

침윤성 자궁경부암에서 편평상피세포암 항원의 유용성

서자영, 남영일, 이인철, 오영림, 이태화, 박은동, 김홍열, 윤성도*

고신대학교 의과대학 산부인과학 교실, 계명대학교 산부인과학 교실*

Significance of Squamous Cell Carcinoma Antigen in Invasive Cervical Carcinoma

Ja Young Seo, Young Il Nam, In Cheol Lee, Young Lim Oh, Tae Wha Lee,
Un Dong Park, Heung Yeol Kim, Sung Do Yoon*

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

*Department of Obstetrics and Gynecology, Kyemyung University College of Medicine, Daegu, Korea

Abstract

Background : SCC Ag (Squamous cell carcinoma antigen) is a tumor marker for patients with squamous cell carcinoma of uterine cervix and is related with the response of cancer therapy and course of cervical cancer. We investigated the significance of preoperative serum squamous cell carcinoma antigen(SCC Ag) level in invasive cervical carcinoma in relation to stage, cell type, invasion depth, pelvic lymph node metastasis, and parametrium involvement. **Materials and Methods** : From January 1994 to December 1998, 173 patients were analyzed for the measurement of pretreatment SCC Ag level to clinicopathologic characteristics using chi-square test. **Results** : Increased pretreatment SCC Ag levels were correlated strongly with unfavorable clinicopathologic characteristics. Chi-square analysis showed that increased stage, deep invasion depth and pelvic lymph node metastasis were associated with significantly higher serum SCC Ag levels. **Conclusion** : The determination of pretreatment serum SCC Ag level provides a useful prognostic factor in invasive cervical carcinoma.

Key words : SCC Ag, Invasive cervical carcinoma

서론

자궁경부암은 우리나라 여성생식기의 악성종양중 발생빈도가 가장 흔한 종양이다. 정기적인 세포진 검사와 질확대경검사 등 진단기법의 발달, 방사선치료, 항암치료의 발달 및 조기 진단에 의한 적절한 수술적 치료 등으로 인하여 생존률이 점점 높아지는 추세이나 아직도

자궁경부암의 치료 실패율은 13-20%정도로 보고되고 있다.

자궁경부암으로 진단받은 환자들은 International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO)에 따라서 정확한 임상적 병기를 내린후에야 최선의 치료를 받을 수 있다. 종양면역학의 발달로 이학적 검사와 방사선학적 검사뿐만 아니라 악성종양의 진단 및 예후 판정, 치료후 추적감시에 종양표지물질이 유용한 지표로 이용되고 있으며 자궁경부암의 종양표지물질로서 SCC 항원(Squamous cell carcinoma antigen)은 1977년 Kato와 Torigoe에 의해 자궁경부암 조직에서 처음 발견되었으며 중

양 항원 (TA-4)의 14개 아종 (subfraction)이다.¹⁻⁶⁾

SCC 항원은 등전위 지점을 가지는 2개의 부분으로 구성되어 neutral TA-4 (isoelectric point=6.3-6.6)는 비악성 편평상피 세포 조직에서 발견되고 acid TA-4 (isoelectric point=5.9-6.2)는 자궁경부 편평상피암 환자의 조직과 혈청에서 발견된다.¹⁾ 이 항원이 자궁경부편평상피암 환자의 혈청에 비교적 고농도로 존재하여 혈청농도가 암의 범위, 침윤정도, 진행경과 및 예후등을 잘 반영하며 치료 반응정도 및 재발암의 조기진단등에 유용하게 이용되는 것으로 보고되고 있다.^{3,7,8)}

이에 본 연구는 1994년 1월부터 1998년 12월까지 고신대학교 복음병원에서 침윤성 자궁경부암으로 진단받은 환자의 수술전 SCC 항원을 조사하여 술후 결과와 비교하여 SCC 항원의 유용성에 대해서 알아보고자 한다.

연구대상 및 방법

본 연구는 1994년 1월부터 1998년 12월까지 고신대학교 복음병원 산부인과학 교실에서 침윤성 자궁경부암으로 진단받고 수술전 SCC 항원치가 측정된 환자중 양측 골반 림프절 절제를 포함한 광범위자궁적출술(radical hysterectomy or modified radical hysterectomy)을 시행받은 환자 173명을 대상으로 하였다. SCC 항원치는 automated enzyme immunoassay system (IMx; Abbott Diagnostics, Chicago, IL, U.S.A.)을 사용하여 측정하였고 정상범위는 0-2.0 ng/ml이다. 자궁경부암 환자군의 연령, 임상 병기(FIGO staging), 병리 조직학적 유형, 림프절 침범여부, 자궁방 침윤여부 등을 병력지를 이용하여 조사하였다.

수술시 골반림프절 절제는 양측 장골림프절(common iliac lymph node), 내,외 장골림프절(external and internal lymph node), 폐쇄림프절(obturator lymph node), 측대동맥림프절(paraaortic lymph node), 천골림프절(presacral lymph node)을 포함하였고 전이가 하나라도 있으면 양성(positive), 없으면 음성(negative)으로 나타내었다. 임상적 유용성을 더 자세히 보기위하여 SCC 항원의 cut-off value를 4.8 ng/ml로 설정하였다.

통계학적 분석은 X^2 test (Chi-square test)를 이용하여 침윤성 자궁경부암과 SCC Ag의 유용성을 분석하였다.

결 과

(1) 임상적 특징

자궁경부암 환자 173명중 병기 Ib는 130명, IIa는 21명, IIb는 22명이었고 평균연령은 각각 45.1세, 48세, 50세이었으며, (Table 1) 평균 SCC 항원 수치는 각각 2.23 ng/ml, 3.29 ng/ml, 9.27 ng/ml이며 SCC 항원이 4.8ng/ml 이상인 경우가 각각 13.1%, 28.6%, 40.9%를 차지하였다. SCC 항원은 병기에 따라 유의성이 있었다. ($P=0.009$) (Table 2, Fig. 1)

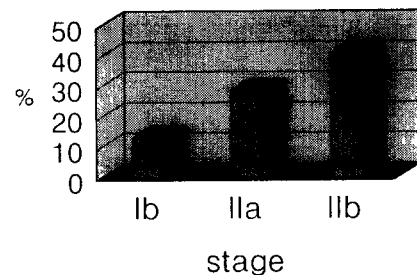


Fig. 1. SCC Ag ≥ 4.8 ng/ml values according to stage

* : p value < 0.05

(2) 혈중 SCC 항원 농도와 종양의 조직학적 유형과의 관계

조직학적으로는 편평상피암은 166명, 선암은 7명이었고 평균연령은 각각 46.5세, 43.9세이었으며, (Table 1) 평균 SCC 항원 수치는 각각 3.36 ng/ml, 1.14 ng/ml이었으며, SCC 항원이 4.8 ng/ml 이상인 경우가 각각 19.4%, 0%를 차지하였다. 종양의 조직학적 유형에 따른 SCC 항원 농도는 유의한 차이가 없었다. ($P=0.351$) (Table 2)

(3) 혈중 SCC 항원 농도와 조직 침윤과의 관계

조직 침윤범위는 1/2 미만인 59명, 1/2 이상이 114명이었고 평균연령은 각각 44.8세, 46.8세이었으며, (Table 1) 평균 SCC 항원 수치는 각각 1.92 ng/ml, 3.94 ng/ml이었으며, SCC 항원이 4.8 ng/ml 이상인 경우가 각각 10.6%, 22.8%를 차지하였다. SCC 항원 농도는 조직 침윤에 따라 유의한 차이가 있었다. ($P=0.042$) (Table 2, Fig. 2)

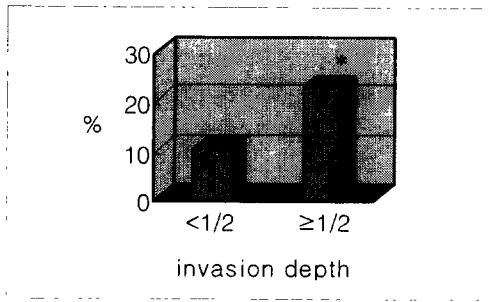


Fig. 2. SCC Ag ≥ 4.8 ng/ml values arranged according to invasion depth

* : p value < 0.05

(4) 혈중 SCC 항원의 농도와 골반 림프절 전이와의 관계

골반 림프절 전이는 전이가 있는 경우 52명, 없는 경우는 121명이었고 평균연령은 각각 46.4세, 46.1세이었으며, (Table 1) 평균 SCC 항원 수치는 각각 5.48 ng/ml, 2.29 ng/ml 이었고 SCC 항원이 4.8 ng/ml 이상인 경우가 각각 28.8%, 13.9%를 차지하였다. SCC 항원 농도는 골반 림프절 전이에 따라 유의한 차이가 있었다. (P=0.020) (Table 2, Fig. 3)

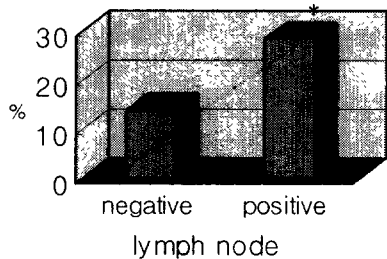


Fig. 3. SCC Ag ≥ 4.8 ng/ml values arranged according to lymph node metastasis

* : p value < 0.05

(5) 혈중 SCC 항원의 농도와 자궁방 침윤과의 관계

자궁방 침윤이 있는 경우는 26명, 없는 경우는 147명이었고 평균연령은 각각 49.5세, 45.5세이었으며, (Table 1) 평균 SCC 항원 수치는 각각 6.73 ng/ml, 2.63 ng/ml 이었고, SCC 항원이 4.8 ng/ml 이상인 경우가 각각 30.8%, 16.3%를 차지하였다. SCC 항원 농도는 자궁방 침윤에 따라 경계성의 유의한 차이를 나타내었다. (P=0.080)

(Table 2, Fig. 4)

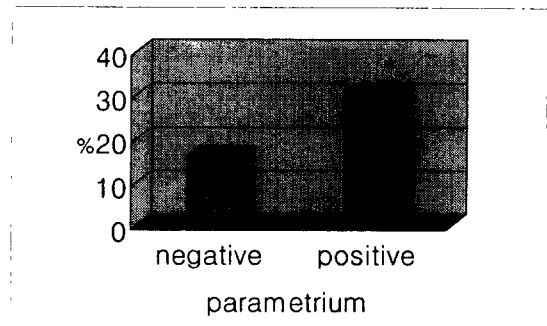


Fig. 4. SCC Ag ≥ 4.8 ng/ml values arranged according to parametrial invasion

* : p value > 0.05

Table 1. Clinicopathological characters of 173 patients with uterine cervical cancer

	Number	Mean age
Clinical stage		
Ib	130	45.1
IIa	21	48.0
IIb	22	50.0
Cell type		
Squamous cell carcinoma	166	46.5
Adenocarcinoma	7	43.9
Invasion depth		
<1/2	59	44.8
≥1/2	114	46.8
Lymph node metastasis		
Positive	52	46.4
Negative	121	46.1
Parametrial invasion		
Positive	26	49.5
Negative	147	45.5

Table 2 Tumor-related parameters and the serum SCC Ag levels prior to treatment

Mean SCC Ag (ng/ml)	SCC Ag $\geq$ 4.8 ng/ml		p-value
	No	%	
Clinical stage			
Ib	2.23	17	13.1
IIa	3.29	6	28.6
IIb	9.27	9	40.9
Cell type			
Squamous cell carcinoma	3.36	32	19.4
Adenocarcinoma	1.14	0	0
Invasion depth			
<1/2	1.92	6	10.2
$\geq$ 1/2	3.94	26	22.8
Lymph node metastasis			
Positive	5.48	15	28.8
Negative	2.29	17	13.9
Parametrial invasion			
Positive	6.73	8	30.8
Negative	2.63	24	16.3

고찰

우리나라 여성 생식기 암중 발생 빈도가 높은 자궁경부암은 최근 조기진단과 다양한 치료방법으로 보다 나은 치료성적을 보여주고 있다. 일반적으로 초기 병기(International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage IB and IIA)환자에서는 광범위 전자궁적출술과 골반 림프절제술을 시행하고 있다. 이 환자들의 전체 5년 생존률은 75-85%로 비교적 양호한 편이다. 여러 연구자들은 좋지 못한 예후를 가지는 큰 종양의 크기, 나쁜 분화도, 깊은 침윤, 혈관 침투, 골반림프절전이 등의 고위험 환자를 좋은 예후를 가지는 환자들과 구분하기 위해 노력해왔다. 이는 고위험환자의 인지와 치료를 위한 새로운 전략이 생존률을 향상시키는데 도움이 되었으며 또한 저위험군 환자들의 과잉 치료를 피할수 있었다.^{9,16,18)} 특히 종양 면역학의 발달로 자궁경부암의 진단

과 예후 판정 및 치료후 추적감시에 종양 표지물질 SCC 항원의 임상적 유용성에 대한 연구가 시행되어 왔다.³⁾ 자궁경부암의 주변 골반 조직으로의 직접 침투와 림프절로 퍼지는 경향 때문에 질병의 정확한 상태를 알기란 어려운 일이었다. 특히 이전에 수술이나 방사선 치료를 받은 환자에서는 섬유화와 질의 짧아짐으로 인해 임상적 검사만으로는 환자의 상태파악에 한계가 있었다. 자궁경부암 환자의 암 활성 상태를 비교적 정확히 반영하는 혈중 종양 표지물질이 이러한 경우 유용하게 사용될 수 있었다.¹⁰⁾ 또한 더 작은 종양 부하를 더 일찍 발견해서 치료방법 선택에 더 유용하게 되었다.¹⁾ 본 연구는 이런 의미에서 자궁경부암 환자의 치료전 SCC 항원의 측정을 통해서 환자의 임상적 예후를 예측하기위해 시행되어졌다.

혈중 변화가 빠르고 혈중 반감기가 20분으로 짧아 치료효과가 혈중 항원 농도에 비교적 빨리 반영되므로 치료에 대한 반응을 알아볼수 있는 유용한 지표로 알려져 있으며 수술치료, 방사선 치료, 항암화학요법 등 여러 치료방법에 따라서도 혈중 농도의 변화하는 양상이 약간 차이가 있으나 치료를 한 대부분의 암환자 경우에 있어서 혈중 SCC 항원의 농도가 감소내지 정상화됨을 보여주고 있다.^{3,5,11-14)}

SCC 항원치의 cut-off value는 연구에 따라 각각 다른 실정이다. Patsner 등에 의하면 수술전 혈중 SCC 항원의 수치가 골반 림프절 전이를 알기위한 집단 검진으로는 의미가 없다고 하였다. 그러나 그 연구에 있어서는 혈중 SCC 항원의 기준치를 2.5 ng/ml로 정하였기 때문에 민감도가 낮았다고 사료된다.¹⁹⁾ 또한 병원마다 SCC 항원치의 검사상의 기술적 오차 가능성과 자궁경부암 환자에 있어서 수술전의 높은 혈중 SCC 항원의 수치가 골반 림프절 전이를 알기 위한 하나의 방법으로 그 민감도나 양성예측도를 고려할 때 SCC 항원의 cut-off value를 4.8 ng/ml으로 정하는 것이 적절하며 이는 나아가 자궁경부암 재발의 예측에 도움을 줄수 있는 하나의 방법이 된다고 하였다. 자궁경부암을 모니터링하는데 이상적인 cut-off value는 아직 결정되지는 않았지만 더 높은 cut-off value가 특이도를 높이며 비정상적인 값을 나타내었을때 과도한 검사를 피할수 있다고 하였다. Maiman 등에 의하면 더 효과적인면에서는 4.0 ng/ml이상으로 cut-off value를 설정해야한다고 보고하고 있다. 또 cut-off value는

2.5 ng/ml보다 낮게 되면 SCC 항원 모니터링에 별 의의가 없다는 보고에 따라서도 4.8 ng/ml로 기준을 설정하게 되었다.¹⁰⁾

자궁경부암 환자에서 SCC 항원의 양성률은 44-71%로 연구자에 따라 수치의 차이를 보이거나 정상인에 비해 자궁경부암 환자에 있어서 뚜렷이 증가함을 보여주고 있고 자궁경부암 임상병기에 따라서도 양성률과 평균치가 점진적으로 증가하는 양상을 보이고 있다. 치료전 병기별 SCC 항원의 기본 수치는 1기에서는 30-40%, 2기에서는 60-70%, 3기와 4기에서는 80-90%로 증가되는 양상을 보인다고 보고되고 있다.^{10,14,15,17)} 본원 연구결과에서는 1기말에서는 13.1%, 2기초에서는 28.6%, 2기말에서는 40.9%로 앞에 서술된 것과는 약간의 차이를 보이지만 SCC 항원 cut off value값을 4.8 ng/ml로 설정한 것을 감안할 때 병기가 증가할수록 양성률의 수치가 증가하는 것은 비슷한 결과이다.

본 연구에서 SCC 항원의 유용성을 보기 위하여 기준치를 4.8 ng/ml로 정하여 수술전 혈청 SCC 항원수치와 각 임상병리학적 소견과의 연관성을 살펴본 결과 자궁경부암 병기, 침윤깊이, 골반 림프절 전이에서 통계적으로 유의성을 보여주었다. 그러나 조직학적 유형으로는 통계학적 유용성이 없다고 나타났다. 이는 adenocarcinoma는 일반적으로 SCC 항원보다 CA-125가 더유용하기 때문이다.

자궁방 침범은 통계학적으로 경계성의 유의성을 가지는 것으로 보여진다. 치료전 SCC 항원수치는 침윤의 깊이 뿐만 아니라 초기 환자에서 림프절 전이의 위험율과도 관계가 있음을 보여준다. 치료전 SCC 항원수치의 가장 중요한 임상적 연관은 임상적 결과를 예측할수 있다는 것이다. Duk.과 그의 동료들은 치료전 SCC 항원이 병기별 예측치보다 높은 수치를 가진 환자들에서 치료의 방법을 결정하는데 유용하다고 했다. 더 높은 SCC 항원은 골반 림프절 전이가 있을 가능성이 높고 암침윤범위가 깊은것과 연관이 있다고 했다.²⁰⁾ 그러므로 SCC 항원은 선행적 치료가 적절한지 아닌지를 결정할 수 있다고 하였다.²⁰⁾ 여러 연구자들은 병기에 관계없이 정상 수치를 가진 환자와 비교시 증가된 수치를 나타내는 환자에서 유의하게 생존율이 낮은 것을 보고하고 있으며 예측인자로서 사용되어짐을 보고하고 있다.¹⁰⁾ 더 유용한 것

은 질병의 경과를 모니터링하고 치료하는데 있어서 그리고 치료의 반응을 판정하는데 있어서 SCC 항원이 유용하게 사용될수 있다. 연속적 SCC 항원 측정이 선행적 항암치료, 고식적 항암치료, 방사선 치료, 광범위 수술 등에 반응을 보는데 유용하게 사용되어지고 있으며 처음 치료후 지속적으로 상승되는 SCC 항원수치는 생물학적으로 활동성 종양이 남아있음을 나타낸다고 보고된다. 종양에 대한 반응과 SCC 항원수치의 상관관계는 72-95%까지 보고되고 있으며, 본 연구 결과에서도 치료효과 판정, 예후 판정 및 재발암의 조기진단에 유용하게 이용될 수 있다고 생각되어 진다.

결론

1994년 1월부터 1998년 12월까지 고신대학교 복음병원 산부인과학교실에서 침윤성 자궁경부암으로 진단받고 수술전 SCC 항원치가 측정된 환자중 양측 골반 림프절 절제를 포함한 광범위자궁적출술을 시행받은 환자 173명을 대상으로 SCC 항원 수치가 높을수록 임상적 병기가 높고 조직침윤 깊이가 증가했으며 림프절 전이 양성 가능성이 높았다($P<0.05$). 자궁방 침윤에서는 경계성의 유의성을 보였다.($P=0.080$) 그러나, 조직학적 유형과는 통계적으로 유의한 연관성은 없는 것으로 나타났다.

치료전 SCC 항원치는 민감도가 낮고 초기 자궁경부암의 상당수가 SCC 항원치가 정상이기 때문에 자궁경부암의 선별검사로는 부적합하다. 그러나 치료효과 판정, 예후판정 및 재발암의 조기진단에 유용하게 이용될 수 있다. 특히 초기 자궁 경부암 환자에 있어서 수술치료전 혈청 SCC 항원수치를 측정함으로써 환자의 술후 예후를 예측할수 있을것으로 사료되며 고위험군 환자를 예측할수있어서 자궁경부암의 치료효과를 증가시키는 역할을 할수 있을 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. Lozza L, Merola M, Fontanelli R, Stefanon B, Seregini E, Bombardieri E, Depalo G : Cancer of the uterine cervix:

- Clinical value of squamous cell carcinoma antigen measurements. *Anticancer res* 17: 525-530, 1997
2. Rose PG, Baker S, Forunier L, Nelson BE, Hunter RE : Serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer : Prediction of response and recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 168: 942-946, 1993
3. 박수미, 문혜성, 김승철 : 초기 자궁경부암 환자의 림프절 전이 예측인자로서의 Squamous cell carcinoma 항원의 임상적 유용성. *대한산부회지* 43: 380-385, 2000
4. 박창수, 엄상탁, 문종택, 김연정, 강선영, 배덕수, 이제호 : 자궁경부암에서 골반 임파절 전이의 예측 인자로서 SCC의 가치에 대한 연구. *대한산부회지* 43: 418-422, 2000
5. Kato H, Torigoe T : Radioimmunoassay of tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 40: 1621-1628, 1977
6. Neunteufel W, Tatra G, Bieglmayer C : Squamous cell carcinoma antigen in patients with invasive cervical carcinoma during primary irradiation. *Gynecol Obstet Invest* 29: 154-157, 1990
7. Kato H, Miyauchi F, Morioka H, Fujino T, Torigoe T : Tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. Correlation of circulating levels with disease progress. *Cancer* 43: 585-590, 1979
8. Kato H, Morioka H, Tsutsui H, Aramaki S, Tongoe T : Value of tumor-antigen (TA-4) of squamous cell carcinoma in predicting the extent of cervical cancer. *Cancer* 50: 1294-1296, 1982
9. 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* 38: 352-357, 1990
10. Maiman M : The clinical application of serum squamous cell carcinoma antigen level monitoring in invasive cervical carcinoma. *Gynecol Oncology* 84: 4-6, 2002
11. van Nagell JR, Rayburn W, Donaldson ES, Hanson M, Gay EC, Yoneda J, Marayuma Y, Powell DF : Therapeutic implication of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. *Cancer* 44: 2354-2361, 1979
12. 이인식, 이영배, 김영탁, 정동근, 김압, 목정은 : 자궁경부 편평상피암에서 종양표지 SCC 및 CEA의 효용성. *대한산부회지* 33: 1245-1253, 1990
13. Mauro T, Shibata K, Kumura A, Mochizuki M : Tumor associated antigen, TA-4, in the monitoring of the effects of therapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Serial determinations and tissue localization. *Cancer* 56: 302-308, 1985
14. Holloway RW, Alexander T, Boots L, Watson N, Shingleton HM : Monitoring the course of cervical carcinoma with the squamous cell carcinoma serum radioimmunoassay. *Obstet Gynecol* 74: 944-949, 1989
15. Neunterfel W, Tatra G, Bieglmayer C : Squamous cell carcinoma antigen level in women with neoplasms of the lower genital tract and in healthy controls. *Arch Gynecol Obstet* 246: 243-250, 1989
16. Duk JM, Groenier KH, de Bruijn HW, Hollema H, ten Hoor KA, van der Zee AG, Aalders JG : Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen : A newly identified prognostic factor in early-stage cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 14: 111-118, 1996
17. Senekjian EK, Young JM, Weiser PA, Spencer CE, Magic SE, Herbst AL : An evaluation of squamous cell carcinoma antigen in patients with cervical squamous cell cancer. *Am J Obstet Gynecol* 157: 433-439, 1987
18. Petterson F : Twenty-first annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynecol Obstet* 36: 127-130, 1991
19. Patsner B, Orr JW, All MT : Does preoperative serum squamous cell carcinoma antigen level predict occult extracervical disease in patients with stage Ib invasive squamous cell carcinoma of the cervix? *Obstet Gynecol* 74: 786-788, 1989
20. Duk JM, de Bruijn HW, Groenier KH, Hollema H, ten Hoor KA, Krans M, Aalders JG : Cancer of the uterine cervix : sensitivity and specificity of serum squamous cell carcinoma antigen determinations. *Gynecol Oncology* 38: 186-194, 1990