미혼 여성의 자궁경부암 진단시 치료법

전 세계적으로 여전히 자궁경부암은 전체 부인암중에서 사망 원인의 일 순위를 차지하고 있다. 그 중 전체 자궁경부암의 약 15%정도가 40세 이하의 나이에 진단되고 많은 미혼의 가임기의 여성이 초기 자궁경부암으로 진단받고 있다. 이러한 미혼 여성은 암을 치료하는 동시에 생식력을 보존할 수 있는 보존적 치료를 원하고 있다. 일반적인 자궁경부암 1기의 치료는 미세침윤암(IA)의 경우 대개 Extrafascial Hysterectomy와 광범위 전자궁적출술(Radical Hysterectomy, RH)을 시행하고 육안적 종양(IB)의 경우는 RH와 항암화학방사선동시요법이 시행되고 있다. 그러나 생식력 보전을 원하는 젊은 여성의 치료에 있어서 광범위 전자궁절제술은 적절한 술기가 아니다. 보전적 술기로 가장 많이 보고된 것은 광범위 질식 자궁경부절제술(radical vaginal trachelectomy, RVT)이고, 그 외에 광범위 복식 자궁경부절제술(radical abdominal trachelectomy, RAT)와 simple trachelectomy, conization 등이 있다.

1) conization or simple trachelectomy for fertility sparing

진단적 원추절제술을 시행한 후 시행한 trachelectomy 의 병리 소견을 확인하면 약 65%에서 잔류병변이 없는 것을 확인할 수 있다(Plante M et al, 2004. Shepherd JH et al, 2006). 특히 종양의 크기가 2cm 이하인 경우, 골반 임파선 음성소견을 보인 경우, 침윤이 10mm 이하인 경우에 자궁방(parametrium)의 침범은 0.6% 로 보고되어 있다(Covens A et al, 2002). Rob 등(2008)은 34명의 자궁경부암 (IA1-IB1)환자를 치료한 결과에서 골반 임파선 절제술을 시행하여 음성 소견을 확인한 후에 병기 IA1인 10명의 환자는 원추절제술으로 치료하였고, 병기 IB1인 24명의 환자는 simple trachelectomy를 시행하였다. 47개월의 추적 결과는 24명의 환자에서 임신을 시도하였고 17번의 임신이 확인되었다. 좋은 결과를 보이지만 simple trachelectomy 혹은 conization은 좀 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 생각되며, 재발의 위험을 줄이기 위해 제한적인 환자 선별 기준이 필요할 것으로 보인다.

2) 광범위 질식 자궁경부절제술(Radical vaginal trachelectomy, RVT)

환자 선별(patient selection)

자궁을 보전하는 술기의 대부분은 RVT이고, 환자의 선별 기준은 가장 중요한 성공요소라 할 수 있다. 자궁경부암은 외측으로는 자궁방으로 진행하고 아래쪽으로는 질로 전이될 수 있으나, 상부 자궁으로 진행하는 경우는 드물다(Benedetti-Pacini P, 2000). 종양 주위의 자궁방 조직과 질상부 조직의 제거는 광범위 전자궁적출술과 유사하며, 이론적으로는 자궁체부와 자궁부속기를 유지하면서 자궁경부에 국한된 종양을 제거하는데 유효하다.

RVT를 시술하는 기준은 다음과 같다(Roy M, 1998).

Criteria for performing a radical vaginal trachelectomy.

1. A desire for future fertility
2. Proven diagnosis of invasive cervical cancer
3. Squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, or adenosquamous carcinoma, with exclusion of unfavorable histology (e.g., neuroendocrine carcinoma)
4. Stage IA1 with lymphovascular space invasion, stage IA2, or stage IB1
5. Tumor size ≤2 cm
6. Tumor limited to the cervix
7. No evidence of pelvic lymph node metastasis and/or other distant metastasis

oncologic outcomes

주의 깊게 환자를 선별한다 해도 10-12%의 환자에서 부가적인 치료를 받았는데 이는 골반 임파선 양성소견과 수술 경계 양성 소견, 조직학적 소견 등이 원인이다. Hertel 등(2006)도 4명의 임파선 양성 소견을 보인 환자가 부가적인 방사선 치료를 거부하고 항암치료(carboplatin with ifosphamide)를 받았고 재발이 없었음을 보고하였다. 적절한 수술 경계는 아직은 불명확하지만 대부분의 전문가는 5-7mm를 권고하고 있다.

tumor recurrences

RVT를 시행하는 경우에 주요 관심사는 재발과 사망에 있어서 광범위전자궁적출술(radical hysterectomy, RH) 시행한 군과 비교해 효과가 같거나 좋은가 하는 것이다. RVT의 경우 재발은 4.2-5.3%로 보고하고 사망률은 2.5-3.2%로 보고하고 있다(Beiner 2007, Dursun 2007, Plante 2008). Magrina 등(1999)은 두 군간에 통계적 의미는 없다고 보고하였다.

다음 표는 RVT와 RH를 비교한 연구를 요약한 것인데 재발과 5년 무병생존율, 5년 생존율이 모두 통계적으로 차이가 없었다.

Summary of oncologic outcomes of radical vaginal trachelectomy vs. radical hysterectomy.

Author, year [reference]	N	Follow-up (months)	Recurrences		5-year RFS		5-year OS	
Marchiole et. al., 2007 [11]	118 RVT	95	7 (5.9%)	p=NS	95.5%	p=NS	95%	p=NS
	139 RVH	113	9 (3.5%)		94.7%		95%	
Beiner et al., 2008 [10]	90 RVT	51	5 (5.5%)		95%	p=0.17	99%	p=0.55
	90 RVH	58	1 (1.1%)		100%		100%	

N = number of patients;
RVT = radical vaginal trachelectomy; RVH = radical hysterectomy;
RFS = recurrence-free survival; OS = overall survival;
NS = not significant.

Risk factors for recurrence

종양 크기(tumor size)

Plante 등(2004), Mathevet 등(2003)은 종양은 크기가 2cm 보다 클 경우 재발의 위험이 크

다고 보고하였고, Marchiole 등(2007)은 RVT를 시행한 군에서 종양의 크기가 >2cm 일 경우 29%의 재발을 보인 반면, 2cm 이하인 경우 1.6%의 재발을 보인다고 하였다. 그러므로 RVT를 시행할 시 대부분은 2cm 이하의 종양 크기를 기준으로 삼고 있다.

림프강침범(lymphovascular space involvement, LVSI)
Delgado (1990)등에 따르면 LVSI는 자궁경부암에서 종양 재발의 위험요소이다. Beiner에 따르면 RVT를 시행한 28%에서 LVSI 양성을 보였고 그 중 12%에서 재발을 보였고, LVSI 음성인 경우는 2%에서 재발을 보인다고 하였다.

unfavorable histology
조직소견에서 adenocarcinoma와 adenosquamous type은 squamous type에 비해 재발의 위험이 높을 수 있다는 견해는 여전히 논란의 여지가 있다. 초기 자궁경부암에서 두 조직소견의 재발률은 거의 차이가 없다고 보고하였다(Gien 2010). Beiner등은 RVT를 시행한 군의 34%가 adenocarcinoma임을 보고하였는데 종양의 재발과는 무관하다고 보고하였다. Marchiole 등(2007)도 조직학적 유형은 재발의 위험요소가 아니라고 하였다.

follow-up post-trachelectomy
아직까지 적절한 임상 지침은 없다. Bali 등(2005)은 첫 2년간은 질확대경과 세포진 검사를 3-4개월마다 하고 그 이후에는 6개월마다 하는 것을 권고한다. 이 중 특히 세포진 검사는 해석할 때 주의를 요한다. Singh 등(2004)은 RVT를 시행한 32명의 세포진 검사 197건을 보고하였는데 58%에서 비정상 자궁내막 세포가 확인되었고, 그 것은 2%에서 false positive 결과를 보인다고 하였다. Feratovic 등(2008)은 44명의 환자에서 223번의 세포진 검사를 보고하였는데 약 60%에서 자궁내막 세포의 소견을 보였다고 하였다. 이는 세포진 검사에서 위양성의 가능성이 높다는 것을 시사하고 해석에 주의가 필요하다는 것을 말한다.

obstetrical outcomes
RVT 이후 임신을 시도하는 시기도 아직 정해진 지침은 없다. 임신 전에 6-12개월 추적 검사 이후 임신을 권고한다(Plante 2004, Schlearth 2003, Shepherd 2005). Beiner 등(2007)은 RVT 이후 250번의 임신이 65%의 삼분기 임신을 보고하였고, 임신율을 41-79%까지 보고하였다. 조기 분만(37주 이전)은 약 28%였고, 32주이전의 조기 분만은 12%였다(Plante 2008). 그리고 전체 임신의 40%가 만삭 분만이었다. 불임은 25-30%정도 보고하였는데(Beiner 2007, Boss 2005), 이는 자궁경부의 협착, 자궁경부 점액 감소, 유착 발생, 난관염 등이 원인으로 여겨진다(Beiner 2007, Dursun 2007, Plante 2008).
RVT 이후 임신 1분기의 유산율은 16-20%였고, 일반인의 경우와 비슷하다고 보고하였다(Beiner 2007, Plante 2008, Jolley 2007). 임신 2분기의 유산율은 8-10%로 2배 정도 높은 유산율을 보였다(Beiner 2007, Plante 2008, Boss 2005). 이는 짧은 자궁경부에 의해 상행 감염이 높아지고, 이로 인한 양막염의 발생으로 인한 조기 양막 파수 때문이라고 보고하였다(Beiner 2007, Jolley 2007). 조기 분만은 RVT를 시행한 환자에서 주요한 관심사인데, Shepherd 등은(2001) 산전 치료에서 예방적 항생제와 휴식, steroid 사용을 권고하고 있으며, 또한 Shirodkar cerclage를 시행한 군에서는 제왕절개술을 필요로 한다고 하였다.
이러한 RVT를 시행한 환자에 있어 임신의 결과와 부인과적 결과를 볼 때, RVT는 젊은 여성

의 자궁경부 초기 암을 치료하는데 적절한 술기가 될 수 있을 것이다. 이 외에도 광범위복식자궁경부절제술(Radical abdominal trachelectomy, RAT)도 가능하겠다.

자궁경부암의 치료는 fertility sparing을 원하는 젊은 여성의 경우에 가능하면 보전적 수술쪽으로 발전되고 있다. RVT는 안전하고 가능한 술기로 자리 잡고 있다. 그러나 환자의 선별 기준과 추가적인 치료에 대한 예후 요소와 관련된 연구가 더 필요할 것으로 보인다. 또한 RAT 술기도 증가 추세에 있고 더욱 보전적인 술기인 simple trachelectomy와 conization도 증가하고 있다. 그러므로 이러한 술기의 안정성과 실행 가능성에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 보인다.