

초기 자궁경부 소세포암의 치료

성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 산부인과학교실

윤경호 · 김대곤 · 문명진 · 김수정 · 성석주 · 임경택 · 이기현 · 심재욱 · 박종택

=Abstract=

Treatment of the Early Stage Small Cell Carcinoma of the Cervix

Kyung Ho Yun, M.D., Dae Kon Kim, M.D., Myung Jin Moon, M.D.,

Soo Jung Kim, M.D., Seok Ju Seong, M.D., Kyung Taek Lim, M.D.,

Ki Heon Lee, M.D., Jae Wook Shim, M.D., Chong Taek Park, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology Samsung Cheil Hospital & Womens Healthcare Center
Sungkyunkwan University, School of Medicine, Seoul, Korea*

Objective: Small cell carcinoma of the cervix(SCC) is a rare aggressive tumor with a propensity for rapid distant recurrence and a high mortality rate. The purpose of this study was to review our experience in early stage disease and to perform a meta-analysis of the literature to compare neoadjuvant with adjuvant chemotherapy as prognostic factor.

Methods: Between 1990 and 1998, seven women with FIGO early stage(IIA-IB) SCC were treated with surgery and chemotherapy at our hospital. Medical records were retrospectively reviewed. And thirty-two early-stage SCC patients who similarly treated since 1990 were identified by a Medline search of the English literature and included in the analysis. The Kaplan-Meier method and log-rank test were used for survival analysis.

Results: Out of our patients, three patients died at 12-13 months after diagnosis due to distant metastases which were brain in two and was liver and lung in one. Other three are alive with no evidence of disease at 27, 66, and 121 months.

From the meta-analysis, the overall 3-year survival rate was 49% in neoadjuvant and 33% in adjuvant chemotherapy, but there were no statistical significance(log-rank test, 0.80) Neoadjuvant chemotherapy resulted in a high response rates(81.2%), no pelvic recurrence, and a low LN metastasis(18.8%), therefore the pelvic radiation therapy rates was low.

Conclusion: Even in the early stage, SCC treatment must be combined with chemotherapy. There was no significant difference in prognosis between neoadjuvant and adjuvant chemotherapy. But this study showed neoadjuvant may extirpate the primary lesion, evaluate response, and assess more promising postoperative therapy according to pathologic features.

Key word: Cervix, Small cell carcinoma, Early-staged, Chemotherapy. Survival.

I. 서론

소세포암은 여러 장기에서 발생할 수 있으며 임

상적으로 매우 악성 경과를 보이는 종양이다.¹⁻⁴ 모든 소세포암의 약 95%가 폐에서 발생하여 기관지원성암(bronchogenic carcinoma)의 30%를 차지하고 2년 생존율이 10% 미만의 치명적인 질환으로 알려져

있다. 기타 자궁경부를 비롯한 이하선, 인후두, 식도, 위, 소장, 대장, 췌장, 신장, 방광, 자궁내막, 난소, 유방, 전립선, 비강, 피부등에서도 발생한다.¹ 이들은 흔히 neuron specific enolase(NSE), chromogranin등과 같은 신경내분비 표식자에 양성 반응을 보이고 전자현미경상 신경내분비 과립이 관찰되며 매우 드물게 임상적으로 방종양성 증후군(paraneoplastic syndrome)을 나타내는 등 신경내분비 분화의 특징을 가지는 종양이다.^{3,5} 소세포암의 자궁경부에서의 발생 빈도는 모든 자궁경부 악성암의 1-3%이지만^{4,6} 자궁경부암 중에서 가장 악성이다. 그렇지만, 폐 이외의 장기에서의 낮은 발생 빈도 때문에 아직까지 임상적 또는 생물학적 특성에 대한 연구가 부족한 상태이며 조직학적 분류나 치료등에 있어서 폐 소세포암의 임상경험에 주로 의존하고 있다.^{3,7}

일반적으로 근치적자궁적출술과 방사선치료 등의 국소적 치료는 초기(stage Ib-IIa) 자궁경부암 치료의 근간을 이루고 Ib병기에서 완치율이 80%에 이른다.⁸ 이와 같이 상대적으로 자궁경부암이 여타 장기의 상피성암에 비해 월등한 치료성적을 가지는 이유는 진단 당시 원격 전이율이 매우 낮으며 방사선치료에 높은 관해율 등에 기반을 두고 있다. 그러나, 자궁경부 소세포암은 진단 당시 60-82%에서 림프관침윤(lymph-vascular infiltration)을 보이며 초기 질환(stage Ib-IIa)의 40-60%가 골반내 림프절 전이를 가진다고 보고되고 있고⁹ 폐, 뇌, 간, 골수, 췌장, 림프관 등에 빈번한 원격 전이 때문에 초기 질환이라 할지라도 국소적 치료는 대부분 성공적이지 못했다.^{2,3,6} 이에 따라 초기 질환에서도 국소적 치료와 함께 원격전이의 예방과 치료를 위하여 전신적인 치료로 항암화학요법이 필요할 것으로 생각되고 있으나 아직까지 최선의 항암화학요법은 정립되어 있지 않다. 특히 항암화학치료의 시기에 관하여 보조적 항암화학요법(adjuvant chemotherapy)을 시도 할 경우 소세포암은 최초 진단 당시에 원격전이를 했을 가능성이 높고 매우 빠르게 진행 및 전이하므로, 짧은 수술 후 회복 기간이라 할지라도 암 전이와 재발의 위험이 증가 할 수 있기 때문에 선행항암화학요법(neoadjuvant chemotherapy)이 대안으로 제시될 수 있으나 아직까지 이에 대한 연구는 없었다.¹⁰ 이에 본 저자는 최근 삼성제일병원에서 치료한 초기 자

궁경부 소세포암 환자들을 대상으로 의무기록을 조사하여 임상적 분석을 하였고 이와 더불어 초기 질환에 대한 선행항암화학요법과 보조적항암화학요법의 예후를 비교하기 위하여 최근 10년간 문헌에 보고된 증례를 이용하여 분석했다.

II. 연구대상 및 방법

1990년부터 1998년까지 삼성제일병원 산부인과에서 초기 자궁경부 소세포암으로 진단되어 본 병원에서 치료 받은 환자는 7명이었고 이들을 대상으로 의무기록지를 검토했다. 이중 최근 3개월 이내에 추적되지 않았던 환자는 전화를 통하여 현재의 상태와 치료 경과를 기록했다.

자궁경부 소세포암의 조직학적 진단은 종양의 세포적 소견과 함께 조직 침범의 양상에 의하여 이루어 졌다. 종양 세포들은 빈약한 세포질을 가지는 작고 둥근 혹은 난원형의 세포로서 미세한 과립상의 염색질을 가지는 농염된 핵과 뚜렷하게 관찰되지 않은 핵인을 가지고 있었다. 종양 세포들은 미만성 침윤 증식을 하거나 불규칙한 종양과 간질(stroma) 경계면을 가지는 소군집 형태로 배열되어 있었고 많은 유사분열과 함께 광범위한 괴사, nuclear molding, crush artifact 등이 흔히 관찰됐다. 이와 같은 조직 소견은 소세포로 구성되어있지만 수지모양(finger-like)의 응집력이 강한 군집으로 침윤하는 분화가 나쁜 비각화편평상피암과 감별의 기준이 되었다. 그리고 일부 환자에서 NSE, chromogranin등에 대한 면역조직화학검사를 하여 진단에 도움을 주었으나 자궁경부 소세포암의 진단은 원칙적으로 광학현미경적 소견에 따라 진단됐다.^{6,7}

임상적 병기는 International Federation of Gynecology and Obstetrics(FIGO)의 분류 기준에 따랐다. 모든 환자는 수술로 근치적자궁적출술과 골반 및 부대동맥 림프절제술을 받았으며 선행 또는 보조적으로 항암화학요법을 받았다. 소세포암에 대한 본 병원에서 항암화학치료의 기준적인 요법은 없었고 다음과 같은 VP, BOMP, PVB, CEV, PE 등을 개별적으로 시행했다. 항암화학요법 시작 전 일반혈구검사(CBC), 간기능검사, BUN, Cr, Na, K, 24-hr urine creatinine clearance test 및 흉부단순촬영, 심전도검

사를 했고 특히 백혈구 중 호중구(neutrophil)가 1500/ml 이하 또는 혈소판이 100,000/ml 이하일 때 항암화학요법은 1주일씩 연기되었고 G-CSF(granulocyte-colony stimulating factor)를 투여했다.

원발성 종괴의 크기는 이학적 진찰 또는 영상진단으로 측정되는 가장 큰 직경으로 했다. 선행항암화학요법을 시행한 경우 치료에 대한 반응을 보기 위하여 조직학적으로 종양 세포가 관찰되지 않은 경우를 완전관해(complete remission), 50% 이상 종양 크기가 감소한 경우 부분관해(partial remission) 등으로 평가했다. 치료 후 환자는 첫 1년은 매월, 다음 2년은 매 3개월, 그 이후로는 매 6개월마다 추적관찰 하였다. 추적관찰 기간은 최초 진단 시부터 사망한 때 또는 마지막 외래 진찰 시로 정의 했다.

또한 Medline을 통해 1990년 이후 발표된 영문 문헌들 중에서 초기 자궁경부 소세포암에 대하여 근치적자궁적출술과 항암화학요법으로 치료한 증례를 검색했다. 그러나 3증례 이하를 보고한 증례 보고는 치료에 실패한 경우 보다는 성공한 증례를 보고했을 가능성이 있으므로 연구대상에서 제외했으며 각 증례들은 병기, 수술 전후의 치료 및 결과, 추적관찰 상태 등이 개별적으로 파악되는 경우로 한정했다. 한차례라도 수술 전 항암화학치료가 시행된 경우는 선행항암화학요법으로 정하였으며 본 병원의 증례를 포함시켜 선행항암화학요법과 보조적 항암화학요법을 비교 분석했다. 두 집단 사이의 비율형 변수는 두 표본 t 검정법을 통해 분석했고 명목 변수는 카이제곱(chi-square)검정법 또는 피셔 정확확률 검정법(Fisher exact probability test)으로 분석하였고 유의 수준 5% 미만($p < 0.05$)을 통계적으로 의미 있는 것으로 정했다. 그리고 Kaplan-Meier method와 log-rank test를 이용하여 생존분석을 하였다.

III. 결 과

추적이 중단된 환자는 한 명(No.7)으로 이 환자는 본 병원 마지막 외래 진찰까지의 결과를 바탕으로 분석했다. 진단 당시 환자의 연령은 평균 48.6세이었고 25세에서 57세의 분포를 보였다. 대부분 점성질 출혈을 포함한 하혈을 주소로 내원하였으나 원발성 불임으로 진찰 중 우연히 4cm 크기의 종괴가

경관에 발견된 환자도 1명 있었다. 조직학적으로 4명의 환자는 순수한 소세포암으로 진단됐고, 2명은 각각 선암(adenocarcinoma)과 상피내선암(In situ adenocarcinoma)이 그리고 1명은 선암과 편평상피암이 함께 있었다. 임상적 FIGO 병기는 한명이 IIa이고 나머지 6명은 Ib로 진단됐고 대부분 3-4cm 크기의 원발성 종괴가 있었으나 2명은 2cm 미만의 병변을 가지고 있었다. 이들 환자들의 주요 임상 자료들은 Table 1.에 요약됐다.

6명의 환자는 선행항암화학요법 후 근치적자궁적출술과 골반 및 부대동맥 림프절제술을 했으며 나머지 1명은 수술 후 보조적항암화학요법을 시행했다. 림프절전이는 1명에서 관찰되었는데 이 환자는 우측 골반 림프절에 3개의 전이가 있어 5400rad 골반내 방사선치료를 받았다. 총 21회의 항암화학치료(평균 3회)가 시행됐고 골수 독성 이외의 부작용은 발견되지 않았고 이 때문에 치료가 1주일씩 연기되고 G-CSF 투여된 경우는 5차례 었다. 선행항암화학요법을 시행한 환자들 중 2명은 조직학적으로 완전관해(complete remission), 2명은 부분관해(partial remission), 그리고 나머지 2명은 원발성 종괴의 변화가 없었다.

암의 재발 없이 3명의 환자에서 진단 이후 각각 27, 66, 121개월째 추적 관찰 중이고 추적이 안된 1명은 진단이후 16개월까지 재발의 소견이 없었다. 이들은 모두 병기 Ib이고 원발성 종괴는 3-4cm 크기였으며 각각 VP, BOMP, CEV등의 선행항암화학요법 후 2명은 부분관해, 1명은 종괴의 크기에 변화가 없었다.

나머지 3명의 환자는 모두 종양의 재발때문에 사망했다. 이들 중 2명은 2cm 미만의 작은 병변을 가지고 있었고, VP요법 2-3cycle 후 조직학적으로 완전관해를 보였다. 이에 추가적인 치료 없이 추적 관찰하였으나 뇌 전이 발생하여 최초 소세포암 진단 이후 각각 12, 13개월에 사망했다. 다른 1명은 IIa병기로 3cm 크기의 원발성 종괴를 가지고 있었는데 PVB요법 3cycle에도 불구하고 종괴의 변화가 없었다. 수술 후 종양의 림프관침윤은 있었으나 림프절전이는 없었다. 추가적인 치료 없이 추적관찰 했으나 간과 폐에 전이 발견됐고 추적관찰 13개월째에 사망했다.

Medline 검색을 통하여 32예를 확인하였고 이중

Table 1. Main clinical feature of 7 cases of small cell cervical carcinoma(SCC).

No	Age	Stage	Tumor size	Neoadjuvant Tx	Response	Adjuvant Tx	LN	Relapse	Outcome (months)
1	52	Ila	3	PVB x3	Stable		No	Liver,Lung	DOD,13
2	25	Ib	4	VP x4	Partial	VP x1	No		NED,121
3	52	Ib	<2	VP x2	Complete		No	Brain	DOD,13
4	51	Ib	3			PVB x3	No		NED,66
5	57	Ib	<2	VP x3	Complete		No	Brain	DOD,12
6	52	Ib	4	BOMP x2	Partial	Radiation Tx	Yes		NED,27
7	51	Ib	4	CEV x1	Stable	PE x2	No		NED,16

VP : cisplatin 50mg/m2 and vincristine 1mg/m2 on day 1. every 10 days

BOMP : cisplatin 50mg/m2 and vincristine 1mg/m2 and mitomycin 10mg/m2 on day 1, and bleomycin 15mg on day 1,8,15. every 4 weeks

PVB : cisplatin 60mg/m2 on day 1, and vinblastine 4mg/m2 on day 1,2, and bleomycin 15mg/m2 on day 1,8,15. every 4 weeks

CEV : cyclophosphamide 1000mg/m2 on day 1, and vincristine 1.4mg/m2 on day 1, and etoposide 100mg/m2 on day1,2. every 3 weeks

PE : cisplatin 50mg/m2 on day 1, and etoposide 100mg/m2 on day 1,2. every 3 weeks

LN, lymph node; DOD, disease of death; NED, no evidence of disease.

Table 2. Reported cases of early-staged SCC treated with neoadjuvant chemotherapy.

Study	Age	Stage	Tumor size(cm)	Neoadjuvant Tx	Response	Adjuvant Tx after RAH	LN	Relapse	Outcome , months
Chang et al ¹¹	38	Ib2	5	VAC/PE x2	Partial	VAC/PE x4	Yes		NED,57
	36	Ib	3.5	VAC/PE x3	Partial	VAC/PE x3	No		NED,45
	44	Ila	3	PE x3 Liver R/T	Partial	(Carbo+VP-16) x2 (Taxol+Carbo) x2	No	Liver PAN	DOD,24
	40	Ib	3.5	PE x2	Partial	PE x2	No	Liver Lung	DOD,10
	37	Ib	3	PE x2	Partial	Pelvic R/T	Yes		NED,18
	56	Ib	1.5	VAC/PE x3	Partial	VAC/PE x3	No	Liver	DOD,17
	35	Ib	2.5	VAC/PE x3	Partial	VAC/PE x3	No	Liver Lung	DOD,10
Lewandowski et al ¹⁰	44	Ila	7	PAE x3	Partial	PAE x1 Pelvic R/T Oral VP-16	No		NED,14
	57	Ilb	10	PAE x2	Complete	Oral VP-16	No		NED,12
Abulafia et al ¹²	39	Ib	3	CEV x1	Stable	PE x3	No		NED,61

RAH, radical abdominal hysterectomy; R/T, radiation therapy; Tx, treatment

LN, lymph node; PAN, paraaortic lymph node

VAC/PE, vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide alternating with cisplatin/etoposide

PE, cisplatin/etoposide; PAE, cisplatin/doxorubicin/etoposide; Carbo, carboplatin; VP-16, etoposide

CEV, cisplatin/etoposide/vincristine; NED, no evidence of disease; DOD, dead of disease

10예는 선행항암화학요법을 22예는 보조적항암화학요법이 시행되었으며 이들의 주요 임상 자료들은

각각 Table 2.와 3.에 요약되어있다. 여기에 본 병원의 7예를 포함시킨 전체 39 증례의 추적기간의 중앙

Table 3. Reported cases of early-staged SCC with adjuvant chemotherapy

Study	Age	Stage	Tumor Size(cm)	Lymph node metastases	Chemotherapy regimen	R/T	Outcome
O Hanlan et al ¹³	62	Ib	2	No	PE	Yes	NED,47
	41	Ib	NR	Yes	PE	Yes	NED,28
Morris et al ¹⁴	50	Ib	4	No	PAE	No	NED,60
	31	Ib	1	No	PAE	No	NED,54
	32	Ib	2	Yes	PAE	No	DOD,14
Lewandowski et al ¹⁰	31	Ib	5	No	PAE	No	NED,51
Abulafia et al ¹²	23	Ib	6	No	PE	Yes	NED,17
	49	Ib	3	No	PE	No	DOD,18
Hoskins et al ¹²	35	Ib	4	Yes	PE	Yes	DOD,20
Wang et al ¹⁶	45	Ib	NR	No	BEP	No	NED,22
	50	Ib	NR	No	NR	No	DOD,15
	27	Ib	NR	Yes	NR	Yes	DOD,13
Sykes et al ¹⁷	30	Ib	4.8	NR	CAE	No	DOD,25
Boruta et al ¹⁸	44	Ib	1	No	VAC	Yes	DOD,31
	33	Ib	5	Not done	VAC	No	DOD,6
	38	Ib	2	No	VAC/PE	Yes	DOD,19
	32	Ib	2	No	NR	No	DOD,27
	20	Ib	5.1	Yes	NR	No	DOD,19
	25	Ib	0.5	No	PE	No	Alive,12
	49	Ib	8	Yes	PE	Yes	DOD,11
	37	Ib	5	Yes	PE	Yes	Alive,9
	53	Ib	3	Yes	PE	Yes	DOD,14

R/T, radiation therapy; NR, not reported

PE, cisplatin/etoposide; VAC, vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide

VAC/PE, vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide alternating with cisplatin/etoposide

PAE, cisplatin/doxorubicin/etoposide; BEP, bleomycin/etoposide/cisplatin;

NED, no evidence of disease; DOD, dead of disease

값(median)은 18개월(6-121)이며 선행항암화학요법군과 보조적항암화학요법군으로 나누어 나이, 병기, 원발성 종괴의 크기, 림프절 전이, 방사선치료의 유무, 추적기간 등에 대하여 비교한 결과는 Table 4.에 요약되어 있다. 선행항암화학요법군은 4예의 II병기가 포함되어있어 차이가 있었고 나머지 변수에서는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 그러나 선행항암화학요법군의 림프절전이 빈도가 18.8%로 보조적항암화학요법군의 38.1% 보다 낮았고 수술 후 골반내 방사선치료 빈도는 보조적항암화학요법군이 43.5%, 선행항암화학요법군이 18.8%로 선행항암화학요법군에서 적었다. 총 16예의 선행항암화학요법군에서 항암치료 후 3예의 완전관해와 10예의 부분관해가 있어 전체적으로 81.2%가 항암화학요법에

반응을 나타냈으며 사망한 7예 중 골반에 국소재발한 경우는 없었고 간, 폐, 뇌, 부대동맥림파절 순으로 원격전이를 했다. 전체적으로 20예가 암의 재발로 사망하였고 이들 예의 추적 기간의 중앙값은 14.5개월(6-31)이었다. 각 치료군의 생존 기간의 중앙값은 각각 24, 25개월이고 3년 생존율은 각각 49%, 33%로 유의한 차이는 없었다(rog-rank test, P=0.80). 그 결과는 Figure 1에 나타냈고 전체 39예의 3년 생존율은 39%를 보였다.

IV. 고 찰

최근에 Chang⁹ 등과 Boruta¹⁸ 등은 각각 초기

Table 4. Comparison of early-staged SCC treated with surgery and chemotherapy.

	Neoadjuvant chemotherapy(n=16)	Adjuvant chemotherapy(n=23)	P value
Age, years (Mean \pm SD)	44.7 \pm 9.5	38.6 \pm 11.1	0.08
Stage			
Ib	12	23	0.02
II	4	0	
Cervical Tumor Size, cm (Mean \pm SD)	3.8 \pm 2.1	3.5 \pm 2.0	0.64
LN metastasis,			
Yes	3	8	0.28
No	13	13	
Unknown	0	2	
Radiation Therapy			
Yes	3	10	0.21
No	13	13	
Overall F/U, months			
Mean \pm SD	29.4 \pm 29.5	26.0 \pm 17.3	0.68
Median	16.5(10-121)	19(6-66)	
Alive	27(12-121)	37.5(9-66)	
Dead	13(10-24)	18(6-31)	
Survival analysis			
Median, months	24	25	0.80
3 yrs survival rate	49%	33%	

LN, lymph node; F/U, follow up

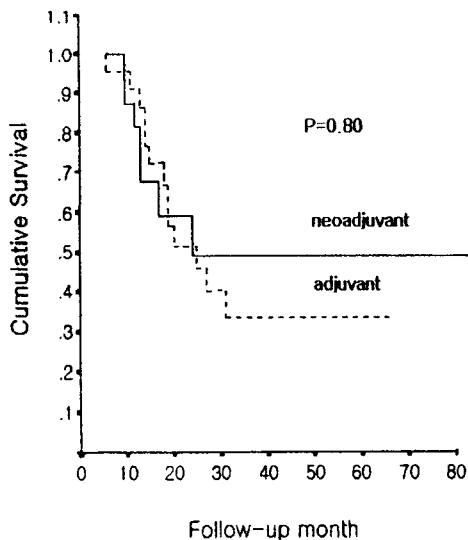


Fig 1. Survival curves comparing early-staged SCC patients treated with neoadjuvant(n=16) versus adjuvant chemotherapy(n=23).

(Ib-IIa) 자궁경부 소세포암에 대하여 수술과 항암화학요법을 병행하여 치료한 결과를 다음과 같이 보고하였다. Chang 등은 근치적자궁적출술 후 보조적항암요법(median 6cycle)을 23명의 소세포암 환자(19: stage Ib, 4: stage IIa)에 대하여 치료 하여 중앙값(median) 22개월(2-166) 추적 관찰하여 13명(56.5%)이 재발의 소견이 없었다고 했다. 그러나 Boruta 등은 Ib병기 자궁경부 신경내분비암 환자 11명(9:small cell carcinoma, 2:large cell neuroendocrine carcinoma)에게 근치적자궁적출술 후 보조적항암화학요법으로 치료하여 평균(mean) 25개월 추적 관찰했는데, 9명의 소세포암 환자 중 7명이 사망했으며 단지 2명만이 각각 9, 12개월째 생존하고 있다고 보고했다. 그리고 본 병원의 결과와 최근 문헌의 중례를 포함한 39예의 3년 생존율은 39%였다.

반면 초기 자궁경부 소세포암에 대하여 항암화학요법 없이 근치적자궁적출술과 골반내 방사선치료, 즉 국소적인 치료만을 시행한 최근의 결과로는

Sheets²등과 Sevin⁶ 등의 보고가 있다. Sheets 등에 따르면 자궁경부 소세포암 환자 14명에 대하여 수술과 수술 후 방사선 치료(8/14)를 한 결과 12명이 치료 후 8에서 31개월 사이에 사망했으며, 나머지 2명도 각각 38과 44개월째에 재발 하였다. 한편 Sevin 등은 11명의 환자에 대하여 역시 수술과 방사선 치료(7/11)를 한 후 최소 5년 이상 추적 관찰한 결과 7명이 치료 후 4에서 31개월 사이에 사망하였고, 4명이 재발없이 생존하여 5년 무병생존율이 37%로 좀더 양호한 결과를 보고하였다. 그러나, Sheets 등과 Sevin 등의 연구 대상에 약간 차이가 있다. Sevin 등은 부대동맥 림프절 전이가 있거나 절제 불가능한 골반림프절 전이가 수술 중 발견된 환자는 수술을 중단하고 방사선 치료를 시도하여 연구대상에서 제외됐으므로 좀더 양호한 결과를 얻었을 가능성이 있다. 또한, Sevin 등은 광학현미경적 소견에 따라 소세포암을 진단했지만 Sheets 등의 환자들은 모두 전자현미경 또는 면역조직화학검사에서 신경내분비분화가 관찰되는 경우로 한정됐다. 최근의 자궁경부 내분비암에 관한 워크숍(workshop)에서 소세포암의 3분의 1이 전자현미경 또는 면역조직화학검사에서 내분비분화를 관찰할 수 없기 때문에 면역조직화학검사는 소세포암의 진단에 필수적이지 않다고 하였고⁷ Sheridan 등은 면역조직화학검사에서 신경내분비분화의 유무와 예후는 관련이 없다고 했다.¹⁹ 그러나 Sheridan 등의 연구가 단지 5명의 환자들을 대상으로 했으며 이와 반대되는 주장을 하는 저자들도 있어 논란이 있다.^{2,21-23} 한편 본 병원의 추적관찰 중인 6예 중 면역조직화학검사는 3예에서 시행됐고 NSE 또는 chromogranin 등에 양성반응을 보인 2예는 모두 사망했고 음성반응을 나타낸 1예는 66개월째 추적관찰 중이다. 신경내분비분화의 유무와 임상적 예후와의 관련성 혹은 예후에 따른 소세포암의 세분화의 가능성에 대해서는 연구과제로 남아있고 이러한 문제가 상기 저자들의 치료 결과에 영향을 주었을 수도 있다.

본 병원은 주로 일반적인 자궁경부암의 치료에 이용되어 왔던 VP²⁴, VBP²⁵, BOMP²⁶ 등의 복합항암화학요법으로 소세포암을 치료했다. 그런데 최근에는 조직학적, 임상적으로 유사하며 상대적으로 많이 연구된 폐 소세포암의 치료 경험을 이용하려는 경향이 있다.⁹⁻¹⁸ 폐 소세포암에 효과가 있는 것으로

밝혀진 항암약제는 cisplatin, carboplatin, etoposide, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, ifosfamide 등이며 가장 흔히 이용되는 조합은 PE(cisplatin and etoposide), VAC(vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide), CAE(cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide) 등이다.²⁷ 이에 Chang⁹등은 보조적항암화학요법이 시행되어진 초기 자궁경부 소세포암 환자 40예를 대상으로 예후적 요인을 분석해 본 결과 림프절 전이의 유무와 함께 VAC 또는 PE 요법의 선택이 유의한 예후적 요인이라고 보고했고 최근 Boruta¹⁸등도 이와 비슷한 연구에서 VAC 또는 PE 요법이 다른 요법 보다 좋은 예후를 보였다고 했다. 그리고 PE 요법이 VAC 요법보다 독성이 적기 때문에 일반적으로 선호되고 있고 4-6cycle이 표준적인 치료로 인정되고 있다.²⁸

선행항암화학요법은 이론적으로 미세전이를 미리 조절하면서 종괴의 크기를 감소시켜 수술을 가능하게 하고 환자의 전신상태가 양호한 시기에 항암약제를 투여함으로써 독성의 발생 가능성을 줄일 수 있는 장점이 있는데²⁹ 특히, 소세포암은 초기에 원격 전이하기 때문에 더욱 의의를 가질 수 있다. 본 연구의 선행항암화학요법이 시행된 16예는 문헌에 보고되어 왔던 40-60% 보다 매우 낮은 18.8%의 림프절전이율을 보였다. 그리고 조직학적으로 3예의 완전관해와 10예의 부분관해를 포함하여 전체적으로 81.2%가 항암화학요법에 관해반응을 나타냈으며 더욱이 관해 반응이 없었던 3예 중 2예가 1cycle의 항암치료만 받았다는 것을 고려한다면 소세포암의 항암화학치료에 대한 관해율은 매우 높다는 것을 알 수 있다. 그렇지만 두 치료군 사이의 생존율에 관하여 유의한 차이는 관찰되지 않았다(log-rank test, 0.80). 폐 소세포암의 경우에서도 높은 임상적 관해율은 완치로 이어지지 못하는데 PE 또는 VAC 요법 등의 관해율은 국소질환 (limited disease)에서 85-95%이며 임상적으로 완전관해를 보인 경우도 50-60%에 이르지만 장기생존율은 5-10%에 불과하다.²⁷ 이는 현재의 항암화학요법이 소세포암의 내성의 발생을 극복 하는데 한계가 있다는 것이며 약 1-2개월 정도의 항암화학치료의 초기 유도가 미세전이를 치료하여 완치에 미치는 영향은 상대적으로 작을 수 밖에 없고 내성을 극복할 수 있는 항암요법의 선택이 더욱 중요한 문제라는 것이다.

이러한 항암제에 대한 내성을 극복하려는 방법으로 최근 폐 소세포암에서 항암화학치료의 강도를 높이려는, 즉 약제 용량의 증가 또는 약제 투여의 간격을 줄이는 등의 치료가 연구 중이나 아직 논란이 있다.²⁸ 이런 관점에서 본 병원의 3예에서 시행한 VP(vincristine, cisplatin)요법을 주목할 필요가 있는데 이는 항암치료 주기를 10일 간격으로 줄인 일종의 강화된 요법으로 볼 수 있다. 치료 결과 독성이 심하지 않으면서 조직학적으로 2예에서 완전관해, 1예에서 부분관해를 유도했지만 완전관해를 보인 2예는 뇌전으로 사망했다. 하지만 이들 사망한 증례의 VP 요법이 각각 2와 3cycle로 불충분했다고 생각되며 이 요법에 대한 임상적 효과를 판단하기에는 경험이 부족하다.

선행항암화학요법에서 수술 후 골반내 방사선치료의 빈도가 보조적항암화학요법 보다 적었는데 이는 선행항암화학요법에 의한 높은 조직학적 관해와 상대적으로 낮은 림프절전이 때문으로 생각된다. 한편으로 Chang⁹ 등은 보조적항암화학요법이 시행된 환자들에서 추가적인 골반내 방사선치료가 림프절 전이등의 예후 요인을 감안하더라도 예후를 개선시키지 못하였다고 보고하고, 이러한 이유는 골반내 전이를 보인 환자가 모두 원격 전이를 동반했기 때문이라고 설명했다. Table 1.과 Table 2.의 선행항암화학요법이 시행된 16예 중 13예가 골반내 방사선 치료를 받지 않았음에도 골반내 재발한 경우는 없었고 사망한 환자들은 모두 원격 전이 때문이었다. 하지만 이상으로 수술과 항암화학요법이 병행된 경우 수술 후 골반내 방사선치료가 불필요하다고 결론을 내리기에는 증례가 부족하다. 다만 좀더 선택적으로 시행되어야 할 필요가 있음을 보여준다.

자궁경부 소세포암에 대한 방사선치료는 국소적 치료의 중요한 위치를 차지하고 있다. van Nagell³⁰ 등은 병기 I 과 II 의 소세포암에 대한 근치적자궁적출술과 방사선치료의 비교에서 방사선치료를 시행한 경우가 골반내 재발의 빈도가 적었다고 보고하였다. 한편으로 초기 소세포암에 대하여 항암화학요법을 병행할 때에 수술과 방사선치료 중 어떤 치료가 더욱 효과적인지에 관해서는 연구가 부족하다. 11명의 소세포암 환자를(stage Ia:1, Ib:5 IIb:4, IVb:1) 동시항암화학방사선치료(concurrent chemo-

radiation therapy)로 치료한 Hoskins¹⁵ 등의 보고는 3년 생존율이 28%이었지만 2명이 독성에 때문에 사망했다고 한다. 또 다른 증례 보고에는³¹ 병기 Ib로 carboplatin and etoposide 7cycle 후 임상적으로 완전관해를 보인 후 추가적인 골반내 방사선치료 시행 중 경관에서 다시 재발하여 자궁적출술을 시행하였던 예가 있다. 이에 반하여 Table 1.과 Table 2.의 선행항암화학요법과 근치적자궁적출술을 시행한 16명의 환자들은 G-CSF 투여로 조절 가능한 골수 독성 부작용 만을 보였고 높은 조직학적 관해로 원발성 종괴에 대하여 확실한 치료를 할 수 있었다는 점, 그리고 선택적으로 추가적 골반내 방사선치료를 시행할 수 있으며 이들에서 골반내 재발이 없었다는 것은 항암화학요법과 병행하는 일차적인 국소적 치료로 근치적자궁적출술이 다소 효과적임을 보여주고 있다.

결론적으로, 자궁경부 소세포암은 매우 급속히 원격 전이하기 때문에 초기라 할지라도 국소적 치료와 함께 항암화학요법이 필수적이다. 최근에 근치적자궁적출술과 항암화학요법을 병행하여 치료한 결과를 보고한 여러 문헌들이 있으나 대부분 증례의 수가 한정되어 있고 추적관찰기간이 다양하며 편차가 많은 치료 결과를 보여주고 있어 예후를 평가하는데 어려움이 있었다. 이에 본 연구는 이들 문헌의 결과를 종합하여 초기 질환에서 근치적자궁적출술과 항암화학요법의 예후를 3년 생존율 39%로 평가했다는 점에서 의미가 있다. 또한 선행항암화학요법을 시행한 군을 따로 분석하여 선행항암화학요법이 부작용의 증가 없이 높은 관해율로 원발성 종괴를 완전 또는 부분적으로 치료하면서 림프절 전이를 감소시켜 추가적인 골반내 방사선치료의 빈도를 줄일 수 있음을 확인했을 뿐만 아니라 항암화학치료의 반응을 평가할 수 있고 이러한 평가와 수술 후 조직학적 소견에 따라 좀더 효과적인 수술 후 보조적 치료를 시도할 수 있음을 보여준다. 그러나 보조적항암화학요법과의 비교 분석은 여러 예후적 요인이 동일하지 않은 문헌의 증례를 단순 비교했다는 점에서 한계가 있을 수 밖에 없어 더욱 엄밀한 연구가 필요하다. 그리고 소세포암의 내성을 극복하는데 현재의 항암화학요법은 만족스럽지 못하나 폐 소세포암의 경우 여러 새로운 치료 약제 및 방법²⁸ 임상 연구되고 있어 앞으로의 자궁경부 소세포

암의 치료도 이에 많은 영향을 받을 것으로 보인다.

- 참고문헌 -

1. Re GL, Canzonieri V, Trovo M, et al. Extrapulmonary small cell carcinoma: A single-institution experience and review of the literature. *Annals of Oncology* 1994;5:909-13.
2. Sheets EE, Berman ML, Hrontas CK, Liao SY, DiSaia PJ, et al. Surgically treated, early-stage neuroendocrine small-cell cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988;71:10-4.
3. Gersell DJ, Mazoujian G, Mutch DG, Rudloff MA, et al. Small cell undifferentiated carcinoma of the cervix: a clinicopathologic, ultrastructural, and immunocyto-histochemical study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1988;12:684-98.
4. Van Nagell JR, Powell DE, Gallion HH, et al. Small cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1988; 62:1586-93.
5. Albores-Saavedra J, Larraza O, Poucell S, Rodriguez-Martinez HA, et al. Carcinoid tumors of the cervix. Additional observations on a new tumor entity. *Cancer* 1976;38:2328-42.
6. Sevin B-U, Method MW, Nadji M, et al. Efficacy of radical hysterectomy as treatment for patients with small cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1996; 77:1489-93.
7. Albores-Saavedra J, Gersell D, Gilks CB, Woodruff J M, et al. Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix: Results of a workshop sponsored by the College of American Pathologists and the National Cancer Institute. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:34-9.
8. FIGO. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *J Epi and Biostat* 1998;3:5-34.
9. Chang T-C, Lai C-H, Tseng C-J, et al. Prognostic factors in surgically treated small cell carcinoma followed by adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1998; 83:712-18.
10. Lewandowski GS, Copeland LJ. Case report: A potential role for intensive chemotherapy in the treatment of small cell neuroendocrine tumors of the cervix. *Gynecol. Oncol.* 1993;48:127-31.
11. Chang T-C, Hsueh S, Soong Y-K, et al. Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy in early-stage small cell cervical cancer. *Anti-Cancer Drugs* 1999;10:641-6.
12. Abulafia O, Sherer DM. Adjuvant chemotherapy in stage IB neuroendocrine small cell carcinoma of the cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:740-4.
13. O'Hanlan KA, Goldberg GL, Jones JG, Runowicz CD, Rodriguez LR, et al. Adjuvant therapy for neuroendocrine small cell carcinoma of the cervix: review of the literature. *Gynecol Oncol* 1991;43:167-72.
14. Morris M, Gershenson DM, Eifel P, Silva EG, Mitchell MF, Wharton JT, et al. Treatment of small cell carcinoma of the cervix with cisplatin, doxorubicin, and etoposide. *Gynecol Oncol* 1992;47:62-5.
15. Hoskins PJ, Wong F, Swenerton KD, Riche JL, et al. Small cell carcinoma of the cervix treated with concurrent radiotherapy, cisplatin, and etoposide. *Gynecol Oncol* 1995;56:218-25.
16. Wang PH, Liu YC, Lai CR, Yu KJ, et al. Small cell carcinoma of the cervix: analysis of clinical and pathological findings. *Eur J Gynaec Oncol* 1998;19: 189-92.
17. Sykes AJ, Shanks JH, Davidson SE. Small cell carcinoma of the cervix: A clinicopathological review. *Int J Oncol* 1999;14:381-6.
18. Boruta II DM, Schorge JO, Duska LA, Sheets EE, et al. Multimodality therapy in the early-staged neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2001;81:82-87.
19. Sheridan E, Lorigan PC, Goepel J, Radstone DJ, Coleman RE. Small cell carcinoma of the cervix. *Clinical Oncology* 1996;8:102-5.
20. Clement PB. Miscellaneous primary tumors and metastatic tumors of the uterine cervix. *Sem Diag Pathol* 1990;7:228-48.
21. Veda G, Shimizu C, Shimizu H, Saito J, Tanaka Y, Inoue M, et al. An immunohistochemical study of small cell and poorly differentiated carcinoma of the cervix using neuroendocrine markers. *Gynecol Oncol* 1989; 34:164-9.
22. 이주현, 황순혁, 김법중, 유상영, 김종훈, 김병기, 박상운, 이의돈, 이경희. 자궁경부 소세포암 23예의 임상적 특징에 관한 연구. *대한산부회지* 1999;42: 2275-9.
23. 이정환, 조삼현, 김승룡, 조수현, 문형, 이재억, 황윤영, 박문향, 류기영. 자궁 경부 신경내분비 소세포암. *대부종콜포회지* 1999;10:88-95.
24. Eddy GL, Manetta A, Alvarez RD, Williams L, Creasman WT. Neoadjuvant chemotherapy with vincristine and cisplatin followed by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for FIGO stage IB bulky cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group pilot study. *Gynecol Oncol* 1995;57:412-6.
25. Sardi J, Sananes C, Giaroli A, Bayo J, Paola GD, et al. Results of prospective randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IB, bulky, squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993;49:

- 156-65.
26. Weiner SA, Aristizabai S, Alberts DS, Surwit EA, Deatherage-Denserk. A phase II trial of mitomycin, vincristine, bleomycin, and cisplatin as neoadjuvant therapy in high risk cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988;30:1-6.
27. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE. Lung cancer. *Lancet* 2000;355:479-85.
28. Ardizzoni A, Grossi F. Update on the treatment of small cell lung cancer(SCLC). *Ann Oncol* 2000; 11:101-8.
29. Sardi J, Sanaes C, Giaroli A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 1990;38:486-93.
30. van Nagell JR, Donaldson ES, Wood EG, Maruyama Y, Utley J. Small cell cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1977;40:2243-9.
31. McGarry RC, Smith C, Seemayer TA. Treatment resistant small cell carcinoma of the cervix. *Oncology* 1999;57:293-6.

=국문초록=

목적 : 초기 자궁경부 소세포암의 치료로 근치적자궁적출술과 병행한 항암화학요법을 평가하고 선행항암화학요법과 보조적항암화학요법을 비교 분석했다.

연구 방법 : 1990년부터 1998년 까지 삼성제일병원 산부인과에서 치료 받은 초기 자궁경부 소세포암 환자 7예와 MEDLINE 검색을 통해 1990년 이후 발표된 영문 문헌들 중에서 초기 자궁경부 소세포암에 대하여 근치적자궁적출술과 항암화학요법으로 치료한 32예를 대상으로 선행항암화학요법(16예)과 보조적항암화학요법(23예)으로 나누어 Kaplan-Meier method와 log-rank test로 생존분석을 하였다.

결과 : 선행항암화학요법 치료군에서 조직학적으로 3예의 완전관해와 10예의 부분관해를 나타내 전체적으로 81.2%가 항암화학요법에 반응을 보였으며 림프절전이 빈도는 18.8%로 보조적항암화학요법의 38.1%보다 낮아 골반내 방사선치료 빈도가 적었다.(18.8% vs 43.5) 그렇지만, 전체 39예의 3년 생존율은 39%를 보였고 각 치료군의 생존율에 유의한 차이는 없었다.(log-rank test. P=0.80)

결론 : 초기 질환이라 할지라도, 자궁경부 소세포암은 근치적자궁적출술과 항암화학요법을 병행하여 치료되어야 한다. 본 연구에서 선행항암화학요법이 보조적항암화학요법에 비하여 유의한 예후적 차이를 보여주고 있지는 못하지만, 높은 관해율로 원발성 종괴를 치료하고 항암치료의 반응을 평가할 수 있으며 이에 따라, 보다 엄밀한 수술 후 보조적치료를 시행할 수 있음을 보여준다.

중심 단어: 소세포암, 자궁경부암, 항암화학요법.