

자궁경부암 환자의 예후인자에 관한 분석

고려대학교 의과대학 방사선종양학교실

양대식 · 윤원섭 · 김태현 · 김철용 · 최명선

목적 : 자궁경부암은 우리나라 여성에서 가장 많은 발생을 보이는 악성종양으로 비교적 완치율이 높은 것으로 알려져 있다. 자궁경부암의 치료는 병원마다 매우 다양해졌으나 방사선에 의한 치료가 주이며 높은 완치율을 얻고 있다. 치료의 실패는 대부분 3년 이내에 일어나며, 국소재발시에는 자궁방 결합조직에서 더 많이 재발하는 것으로 보고되고 있다. 이에 저자들은 방사선치료를 받은 자궁경부암 환자를 대상으로 이들의 치료성과 재발여부를 후향적으로 분석하여 생존율과 재발에 영향을 미치는 인자들을 분석하여 보았다.

대상 및 방법 : 1981년 1월 1일부터 1998년 12월 31일까지 고려대학교 방사선 종양학과에서 자궁경부암으로 방사선 치료를 받은 970명중 추적관찰이 가능했던 827명을 대상으로 하였다. 대상환자는 방사선 단독치료군과 수술후 방사선치료군으로 나누었으며 각 환자에 대하여 나이, 임상적 병기, 세포병리학적 소견, 재발유무 등이 치료결과에 미치는 영향을 알아보았고 특히 치료 후 자궁경부질세포진검사(Papanicolaou smear; Pap smear), 배아성항원 (carcinoembryogenic antigen; CEA)와 편평상피암종항원(squamous cell carcinoma antigen; SCC antigen) 수치가 생존율과 국소재발에 유의한 인자인가를 알아보았다.

결과 : 전체환자의 평균나이는 51.3세(방사선 단독치료군; 53.1세, 수술 후 치료군; 48.3세)였고, 평균 추적관찰기간은 38.6개월(방사선 단독치료군; 38.8개월, 수술후 치료군; 38.4개월)이었다. 방사선 단독치료군의 경우 대상환자는 521명이었고, 임상병기는 CIS; 5명, IA; 3명, IB; 36명, IIA; 77명, IIB; 284명, IIIA; 31명, IIIB; 47명, IVA; 21명, IVB; 3명, 재발암; 14명이었다. 세포병리학적 소견상 편평상피암; 495명, 선세포암; 23명이었고 완치상태로 추적관찰된 환자는 314명(60.3%), 국소재발; 47명(9%), 대동맥 림프절전이; 28명(5%), 폐전이; 19명(4%), 골전이; 12명(2%)이었다. 수술 후 치료군은 326명이었고 임상병기는 CIS; 6명, IA; 50명, IB; 181명, IIA; 46명, IIB; 43명이었다. 세포병리학적 소견상 편평상피암; 291명, 선세포암; 32명이었고, 완치상태로 추적관찰된 환자는 276명(85%), 국소재발; 8명(2%), 대동맥 림프절전이; 7명(2%), 폐전이; 10명(3%), 골전이; 10(3%)이었다. 전체환자를 대상으로 분석한 결과 5년 생존율은 71.2%(방사선 단독치료군; 55.8%, 수술 후 치료군; 88.1%)였고 생존율에 있어서는 단변량분석상 임상병기($p=0.0001$), 재발유무($p=0.0001$), 방사선치료 후 자궁경부질세포진검사($p=0.0329$), CEA수치(≥ 5 ng/ml, $p=0.0001$), SCC수치(≥ 2 ng/ml, $p=0.0001$)가 의미있는 인자로 나타났고, 재발율에 있어서는 CEA가 ≥ 5 ng/ml인 경우, SCC는 ≥ 2 ng/ml인 경우가 2~3배 높은 것으로 나타났다.

결론 : 방사선치료 후 Pap smear, CEA, SCC는 생존율과 재발율에 모두 비교적 의미있게 작용하는 예후인자로 나타나 앞으로 방사선치료 후 환자의 추적관찰시 자궁경부암의 국소재발과 전이 그리고 생존율을 미리 예견할 수 있는 지표로 삼을 수 있을 것이다.

핵심용어 : 자궁경부암, 예후인자, Pap smear, CEA, SCC antigen

서론

자궁경부암은 우리나라 여성에 있어서 가장 많은 발생률을 보이는 종양으로 일반적으로 조혼, 다산부, 보건위생이 좋지 않거나 성배우자 다양한 경우에 그 발생빈도가 증가하

는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 최근 자궁경부암의 치료는 매우 다양한 형태로 시행되고 있으나 방사선치료와 수술에 의한 치료가 주이며, 임상적 병기가 진행된 경우에는 항암화학요법을 병행하여 국소 완쾌율을 높일 수 있다는 보고들이 발표되고 있다.²⁾

자궁경부암 치료의 실패는 대부분 치료종결 후 3년 이내에 일어나며 국소재발시에는 주로 자궁방결합조직(parametrium)에서 발생하는 것으로 알려져 있다.³⁾ 종양세포의 전이는 주로 림프관(38.6%)이나 혈관(1.6%)을 따라 발생하는데 특히 종양의 크기와 조직 침윤정도, 림프절 전이유무는 국소

이 논문은 2000년 7월 22일 접수하여 2000년 12월 8일 채택되었음.

책임 저자: 최명선, 고려대학교 의과대학 방사선종양학교실
Tel: 02)920-5516, Fax: 02)927-1419
E-mail: sunchoi@unitel.co.kr

완패율, 원격전이 및 생존률과 밀접한 관계를 갖고 있는 예후인자로 알려져 있으며, 치료 후 자궁경부암의 배아성항원(carcinoembryogenic antigen; CEA)와 편평상피암종항원(squamous cell carcinoma antigen; SCC antigen)의 증가여부도 중요한 예후인자로서 보고되었다.^{4~7)}

이에 저자는 방사선 치료를 받은 자궁경부암 환자를 대상으로 후향적조사를 통하여 그들의 치료성적과 재발여부를 조사하여 치료성적에 영향을 미치는 예후인자들에 관하여 조사하였고 특히 자궁경부질세포진검사(Papanicolaou smear; Pap smear) 그리고 종양 표지자인 CEA, SCC antigen의 상관관계를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1981년 1월부터 1998년 12월까지 자궁경부암으로 진단 받고 방사선 치료를 받은 970명의 환자중 치료 기록의 누락과 추적조사가 되지 않은 123명을 제외한 847명을 대상으로 하였다. 제외된 123명의 환자는 치료중단이 57명, 치료종결 후 추적조사가 되지 않은 환자가 62명, 전이부위만을 치료한 환자가 4명이었다. 대상환자는 크게 방사선 단독치료군(radiation therapy only: 521명)과 수술 후 방사선치료군(postoperative radiation therapy: 326명)으로 나누어 구분하였다. 전체 환자의 평균나이는 51.3세였고 방사선 단독치료군의 경우 53.1세, 수술 후 방사선치료군의 경우는 48.3세였다.

2. 병 기

대상환자의 병기는 방사선 종양학과에 내원 당시의 진찰소견과 산부인과에서 시행한 진찰소견, 정맥성신우조영술, 직장경 검사소견, 방광경 검사소견, 컴퓨터 촬영소견 및 자기공명 영상소견을 종합하여 구분하였다.

3. 세포병리학적 소견

세포병리학적 소견은 모든 환자에서 내원 당시 시행한 자궁경부질세포진 검사소견과 조직검사소견을 기준으로 하였고 특히 수술후 방사선치료군에서는 수술 후의 병리학적 소견에서 확진된 것으로 하였다.

4. 방사선치료

1) 외부방사선치료

외부방사선치료는 Co-60와 10MV x-ray를 이용하여 전골반 부위에 매일 1.8 Gy씩 주 5회 분할조사를 하여 총조사선량은 54 Gy가 되도록 하였다. 방사선 조사방법은 1981년부터 1991

년까지는 Co-60를 이용하여 4-oblique field로, 1992년부터는 10MV x-ray를 사용하여 4-field-box 방법으로 치료하였다. 조사야영역 크기는 전후대향조사영역은 15×15 cm, 양측대향조사야는 9×15 cm로 하였는데 50 Gy 조사 후 전조사영역의 상부에서 5 cm를 축소하여 소장의 방사선 조사를 피하였으며 midline block은 시행하지 않았다. 수술 후 방사선치료군의 경우, 소장이 골반내로 많이 내려와 있으면 소변을 참아 방광을 채워 소장이 골반내로 내려오는 것을 막아 가능한 소장내의 방사선 조사를 줄이도록 하였다.

2) 강내조사치료

강내조사치료는 크게 저선량을 근접조사치료와 고선량을 근접조사치료의 2가지 방법으로 시행하였다.

(1) 저선량을 근접조사치료

세슘(Cesium)-137 tube를 사용하였으며 Fletcher-Mini-Delclos 어플리케이터를 이용하였다. 수술을 시행하지 않은 경우 탠덤(Tandem)과 난형체(Ovoid)를 함께 사용하였고, 수술을 시행한 경우에는 난형체만을 이용하여 치료하였다. 임상병기에 따라 강내조사 치료시간을 결정하면서 동시에 방광과 직장에 조사되는 선량도 계산하여 시간당 0.4 Gy가 초과되지 않도록 치료하였다. 외부방사선조사와 저선량을 근접조사치료의 총조사선량은 IIA이하에서는 point-A에 80~90 Gy, IIB이상은 90~100 Gy가 되도록 하였다.

(2) 고선량을 근접조사치료

이리디움(Iridium)-192를 사용하여 치료하였고 분할선량 point-A에 3.5 Gy가 되도록 하여 2일에 한번씩 총 10회를 치료하였다. 치료전 모의치료사진을 촬영하여 방광과 직장의 선량을 계산하였으며 방광과 직장의 견딤선량을 고려하여 방광에의 선량은 매 분할조사시마다 2.67 Gy, 직장은 1.83 Gy 이하가 되도록 하였다.

5. 추적조사

방사선치료 후 추적조사는 모든 환자에서 치료종결 후 첫 1개월, 그리고 그후 1년간은 매 3개월마다, 2년부터는 매 4개월마다, 3년부터는 매 6개월마다, 5년부터는 1년마다 시행하였으며 매 추적관찰시마다 자궁경부질세포진검사 및 CEA와 SCC antigen을 측정하였다(정상수치: CEA; <5 ng/ml, SCC; <2.0 ng/ml). 또한 추적조사시 환자가 호소하는 증상이나 그 외 간기능검사이상, 흉부 엑스선검사 이상소견, CEA나 SCC antigen이 정상이상으로 증가하면, 적응이 되는 경우 복부, 골반에 대한 초음파검사나 전산화 단층촬영, 혹은 자기공명영상촬영을 시행하거나 흉부 전산화 단층촬영을 시행하여 재발이나 전이여부를 확인하였다. 자궁경부질세포진검사상 이

상소견이 보이면 1~2주 이내에 재검사를 시행하였고 재검사소견에서도 이상소견이 발견되면 조직검사를 시행하였다.

6. 통계학적처리 방법

통계학적처리는 Kaplan-Meier법을 이용하여 생존률을 추정하였고 재발에 영향을 미치는 인자에 대한 분석은 Cox모형에 의한 분석을 통하여 분석하였으며 생존률은 방사선치료를 시작하는 날을 기준으로 하였다.

결 과

1. 병기 및 세포병리학적 결과

전체환자의 FIGO Staging system에 따른 병기는 상피내암종(carcinoma in situ; CIS)이 11명(1%), IA가 53명(6%), IB가 217명(26%), IIA가 123명(15%), IIB가 327명(37%), IIIA가 31명(4%), IIIB가 47명(6%), IVA가 21명(2%), IVB가 3명(0.4%), 재발암의 경우가 14명(2%)이었다. 방사선 단독치료군의 경우 IIB가 284명(55%)으로 가장 많았고 수술 후 방사선치료군의 경우는 IB가 181명(56%)으로 가장 많았다(Table 1).

세포병리학적소견은 전체환자중 편평상피암이 786명(93%), 선세포암이 33명(4%), 선상피세포암이 22명(3%), Glassy cell이 3명(0.4%), 소세포암이 2명(0.2%), Clear cell이 1명(0.1%)이었다(Table 1).

Table 1. Patients Characteristics

	RT* only	Postoperative RT†
patients number	521	326
mean age	53.1	48.3
Stage		
CIS†	5 (1%)	6 (2%)
IA	3 (0.6%)	50 (15%)
IB	36 (7%)	181 (56%)
IIA	77 (15%)	46 (14%)
IIB	284 (55%)	43 (13%)
IIIA	31 (6%)	
IIIB	47 (9%)	
IVA	21 (4%)	
IVB	3 (0.1%)	
Recurrent	14 (3%)	
Histopathology		
Squamous	495 (95%)	291 (89%)
Adenocarcinoma	15 (3%)	18 (6%)
Adenosquamous	8 (2%)	14 (4%)
Others	3 (0.5%)	3 (0.9%)
mean follow-up (month)	38.8	38.4

*external irradiation and intracavitary radiation therapy
†postoperative radiation therapy, †carcinoma in situ

2. 추적조사결과

환자의 평균 추적검사기간은 전체환자에서 38.6개월이었으며 방사선 단독치료군의 경우 38.8개월이었고, 수술후 방사선치료군의 경우는 38.4개월이었다(Table 1).

전체환자중 완치상태(complete response; CR)로 추적검사된 경우는 590명(70%), 국소적으로 재발(local recurrence; LR)한 경우가 55명(6%), 국소적으로 진행(locally progression)된 경우가 87명(10%), 원격전이(distance metastasis)가 된 경우는 115명(14%)이었다.

병기별로 재발률을 살펴보면 방사선 단독치료군의 경우, 상피내암종과 IA는 각각 5명과 3명중 재발환자가 없었고, IB는 36명중 3명(8%), IIA는 77명중 20명(26%), IIB는 284명중 82명(29%), IIIA는 31명중 9명(29%), IIIB는 47명중 21명(45%), 재발암의 경우는 11명중 3명(27%)이었고, 수술 후 방사선치료군의 경우는 상피내암종의 경우 6명중 재발환자가 없었고, IA는 50명중 4명(8%), IB는 181명중 19명(10%), IIA는 46명중 6명(13%), IIB는 43명중 17명(40%)으로 나타났다(Table 2).

치료종결 후 추적검사시 마다 환자의 CEA와 SCC antigen의 수치를 측정하였는데, 추적검사가 계속해서 이루어졌던 경우는 CEA가 654명이었고, SCC antigen은 152명이었다. CEA의 경우 ≥ 5 ng/ml의 환자는 149명이었고 그 중 46명(31%)에서 재발이 발견되었으나, < 5 ng/ml 경우 505명의 환자중 94명(19%)에서 재발이 발견되었다. SCC antigen의 경우는 ≥ 2 ng/ml의 환자 62명중 12명(19%)에서 재발이 관찰되었고, < 2 ng/ml는 90명의 환자 중 5명(6%)만이 재발을 하였다(Table 3).

3. 생존률

전체환자의 5년 생존률은 66.5%이었다. 임상병기에 따른 5년 생존률은 상피내암종(CIS)의 경우 84.8%, IA는 92.3%, IB

Table 2. Failure by Stage

FIGO stage	number of patients		Total
	RT* only	postoperative RT†	
CIS†	0/5 (0%)	0/6 (0%)	0/11 (0%)
IA	0/3 (0%)	4/50 (8%)	4/53 (8%)
IB	3/36 (8%)	19/181 (10%)	22/217 (10%)
IIA	20/77 (26%)	6/46 (13%)	26/123 (21%)
IIB	82/284 (29%)	17/43 (40%)	99/327 (30%)
IIIA	9/31 (29%)		9/31 (29%)
IIIB	21/47 (45%)		21/47 (45%)

*external irradiation and intracavitary radiation therapy
†postoperative radiation therapy, †carcinoma in situ

Table 3. Recurrence Rate by Follow-up CEA and SCC Antigen Level

tumor marker	level (ng/ml)	number of follow-up patients	number of recurrent patients	recurrent rate
CEA*	≥5	149	46	31%
	<5	505	94	19%
SCC antigen†	≥2	62	12	19%
	<2	90	5	6%

*carcinoembryonic antigen, †squamous cell carcinoma antigen

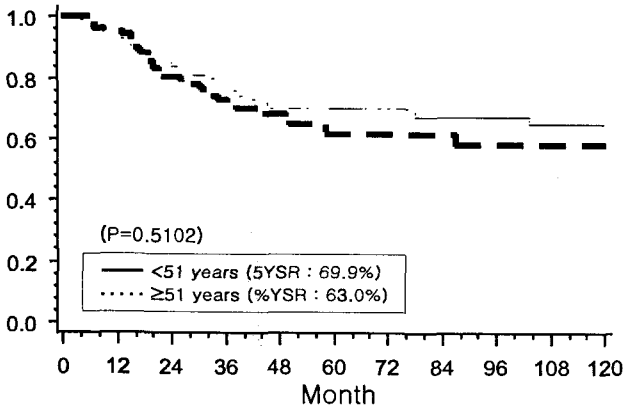


Fig. 1. Survival rate by the age.

는 83.6%, IIA는 69.0%, IIB는 45.1%, IIIA는 8%, IIIB는 8%, IVA의 경우는 0%이었다($p=0.0001$, Fig. 2A). 방사선단독 치료 군에 있어서는 CIS와 IA의 경우 모두 100%였고 IB는 93.1%, IIA는 60.1%, IIB는 45.2%, IIIA가 8%, IIIB가 8%였으며($p=0.0001$, Fig. 2B), 수술후 방사선치료군의 경우에는 CIS가 83.7%, IA가 90.9%, IB가 79.4%, IIA가 74.1%, IIIB가 43.6%로 나타났다($p=0.0001$, Fig. 2C). 평균나이인 51.3세를 기준으로 하여 51세 이하에서는 69.9%, 51세 이상에서는 63.0%이었다($p=0.5102$, Fig. 1).

세포병리학적 소견에 의한 5년 생존률은 상피세포암의 경우 65.6%, 선세포암종인 경우 68.2%로 나타났다($p=0.4680$). 치료종결 후 재발유무에 따른 5년 생존률은 재발이 없을 경우 83.4%, 재발하였을 경우 6.5%이었으며($p=0.0001$, Fig. 3), 추적검사시 시행한 자궁경부질세포진검사소견에 따른 5년 생존율도 class I인 경우 68.8%, class II이상인 경우는 52.1%였다($p=0.0329$, Fig. 4). 종양표시자인 CEA에 따른 5년 생존률은 정상수치인 5 ng/ml를 기준으로 하였을때 <5 ng/ml 경우는 72.5%, ≥5 ng/ml의 경우 33.2%로 나타났고($p=0.0001$, Table 5), SCC antigen에 따른 5년 생존률은 <2 ng/ml의 경우 60.0%, ≥2 ng/ml의 경우는 0%이었다($p=0.0001$, Table 5).

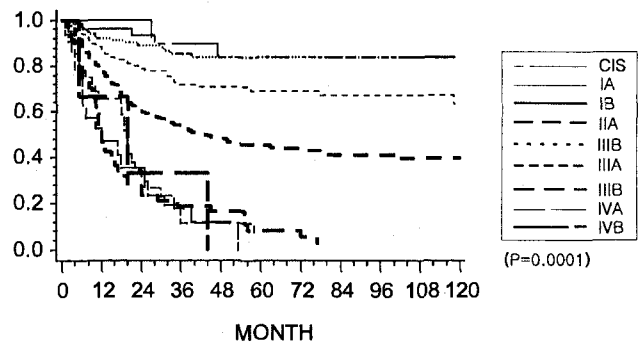


Fig. 2A. Survival rate by the FIGO stage.

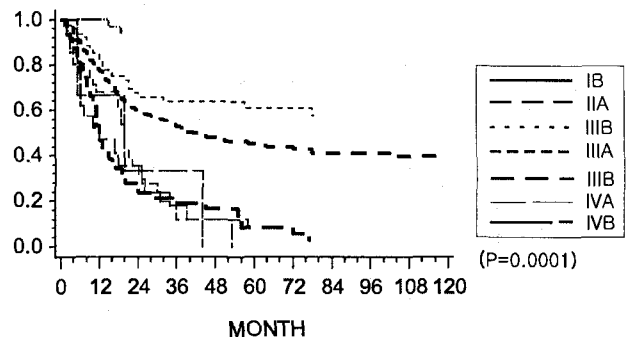


Fig. 2B. Survival rate by the FIGO stage (RT alone).

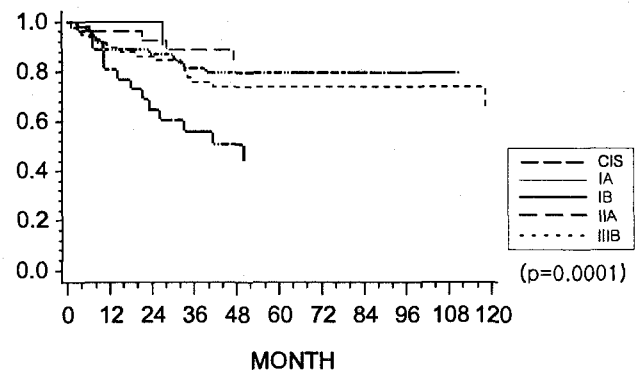


Fig. 2C. Survival rate by the FIGO stage (postop RT).

4. 전 이

전이이 발견된 경우, 전이된 장기에 따라 구분하여보면 방사선 단독치료의 경우 대동맥 림프절전이가 28명, 폐전이이 19명, 쇄골와림프절전이가 12명, 골전이이 12명, 뇌전이이, 간전이이, 음부전이이, 복부근전이이, 둔부전이이, 서혜부 림프절전이이, 악하림프절전이이 각각 1명씩 있었으며 수술 후 방사선치료군의 경우는 대동맥 림프절전이이 7명, 폐전이이 10명, 쇄골하 림

프절전이가 6명, 골전이가 10명, 간전이가 2명, 서혜부 림프절전이, 복부근전이가 각각 1명이 있었다(Table 4).

이상에서 생존률에 영향을 미치는 인자로는 다변량분석상 임상병기($p=0.0001$), 치료방법($p=0.0010$), 재발유무($p=0.0001$), 추적검사시의 자궁경부질세포진검사소견($p=0.0329$), CEA 수

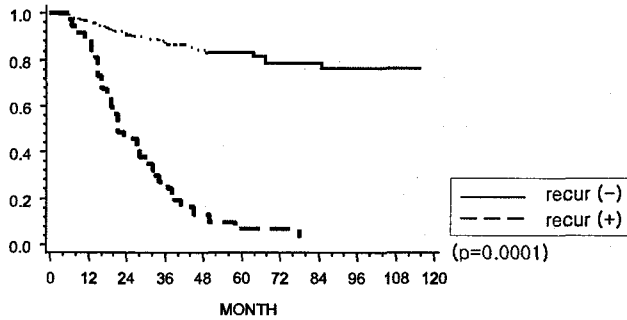


Fig. 3. Survival rate by the recurrence.

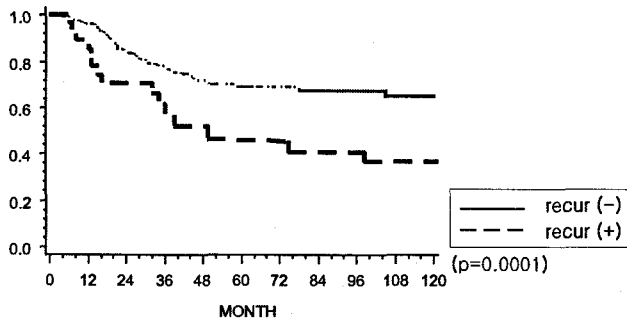


Fig. 4. Survival rate by the follow-up Pap smear result.

Table 4. Distant Metastasis by Treatment Methods

metastatic site	number of patients		Total
	RT* only	postoperative RT†	
paraortic lymph node	28	7	35
lung	19	10	29
supraclavicular lymph node	12	6	18
bone	12	10	22
brain	1		1
liver	1	2	3
abdominal wall	1	1	2
perineum	1		1
inguinal lymph node	1	1	2
submandibular lymph node	1		1
gluteal area	1		1
Total	78	37	115

*external irradiation and intracavitary radiation therapy
 †postoperative radiation therapy, ‡carcinoma in situ

치($p=0.0001$), SCC antigen 수치($p=0.0001$)로 나타났으며, 통계학적으로 의미 없는 인자로서는 환자의 나이($p=0.5102$), 세포병리학적 소견($p=0.4680$)인 것으로 나타났(Table 5). 다변량 분석상 결과상 통계학적으로 의미있는 인자는 없었으나 임상병기($p=0.0990$), CEA 수치($p=0.0827$)의 경우가 비교적 통계학적으로 의미가 있는 것으로 생각되었다(Table 6).

고찰

자궁경부암에 대한 치료방법은 각 병기에 따라 다양하게

Table 5. 5-year Survival Rate and p-value by Prognostic Factors

Parameter		5 YSR* (%)	p-value
age	<51	69.9	0.5102
	≥ 51	63.0	
treatment modality	RT† alone	55.8	0.0010
	Postoperative RT†	88.1	
FIGO Stage	CIS‡	84.8	0.0001
	IA	92.3	
	IB	83.6	
	IIA	69.0	
	IIB	45.1	
	IIIA	8.0	
histopathologic type	Squamous cell carcinoma	65.6	0.4680
	Adenocarcinoma	68.2	
	Others	99.0	
recurrence	(+)	6.5	0.0001
	(-)	83.4	
Pap smear‡	Class I	68.8	0.0329
	≥Class II	52.1	
CEA‡	<5 ng/ml	72.5	0.0001
	≥5 ng/ml	33.2	
SCC antigen‡	<2 ng/ml	60.0	0.0001
	≥2 ng/ml	0.0	

*5-year survival rate, †external irradiation and intracavitary radiation therapy, ‡radiation therapy, §carcinoma in situ, ¶pap-panicolaou smear, ¶carcinoembryonic antigen, ¶squamous cell carcinoma antigen

Table 6. Multivariate Analysis of Prognostic Factors

Parameters	p-value
FIGO Stage	0.0990
CEA*	0.0827
SCC antigen†	0.4567

*carcinoembryonic antigen, †squamous cell carcinoma antigen

시행되고 있다. FIGO Stage IA와 IB, IIA 그리고 림프절의 전이가 없는 젊은 여성의 경우 난소기능을 보존하기 위해 수술적 치료방법이 선호되고 있으며,²⁾ FIGO Stage IIB, III, IVA에서는 방사선 단독치료가 주가 된다. 항암제치료는 주로 진행된 자궁경부암에서 시도되고 있는데, 국소적으로 진행된 자궁경부암의 경우 방사선치료와 병합하거나 동시치료를 시행할 경우 국소 완쾌율을 증가시켰다는 보고들이 있고,⁷⁻⁹⁾ 최근에는 방사선 단독치료에 비해 생존률의 증가를 보였다는 보고도 발표되었다.²⁵⁾ Stage IA의 경우, 방사선 단독치료로 강내조사치료만 하거나 외부방사선치료와 강내조사치료를 병합한 경우 5년 무병생존률이 96~100%까지 보고되었고,¹⁰⁾ Stage IB의 경우도 수술적 치료나 방사선 단독치료의 결과를 비교하면 모두 80~90%의 생존률을 나타내고 있어 두 치료방법간의 차이가 없는 것으로 알려져 자궁경부암 환자의 치료에 있어 방사선치료의 역할은 매우 중요한 위치를 차지하고 있다¹¹⁻¹³⁾. 또한 FIGO Stage IIB, III, IVA에 있어서 방사선 단독치료의 5년 생존률은 각각 65~75%, 35~50%, 15~20%로 보고되고 있다.¹⁴⁻¹⁷⁾ 이번 연구를 통해 얻은 5년 생존률은 Stage IA가 92.3%, IB가 83.6%, IIA가 69.0%, IIB가 45.1%, IIIA가 8.0%를 보여 비교적 보고된 결과와 비슷하였으나 IIB와 IIIA의 경우에는 비교적 낮은 생존률을 보였다. 특히 IA의 경우 재발환자가 방사선 단독치료군에서는 없었던 반면 수술 후 방사선 치료군에서는 8%(50명중 4명)의 재발률을 보였는데, 재발이 발견된 4명의 환자중 2명에서는 수술 후 병리학적으로 골반내 림프절전이 발견되었고 림프절전이가 있었던 2명의 환자는 모두 원격전이가 있었다(폐전이 1명, 서혜부림프절전이 1명). 그러나 종양절제면에서 악성세포가 관찰되었거나 수술절제면이 종양에서 매우 가깝게 있었던 Stage IA 환자 6명은 추가적 방사선치료를 받고 모두 재발하지 않았다.

자궁경부암의 생존률은 FIGO Stage와 밀접한 연관관계가 있지만 그밖에 예후를 알 수 있는 예후인자로서는 환자의 나이, 혈색소 수치, 종양의 크기, 세포의 종류, 종양내의 혈관분포나 종양의 혈관 생성능력, CEA나 SCC antigen 등의 종양표시인자의 수치, flow cytometry, apoptosis, oncogene 등이 알려져 있다. 특히 종양의 크기가 클수록 자궁방 결합조직으로의 침윤과 골반내 림프절로의 전이가 많이 일어나 생존률뿐만 아니라 원격전이와도 밀접한 상관이 있는데,^{4, 18)} 특히 FIGO Stage IB와 IIA에서 종양의 크기가 6 cm이상인 경우 생존률이 감소하고 재발률과 원격전이가 높은 것으로 보고되었다.^{19, 20)}

예후인자로서 알려진 종양표시인자로 CEA와 SCC antigen

이 있는데, Spanish 등²¹⁾은 침윤성 자궁경부암의 경우 CEA의 상승이 33%에서 발생하였으며 그 특이도는 98%로 보고하고 있고, 환자의 추적검사중 종양이 진행되거나 재발하였을 경우 CEA의 상승이 모든 경우에서 발견되었으며 그 특이도는 92%라고 하였다. Bolli 등²²⁾은 진행된 자궁경부암의 경우 53%에서 SCC antigen의 상승이 관찰되었으며, 치료 후 추적 검사 과정에서 자궁경부암이 재발하였을 경우 81%에서 SCC antigen의 상승이 있어 자궁경부암의 예후를 알 수 있는 유용한 지표임을 강조하였다. 이번 연구에서도 추적검사시 측정된 CEA와 SCC의 수치를 재발과 연관지어보면 CEA가 ≥ 5 ng/ml일 경우(31%) < 5 ng/ml일 때(19%)보다 약 2배정도 재발률이 높은 것으로 나타났고, SCC antigen도 ≥ 2 ng/ml의 경우(19%)가 < 2 ng/ml 보다(6%) 약 3배정도 재발률이 높은 것으로 나타났다. 또한 5년 생존률에서도 CEA가 ≥ 5 ng/ml인 경우가 < 5 ng/ml인 경우보다 약 2.2배 낮은 것으로 나타났다(33.2% versus 72.5%).

Marcial 등²³⁾은 방사선치료 후 추적검사시 자궁경부질세포진검사의 결과는 치료 후 약 4개월 이내에 90%에서 정상 소견을 보이고, 방사선치료 후 4개월에서 12개월까지 정상소견을 보이면 예후가 좋으며 방사선치료 종결 후 4개월까지 관찰되는 종양세포는 예후와는 관련이 없는 것으로 보고하였다. 이번 연구에서도 방사선치료 종결 후 추적검사시 시행한 자궁경부질세포진 검사소견을 class I과 class II이상의 두 그룹으로 나누어 보았을 때 class I이 class II에 비하여 약간 높은 5년 생존률(68.8% versus 52.1%)을 나타내고 있었다($p=0.0329$). 이상의 결과에서 볼 때 자궁경부암환자의 방사선치료 종결 후 추적검사서 자궁경부질세포진검사와 CEA, SCC antigen은 환자의 생존률과 재발을 예측할 수 있는 중요한 인자이고 또한 통계학적으로도 의미를 갖고 있음을 알 수 있었다.

이번 연구를 통하여 분석한 생존률에 영향을 미치는 인자는 단일량분석상 임상병기($p=0.0001$), 치료방법($p=0.0010$), 재발유무($p=0.0001$), 추적검사시 시행한 자궁경부질세포진검사소견($p=0.0329$), CEA 수치($p=0.0001$), SCC antigen 수치($p=0.0001$)로 나타나 국소재발을 예측할 수 있는 인자로 삼을 수 있을 것으로 생각된다. 또한 CEA 수치가 ≥ 5 ng/ml인 경우 < 5 ng/ml보다 재발률은 2배 높고, 생존률은 2.2배 낮으며, SCC antigen 수치도 ≥ 2 ng/ml인 경우가 < 2 ng/ml보다 재발률이 3배정도 높게 발생하기 때문에 방사선치료 전이나 치료 종결 후 CEA와 SCC antigen의 수치가 정상이상으로 증가되었다면 보다 적극적인 검사를 통하여 조기에 재발 및 전이를 발견할 수 있을 것이다.

결 론

전체환자중 완치상태로 추적검사된 경우는 590명(70%), 국소적으로 재발한 경우가 55명(6%), 국소적으로 진행된 경우가 82명(10%), 전이가 된 경우는 115명(14%)이었다. 방사선 단독치료군의 경우 완치상태의 경우가 314명(60%), 국소재발의 경우가 47명(9%), 국소적으로 진행된 경우가 82명(16%), 전이가 된 경우는 78명(15%)이었고, 수술후 방사선치료군의 경우 완치상태인 경우가 276명(85%), 국소재발의 경우가 8명(2%), 국소적으로 진행된 경우가 5명(2%), 전이된 경우는 37명(11%)이었다.

임상병기에 따른 5년 생존률은 상피내암증(CIS)의 경우 84.8%, IA는 92.3%, IB는 83.6%, IIA는 69.0%, IIB는 45.1%, IIIA는 8.0%, IIIB는 8.0%, IV의 경우는 0%였다. 방사선단독치료군의 경우 CIS와 IA는 100%, IB는 93.1%, IIA는 60.1%, IIB는 45.2%, IIIA와 IIIB는 8.0%, IV는 0%였고, 수술후 방사선치료군에서는 CIS는 83.7%, IA는 90.9%, IB는 79.4%, IIA는 74.1%, IIB는 43.6%였다.

CEA의 경우 ≥ 5 ng/ml의 환자는 149명이었고 그 중 46명(31%)에서 재발이 발견되었으나, < 5 ng/ml는 505명의 환자 중 94명(19%)에서 재발이 발견되었다. SCC antigen의 경우에 ≥ 2 ng/ml의 환자는 62명이었고 그 중 12명(19%)이 재발이 관찰되었고, < 2 ng/ml는 90명의 환자 중 5명(6%)만이 재발을 하였다.

생존률에 영향을 미치는 인자는 단일량분석상 임상병기 ($p=0.0001$), 재발유무($p=0.0001$), 추적검사시 시행한 자궁경부 질세포진검사(Pap smear) 결과($p=0.0329$), CEA 수치($p=0.0001$), SCC antigen 수치($p=0.0001$)로 나타났다.

이상의 연구결과 자궁경부암환자의 방사선치료 종결 후 추적검사시 자궁경부질세포진검사(Pap smear) 결과와 CEA와 SCC antigen의 수치는 국소재발과 전이 그리고 생존률을 예측할 수 있는 인자로 삼을 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. You SY, Kim MS, Ji YH. Statistics of KOSTRO (1997). J Korean Soc Ther Radiol 1998;16:531-535
2. Eifel PJ, Berek JS, Thigpen JT. Carcinoma of the Cervix. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer, Principle & Practice of Oncology, 5th ed. Philadelphia PA, Lippincott-Raven Co. 1997:1427-1478
3. Jampolis S, Andras EJ, Fletcher GH. Analysis of sites and causes of failures of irradiation in invasive squamous cell

- carcinoma of the intact uterine cervix. Radiology 1975;115:681-685
4. Ban SB, Kim JY, Choi MS, et al. Clinical Significance of Plasma CEA Levels in the Patients with Cervical Carcinoma during Follow-up. J Korean Soc Ther Radiol 1991;9:293-301
5. Piver MS, Chung WS. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. Obstet Gynecol 1975;46:507-510
6. Van Nagell JR Jr, Donaldson ES, Wood EG, et al. The significance of vascular invasion and lymphatic infiltration in invasive cervical cancer. Cancer 1978;41:228-234
7. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. Cancer 1992;69:2796-2806
8. Kumar I, Kaushal R, Nandy M, et al. Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol 1994;54:307-315
9. Tattersall MH, 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;46:176-181
10. Souhami L, Gil R, Allan S, et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;9:970-977
11. Grigsby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: Stage IA and carcinoma in situ. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:375-378
12. Park RC, Patow WE, Rodgers RR, et al. Treatment for stage I carcinoma of the cervix. Obstet Gynecol 1973;41:117-122
13. Pilleron JP, Durand JC, Lenoble JC. Carcinoma of the uterine cervix, stage I and II, treated by radiation therapy and extensive surgery (1000 cases). Cancer 1972;29:593-596
14. Roddick JW Jr, Greenlaw RH. Treatment of cervical cancer. Am J Obstet Gynecol 1971;109:754-764
15. Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, et al. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;24:197-204
16. Lowrey GC, Mendenhall WM, Million RR. Stage IB or IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix treated with irradiation: a multivariate analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;24:205-210
17. Horiot JC, Pigneus J, Pourquier H, et al. Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to G.H. Fletcher guidelines: a French cooperative study of 1383 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;14:605-611
18. Lanciano RM, Won M, Coia L, Hank GE. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20:667-676
19. Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, et al. The influence of

- tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:9-16
20. Eifel PJ, Thoms WW, Smith TL, et al. The relationship between brachytherapy dose and outcome in patients with bulky endocervical tumors treated with radiation dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:113-118
21. Perez CA, Grigsby PW, Camel HM, et al. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA, and IIB carcinoma of uterine cervix: Update of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:703-716
22. Borras G, Molina R, Zercavins J, et al. Tumor antigen CA19-9, CA125, and CEA in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1995;57:205-211
23. Boli JN, Doering DL, Bosscher JR, et al. Squamous cell carcinoma antigen: Clinical utility in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1994;55:169-173
24. Marcial VA, Blanco MS, DeLeon E. Persistent tumor cells in the vaginal smear during the first year after radiation therapy of carcinoma of the uterine cervix. Prognostic significance. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1968;102:170-175
25. Morris M, Eifel PJ, Lu J, 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

Abstract

An Analysis of Prognostic Factors in the Uterine Cervical Cancer Patients

Dae Sik Yang, M.D., Won Sub Yoon, M.D., Tae Hyun Kim, M.D.
Chul Yong Kim, M.D. Ph.D. and Myung Sun Choi, M.D., Ph.D.

Department of Radiation Oncology, College of Medicine, Korea University

Purpose : The aim of this study is to analysis of survival and recurrence rates of the uterine cervical carcinoma patients whom received the radiation therapy respectively. The prognostic factors, such as Papanicolaou (Pap) smear, carcinoembriogenic antigen (CEA) and squamous cell carcinoma (SCC) antigen has been studied.

Methods and Materials : From January 1981 to December 1998, eight-hundred twenty-seven uterine cervical cancer patients were treated with radiation therapy. All of the patients were divided into two groups : the radiation therapy only (521 patients) group and the postoperative radiation therapy (326 patients) group. The age, treatment modality, clinical stage, histopathology, recurrence, follow-up Pap smears, CEA and SCC antigen were used as parameters for the evaluation. The prognostic factors such as survival and recurrence rates were performed with the Kaplan-Meier method and the Cox hazard model, respectively. Median follow-up was 38.6 months.

Results : On the radiation therapy only group, 314 patients (60%) achieved complete response (CR), 47 patients (9%) showed local recurrence (LR), 78 patients (15%) developed distant metastasis (DM). On the postoperative radiation therapy group, showed 276 patients (85%) CR, 8 patients (2%) LR, 37 patients (11%) DM. The 5-year survival and recurrence rates was evaluated for all parameters. The statistically significant factors for the survival rate in univariate analysis were clinical stage ($p=0.0001$), treatment modality ($p=0.0010$), recurrence ($p=0.0001$), Pap smear ($p=0.0329$), CEA ($p=0.0001$) and SCC antigen ($p=0.0001$).

Conclusion : This study indicated that after treatment, the follow-up studies of Pap smear, CEA and SCC antigen were significant parameter and prediction factors for the survival and recurrence of the uterine cervical carcinoma.

Key Words : Uterine cervical cancer, Prognostic factor, Pap smear, Carcinoembryogenic antigen (CEA), Squamous cell carcinoma (SCC) antigen