

폐암환자에서 혈청 CEA, SCC, Cyfra21-1, TPA-M 측정의 의의

계명대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

이준호, 김경찬, 이상준, 이종국, 조승재*, 권건영*, 한승범, 전영준

= Abstract =

Clinical Application of Serum CEA, SCC, Cyfra21-1, and TPA in Lung Cancer

Jun Ho Lee, M.D., Kyung Chan Kim, M.D., Sang Jun Lee, M.D.,
Jong Kook Lee, M.T., Sung Jae Jo, M.D.,* Kun Young Kwon, M.D.,*
Sung Beom Han, M.D., Young June Jeon, M.D.

Departments of Internal Medicine and Pathology, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea*

Background : Tumor markers have been used in diagnosis, predicting the extent of disease, monitoring recurrence after therapy and prediction of prognosis. But the utility of markers in lung cancer has been limited by low sensitivity and specificity. TPA-M is recently developed marker using combined monoclonal antibody of Cytokeratin 8, 18, and 19. This study was conducted to evaluate the efficacy of new tumor marker, TPA-M by comparing the established markers SCC, CEA, Cyfra21-1 in lung cancer.

Method : An immunoradiometric assay of serum CEA, SCC, Cyfra21-1, and TPA-M was performed in 49 pathologically confirmed lung cancer patients who visited Keimyung University Hospital from April 1996 to August 1996, and 29 benign lung diseases. Commercially available kits, Ab bead CEA (Eiken) to CEA, SCC RIA BEAD (DAINABOT) to SCC, CA21-1 (TFB) to Cyfra21-1, and TPA-M (DAIICHI) to TPA-M were used for this study.

Results :

The mean serum values of lung cancer group and control group were $10.05 \pm 38.39 \mu/L$, $1.59 \pm 0.94 \mu/L$ in CEA, $3.04 \pm 5.79 \mu/L$, $1.58 \pm 2.85 \mu/L$ in SCC, $8.27 \pm 11.96 \mu/L$, $1.77 \pm 2.72 \mu/L$ in Cyfra21-1, and $132.02 \pm 209.35 U/L$, $45.86 \pm 75.86 U/L$ in TPA-M respectively. Serum values of Cyfra21-1 and TPA-M in lung cancer group were higher than control group ($p < 0.05$).

Using cutoff value recommended by the manufactures, that is $2.5 \mu/L$ in CEA, $3.0 \mu/L$ in Cyfra21-1, $70.0 U/L$ in TPA-M, and $2.0 \mu/L$ in SCC, sensitivity and specificity of lung cancer were 33.3%, 78.6% in CEA, 50.0%, 89.7% in Cyfra21-1, 52.3%, 89.7% in TPA-M, 23.8%, 89.3% in SCC. Sensitivity and specificity of

nonsmall cell lung cancer were 36.1%, 78.1% in CEA, 50.1%, 89.7% in Cyfra21-1, 53.1%, 89.7% in TPA-M, 33.8%, 89.3% in SCC. Sensitivity and specificity of small cell lung cancer were 25.0%, 78.5% in CEA, 50.0%, 89.6% in Cyfra21-1, 50.0%, 89.6% in TPA-M, 0%, 89.2% in SCC.

Cutoff value according to ROC(Receiver operating characteristics) curve was $1.25\mu\text{L}$ in CEA, $1.5\mu\text{L}$ in Cyfra21-1, 35 U/L in TPA-M, $0.6\mu\text{L}$ in SCC. With this cutoff value, sensitivity, specificity, accuracy and kappa index of Cyfra21-1 and TPA-M were better than CEA and SCC.

SCC only was related with statistic significance to TNM stages, dividing to operable stages(TNM stage I to IIIA) and inoperable stages (IIIB and IV) ($p < 0.05$). But no tumor markers showed any correlation with significance with tumor size($p > 0.05$).

Conclusion : Serum TPA-M and Cyfra21-1 shows higher sensitivity and specificity than CEA and SCC in overall lung cancer and nonsmall cell lung cancer those were confirmed pathologically. SCC has higher specificity in nonsmall cell lung cancer. And the level of serum SCC are significantly related with TNM staging.

Key words : Lung cancer, TPA-M, Cyfra21-1, SCC

서 론

종양 표지자는 각종 악성 종양의 진단, 진행정도, 절제 가능성, 예후추정, 치료후 재발 여부 등에 이용될 수 있으나 민감도와 특이도에 있어 만족스럽지 못한 경우가 많아서 임상에서 보조적인 수단으로 이용되고 있는 경우가 대부분이다¹⁾. 비소세포 폐암에서는 혈청이나 늑막액에서의 CEA(carcinoembryonic antigen)가, 소세포 폐암에서는 NSE(Neuron specific enolase)가 널리 사용되어 오고 있다²⁾. Cyfra21-1이 비소세포 폐암의 진단에 CEA, SCC보다 우수하다는 보고가 있었고 최근 Cytokeratin 8, 18, 19를 사용한 단일클론 항체인 TPA-M(Tissue polypeptide antigen)이 개발되어 비소세포 폐암의 진단에 있어 상당히 우수한 결과를 보고하고 있다³⁾. 종양 표지자는 제한점이 있으나 악성종양의 선별검사 및 진단, 특히 위중한 환자상태나 위치 등으로 조직채취시 출혈의 위험이 있거나 종양의 크기가 너무 작아 조직을 얻기가 쉽지 않은 경우에 치료방침 결정에 도움이 되며 진행정도, 절제 가능성, 예후추적, 치료후 추적검사 및 재발여부 등에도 사용될 수 있으므로 이에 대한

보다 구체적이고 정확한 임상 자료의 필요성이 중요할 것으로 사료된다. 이에 저자 등은 비소세포 폐암을 중심으로 전체 폐암환자에서 기존에 사용해 오던 CEA, SCC와 최근에 더 좋은 결과를 나타낸다고 보고된 Cyfra21-1, TPA-M을 이용하여 폐암환자에서 이들 종양 표지자들을 서로 비교해 보고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1996년 4월 1일부터 1996년 8월 31일까지 계명대학교 의과대학 병원에 내원한 환자를 2군으로 분류하여 기관지경 검사, 세침생검술이나 수술 등을 시행하여 조직학적으로 확진이 된 비소세포 폐암 37예와 소세포 폐암 12예를 합한 총 49예를 폐암 환자군으로 같은 기간의 입원 환자 중 양성 폐질환으로 확진된 29예를 대조군으로 선정하였다. 비소세포 폐암의 병기 판정은 AJCC (American Joint Committee on Cancer Staging)에 의한 TNM분류법을 이용하였고

Table 1. Descriptive Statistics of Sample

	Lung cancer Group		Control Group	
Anthropometric data				
Cases	49		29	
Age, years	62.4 ± 10.4		53.9 ± 17.6	
Sex ratio(M : F)	35 : 14		15 : 14	
Smoking, pack-year	32		16	
Histology of diseases				
squamous cell carcinoma	20	tuberculosis	16	
adenocarcinoma	13	pneumonia	7	
small cell carcinoma	12	interstitial lung disease	2	
large cell carcinoma	1	COPD	3	
BAC*	1	bronchiectasis	1	
others	2		29	
total	49			
	Nonsmall cell lung cancer		small cell lung cancer	
Stage of disease				
I	6 (16.2%)			
II	1 (2.7%)	limited	7 (58.3%)	
IIIa	8 (21.6%)			
IIIb	15 (40.5%)	extensive	5 (41.7%)	
IV	7 (18.9%)			

*bronchiolveolar cell carcinoma

소세포 폐암의 경우에는 동측의 흉막 삼출을 포함하여 일측 흉곽에 국한된 병변, 종격동 및 쇄골상부 임파절까지 국한된 경우를 제한 병기군, 그 이상 진행된 경우를 진행 병기군으로 하였다. 환자 및 대조군의 자료는 Table 1과 같다. CEA는 78예 전체에서, Cyfra 21-1, TPA-M은 환자군 중 44예와 전 대조군에서 SCC는 환자군 중 42예와 대조군 중 28예에서 시행되었다.

2. 방법

폐암 환자의 경우 수술, 항암요법 및 방사선치료를 전

혀 시행하지 않은 상태에서 채취한 혈청을 냉동 보관하였고 검사는 상온상태 (18°C)의 혈청에서 시행하였다. 검사방법은 CEA, SCC, TPA-M은 50µL, Cyfra21-1의 경우는 100µL의 점체를 사용하였고 ¹²⁵I 종양 표지자 항체는 CEA와 SCC는 100µL, Cyfra21-1과 TPA-M은 200µL를 사용하였다. CEA는 일본 Eiken사의 Ab bead CEA, SCC는 미국 DAINABOT사의 SCC RIA BEAD kit, Cyfra 21-1은 일본 TFB사의 CA21-1 kit, TPA-M은 일본 DAIICHI사의 TPA-M kit를 사용하였다. 검체 및 ¹²⁵I 종양 표지자 항체와 Bead 항체를 혼합하여 실온에서 2시간 동안 200-240rpm으로 회전(shak

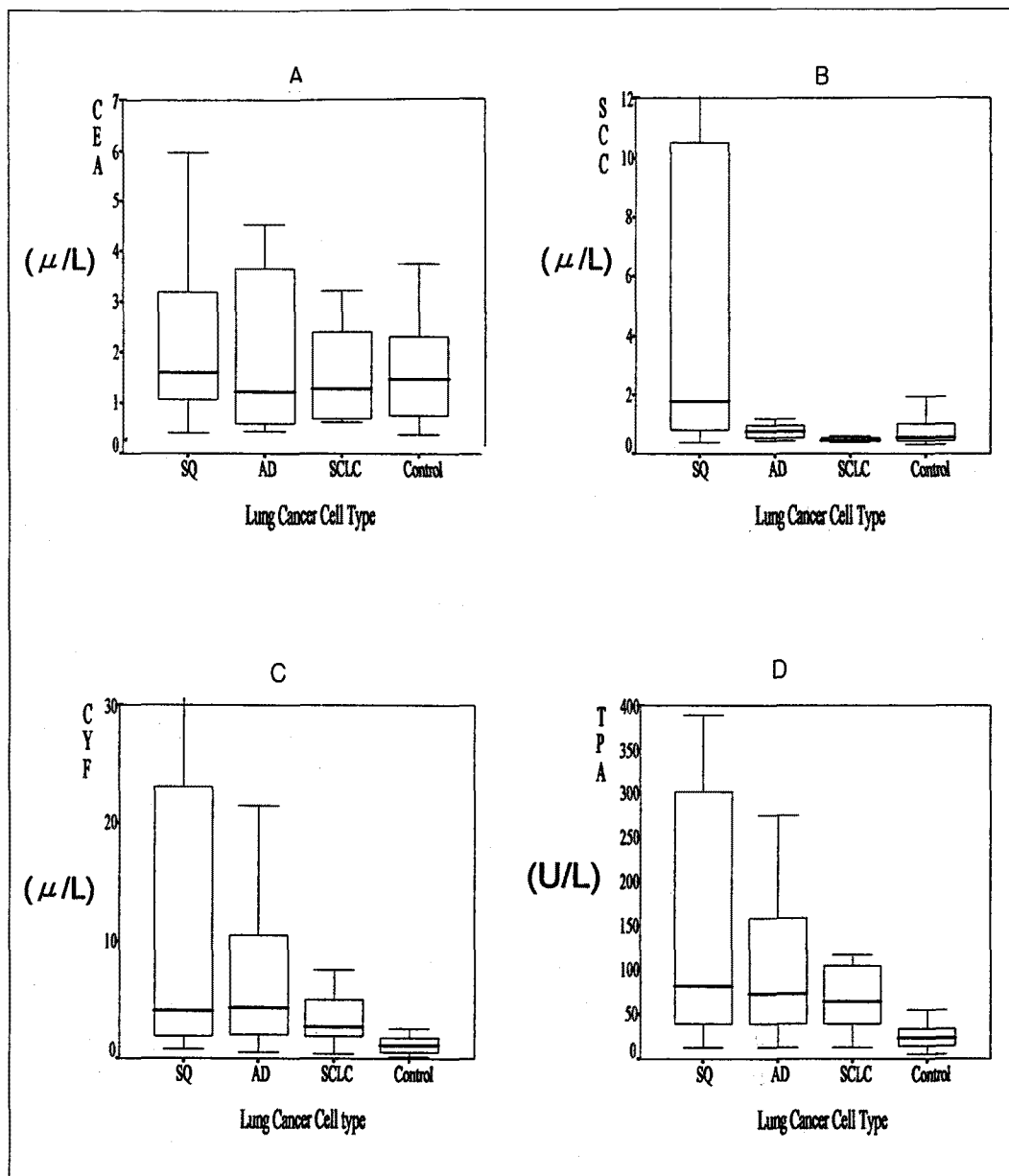


Fig. 1. Individual distribution of Tumor Markers according to cell types in lung cancers

A. CEA, B. SCC, C. Cyfra21-1, D. TPA-M

Box : Upper & lower quartile and range horizontal line : median line

Whisker line : Maximum & Minimum value, SQ : Squamous cell carcinoma

AD : Adenocarcinoma, SCLC : Small Cell Lung cancer

Table 2. Sensitivity & Specificity of Tumor Markers

	Lung cancer	NSCLC*	SCLC*
1. sensitivity			
CEA	59.2	62.2	50.0
Cyfra21-1	84.0	84.4	69.0
TPA-M	75.0	71.8	83.3
SCC	60.0	60.0	16.7
2. specificity			
CEA	44.8	44.8	44.8
Cyfra21-1	69.0	89.0	89.0
TPA-M	72.4	72.4	72.4
SCC	57.1	57.1	57.1
3. accuracy			
CEA	53.8	54.5	46.3
Cyfra21-1	76.1	78.0	80.0
TPA-M	74.0	72.1	75.6
SCC	58.6	67.2	45.0
4. kappa index			
CEA	0.01617	0.05468	
Cyfra21-1	0.54744	0.55172	
TPM-M	0.52414	0.51724	
SCC	0.20112	0.38446	

*NSCLC : nonsmall cell lung cancer

**SCLC : small cell lung cancer

ing)후 흡인(aspiration)하여 생리 식염수 2cc로 3번 씻은 후 감마계수기(COBRA QAN- TUM : Packard a canberra company, USA)로 방사선 활성도를 측정 산출하였다. 회사에서 권장하는 따른 cutoff valve를 이용하여 민감도 및 특이도를 얻었고 폐암전체와 비소세포 폐암에 대한 ROC(receiver operating characteristic curve)를 작성하여 비소세포폐암에 대한 cutoff value를 이용하여 민감도, 특이도 및 정확도를 산출하였고 자료분석방법은 SPSSWIN(Version 5.02)을 이용한 Student's T-test의 양측검정을 실시하였다.

결 과

1. 폐암환자군과 대조군을 비교해보면 CEA가 $10.05 \pm 38.39 \mu/L$, $1.59 \pm 0.94 \mu/L$, SCC가 $3.04 \pm 5.79 \mu/L$, $1.58 \pm 2.85 \mu/L$, Cyfra21-1이 $8.27 \pm 11.96 \mu/L$, $1.77 \pm 2.72 \mu/L$, TPA-M이 $132.02 \pm 209.35 U/L$, $45.86 \pm 75.86 U/L$ 로 나타나 Cyfra21-1과 TPA-M에서는 폐암환자에서 유의한 차이를 보였으나 ($p < 0.05$) CEA와 SCC는 통계적 유의성이 없었다. ($p > 0.05$) 조직 형에 따른 이들의 분포를 보면 CEA는 선암에서 다소 높은 측정치를 보이나 비교

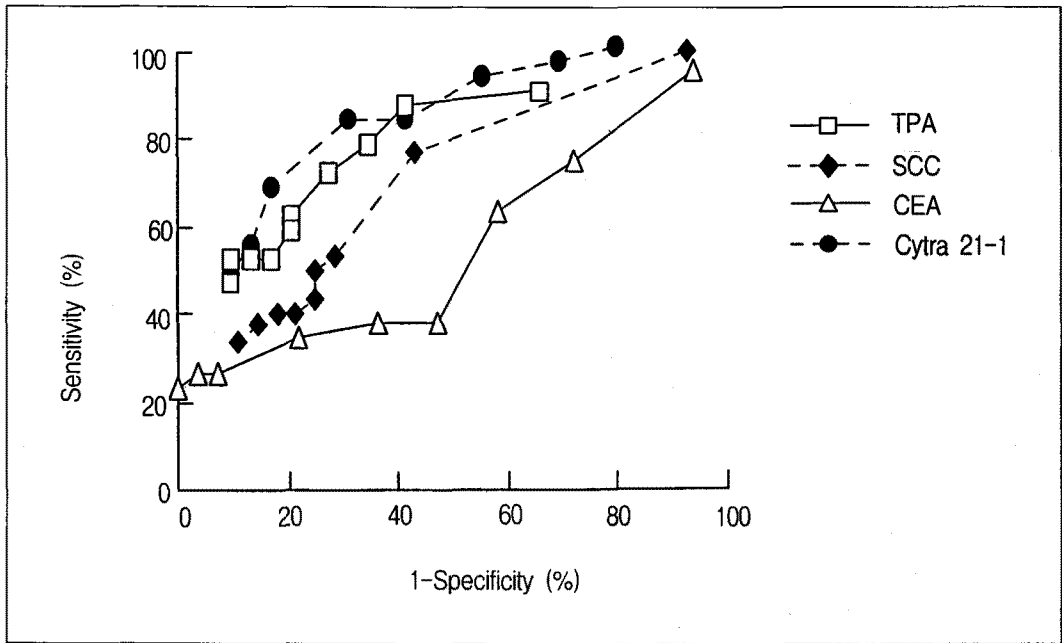


Fig. 2. ROC curves of tumor markers in nonsmall cell lung cancer

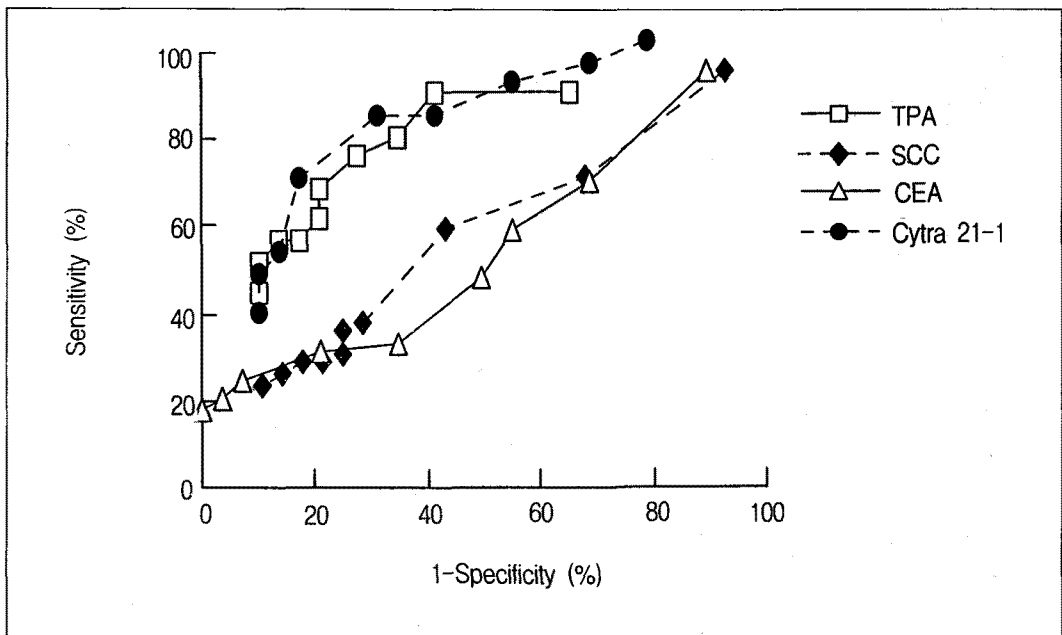


Fig. 3. ROC curves of tumor markers in lung cancers

Table 3. Comparison of Tumor Markers according to Stage

	I		II	
CEA(μ /L)	2.5	\pm 2.8	17.4	\pm 56.7
Cyfra21-1(μ /L)	5.4	\pm 6.9	13.0	\pm 15.8
TPA-M(U/L)	79.8	\pm 95.6	197.8	\pm 291.5
SCC**(μ /L)	1.2	\pm 1.1	6.0	\pm 8.0

I : stage I-IIIa, II : stage IIIb, IV **p<0.05

Table 4. Comparison of Tumor Marker according to Tumor Size

	I		II	
CEA (μ /L)	2.2	\pm 2.9	17.1	\pm 55.4
Cyfra21-1 (μ /L)	6.5	\pm 3.4	12.8	\pm 16.0
TPA-M (U/L)	82.5	\pm 100.5	204.1	\pm 287.5
SCC (μ /L)	1.9	\pm 2.5	4.8	\pm 7.7

I : <5Cm, II : \geq 5Cm, p>0.05

적 고른 분포를 보였고 SCC, Cyfra21-1, TPA-M은 평균상피암에 높게 측정되었다(Fig. 1).

2. CEA, SCC, Cyfra21-1, TPA-M의 cutoff value를 회사에서 권장하는 2.5 μ /L, 2.0 μ /L, 3.0 μ /L, 70.0 U/L로 하였을때 전체 폐암에 대한 민감도와 특이도는 CEA 33.3%와 78.6%, Cyfra21-1 50.0%와 89.7%, TPA-M 52.3%와 89.7%, SCC 23.8%와 89.3%이었으며 비소세포 폐암에 대하여는 CEA 36.1%와 78.1%, Cyfra21-1 50.1%와 89.7%, TPA-M 53.1%와 89.7%, SCC 33.8%와 89.3% 소세포 폐암의 경우에도 CEA 25.0%와 78.5%, Cyfra21-1 50.0%와 89.6%, TPA-M 50.0%와 89.6%, SCC 0.0%와 89.2%의 결과를 보였다.

3. ROC(Receiver operating characteristic) curve에 따라 민감도와 특이도를 얻어 가장 정확도가 높은 cutoff value를 CEA 1.25 μ /L, Cyfra21-1 1.5 μ /L, TPA-M 35 U/L, SCC 0.6 μ /L로 하여 다음과 같은 민감도와 특이도, 정확도 및 kappa index를 얻

었다.(Table 2, Fig. 2, Fig. 3)

4. 병기에 따른 비소세포 폐암에서의 종양 표지자를 3A 병기까지와 3B 병기이상으로 나누어 비교해 보면 수술이 불가능한 3B 병기이상에서 모든 종양표지자가 더 높게 측정된 것처럼 보이나 SCC에서만 통계적 유의성이 있었다. (p<0.05, Table 3)

5. 종양크기에 따라 비교해 보면 크기가 5Cm이하와 5Cm이상으로 나누어 비교해 볼 때 크기가 큰 5Cm 이상에서 종양표지자가 높은 것처럼 보이나 통계적 유의성은 없었다. (p>0.05, Table 4)

고 찰

Cytoskeleton은 actin, intermediate filaments, myosin, microtubule로 이루어진 복잡한 섬유성 세포질의 구조물이며 cytokeratin(Cyk)은 intermediate filament의 주성분으로 상피세포 증식시 생산, 유리되는 상피세포 분화의 유용한 표지자이다. TPA (tissue polypeptide antigen)는 Cyk 8, 18, 19에 일치하는 항원을 감지해 낼 수 있는 항체이며¹⁾ 이를 이용하여 폐암, 유방암, 대장암, 방광암 등의 종양에서 진단과 추적에 유용한 종양 표지자로 시도되고 있다.²⁾ 1957년 Bjorklund 등에 의해 처음 서술한 이래 과거부터 다클론성 항체를 이용한 면역방사측정법인 Prolifgen® TPA IRMA를 이용해 오다가 1994년 단일클론성 항체를 조합한 TPA가 등장하여 특이도가 증가되는 외에도 적은 양의 표본으로도 정량이 가능하고 배양시간이 짧아지는 등의 장점이 부각되고 있다.³⁾ Ratto 등⁴⁾은 133명의 폐암환자와 75명의 건강흡연자의 연구에서 TPA는 국소성 폐암환자의 선별에 있어 진행성 폐암의 경우 87%의 민감도를, 국소성 폐암의 경우 40%의 진단일치율을 보이는 정확한 진단 도구이며 NSE(Neuron specific enolase)와 함께 재발여부판단의 신뢰성있는 예측인자로 주장한다. 여전히 20~40년전과 같이 비소세포 폐암의 완치 희망은 수술에 의한 종양의 완전한 절제에 있으며 심지어 Buccheri 등⁵⁾은 691명의 폐암환자를 대

상으로한 연구에서 TPA 135U/L이하에서 비소세포 폐암의 완전한 절제가 가능하다고 예견하는 것이 흉부 전산화 단층 촬영과 거의 동등한 정확성을 가진다고도 하였다.

Cyfra21-1은 Cytokeratin 19의 분절을 혈청에서 측정하기 위해 개발된 종양표지자이며 분자량은 40,000~80,000 dalton이고 폐암 외에 유방암⁶⁾이나 부인과 종양⁷⁾에 유용한 종양표지자이기도 하다. Rastel 등⁸⁾은 소세포 폐암에 대한 민감도는 16%, 비소세포 폐암에 대해서는 민감도가 41%이고 편평상피암 57%, 대세포암 34%, 선암 27%의 민감도를 보이는 가장 우수한 종양 표지자가 등장하였다고 이야기 할 정도이다. 그러나 Muraki 등⁹⁾은 조직형과 Cyfra21-1은 무관하다고 말하기도 한다. Pujol 등¹⁰⁾은 원격전이, 절제 가능성을 예측하고 하나의 독립적인 예후 인자로 유용하다고 주장하였고 van der Gaast¹¹⁾ 등에 의하면 전체 민감도가 40%로 너무 낮아 선별검사로 가치가 없으나 치료후 측정치가 65% 이상 감소시 부분 반응(partial response)이 있는 것으로 40% 이상 증가시 진행된 암으로 구분할 수 있으며 불일치율이 9% 밖에 되지 않고, 특히 편평상피암의 증례에서는 더 의의가 있다고 한다. 본 연구에서는 전체 폐암과 비소세포 폐암에서 높은 민감도를 보인 종양 표지자로 TPA-M과 Cyfra21-1이 가장 민감도와 특이도가 높게 나타났고 물론 증례의 수가 적어서일 것으로 생각되지만 종래 사용하던 CEA와 SCC는 통계적 유의성이 없다고 나타날 정도이다. Cyfra21-1은 TNM Stage I에서 높은 민감도를 보이므로 고립성 폐결절의 감별 진단에 유용할 뿐만 아니라 병기에 따라 증가하는 반면 SCC는 임상적 병기와 무관하다고 하나¹¹⁾ 본 연구에서는 SCC에서 병기와 가장 유의한 관계가 있었다.

SCC(Squamous cell carcinoma antigen)는 1977년 자궁 경부암에서 추출되었으며 이 환자들의 치료후 추적검사로 유용하게 사용되었으며¹²⁾ 폐암의 경우 편평상피세포 폐암환자의 59%, 그외 폐암의 18%에서 증가된다고 하며 Upham 등¹³⁾은 47명의

폐암환자를 대상으로한 연구에서 SCC는 종양의 병기나 분화정도와 무관하다고 하였고 피부질환 환자나 신부전환자에서 위양성을 보인다고도 하나 논란의 여지가 많다. 이는 혈청에서 측정시 46%의 민감도를 보고하기도하나¹⁴⁾ 대개는 폐암진단에 있어 민감도가 너무 낮은 것으로 되어 있다. Body 등¹⁵⁾은 cutoff value를 3ng/ml로 하였을 때 양성 질환의 11%에서만 증가가 있었고 따라서 감별진단에 이용할 수 있는 가능성을 제시하였고 본 연구에서도 cutoff value를 2.0 μ /L로 하였을 경우 폐암 전체에서 23.8%의 민감도와 89.3%의 특이도를 보였고 비소세포 폐암에 대하여는 33.8%의 민감도와 89.3%의 특이도, 소세포 폐암의 경우에도 민감도 0%와 특이도 89.2%의 결과를 보여 비소세포 폐암 특히 편평상피암에 특이성이 매우 높은 종양표지자임을 보여주었다. 또한 Sanchez 등¹⁶⁾은 192명의 폐암환자와 189명의 대조군 연구에서 국소진행병기(stage I, II, IIIA)에서는 26.4%, 전이병기(stage IIIB, IV)에서는 61.1%에서 SCC가 증가되어 있었다고 하나 예후에 독립적인 요소는 아니라고 주장했으며 CEA는 cutoff value를 5ng/ml로 할 때 47.6%의 민감도, 80.0%의 특이도를 보인다고 하였다.

CEA(Carcinoembryonic antigen)은 비소세포 폐암의 경우 40~80%의 민감도를 가지는 현재에도 가장 널리 사용되는 종양 표지자로 조기 폐암에는 민감도가 낮고¹⁷⁾ Icard 등¹⁸⁾은 진단당시 CEA가 30ng/ml 이하의 stage I과 II의 폐암환자는 장기 생존을 한다고 보고하였으며 수술후 증가는 잔존 종양의 존재나 나쁜 예후를 시사해 준다고 알려져 있다¹⁹⁾.

실제 종양 표지자는 종양에 대한 간접적인 반영이고 이 연구에서는 증례수가 상대적으로 적어 실제 전체 폐암을 대표하지 못할 위험성이 전혀 없지는 않다. NSE(neuron-specific enolase)가 소세포 폐암의 진단과 경과추적에 용이하다고 하며^{20~22)} 실제 종양 표지자를 선별검사에 이용하는 데는 한계성이 있으나 Plebani 등²³⁾은 양성질환과 악성질환의 구별에 있어서 TPA, Cyfra21-1, CEA의 cut off value를 75U

/L, 3.0 μ /L, 2.0 μ /L로 정할 경우 82%, 89%, 64%의 민감도와 71%, 51%, 86%의 특이도를 보였다. 본 연구의 TPA-M, Cyfra21-1, CEA, SCC의 cutoff value를 회사에서 권장하는 70.0U/L, 3.0 μ /L, 2.5 μ /L, 2.0 μ /L로 하였을 때 폐암에 대한 민감도가 52.3%, 50.0%, 33.3%, 23.8%이고 특이도는 89.7%, 89.7%, 78.6%, 89.3%로 본 연구에서의 cutoff value와 다소간 차이는 있으나 본 연구에서는 전체적으로 민감도 및 특이도가 낮고 CEA의 경우 다소 민감도와 특이도가 떨어지며 Cyfra21-1과 TPA-M은 비슷한 결과를 보인 점에서 차이가 난다. Correale 등²⁴⁾은 특이도를 95%로 동일시하여 TPA가 70%, Cyfra21-1이 69%의 민감도를 보였다고 하는데 이는 이 연구의 결과와 다소 비슷한 것 같다. Plebani 등²³⁾은 조기폐암에 Cyfra21-1이 진행된 폐암의 경우 TPA-M이 의의가 있어 폐암의 진단에 두 표지자를 같이 사용하면 더 의의가 있다는 주장을 하기도 했다. Correale 등²⁴⁾도 Cyfra21-1은 조직형과는 무관하고 CEA와 NSE가 각각 선암과 소세포암에 의의가 있고 SCC는 편평상피암에서 의의가 있다고 주장한다. 실제 두 가지 이상의 종양 표지자를 사용할 경우 폐암의 진단에 있어 민감도를 높일 수 있다고도 하나 실제 특이도가 감소하므로 큰 의의가 없다고 주장하는 이도 많다. 본 연구에서 종양의 병기와 SCC가 통계적 유의성을 가지고 유관하게 나타났다. 그러나 더 많은 증례에서 이러한 연구가 시행되어지고 폐암의 절제 가능성 여부, 예후 추정, 치료 후 재발여부 등에 대해서도 종양표지자가 얼마나 독립적인 변수로서 관계를 가지는지 대해서도 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

종양 표지자는 각종 악성 종양의 진단, 진행정도, 절제 가능성, 예후추정, 치료후 추적 검사 등에도 사용될 수 있으나 민감도와 특이도가 만족스럽지 못한 경

우가 많아서 임상에서 보조적인 수단으로 이용되고 있는 경우가 대부분이다. 최근 Cyfra21-1이 비소세포 폐암의 진단에 CEA, SCC보다 우수하다는 보고가 있었고 단일클론 항체를 이용한 TPA-M(Tissue polypeptide antigen)이 비소세포 폐암은 진단하는데 상당히 우수한 결과를 보인다고 보고하고 있다. 이에 폐암환자에서 혈청 CEA, SCC, Cyfra21-1, TPA-M의 임상적 유용성을 서로 비교해 보고자 이 연구를 시행하였다.

방 법 :

1996년 4월 1일 부터 1996년 8월 31일까지 계명대학교 의과대학 병원에 내원한 환자중 조직 생검으로 확진된 비소세포 폐암 37예와 소세포 폐암 12예를 합한 총 49예를 폐암 환자군으로 같은 기간의 입원 환자 중 양성 폐질환으로 확진된 29예를 대조군으로 선정하였고 폐암 환자의 경우 수술, 항암요법 및 방사선치료를 전혀 시행하지 않은 상태에서 혈청을 채취하여 검사를 시행하였다. CEA는 일본 Eiken사의 Ab bead CEA, SCC는 미국 DAINABOT사의 SCC RIA BEAD kit, Cyfra21-1은 일본 TFB사의 CA 21-1 kit, TPA-M은 일본 DAIICHI사의 TPA-M kit를 사용하였다.

결 과 :

전체 폐암환자와 대조군을 비교해보면 CEA가 10.05 \pm 38.39 μ /L, 1.59 \pm 0.94 μ /L, SCC가 3.04 \pm 5.79 μ /L, 1.58 \pm 2.85 μ /L, Cyfra21-1이 8.27 \pm 11.96 μ /L, 1.77 \pm 2.72 μ /L, TPA-M이 132.02 \pm 209.35U/L, 45.86 \pm 75.86U/L으로 나타났으며 Cyfra21-1과 TPA-M은 폐암환자에서 대조군보다 종양 표지자의 측정치가 유의하게 높았다.(p<0.05)

CEA, Cyfra21-1, TPA-M, SCC의 cutoff value를 회사에서 권장하는 2.5 μ /L, 3.0 μ /L, 70.0U/L, 2.0 μ /L로 하였을 때 전체폐암에 대한 민감도와 특이도는 CEA 33.3%와 78.6%, Cyfra21-1 50.0%와 89.7%, TPA-M 52.3%와 89.7%, SCC 23.8%와 89.3%이었으며 비소세포 폐암에 대하여서는 CEA 36.1%와 78.1%, Cyfra21-1 50.1%와 89.

7%, TPA-M 53.1%와 89.7%, SCC 33.8%와 89.3% 소세포 폐암의 경우에도 CEA 25.0%와 78.5%, Cyfra21-1 50.0%와 89.6%, TPA-M 50.0%와 89.6%, SCC 0%와 89.2%로 폐암환자에서 Cyfra21-1과 TPA-M이 민감도와 특이도에 있어 더 우수한 결과를 보였고 비소세포 폐암환자에서 SCC도 높은 특이도를 나타내었다.

ROC(Receiver operating characteristic) curve에 따라 민감도와 특이도를 얻어 가장 정확도가 높은 cutoff value를 CEA 1.25 μ /L, Cyfra21-1 1.5 μ /L, TPA-M 35U/L, SCC 0.6 μ /L로 하여 민감도와 특이도, 정확도 및 kappa index를 비교해 보아도 Cyfra21-1과 TPA-M이 더 우수한 결과를 나타내었다.

병기에 따른 비소세포 폐암에서의 종양 표지자를 3A 병기까지와 3B 병기이상으로 나누어 비교해보면 3B 병기이상에서 SCC에서만 통계적 유의성을 보였다. ($p < 0.05$) 그러나 종양크기에 따른 종양표지자의 측정치는 통계적 유의성이 없었다. ($p > 0.05$)

결론:

혈청 TPA-M과 Cyfra21-1은 폐암환자에 있어 CEA나 SCC보다 민감도와 특이도가 높으며 SCC의 경우 비소세포 폐암에 있어 높은 특이도를 보였으며 SCC의 측정치가 병기와 유관하게 나타났으나 종양의 크기와 병기의 진행과의 관계에 있어서는 더 많은 환자들을 대상으로 한 연구가 행해져야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Ferrigno D, Buccheri G : Clinical applications of serum markers for lung cancer. *Respir Med* **89** : 587, 1995
- Weber. K, Osborn M, Moll R, Wiklund B, Luning B : Tissue polypeptide antigen(TPA) is related to the non-epidermal keratins 8, 18 and 19 typical of simple and non-squamous epithelia : re-evaluation of a human tumor marker. *EMBO J* **3** : 2707, 1984
- Sundstom BE, Amico YD, Brundell J : Development of a new Prolifigen TPA IRMA assay using monoclonal anti-cytokeratin antibodies. *Int J. Biol. Markers* **10** : 163, 1995
- Ratto GB, Mereu C, Rovida S : Multiple tumor markers for diagnosis, management and followup of potentially resectable lung cancer. *Panminerva Med* **35** : 186, 1993
- Buccheri G, Ferrigno D : The tissue polypeptide antigen serum test in the preoperative evaluation of non-small cell lung cancer. *Chest* **107** : 471, 1995
- Narita T, Funahashi H, Satoh Y, Imai T, Takagi H : Fragment of cytokeratin subunit 19 in the sera of breast cancer patients. *Jpn J Cancer Chemother* **20** : 2075, 1993
- Negishi Y. Clinical usefulness of cytokeratin 19 as a tumor marker in gynecologic malignant tumors. *Rinsho Sanfujinka Jpn* **47** : 781, 1993
- Rasel D, Ramaioli A, Cornillie F, Thirion B : CYFRA21-1, a sensitive and specific new tumour maker for squamous cell lung cancer, Report of the first European multicenter evaluation. *Eur J Cancer* **30A** : 601, 1994
- Muraki M, Iwanaga T, Uejima H, Nagasaka Y, Nakajima S : Assessment of serum Cyfra21-1 in lung cancer. *Cancer* **77** : 1274, 1996
- Pujol JL, Grenier J, Daures JP, Daver A, Pujol H, Michel FB : Serum fragment of cytokeratin subunit assay as a marker of lung cancer. *Cancer Res* **53** : 61, 1993
- Van der Gaast A, Schoenmakers CHH, Kok TC, Blijenberg BG, Cornillie F, Splinter TAW : Evaluation of new tumor marker in patients with non-small cell lung cancer : CYFRA 21-1. *Br. J.*

- Cancer. **69** : 525, 1994
12. Kato H, Torigoe T : Radioimmunoassay for tumour antigen of human cervical carcinoma. *Cancer* **40** : 585, 1979
 13. Upham J, Campbell B : Utility of squamous cell carcinoma antigen(SCC Ag) as a tumour marker in pulmonary malignancy. *Respir Med* **86** : 201, 1992
 14. Mino N, Atsushi I, Hamamoto K : Availability of tumor-antigen 4 as a marker of Squamous cell carcinoma of the lung and other organs. *Cancer* **62** : 730, 1985
 15. Body JJ, Sculier JP, Raymakers N, Paesmans M, Ravez P, Libert P : Evaluation of squamous cell carcinoma antigen as a new marker for lung cancer. *Cancer* **65** : 1552, 1990
 16. Sanchez J, Cos D, Masa F, Cruz JL, Disdier C, Vergara C : Squamous cell Carcinoma Antigen (SCC Ag) in the Diagnosis and Prognosis of Lung Cancer. *Chest* **105** : 773, 1994
 17. Nasen M : Serum tumor markers in lung cancer. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* **206** : 93, 1991
 18. Icard P, Regnard JF, Essomba A, Panevianco V, Magdeleinat P, Levasseur P : Preoperative carcinoembryonic antigen level as prognostic indicator in resected primary lung cancer. *Ann Thorac Surg* **54** : 811, 1994
 19. Buccheri GF, Violante B, Sartoris AM, Ferrigno D, Curcio A, Vola F : Clinical value of a multiple biomarker assays in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* **57** : 2389, 1986
 20. Bergman B, Brezicka FT, Enstrom CP, Larsson S : Clinical usefulness of serum assays of neuron-specific enolase, carcinoembryonic antigen and CA-50 antigen in the diagnosis of lung cancer. *Eur. J. Cancer*, **29A** : 198, 1993
 21. Harding M, Mcallister J, Hulks G, Vernon D, Monte R, Paul J, Kaye SB : NSE in small cell lung cancer. a tumor marker of prognostic significance? *Br. J. Cancer*, **61** : 605, 1990
 22. Jorgensen LGM, Osterlind K, Hasen HH, Cooper EH : serum NSE is a determinant of response duration in small cell lung cancer. *Br. J. Cancer*, **66** : 594, 1992
 23. Plebani M, Basso D, Navaglia, Paoli MD, Tommasini A, Cipriani A : Clinical evaluation of seven tumour markers in lung cancer diagnosis : can any combination improve the results? *Br. J. Cancer*, **72** : 170, 1995
 24. Correale M, Arnherg H, Blockx P, Bombardieri E, Castelli M, Encabo G, Gion M, Klapdor R, Martin M, Nilsson S : Clinical profile of a new monoclonal antibody-based immunoassay for tissue polypeptide antigen. *Int. J. Biol. Markers* **9** : 231, 1994