대부종괄포회지 제7권 제1호 1996
Vol. 7, No. 1, Mar., 1996

자궁경부암의 보조항암화학요법 전, 후 초음파로 측정한 경부부피변화와 임상반응도의 비교

한양대학교 의과대학 산부인과학교실, 충북대학교 의과대학 산부인과학교실*
유중배 · 노재숙* · 김경태 · 조삼현 · 문 형 · 황윤영

= Abstract =

Sonographic Evaluation of the Cervical Volume Change Before and After Neoadjuvant Chemotheraphy in the Cervical Carcinoma as a Objective Method

J. B. Yoo, M. D., J. S. Roh, M. D.,* K. T. Kim, M. D., S. H. Cho, M. D.,
H. Moon, M. D., Y. Y. Hwang, M. D.
Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea.
*Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Chungbuk University, Chungbuk, Korea.**

The ultrasound is easily available and noninvasive diagnostic method. The purpose of this study was to assess the potential role of ultrasound in evaluating the response of cervical carcinoma to neoadjuvant chemotherapy. Serial sonographic evaluation was performed in 24 patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for invasive cervical carcinoma during the period from Jan. 1991 to Aug. 1993.

1. The mean age was 49.0 years. According to FIGO classification, 24 patients were classified to 3 stage Ib 4, stage IIa 6, stage IIb, and 11 stage III. The distribution of geographic type was 16 exophytic, 7 endophytic and 1 ulcerative.

2. They received 2-6 courses at 3-week intervals of vinblastin, bleomycin and cisplatinum(mean 3.6 courses).

3. No significant difference was observed in the sonographic and clinical response according to the geographic type.

Key words : Cervical carcinoma, Cervix volume, Sonography, Neoadjuvant chemotherapy.

4. Although significant correlation was not observed between sonographic cervix volume change and clinical response, 12 cases in whom cervix volume was reduced more than 50% in sonography were revealed as same change in direction with clinical examination.

Improvement in pelvic ultrasound technique, together with a close cooperation between gynecologist and more experience, might make ultrasound a useful tool for cervical carcinoma management in the future. Further investigation with larger series is warranted.

Ⅰ. 서 론

자궁경부암의 보조항암화학요법의 종괴부피 감소 효과는 여러 연구에서 보고되어 왔다(Guthrie, 1985 ; Kim et al., 1988 ; Kim et al., 1989). 이에 따른 추적 검사방법으로 이학적검사, 전산화 단층촬영 및 자기공명조영술 등이 이용되고 있으나(Goldman et al., 1991), 전산화 단층촬영이나 자기공명촬영술의 경우 경제적으로 부담이 되고 검사에 필요한 시간 소요가 있어(Pinotti & Faundes, 1983) 추적검사로 이용하는데 어려움이 있다. 따라서, 주로 내진과 시측 등의 이학적검사를 통한 항암치료 전, 후의 종괴 크기 변화로 임상반응을 평가하여 왔으나(Guthrie, 1985 ; Kim et al., 1988 ; Kim et al., 1989), 이학적 검사를 통한 종괴 크기 측정은 주관적 판단이라는 단점이 있다.

이에 저자들은 초음파를 이용하여 측정한 보조항암화학요법 전, 후의 자궁경부암의 경부 전체 부피변화를 이학적검사에 의한 임상반응도와 비교하여 초음파검사의 이용 가능성 여부를 알아보고자 하였다.

Ⅱ. 연구 대상 및 방법

본 연구는 1991년 1월부터 1993년 8월까지 한양대학병원 산부인과에 내원한 자궁경부암 환자 중 보조항암화학요법 전, 후 초음파검사가 가능했던 24명을 대상으로 하였다. 병기결정은 FIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics) 분류법(1978)에 준하였다.

다른 연구자들(Kim et al., 1989 ; Arto et al., 1992 ; Vives et al., 1995)과 마찬가지로 주 치료 전 보조항암화학요법은 VBP(Vinblastin+Bleomycin+Cisplatin)를 환자의 임상 반응양상에 따라 2회에서 6회로 평균 3.1회 시행하였으며, 3주 간격으로 투여하였다. 항암치료 시작 전 1-7일 이내와 종료 2주 후 복부초음파검사로 자궁경부의 전체 부피를 측정하였다. 경부종괴의 크기와 임상 반응도를 측정하기 위한 이학적검사는 부인과 종양학 분야에 10년 이상 임상 경험이 있는 2인 이상의 검사자의 평가에 의하였다. 초음파검사는 한 사람이 계속 시행하였으며 3.5MHz의 복식 초음파를 이용하였고, 환자에 대한 정보는 검사자에게 제공되지 않았다.

초음파검사상 자궁경부 부피계산은 타원체의 부피는 공식, volume(ml)$=0.5233\times D_1\times D_2\times D_3$($D_1$: length, D_2 : depth, D_3 : width)로 산출하였으며(Eric et al., 1987), 3회 측정하여 그 평균치로 하였다. 치료 전, 후의 부피변화를 50% 이상 감소, 50% 미만 감소 및 증가로 구분하여 이학적 소견에 의한 임상반응도와 비교하였다.

통계검정은 Mantel-Haenszel Chi-Square test와 γ-statistics를 이용하였다.

Ⅲ. 결 과

대상군의 병기별 분포는 Ib기 3명, IIa기 4명, IIb기 6명과 III기 11명이었으며, 연령분포는 29세에서 66세로 평균 49.0세이었다. 조직학적 분류상 선편평상피세포암은 없었고 24예 모두 편평상피세포암이었으며 그중 22예가 비각화성으로 대부분을 차지하였다. 암종괴의 유형별로는 외향성 발육형(Exophytic)이 16예로 가장 많았고, 내향성 발육형(Endophytic) 7예, 궤사형(Ulcerative)이 1예이었다. 보조

항암화학요법의 투여 횟수는 2회에서 6회로 평균 3.6회이었으며, 환자 개개인의 반응양상에 따라 결정하였다(Table 1).

Table 1. Profile of the patients (N=24)

Characteristics	No. of cases(%)
Age	
Range	29~66
Mean	49
Clinical stage	
Ⅰb	3(12)
Ⅱa	4(17)
Ⅱb	6(25)
Ⅲ	11(46)
Histologic type	
SLNK*	22(92)
SLK**	2(8)
Geographic type	
Exophytic	16(67)
Endophytic	7(29)
Ulcerative	1(4)
Courses of chemotherap	
Range	2~6
Mean	3.6

* squamous large nonkeratinizing cell
** squamous large keratinizing cell

보조항암화학요법 전에 시행한 초음파검사와 이학적검사로 측정된 자궁경부 부피 및 경부종괴의 크기를 임상병기에 따라 분류하였다.

병기가 높아질수록 경부 부피 및 종괴의 크기가 유의하게 증가되어 있었다(p=0.001, Table 2).

Table 2. Initial cervix volume or mass size according to the clinical stage

Stage	N	Clinical exam.(cm^3)		Sonographic exam.(ml)	
		Mean	Range	Mean	Range
Ⅰb	3	9.6	3~20	38.1	9.5~67.9
Ⅱa	4	18.3	12~30	28.1	16.4~40.1
Ⅱb	6	16.5	3~42	39.4	21.4~73.4
Ⅲ	11	35.5	6~49	59.8	18.5~168

보조항암화학요법이 경부 부피와 종괴 크기 변화에 미치는 영향을 알아보고자 항암제 투여 전과 최종 투여 후의 차이를 비교하였다.

이학적검사상 24예 중 3예를 제외한 21예에서 초음파검사의 경우도 24예 중 22예에서 감소한 것으로 판단되었다(Fig. 1, 2).

보조항암화학요법 후 경부부피 및 종괴 크기의 변화 양상을 경부종괴의 유형에 따라 비교하여 보았다. 외향성 발육형의 경우 16예 중 13예가 임상반응을 보였으며 내향성 발육형에 속한 군의 경우 7예 모두 임상반응을 보였으나, 유형별 차이는 없었다(P=0.405). 초음파검사상에서도 외향성 16예 중 7예에서, 내향성 7예 중 5예가 임상반응을 보여 종괴 유형에 따른 차이는 없었다(P=0.678, Table 3).

이학적검사상 치료 전후 경부종괴의 크기 감소율에 따라 임상 반응도를 분류하여, 100% 감소를 보인 경우 완전관해(Complete response), 50% 이상 감소를 부분관해(Partial response), 50% 이하 감소를 미소관해(Minor response), 크기가 오히려 증가

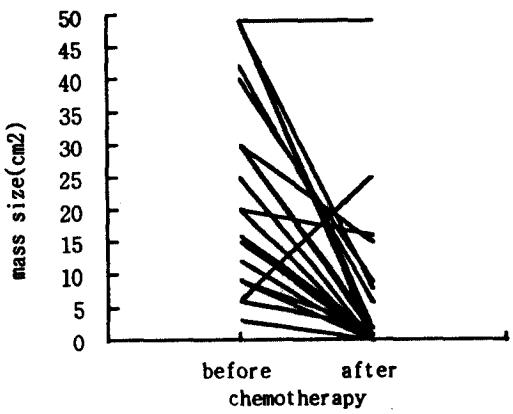

Fig. 1. Cervix mass change before and after chemotherapy measured by clinical examination(N=24).

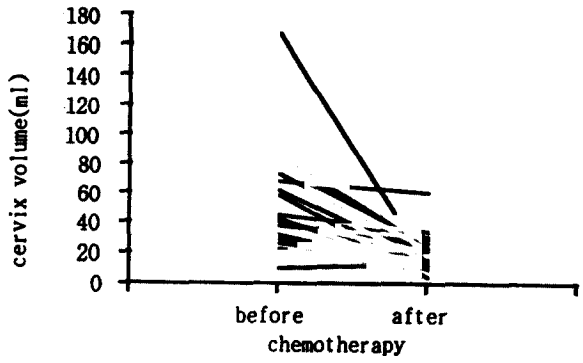

Fig. 2. Cervix volume change before and after chemotherapy measured by sonographic examination(N=24).

Table 3. Comparison of clinical response according to the geographic type

Type	N	Clinical response				Sonographic response		
		CR	PR	MR	PD	Dec. ≥ 50%	Dec. < 50%	Inc.
Ulcerative	1	-	1	-	-	-	-	1
Exophytic	16	7	6	1	2	7	8	1
Endophytic	7	4	3	-	-	5	2	-

하는 경우 진행성질환(Progressive disease)으로 정의하였다. 특히 완전관해와 부분관해를 임상반응이 있는 것으로 하였다. 초음파상 50% 이상의 부피감소를 보이는 경우 임상반응이 있는 것으로 분류하였고 50% 미만인 경우는 이학적검사상 미소관해와 동일한 것으로 간주하였다.

대상군 가운데, 완전관해를 보인 예가 11예, 부분관해 10예, 미소 관해 및 진행성 질환이 각각 1예 및 2예이었다. 초음파검사에서 임상반응이 있었던 12예 중 1예를 제외한 11예가 이학적검사상 완전관해 7예, 부분관해 4예로 어느 정도 일치를 보였으나, 완전관해 11예 중 4예는 초음파상 반응이 50% 미만 인 경우 3예, 부피가 증가한 1예로 불일치 하고 있다. 초음파상 반응이 없는 것으로 판단되었던 10예 중 8예가 이학적검사에서는 반응이 있는 것으로 나타났다. 또한 이학적검사에서 반응이 있다고 판단되었던 2예가 초음파검사에서는 오히려 경부부피의 증가를 보였다.

두 검사 간에 일치성은 없었다(γ=0.474, Table 4).

Table 4. Comparison of response according to the cervix volume or mass change between sonographic and clinical examination

Sonographic response	N	Clinical response			
		CR(%)	PR(%)	MR(%)	PD(%)
Reduction≥50%	12	7	4	-	1
Reduction<50%	10	3	5	1	1
Increase	2	1	1	-	-

Ⅳ. 고 찰

자궁경부암의 추적검사 지표로 CEA, SCC 등의 종양표지물질이 알려져 있으나, 민감도가 낮으며(Arto et al., 1992), 전산화 단층촬영 및 자기공명영상촬영의 경우, 추적검사로 이용하기에는 시간소요 및 경제적 부담이 크기 때문에(Goldman et al., 1991) 항암제 투여시마다 시행하기가 어렵다.

초음파검사는 1958년 산부인과 영역에 도입되어, 1976년 이후 골반병변의 진단에 폭넓게 이용되어 왔다(Sample et al., 1977). 자궁경부암의 병기결정 등에도 추가적인 검사로서 초음파를 이용하려는 보고들이 있는데 Astrid 등(1995)은 자궁경부암 Ib기에서 IIa기까지의 환자 111명을 대상으로 수술 전 초음파검사를 시행하여 임파절 전이를 평가하므로서

임상병기 결정에 이용하였으나, 이학적검사보다 월등한 점을 발견할 수 없었다고 하였으며 Gerald 등(1993)과 Carter 등(1992)은 초음파검사로 자궁방조직의 침윤여부를 90%에서 감지할 수 있었다고 한다. Suren 등(1994)은 215명의 자궁경부암 환자에서 임상병기 결정시 초음파검사가 자궁경부 및 경부주위조직을 평가하는 데 유용하다고 보고하고 있다.

저자들도 보조항암화학요법 전, 후 초음파로 계측한 자궁경부 크기의 차이와 자궁동맥 Doppler 파형의 차이를 보고한 바 있다(노 등, 1994).

자궁경부암의 종괴가 크거나 임상병기가 높아 수술이 어려운 경우 보조항암화학요법으로 종괴의 크기를 감소시켜 근치술을 시행하기 때문에(Kim et al., 1988) 보조항암화학요법의 반응을 객관적으로 평가할 수 있는 검사가 필요하다. 이학적검사로 평가한 임상 완전관해율은 Kim 등(1988)이 46%, Trinci 등(1993)이 13%, Chang 등(1992)이 24%, Fontanelli 등(1992)이 11%, 본 연구의 경우 24명 중 11명(45%)으로 보고자마다 다양하다. 보고자간의 다양한 차이는 대상군 선정 기준의 차이, 반응을 평가하는 이학적검사 방법이 다르기 때문이며 특히 이학적검사의 객관성 결여가 큰 차이를 보이는 요인으로 사료된다.

FIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics) 분류법(1978)에 의한 임상병기는 자궁경부와 그 주위조직에 종괴가 퍼진 정도 및 자궁방조직의 침윤 여부만을 평가하므로 종괴의 크기 여부는 고려하지 않고 있다. 임상병기가 초기라 하더라도 종괴가 큰 경우는 임상병기와 관련없이 임파절 전이나 재발의 빈도가 높아 예후가 불량하며(Chung et al., 1980 ; Gerardo et al., 1993), 치료방향이 달라지게 된다. 따라서, 본 연구에서는 종괴의 크기 및 종괴를 포함하고 있는 자궁경부의 부피를 측정하여 치료 반응을 평가하는 데 이용하고자 하였다.

이학적검사에 의한 종괴 크기는 4cm에서 8cm까지 다양하게 보고되고 있다(Chung et al, 1980 ; Eifel et al., 1993 ; Maria et al., 1995). 저자들의 경우 2인 이상의 촉진과 시측에 의하여 종괴 크기를 평가하고 3회 이상의 초음파 계측에 의하여 경부의 평균 부피를 산출하였는데 임상병기가 높아질수록 종괴의 크기나 경부 부피가 증가하는 경향을 보였다.

또한 종괴의 유형도 치료 반응에 영향을 미칠 수 있는 인자로써, 내향성에 비해 외향성 발육형일 때 더 양호하다고 보고되었으나(Eifel et al., 1993 ; Kim et al, 1989), Kim 등(1988)의 결과와 같이 본 연구에서도 내향성과 외향성 사이에 유의한 차이가 없었다. 이학적검사에서는 외향성 발육형 16예 중 13예, 내향성 발육형 7예 모두에서 부분관해이상의 반응을 보였고, 초음파검사로는 외향성 발육형의 7예, 내향성 발육형의 5예에서 이학적검사의 부분관해에 해당하는 50% 이상의 부피 감소를 보였다. 이학적검사의 경우 검사자에 따라 주관적일 수 있으나, 내향성의 경우는 종양조직이 자궁경부 내로 침투하여 커지므로 검사자가 내진으로 느끼는 평가가 더 직접일 수 있다는 장점이 있을 것이다. 반면 초음파검사는 외향성 발육형일 때 이학적검사로 판단할 수 없는 크기 변화를 더 객관적으로 판단할 수 있을 것으로 사료된다.

Sardi 등(1990)은 초음파검사로 항암화학요법 전, 후 자궁경부암 종괴의 크기 변화를 볼 수 있었다고 하였으나, 그 방법이나 결과를 명확하게 기술하지 않았다. 초음파상 경부 종괴는 경부의 정상적인 기질조직과 음영상에 차이가 있다는 보고가 있으나(Carter et al., 1992 ; Suren et al, 1994), 경계가 명확치 않은 경우가 많기 때문에 본 저자들은 전체 자궁경부 부피변화가 종괴 자체의 크기 변화를 반영할 수 있을 것으로 생각되어 초음파로 치료 전, 후의 전체경부 부피를 측정하였다.

본 연구결과, 초음파검사상 50% 이상의 부피 감소를 보인 환자는 12명이었으며 이들 중 이학적검사에서 완전관해 7명, 부분관해 4명으로 11명이 초음파검사 소견과 어느 정도 일치하는 양상을 보였다. 그러나 초음파검사상 부피 감소가 50% 미만이었던 환자는 10명으로 이들 중 1명만이 이학적검사와 일치를 보였고 다른 1명은 진행성이었고, 나머지 8명은 완전 및 부분관해로 분류되었다. 또한, 2명이 초음파검사에서는 부피가 증가된 것으로 나타났으나, 이학적검사에서는 1명은 완전관해, 다른 1명은 부분관해로 나타나 상이한 결과를 보였다.

이와 같이 이학적검사에 비해 초음파검사의 결과가 부피 감소율이 적게 나타나는 이유로 보조항암화학요법 후 동반되는 종괴 주위의 염증 반응(Pan et al, 1990 ; Vives et al., 1995), 1차 병소의 감염

등으로 인한 자궁방조직의 염증반응 및 병소를 둘러싼 경부 기질조직의 비후(Kim et al., 1994)로 종괴자체의 크기는 감소할지라도 경부 전체 부피는 큰 변화를 보이지 않을 수 있기 때문인 것으로 추측된다. 보조항암화학요법은 경부 종괴 내부에 괴사 및 섬유화 반응을 유발하여 종괴의 크기를 감소시킨다(Sironi et al., 1991). 그러나 이러한 반응의 속도와 정도는 투여되는 항암제의 종류나 종괴내 혈관분포, 대상 환자의 특성에 따라 달라질 수 있다(Arto et al., 1992). 그리고 초음파 계측상의 오차도 고려하여야 할 것으로 사료된다.

이학적검사로 결정되던 보조항암화학요법의 임상반응도를 초음파 계측의 결과와 비교하여 객관적으로 평가해 보고, 초음파 계측으로 임상반응도를 보다 정확하게 알 수 있지 않을까 하여 그 가능성을 여부를 알아보고자 하였으나, 저자들의 결과는 두 검사간에 일치함이 없어 어떤 결론도 내릴 수 없었다. 그러나 추후 환자 개개인의 시술 결과 및 5년 생존율 등의 예후와 비교 검토가 이루어진다면 이학적검사의 객관성 여부나 임상반응도를 평가하는 검사방법으로서 초음파 계측의 이용가능성 여부를 알 수 있지 않을까 사료된다.

V. 결 론

1991년 1월에서 1993년 8월까지 한양대학병원 산부인과에 내원하여 병리조직 검사상 자궁경부암으로 확진된 환자 24예를 대상으로 보조항암화학요법 전, 후 보조항암화학요법의 임상반응도를 평가하는데 이용되는 이학적검사의 객관성 여부를 보고자 초음파 계측과 비교 분석하였으나 두 검사 간에 일치성은 없었다. 앞으로 더 많은 대상군이 확보되고 추후 시술 결과 및 5년 생존율 등의 결과와 비교한다면 초음파계측의 이용가능성 여부를 판단할 수 있을 것으로 사료된다.

- References -

1. 노재숙, 유중배, 박문일, 황윤영, 문 형, 이재억 : 폐경기 자궁경부암 환자의 보조항암화학요법전, 후 자궁동맥 도플러파형과 자궁경부 부피의 비교. 대한산부인과학회잡지 1994;37(3):534-542.
2. Arto L, Henrik A, Hakan S, Pentti L : Chemotherapy as initial treatment for cervical carcinoma : clinical and tumor marker response. Acta Obstet Gynecol Scand 1992;71:293-297.
3. Astrid M, Susanne L, Arne H, Hans JK, Kjeld LS, Mogens HN, Anders J : The possible role of ultrasound in early cervical cancer. Gynecol Oncol 1995; 56:187-190.
4. Carter J, Carson LF, Eig S, Moradi M, Byers L, Adcock L : Transvaginal sonography as an aid in the clinical staging of carcinoma of the cervix. J Clin Ultrasound 1992;20:283-286.
5. Chang HC, Lai CH, Chou PC, Tseng CJ, Chang TC, Hsueh S, Ho YS, Soong YK : Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, vincristine, and bleomycin and radical surgery in early-stage bulky cervical carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 1992;30(4):281-285.
6. Chung CK, Nahhas WA, Strykew VA : Analysis of factors contributing to treatment failures in stage IB and IIA carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol 1980;138:550-556.
7. Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, Oswald MJ : 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 Rad Oncol Bio Phys 1993;29:9-16.
8. Eric ES, Khanh TN, Robert LN : A Practical Guide to Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Raven Press 1987;37.
9. FIGO ; American joint committee for cancer staging and end results reporting : Manual for Staging of Cancer. Whiting Press 1978;89.
10. Fontanelli R, Spatti G, Raspagliesi F, Zunino F, Di Re F : A preoperative single course of high-dose cisplatin and bleomycin with glutathione protection in bulky stage IB/II carcinoma of the cervix. Ann Oncol 1992 Feb;3(2):117-121.
11. Gerald G, Josef D, Alexander R, Gerhard B, Gerhard B : Cervical cancer: The diagnostic value of rectosonography for the judgement of parametrial invasion in regard of inflammatory stromal reaction. Br J Obstet Gynecol 1993;100:696-697.
12. Gerardo Z, Fabio L, Alessandro C, Antonio P, Andrea M, Charilaos L : Three-year results after

neoadjuvant chemotherapy, radical surgery, and radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. Obstet Gynecol 1993;82:447-450.

13. Goldman SM, Fishman EK, Rosenshein NB et al. : Excretory urography and computed evaluation of patients with cervical carcinoma : Are both examination necessary? 1991;84:143-147.
14. Guthrie D : Chemotherapy of cervical cancer. Clin Obstet Gynecol 1985;12:229-232.
15. Kim DS, Moon H, Hwang YY, Cho SH : Preoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer stage Ib,IIa, and IIb with bulky tumor. Gynecol Oncol 1988;29:321-332.
16. Kim DS, Moon H, Hwang YY, Kim KT, Cho SH, Kim SR : Two-year Survival : Preoperative Adjuvant Chemotherapy in the Treatment of Cervical Cancer Stages Ib and II with Bulky Tumor. Gynecol Oncol 1989;33:225-230.
17. Kim KH, Lee BH, Do YS, Chin SY, Park SY, Kim BG, Jang JJ : Stage IIb cervical carcinoma : MR evaluation of effect of intraaretrial chemotherapy. Rad 1994;192:61-65.
18. Maria W, Christopher HS, Linda B, Harrison GB, Donna MS, Hywel MJ : Prognostic factors for local and distant recurrence in stage I and II cervical carcinoma. Int J Rad Oncol Biol Phys 1995; 32:1309-1317.
19. Pan G, Raymond KA, Carrasco CH : Osteosarcoma: MR imaging after preoperative chemotherapy. Rad 1990;174:517-526.
20. Pinotti JA & Faundes A : Obstetrics and gynecological care in third world women. Int J Gynecol Obstet 1983;21:361-369.
21. Sample WF, Lippe BM, Gyepes MT : Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. Rad 1977;125:477-480.
22. Sardi J, Sananes C, Giaroli A, Maya G, Paola GD : Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri. Gynecol Oncol 1990; 38:486-493.
23. Sironi S, Belloni C, Taccagni G, DeiMaschio A : Invasive cervical carcinoma : MR imaging after preoperative chemotherapy. Rad 1991;180:719-722.
24. Suren A, Dietrich M, Osmers M, Osmers R : Transvaginal sonography in patients with pathological cervical exfoliative cytology or histologically verified cervical carcinoma. Int J Gynecol Obstet 1994; 47:141-145.
25. Trinci M, Raffetto N, Savaltori F, Trinci C : Regional intra-arterial chemotherapy combined with radiotherapy in cervical carcinoma. Rad Med Torino 1993;85(3):262-265.
26. Vives C, Castelo B, Iglesia X, Tomas HP, Pahisa J, Salvador A, Li PG : Is MRI helpful in evaluating the response of cervical cancer to neoadjuvant chemotherapy? Acta Obstet Gynecol Scand 1995;74: 467-471.