

자궁경부암 방사선치료 후 혈중 Squamous Cell Carcinoma 항원치의 장기추적 결과

단국대학교 의과대학 방사선종양학교실

윤 형 근

목적: 자궁경부암의 방사선치료 후의 재발이나 병소의 지속을 발견하기 위한 종양표지자로서의 Squamous cell carcinoma (SCC) 항원의 의의를 장기간의 경과관찰을 통해서 확인하고자 하였다.

대상 및 방법: 1995년 10월부터 2001년 5월까지 단국대학병원 방사선종양학과에서 원발성 자궁경부암으로 근치적 방사선치료를 시행 받은 환자 중 치료 전후에 혈중 SCC 항원치를 주기적으로 측정된 48예를 대상으로 하였다.

결과: 방사선치료 전에 측정된 SCC 항원치는 전체의 79.2%에서 정상치 보다 높았다. 치료 후에 SCC 항원치는 유의하게 감소하였으며 치료 후 3개월 경에는 23.0%에서 정상치 보다 높았다. 병소의 완전 관해가 이루어지고 치료실패가 일어나지 않은 경우는 6개월 이후의 장기적인 관찰 중 SCC 항원치는 결국 정상범위가 되었다. 치료 후의 장기적인 경과 관찰 중에 SCC 항원치가 재상승하여 지속적으로 높은 값을 나타낸 경우는 치료실패를 아주 잘 예측하였으며 SCC 항원치의 재상승과 임상적 치료실패 확인 사이의 시간간격(lead time)의 평균은 4개월이었다. 재발과 관련된 SCC 항원치의 지속적 상승의 민감도는 85.7%, 특이도는 100.0%이었다. 첫 번째 치료실패가 폐 전이로 나타났던 4예 중 3예에서는 SCC 항원치의 재상승이 일어나기 전에 흉부단순 촬영 소견에서 폐 전이가 나타났으나 그 외의 모든 임상적 재발 시에는 SCC 항원치의 재상승이 동반되거나 선행되었다.

결론: 본 연구에서 치료 전 SCC 항원치가 높았던 경우에 치료 후 SCC 항원치의 지속적 상승은 치료 실패를 정확하게 예견하게 해 주는 좋은 예후인자였으며 SCC 항원치 상승과 치료실패 사이의 시간간격은 평균 4개월이었다. 그러나 치료 전 SCC 항원치가 높은 경우의 치료실패 양상 중, 폐 전이 초기와 같이 종양부피가 작은 경우는 처음에는 일시적으로 SCC 항원치가 정상범위로 관찰될 수 있으므로 경과 관찰 시 반드시 흉부단순 촬영을 병행하여 폐 전이 여부를 함께 관찰하여야 할 것으로 생각된다.

핵심용어: SCC 항원, 종양표지자, 자궁경부암, 방사선치료, 폐 전이

서 론

자궁경부암은 근래에 발병률이 감소 추세에 있지만 아직도 우리나라 여성의 주요 암 중의 하나이다.

자궁경부암의 치료 후의 재발이나 병소의 지속을 발견하는데는 이학적 검사, 방사선 검사, 세포진 검사 등이 쓰여 왔지만 특히 방사선치료 후에 자궁방 결합조직이 섬유화

되거나 질이 협착된 경우는 조기발견이 어렵다. 뿐만 아니라 방사선 치료 후 세포검사상의 비특이적 소견과 재발 소견의 감별이 어렵다. 이런 이유들 때문에 squamous cell carcinoma (SCC) antigen, carcinoembryonic antigen (CEA) 등 종양표지자의 중요성이 부각되었다.

1997년 Kato 등¹⁾이 자궁경부 암종으로부터 처음 분리하였던 SCC 항원은 자궁경부의 편평세포형성과 함께 나타나며 자궁경부의 편평상피가 종양성전환(neoplastic transformation)을 할 때 증가한다. 또한 SCC 항원의 발현은 자궁경부의 편평상피 종양내에서의 Epidermal Growth Factor (EGF) 수용체의 발현과 긴밀하게 일치되는 것으로 알려져 있는데 이 점은 자궁경부암에서의 SCC 항원과 EGF 수용체의 발현이 종양세포의 분화(differentiation)나 미분화(differentiation) 과정과 관련됨을 시사한다고 보고되었다.^{2,3)}

이 연구는 2003학년도 단국대학교 대학연구비의 지원으로 연구되었음.

이 논문은 2003년 9월 29일 접수하여 2003년 12월 1일 채택되었음.

책임저자: 윤형근, 단국의대 방사선종양학교실

Tel: 041)550-6932, 6930, 3960, Fax: 041)556-2756

E-mail: yunhg@dankook.ac.kr

한 연구에 의하면 CaSki 자궁경부암 세포에서 SCC 항원의 생산이 EGF에 의해 자극되었다.⁴⁾

저자는 이전에 방사선치료 중에 SCC 항원치는 9 Gy까지는 치료 전에 비해서 일시적으로 증가하고 18 Gy에서는 치료전의 값과 비슷해지며 그 후에는 빠르게 감소해서 종양이 완전관해에 이르면 정상치에 도달한다는 것을 보고하였다.⁵⁾ 또한 저자는 다른 연구를 통해서 SCC 항원과 CEA는 치료 전의 값이 상승되어 있었던 경우는 치료에 대한 반응과 재발을 감시하는 데 좋은 종양표지자라는 사실을 밝힌 바 있다.⁶⁾ 또한 치료 전 SCC 항원치가 예후 예측에 대한 민감도가 높은 데 비해 CEA치는 민감도가 낮았으며 CEA와 SCC 항원을 모두 측정할 경우 SCC 항원만 측정할 경우에 비해 예후의 관찰에 유리한 점이 없다는 점도 관찰하였다.⁶⁾

그런데 이전의 논문에서 분석에 쓰인 환자데이터들의 숫자도 적었고 경과 추적기간도 짧았기 때문에 보다 장기적인 추적 결과를 확인하기 위하여 본 연구를 시행하게 되었다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1995년 10월부터 2001년 5월까지 단국대학병원 방사선종양학과에서 원발성 자궁경부암으로 근치적 방사선치료를 시행 받은 환자 중 치료 전후에 혈중 SCC 항원치를 주기적으로 측정할 48예를 대상으로 하였다.

2. 연구방법

모든 대상환자에서 방사선 치료전과 치료 직후, 치료 후 약 3개월에 1회, 그 뒤에는 매 3 내지 6개월마다 혈액을 채취하여 혈장의 SCC 항원치를 얻었다. SCC 항원 측정에는 Abbott SCC Riabead[®]의 방법을 이용하였는데 이 방법은 "sandwich" 원리에 근거한 solid phase radioimmunoassay이며 본원의 정상치는 2 ng/ml 미만이다. 방사선치료는 외부 조사 방사선치료를 병기에 따라 4000~5000 cGy/5~6주 시행한 후 microselectron HDR[®] 시스템으로 고선량을 자궁강내 방사선치료를 A point에 400 cGy씩 7회 시행하여 전체 A point 선량이 7000~7800 cGy가 되도록 하였다. 다만 외부 조사 방사선 치료 완료 후에 원격전이가 발견되어서 고선량을 자궁강내 방사선치료를 시행치 못한 경우도 연구대상에 포함하였다. 치료 후의 SCC 항원치는 치료 후 3개월 정도에 얻어진 값으로 하였고 그 시기의 측정데이터가 없는 경우는 치료 직후에서 6개월 사이의 측정치 중에

서 시기적으로 치료 후 3개월에 가까운 경우의 값을 이용하였다. 얻어진 값들의 통계분석에는 Microsoft Office Excel 2000 프로그램을 이용하였는데 쓰인 통계함수는 AVERAGE, CORREL, SUM, COUNT 등이었다.

결 과

48명의 대상 환자의 방사선 치료 시작 시의 나이는 35세부터 78세까지였고 평균은 59세였다. 연령대별로는 30대가 3명, 40대가 11명, 50대가 10명, 60대가 11명, 70대가 13명이었다. 대상 환자는 치료실패가 나타나지 않은 경우는 방사선 치료 후 추적기간이 12개월 이상이었던 경우로 한정하였으며 추적기간이 가장 길었던 경우는 87개월이었다. 모든 환자의 조직형이 편평상피세포암이었고 병기는 IA가 1명, IB가 2명, IIA가 4명, IIB가 31명, IIIA가 2명, IIIB가 3명, IVA가 5명이었다. 혈중 헤모글로빈 농도는 8.0 미만이 1예, 8.1~10.0이 7예, 10.1~11.0이 8예, 11.1~12.0이 12예, 12.1 이상이 19예였다. 48예 중 45예에서 MRI 혹은 CT를 이용한 종양부피 측정이 이루어졌다. 종양의 부피는 0.0 cc부터 168.0 cc까지의 다양한 분포를 나타내었으며 그 평균 값은 38.1 cc이었다. 전체 48명의 환자 중 림프절 종대 여부를 알 수 없었던 1명을 제외한 47명 중 11명에서 림프절 종대가 있었으며 그중 8예에서는 골반림프절의 종대만 있었고 1예에서는 동맥주변림프절 종대가 있었으며 2예에서는 골반림프절 종대와 동맥주변림프절 종대가 함께 있었다(Table 1).

방사선치료 전에 측정할 SCC 항원치는 48예의 전체 평

Table 1. Patients' Characteristics

Tumor volume (cc)	
~10	6 (12.5)
11~20	12 (25.0)
21~40	14 (29.2)
41~60	6 (12.5)
61~80	2 (4.2)
81~100	1 (2.1)
100~	4 (8.3)
NA	3 (6.2)
Lymph node enlargement	
Positive	11 (22.9)
Pelvic LN alone (+)	8 (16.6)
PALN alone (+)	1 (2.1)
Pelvic LN+PALN (+)	2 (4.2)
Negative	36 (75.0)
Not available	1 (2.1)

균값이 11.9 ng/ml이었고 38예(79.2%)에서 2 ng/ml 이상으로 상승되어 있었으며, 그중 29예에서는 4 ng/ml 이상으로 상승되어 있었고 15예에서는 10 ng/ml 이상으로 상승되어 있었으며 100 ng/ml 이상으로 상승되어 있었던 경우는 1예이었다(Table 2).

종양의 부피와 치료전의 SCC 항원치의 상관관계를 나타내는 상관계수는 0.499로 상당한 상관관계가 있었다. 각 병기별로 1기의 치료전 SCC 항원 평균치는 1.55 ng/ml이었고 2기는 8.58 ng/ml이었으며 3기는 35.44 ng/ml, 4기는 22.79 ng/ml로 병기가 높아짐에 따라 SCC 항원이 높아지는 경향을 보였다. 치료 전에 주변 림프절종대가 있었던 경우는 SCC 항원 평균치가 13.44 ng/ml, 림프절종대가 없었던 경우는 11.21 ng/ml로 큰 차이는 없었다. 림프절종대 여부와 SCC 항원치의 상관계수는 0.04로 뚜렷한 상관관계를 나타내지 않았다. 즉, 림프절종대 여부보다는 종양의 크기와 병기가 치료 전 SCC 항원에 보다 큰 영향을 주는 요인으로

나타났다. 치료전의 헤모글로빈치와 SCC 항원치의 상관계수는 -0.278로 치료 전 SCC 항원치가 높을수록 헤모글로빈치는 낮아지는 경향을 보였다.

자궁경부의 종양을 기준으로 할 때 방사선 치료 후에 46예(95.8%)에서 완전관해에 해당하는 소견이었고 2예(4.2%)에서 부분관해의 소견을 보였고 그중 치료 전 SCC 항원치가 상승되어 있었던 38예 중에서는 36예에서 완전관해의 소견을 보였다.

방사선치료 후 측정된 SCC 항원치는 전체 48예의 평균값이 2.97 ng/ml이었다. 치료 후에 지속적으로 매우 높은 71.20 ng/ml의 SCC 항원치를 보인 경우인 1예를 제외한 47예의 평균은 1.52 ng/ml로 나타났다. 전체 중 11예(23.0%)에서 2 ng/ml 이상으로 상승되어 있었으며 37예(77.0%)에서는 정상범위였다. 특히, 28예(58.3%)에서는 치료 후 SCC 항원치가 1 ng/ml 미만으로 매우 낮았다. 전체 환자 중 4 ng/ml 이상의 값을 나타내었던 경우는 4예로 8.4%에 해당되었다(Table 2).

방사선치료 전에 SCC 항원치가 정상이었던 환자 10명 중 치료 후에 치료실패를 보이거나 2.0 ng/ml 이상의 SCC 항원치를 보인 경우는 3예였는데(Table 3), 전체 10예 중 유일하게 정상범위 이상의 SCC 항원 증가를 보인 1예(case 2)에서 치료실패가 동반되기는 하였지만 치료실패를 보인 다른 환자(case 3)에서는 치료 후 SCC 항원치의 감소가 나타나는 등 일관성이 없었다.

방사선치료 전 SCC 항원치가 2.0 ng/ml 이상으로 증가되어 있었던 38예만을 대상으로 할 경우 방사선치료 후 3개월경에 측정된 SCC 항원치의 평균값은 3.49 ng/ml이었다. 치료 후에 지속적으로 매우 높은 71.20 ng/ml의 SCC 항원치를 보인 경우인 1예를 제외한 37예의 평균은 1.66 ng/ml로 나타났다. 38예 중 10예(26.3%)에서 2 ng/ml 이상으로 상승되어 있었으며 28예(73.6%)에서는 정상범위였다. 특히, 21예(55.3%)에서는 치료 후 SCC 항원치가 1 ng/ml 미

Table 2. Pre-radiotherapy (Pre-RT) and Post-radiotherapy (Post-RT)

SCC (ng/ml)	SCC Levels (for All Patients)	
	Pre-RT No. of patient (%)	Post-RT* No. of patient (%)
~0.99	4 (8.3)	28 (58.3)
1.00~1.99	6 (12.5)	9 (18.7)
2.00~3.99	9 (18.7)	7 (14.6)
4.00~9.99	14 (29.2)	2 (4.2)
10.00~19.99	9 (18.7)	1 (2.1)
20.00~39.99	3 (6.3)	0 (0.0)
40.00~99.99	2 (4.2)	1 (2.1)
100~	1 (2.1)	0 (0.0)
Total	48 (100.0)	48 (100.0)

*Post_RT SCC Ag Level was measured at around 3 months after RT

Table 3. List of Patients with normal pre-RT SCC Ag Level with Failure

	Pre_RT SCC (ng/ml)	Local response	Post_RT* SCC (ng/ml)	SCC on relapse (ng/ml)	Site of relapse	Lead time (months)	Last F/U status
Case 1	0.61	CR	0.96	1.44	PALN		Fail
Case 2	1.65	PR	2.92	2.92	DM (bone)	1	Fail
Case 3	1.81	CR	0.76	0.32	DM (lung), LF	2	Fail

*Post_RT: SCC Ag Level was measured at around 3 months after RT, CR: Complete response, PR: Partial response, PALN: Paraaortic lymph nodes, DM: Distant metastasis, NED: No evidence of disease, Lead time: Elapsed time between tumor marker elevation and clinical relapse

만으로 매우 낮았다(Table 4). 치료 전에 SCC 항원치가 상승되어 있었던 38예 가운데 완전관해된 36예 중에서는 치료 후 3개월의 SCC 항원치가 2.0 ng/ml미만의 정상범위로 낮아진 경우는 28예(77.8%)이었고 4.0 ng/ml를 넘는 경우는 2예(5.6%)이었는데 이 2예 모두 치료 후 6개월 이후에 항원치가 정상화되었다.

한편 방사선 치료 전에 SCC 항원치가 상승되어 있었던 38예 중에서 17예에서는 치료 후 약 3개월에 측정된 SCC 항원치가 정상범위보다 높았거나 경과관찰 기간 중에 치료실패가 나타났다. 이 17예 중 7예는 치료 후 항원치가 정상범위였다. 이 7예 중 5예에서는 경과관찰 중에 재발확인과 SCC 항원치 상승이 동반되었고 2예에서는 외부조사 방사선 치료 후에 시행한 흉부 단순촬영 사진상 폐전이가 나타났던 경우들인데 이 때 SCC 항원치는 정상이었다(A군, Table 5). 17예 중 다른 7예에서는 치료 후 3개월경의

Table 4. Pre-radiotherapy and Post-radiotherapy SCC Levels (for Patients Whose Pre-RT SCC were High)

SCC (ng/ml)	Pre-RT No. of patient (%)	Post-RT* No. of patient (%)
~0.99		21 (55.3)
1.00~1.99		7 (18.4)
2.00~3.99	9 (23.7)	6 (15.8)
4.00~9.99	14 (36.8)	2 (5.3)
10.00~19.99	9 (23.7)	1 (2.6)
20.00~39.99	3 (7.9)	0 (0.0)
40.00~99.99	2 (5.3)	1 (2.6)
100~	1 (2.6)	0 (0.0)
Total	38 (100.0)	38 (100.0)

*Post_RT SCC Ag Level was measured at around 3 months after RT

SCC 항원치가 상승되어 있었고 경과관찰 중 재발도 나타났으며(B군, Table 6), 17예 중 나머지 3예에서는 치료 후 3개월경의 항원치는 높았으나 경과관찰 중 치료실패는 나타나지 않았고 나중에 항원치도 정상화되었다(C군, Table 7).

치료 전 SCC 항원치가 높았던 환자들 중에서 치료 후에 임상적 재발이 확인된 예는 14예이었는데(A군+B군) 그 중 12예에서 재발 시의 SCC 항원치가 정상범위보다 높았으므로(Table 5, 6) 재발 시의 SCC 항원치 상승의 민감도는 85.7% (12/14)이었고, SCC 항원치가 지속적으로 상승된 값을 나타내었던 환자 12명 모두가 치료실패소견을 보였으므로 재발 시의 SCC 항원치 상승의 특이도는 100.0% (12/12)이었다. 재발 시 정상범위를 넘는 SCC 항원치 상승이 나타나지 않았던 두 예는 모두 외부 조사방사선치료 종료 후 자궁경부의 종양이 관해상태인 가운데 시행한 흉부 단순 촬영사진상 폐 전이가 발견되어서 자궁강내 방사선 치료를 시행치 않은 경우들이었다(Table 5의 case 5, case 6).

방사선치료 전 SCC 항원치가 높았던 환자 중에서 치료 후에 임상적 재발이 확인된 14예를 첫 재발 부위에 따라 분류해 보면 국소부위 혹은 동맥주변림프절에서 실패한 경우가 8예였고 원격전이었던 경우는 6예였는데 원격전이 중 폐 전이가 4예, 골 전이가 2예였다(Table 5, 6). 첫 번째 재발이 동맥주변림프절에만 나타났던 경우는 4예였는데 그중 2예에서는 해당 부위에 54 Gy/30회 내지 55.8 Gy/31회의 방사선치료를 시행하여서 재발부위를 완치할 수 있었고 이 경우 SCC 항원치도 정상화되었다.

방사선치료 전에 SCC 항원치가 상승되어 있었던 경우들 중 치료 후 치료 실패의 임상적 증거 없이 치료 후 약 3개월에 측정된 SCC 항원치가 정상범위보다 높았던 경우(C

Table 5. List of Failed Patients with High Pre-RT SCC Ag Level and Normal Post-RT SCC Ag Level

	Pre_RT SCC (ng/ml)	Local response	Post_RT* SCC (ng/ml)	SCC on relapse (ng/ml)	First site of relapse	Lead time (months)	Last F/U status
Case 1	3.84	CR	0.45	2.32	LRF	1	Fail
Case 2	5.37	CR	0.64	7.15	LRF	1	Fail
Case 3	7.00	CR	0.82	7.02	PALN	9	Fail
Case 4	8.25	CR	0.34	2.02	LRF	2	Fail
Case 5	8.82	CR	1.93	1.93	DM (lung)		Fail
Case 6	9.68	CR	1.2	1.2	DM (lung)		Fail
Case 7	13.28	CR	1.46	16.8	PALN	14	Fail

*Post_RT: SCC Ag Level was measured at around 3 months after RT, CR: Complete response, PR: Partial response, PALN: Paraaortic lymph nodes, LRF: Locoregional failure, DM: Distant metastasis, NED: No evidence of disease, Lead time: Elapsed time between tumor marker elevation and clinical relapse

Table 6. List of Failed Patients with High Pre-RT SCC Ag Level and High Post-RT SCC Ag Level

	Pre_RT SCC (ng/ml)	Local response	Post_RT* SCC (ng/ml)	SCC on relapse (ng/ml)	First site of relapse	Lead time (months)	Last F/U status
Case 1	11.67	PR	71.2	71.2	DM (bone)	0	Fail
Case 2	17.69	CR	2.23	9.22	DM (lung)	-1	Fail
Case 3	24.64	PR	3.34	3.34	DM (lung)	0	Fail
Case 4	31.18	CR	4.5	2.57	PALN	13	NED
Case 5	66.38	PR	11.41	11.41	DM (bone)	4	Fail
Case 6	17.41	CR	2.0	2.76	PALN	4	NED
Case 7	100.23	CR	3.34	20.34	LRF	1	Fail

*Post_RT: SCC Ag Level was measured at around 3 months after RT, CR: Complete response, PR: Partial response, PALN: Paraortic lymph nodes, LRF: Locoregional failure, DM: Distant metastasis, NED: No evidence of disease, Lead time: Elapsed time between tumor marker elavation and clinical relapse

Table 7. List of Patients with High Post-RT SCC Ag Level without Relapse (for Patients with High Pre-RT SCC Ag Level)

	Pre_RT SCC (ng/ml)	Local response	Post_RT SCC (ng/ml)	Minimum SCC during F/U (ng/ml)	Last F/U status (month)
Case 1	19.46	CR	3.2	0.44	NED
Case 2	25.06	CR	3.34	0.78	NED
Case 3	52.33	CR	6.76	0.22	NED

NED: No evidence of disease, F/U: Follow up

군)들은 공통적으로 치료 전의 SCC 항원치가 19 ng/ml 이상으로 매우 높았는데 치료 후 6개월 이후에 각각 정상범위의 SCC 항원치를 나타내었다(0.44, 0.78, 0.22 ng/ml는 각 경우의 경과관찰 중 SCC 항원치의 최소값임)(Table 7). 즉, 이 경우들에서 치료 후 약 3개월에 측정된 ‘치료 후 항원치’가 정상범위보다 높았던 것은 큰 종양이 관해되는 과정에서 나타난 현상으로 판단된다.

SCC 항원치의 재상승이 있는 후 임상적 재발을 발견할 때까지의 시간차이(lead time)는 평균 4개월이었으며(Table 5, 6) 임상적 재발이 발견된 뒤에 SCC 항원치의 재상승이 나타난 경우는 한 예이었다(Table 6의 case 2).

고안 및 결론

본 연구에서는 종양의 부피와 SCC 항원치의 상관관계를 알기 위해 주로 MRI 영상 등을 이용해서 종양의 부피를 측정했다. 종양의 부피, 병기, 골반 림프절 및 동백주변림프절 종대여부, 혈중 헤모글로빈 농도 등과 치료 전의 SCC 항원치의 관계를 살펴본 결과 종양의 부피와 주로 원발 병소의 진행도를 나타내는 병기는 SCC 항원치와 뚜렷

한 관련성을 보여주었다. 본 연구와 비슷하게 MRI로 종양 부피를 측정한 Ohara 등의 연구에서도 SCC 항원치와 종양 부피의 의미 있는 연관성이 보고되었다.⁷⁾ Taketa 등⁸⁾의 연구에서도 FIGO 병기와 치료 전 SCC 항원치가 유의한 관련성을 보였다. 반면 혈중 헤모글로빈 농도와 SCC 항원치는 상관관계가 음수로 나타났는데 이는 종양부피가 크고 병기가 높아서 병이 진전된 경우에 헤모글로빈 농도가 낮아지는 경향이 있는 것과 상관이 있는 것 같다. 반면 림프절종대 여부는 SCC 항원치에 영향을 주지 않았는데 그 이유는 림프절종대로 인한 종양체적의 증가가 크지 않았기 때문인 것 같다. 예컨대 직경 2 cm 짜리의 림프절종대가 있을 경우 그 부피는 0.5 cc에 불과한데 전체 종양부피의 평균인 38.1 cc에 비교하면 무시할 만한 부피이다. Gaarenstroom⁹⁾의 연구결과도 본 연구결과와 같아서 치료 전 SCC 항원치가 종양부피와는 유의하게 관련이 되었지만 종양의 림프절이나 parametrium 침윤과는 충분한 관련성이 나타나지 않았다. 반면, Taketa 등⁸⁾과 Lin 등¹⁰⁾은 본 연구결과와는 달리 림프절종대와 치료전 SCC 항원치의 관련성을 주장하였다.

본 연구에서 방사선치료 전에 SCC 항원치가 증가되어 있었던 경우는 79.2%이었다. 이는 본 연구의 대상환자들이

대부분 IIB기 이상이었기 때문에 보이며 다른 연구들에서는 종양의 부피가 적은 I기에서는 17~50%에서 상승되는 것으로 나타나 있으며 전체적으로는 대개 53~77%에서 상승하는 것으로 보고되고 있다.^{11~18)}

본 연구의 결과와 유사하게 Ohno 등¹⁹⁾의 연구에서도 방사선치료 후에 SCC 항원치는 유의하게 감소하였으며 종양의 완전관해와 높은 연관성을 보였다. Micke 등의 연구에서는 방사선치료 종료 시 완전관해를 나타낸 환자의 98%에서 그때 시행한 SCC 항원치가 정상범위가 되었고 부분관해를 보인 환자의 87%에서 SCC 항원치가 정상화되었으며 71%에서는 임상적 재발이 발현되기에 앞서 SCC 항원치가 증가된 것으로 나타났다.²⁰⁾

본 연구에서 치료 전 SCC 항원치가 높았던 환자들 중에서 치료 후에 지속적으로 6개월 이후에도 한번도 정상범위에 도달하지 못하고 계속 높은 값을 보인 14예에서는 예외 없이 다 임상적 재발이 동반되었다. 이는 방사선치료 후에 대부분의 환자에서 자궁경부종양이 완전관해의 소견을 보이는 것과 관련 지어 볼 때 SCC 항원치가 좋은 예후 인자이며 특히 방사선치료 효과를 잘 반영하고 재발을 잘 예측해 준다는 것을 나타낸다.

방사선치료 전에 SCC 항원치가 정상이었던 환자들에서는 치료 후의 SCC 항원치가 의미있는 예후인자로 나타나지 않았다(Table 4).

가장 연구의 초점이 되었던 치료 전 SCC 항원치가 증가되어 있었던 환자들의 치료 후의 SCC 항원치의 변화를 자세히 살펴보고자 한다.

전체 38예 중에서 21예는 치료 후에 SCC 항원치도 정상범위로 되었고 재발도 나타나지 않아서 계속 무병(NED)상태로 경과관찰이 되었다. 다만 이 중 한 예는 치료 전 SCC 항원치가 4.9 ng/ml이었다가 치료 후에 완전관해의 소견을 보이면서 SCC 항원치가 0.64 ng/ml로 감소하였으나 치료 후 14개월에 복부 및 골반부 단층촬영(abdominopelvic CT) 사진상 동맥주변림프절의 크기가 직경 1.0 cm로 약간 커지고 이 때 SCC 항원치도 1.19 ng/ml로 정상범위 내에서 약간 증가하여 재발여부가 불명확하였는데 치료 후 30개월에 촬영한 사진에서는 동맥주변 림프절이 1.2 cm로 긴 경과관찰기간의 간격에 비해서 거의 변화가 없었고 SCC 항원치도 여전히 정상범위여서 무병상태로 판정하였다.

38예 중 나머지 17예는 치료 후 재발(혹은 병소지속)이나 SCC 항원치의 증가를 보였는데 그중 재발 없이 치료 후 6개월 이내의 SCC 항원치만 증가되었던 경우에 해당하는 3예에서는 그 후 보다 장기적인 경과관찰 중에 SCC 항

원치가 정상범위가 되었다. 이와 관련하여 Yuan 등²¹⁾은 방사선치료 후에 지속적으로 높은 SCC 항원치를 보이는 경우의 92%에서 잔존종양(residual tumor)이 있었던 것으로 결론지었다. Pras 등²²⁾도 치료종료 후 높은 SCC 항원치를 보인 경우에 공교롭게도 92%에서 잔존종양(residual tumor)이 있었던 것으로 결론지었다. 나머지 14예에서는 재발이 나타났는데 SCC 항원치 증가가 동반되었던 경우는 12예였고 치료 후 SCC 항원치가 증가되지 않았던 경우가 2예였다.

치료 전 SCC 항원치가 높았던 환자들 중 재발에도 불구하고 SCC 항원치 증가가 없었던 2예는 각각 치료 전 SCC 항원이 8.82, 9.68 ng/ml이었는데 원발병소는 관해의 소견을 보였으나 자궁 근접방사선치료 시행여부를 정하기 위해서 시행한 흉부단순 촬영 소견상 폐 전이가 있어서 근접방사선치료는 시행하지 않았으며 이 때 SCC 항원치는 각각 1.93, 1.2 ng/ml이었다. 이 두 예는 공교롭게도 폐 전이가 확인된 후에는 SCC 항원치의 장기적인 추적이 이루어지지 못하는 못하였다. 이 경우 폐 전이는 비교적 초기에 흉부단순촬영 사진에 나타나므로 종양의 부피가 충분히 않아서 못하여서 큰 부피의 원발 병소 소멸이 SCC 항원치에 미치는 큰 효과에 비해 의미 있는 영향을 주지 못한 것으로 판단된다. 예컨대 1 cm짜리 폐 전이 결절(nodule)이 3개쯤 있다고 해도 그 부피는 0.375 cc에 불과해서 거의 무시할 수 있을 정도이다. 반면에 골 전이가 있었던 2예는 SCC 항원의 상승이 선행되었다. 이것은 골 전이는 폐 전이에 비해서 상당한 부피를 차지한 후에 발견된다는 것을 의미한다. 폐 전이가 있으면서 SCC 항원치 상승이 없었던 2예도 치료실패 후에 SCC 항원치의 장기추적이 이루어졌다면 종양부피의 지속적 증가에 따라서 결국 SCC 항원치가 상승하였을 것으로 생각된다.

본 연구에서 재발 시의 SCC 항원치 재상승의 민감도는 85.7%, 특이도는 100.0%이었는데 이는 Ngan의 연구에서 제시된 민감도 74.2%, 특이도 98.2%와 비슷하였다.⁵⁾

대다수의 긍정적인 결과를 보여주는 논문들에 반해서 일부 연구자들은 SCC 항원치 측정이 재발을 예측하는 데 도움이 적어서 자궁경부암 경과 관찰 시에 일상적으로 사용할 필요는 없다고 주장하기도 했다.^{19,24)} 특히 Esajas 등은 초기자궁암에서 SCC 항원이 재발을 조기발견하는 데 14%에서만 도움이 되었다고 보고하였다.²⁴⁾

한편 SCC 항원은 자궁경부암뿐 아니라 폐, 두경부, 식도 등에 생긴 편평상피암에서도 종양표지자로 사용되고 있으며 대장에 생긴 편평상피암 재발 시 SCC 항원치 증가가 나타난 보고도 있다.²⁵⁾ 또한 SCC 항원이 자궁경부암에 생

간 암 중에서 선암(adenocarcinoma)의 예후 추정에는 도움이 되지 않지만 adenosquamous carcinoma의 예후 추정에는 도움이 된다는 보고도 있다.²⁶⁾

종합해 보면 본 연구에서는 환자의 치료 전 SCC 항원치가 높았던 경우, 치료 후 SCC 항원치의 지속적인 재상승은 반드시 치료실패를 동반하였으며 치료실패는 폐 전이의 경우를 제외하고는 SCC 항원치가 높아진 이후에 나타났는데 시간차이(lead time)은 평균 4개월이었다. 다만 SCC 항원치의 일시적인 4 ng/ml 미만 범위로의 재상승은 충분한 임상관찰을 지속하다보면 임상적인 재발이 없는 경우는 몇 개월 내에 정상화되는 경우가 많다. 역으로 치료실패가 일어난 경우도 폐 전이 초기를 제외하고는 모두 SCC 항원치의 상승을 동반하였다. 폐 전이의 경우도 점차 중앙부피가 커짐에 따라 SCC 항원치의 상승이 나타나는 것으로 보였다.

치료 전에 SCC 항원이 높았던 경우에서 치료 후 3개월 정도까지 측정된 SCC 항원치가 4 ng/ml 미만으로 지속적으로 감소하였지만 그 값이 완전히 정상화되지는 않은 경우는 임상적인 치료실패의 증거가 없으면 SCC 항원치가 그 후에 모두 정상화되었다.

결론적으로, 1. 치료 전 SCC 항원치가 높았던 경우에, 치료 후 SCC 항원치의 지속적 상승은 치료실패를 정확하게 예견하게 해 주는 좋은 예후인자였으며 SCC 항원치 재상승과 치료실패 사이의 시간간격은 평균 4개월이었다.

2. 치료 전 SCC 항원치가 높은 경우의 치료실패 양상 중, 폐 전이 초기와 같이 중앙부피가 작은 경우는 처음에는 일시적으로 SCC 항원치가 정상범위로 관찰될 수 있으므로 경과 관찰 시 반드시 흉부단순 촬영을 병행하여 폐 전이 여부를 함께 관찰하여야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1977; 41:621-1628
2. Maruo T, Yoshida S, Samoto T, et al. Factors regulating SCC antigen expression. The 20th Anniversary Workshop on Squamous Cell Carcinoma Antigen, Fukuoka, Japan 1997
3. Maruo T, Yamasaki M, Ladines-Llave, et al. Immunohistochemical demonstration of elevated expression of epidermal growth factor receptor in the neoplastic changes of cervical squamous epithelium. *Cancer* 1992;69:1182-1187
4. Hussa RO, Maruo T, Strobel, et al. Production of tumor associated antigen, TA-4, by the Caski cervical carcinoma

cell line. *Obstet Gynecol* 1986;67:802-805

5. Yun HG, Park SK. Serial Determinations of Serum Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC) during Radiotherapy for Uterine Cervix. *J Kor Societ Radiat Oncol* 2001; 19(2):136-141
6. Yun HG, Park CH. Pre-radiotherapy and Post-radiotherapy Serial Serum Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC) and Carcinoembryonic Antigen (CEA) in the Monitoring of Squamous Cell Carcinoma of Uterine Cervix. *J Kor Societ Radiat Oncol* 1999;17(1):30-35
7. Ohara K, Tanaka Y, Tsunoda H, Nishida M, Sugahara S, Itai Y. Assessment of cervical cancer radioresponse by serum squamous cell carcinoma antigen and magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 2002;100(4):781-787
8. Takeda M, Sakuragi N, Okamoto K. Preoperative serum SCC, CA125, and CA19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(5):451-457
9. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Bonfrer JM, et al. Can initial serum cyfra 21-1, SCC antigen, and TPA levels in squamous cell cervical cancer predict lymph node metastases or prognosis? *Gynecol Oncol* 2000;77(1):164-170
10. Lin H, ChangChien CC, Huang EY, Tseng CW, Eng HL, Huang CC. The role of pretreatment squamous cell carcinoma antigen in predicting nodal metastasis in early stage cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(2):140-144.
11. Ngan HY, Cheng GT, Wong LC, et al. Post-treatment serial serum squamous cell carcinoma antigen (SCC) in the monitoring of squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 1996;6:115-119
12. Duk JM, de Bruijn HW, Groenier KH, et al. Cancer of the uterine cervix: sensitivity and specificity of serum squamous cell carcinoma antigen determinations. *Gynecol Oncol* 1990;39:186-194
13. Holloway RW, To A, Mora M, et al. Monitoring the course of cervical carcinoma with the squamous cell carcinoma serum radioimmunoassay. *Obstet Gynecol* 1989;79:944-949
14. 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
15. Senekjian EK, Young JM, Weiser PA, et al. An evaluation of squamous cell carcinoma antigen in patients with cervical squamous cell carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:433-439
16. Maruo T, Shibata K, Kimura A, et al. Tumor-associated antigen, TA-4, in the monitoring of therapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix: Serial determination and tissue localization. *Cancer* 1985;56:302-308
17. Ngan HY, Cheng GT, Wong LC, et al. Serum squamous cell carcinoma antigen in the monitoring of radiotherapy treatment response in carcinoma of the cervix. *Gynecol*

- Oncol 1990;37:260-263.
18. Kato H, Morioka H, Arakami S, et al. Prognostic significance of the tumor antigen TA-4 in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Am J Obstet Gynecol 1983; 145:350-354
 19. Ohno T, Nakayama Y, Nakamoto S, et al. Measurement of serum squamous cell carcinoma antigen levels as a predictor of radiation response in patients with carcinoma of the uterine cervix. Cancer 2003;97(12):3114-3120
 20. Micke O, Prott FJ, Schafer U, et al. The impact of squamous cell carcinoma (SCC) antigen in the follow-up after radiotherapy in patients with cervical cancer. Anticancer Res 2000;20(6D):5113-5115
 21. Yuan CC, Wang PH, Ng HT, Tsai LC, Juang CM, Chiu LM. Both TPA and SCC-Ag levels are prognostic even in high-risk stage Ib-IIa cervical carcinoma as determined by a stratification analysis. Eur J Gynaecol Oncol 2002;23(1): 17-20
 22. Pras E, Willemse PH, Canrinus AA, et al. Serum squamous cell carcinoma antigen and CYFRA 21-1 in cervical cancer treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52(1): 23-32
 23. Chan YM, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. Monitoring of serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer: is it cost-effective? Gynecol Oncol 2002; 84(1):7-11
 24. Esajas MD, Duk JM, De Bruijn HW, et al. Clinical value of routine serum squamous cell carcinoma antigen in follow-up of patients with early-stage cervical cancer. J Clin Oncol 2001;19:3960-3966
 25. Copur S, Ledakis P, Novinski D, et al. Squamous cell carcinoma of the colon with an elevated serum squamous cell carcinoma antigen responding to combination chemotherapy. Clin Colorectal Cancer 2001;1(1):55-58
 26. Tabata T, Takeshima N, Tanaka N, Hirai Y, Hasumi K. Clinical value of tumor markers for early detection of recurrence in patients with cervical adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma. Tumour Biol 2000;21(6):375-380

Abstract

Long Term Follow Up Results of Serum Squamous Cell Carcinoma Antigen Level in Uterine Cervix Cancer Treated by Radiotherapy

Hyong Geun Yun, M.D.

Department of Radiation Oncology, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Chungnam

Purpose: To evaluate the long term significance of the squamous cell carcinoma (SCC) antigen (Ag) as a tumor marker in uterine cervix carcinoma.

Materials and Methods: The SCC antigen levels of pre-radiotherapy and serial post-radiotherapy serum were analyzed in 48 patients who received radiotherapy with histologically proven primary SCC of the uterine cervix.

Results: Pre-radiotherapy SCC Ag level was high (≥ 2 ng/ml) at 79.2%. After the treatment, the SCC Ag level was significantly decreased. The SCC Ag level measured at about 3 months after radiotherapy was high at 23.0%. In further follow up measurements, a rise of the SCC Ag to a high level was well associated with clinical relapse. The specificity of the elevated SCC Ag level in association with recurrent or persistent disease was 100%, and the sensitivity was 85.7%. In 3 of 4 lung metastasis cases, lung lesions were detected in chest PA before elevation of the SCC Ag level. The median lead time of the high SCC Ag level to clinical recurrence was 4 months.

Conclusion: SCC Ag was a good tumor marker for monitoring treatment effect in patients with increased pre-treatment levels except in case of early lung metastasis. Elevation of the SCC Ag level after radiotherapy accurately predicted the treatment failure with lead time of 4 months. But, in early lung metastasis cases, the SCC level may be normal temporarily. Thus, chest PA should be checked to evaluate the presence of lung metastasis.

Key Words: SCC, Tumor marker, Uterine cervix cancer, Radiotherapy, Lung metastasis