는데, 임파절 전이가 있는 경우는 40-55%, 임프렐관 침윤이 있는 경우는 30-70%, 자궁방 결합조직의 암 침윤이 있는 경우는 50%의 5년 생존율을 보인다고 알려져 있으며, 이러한 고위험 예후인자가 없는 경우에는 75-95%의 치료 성적을 보인다.

수술적 치료를 받은 후 조직 병리학적으로 확인된 고위험 예후인자 중에서 임파절 전이 유무가 치료 실패에 밀접한 관련이 있는 것으로 익히 알려져 많은 연구가 있었다. 현미경적 임파절 전이의 경우보다 육안적 임파절 전이가 있는 경우에서, 전이된 임파절의 수가 1개 이하인 경우보다 2개 혹은 3개 이상인 경우에서, 일측성 전이보다 양측성 전이된 경우에서, 그리고 임파절 전이 범위가 총장골 임파절이나 대동맥 주위 임파절까지 전이된 경우에서 더욱 불량한 치료 성적이 보고되었는데,^{5,7-19} 본 연구에서는 육안적 및 현미경적 임파절 전이의 경우 치료 방법에 따른 결과를 비교하였다. 임프렐관 침윤이나 암세포 침윤 깊이 10 mm 이상인 경우는 임파절 전이의 위험을 증가시키는 중요한 인자이기도 하지만 그 자체로도 불량한 치료 성적을 보이는 의의있는 예후인자이며, 자궁방 결합조직의 암 침윤을 보이는 경우도 중요한 조직 병리학적 고위험 예후인자이다.

임상 병기 결정에 오차를 보여주는 많은 부분이 자궁방 결합조직의 암 침윤인데, 임상적으로 IIa기나 IIb기의 환자에서 조직병리학적으로 확인된 내용으로는 많은 예에서 오차가 있음이 보고되어, Lai 등은 I b기-IIb기 368예 중 56.5%만이 임상적 병기와 합당한 소견을 보였다고 하였고,²⁰ 일부 기관에서 IIb기의 경우도 광범위 자궁적출술 및 양측 골반 임파절 절제술을 시행하고 있다.^{5,11,20}

조직 병리학적 고위험 예후인자가 복합적으로 나타나는 경우에 있어서 동반된 예후인자의 수에 따라 생존율에 추가적으로 나쁜 영향을 미치는 것이 확실히 밝혀지지 않았으나,¹⁰ 가장 불량한 예후인자인 임파절 전이를 고려할 때, 다른 요소들은 임파절 전이 유무의 위험을 높이는 데 영향을 미친다.⁵ 그 중에서 자궁방 결합조직의 암 침윤이 임파절 전이와 동반된 경우에서만 의의있게 낮은 생존율을 보고하였다.^{5,18,21} 본 연구에서는 임파절 전이와 자궁방 결합조직의 암 침윤이 동시에 나타난 경우는 수술 후 보조 동시항암화학방사선요법을 시행받은 3예가 있었다.

위와 같은 고위험 예후인자를 가진 침윤성 자궁경부암 환자에게 복합적인 치료요법이 다양한 방법으로 시도되었다. 과거로부터 자궁경부암은 항암화학요법에 저항력이 있다고 생각되어 재발암이나 진행암의 경우에 국한하여 항암화학요법을 실시하였으므로, 수술 후 미세 전류암의 치료와 국소 재발을 억제할 목적으로 시행하는 수술 후 보조 방사선치료는 완치에 대한 가능성 향

상시키는 희망이었고, 수술적 치료만 받은 경우와의 치료 성적을 비교한 보고는 최근까지도 계속되고 있다. 임파절에 전이된 암 세포에 대한 방사선치료는 어느 정도 효과는 있겠으나 생존율의 의의있는 향상을 도모할 수 있을지는 의문이었다.

Guttmann²²이 골반 임파절에 전이된 18명의 고위험 Ib-IIa기 자궁경부암 환자에서 수술 후 보조 방사선치료후 5년 생존율 61%, Kelso 등²³이 42명을 대상으로 하여 54%의 5년 생존율을 보고한 이후, 1979년 Morrow²⁴가 미국부인암협회의 패널 보고를 통해 임파절 전이시 수술 후 보조 방사선치료는 61.5%의 5년 생존율을 나타내어 보조요법을 시행하지 않은 경우 (59%)보다 의의있는 생존율의 향상을 보이지 못한다고 하였다. 이후 Jobson 등,²⁵ Fuller 등,²¹ Hogan 등,²⁶ Einhorn 등,²⁷ Rettenmaier 등,²⁸ Barter 등,²⁹ Gonzalez 등³⁰의 보고가 있었고, 1989년 Kinney 등³¹이 보고한 각각 60명의 임파절 전이군과 대조군의 연구를 통해, 수술적 치료만 받은 군은 72%, 수술 후 보조 방사선치료를 시행받은 군에서는 64%의 5년 생존율을 보여 의의있게 생존율을 향상시키지 못하는 것으로 결론지었다. 그러나 미세 전류암의 치료와 국소 재발에는 효과가 있기 때문에 이후에도 고위험 자궁경부암에서의 수술 후 보조 방사선치료는 계속 시행되었다. Remy 등¹⁵은 1-2개 임파절 전이시 생존율 91%, 3개 이상 전이시는 생존률 35%, 골반내 재발율은 의의있게 차이있는 11%의 성적을 보고하면서, 암세포 침윤 깊이 10 mm 이상인 17예의 경우는 수술 후 보조 방사선치료 후 88%의 5년 생존율로서 본 연구의 수술 후 보조 항암화학요법후 5년 생존율 91.3%와 유사한 결과를 나타내었다. Soisson 등¹⁶은 67%의 생존율을 보고하면서, 국소 재발을 억제하고 재발시까지의 기간은 연장되나 원격 전이를 억제시키지 못하여, 특히 4개 이상이거나 양측성 임파절 전이시에 효과가 없다고 보고하였고, Bloss 등¹⁷은 65%의 생존율과 함께 적출물에서 병리학적인 소견을 토대로 병소의 크기를 정확히 측정하여 비교하였다. 1994년 Monk 등¹⁸은 임파절 전이나 자궁방 결합조직의 침윤이 없는 군과, 각각 단독으로 있는 경우, 동시에 나타나는 경우를 대상으로 하여 치료 성적을 보고하여, 두 인자가 복합적으로 나타난 경우에서 의의있게 낮은 39%의 생존율을 보고하였고, 육안적 임파절 전이 (54%) 시에 미세 현미경적 임파절 전이된 경우보다 (77%) 의의있게 불량한 예후를 보임을 보고하였다. Mitsuhashi 등³²은 골반 임파절 전이시 73%, 자궁방 결합조직 침윤 시 86%의 생존율을 보고하면서, 수술 절연의 암 침윤이 있던 경우를 구분하여 대동맥 주위 임파절 침윤이 같이 있는 경우 30%, 자궁방 결합조직의 암 침윤이 동반된 경우는 40%의 저조한 생존율을 보고하였고, 최근 Yeh 등¹⁹은 179명을 대상으로 골반 임파절 전이시 53%, 2개

이상의 임파절 전이시 48%, 양측 침범시 46%의 5년 생존율을 보고한 바 있다.

위와 같이 수술 후 보조 방사선치료의 결과는 만족스럽지 못한 상태이고, 이와 관련하여 방사선치료시의 조사량이나 조사 방법과의 관련성을 지적하기도 하였다. 일반적으로 전골반 외부 조사시 총 조사량 50 Gy로 조사하였을 때 미세 전이된 암세포를 박멸시킬 수 있으나 90% 이하의 치료 효과로서 완전하지 못하다고 하였다. 고산소상태에 있는 세포가 방사선치료에 반응을 잘 하는데, 광범위 자궁적출술 및 골반 임파절 절제술을 시행하게 되면 수술 후 섬유화로 인해 미세 혈관의 분포가 불량하게 되어 저산소 상태의 방사선 저항 세포가 형성되고, 이는 현미경적 전이 및 잔류 암세포가 수술 후 보조 방사선치료에 완전히 반응하지 않는 중요한 요소로서 작용한다. 이러한 배경에서 방사선 조사량을 높리게 되는데, Hogan 등²⁶에 의하면 60 Gy 이상을 조사한 경우 6명 모두에서 국소 치료 효과를 보았고, 그 이하의 적은 조사량으로 치료한 14명에서는 9명이 국소 치료되었다고 하였다. 상기도암 등에서와 같이 다른 부위의 수술 후 보조 방사선요법에서도 이러한 조사량과 치료반응과의 관계가 알려져 있으나,³³ 조사량을 늘리는데는 한계가 있고 그에 따른 임파 부종 및 위장관계나 요로계의 심각한 합병증을 고려하지 않을 수 없기 때문에²⁹ 방사선치료의 다른 추가적 보조요법이 필요하게 되었다.

일반적으로 자궁경부암은 항암제에 잘 반응하지 않는다고 알려져 왔으며, 주로 기왕의 방사선치료나 수술 후 재발되었거나 이미 진행되어 국소적 치료가 부적합한 경우에는 항암화학요법을 시행하였는데, cisplatin과 같은 약제의 개발로 인해 재발암 및 진행된 암에서의 치료 성적이 향상되고, 일차 치료 후의 원격 전이로 인한 치료 실패가 문제가 되면서, 일부에서는 난소암에서 수술 후 보조 항암화학요법의 효과가 입증되어 널리 시행되고 있는 것과 같이 이러한 고위험 자궁경부암 환자에게 수술적 요법과 항암화학요법의 복합적 치료시 효과를 입증하기 위한 시도를 하게 되었다. 자궁경부암에 쓰이는 30종 이상의 항암제 중 비교적 독성이 적고 높은 치료 반응이 입증된 cisplatin을 단독으로, 혹은 이를 기본으로 하여 5 FU, vinblastin, bleomycin 등과의 복합제제 등이 투여되었다.

Lai 등²⁰은 40예를 VBP제제로 치료하여 수술 후 보조 항암화학요법을 안 받은 경우보다 의의있게 높은 75.0%의 3년 생존율을 보고하면서, 재발된 5예가 모두 여러 고위험 예후인자를 복합적으로 보인 경우이며, 단독 예후인자시 원격 전이된 예는 없었다고 하였다. Sivanesaraman³⁴은 mitomycin C 단독제제로 29개월 관찰시 87.5%의 생존율을 보고한 후, 최근 치료 약제에 따라 3군으로 나누어 (70예 VBP, 16예 mitomycin C, 22예 mitomycin C+5

FU) 10년 생존율 86.1%를 보고하였고, 편평상피암에서는 mitomycin C와 5 FU의 복합제제가 선암 및 선편평상피암에서는 VBP 복합제제가 반응이 좋다고 하여 세포 종류에 따라 항암제를 달리 선택해야 한다고 하였다.

수술 후 보조 항암화학요법은 전신적인 치료로서 이미 진단시에 임상적으로 확인되지 않는 골반 외로의 미세 원격 전이의 치료에 효과적이나 국소적인 골반내 재발에는 효과가 미비하여 항암화학요법과 방사선치료를 복합적으로 시도하게 되었다. 이는 두 요법 각각의 장점을 모두 기대할 수 있는 장점 (spatial cooperation)이 있다. 방사선치료로 골반내 국소 잔류암을 치료하고 동시에 항암화학요법으로 방사선 조사 구역 외의 지역이나 현미경적 원격 전이에 대한 치료 및 재발 억제를 기대할 수 있다. 또한 항암화학제 투여가 방사선 민감제로서의 역할을 하므로 방사선치료의 효과를 높이면서, 정상 조직을 보호할 수 있고, 어느 한 요법에 저항하는 잔류 및 전이 암세포의 제거에 효과적으로 작용한다. 독성도 상승 효과가 없고, 합병증도 각각 주로 단기적 및 장기적인 합병증을 나타내므로 적절히 병합 시도할 때 각 요법 별 장점들이 더욱 좋은 치료 결과를 나타낼 수 있을 것으로 기대되었다.³⁵

1985년 Wertheim 등¹²은 32명을 대상으로 cisplatin과 bleomycin을 투여한 순차적 항암화학방사선요법을 실시하여 28개월 추적 관찰한 후 84%의 무병생존율을 보고한 이후, 다른 연구자들은 항암화학방사선요법과 방사선 혹은 항암화학 단독요법과의 비교 결과를 제시하였다. Tattersall 등¹³은 37명의 방사선 단독 치료군과 34명의 PVB를 이용한 순차적 항암화학방사선요법군의 무작위 표본 시도에서 생존율에 유의한 차이가 없으며, 전이된 임파절의 수가 생존율에 영향을 미칠 수 있다고 보고하였다. Killackey 등¹⁴은 방사선 단독 치료군보다 bleomycin과 cisplatin 혹은 BIP (ifosfamide 포함) 항암화학제를 이용한 순차적 항암화학방사선요법군에서 많은 수의 고위험 예후인자를 가졌으면서도 좋은 치료 결과를 보여 22명 모두 재발없이 37개월 관찰 기간동안 무병 생존함을 보고하였고, 1996년 Curtin 등¹⁰은 무작위 표본 시도를 하여, bleomycin과 cisplatin 투여 후 방사선 치료를 하고 다시 cisplatin 치료를 한 33명과 항암화학 단독 요법을 한 39명을 비교하였는데, 36개월 추적 관찰한 결과 각각 10명과 9명이 재발하여 두 군간의 유의한 무병 생존율 차이가 없었고 재발 양상의 차이도 없다고 하였다.

한편, 수술 후 보조요법으로서 방사선이나 항암화학제의 단독 요법간의 비교도 있었는데, Lai 등⁵은 1개의 임파절 전이된 군에서 PVB를 투여한 항암화학요법시 81.3%, 방사선 단독 요법시 78.6%의 생존율을 보여 효과적이나, 2개 이상의 임파절 전이시는 수술 후 보조 요법 시행이 효과가 없으며, 임파절 전이의 수 특히 4개를 기

준으로, 그리고 임파절 전이와 자궁방 결합조직의 암 침윤이 동시에 있을 때 생존율이 낮다고 보고하였다. 1998년 Iwasaka 등¹¹은 53명의 항암화학요법군과 127명의 방사선치료군을 비교하여 각각 83.0%, 81.7%의 5년 생존율을 보였고, 각기 재발 부위의 차이가 있어 항암화학요법 시는 골반내에, 방사선 단독 치료시는 골반 외에 재발이 많았다고 하였다.

결론적으로, 초기 자궁경부암에서 치료 실패를 초래하는 조직 병리학적 고위험 예후인자는 임파절 전이 (육안적>미세 현미경적)와 자궁방 결합조직의 암 침윤이며, 이러한 경우 수술 후 보조 요법으로 방사선치료나 항암화학 단독 요법보다는 동시항암화학방사선요법의 선택을 고려해야 한다.

- 참고문헌 -

1. 박찬규. 한국여성의 침윤성자궁경부암-치료실패 및 예후인자의 분석과 치료계획. 대한산부회지 1986; 29(5): 617-40.
2. Burghardt E, Pickel H, Haas J, Lahousen M. Prognostic factors and operative treatment of stages IB to II B cervical cancer. Am J Obstet Gynecol 1987; 156(4): 988-96.
3. Fuller AF, Elliott N, Kosloff C, Hoskins WJ, Lewis JL. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and II A carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 1989; 33(1): 34-9.
4. 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.
5. Lai CH, Chang HC, Chang TC, Hsuenn S, Tang SG. Prognostic factors and impacts of adjuvant therapy in early-stage cervical carcinoma with pelvic node metastases. Gynecol Oncol 1993; 51: 390-6.
6. Park TK, Choi DH, Kim SN, Lee CH, Kim YT, Kim GE, et al. Role of induction chemotherapy in invasive cervical cancer. Gynecol Oncol 1991; 41(2): 107-12.
7. Sardi JE, Sananes CE, Giaroli AA, Bermudez A, Ferreira MH, Soderini AH, et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage II B: a randomized controlled trial. Int J Gynecol Cancer 1998; 8: 441-50.
8. Larson DM, Stringer A, Copeland LJ, Gershenson DM, Malone JM, Rutledge FN. Stage IB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: role of adjuvant radiotherapy. Obstet Gynecol 1987; 69(3 Pt 1): 378-81.
9. Sivanesaratnam V, Jayalakshmi P. Mitomycin C adjuvant chemotherapy after Wertheim's hysterectomy for stage IB cervical cancer. Cancer 1989; 64(4): 798-800.
10. 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(1): 3-10.
11. Iwasaka T, Kamura T, Yokiyama M, Matsuo N, Nakano H, Sugimori H. Adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for cervical carcinoma: a comparison with effects of adjuvant radiotherapy. Obstet Gynecol 1998; 91: 977-81.
12. Wertheim MS, Hakes TB, Daghshanian AN, Nori D, Smith DH, Lewis JL. 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(7): 912-6.
13. Tattersall MHN, 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(2): 176-81.
14. Killackey MA, Boardman L, Carroll DS. Adjuvant chemotherapy and radiation in patients with poor prognostic stage Ib/IIa cervical cancer. Gynecol Oncol 1993; 49(3): 377-9.
15. Remy JC, Maio TD, Fruchter RG, Sedlis A, Boyce JG, Sohn CK, et al. Adjuvant radiation after radical hysterectomy in stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 1990; 38(2): 161-5.
16. Soisson AP, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Montana G, Creasman WT. Adjuvant radiotherapy following radical hysterectomy for patients with stage IB and II A cervical cancer. Gynecol Oncol 1990; 37: 390-5.
17. Bloss JD, Berman MI, Mukherjee J, Manetta A, Emma D, Ramsanghani NS, et al. Bulky stage IB cervical carcinoma managed by primary radical hysterectomy followed by tailored radiotherapy. Gynecol Oncol 1992; 47(1): 21-7.
18. Monk BJ, Cha DS, Walker JL, Burger RA, Ramsinghani NS, Manetta A, et al. Extent of disease as an indication for pelvic radiation following radical hysterectomy and bilateral pelvic lymph node dissection in the treatment of stage IB and II A cervical carcinoma. Gynecol Oncol 1994; 54(1): 4-9.
19. Yeh SA, Leung SW, Wang CJ, Chen HC. Postoperative radiotherapy in early stage carcinoma of the uterine cervix: treatment results and prognostic factors. Gynecol Oncol 1999; 72(1): 10-5.
20. Lai CH, Lin TS, Soong YK, Chen HF. Adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for cervical cancer. Gynecol Oncol 1989; 35(2): 193-8.
21. Fuller AF, Elliott N, Kosloff C, Lewis JL. Lymph node metastasis from carcinoma of the cervix, stages IB and II A. Implications for prognosis and treatment. Gynecol Oncol 1982; 13(2): 165-77.
22. Guttman R. Significance of post-operative irradiation in carcinoma of the cervix: a ten-year survey. Am J Radium therapy & Nuclear Medicine 1970; 108: 102-8.
23. Kelso JW, Funnell JD. Combined surgical and radiation treatment of invasive carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol 1973; 116(2): 205-13.
24. Morrow CP. 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? Gynecol Oncol 1983; 10(1): 105-10.
25. Jobson VW, Girtanner RE, Averette HE. Therapy and survival of invasive carcinoma of the cervix with metastasis to the pelvic nodes. Surg Gynecol Obstet 1980; 151(1): 27-9.
26. Hogan WM, Littman P, Griner L, Miller CL, Mikata JJ. Results of radiation therapy given after radical hysterectomy. Cancer 1982; 49(6): 1278-85.
27. Einhorn N, Patek E, Sjoberg B. Outcome of different treatment modalities in cervix carcinoma stage IB and II A. Observations in a well-defined Swedish population. Cancer 1985; 55: 949-55.
28. Rettenmaier MA, Casanova DM, Micha JP, Moran MF, Ramsanghani NS, Syed NA, et al. Radical hysterectomy and tailored postoperative radiation therapy in the management of bulky stage IB cervical cancer. Cancer 1989; 63(11): 2220-3.
29. Barter JF, Soong SJ, Shingleton HM, Hatch KD, Orr JW. Complications of combined radical hysterectomy-postoperative radiation therapy in women with early stage cervical cancer. Gynecol Oncol 1989; 32(3): 292-6.
30. Gonzalez DG, Ketting BW, Van Bunningen B, Van Dijk JDP. Carcinoma of the uterine cervix stage IB and II A: results of postoperative irradiation in patients with microscopic infiltration in the parametrium and/or lymph node metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16(2): 389-95.
31. 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(3): 258-62.
32. Mitsuhashi N, Takahashi M, Yamakawa M, Nozaki M, Takahashi T, Sakurai H, et al. Results of postoperative radiation therapy for patients with carcinoma of the uterine cervix: evaluation of intravaginal cone boost with an electron beam. Gynecol Oncol 1995; 57(3): 321-6.

- Postoperative adjuvant therapy of cervical cancer -

33. Marcus RB, Million RR, Cassissi NJ. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: analysis of time-dose factors related to control above the clavicles. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979; 5: 1943-9.
34. Sivanesaratnam V. Adjuvant chemotherapy in "high risk" patients after Wertheim hysterectomy-10-year survivals. Annals of the Academy of Medicine, Singapore. 1998; 27(5): 622-6.
35. Vokes EE, Weichselbaum RR. Concomitant chemoradiotherapy: rationale and clinical experience in patients with solid tumors. J Clin Oncol 1990; 8(5): 911-34.

=국문초록=

목적 : 수술적 치료를 받은 초기 침윤성 자궁경부암에서 높은 치료 실패율을 보이는 조직 병리학적 고위험 예후인자로는 육안적 또는 미세현미경적 임파절 전이, 자궁방 결합조직의 암침윤, 자궁경부실질의 임프혈관 침윤, 자궁경부실질내 암세포 침윤깊이 ≥ 10 mm 등이 있으며, 수술 후 보조요법으로 방사선치료, 항암화학요법, 동시항암화학방사선요법 등이 시도되고 있다. 본 연구에서는 초기 자궁경부암 환자에서 수술 후 보조요법에 따른 조직 병리학적 고위험 예후인자에 있어서의 치료성적을 조사하였다.

연구 방법 : 1979년부터 1998년까지 수술적 치료를 받은 후 조직 병리학적 고위험 예후인자가 한가지 이상 확인되어 연세의료원에서 수술 후 보조요법을 시행받은 초기 자궁경부암 환자 80예를 대상으로 하였다. 수술 후 보조 항암화학요법은 3주 간격으로 3회 이상 6회까지 투여하였는데, 편평상피암의 경우 cisplatin 100 mg/m² 또는 paraplatin 350 mg/m²를 정맥주사한 후, 5-FU 1000 mg/m²를 5일간 정맥주사하였다. 수술 후 보조 동시항암화학방사선요법은 23예, 수술 후 보조 항암화학요법은 38예에서 시행하였고, 19예에서 수술 후 보조 방사선 치료 단독요법을 시행하였다.

결과 : 육안적 임파절 전이가 있었던 경우는 수술 후 보조 동시항암화학방사선요법에서 66.7%, 수술 후 보조 방사선요법에서 35.7%의 5년 생존율을 나타내었다. 미세현미경적 임파절 전이의 경우는 수술 후 보조 동시항암화학방사선요법, 항암화학요법, 방사선요법군에서 각각 83.3%, 60.0%, 70.1%의 5년 생존율을 나타내었다. 자궁방 결합조직의 암침윤이 있었던 경우는 수술 후 보조 동시항암화학방사선요법에서 58.1%의 5년 생존율을 나타내었다. 자궁경부실질의 임프혈관침윤이 있었던 경우는 수술 후 보조 동시항암화학방사선요법, 항암화학요법, 방사선요법군에서 각각 100%, 90.9%, 66.7%의 5년 생존율을 나타내었다. 자궁경부실질내 암세포 침윤깊이 ≥ 10 mm인 경우는 수술 후 보조 동시항암화학방사선요법, 항암화학요법군에서 각각 100%, 91.3%의 5년 생존율을 나타내었다.

결론 : 조직 병리학적 고위험 예후인자를 가진 초기 자궁경부암 환자에서 수술 후 보조요법으로 방사선 치료나 항암화학요법을 단독으로 시행하는 경우보다 수술 후 보조 동시항암화학방사선요법을 시행한 경우에서 좋은 치료성적을 보였다.

중심단어 : 자궁경부암, 수술 후 보조요법, 조직 병리학적 고위험 예후인자