

자궁경부암에서 혈청
squamous cell carcinoma항원과
요중 polyamine의 임상적 유용성

연세대학교 대학원

의과학사업단

모 형 진

자궁경부암에서 혈청
squamous cell carcinoma항원과
요중 polyamine의 임상적 유용성

지도 김 영 태 조교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2000년 6월 일

연세대학교 대학원

의과학사업단

모 형 진

모형진의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 김 영 태 인

심사위원 김 대 욱 인

심사위원 김 현 철 인

연 세 대 학 교 대 학 원

2000년 6월 일

감사의 글

본 논문이 완성되기까지 세심한 관심과 노고를 베풀어주신 김영태 교수님께 진심으로 감사드리며, 논문 준비에 끊임없는 지도 편달을 아끼지 않으신 김재욱 교수님, 정현철 교수님과 산부인과학교실의 여러 선생님들께 감사를 드립니다.

아울러 오늘에 이르기까지 무한한 사랑과 격려로 이끌어 주신 부모님, 장인, 장모님과 항상 곁에서 묵묵히 힘이 되어준 사랑하는 아내 문유경, 아들 재우에게 이 논문을 드립니다.

저 자 씬

차 례

그림 차례	iii
표차례	iv
국문요약	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	7
1. 대상	7
2. 혈청 SCC항원의 측정	10
3. 요중 polyamine의 측정	10
4. 통계	10
III. 결과	11
1. 치료전 혈청 SCC항원과 요중 polyamine의 임상 병리학적 예후인자와의 관계	11
2. 재발암에서 혈청 SCC항원과 요중 polyamine의 의의	15
3. 치료전 혈청 SCC항원과 요중 polyamine의 치료 결과와의 관계	16
4. 치료후 및 추적 관찰시의 혈청 SCC항원과 요중 polyamine의 변화와 그 의의	20
IV. 고찰	23
V. 결론	31
참고문헌	32
영문요약	38

11330390

그림 차례

Figure 1. Correlation of continuous pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels and urine polyamines levels in cervical cancer patients	11
Figure 2. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels according to stage in cervical cancer patients	13
Figure 3. Pretreatment urine polyamines levels according to stage in cervical cancer patients	13
Figure 4. 5-year survivals of cervical cancer patients according to pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels	18
Figure 5. 5-year survivals of cervical cancer patients according to pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen and urine polyamines levels	19
Figure 6. 5-year survivals of cervical cancer patients according to clinical response after radiotherapy	22
Figure 7. 5-year survivals of cervical cancer patients according to posttreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels after radiotherapy	22

표 차례

Table 1. Clinicopathologic characteristics	9
Table 2. Correlation of pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen positivity and urine polyamines positivity	12
Table 3. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels and urine polyamines levels according to cell type	12
Table 4. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels and urine polyamines levels according to stage	12
Table 5. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels and urine polyamines levels according to clinicopathologic factors	14
Table 6. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels and urine polyamines levels according to number of macroscopic and microscopic lymph node metastases	15
Table 7. Association between clinicopathologic factors and prognosis - univariate analysis	17
Table 8. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels, urine polyamines levels, macroscopic nodal status and prognosis	18
Table 9. Multivariate analysis of survival and clinicopathologic factors except stage	19
Table 10. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels and urine polyamines levels according to treatment modality	21
Table 11. Pretreatment and posttreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels and urine polyamines according to clinical response after radiotherapy	21

국문 요약

자궁경부암에서 혈청 squamous cell carcinoma항원과 요중 polyamine의 임상적 유용성

Polyamine은 세포의 성장과 분화에 밀접한 관련이 있으며, 여러 종류의 암 환자를 대상으로 요중 polyamine이 증가한다는 보고가 있어 왔으나 자궁경부암에 관하여는 연구가 미진하다. 본 연구는 현재까지 자궁경부암에서 가장 유용한 종양표지자로 알려진 혈청 squamous cell carcinoma(SCC)항원 뿐 아니라 요중 polyamine의 임상적 유용성을 조사하였다.

자궁경부암 환자 478명을 대상으로 하여 치료전 혈청 SCC항원, 요중 polyamine과 임상 병리학적 예후인자와의 관계를 조사하였다. 혈청 SCC항원은 방사선면역측정법으로 측정하였고, 요중 polyamine은 효소법으로 측정하였다. 아울러 재발암에서의 의미, 치료전 두 종양표지자와 치료 결과와의 관계, 치료후 및 추적 관찰시의 변화 등을 조사하였다.

임상병기가 진행됨에 따라 치료전 혈청 SCC항원은 의의있게 증가하였고, 치료전 요중 polyamine도 3, 4기에서 1, 2기와 비교하여 의의있게 높았다. 종양의 크기가 4cm보다 크거나, 육안적 임파절 전이시에 치료전 혈청 SCC항원의 양성율이 증가하였고, 요중 polyamine과의 병용측정시에도 양성율이 의의있게 증가하였다. 42명의 재발암 환자에서 요중 polyamine은 64.7%, 혈청 SCC항원은 57.9%의 양성율을 나타내었다. 치료전 혈청 SCC항원의 단독측정, 요중 polyamine과의 병용측정, 종양의 크기, 육안적 임파절 전이, 암 침윤 깊이 등이 재발 및 잔류암과 의의있는 연관성을 나타내었다. 치료전 혈청 SCC항원이 2.0ng/ml보다 높은 군에서 의의있게 낮은 5년 생존율을 보였고, 동시에 45 μ mol/g creatinine보다 높은 요중 polyamine을 보인 군에서 의의있게 낮은 5년 생존율을 나타내었다.

또한 동일 병기에서는 치료전 혈청 SCC항원, 임파절 전이, 종양의 크기 등이 생존율에 유의있게 영향을 미치는 독립적 예후인자로 나타났다. 방사선 치료나 치료전 보조 항암화학요법 시행시는 치료전 혈청 SCC항원에 비하여 치료후 유의있게 감소된 수치를 보였다. 방사선 치료시 치료후 혈청 SCC항원의 양성율은 잔류 병변을 보인 경우와 비교하여 완전관해를 보인 경우에서 유의있게 낮았고, 완전관해인 환자 군에서 61.2%, 치료후 정상범위의 혈청 SCC항원 환자 군에서 68.9%로 각각 유의있게 높은 5년 생존율을 보였다.

결론적으로 요중 polyamine은 채취 및 보관이 용이한 소변을 이용한 종양표지자로서 혈청 SCC항원과의 병용측정시 암의 파급 정도, 고위험군에서의 추적 관찰, 치료시 효과 판정 및 잔류암과 재발암의 예측 등에 있어 유용한 종양표지자로 판단된다.

핵심되는 말: 자궁경부암, 종양표지자, 혈청 SCC항원, 요중 polyamine

자궁경부암에서 혈청 squamous cell carcinoma항원과

요중 polyamine의 임상적 유용성

<지도 김 영 태 조교수>

연세대학교 대학원 의과학사업단

모 형 진

I. 서 론

종양으로부터 생성, 분비되는 각종 생물학적 물질을 종양표지자라 하며, 이는 종양의 조기 진단, 암의 원발 장기와 조직형의 감별, 암의 파급 정도, 고위험군에서의 추적 관찰, 치료시 효과 판정 및 치료후 추적 관찰시 잔류암과 재발암의 예측 등에 있어 매우 중요한 역할을 한다. 이같은 표지자는 암의 종류에 따라서 높은 민감도와 특이도를 나타내며, 낮은 위양성률과 위음성률을 보이는 물질이 효과적인 종양표지자가 될 수 있어서, 채취 및 관리가 용이한 혈액 및 소변 등을 이용한 연구를 통해 좀 더 만족할만한 종양표지자의 조합이 연구되어 왔다.

우리나라의 여성 생식기 종양중 가장 높은 발병율을 나타내는 자궁경부암은 병소에 대한 접근이 용이하여 조기 진단에 따른 적절한 치료로 비교적 높은 근치율을 보이고 있으나, 진행된 병기의 환자에서는 치료 실패율

이 높기 때문에 불량한 예후를 나타낸다. 따라서 보조적으로 원발 장기 및 조직형에 특이한 종양표지자를 이용하여 치료전 병의 상태를 조기에 평가하고 치료후 효과 판정 및 추적 관찰에 이용하고자 하는 연구가 이루어지고 있다. 조직학적 세포 분류상 편평상피암의 경우는 squamous cell carcinoma(SCC) 항원이 가장 유용하고, 선암의 경우는 CA-125, carcinoembryonic antigen(CEA) 등이 임상적으로 사용되고 있으며, 최근에는 요중 polyamine의 유용성에 대한 관심이 증대되고 있다.

SCC항원은 1977년 Kato와 Torigoe에 의해 처음으로 보고된 종양항원(tumor antigen, TA-4)의 한 분획으로 자궁경부 편평상피암의 간 전이 병소에서 분리, 정제된 것으로서,¹ TA-4와 공통의 항원성을 갖는 분자량 48,000 dalton의 당단백이고, 정상 편평상피조직이나 악성질환자의 혈청 뿐 아니라 각종 양성 질환자의 혈청에서도 발견된다. SCC항원을 등전점 전기영동을 하면 14개의 분획으로 나뉘어지는데, 정상 편평상피세포에서는 주로 중성 분획만 있는데 반하여, 암세포에서는 산성 분획이 증가되는 것으로 알려졌다.

1986년 Senekjian 등은 혈청 SCC항원이 침윤성 자궁경부암 환자의 치료후 추적 관찰시 임상 경과와 연관성이 있다고 보고하여 혈청 SCC항원이 종양표지자로서 자궁경부암의 치료 효과 판정 및 재발암의 조기 진단에 임상적으로 활용될 수 있는 가능성을 제시하였고,² 김 등도 치료후의 변화양상을 보고하였다.³

Crombach등은 자궁경부 외구의 편평상피암의 경우 자궁경부 내구나 자궁내막, 난소, 유방 조직의 선암보다 의의있게 높은 혈청 SCC항원이 나타난다고 하였고,⁴ 자궁경부암뿐 아니라, 폐, 식도, 두경부, 항문, 피부 등에서도 높은 농도를 나타낸다고 하였다. 치료전 혈청 SCC항원 농도와 암의 파급 정도의 유의한 상관 관계가 보고된 이후,⁵ 병기, 병소의 크기 및 암 침

윤 깊이,^{6,7} 임파질 침윤,^{7,9} 생존률^{10,12} 등과의 유의한 관계가 보고되었으나, 민감도가 낮으며¹³ 기준치(cut-off value)에 대해서 보고자들마다 상이하였다.^{2,14,16} 자궁경부암 진단시 혈청 SCC항원이 기준치보다 높게 나타나는 것은 암의 병기 및 생존률과 관련이 있으며,^{5,15} 치료후에도 혈청 SCC항원이 계속 높게 유지되거나 상승하는 것은 잔류암 및 재발암과 관련이 있는 것으로 알려졌다.^{2,17,18} 또한 수술적 치료나 방사선 치료를 시행한 경우에서 치료전과 치료후의 농도를 비교하여 치료후 감소된 혈청 SCC항원치가 치료 효과를 판정할 수 있는가에 관한 상관 관계도 연구되었다.^{19,21} 치료후 추적 관찰시 재발암의 예측 정도에 대해서는 혈청 SCC항원이 정상범위에서 비정상적으로 증가된 후 임상적으로 재발암이 확인된 시점까지의 기간(lead time)이 2개월에서²² 6.9개월로²³ 다양하게 보고되었으며, 수술적 치료전 보조 항암화학요법시 혈청 SCC항원의 감소가 임상적 치료반응의 예측에 유의한 상관 관계가 있음이 알려졌다.^{10,14,16}

한편, 1971년 Russell이 암 환자의 뇨에서 polyamine이 유의하게 증가함을 보고한 이후 여러 종류의 암에서 유의하게 증가한다고 알려져 종양표지자로서 연구되기 시작했다.^{24,25} Polyamine은 putrescine, spermidine, spermine 등 RNA의존 단백질과 핵산의 대사와 기능을 조절하는 저 분자량의 세포내 양이온으로서, 세포의 성장과 분화에 필수적이며, 암조직 및 유도된 세포 증식 상태 등 빠른 세포 증식시 민감하게 생합성과 축적이 증가한다.²⁶⁻²⁸ 요 뿐만 아니라 혈청과 뇌척수액에서도 증가된다고 하였고,²⁹ 폐혈증, 심근경색증, 양성 대장 질환, 건선 등의 양성 질환과 임신시에도 증가된다.³⁰

Polyamine에 관한 생화학적 연구를 바탕으로 암세포의 성장과 분화시 세포내 putrescine과 spermidine이 증가하고, 방사선 치료나 항암화학요법 후 암세포의 소멸시는 혈청 및 요중 putrescine과 spermidine이 일시적으로 증가한다고 알려졌다.³¹ Russell 등과²⁵ Durie 등은³² 주로 급성 백혈병 등의

조혈계 악성종양에서 의의있는 증가 양상과, 기타 다른 종양에서 수술후 및 항암화학요법후 요중 putrescine과 spermidine의 의의있는 감소를 보고하였다. Woo 등은 소세포 폐암 환자에서 유의하게 증가된 요중 polyamine을 확인하였고, 항암화학요법시 치료 반응군에서 유의하게 낮은 spermidine/putrescine 비를 보고하였다.³³ 이후 위암³⁴ 및 대장암에서³⁵ 병기 및 생존률과의 관련, 수술후 의의있는 요중 polyamine의 감소 등이 보고되었다. 동물실험 결과 polyamine의 합성에 관여하는 ornithinedecarboxylase의 억제물질인 2-difluoromethylornithine을 투여한 후, 장점막의 위축,³⁶ 대장암 발생의 감소,³⁷ 폐암 전이의 감소³⁸ 등이 보고되었다.

자궁경부암에 관하여는 Hayase 등이 적혈구, 혈청 및 요중 polyamine의 측정을 통해 1기 19%, 3기 55%, 재발암 78%의 양성율을 보고하였고, 또한 수술후 감소됨을 확인하였다.³⁹ Becciolini 등은 치료전 요중 putrescine과 spermidine은 예후와 상관 관계가 없는 반면에, 방사선 치료시의 요중 polyamine의 증가는 방사선 치료의 반응 여부를 알 수 있는 지표가 된다고 하였다.⁴⁰

본 연구는 유용한 자궁경부암의 종양표지자로서 혈청 SCC항원의 단독 측정과 더불어, 채취 및 보관이 용이한 소변이라는 검체를 통한 요중 polyamine과의 병용측정을 통해 조기 진단, 암의 파급 정도와 예후, 치료시 효과 판정 및 치료후 잔류암과 재발암의 예측에 의의가 있는지 알아보았다. 또한 치료 실패율을 높이고 무병 생존률을 단축시키는 임상 병리학적 예후인자인 병소의 크기, 육안적 및 현미경적 임파절 전이, 암세포 침윤 깊이, 림프혈관 침윤 등과의 관계를 연구하였다.

II. 재료 및 방법

1. 대 상

1990년부터 1999년까지 연세의료원 산부인과에 내원하여 치료받은 자궁경부암 환자 478명을 대상으로 하여 의무기록을 통한 후향적 임상분석을 하였다(Table 1). FIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics) 병기별 분류체계에 의한 임상 병기는 2기가 208명으로 가장 많았고, 암세포 형태는 비각화 대세포암이 327명으로 가장 많았다. 육안적 임파절 침윤 유무는 수술적 치료를 시행하지 않은 예에서 기초검사시 시행한 복부 및 골반 CT scan이나 MRI 등의 방사선 영상으로 확인된 경우에서 판단하였고, 현미경적 임파절 침윤 유무는 자궁경부암 근치술을 시행한 후 적출물의 조직검사상 확인된 경우만을 포함하였다. 암세포 침윤 깊이나 림프혈관 침윤 유무는 수술적 치료후 조직학적으로 확인된 경우만을 포함하였다. 방사선 치료를 주된 일차 치료로 시행한 경우는 342명이었고, 자궁경부암 근치술을 시행한 경우는 105명이었다. 치료전 보조 항암화학요법은 211명에서, 수술후 보조 방사선요법은 31명에서 시행하였다.

방사선치료는 10MV 선형가속기를 이용하여 하루에 180cGy, 주 5회씩 45Gy를 전골반 외부 조사하였다. 자궁방 결합조직의 미세 침윤이 있었던 경우나 골반내 임파절 전이가 확인된 경우는 추가 조사를 하였으며, 대동맥 주위 임파절 전이가 있었던 22예의 경우는 extended field 방사선 조사로서 T12 척추 범위의 대동맥 임파절을 포함하여 전골반까지 이어서 치료하였다. 강내 방사선치료시에는 Ir¹⁹²를 사용하여 point A를 기준으로 주 2회, 각 5Gy씩 30Gy를 조사하였다. 수술전 및 방사선 치료전 보조 항암화학요법은 7-10일 간격으로 3회 투여하였다. 항암제는 cisplatin/paraplatin-vincristine

복합제를 사용하여, 제1일에 cisplatin 70mg/m² 또는 paraplatin 280mg/m²를 정맥 주사한 후, 제2일에 vincristine 1.0mg/m²를 정맥 주사하였다. 동시항암 화학방사선요법은 항암화학요법을 시행하면서 동시에 방사선치료를 시행하였고, 수술후 보조 방사선요법은 수술 4주 후부터 방사선치료를 시행하였다.

항암화학요법을 시행하기 전에 대상군의 골수, 신장, 간, 심장, 폐 등에 대한 기초검사를 시행하였고, 매회 시작하기 전에 24시간 소변내 크레아티닌 제거율을 측정하여 60ml/min이상인 경우에 시행하였다. 혈색소치, 백혈구수, 과립백혈구수, 혈소판수, 전해질 및 기타 화학검사 등은 치료전 및 치료도중 매일 검사하였으며, 필요에 따라 청각검사, 신경학적 검사 등을 시행하였다. 미국 부인암협회의 항암제 투여시 독성 기준을 참고로 하여, 독성이 지속되거나 심화되는 경우는 항암제의 용량을 감하거나, 투여를 지연 또는 중단하였다.

449명의 치료전 혈청 SCC항원과 405명의 치료전 요중 polyamine을 측정하여 임상 병리학적 예후인자와의 상관관계를 조사하였고, 42명의 재발성 자궁경부암 환자중 38예에서 혈청 SCC항원을, 34예에서 요중 polyamine을 측정하였고, 재발 및 잔류암과 임상 병리학적 예후인자와의 상관관계를 조사하였다. 방사선 치료, 수술적 치료 및 항암화학치료시 각 치료 방법에 따른 치료전과 치료후의 수치를 비교하였다. 방사선 치료시는 치료후 처음 내원한 4주 후에, 수술이나 항암화학요법시는 10일 후에 측정하였다. 방사선 치료후 완전관해는 이학적 검사와 복부 및 골반 MRI상 암 병변이 완전소실된 경우로 140명이 해당되었고, 잔류 병변을 보인 8명은 모두 부분관해로 평가되었다.

Table 1. Clinicopathologic characteristics

	Characteristics	No.(%)
Stage	I	159(33.3)
	II	208(43.5)
	III	101(21.1)
	IV	10(2.1)
Histology	large cell nonkeratinizing	327(68.4)
	large cell keratinizing	100(20.9)
	adenosquamous carcinoma	13(2.7)
	adenocarcinoma	31(6.5)
	others	7(1.5)
Tumor size	<4cm	247(51.7)
	≥ 4cm	231(48.3)
Invasion depth ¹	<10mm	85(17.8)
	≥ 10mm	27(5.6)
Macroscopic LN ¹	negative	202(62.7)
	positive	120(37.3)
Microscopic LN ¹	negative	87(84.5)
	positive	16(15.5)
LVP ¹	negative	63(13.2)
	positive	42(8.8)
Treatment modality	radiotherapy	162(33.9)
	NACT+radiotherapy	167(34.9)
	concurrent chemoradiotherapy	13(2.7)
	RH-PLND	44(9.2)
	RH-PLND+PRT	17(3.6)
	NACT+RH-PLND	30(6.3)
	NACT+RH-PLND+PRT	14(2.9)
MRH	31(6.5)	

¹ excludes incalculable data; LN, lymph node; LVP, lymphovascular permeation; NACT, neoadjuvant chemotherapy; RH-PLND, radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy; PRT, postoperative adjuvant radiotherapy; MRH, modified radical hysterectomy.

2. 혈청 SCC항원의 측정

혈청 SCC항원의 측정은 Abbott SCC riabead[®](Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, U.S.A)를 통한 방사선면역측정법(radioimmunoassay)을 이용하였다. 환자의 혈청에 I¹²⁵ 부착 항체액을 넣고 1.5시간 동안 200rpm으로 원심분리하여 2회 씻어낸후 RIA gamma counter에 놓아 1분간 방사선 활동도(radioactivity)를 측정하여 정량분석을 하였으며, 2.0ng/ml을 기준치로 하여 그보다 높은 수치를 보인 경우를 양성으로 정하였다.

3. 요중 polyamine의 측정

요중 polyamine의 측정은 toluene으로 처리된 24시간 뇨를 5ml 채취하여 동결 보존한 후 효소법의 원리를 이용한⁴¹ polyamine test enzyme kit(Tokuyama Soda Cooperation, Tokuyama, Japan)를 사용하여 측정하였다. 먼저 검체에 acylpolyamine amidohydrolase를 혼합한 후 1시간 동안 30℃ 수조에서 conjugated polyamine을 가수분해시킨 뒤, free polyamine들을 cation-exchange chromatography에 의해 분리하고, 30분간 30℃에서 putrescine oxidase와 반응시킨다. 이후 spectrophotometer를 사용하여 514nm에서의 흡광도를 측정하여 얻은 hydrogen peroxide 형태의 요중 polyamine을 동일한 검체로 측정 한 creatinine의 양에 대해 환산하여 결국 요중 polyamine을 $\mu\text{mol/g creatinine}$ 으로 표시하였다. 정상인의 평균 \pm 표준편차가 $20.0\pm 8.3\mu\text{mol/g creatinine}$ 이므로, 기준치는 평균+3 \times 표준편차인 $45\mu\text{mol/g creatinine}$ 으로 하였고,⁴¹ 그보다 높은 수치를 보인 경우를 양성으로 정하였다.

4. 통계

각 인자간의 상관관계를 확인하기 위해 χ^2 test, t test 및 one-way ANOVA를 하였고, 생존율은 Kaplan-Meier method를 통해 구한 후 Wilcoxon test로 비교하였으며, p 값이 0.05 미만일 때 통계적 의의를 부여하였다.

III. 결 과

1. 치료전 혈청 SCC항원과 요중 polyamine의 임상 병리학적 예후인자와의 관계

치료전 혈청 SCC항원과 요중 polyamine이 병용측정된 399명에서 두 종양 표지자간의 상관성은 없었으며($p=0.2278$)(Figure 1), 양성율도 유의한 관계를 보이지 않았다(Table 2).

암세포 형태에 따른 양성율을 조사한 결과, 요중 polyamine과 달리 혈청 SCC항원은 선암에서 낮아(6.7%), 혈청 SCC항원의 분석에서는 선암은 제외하였다(Table 3).

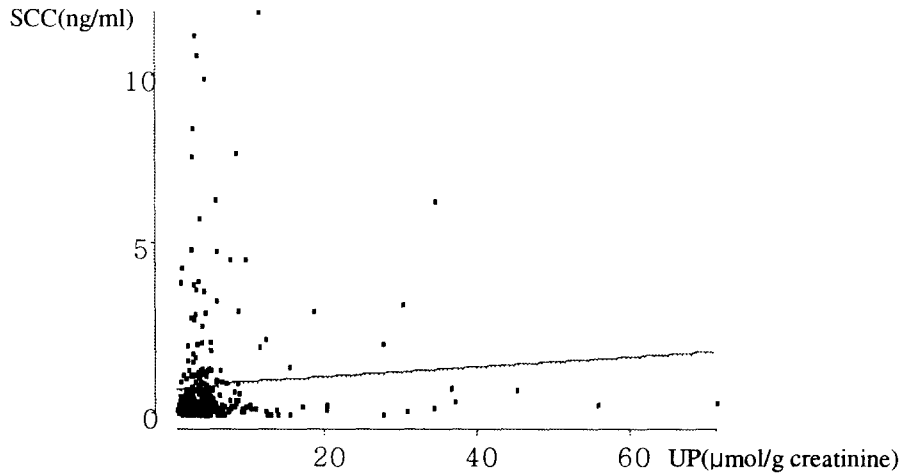


Figure 1. Correlation of continuous pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels and urine polyamines levels in cervical cancer patients.

Table 2. Correlation of pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen positivity and urine polyamines positivity

Tumor markers	SCC ≤ 2.0	SCC > 2.0
UPs ≤ 45	148(37.1%)	77(19.3%)
UPs > 45	101(25.3%)	73(18.3%)

SCC, serum squamous cell carcinoma antigen(ng/ml); UPs, urine polyamines(μ mol/g creatinine).

Table 3. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels and urine polyamines levels according to cell type

Cell type	No.	SCC > 2.0		No.	UPs > 45	
		mean \pm SD	No.(%)		mean \pm SD	No.(%)
Squamous	406	8.25 \pm 17.68	195(48.0)*	364	56.71 \pm 69.06	172(47.3)
Adenosquamous	13	2.15 \pm 3.49	3(23.1)*	10	46.12 \pm 33.79	3(30.0)
Adeno	30	1.20 \pm 1.99	2(6.7)*	26	38.73 \pm 18.28	9(34.6)

SCC, serum squamous cell carcinoma antigen(ng/ml); UPs, urine polyamines (μ mol/g creatinine); *p=0.001.

Table 4. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen positivity and urine polyamines positivity according to stage

Stage	SCC		UPs		Either SCC or UPs	
	No.	> 2.0	No.	> 45	No.	elevated
I	140	15.0%*	140	32.9%	141	46.1%
II	178	54.5%*	175	30.9%	182	65.9%
III	91	76.9%*	81	58.0%	95	89.5%
IV	10	100%*	9	33.3%	10	69.1%
Total	419	47.3%	405	37.0%	428	65.4%

SCC, serum squamous cell carcinoma antigen(ng/ml); UPs, urine polyamines (μ mol/g creatinine); *p=0.001.

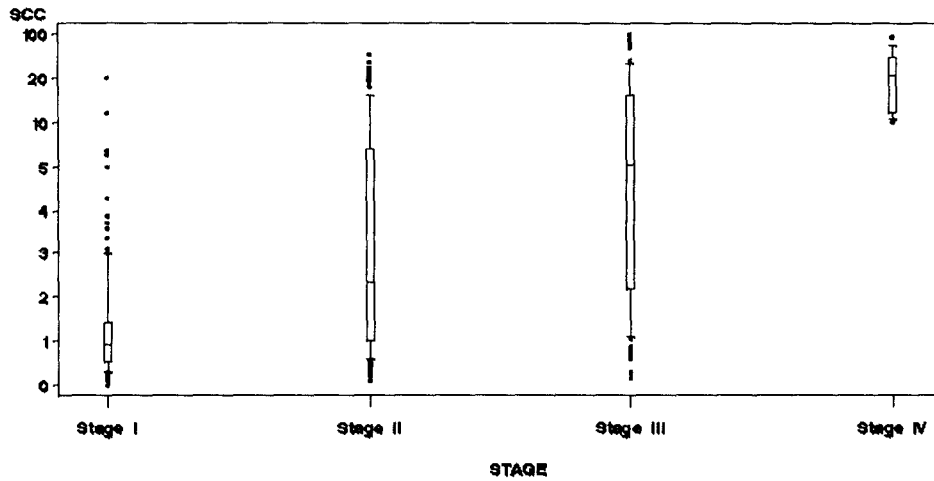


Figure 2. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels according to stage in cervical cancer patients.

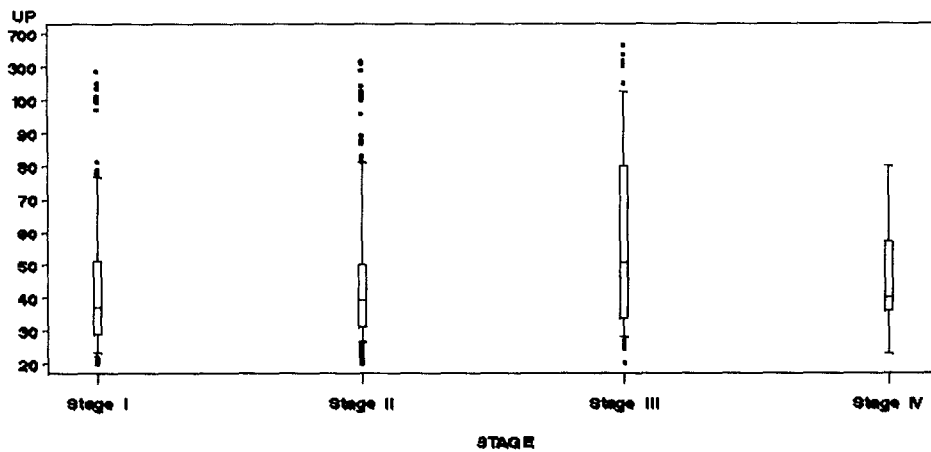


Figure 3. Pretreatment urine polyamines levels according to stage in cervical cancer patients.

Table 5. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels and urine polyamines levels according to clinicopathologic factors

Variables	SCC			Either SCC or UPs		
	No.	>2.0	p	No.	elevated	p
Tumor size						
<4cm	224	62(27.7%)		226	119(52.7%)	
≥4cm	191	133(69.6%)	0.001	198	157(79.3%)	0.001
Macroscopic LN					1	
negative	199	86(43.2%)		202	34(66.3%)	
positive	118	80(67.8%)	0.001	139	97(80.8%)	0.005
Microscopic LN						
negative	86	16(18.6%)		87	37(42.5%)	
positive	16	6(37.5%)	NS	16	9(56.3%)	NS
Invasion depth						
<10mm	80	14(17.5%)		77	34(44.2%)	
≥10mm	26	5(19.2%)	NS	21	12(57.1%)	NS
LVP						
negative	109	44(40.4%)		106	63(59.4%)	
positive	41	16(39.0%)	NS	41	29(70.7%)	NS

SCC, serum squamous cell carcinoma antigen(ng/ml); UPs, urine polyamines(μ mol/g creatinine); LN, lymph node; LVP, lymphovascular permeation.

치료전 혈청 SCC항원과 요중 polyamine의 양성율은 각각 47.3%, 37.0%로 나타났고, 병용측정시는 단독측정시보다 유의있게 높은 65.4%의 양성율을 나타내었다(Table 4).

치료전 혈청 SCC항원의 양성율 및 평균치는 임상병기가 증가함에 따라 유의하게 높았다(Table 4)(Figure 2). 임상병기 3, 4기에서 치료전 요중 polyamine의 평균치는 83.9μ mol/g creatinine로 나타나 1, 2기에서의 46.0μ mol/g creatinine보다 유의있게 높았으나, 각 임상병기에 따른 차이는 없었다(Figure 3).

종양의 크기, 육안적 및 현미경적 임파절 전이, 암 침윤 깊이, 림프혈관 침윤 등 치료 실패를 유발하는 임상 병리학적 예후인자 중 종양의 크기가 4cm 이상인 경우와 육안적 임파절 전이된 경우에서 치료전 혈청 SCC항원의 양성

율이 유의있게 높았으며, 이는 요중 polyamine과의 병용측정시에도 유의있게 높았다(Table 5). 수술적 치료를 시행하지 않았던 2b, 3, 4기에서의 육안적 임파절 전이율은 종양의 크기가 4cm 이상인 경우에서 54.4%, 치료전 혈청 SCC항원치가 2.0ng/ml보다 높은 경우에서 54.7%로 유의있게 높았다(p=0.001). 육안적 및 현미경적 임파절 전이 군에서 골반 임파절 전이 개수가 많을수록, 특히 대동맥주위 임파절까지 전이될수록 치료전 혈청 SCC항원의 양성율이 유의있게 증가하였고, 요중 polyamine과의 병용측정시에는 양성율이 증가하였다(Table 6).

Table 6. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels and urine polyamines levels according to number of macroscopic and microscopic lymph node metastases

Nodal involvement	SCC			Either SCC or UPs		
	No.	>2.0	p	No.	elevated	p
1 pelvic node	36	23(63.9%)	0.001	39	26(66.7%)	0.03
≥2 pelvic nodes	76	47(61.8%)		78	62(79.5%)	
Paraaortic node	22	20(90.9%)		22	21(95.5%)	
Total	134	90(67.2%)		139	109(78.4%)	

SCC, serum squamous cell carcinoma antigen(ng/ml); UPs, urine polyamines(μ mol/g creatinine).

2. 재발암에서 혈청 SCC항원과 요중 polyamine의 의의

42명의 재발성 자궁경부암 환자에서 평균 혈청 SCC항원은 14.7ng/ml이었고, 양성율은 57.9%이었다. 요중 polyamine은 평균 72.9 μ mol/g creatinine, 양성율 64.7%로 나타나 혈청 SCC항원보다 높은 양성율을 보였고, 병용측정시는 69.1%의 양성율로서 단독측정시보다 유의있게 높았다(p=0.001).

재발 및 잔류암의 경우에서 임상 병리학적 예후인자와의 관계를 분석해 본 결과 치료전 혈청 SCC항원의 단독측정 및 요중 polyamine과의

병용 측정, 종양의 크기, 육안적 임파절 전이 및 암 침윤 깊이 등과 유의한 상관관계를 보였다(Table 7).

육안적 임파절 전이된 군에서 재발 및 잔류암의 빈도는 치료전 혈청 SCC항원이 증가된 경우에서 2.5배 정도 유의있게 높았고, 치료전 요중 polyamine과의 병용 측정시 증가된 경우에는 2.2배 정도 유의있게 높았다(Table 8).

3. 치료전 혈청 SCC항원과 요중 polyamine의 치료 결과와의 관계

치료전 혈청 SCC항원이 2.0ng/ml보다 높은 환자군의 5년 생존율은 48.0%로 정상범위의 환자군보다 낮게 나타났고($p=0.0001$)(Figure 4), 치료전 혈청 SCC항원이 양성인 군에서 치료전 요중 polyamine이 $45\mu\text{mol/g}$ creatinine보다 높은 경우는 5년 생존율이 낮았다($p=0.0025$)(Figure 5).

생존율에 영향을 미치는 임상 병리학적 예후인자들의 다요인 분석 결과 임상병기만이 영향을 미치는 예후인자로 조사되었고, 동일 병기에서는 치료전 혈청 SCC항원, 임파절 전이, 종양의 크기 등이 생존율에 영향을 미치는 유의있는 독립적 예후인자로 나타났다(Table 9).

Table 7. Association between clinicopathologic factors and prognosis
- univariate analysis

Variables	Recurrent or residual		
	No.	No.(%)	p
Pretreatment SCC			
≤2.0	221	21(9.5%)	
>2.0	198	58(29.3%)	0.001
Either SCC or UPs			
normal	148	15(10.1%)	
elevated	280	69(24.6%)	0.001
Both SCC and UPs			
normal	311	46(14.8%)	
elevated	88	30(34.1%)	0.001
Tumor size			
<4cm	258	33(12.8%)	
≥4cm	210	63(30.0%)	0.001
Macroscopic LN			
negative	202	39(19.3%)	
positive	120	38(31.7%)	0.012
Invasion depth			
<10mm	85	0(0%)	
≥10mm	27	5(18.5%)	0.001
Microscopic LN			
negative	87	2(2.3%)	
positive	16	1(6.3%)	NS
LVP			
negative	117	14(12.0%)	
positive	43	5(11.6%)	NS

SCC, serum squamous cell carcinoma antigen(ng/ml); UPs, urine polyamines(μ mol/g creatinine); LN, lymph node; LVP, lymphovascular permeation.

Table 8. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels, urine polyamines levels, macroscopic nodal status and prognosis

Variables	macroLN negative			macroLN positive		
	No.	Rec / Res No.(%)	p	No.	Rec / Res No.(%)	p
SCC						
≤2.0	113	16(14.2%)	0.065	38	6(15.8%)	0.012
>2.0	86	21(24.4%)		80	31(38.8%)	
Both SCC and UPs						
normal	139	25(18.0%)	NS	62	13(21.0%)	0.008
elevated	37	9(24.3%)		39	18(46.2%)	

SCC, serum squamous cell carcinoma antigen(ng/ml); UPs, urine polyamines(μ mol/g creatinine); macroLN, macroscopic lymph node; Rec, recurrent; Res, residual.

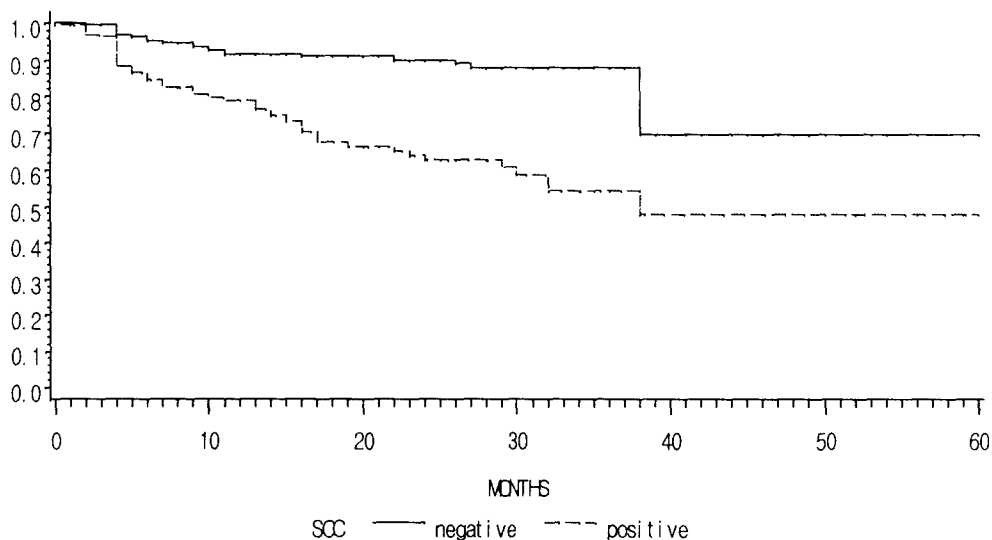


Figure 4. 5-year survivals of cervical cancer patients according to pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels.

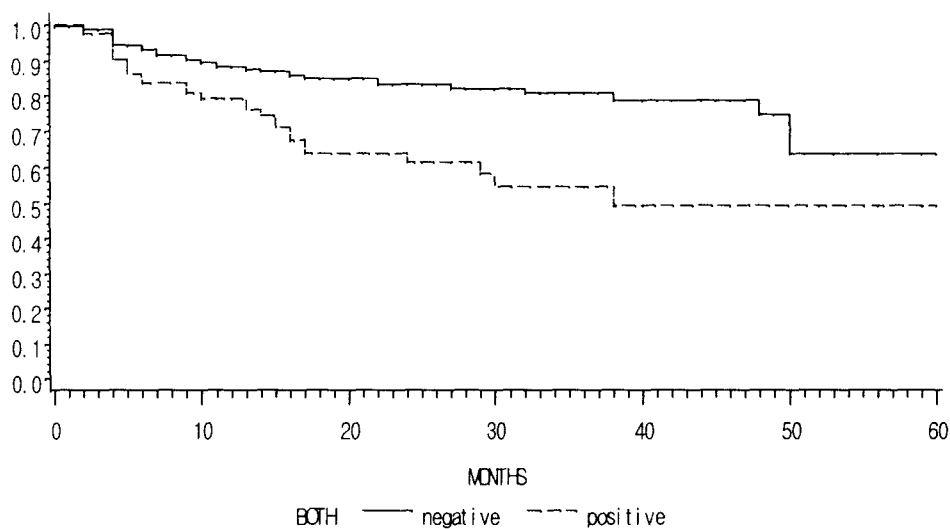


Figure 5. 5-year survivals of cervical cancer patients according to pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels and urine polyamines levels.

Table 9. Multivariate analysis of survival and clinicopathologic factors except stage

Variables	Parameter estimate	Standard error	p value	Risk ratio
Pretreatment SCC	0.9280	0.2560	0.0003	2.530
Lymph node metastasis	0.7393	0.2331	0.0015	2.095
Tumor size ≥ 4 cm	0.5352	0.2526	0.0341	1.708
Pretreatment UPs	0.0709	0.2229	0.7506	1.073
Lymphovascular permeation	-0.7967	0.5914	0.1780	0.451
Invasion depth ≥ 10 mm	-1.1884	1.0117	0.2401	0.305

SCC, serum squamous cell carcinoma antigen; UPs, urine polyamines.

4. 치료후 및 추적 관찰시의 혈청 SCC항원과 요중 polyamine의 변화와 그 의의

치료후 혈청 SCC항원은 치료방법에 관계없이 모두 감소하는 양상을 보였으며, 특히 방사선 치료시 혹은 방사선 및 수술적 치료전 보조 항암화학 치료시 유의한 감소를 보였다. 자궁경부암 근치술을 시행한 경우 치료전 혈청 SCC항원의 평균치는 2.06ng/ml로 기준치와 별 차이가 없어서, 치료후의 혈청 SCC항원의 감소 양상을 나타내긴 하나 유의있는 차이를 보이지는 않았고, 세포의 빠른 합성, 분화시에 증가하는 것으로 알려진 요중 polyamine은 수술적 치료시 32.34 μ mol/g creatinine에서 47.35 μ mol/g creatinine로 증가양상을 보여 수술후 치유 상태를 반영하였다(Table 10).

방사선 치료후 완전관해를 보인 경우와 잔류 병변을 보인 경우에 있어서 치료전 혈청 SCC항원의 양성율, 치료후 혈청 SCC항원의 양성율, 치료후 혈청 SCC항원의 감소폭 등이 모두 유의있는 차이를 나타냈고, 요중 polyamine의 경우도 차이를 보였다(Table 11).

방사선 치료후 완전관해를 보인 군에서의 5년 생존율은 61.2%(Figure 6), 방사선 치료후 정상 범위의 혈청 SCC항원을 나타낸 군에서의 5년 생존율은 68.9%로 나타나(Figure 7), 그렇지 않은 군보다 유의있게 높았다.

Table 10. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels and urine polyamines levels according to treatment modality

Modality	SCC			UPs		
	No.	mean \pm SD	p	No.	mean \pm SD	p
Radiotherapy						
pretreatment	198	7.52 \pm 13.24		31	65.36 \pm 95.00	
posttreatment	204	1.90 \pm 6.66	0.0001	36	40.38 \pm 14.14	NS
Surgery						
pretreatment	47	2.06 \pm 2.59		15	32.34 \pm 9.67	
posttreatment	48	1.21 \pm 4.47	NS	17	47.35 \pm 49.09	NS
Chemotherapy						
pretreatment	135	7.51 \pm 11.15		112	53.69 \pm 72.72	
1st cycle	131	3.86 \pm 5.29	0.0001	113	55.56 \pm 53.57	NS
2nd cycle	96	2.70 \pm 3.60	0.0008	75	54.82 \pm 34.35	NS
3rd cycle	135	2.69 \pm 4.13	NS	117	49.81 \pm 31.67	NS

SCC, serum squamous cell carcinoma antigen(ng/ml); UPs, urine polyamines (μ mol/g creatinine).

Table 11. Pretreatment and posttreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels and urine polyamines levels according to clinical response after radiotherapy

Clinical response	SCC			UPs		
	Δ (pre-post)	pre	post	Δ (pre-post)	pre	post
CR	-5.88	50.4%*	9.3%*	-26.75	38.7%	31.3%
IR	-14.04	80.0%*	50.0%*	-12.00	53.9%	33.3%

SCC, serum squamous cell carcinoma antigen(ng/ml); UPs, urine polyamines (μ mol/g creatinine); CR, complete response; IR, residual induration; *p<0.05.

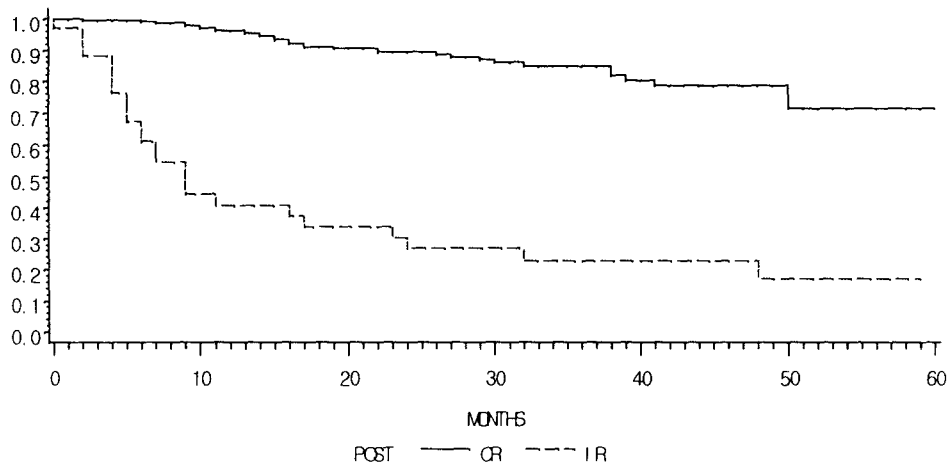


Figure 6. 5-year survivals of cervical cancer patients according to clinical response after radiotherapy.

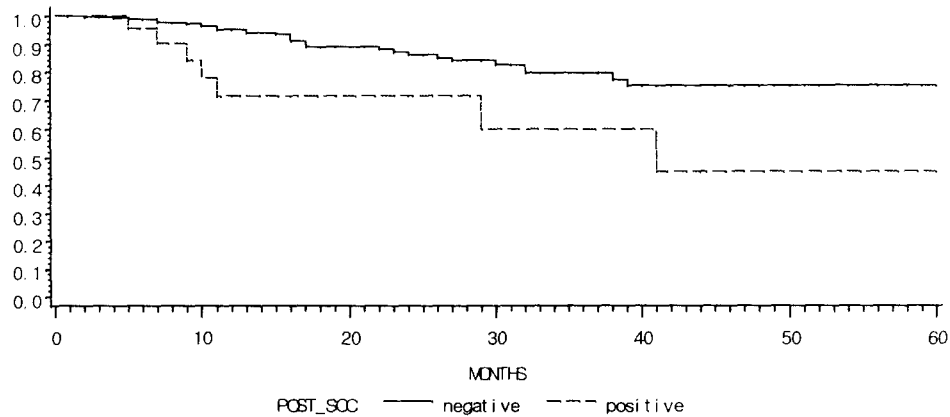


Figure 7. 5-year survivals of cervical cancer patients according to posttreatment serum squamous cell carcinoma antigen levels after radiotherapy.

IV. 고 찰

자궁경부암은 조기진단이 비교적 용이하고 이에 따른 적절한 치료로 비교적 높은 근치율을 보이고 있으나, 병기설정에 오류가 많고, 정확한 치료 효과 판정에 어려운 점이 있으며 재발암의 경우 조기에 진단이 어려운 것으로 알려져 있다. 따라서 자궁경부암 환자에서 과급 정도를 반영할 수 있고, 예후 판정, 치료후 효과 판정 및 추적 관찰시 암의 퇴행, 지속, 진행 등을 감시할 수 있는 종양표지자에 관한 많은 연구가 있어 왔는데, 현재까지 혈청 SCC항원이 가장 유용하게 이용되고 있으나, 그 한계로 인해 CEA,^{2,11,15,17,42} CA 125,^{2,10,15,20,43} tissue polypeptide antigen(TPA)^{8,15,20,22} 등 다른 종양표지자와의 비교, 조합 등이 연구되었다. 본 연구에서는 조혈계 악성종양,^{25,32} 폐암,^{33,38} 대장암^{32,35,37} 및 위암³⁴ 등에서 종양표지자로서의 효용성이 알려져 있으며, 위암 환자에서 CEA와의 비교 보고된 바 있고³⁴ 자궁경부암에서도 일부 보고된 바 있는^{39,40} 요중 polyamine에 대하여 혈청 SCC항원과의 병용 측정을 통한 효용성을 알아보았다. 또한 혈청을 이용한 다른 종양표지자와 달리 채취 및 보관이 용이하며 간편한 효소법을 이용한 요중 polyamine은 그 의의가 크다고 할 수 있다.⁴¹

혈청 SCC항원의 기준치에 관해서는 1.5ng/ml에서부터^{8,22} 2.5ng/ml에 이르기까지^{13,14,16,18-20,42} 다양하게 연구되었는데, 본 연구에서는 가장 많은 연구자가 기준치로 채택하였고,^{2,3,11,12,17,23,43} 정상인의 98%가 2.04ng/ml 이하였고, 평균+2×표준오차가 2.06ng/ml이었다는 보고와,² 정상 대조군 모두 2.0ng/ml 이하라는 보고를 바탕으로³ 2.0ng/ml를 기준치로 하였다. 요중 polyamine의 기준치는 효소법을 최초로 고안한 Kubota 등이 보고했던⁴¹ 정상인의 평균+3×표준오차인 45 μmol/g creatinine으로 하였다.

자궁경부암 1, 2기 환자에서 혈청 SCC항원과 CA125는 상호 연관성 있

는 수치 증가를 보인다는 보고와,⁴³ 위암 환자에서 요중 polyamine이 CEA와 약간의 상호 연관성이 있다는 보고를 바탕으로,³⁴ 요중 polyamine과 혈청 SCC항원간의 상관분석을 실시한 결과 p값 0.2278로서, 서로 연관성 없이도 각각의 수치상승을 보일 수 있는 것으로 나타나, 둘중 어느 한 종양 표지자의 증가 뿐 아니라 병용측정시에 더욱 의의가 있을 것으로 생각되었다.

요중 polyamine은 세포의 성장, 분화와 관련이 있으며 빠른 세포 증식시 증가하므로 자궁경부암에서 세포 형태에 따른 차이를 보이지 않았고, 혈청 SCC항원은 다른 연구에서와 마찬가지로^{3,10,12,14 16,19,43} 선암과는 관련이 없는 것으로 나타났다.

혈청 SCC항원은 자궁경부암에서 보고자에 따라 44%-76%의 양성율을 보이고, 병기가 증가함에 따라서 뚜렷한 증가양상이 보고되어 있다.^{2,3,7,8,10,12-16,18-20,22,23,42,43} 요중 polyamine에 관하여는 Hayase 등의 보고만 있었는데,³⁹ 405예에서 조사한 본 연구를 통하여 자궁경부암 1기에서 32.9%, 2기에서 30.9%, 3기에서 58%, 그리고 4기에서 33.3%의 양성율을 확인하였다. 재발암에서는 요중 polyamine의 양성율이 혈청 SCC항원보다 높은 64.7%를 보임으로써(p=0.05), Hayase 등의 보고에서와 같이 재발암에서의 두드러진 증가양상을 확인하였다.³⁹

치료 실패율을 높이고 무병 생존율을 감소시키는 임상 병리학적 예후인자와 혈청 SCC항원과의 관계가 연구되었는데, 주로 병소의 크기, 임파절 전이, 암 침윤 깊이 등과의 의의있는 연관성을 보고하였다. Duk 등은 1990년 1b, 2a기의 초기 자궁경부암에서 혈청 SCC항원 2.5ng/ml를 기준으로 종양의 크기가 3cm이상인 경우, 임파절 전이가 있는 경우, 암 침윤 깊이가 5mm를 넘는 경우에서 의의있게 증가된 양성율을 보고하였고,¹³ 이후 1996년의 보고에서는 1.9ng/ml를 기준으로 종양의 크기 4cm, 암침윤 깊이 5mm, 임파절 전이시 증가한다고 하였다.⁷ 또한 기준치를 넘는 혈청 SCC항원 군에서 임파절 양성율은 42%로 의의있게 높으며, 1개의 임파절 전이를 보인 경우보다 2개 이상의

전이를 보인 경우에서 더욱 높은 양성율을 보고하였다. Scambia 등도 크기가 4cm이 넘는 1b기 이상을 대상으로 혈청 SCC항원, CA 125, CA 15.3 등을 동시에 비교하여, 혈청 SCC항원만이 크기 5cm 이상인 경우와 임파절 전이된 경우에서 유의있게 높은 수치를 나타낸다고 하였다.¹⁰ Brioschi 등은 종양의 용적이 10ml 이상인 환자군 중 92.6%에서 혈청 SCC항원이 2ng/ml 이상인데 반해, 10ml 이하인 환자군에서는 22.5%만이 양성이었다고 하였고,⁴⁴ 반면에 Ngan 등은 혈청 SCC항원과 TPA 모두에서 종양의 크기 3cm을 기준으로 차이가 없음을 보고하였다.²² 수술적 치료를 받은 1, 2기 환자 220명을 대상으로 한 Bolger 등의 연구에서는 4cm을 넘는 크기 또는 임파절 전이시에 혈청 SCC항원의 양성율을 높이며, 혈청 SCC항원이 >2, >4, >8.6ng/ml로 높아짐에 따라 양성 예측율은 51.4, 70, 100%로 높아지나, 민감도는 58.1, 45.2, 22.6%로 낮아진다고 하였다.¹² Takeshima 등은 자궁경부암 근치술을 시행 받은 1b기 148명에서 임파절 전이와 종양의 크기가 혈청 SCC항원의 증가에 영향이 있다고 보고하면서 골반 임파절 전이가 없는 113명중 95%가 혈청 SCC항원 4ng/ml 이하였고, 4ng/ml보다 높은 환자 중 65%가 골반 임파절 전이를 나타냈다고 하여, 혈청 SCC항원 4ng/ml를 1b기에서 골반 임파절 전이 유무의 예측에 유의있는 기준치로 제시하였다.⁹ 병기 구분 없이 전 예를 대상으로 한 본 연구에서는 혈청 SCC항원의 단독측정시와 요중 polyamine과의 병용측정시에 종양의 크기가 4cm 이상인 경우와 육안적 임파절 전이된 경우에서 유의있는 양성율의 증가를 보였고, 특히 골반 임파절 적출술을 시행했던 105예를 포함한 422예에서의 분석을 통해 골반 임파절의 전이 개수가 많을수록, 대동맥 주위 임파절까지 전이될수록 혈청 SCC항원의 양성율이 유의있게 증가하며, 요중 polyamine과의 병용측정시 더욱 높은 양성율의 증가 양상을 나타내어, 임파절 전이와 깊은 관련 양상을 알 수 있었다.

자궁경부암에서 재발암의 경우는 효과적인 치료 방법이 없어 그 예후가

지극히 불량하다는 점에서 추적 관찰시 조기 진단이 중요하다. 주로 증상의 발현, 정기적인 골반 내진, 방사선 영상 진단, 조직학적 진단 등을 통해 진단이 이루어지는데, 혈청 SCC항원이 재발암의 조기 진단이나 예측에 유용한 역할을 한다. Kato 등은 선행 기간 3.6개월로서 추적 관찰시 증가된 혈청 SCC항원이 재발암과 관련이 있다고 하였고,⁴⁵ Duk 등에 의하면 재발 부위에 따라서 재발 기간이나 재발시의 혈청 SCC항원은 관련이 없다고 하였다.¹³ 재발시 혈청 SCC항원의 양성율은 27.5%-100%로 다양하며,^{2,3,7,13 18,22,23,42,45} Meier 등은 혈청 SCC항원 단독측정시 73%의 양성율을 보이거나 CEA와의 병용측정시는 90%의 높은 양성율을 나타낸다고 보고하였다.¹⁷ 본 연구에서도 두 종양표지자의 재발시 평균치가 높게 측정되었고, 요중 polyamine의 경우 의의있게 높은 64.7%의 양성율을 보여 재발암에서 더욱 증가함을 알 수 있었다. 또한 혈청 SCC항원과의 병용측정시 양성율 69.1%로서 단독측정시와 의의있는 차이를 보였다.

임상 병리학적 예후인자 중에서 Duk 등의 보고에 의하면 수술적 치료를 받은 초기 자궁경부암에서 치료전 혈청 SCC항원, 종양의 크기, 임파절 전이 등이 재발 및 잔류암과 의의있는 관계가 있다고 하였고, 특히 임파절 전이가 없는 군에서 재발 및 잔류암의 빈도는 혈청 SCC항원치가 증가된 경우 3배 정도 의의있게 높았으며, 이 결과를 바탕으로 혈청 SCC항원치가 높은 경우 임상적으로 진단되지 않는 미세적 전신 전이를 고려해야 한다고 하였다.⁷ 본 연구에서는 임상 병기나 치료 방법의 구분 없이 조사하였는데, 혈청 SCC항원의 단독 측정 및 요중 polyamine과의 병용 측정, 종양의 크기, 육안적 임파절 전이 및 암 침윤 깊이 등의 예후인자가 재발 및 잔류암의 발생과 의의있는 상관 관계를 나타내었고, 육안적 임파절 전이군에서 혈청 SCC항원의 단독측정 및 병용측정시 양성율 나타낸 환자들의 재발 및 잔류암의 빈도가 의의있게 높았다.

생존율과 혈청 SCC항원과의 관계에 대해서는 1990년 이후 보고되기 시작하였는데, Duk 등은 치료전 혈청 SCC항원이 증가된 경우 1b기 환자의 5년 생존율이 70%로 나타나 정상 수치를 보인 환자의 95.8%보다 유의있게 감소함을 보고하였고,¹³ Avall-Lundqvist 등은 혈청 SCC항원이 4.5ng/ml 이상인 환자는 1.3ng/ml이하인 환자보다 16배 높은 치명적 위험도를 나타내는 현저히 낮은 3년 생존율을 보고하였다.¹⁵ 수술적 치료를 받은 초기 자궁경부암 환자를 대상으로 한 보고에서는 Scambia 등이 5ng/ml 이상의 치료전 혈청 SCC항원을 보인 환자 군에서 유의있게 낮은 2년 생존율을 보고하였으나,¹⁴ Bolger 등에 의하면 2ng/ml 기준시 4년 생존율에 유의있는 차이를 보이지 않았다.¹² 1994년 이후부터 본격적으로 5년 생존율이 보고되기 시작하여, Ngan 등은 1.5ng/ml을 기준치로 하여, 정상 수치군의 80.2%보다 유의있게 낮은 52.4%를,²² Scambia 등은 5ng/ml와 7ng/ml를 기준으로 각각 유의있게 낮은 생존율을 보인다고 하였다.¹⁶ 그러나 2년 뒤 Scambia 등은 4cm보다 큰 1b기 이상의 진행된 자궁경부암 환자에서는 5ng/ml를 기준으로 유의있는 생존율의 차이를 보이지 않으며, CA 125만이 의의가 있었다고 하였다.¹⁰ 1996년 Duk 등은 1b, 2a기의 자궁경부암에서 1.9ng/ml를 기준으로 10년 이상의 장기 생존율에 차이가 있다고 하였다.⁷ 본 연구에서도 치료전 혈청 SCC항원의 차이에 따른 5년 생존율이 유의있게 차이를 보였을 뿐 아니라, 요중 polyamine과의 병용측정시 두 종양표지자가 양성인 경우 유의있게 낮은 생존율을 보임으로서, 두 종양표지자가 예후에 중요한 인자임을 확인할 수 있었다.

또한 임상 병리학적 예후인자들의 다요인 분석에서는 동일 병기에서 치료전 혈청 SCC항원, 임파절 전이, 종양의 크기 등이 생존율에 유의있게 영향을 미치는 독립적 인자로 나타났다.

자궁경부암의 주된 치료는 방사선치료와 수술적 치료이며, 고위험 예후

인자를 가진 경우에는 치료전 보조항암화학요법도 시도되고 있어, 이러한 치료방법에 따른 혈청 SCC항원의 변화가 연구되었다. 1984년 Kato 등은 자궁경부암 근치술후 증가되어 있던 혈청 SCC항원이 급속히 정상 범위로 감소하여 검출되지 않다가, 재발시 다시 증가하여 방사선치료와 항암화학치료 후 감소함을 보고하였다.⁴⁵ Maruo 등은 특히 자궁경부암 근치술후 72시간 내에 증가된 혈청 SCC항원이 급격히 정상범위로 떨어지며, 방사선치료시는 초기 2000rad 조사 때까지는 계속 증가하다가 그후 방사선치료에 반응함에 따라 서서히 감소하기 시작하여 총 조사량 4000rad 때에 50%, 6000rad 때까지 87.5%의 환자에서 2.5ng/ml 이하로 감소한다고 보고하였다.⁴² 또한 조직학적으로 암세포가 사라지는 때와 혈청 SCC항원이 정상화되는 때가 거의 일치한다고 하였다. 이후 Senekjian 등의 보고 외에도² 다수의 연구 결과가 보고되었는데, Scambia 등은 2차례의 보고를 통해 치료전 보조 항암화학요법시 치료반응에 따라 혈청 SCC항원의 변화 양상이 일치하며, 특히 1회의 보조 항암화학요법시는 57%만이 치료 반응을 예측할 수 있는 반면에, 2회의 보조 항암화학요법 시행 2주후에 조사한 혈청 SCC항원치는 86%에서 그 치료 반응 여부를 예측할 수 있다고 하였다.^{14,16} 3회 시행중 초기에 혈청 SCC항원이 감소하는 것은 일부 조직에서 반응하는 것으로 최종적인 치료 결과의 예측에 오류를 초래할 수 있으므로, 2회까지의 보조 항암화학요법 시행 후에 혈청 SCC항원의 감소 여부와 정도를 참고하여 치료 지속 여부를 결정하는 것이 바람직하다고 하였다. 본 연구 결과에서도 치료전 혈청 SCC항원과 비교하여 2회 치료전 보조 항암화학요법 시행까지는 유의있는 감소 양상을 보여 일치된 결과를 나타내었다.

Polyamine은 혈청 SCC항원과 달리 효과적인 항암화학치료시 혈청과 요에서 일시적으로 증가하는 것으로 알려져 있다. 주로 조혈계 종양을 대상으로 한 연구에서 항암화학치료에 반응시 72시간 내에 요중 spermidine이

2배 이상 증가한다는 보고도 있었고,³² putrescine/spermidine 비가 현저히 작을 경우 치료에 잘 반응한다고도 하였다.³³ 자궁경부암에 관해서는 Hayase 등이 보고하였는데, 방사선치료시는 치료 반응을 보이는 경우 대부분 총 조사량 3000rad시까지 증가하였다가 이후 정상 범위 내로 감소하는 양상을 보이고, 수술적 치료시에도 유사하다고 하였다.³⁹ Becciolini 등도 방사선치료시 putrescine과 spermidine치가 각각 증가하여 10-12Gy때 최고에 도달했다가 이후 감소하는 양상을 보이고, putrescine/spermidine 비는 첫 조사 이후 급격히 증가하여 20Gy까지 증가된 채로 유지하다가 이후 감소한다고 하였다.⁴⁰ 본 연구에서는 방사선치료 환자에 있어서 조사량 변화에 따른 요중 polyamine의 변화는 조사하지 못하였고, 치료 4주 후의 감소된 양상만을 확인하였다. 치료전 보조 항암화학요법시는 특이한 변화 양상을 찾아볼 수 없었으며, 수술 10일 후에는 약간 증가된 양상을 보였다.

1990년 Duk 등은 일차적 초기 치료를 마친 후 치료 결과를 평가하여 완전관해의 경우 치료 3개월 후의 혈청 SCC항원이 2.5ng/ml보다 높은 예가 5.5%인 반면에, 부분관해이거나 진행된 경우는 각각 72%, 93.3%로 나타나, 혈청 SCC항원이 치료후 상태를 잘 반영하는 유용한 지표가 된다고 하였다.¹³ Yazigi 등은 방사선치료 전후의 혈청 SCC항원의 변화 양상을,¹⁸ Scambia 등은 치료전 보조 항암화학치료시의 변화 양상을 임상 반응 결과와 비교하여 유의한 관계가 있음을 보고하였다.^{14,16} 특히 Rose 등은 혈청 SCC항원이 2.5ng/ml 미만이 되지 않는 정도의 급격한 수치 감소는 부분관해 환자에서도 일어나므로 치료후 감소 정도뿐 아니라 정상 범위로까지 감소되는지가 치료 반응을 판단하는데 중요하다고 하였다.¹⁹ 본 연구에서는 방사선치료를 일차적 치료로 시행 받은 환자에서 완전관해를 보인 환자 군과 잔류 병변이 있는 환자 군으로 나누어 보았는데, 혈청 SCC항원의 경우 치료전과 치료후의 수치 차이 뿐 아니라, 양성율도 의의있는 차이를 보였다. 또한 치료후

완전관해를 보인 환자 군에서 5년 생존율이 높게 나왔으며, 치료후 혈청 SCC항원치가 정상 범위인 환자 군에서도 의의있게 높게 관찰되어 Hong 등의 결과와 유사함을 알 수 있었다. Hong 등은 치료후 혈청 SCC항원이 2ng/ml 이하인 군은 완전관해이건 그렇지 않건 간에 증가된 치료후 혈청 SCC항원을 보인 환자 군보다 높은 생존율을 보임으로써, 치료후 임상적 상태보다도 치료후 혈청 SCC항원이 예후에 중요한 지표임을 제시하였다.²¹

일차적 치료후 추적 관찰시의 유용성에 대하여도 많은 언급이 있었는데, Yazigi 등은 95%의 환자에서 치료후 혈청 SCC항원이 치료후 상태를 정확히 반영하였다고 하였으며,¹⁸ 본 결과도 측정된 혈청 SCC항원과 요중 polyamine은 잔류 병변이 있을 때 기준치보다 증가된 수치를 보임으로써 기존의 보고와 같이 종양표지자로서 중요한 의의를 확인할 수 있었다.^{13,17,19,22,45}

결론적으로 요중 polyamine은 채취 및 보관이 용이한 소변을 이용한 종양표지자로서 혈청 SCC항원과의 병용측정시 암의 파급 정도, 고위험군에서의 추적 관찰, 치료시 효과 판정 및 치료후 추적 관찰시 잔류암과 재발암의 예측 등에 있어 매우 중요한 역할을 하는 유용한 종양표지자로 판단된다. 또한 요중 polyamine을 putrescine, spermidine 및 spermine으로 세분화하여 각각의 검사를 통해 좀더 정확한 요중 polyamine의 변화 양상을 조사할 때 더욱 유용한 의의를 찾을 수 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

478명의 자궁경부암 환자와 42명의 재발암 환자를 대상으로 지금까지 자궁경부암에서 가장 유용한 종양표지자로 알려진 혈청 SCC항원뿐 아니라 효소법을 이용한 요중 polyamine의 측정을 통해 그 임상적 유용성을 조사하였다.

혈청 SCC항원과 요중 polyamine은 임상 병기, 종양의 크기, 육안적 임파절 전이 등의 임상 병리학적 예후인자, 생존율, 치료후 반응 상태, 추적 관찰 및 재발암 등에서 유의있는 상관 관계를 나타내어, 암의 파급 정도, 고위험군에서의 추적 관찰, 치료후 효과 판정 및 추적 관찰시 재발 및 잔류암의 예측 등에 있어 유용하였다.

요중 polyamine을 putrescine, spermidine 및 spermine으로 세분화하여 각각의 검사를 통해 좀더 정확한 요중 polyamine의 변화 양상을 조사할 때 더욱 유용한 의의를 찾을 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1977;40:1621-8.
2. 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 carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:433-9.
3. 김수녕, 최동희, 강성호, 박찬규. 침윤성 자궁경부암 환자에서의 SCC Antigen 측정의 의의. *대한암학회지* 1988;20:1807-13.
4. Crombach G, Scharl A, Vierbuchen M, Wurz H, Bolte A. Detection of squamous cell carcinoma antigen in normal squamous epithelia and in squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer* 1989;63:1337-42.
5. Kato H, Morioka H, Tsutsui H, Aramaki S, Torigoe T. Value of tumor-antigen(TA-4) of squamous cell carcinoma in predicting the extent of cervical cancer. *Cancer* 1982;50:1294-6.
6. Chou CY, Wang ST, Kuo HC, Tzeng CC, Yao BL. Serum level of squamous cell carcinoma antigen and tumor size are useful to identify preoperatively patients at high risk of cervical cancer. *Cancer* 1994;74:2497-501.
7. Duk JM, Groenier KH, de Bruijn WA, Hollema H, ten Hoor KA, van der Zee AGJ. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen: a newly identified prognostic factor in early-stage cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14:111-8.

8. Gaarenstroom KN, Bonfrer JMG, Kenter GG, Korse CM, Hart AAM, Trimbos JB. Clinical value of pretreatment serum Cyfra 21-1, tissue polypeptide antigen, and squamous cell carcinoma antigen levels in patients with cervical cancer. *Cancer* 1995;76:807-13.
9. Takeshima N, Hirai Y, Katase K, Yano K, Yamauchi K, Hasumi K. The value of squamous cell carcinoma antigen as a predictor of nodal metastasis in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998;68:263-6.
10. Scambia G, Panici B, Foti E, Ferrandina G, Leone FPG, Marciano M, et al. Multiple tumour marker assays in advanced cervical cancer: relationship to chemotherapy response and clinical outcome. *Eur J Cancer* 1996;32A:259-63.
11. Bae SN, Namkoong SE, Jung JK, Kim CJ, Park JS, Kim JW, et al. Prognostic significance of pretreatment squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1997;64:418-24.
12. Bolger BS, Dabbas M, Lopes A, Monaghan JM. Prognostic value of preoperative squamous cell carcinoma antigen level in patients surgically treated for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997;65:309-13.
13. Duk JM, De Bruijn HWA, Groenier KH, Hollema H, Ten Hoor KA, Krans M, et al. Cancer of the uterine cervix: sensitivity and specificity of serum squamous cell carcinoma antigen determinations. *Gynecol Oncol* 1990;39:186-94.
14. Scambia G, Panici PB, Baiocchi G, Amoroso M, Foti E, Greggi S, et al. The value of squamous cell carcinoma antigen in patients with

locally advanced cervical cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy.
Am J Obstet Gynecol 1991;164:631-6.

15. Avall-Lundqvist EH, Sjvall K, Nilsson BR, Eneroth PHE. Prognostic significance of pretreatment serum levels of squamous cell carcinoma antigen and CA 125 in cervical carcinoma. Eur J Cancer 1992;28A:1695-702.
16. Scambia G, Panici PB, Foti E, Amoroso M, Salerno G, Ferrandina G, et al. Squamous cell carcinoma antigen: prognostic significance and role in the monitoring of neoadjuvant chemotherapy response in cervical cancer. J Clin Oncol 1994;12:2309-16.
17. Meier W, Eiermann W, Stieber P, Schneider A, Fateh-Moghadam A, Hepp H. Experiences with SCC antigen, a new marker for cervical carcinoma. Eur J Cancer Clin Oncol 1989;25:1555-9.
18. Yazigi R, Munoz AK, Richardson B, Risser R. Correlation of squamous cell carcinoma antigen levels and treatment response in cervical cancer. Gynecol Oncol 1991;41:135-8.
19. Rose PG, Baker S, Fournier L, Nelson BE, Hunter RE. Serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer: prediction of response and recurrence. Am J Obstet Gynecol 1993;168:942-6.
20. Sproston ARM, Roberts SA, Davidson SE, Hunter RD, West CML. Serum tumor markers in carcinoma of the uterine cervix and outcome following radiotherapy. Br J Cancer 1995;72:1536-40.
21. Hong JH, Tsai CS, Chang JT, Wang CC, Lai CH, Lee SP, et al. The prognostic significance of pre- and posttreatment SCC levels in

- patients with squamous cell carcinoma of the cervix treated by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:823-30.
22. Ngan HYS, Cheng GTS, Yeung WSB, Wong LC, Ma HK. The prognostic value of TPA and SCC in squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1994;52:63-8.
 23. Bolli JAN, Doering DL, Bosscher JR, Day Jr TG, Rao CV, Owens K. Squamous cell carcinoma antigen: clinical utility in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1994;55:169-73.
 24. Russell DH. Increased polyamine concentrations in the urine of human cancer patients. *Nat New Biol* 1971;233:144-5.
 25. Russell DH, Levy CC, Schimpff SC, Hawk IA. Urinary polyamines in cancer patients. *Cancer Res* 1971;31:1555-8.
 26. Russell DH. Clinical relevance of polyamines as biochemical markers of tumor kinetics. *Clin Chem* 1977;23:22-7.
 27. Horn Y, Beal SL, Walach N, Lubich WP, Spigel L, Marton LJ. Relationship of urinary polyamines to tumor activity and tumor volume in patients. *Cancer Res* 1984;44:4675-8.
 28. Pegg AE. Polyamine metabolism and its importance in neoplastic growth and as a target for chemotherapy. *Cancer Res* 1988;48:759-74.
 29. Marton LJ, Heby O, Levin VA, Lubich WP, Crafts DC, Wilson CB. The relationship of polyamines in cerebrospinal fluid to the presence of central nervous system tumors. *Cancer Res* 1976;36:973-7.
 30. Pegg AE, McCann PP. Polyamine metabolism and function. *Am J Physiol* 1982;243:c212-21.
 31. Russell DH, Durie BG, Salmon SE. Polyamines as predictors of

- success and failure in cancer chemotherapy. *Lancet* 1975;25:797-9.
32. Durie BGM, Salmon SE, Russell DH. Polyamines as markers on response and disease activity in cancer chemotherapy. *Cancer Res* 1977;37:214-21.
 33. Woo KB, Waalkes TP, Abeloff MD, Lenhard Jr RE, Gehrke CW, Kuo KC. Urinary polyamines for evaluating the course of disease for patients with small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1983;52:1684-90.
 34. Kubota S, Yamasaki Z, Yoshimoto M, Murata N, Wada T, Ohsawa N, et al. The value of urinary polyamine assay in stomach cancer. *Cancer* 1985;56:1630-5.
 35. Thompson JS, Edney JA, Laughlin K. Urinary polyamines in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1986;29:873-7.
 36. Yarrington JT, Sprinkle DJ, Loudy DE, Diekema KA, McCann PP, Gibson JP. Intestinal changes caused by DL- α -difluoromethylornithine (DFMO), an inhibitor of ornithine decarboxylase. *Exp Mol Pathol* 1983;39:300-16.
 37. Kingsnorth AN, King WWK, Diekema KA, McCann PP, Ross JS, Malt RA. Inhibition of ornithine decarboxylase with 2-difluoromethylornithine: reduced incidence of dimethylhydrazine-induced colon tumors in mice. *Cancer Res* 1983;43:2545-9.
 38. Sunkara PS, Rosenberger AL. Antimetastatic activity of DL- α -difluoromethylornithine, an inhibitor of polyamine biosynthesis, in mice. *Cancer Res* 1987;47:933-5.
 39. Hayase R, Eguchi K, Sekiba K. Polyamine levels in gynecologic

- malignancies. *Acta Med Okayama* 1985;39:35-45.
40. Becciolini A, Porciani S, Lanini A, Santoni R, Cionini L. Urinary polyamines in patients with advanced cervical cancer or pelvic recurrence during and after radiotherapy. *Acta Oncologica* 1992;31:327-31.
 41. Kubota S, Okada M, Imahori K, Ohsawa N. A new simple enzymatic assay method for urinary polyamines in humans. *Cancer Res* 1983;43:2363-7.
 42. Maruo T, Shibata K, Kimura A, Hoshina M, Mochizuki M. Tumor-associated antigen, TA-4, in the monitoring of the effects of therapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1985;56:302-8.
 43. Tomas C, Risteli J, Risteli L, Vuori J, Kauppila A. Use of various epithelial tumor markers and a stromal marker in the assessment of cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1991;77:566-72.
 44. Brioschi PA, Bishof P, Delafosse C, Krauer F. Squamous cell carcinoma antigen(SCC-Ag-A) values related to clinical outcome of pre-invasive and invasive cervical carcinoma. *Int J Cancer* 1991;47:376-9.
 45. Kato H, Tamai K, Morioka H, Nagai M, Nagaya T, Torigoe T. Tumor-antigen TA-4 in the detection of recurrence in cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1984;54:1544-6.

Abstract

**Clinical utility of serum squamous cell carcinoma antigen and
urine polyamines in cervical carcinoma**

Hyung Jin Mo

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Assistant Professor Young Tae Kim)

Polyamines are closely related to cell growth and differentiation and increased levels of urine polyamines(UPs) has been reported in various human cancers. However, there were few reports on changes of UPs in patients with cervical carcinoma. We investigated the clinical utility of UPs as well as serum squamous cell carcinoma(SCC) antigen in cervical carcinoma.

The association of pretreatment SCC antigen and UPs with clinicopathologic parameters was assessed in 478 patients with cervical carcinoma. SCC antigen was measured by radioimmunoassay and UPs by enzymatic assay method. The prognostic significance of pretreatment SCC antigen and UPs, and the relationship between pretreatment and posttreatment SCC antigen and UPs according to treatment modalities were analyzed.

There was a trend of increased level of UPs with cancer progression,

whereas significant difference of SCC antigen value was found with cancer progression. Among various clinicopathologic parameters, tumor size and macroscopic lymph node metastasis were associated with pretreatment SCC antigen and UPs level as well. Increased pretreatment SCC antigen level(>2.0ng/ml) and UPs level(>45 μ mol/g creatinine) had significant impact on survival. Multivariate analysis revealed that pretreatment SCC antigen, lymph node metastasis and tumor size were independent prognostic factors on survival in the same stage patients.

SCC antigen levels decreased after radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy. In patients treated by radiation, response status was associated with postradiation SCC antigen, which showed a good correlation with survivals.

UPs positivity and SCC antigen positivity in 42 recurrent cervical cancers were 64.7% and 57.9%, respectively. Pretreatment SCC antigen, combination of SCC antigen and UPs, tumor size, macroscopic lymph node metastasis and invasion depth were correlated with recurrent or residual cervical carcinoma.

In conclusion, UPs together with SCC antigen may be used to assess the extent of disease status and to define the prognosis in cervical carcinoma.

Key Words: cervical carcinoma, tumor marker, serum squamous cell carcinoma antigen, urine polyamines