

자궁경부암 치료 후 재발양상과 종양표지자 SCC항원의 혈청 수치 변화의 상관관계에 관한 연구

순천향대학교 의과대학 방사선종양학교실*, 임상분자생물학 연구소†, 산부인과학교실‡

최두호*† · 김은석* · 남계현‡

목적 : 방사선치료를 시행한 자궁경부암 환자에서 혈중 SCC항원을 치료 전과 치료 후 추적기간 동안의 수치변화와 치료결과의 상관관계를 조사하기 위하여 자료를 분석하였다.

대상 및 방법 : 순천향대학병원 방사선종양학과에서 방사선치료를 시행한 환자 중에서 1991~1997년 사이에 혈중 SCC 검사를 치료 전 시행하였거나 추적관찰 중 시행한 181명의 환자를 대상으로 후향적 분석을 실시하였다. 여러 가지 통계방법을 통하여 치료 전 농도와 무병생존기간, 예후인자 등을 비교하고 추적기간 중 수치 변화의 임상적 의미를 조사하였다.

결과 : 혈중 SCC항원의 양성비율은 1.5ng/ml 기준으로 병기그룹에 따라 71~91%, 2.5ng/ml 기준으로 57~91%로 유의하게 증가하였으며 각 그룹의 5년 무병생존율은 IB-IIA 79.2%, IIB 68.7%, III 33.4%, IV 0% 였다. 그리고 5년 무병생존율은 치료 전 항원농도가 5ng/ml 이상인 경우 34%로 1.5ng/ml 이하, 1.5~5ng/ml의 55~62% 보다 매우 낮았다. 항원 수치 추적검사 결과 임상증상보다 1~13개월(평균 4.8개월) 재발을 빨리 발견할 수가 있었고 항원의 수치와 무병생존기간은 유의한 상관관계를 가졌고($r=-0.266$) 다변량 분석상 치료전 SCC항원의 수치는 독립된 예후인자였다.

결론 : 치료 전 혈중 SCC항원 농도는 편평상피 자궁경부암의 예후에 영향을 미치는 인자이며 치료 후 추적기간 중에 하는 검사는 재발을 빨리 발견하는데 유용하다.

핵심용어 : SCC항원, 자궁경부암, 재발양상

서 론

자궁경부암에서 이용되는 종양표지자 중의 하나인 squamous cell carcinoma antigen(SCC 항원)은 세포질의 당단백질인, 14개의 하분수(subfraction)가 있는 TA-4 중의 하나로서 Kato와 Torigoe¹⁾가 처음 기술하였다. SCC항원은 자궁경부의 편평상피암에만 특이한 것이 아니고 세포질에서는 정상 편평상피세포내에서 편평 상피암보다 농도가 높고, 정상 원주 세포와 선암의 세포질에서도 다양한 농도로 존재한다.²⁾

그러나 주로 자궁암에서 혈중 농도가 높게 나타나는 것은 암의 침윤적 특이성으로 항원이 혈중으로 유리되기 때문으로 생각되며 이 특성은 자궁경부암 뿐만 아니라 두경부암, 폐암, 식도암 등에서도 관찰되며,³⁾ 선암에서도 비교적 낮은

비율이지만 관찰되고 있다.⁴⁾ SCC항원은 자궁경부암에서 비교적 연구가 많이 되었는데 종양의 병기와 림프절 전이, 세포의 분화도 등이 관련 있는 것으로 알려져 있으며,^{5,6)} 치료의 효율이나 종양의 재발 추적에도 유용하게 이용되고 있다.^{6,7)}

우리나라에서는 조 등이⁸⁾ 치료 경과와 관련된 수치변화를 보고하였고, 김 등은⁹⁾ 종양의 부피와 항암치료의 반응과 농도와의 관계를, 배 등은¹⁰⁾ 예후인자를 보고하였으나 재발시 종양표지자의 유용성에 관한 연구 등이 구체적으로 조사되지 않았다. 이에 저자들은 각 병기에서의 종양표지자 SCC항원의 양성율을 여러 기준점에서 조사하고 재발 발견에 대한 유용성, 그리고 다양한 인자와의 관련성을 알아보기 위하여 자료를 조사, 분석하였다.

대상 및 방법

대상환자는 1985년 5월에서 1997년 6월까지 순천향대학병원에서 방사선치료를 시행한 환자를 대상으로 하였으며 생

이 논문은 1998년도 순천향대학교 지원에 의해서 이뤄진 것임.
이 논문은 1999년 3월 8일 접수하여 1999년 4월 16일 채택되었음

책임 저자: 최두호, 순천향대학병원 방사선종양학과
Tel: 02)709-9411 Fax: 02)709-9414

존자의 최소 추적기간은 24개월이었다. 수술 후 방사선치료나, 재발 후 방사선치료를 시행한 환자는 제외하였으며 타병원에서 외부 방사선치료 후 본원에서 강내치료를 하고 추적검사가 진행된 환자는 분석에 포함 하였다. 본원에서 SCC항원 검사는 1991년부터 시행하였으며 그 이전에 치료를 시행했던 환자와 본원에서 강내치료만 시행했던 일부 환자는 치료전 종양표지자의 수치를 알 수 없었다. 본원에서 일차적인 치료로 방사선치료를 시행했던 FIGO 병기 IB-IVB의 총 대상 환자 481명 중에서 181명이 SCC항원 검사가 2회 이상 실시되고 추적 조사가 가능하여 분석 되었으며, 그 중에 118명은 치료 전 혈중 농도 측정치를 얻을 수 있었으며 방사선치료를 시행하기 전 항암화학 요법을 시행하였던 일부의 환자는 항암 화학요법 이전에 검사한 혈중 수치를 치료 전 수치로 정하였다.

대상 환자의 나이는 27세~85세(중앙값 58세) 였고 대부분이 편평상피암이었다. 병기는 기존의 발표된 자료와 비교하기 위해, 또 초기암 환자의 추적된 수치가 적어서 FIGO 병기 IB-IIA를 한 그룹으로 하였으며 자료 분석을 위해 진단 당시 원격전이가 있었고 대증요법의 방사선치료를 시행한 환자도 병기 IV에 포함하였다(Table 1). SCC항원 검사는 치료 시작 전 병기결정 검사기간에 시행하였고, 외부 방사선치료가 끝난후, 강내치료 후 추가로 시행하고 그 이후 3년간은 3~4개월 마다, 3년 이후에는 5년까지 6개월 간격으로 정기검진과 더불어 시행함을 원칙으로 하였다. 추적 관찰 도중에 임상적으로 재발이 의심되거나 종양표지자의 수치 상승이

관찰될 시 반복 수치 검사하여 수치 상승이 명확한 경우 컴퓨터 단층촬영이나 생검 등으로 확진을 하였고 재발 위치와 정도에 따라 대증요법으로 항암 화학요법이나 방사선치료를 시행하였다.

SCC항원의 수치는 방사면역측정법으로 ABBOTT SCC RI-ABEAD kit를 사용하였으며 965명의 정상인을 대상으로 조사한 제조 회사의 연구결과에서 95%가 1.5ng/ml 이하로 나왔으므로 1.5ng/ml를 기준으로 양성율을 조사하였으며 결과 분석에 다소 문제가 있어서 2.5ng/ml도 기준점으로 같이 분석하였다.

생존율은 Kaplan-Meier방법을 사용하고 생존율간의 비교는 log-rank 방법을 사용하였다. 다변량 분석에서는 Cox regression을 사용하였다. 그룹간의 수치 비교는 Mann-Whitney test를 사용하고 3개 이상의 그룹은 Kruskal-Wallis의 비모수 검정법을 사용하였다. 변수들간의 상관관계는 Pearson의 상관계수를 구하였으며 특별한 언급이 없으면 P값이 0.01 이하를 유의한 수준으로 정하였다. 이 모든 통계 프로그램은 SPSS의 버전 7.5를 이용하여 실행하였다.

결 과

종양표지자 SCC 항원의 추적검사 회수는 2~15회(중앙값 5회) 이었으며 118명은 치료 전 수치를 얻을 수 있었고 63명은 1991년 이전에 치료를 시작하였거나 타병원에서 강내치료를 위해 의뢰한 환자로 추적 검사를 받은 경우 이었다.

Table 2는 각 그룹이나 병기에 따른 초기 SCC항원의 양성비율을 나타내며 병기가 증가 할수록 수치가 증가하며(Kruskal-Wallis, $X^2=23.162$, $DF=3$, $P<0.001$), 비교적 종양의 크기가 큰 3cm 이상의 환자에서 수치가 높았다(Mann-Whitney, $P<0.001$). SCC항원의 양성 기준을 1.5ng/ml로 할 경우 각 그룹의 양성율은 71~91% 이지만 2.5ng으로 할 경우 57~91%로

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	No. of Patients (Total No.=181)	(%)
Age (years) 27~85 (median= 58)		
<50	47	(26.0)
≥50	133	(74.0)
Clinical Stage		
IB-IIA	34	(18.8)
IIB	80	(44.2)
III	54	(29.8)
IV	13	(7.2)
Pathology		
squamous cell keratinizing	47	(26.0)
non keratinizing	88	(48.6)
small cell	3	(1.7)
not specified	38	(21.0)
adenocarcinoma	5	(2.8)
Tumor size		
<3 cm	65	(35.9)
≥3 cm	6	(64.1)

Table 2. Pretreatment Serum SCC Antigen Levels by Stage Group

Stage	No.	+No. (≥1.5 ng/ml)*	Mean (ng/ml)	+No. (≥2.5 ng/ml)*
IB-IIA	14	10 (71.4) ^a	3.54 (3.28) ^b	8 (57.1)
IIB	54	42 (77.8)	10.30 (15.03)	39 (72.2)
III	39	34 (87.2)	24.78 (39.64)	32 (82.1)
IV	11	10 (90.9)	71.88 (68.66)	10 (90.9)
Total	118	96 (81.4)		89 (75.4)

* : number of patients with serum SCC antigen above cutoff value 1.5 ng/ml or 2.5 ng/ml, ()^a: percent, ()^b: standard deviation

구별이 더 명확하였다. 각 병기에 대한 5년 무병생존율은 IB-IIA 79.2%, IIB 68.7%, III 33.4%, IV 0%로 유의한 차이를 보였다(Fig. 1).

치료전 SCC항원 수치가 확인된 사람들중 재발 환자는 모두 57명이었으며 재발율은 1.5ng/ml를 기준으로 그 이하가 7/23(30%), 1.5~5ng/ml가 8/28(29%)로 비슷하였지만 5ng/ml 이상의 42/67(63%)와는 뚜렷한 차이를 보였다(병기 IV는 치료후 진행성 경과를 보였으므로 재발의 범주에 포함하였다). 기준치를 2.5ng/ml로 정할 경우 2.5 이하는 9/29(31%), 2.5~5 사이는 6/22(27%)로 역시 차이가 없었다. 그리고 각 그룹간의 무병생존율도 2.5ng/ml 이하를 나타낸 환자와 2.5~5.0

ng/ml 환자군들 차이는 별로 없었고 5.9ng/ml 이상 환자 군들과는 유의한 차이를 보였으며(Fig. 2, 2.5ng/ml 기준) 1.5ng/ml 기준에서도 같은 경향을 보였다.

재발이 확인된 57명 중에서 21명은 정기검진이 제대로 안되거나 SCC항원 검사를 거부하거나 증상이 생긴후에 재발이 확인 되었고 36명은 정기검진과 정기 혈중수치 측정 도중에 발견되었으며 SCC항원 수치 상승후 1~13개월 후에 임상적 또는 방사선학적으로 재발이 확인되었으며 평균 소요 기간은 4.8개월이었다. 재발 당시의 SCC항원 수치는 0.11~140.90 ng/ml, 평균 13.084ng/ml, 중앙값 5.11ng/ml이었고 이는 재발시 1.5ng/ml 기준으로 78%, 2.5ng/ml 기준으로 70%에 해당하였다. 대부분의 환자는 수치 상승후 10개월 이내에 방사선학적 또는 임상적으로 재발이 확인 되었으나 한명의 환자는 치료전 17.1ng/ml의 수치가 치료후 정상으로 환원된 후 3.1ng/ml로 증가시부터 자세하게 추적 관찰을 하였고 5ng 이상 부터는 컴퓨터 단층촬영 등을 사용하여도 재발이 확인 되지 않다가 수치가 10ng/ml 이상이 재발 증거 없이 관찰된 후 서혜부 림프절 전이가 확인된 경우도 있었다.

치료 도중 또는 치료 후 단기간의 혈중 SCC항원의 변화와 치료의 반응과의 관계는 검사기간의 간격이 커서 분석이 용이하지 아니하였다. 그러나 분석 결과 치료의 반응이 부분 반응도 없는 경우는 수치가 하강하여도 정상수치 까지 내려간 경우는 없었으며 병이 진행됨에 따라 빠른 상승을 보였고, 치료후 부분반응을 유지하던 환자 중 한명에서 치료 직후 1.68ng/ml로 2.5를 기준으로 본다면 정상수치를 보였으며 병이 진행된 후에 상승하였으나 초기 수치가 비교적 낮은 3.52ng/ml였다.

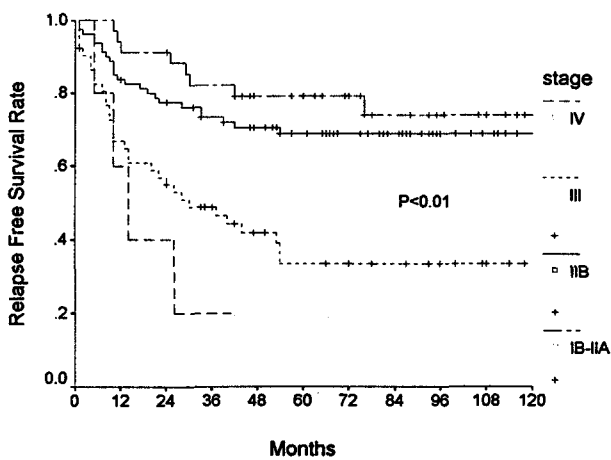


Fig. 1. Relapse free survival rate according to FIGO stage group.

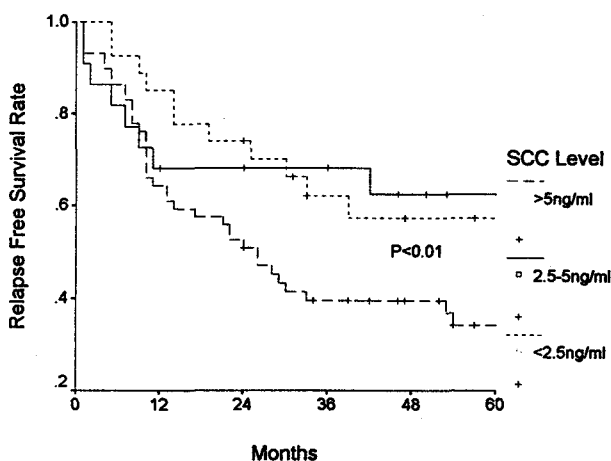


Fig. 2. Relapse free survival rate according to initial SCC level group.

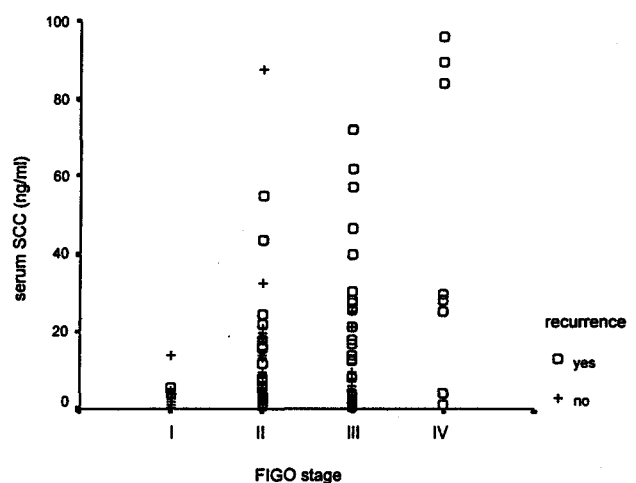


Fig. 3. Initial SCC level by stage and recurrence status.

치료 전 SCC항원 수치와 치료 후 정상으로 환원된 환자 들의 수치가 다시 상승할 때 까지의 기간 사이의 관계는 상관계수가 $r=-0.178$ 로 음적 관계, 즉 초기 수치가 높을수록 수치 상승까지의 기간이 짧은 관계를 보여 주었으나 통계적인 유의성은 없었으며 초기 수치에 따라 재발 위치가 다른지에 관한 분석상 골반내 국소재발과 국소-원격 동시 또는 원격재 발은 상관관계가 없었다. 병리조직 검사상의 선암은 모두 5 명이었으며 정상 범위 안에 있었고 재발후에도 수치가 증가 하지 않았다. 편평상피암 중에서 비교적 분화도가 나쁜 소세포형은 3명만이 확인되고 추적되었으나 모두 수치가 상승하 지 않았으며 분화도가 좋은 각질화성과 비각질화성 편평상 피암 간의 수치 차이는 없었다. 종양의 크기를 3cm를 기준으 로 나누었을 때 초기 SCC항원 수치와 무병생존을 모두 유의 한 차이를 보였다($P<0.01$).

초기 SCC항원의 수치와 병기, 그리고 재발 여부와의 관계 는 Fig. 3에서 잘 나타나 있으며 병기가 높을수록, 초기 SCC 항원의 수치가 높을수록 재발된 환자의 비율이 많음을 보여

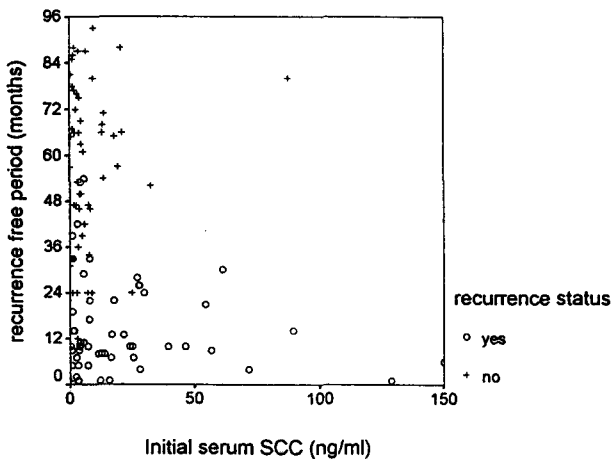


Fig. 4. Relation between initial serum level and recurrence free period.

Table 3. Relapse Patterns according to Initial Serum SCC Antigen and Stage

Stage	SCC < 1.5 ng/ml	SCC 1.5~5 ng/ml	SCC > 5 ng/ml	Total
IB-IIA	1/ 4	1/ 8	1/ 2	3/ 14 (21.4)
IIB	2/13	3/12	13/29	18/ 54 (33.3)
III	3/ 5	4/ 8	18/26	25/ 39 (64.1)
IV*	1/ 1		10/10	11/ 11 (100.0)
Total	7/23 (30.4)	8/28 (28.6)	42/67 (62.7)	57/118 (48.3)

* : All the cases with stage IVB regarded as relapses, () : percent

주고 있다. 진단시 SCC항원의 수치와 무병 생존기간과의 관 계는 Fig. 4에서와 같이 관련성이 있음을 보여주며 상승까지 의 기간($r=-0.178$, $P>0.01$) 과는 다르게 비교적 뚜렷한 음적 상관 관계(Pearson의 선형상관계수 $r=-0.266$)를 보여주며 통 계적으로도 유의한 차이를 보였는데 이는 수치 상승부터 재 발 확인까지의 시간이 오래 걸리고 위양성과 위음성이 나타 난 환자 몇 명이 통계 처리에 영향을 주었을 것으로 해석 되었다.

혈중 SCC항원 수치가 초기에 정상이었거나 정상으로 환 원된 후에 추적 검사중 1.5ng/ml 이상 상승한 경우를 양성으 로 보았을 때 모두 4명의 환자에서 1.63~2.19ng/ml 사이의 수치를 보이고 비슷한 정도로 유지 되었으나 모두 재발이 없었다. IIB 환자중 1명은 치료후 2.35로 증가하여 계속 약간 상승한 상태 였으며 이학적, 방사선학적 검진상 재발은 없었 고 질의 염증성 케양병변이 발생하여 수치 상승의 원인으로 설명되었다. 심한 천식을 앓고 있던 IIB 병기 환자 1명도 초 기 수치가 6.97ng/ml에서 방사선치료후 완전관해를 보인후 재발없이 계속 추적 되었으나 수치는 2~3ng/ml 사이에서 더 이상 감소하지 않았다. 또 한명의 IIIB 환자는 치료후 정상 수치를 보인후 2.04ng/ml로 증가 하였을 당시 국소재발이나 원격전이는 없었으나 음문에서 편평상피암이 새로 발생한 것이 확인 되었다.

위의 상황과는 다르게 2명의 환자에서는 증상이 있거나 검진상 재발이 의심되어 재발이 확인 된 후에도 계속 수치가 증가하지 않아서 위음성으로 간주되었다. 그 환자들의 초 기 수치는 각각 4.15와 7.91ng/ml이었다. 반대의 경우로서 처 음 SCC 수치는 1.5ng/ml 이하 였으나 재발 확인시 각각 1.87 과 19.9ng/ml 였으나 그 이후의 혈중 SCC항원 농도 추적 검 사는 행하여지지 않아서 확인할 수가 없었다. 그리고 또 다 른 2명의 환자는 치료후 수치가 정상으로 추적 검사중 갑자 기 11.3과 12.25ng/ml로 상승한 적이 있었으며 바로 방사선학 적인 정밀 검사를 시행하였으나 음성이었고 그 이후로는 수 치도 정상이었고 재발 징후도 보이지 않았으며 위양성으로 간주되었다.

Table 4. Multivariate Analysis according to Relapse Free Survival

Variables	B	S.E	R	Exp (β)	Significance
Stage	0.3859	0.2090	0.0538	1.4709	0.0650
Tumor size	0.5370	0.3567	0.0234	1.7109	0.1222
Initial SCC level	0.0095	0.0036	0.1018	1.0095	0.0080
Pathology	0.1040	0.0996	0.0000	1.1095	0.2969

초기 SCC항원이 무병생존기간에 미치는 영향을 조사하기 위하여 다변량분석을 시행하였다. 분석 결과 병기는 경계의 유의성을 보였으나($P=0.065$), 초기 SCC항원의 혈중 농도는 무병 생존율에도 유의한 영향을 미치는 것으로 확인 되었다 (Table 4, $P=0.008$).

고 안

Kato 등이¹¹⁾ SCC항원이 종양표지자로 이용될 수 있음을 제시한 뒤 많은 연구가 이루어졌다. Maruo 등은¹¹⁾ 정상인 36명 중에서 2명(5.5%)만이 2.5ng/ml 이상의 수치증가가 있었고 자궁경부암 환자는 63명중 37명(59%)가 증가했으며 평균 수치도 병기가 커지면 증가하고 수술후 기준점 이하로 감소한다고 보고하였다. Senekjian 등도¹²⁾ 2.0ng/ml를 기준으로 편평상피암이 없는 사람중 1.8%만이 수치가 상승하였다고 보고하였다.

혈중 SCC항원의 각 병기에 따른 양성 수치의 비율은 정상 수치의 상한선을 어디에 두느냐에 따라 보고자 마다 많은 차이를 보이고 있다. 제조회사인 Abbott사의 2442명에 대한 분석자료에 의하면 자궁경부암의 경우 1.5ng/ml를 기준으로 할 때 정상인은 95%가 1.5ng/ml 이하이고 0~I기는 26%, II기 62%, III기 90%, IV기 86%, 그리고 선암은 22%가 양성 수치를 보이는 것으로 보고하고 있으며, 5ng/ml를 기준으로 하면 정상인은 100%가 음성이며 자궁경부암은 각 병기에 따라 10%, 38%, 60%, 그리고 72%로 양성율이 증가하며 선암은 5ng/ml 이상이 0%였고 절대적인 기준점 제시 보다는 각 연구소 마다 범위를 정하여 사용하도록 권고하고 있다.

실제로 많은 연구 결과 들은 각자 나름의 기준으로 양성율을 정하고 분석하여 발표하고 있다. Holloway 등은⁹⁾ 2.4ng/ml를 기준으로 병기 I은 40%, II 78%, III 75%, IV 100%가 치료전 기준점 이상의 수치를 보였다고 하였으며, Rose 등은¹³⁾ 2.5ng/ml를 기준으로 IB-IIA 25%, IIB 63%, III 67%, IV 71%를 보고 하고 있으며 Takeshima 등은¹⁴⁾ 4.0ng/ml를, 그리고 Bac 등은¹⁰⁾ 2.0ng/ml를 기준으로 삼고 있었다.

본원에서 조사한 양성율은 각 그룹에 따라 71~91%의 양성율을 보여(Table 2) 다른 보고자들보다 다소 높게 나타났으나 이는 기준점을 1.5ng/ml로 정한 것에 주로 기인한 것으로 2.5ng/ml를 기준으로 할 때 다른 연구 결과와 비슷하였다. 또 재발 유무를 의심하거나 판정할 때 1.5~2.5ng/ml 사이로 약하게 상승한 경우 추적 검사상 더 이상의 수치 증가도 없고 정밀 검사상 재발 증거도 없는 경우가 종종 있어서 기준점을 1.5ng/ml 정하는 것은 무리가 있고 그 이상으로 정하고

임상에 이용하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

혈중 SCC항원의 수치는 병기에 따른 증가 뿐 만 아니라 종양의 크기에도 관계가 있어서 저자들의 결과에서 3cm를 기준으로 비교 분석상 종양의 크기가 큰 경우 유의한 증가가 관찰 되었으며 일부의 다른 저자들도 같은 결과를 보고하고 있다.^{5, 15)} 그러나 Ngan 등은⁷⁾ 관계가 없다고 보고하고 있는데 이러한 결과들은 대체로 종양의 크기를 두 개의 범주로 나누어 조사한 것으로 종양의 크기를 정확히 반영한다고 볼 수 없는데 Kim 등의⁹⁾ MRI를 이용한 3차원적 부피 측정으로 조사한 연구에 의하면 SCC수치와 종양의 부피는 관련성이 통계적으로 유의하지 못하지만 SCC항원 양성 환자의 SCC항원 감소 비율과 항암화학요법 실시후 부피 감소 사이는 뚜렷한 선형 상관 관계가 있다고 발표하였다.

SCC항원 연구의 초기에는 그 항원이 편평상피암, 특히 자궁경부암에 비교적 특이한 것으로 생각되었으나, 다양한 세포에 대한 연구 결과 정상 편평상피세포와 상피세포에서 기원한 양성육에도 관찰 되었으며,¹⁶⁾ 두경부암, 식도암, 폐암 등에서도 증가하였고,¹⁷⁾ 선암에서도 비교적 낮은 비율이지만 수치가 증가하였다. Crombach 등의²⁾ 연구에 의하면 사이토솔의 SCC항원 농도는 정상 편평상피세포에서 편평상피암에서 보다 높은 농도로 존재하고 정상 원주세포나 선암의 사이토솔에도 다양한 농도로 존재하였다.

이러한 연구 결과와 앞에서 언급한 혈중 SCC항원 농도가 종양의 범위(병기, 크기 등)와 관계가 있다는 사실은 결국 혈청으로의 SCC항원의 유리는 세포조직 속의 농도 보다는 종양의 침윤성 성질에 더 관계가 깊다는 것을 암시한다. Stenman 등은¹⁸⁾ 자궁암 환자의 혈청에서 SCC항원의 mRNA를 측정하여 재발과의 관계를 암시하였고, Crombach 등은²⁾ 분화도에도 관계가 있어서 분화된 암은 높은 양성율(Grade 1=78%, Grade 2=67%)을 보였으나 미분화세포암(Grade 3)에서는 38%만이 양성으로 유의한 차이가 난다고 보고하였다. Ueda 등과¹⁶⁾ Maruo 등도¹¹⁾ 자궁경부암에서 좀더 분화된 형태의 편평상피암인 결절화 대세포암과 비결절화 대세포암은 양성이지만 비결절화 소세포암은 음성이라고 하였다.

저자들의 조사결과에서 각 그룹의 5년 무병 생존율은 IB-IIA 79.2%, IIB 68.7%, III 33.4%, IV 0%로 본원에서 SCC항원과 관계없이 더 많은 환자를 대상으로 조사한 결과, 즉 IB-IIA 72.8%,¹⁹⁾ IIB 59%,²⁰⁾ IIIB 38%(전체 생존율)과²¹⁾ 비슷하거나 약간 높았는데 비교적 예후가 좋은 환자가 스케줄대로 치료하고 정기 추적 검사도 잘 하였기 때문으로 생각된다.

현재의 일반적인 추적검사 방법으로 자궁암의 수술 후 재발 발견시 63~75%의 환자는 증상을 동반하며^{22, 23)} 그만큼

병이 진행된 상태에서 발견되는 경우가 많다. 세포도말 검사, 흉부 엑스선 검사, 신우촬영술 등은 재발을 빨리 발견하기 위한 검사법으로는 유용한 것이 못되고²²⁻²⁵⁾ 골반의 이학적 검사는 유용하나 방사선치료 후 섬유화로 판단의 어려움이 있으며 컴퓨터 단층촬영술이나 자기공명영상은 비용효과면에서 정기적으로 자주 시행하기 어렵다. 이러한 상황에서 혈중 종양표지자는 많은 환자에서 병의 상태를 비교적 정확하게 나타내므로 치료 후 추적 검사에 유용하게 쓰일 수 있다.

자궁암의 종양표지자로 비교적 많이 사용되고 있는 SCC항원 검사는 정기 추적 검사시 증상 발현보다 2~7개월 먼저 비정상적으로 수치가 상승하는 것으로 알려져 있으며²⁶⁾ 본 논문에서도 1~13개월(평균 4.8개월) 먼저 상승한 것으로 조사되었다. 대부분의 연구에서 약 5개월 정도 먼저 재발을 발견 또는 의심할 수 있는데 평균 약 5개월정도 빨리 재발을 발견하는 것이 임상적으로 얼마나 의미가 있는지 또는 비용효과 면에서 가치가 있는지에 관한 연구 결과는 없지만 수술 후 골반 검진만으로는 알 수 없었던 골반내 재발시, 또는 복부 림프절 전이나 좌측 상쇄골 림프절 전이만 있을 경우 방사선치료로 장기 무병생존상태 유지가 가능하고 무증상이나 가벼운 증상이 있을 때 항암화학요법이나 방사선치료로 생존을 향상이나 삶의 질을 더 높일 수 있을 것으로 생각된다. 그리고 앞으로 비용효과면을 고려한 연구가 필요할 것으로 생각되지만 현재는 혈청 SCC항원 검사가 보험 적용이 되고 비교적 저렴하며 정기 점진시 간편하게 체크할 수가 있으므로 비용효과 면에서 긍정적인 결과가 나올 수 있을 것으로 기대된다.

치료 전 혈청 SCC항원 농도가 예후에 영향을 미치는 인자가 되는지는 여러 가지 연구결과가 있었다. Takeshima 등은¹⁴⁾ 4ng/ml 이상시 림프절 전이가 많다고 하였으며 Duk 등은²⁷⁾ 같은 결과를 보고하고 있다. Massuger 등은²⁸⁾ 치료 전 수치가 5ng/ml 이상시 림프절 전이나 혈관침범이 많으므로 수치가 높은 환자를 수술 후 방사선치료까지 필요한 경우가 많으므로 처음부터 방사선치료 단독으로 치료하기를 권하고 있다. Avall-Lindqvist 등은²⁹⁾ SCC항원 수치 상승시 재발이 5~16배 증가 한다고 하였으며 Scambia 등도²⁶⁾ 초기 수치가 5ng/ml 이상시 무병생존 기간에 영향을 준다고 하였다. 이와는 반대로 Ngan 등은⁷⁾ 치료 전 수치 양성시 림프절 전이는 많으나 다변량 분석상 예후인자는 아니라고 했고 Pastner 등도³⁰⁾ 예후인자가 아니라고 보고하였으며 Bolger 등은³¹⁾ 림프절 전이에는 유의한 차이가 있으나 무병생존율에 대한 다변량 분석상 의미는 없다고 하였다.

여러 가지 논문들의 자료에서 재발의 위험인자는 치료 전

수치가 3.7~5.0ng/ml 이상이면 증가한다고 생각되며 본원의 자료에서도 1.5ng/ml 이하, 1.5~5ng/ml 사이 또는 2.5ng/ml 사이의 무병생존기간이 별 차이를 보이지 않으나 5ng/ml 이상의 그룹과는 큰 차이를 보여주고 있다(Fig. 2). 본 연구에서 다변량 분석에서도 SCC항원의 수치가 무병생존기간에 유의한 영향을 미치는 인자로 나타났으며(Table 4) 종양의 크기는 단변수 분석상 의미는 있으나 다변량 분석상 의미가 없는 것은 종양의 크기와 SCC항원 수치가 상관관계가 커서 교란 변수로 작용하였을 것으로 해석된다.

치료 전 SCC항원 수치가 양성인 경우 재발시에도 수치 상승이 나타나는 것이 일반적인 경우이나 예외적인 경우도 관찰 되었다. 2명의 환자가 초기 수치가 각각 4.15, 7.91ng/ml이었으나 치료 후 완전관해를 보인 후 정상치로 내려왔고 그 상태를 유지하다가 증상이 생겨서 검진결과 재발이 확인되었으며 그 후 수차례의 추적 검사에도 정상 범위를 유지 하였다. 반대의 경우로 초기 수치가 1.5ng/ml 이하 였으나 한 환자는 재발시 1.87ng/ml로 상승하였으며 그 후로도 비슷한 수치를 보였다. 이 경우는 수치가 2.5ng/ml 이하여서 의미를 부여하기 곤란하였고 또 한명은 증상 재발시 18.9ng/ml로 확인되었으나 그이후의 추적 검사 결과가 없었다. 이러한 예외적인 예는 다른 논문에서도 확인되었다. Scambia 등은²⁶⁾ 초기 수치가 정상이던 환자 중 2명에서 수술 후 재발 당시에는 수치가 상승하였다고 보고했으며, Rose 등은¹³⁾ 치료 전 수치가 8.5, 2.9ng/ml 이었던 환자 2명이 재발 후에는 각각 2.2, 0.8ng/ml로 정상으로 내려간 경우가 있었다고 보고하고 있다.

이러한 현상에 대한 설명으로 음성에서 양성으로 바뀐 경우 종양의 SCC항원은 표현되었지만 진단 당시에는 종양의 크기가 작아서 혈청중의 항원의 역가가 정상범위 안에 속해 있다가 재발시 좀더 침윤성질이 커지고 종양의 크기도 커서 양성 반응을 보인 것이라고 설명할 수 있다.³⁰⁾ 반대의 경우는 좀 더 설명하기 어려운 현상이나 항원 표현이 잘 되던 종양세포는 치료 후 소멸 또는 대부분 제거되고 항원 표현이 거의 없던 종양세포군이 주로 재발 되어서 나타난 현상이라고 해석된다.

추적 검사중에 위양성, 즉 재발은 없으나 수치가 상승하는 경우도 가끔 나타나는데 대부분은 약간 상승하였고 재검사 하면 정상으로 나오는 경우가 있으며 Holloway 등도³²⁾ 비슷한 경험을 보고 하였으며 치료의 초기에 상승하는 것은 방사선치료의 영향으로 설명하고 있다. 또 다른 변수는 항원 농도측정이 실험실 내 또는 실험실 간에 15%정도의 오차를 보인다고 제조회사에서 보고하므로 그 영향도 존재한다. 그

러나 본원에서 정상수치로 추적중이던 환자 2명에서 갑자기 10ng/ml 정도 전후로 상승한 후 정밀 검진상 재발도 없었지만 다시 검사한 수치에서는 정상으로 나와서 그 이유를 설명할 수 없는 경우도 있었으며 검사상의 잘못으로 생각된다.

위양성이 가끔 생기는 관계로 Holloway 등은³²⁾ 항원 수치가 2.5~3.5ng/ml 정도 증가한 경우 바로 재발 확인을 위한 광범위한 검사를 하지 말고 항원 수치의 재검을 먼저 권장하고 있다. Rose 등도¹³⁾ 정상수치로 환원 후 증가하면 재검을 하고 지속적으로 상승시 컴퓨터 단층촬영술을 행하였다. 그러나 그들은 재발치료 후 다시 수치가 상승하는 경우 재발의 증거가 없어도 수치의 상승만으로 추가적인 치료를 시행한다고 하였다. 본원에서도 수치가 상승한 경우 진찰 소견상 재발의 의심이 없으면 정밀 검사 이전에 혈청 수치의 재검부터 시행하는 것을 원칙으로 하고 있다. 그리고 양성종양이나 다른 편평상피암 또는 SCC항원이 상승할 수 있는 양성 질환 여부도 함께 조사하고 있다.

적절한 SCC항원 검사 간격이 얼마 인지에 대한 조사는 별로 없이 연구자들은 대체로 2~6개월마다 시행하고 있었다. 그러나 SCC항원 검사로 재발을 빨리 발견할 수 있다고 해도 추적 검사중에 더 중요한 병력이나 이학적 검사를 대신하여서는 안되고 단지 보조적으로 활용해야 하며 위 양성 과 위 음성이 있고 정상인의 수치 또는 양성질환과 혼동되는 부분이 많으므로 수치해석에 신중을 기해야 하며 또 다른 종양표지자 중의 하나인 CEA도 같이 검사하는 것도 더 효율적인 진단을 할 수 있을 것으로 권장되고 있다.^{10, 31, 33)}

수술이 가능한 환자가 SCC항원 수치가 많이 높을 경우 림프절 전이 등이 많고 예후가 나쁘므로 처음부터 방사선치료를 하는 것이 더 효율적일 것이라는 주장도 있었지만²⁸⁾ 병기 IIB 이상의 방사선치료 대상의 환자도 초기 항원 수치가 높을 경우 결국 국소재발이나 원격전이가 많으므로 같은 병기라도 방사선량을 늘리거나 항암제의 병용요법 등의 추가적인 치료가 필요할 것으로 생각되며 앞으로 더 연구가 필요하다.

결 론

저자들은 자궁경부암에서 병기 결정과정과 방사선치료 후 추적 검사 기간동안 혈청 SCC항원의 수치를 측정하고 자료를 분석하여 다음의 결론을 얻었다.

1) 혈중 SCC항원 농도의 기준점은 2.5ng/ml로 하는 것이 합리적이며 5ng/ml 이상의 수치를 보이는 환자는 예후가 나쁘다.

2) 병기에 따라 SCC항원 수치의 양성율이 유의하게 증가하였으며 무병생존율에도 유의한 영향을 주었다.

3) 정기적인 검사로 재발을 약 5개월 정도 먼저 발견할 수 있었으나 수치 해석에 주의를 요하였다.

따라서 치료 전 수치가 높은 군의 환자는 좀 더 적합한 치료방법의 선택이나 추가적인 치료가 필요하며, 검사 기간의 간격과 비용-효율적 측면에 대한 연구가 필요하다. 또한 치료전 혈중 SCC항원의 수치가 정상범위인 환자군에 대한 다른 종양표지자의 연구도 필요하다.

참 고 문 헌

1. Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1977; 40(4): 1621-1628
2. Crombach G, Scharl A, Vierbuchen M, et al. Detection of squamous cell carcinoma antigen in normal squamous epithelia and in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1989; 63:1337-1342
3. Gion M, Mione R, Dittadi R, et al. SCC antigen in patients with esophageal carcinoma. In: Kato H, de Bruijn HWA, Ebert W, Herberman RB, Johnson JT, eds Squamous cell carcinoma antigen in the management of squamous cell carcinoma. Princeton: Excerpta Medica 1987; 130-141
4. Crombach G, Wurz H, Bolta A. Detection of SCC antigen in the serum of patients with carcinoma of the cervix uteri. *Geburshilfe Frauenheilkd* 1987; 47:439-445
5. Duk JM, de Bruijn HW, Groenier KH, et al. Cancer of uterine cervix: sensitivity and specificity of serum squamous cell carcinoma antigen determinations. *Gynecol Oncol* 1990; 39(2):186-194
6. Bolli JA, Doering DL, Bosscher JR, et al. Squamous cell antigen: Clinical utility in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1994; 55(2):169-173
7. Ngan HY, Cheng GT, Yeung WS, et al. The prognostic value of TPA and SCC in squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1994; 52(1):63-68
8. Cho MJ, Kim JS, Park SH, et al. Value of squamous cell carcinoma associated antigen(TA-4) in patients with invasive carcinoma of the uterine cervix. *J Korean Soc Ther Radiol* 1993; 11(2):397-401
9. Kim BG, Kim JH, Park SY, et al. Relationship between squamous cell carcinoma antigen levels and tumor volumes in patients with cervical carcinomas undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1996; 63:105-113
10. Bae SN, Namkoong SN, Jung JK, et al. Prognostic significance of pretreatment squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1997; 64:418-424
11. Maruo H, Shibata K, Kimura A, et al. Tumor-associated

- antigen, TA-4 in the monitoring of the effect of therapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix *Cancer* 1985; 56:302-308
12. Senekjian E, Young J, Weiser P, et al. An elevation of squamous cell carcinoma antigen in patients with cervical squamous cell carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 433-439
 13. Rose PG, Baker S, Fournier L, et al. Serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer: Prediction of response and recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:942-946
 14. Takeshima N, Hirai Y, Katase K, et al. The value of squamous cell carcinoma antigen as a predictor of nodal metastasis in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 68:263-266
 15. Scambia G, Panici PB, Foti E, et al. Squamous cell carcinoma antigen: Prognostic significance and role in the monitoring of neoadjuvant chemotherapy response in cervical cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:2309-2316
 16. Ueda G, Inoue Y, Yamasaki K, et al. Immunohistochemical demonstration of tumor antigen TA-4 in gynecologic tumors. *Int J Gynecol Pathol* 1984; 3:291-298
 17. Picardo AL, Diez M, Torres A, et al. Analysis of the prognostic significance of cytosolic determination of CA 125 tumor associated antigen carcinoembryonic antigen and squamous cell carcinoma antigen in patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1996; 77:1066-1072
 18. Stenman J, Lintula S, Hotakainen K, et al. Detection of squamous-cell carcinoma antigen-expressing tumor cells in blood by reverse transcriptase-polymerase chain reaction in cancer of the uterine cervix. *Int J Cancer* 1997; 74:75-80
 19. Choi DH, Huh SJ. Radiotherapy results of early uterine cervix cancer. *J Korean Soc Ther Radio Oncol* 1996; 14:33-39
 20. Kim ES, Choi DH, Huh SJ. Radiotherapy results of uterine cervix cancer stage IIB: overall survival, prognostic factors, patterns of failure and late complication. *J Korean Soc Ther Radio Oncol* 1998; 16:51-61
 21. Huh SJ. Results of radiotherapy of the cervix cancer stage IIB. *J Korean Soc Ther Radiol* 1993; 11:143-148
 22. Larson DM, Copeland LJ, Malone JM, et al. Diagnosis of recurrent carcinoma after radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1988; 71:6-9
 23. Krebs HB, Helmkamp BF, Sevin BU, et al. Recurrent cancer of the cervix following radical hysterectomy and pelvic node dissection. *Obstet Gynecol* 1982; 59:422-429
 24. Photopoulos GJ, Shirley RE, Ansbacher R, et al. Evaluation of conventional diagnostic tests for detection of recurrent carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129:533-535
 25. Soisson AP, Geszler G, Sopher JT, et al. A comparison of symptomatology, physical examination, and vaginal cytology in the detection of recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1990; 76:106-109
 26. Scambia G, Panici PB, Baiocchi G, et al. The value of squamous cell carcinoma antigen in patients with locally advanced cervical cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:631-636
 27. Duk JM, Groenier KH, Bruijn HWA, et al. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen: a newly identified prognostic factor in early-stage cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14:111-118
 28. Massuger LFA, Koper NP, Thomas CMG, et al. Improvement of clinical staging in cervical cancer with serum squamous cell carcinoma antigen and CA 125 determinations. *Gynecol Oncol* 1997; 64:473-476
 29. Avall-Lindqvist EH, Sjoval K, Niisson BR, et al. Prognostic significance of pretreatment serum levels of squamous cell carcinoma antigen and CA 125 in cervical carcinoma. *Eur J Cancer* 1992; 28:1695-1702
 30. Patsner B, Orr JW, Allmen T. Does preoperative squamous cell carcinoma antigen level predict occult extracervical disease in patients with stage I invasive squamous cell carcinoma of the cervix? *Obstet Gynecol* 1989; 74:786-788
 31. Bolger BS, MRCOG, Dabbas M, et al. Prognostic value of preoperative squamous cell carcinoma antigen level in patients surgically treated for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997; 65:309-313
 32. Holloway RW, Alexander TO, Moradi M, et al. Monitoring the course of cervical carcinoma with the squamous cell carcinoma serum radioimmunoassay. *Obstet Gynecol* 1989; 74:944-949
 33. Meier W, Eiermann W, Stieber P, et al. Squamous cell carcinoma and carcinoembryonic antigen levels as prognostic factors for the response of cervical carcinoma to chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1990; 38:6-11

Abstract

A Study of Relationship between the Level of Serum SCC Antigen and Recurrence Patterns after Treatment of Uterine Cervix Cancer

Doo Ho Choi, M.D.^{*†}, Eun Seog Kim, M.D.[†] and Kae Hyun Nam, M.D.[†]

^{*}Department of Radiation Oncology, [†]Institute for Clinical Molecular Biology Research,

[†]Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul, Korea

Purpose: Serum squamous cell (SCC) antigen levels were examined in uterine cervix cancer undergoing radiation therapy, and authors analyzed the relationship between SCC antigen levels and treatment results.

Materials and Methods: This is a retrospective study of 181 cervical carcinoma patients who received radiotherapy and examined serial serum SCC antigen from 1991 to 1997 at Soonchunhyang University Hospital. One hundred and eighteen patients underwent SCC antigen evaluation at diagnosis. The relationship between the serum tumor marker level and disease free survival, recurrence pattern, and other prognostic factors were analyzed according to various statistical methods.

Results: The positivity rate (initial serum value above 2.5 ng/ml) was increased with FIGO stage (IB-IIA 57% to IV 91%) and more discriminative than cutoff value of 1.5 ng/ml. Five year disease free survival rates for the stage IB-IIA, IIB, III and IV were 79.2%, 68.7%, 33.4% and 0%, respectively. The 5-year disease free survival rate for patients with serum SCC antigen levels above 5.0 ng/ml was 34% versus 55~62% for patients with normal range (<1.5 ng/ml) or mildly elevated levels (1.5~5.0 ng/ml). Rising SCC antigen levels preceded the clinical detection of disease by a mean of 4.8 months (range 1~13 months). Negative linear correlation was observed between initial SCC antigen levels and relapse free survival ($r=-0.226$), and by multivariate analysis, initial SCC antigen level had a large impact on the relapse free survival.

Conclusions: SCC antigen assay is a useful aid to predict the prognosis of squamous cell carcinoma of the uterine cervix and to detect recurrence.

Key Words: Serum SCC antigen, Cervix cancer, Radiation therapy, Recurrence