

진행된 두경부암 환자에서 혈청 SCC 항원, CA 19-9, CA 125, DNA Microsatellite 변이와 재발 여부와의 관계

고려대학교 의과대학 이비인후과학교실, 두경부외과학교실
한림대학교 의과대학 이비인후과학교실, 두경부외과학교실*
최종욱 · 최정철 · 주형로*

= Abstract =

Relationship between SCC Antigen, CA 19-9, CA 125 and DNA Microsatellite Alterations and Recurrence in Advanced Head and Neck Cancer Patients

Jong Ouck Choi, M.D., Jeong Cheol Choi, M.D., Hyung Ro Chu, M.D.*

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea
Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, * College of Medicine, Hallym University,
Chunchon, Korea

Objectives : This study was designed to investigate the significance of serum SCC antigen, CA 19-9, CA 125 level and DNA microsatellite alterations (MSA) as prognostic factors and indicators for recurrences in the pre-treatment and post-treatment state, respectively in head and neck cancer patients.

Materials and Methods : 120 patients who received curative treatment for head and neck cancer from 1995 to 2000 were followed up successfully, and were analyzed retrospectively. Thirty healthy subjects served as normal controls. Serum SCC Ag levels were measured by microparticle enzyme immunoassay technique via IMX SCC assay, CA 19-9 levels were measured by CA 19-9 RIA test kit, and CA 125 levels were measured by CA 125 IRMA kit. MSA were identified after PCR amplification. Heterozygosity was considered lost if the ratio of one allele was significantly decreased (>50%) in serum DNA compared with normal DNA from lymphocytes.

Results : Preoperative tumor markers were higher in cancer patients than control, but not significant. Postoperative SCC Ag levels were lower than preoperative levels. The SCC Ag levels were remained low in no evidence of disease (NED) group, but increased in locoregional recurrence and distant metastasis group. CA 19-9 and CA 125 levels showed no correlation between levels and recurrences and were not decreased significantly after primary tumor removal. MSA were detected in five out of 21 cases, and highly detected in distant metastasis group.

Conclusion : SCC Ag seems to be a helpful serum tumor marker for early detection of recurrence and distant metastasis of head and neck cancer after curative treatment. But, CA 19-9 and CA 125 were not reliable markers for head and neck tumors. MSA were not statistically significant because of the small number of study group. However they may be helpful for screening serum molecular markers for early detection of distant metastasis of head and neck cancers.

KEY WORDS : SCC Ag · CA 19-9 · CA 125 · Microsatellite alterations · Head and neck cancer.

서 론

진행된 두경부암의 치료종결 후 국소재발, 원격전이 및 이차암의 발생 여부를 조기에 판정하는 것은 쉽지 않다. 정기적인 추적관찰 시 이학적 검사, 국소 내시경검사, 방사선학적 검사 및 혈청학적 검사 등의 다양한 검사법들이 적용되고 있지만 수술 및 방사선치료 등에 의한 조직손상으로 발생한 반흔때문에 조기에 재발 또는 이차암의 병변을 확인하는데 한계가 있다. 재발병변은 조기에 발견하면 30% 이상의 구제율을 보여 근치율을 높이는데 많은 기여를 하고 있다¹⁾. 치료종결 후 재발여부나 이차암의 발생여부 등 환자 상태를 파악하기 위한 다양한 방법들이 개발되고 있으나 특이도와 재현성에 문제가 많으며, 발생부위에 따라 적용방법도 다양하고, 경제성도 문제가 된다²⁾.

혈청중 당단백(glycoprotein), 효소, 항원 등의 종양표지자들은 종양의 진행상태 및 재발여부를 파악하여 치료지침을 결정하는데 많은 도움이 되고있다. 전립선암의 PSA(prostate-specific antigen), 간암의 AFP(α -fetoprotein), 위장관암의 CEA(carcinoembriogenic antigen) 등은 비교적 유용한 혈청 종양표지자이다³⁾. 두경부에 발생한 고형암에 대하여도 혈청 종양표지자를 확인하고자 하는 연구가 많이 시도되고 있다. 혈청 중 SCC항원, CA 19-9, CA 125 등에 대한 보고가 다수 있으나 아직 논란이 많다. 혈청 종양표지자들은 진행된 말기암에서는 유의하게 상승되어 있으나 조기암에서는 보고자에 따라 차이가 많다³⁾.

최근 인체에 발생한 암의 조기발견을 위한 clonal marker로서 가치가 인정되고 있는 DNA microsatellite 변이(microsatellite alteration, 이하 MSA로 약함)가 혈청에서도 발견된다는 보고가 있으며, 두경부암에서도 30% 내외에서 하나 이상의 MSA가 확인되었고, 혈청에서도 종양 DNA를 분리할 수 있어 새로운 종양표지자로서의 가능성을 제시하였다⁴⁾⁵⁾.

이 연구의 목적은 진행된 두경부암의 치료종결 후 보다 용이한 방법으로 종양의 근치 또는 재발여부를 확인할 수 있는 지표를 개발하고자 여러가지 혈청 종양표지자들의 치료전후 변화양상을 비교분석하여 두경부암의 치료방침을 결정하는데 도움을 얻고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 대 상

1995년 3월부터 2000년 2월까지 5년간 고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실과 방사선종양학과학교실에서 두경부 악성종양으로 진단받고 일차치료를 완료한 진

행된 두경부암 환자(제 3 병기 또는 제 4 병기) 120명을 대상으로 하였으며, 전례에서 편평세포암종으로 확인되었고, 비인강암을 제외한 전례는 근치수술 후 방사선치료를 시행받았다.

남녀비는 5.7 : 1이었으며, 연령분포는 42세부터 67세로 평균연령 56.1세이었다. 원발부위는 후두암 54례, 구강암 32례, 하인두암 20례, 비인강암 14례이었다. 치료후 정기적인 외래추적관찰을 하였고, 기간은 8개월에서 52개월로 평균 25.3개월이었다. 추적관찰 기간 중 58명은 국소 또는 경부재발, 17명은 원격전이가 확인되었다.

건강한 성인 30명(남자 15명, 여자 15명, 평균연령 55.3세)을 대조군으로 하였다.

2. 방 법

1) 재 료

전례에서 술전에 혈액 20ml를 채취하여 시료로 이용하였으며, 21례는 혈청중 DNA microsatellite 변이를 측정하기 위하여 혈액 30ml를 추가로 채취하였고, 종양조직도 시료에 이용하였다. 수술후 1주와 3, 6, 12, 24개월에 각각 혈액을 20ml 채취하여 종양표지자를 얻기위한 시료로 이용하였다.

채취된 혈액은 3,000rpm으로 5분간 원심분리하여 혈청과 백혈구를 이용하였고, 채취된 종양조직은 세조각으로 나누어 냉동고에 보관하여 사용하였다.

2) SCC항원의 측정

SCC항원의 측정은 SCC Riabead kit(Abbott Co., USA)를 이용하여 방사성면역측정법(immunoradiometric assay : IRMA)을 시행하였다. 인체에서 추출된 SCCA(0, 1, 3, 10, 50, 150ng/ml)를 표준시약으로 하고, 2개의 양성대조항원과 시료혈청을 각각 50(μ l씩 정량하여 시료대에 담았다. 125 I 표지의 단클론항체인 anti-SCCA용액 100(μ l)을 각 시료대에 첨가하고 혼합한 후 항원항체반응을 시켰다. 단클론항체인 anti-SCCA으로 도포된 구슬(SCC Ab coated bead)을 각 시료대에 즉시 넣어 반응시킨 후 세척과정을 거쳐, 감마 계수기(gamma counter)로 1분간 방사성활성도(radioactivity)를 측정하였다. 항원의 농도를 X축으로 하고, 방사성활성도를 Y축으로 하는 1차 함수의 표준항원농도직선을 얻은 후, 시료의 SCCA의 농도는 시료의 방사성활성도를 측정하여 역으로 추정하였다. SCC항원의 양성 유의 기준치는 정상 건강인의 95%에 해당하는 1.5ng/ml이하로 하였다.

3) CA 19-9 측정

CA 19-9 측정은 CA 19-9 RIA(Centocor Co., USA)를 이용하여 방사성면역측정법(immunoradiometric assay :

IRMA)을 시행 하였다. 6개의 표준시약과 2개의 양성대조 항원을 시료혈청에 반응시켜, 0.1ml(100 μ l)의 CA 19-9 RIA 완충액을 각 시료대에 넣은 후, 표준시약, 양성대조항원, 시료혈청을 각각 0.1ml씩 시료대에 첨가하였다. 단클론항체인 1116-NS-19-9 항체로 도포된 구슬을 각 시료대에 넣고, 37 $^{\circ}$ C의 욕조(water bath)에 3시간동안 보존하였다. 세척과정을 거친 후, 125 I 표지의 단클론항체인 1116-NS-19-9 항체를 0.2ml(200 μ l) 시료대에 넣었다. 실온에서 3시간동안 배양시킨 뒤 세척과정을 거쳐, 감마계수기로 1분간 방사성활성도를 측정하였다. 항원의 농도를 X축으로 하고, 방사성활성도를 Y축으로 하는 1차 함수의 표준항원농도직선을 얻은 후, 시료의 방사성활성도를 측정하여 역으로 시료 CA 19-9 농도를 추정하였으며, 양성 유의 기준치는 건강인의 98.8%에 해당하는 37U/ml 이하로 하였다.

4) CA 125의 측정

CA 125의 측정은 CA 125 IRMA kit(Immunotech Co., USA)를 이용하여 방사성면역측정법을 시행하였다. 단클론항체인 anti-CA 125 항체로 도포된 시료대에 번호를 작성한 후, 표준시약, 양성대조항원, 시료혈청을 100(1씩 시료대에 넣었다. 125 I 표지의 단클론항체인 anti-CA 125 항체를 300 μ l씩 시료대에 넣고 혼합하여, 항원항체반응물을 만들었다. 총 방사성활성도를 구하기 위하여, 추가로 2개의 시료대에 125 I 표지의 단클론항체인 anti-CA 125 항체를 300 μ l씩 정량하여 넣고, 실온에서 4시간 동안 400 rpm으로 수평으로 회전시키며 보존시켰다. 총 방사성활성도 시료대를 제외한 모든 시료대에서 내용물을 제거하고, 모든 시료대에 세척액(wash solution) 2ml씩을 넣어 2번 반복 세척하였다. 감마계수기로 시료의 CA 125의 농도(U/ml)를 시료의 방사성활성도를 측정하여 역으로 추정하였으며, 양성 유의 기준치는 건강인의 95%에 해당하는 30U/ml 이하로 하였다.

5) 혈청 및 조직 DNA microsatellite alterations(MSA)의 측정

DNA 추출을 위한 혈액은 K3-EDTA 시험관에 채취하여 원심분리기(3000rpm, 5분)로 유핵세포층(mononuclear cell layer)을 분리한 후 -70 $^{\circ}$ C에 보관 후 사용하였다. 수술 중 채취된 환자의 종양조직은 절편(세조각)으로 채취하여 냉동보관 후 수동분쇄기로 분쇄하여 사용하였다. DNA 추출분리는 XTRAXTM DNA Extraction kit(Gull Lab, Utah, USA)를 이용하였다. 추출한 DNA는 냉동보관하면서 이중 용액 2 μ l를 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, 이하 PCR로 약함) 증폭시 주형 DNA로 사용하

였다.

MSA 표지자는 D18S35(18q21.1-q21.3), D9S161(9p21), D18S70(18q23), D18S542(18q), D3S1284(3p13-p12), D3S1766(3p)을 사용하였는데, 이들은 편평세포암종에서 밝혀진 표지자중 문헌고찰을 통하여 가장 발현빈도가 높은 것들을 선정하였으며, 각 시발체의 염기쌍 및 서열을 고안하여 Takara사에 의뢰하여 제작하였다(Table 1).

종양세포와 혈청, 유핵세포층에서 추출한 DNA를 주형으로 하여 각각 PCR을 시행하였다. 각각의 PCR 용액은 주형 DNA 2 μ l, 0.2 mM dNTP, 10 \times buffer, 10 pmol/l primer, 5U Taq polymerase에 증류수를 가하여 20(1로 되게 하였다. PCR은 각 표본에 대하여 30주기를 반복 실시하였으며, 모든 반응은 thermal cycler(Perkin Elmer Cetus 9700, USA)에서 시행하였다. 각 주기에서 변성반응은 94 $^{\circ}$ C에서 30초, 결합반응은 58 $^{\circ}$ C에서 75초, 연장반응은 72 $^{\circ}$ C에서 15초씩 하고 추가로 72 $^{\circ}$ C에서 10분간 반응시켰고, 증폭된 PCR 산물 3 μ l를 3% agarose gel 전기영동으로 확인하였다.

LOH(loss of heterozygosity) 판정은 정상조직에 비하여 종양조직에서 PCR 산물의 양이 50% 이상 소실이 있는 경우로 하였고, 정상조직에 비하여 추가 띠가 생긴 경우는 microsatellite instability(MSI)로 판정하여, 각 microsatellite 표지자에 대한 LOH와 MSI의 빈도를 백분율로 분석하였다.

Table 1. PCR primers for the amplification of microsatellite regions

Microsatellite regions	Primer sequences			Chromosome loci
D18S35	MFD 32	0.72	18	18q21.1-q21.3
5'-3'	AGC TAG ATT TTT ACT TCT CTG			
	CTG GTT GTA CAT GCC TGA C			
D9S161	AFM087yd3	0.78	9	9p21
5'-3'	TGC TGC ATA ACA AAT TAC CA			
	ATC CCC GGA AAC AGA TAA TA			
D18S70	AFM254vd5	0.84	18	18q23
5'-3'	AAT TCC ATT GCC ATT CAA G			
	ATG AGA CAC GGT CCT TAC TG			
D18S542	GATA11A06	0.88		18q
5'-3'	TTT CCA GTG GAA ACC AAA CT			
	TCC AGC AAC AAC AAG AGA CA			
D3S1284	AFM184yb2	0.75	3	3p13-p12
5'-3'	GGG GGT AAA TAC TCT CCA TC			
	ATT ACA GGC CAC TGC TCC			
D3S1766	GATA6F06	0.86	3	3p
5'-3'	ACC ACA TGA GCC AAT TCT GT			
	ACC CAA TTA TGG TGT TGT TAC C			

6) 통계 분석

결과는 종양의 원발부위와 치료결과 등에 따른 SCC항원, CA 19-9, CA 125, MSA에 대하여 분석하였다. 통계분석은 SAS-2 program으로 two sample t-test를 이용하였으며, 유의성은 0.05미만으로 하였다.

결 과

1. 술전 혈청 SCC항원, CA 19-9, CA 125의 농도

술전 혈청 종양표지자의 농도는 환자 120례의 대상중 SCC항원은 평균 1.68ng/ml, CA 19-9는 평균 27.5U/ml, CA 125는 평균 20.2U/ml이었으며, 정상 대조군에서 SCC항원은 평균 1.54ng/ml, CA 19-9는 평균 24.5U/ml, CA 125는 평균 18.3U/ml로 실험군이 대조군에 비하여 높았으나 유의성은 없었다(Table 2).

2. 술전후 혈청 SCC항원의 농도 변화

술전 혈청 SCC항원의 농도가 평균 1.68(0.58ng/ml)이었으나, 술후 1주에 평균 0.99(0.49ng/ml)로 감소하였다. 재

Table 2. Preoperative serum tumor markers

	SCC Ag (ng/ml)	CA 19-9 (U/ml)	CA 125 (U/ml)
Patient group (n=120)	1.68±0.58	27.5±4.2	20.2±7.9
Control group (n=30)	1.54±0.87	24.5±4.5	18.3±6.8
	p>0.05		

Table 3. Pre-postoperative changes of serum SCC Ag level (ng/ml)

	Preop	1wk*	3M	6M	12M*	24M
NED (n=45)	1.64±0.37	0.93±0.33	0.85±0.90	1.08±0.42	1.26±0.48	1.35±0.27
LR (n=58)	1.69±0.65	0.95±0.70	1.06±0.10	1.23±0.14	2.25±0.21	-
DM (n=17)	1.71±0.72	1.09±0.45	1.43±0.35	1.52±0.32	2.50±0.73	-
Mean (n=120)	1.68±0.58	0.99±0.49	1.11±0.45	1.27±0.29	2.00±0.47	1.35±0.27

NED : no evidence of disease, LR : locoregional recurrence, DM : distant metastasis, * : p<0.05

Table 4. Pre-postoperative changes of serum CA 19-9 level (ng/ml)

	Preop	1wk	3M	6M	12M	24M
NED (n=45)	23.7±4.7	25.4±3.3	15.0± 9.0	14.8±4.2	16.7±2.1	22.3±3.9
LR (n=58)	27.6±3.9	31.8±7.0	32.5±10.0	28.0±1.4	20.8±4.8	-
DM (n=17)	31.2±4.0	19.3±4.5	30.8± 3.5	21.8±3.2	33.7±7.3	-
Mean (n=120)	27.5±4.2	25.5±4.9	26.1± 7.5	21.5±2.9	23.7±4.7	22.3±3.9

NED : no evidence of disease, LR : locoregional recurrence, DM : distant metastasis, p>0.05

Table 5. Pre-postoperative changes of serum CA 125 (ng/ml)

	Preop	1wk	3M	6M	12M	24M
NED (n=45)	15.5±6.8	12.0±5.5	11.8±5.4	12.0±7.0	13.8±3.6	13.7±3.7
LR (n=58)	21.4±7.6	8.1±6.1	19.4±3.7	12.0±4.5	12.4±4.0	-
DM (n=17)	23.7±9.3	9.9±5.8	12.0±2.8	10.5±6.3	17.8±7.3	-
Mean (n=120)	20.2±7.9	10.0±5.8	14.4±3.9	11.5±5.9	14.6±4.9	13.7±3.7

NED : no evidence of disease, LR : locoregional recurrence, DM : distant metastasis, p>0.05

발이 없었던 45명은 술전 SCC항원 농도가 1.64(0.37ng/ml)이었으나, 술후 1주째 0.93(0.33ng/ml)로 낮아졌으며, 12개월째 1.26(0.48ng/ml)로 낮게 유지되었다. 국소 재발한 58명은 술전 1.69(0.65ng/ml)에서 술후 1주째 0.95(0.70ng/ml)로 낮아졌으나, 술후 12개월째 2.25(0.21ng/ml)로 높게 유지되었다. 원격전이를 보인 17명에서는 술전 1.71(0.72ng/ml)에서 술후 1주째 1.09(0.45ng/ml)로 낮았으나, 술후 12개월째 2.50(0.73ng/ml)로 공히 높게 유지되었으며, 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Table 3).

3. 술 전후 혈청 CA 19-9의 농도 변화

혈청 CA 19-9의 술 전후 농도 변화는 재발이 없었던 예에서 술후 낮은 경향을 보였으나, 근치, 국소재발 또는 원격전이 예에서 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

4. 술 전후 혈청 CA 125의 농도 변화

CA 125는 술 전후 혈청농도 변화는 술후 전반적으로 감소하는 경향을 보였으나, 근치, 국소재발, 원격전이 예에서 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 5).

5. 혈청과 종양조직의 MSA의 발현

혈중 MSA의 발현 양상은 대상중 21례(인두암 10, 후두암 6, 구강암 4, 비인강암 1례)에서만 6곳의 locus에서 관찰하였으며, 남자가 17, 여자가 4례이었다. MSA는 21례중 4, 9, 12, 16, 17번 환자 총 5례(23.8%)에서

Table 6. MSA patterns of serum and tumor tissues (n=21)

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
D18S35	Serum	R	R	R		R									R		L	R		R		R
	Tumor	R	R	R		R	R	R	R		R	R	L	R	R	R	L	R	R	R	R	R
D9S161	Serum				S		R			R												
	Tumor	R			S	R	R		R						R	R		R	R		R	R
D18S70	Serum				R	R		R		R			S				L					R
	Tumor	R	R	R	R	R	R	R		R	R		S		R		L	S			R	R
D18S542	Serum			R	S						R	R	R				R					R
	Tumor		R	R	S	R	R		R		R	R	R	R	R		R		R		R	R
D3S1284	Serum	R	R	R					R	L								S		R		R
	Tumor	R		R		R			R	L		R	R				R	S	R	R	R	R
D3S1766	Serum		R		L							R	R					R	R			R
	Tumor	R	R		L	R			R	R	R	R	R				R	R	R	R	R	R

R : retention, L : loss of heterozygosity, S : shift, Blank : non-informative

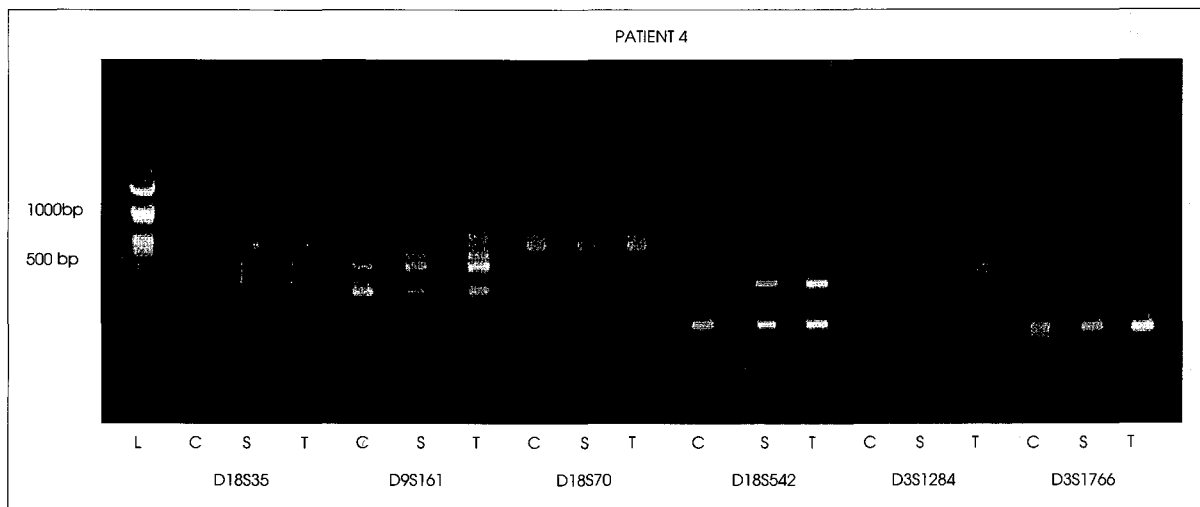


Fig. 1. Microsatellite instability detected in squamous cell carcinoma of the head and neck. In this case, microsatellite alterations were detected at D9S1612 and D18S542, and L : ladder, C : control, S : serum, T : tumor.

Table 7. Follow-up results according to serum MSA patterns

		MSA	Retention
NED	(n=8)	1	7
LR	(n=9)	1	8
DM	(n=4)	3	1
Total	(n=21)	5 (23.8%)	16 (76.2%)

MSA : microsatellite alterations, NED : no evidence of disease, LR : locoregional recurrence, DM : distant metastasis, p>0.05

loss of heterozygosity (LOH) 또는 shift가 확인되었다 (Table 6).

대상환자중 폐와 골전이기가 있었던 제 4 기 편도암환자인 4번의 경우, D9S161 (9p21) 와 D18S542 (18q) locus에서는 shift, D3S1766 (3p) locus에서는 LOH를 보였다(Fig. 1).

혈청 MSA가 확인된 5례 중 1례는 재발병변이 확인되지 않았고, 1례는 치료종결후 국소재발, 3례는 원격전이가 있었던 경우이다(Table 7).

고 안

혈청 종양표지자에 관한 연구는 초기에 악성종양의 발생 가능성을 예측할 수 있고, 진행된 악성종양의 경우 일차치료 종결 후 비교적 간편하게 재발병변을 조기에 발견할 수 있다는 장점이 있어 많은 학자들의 관심이 있었으나, 현재 까지 두경부에 발생한 고형암에 대한 혈청 종양표지자에 관한 연구는 드문 실정이다.

대표적인 혈청 종양표지자인 CEA는 대장항문암의 유용한 표지자로 알려져 있다⁶⁾. 두경부암이 있었던 85명중 47%에서 혈중 CEA가 증가되었지만 종양의 상태를 반영하여 주지는 못하였다⁷⁾.

두경부에 주로 발생하는 편평세포암종에 대한 혈청 종양 표지자로 널리 알려진 SCC 항원은 편평상피세포에서 유래

된 TA-4로서 자궁경부암에서 처음으로 발견되었다⁸⁾. SCC 항원은 자궁경부암의 진행정도를 잘 반영하며, 치료성적과도 연관이 있다고 보고되었다. Maruo 등⁹⁾은 증가된 혈청내 TA-4가 종양의 수술 또는 방사선치료 후 감소한다고 하였다. 두경부암 환자에 대한 초기 보고에 의하면 25명 중 13명에서 SCC 항원의 증가를 확인하였다¹⁰⁾. Johnson 등¹¹⁾은 60명의 두경부암 환자에서 치료전 혈청 SCC 항원이 45%에서 증가하였다고 보고하였으며, Ebling 등¹²⁾은 89명의 두경부암환자에서 치료전 SCC 항원이 44%에서 증가하였다고 보고하였다. 혈청 SCC 항원에 대한 연구 보고들에서 SCC 항원의 혈청농도는 종양의 국소병기 또는 경부림프전이의 병기가 높을수록 증가하지만, 혈청농도의 증가비율은 종양침습 정도와는 유의한 상관관계는 없다고 보고되고 있다. 재발한 환자의 혈청내 항원의 농도와 임상 경과는 밀접한 관련이 있으며, 두경부암에서 연구된 지표 중 가장 높은 민감도를 보이고 있다¹⁰⁾¹¹⁾. 최근까지의 연구 결과에서 SCC 항원의 민감도는 50% 미만이지만, 치료종결 후 혈청수치는 유용한 임상자료로 그 가치를 인정받고 있다. 저자의 결과에서도 SCC항원이 원발암의 수술 후 의미있게 감소하였고, 국소재발 또는 원격전이를 보인 레에서 유의하게 증가하였다.

혈청단백질에 대한 연구에서는 β -2-microglobulin과 β -protein이 두경부암 환자에서 혈청농도가 증가하는 것이 관찰되었으나 그 유용성은 잘 알려져 있지 않다¹³⁾¹⁴⁾. 당단백에 대하여서도 간암을 포함한 악성종양에 대한 연구가 있어왔다¹⁵⁾¹⁶⁾. Szymendera는¹³⁾ 다양한 악성종양에서 당단백인 CA 19-9, CA 50, CA 125의 혈청농도가 증가한다고 하였다. 저자의 결과에서는 CA 19-9와 CA 125의 혈청농도는 병기, 무병생존, 국소재발, 원격전이와의 유의성은 없었다.

Genomic instability 또는 microsatellite instability (MSI)는 대장암에서 처음 발견된 이후 다른 암에서도 발견되었다¹⁸⁾. Field 등¹⁹⁾은 두경부 편평세포암종 25례에 대하여 10개 이상의 marker를 이용하여 MSA를 관찰하였다. MSA가 두개 이상 관찰된 경우 MSA가 있는 것으로 간주하였으며, 7례(28%)에서 2개 이상의 locus에서 MSA가 증명되었다. MSA는 기존의 치료, 원발병소, 조직학적 분화도, 림프전이, 음주, 생존률 등과는 무관하다고 하였다. 초기의 종양에서도 MSA가 관찰되었다고 하였으며, MSA가 질병의 초기에 올 수 있는 가능성을 지적하였다. 흡연과는 역상관관계를 보인다고 하여, MSA가 비흡연자에서의 종양의 발생과 연관있을 것으로 추정하였다. Nawroz 등⁴⁾은 21명의 두경부의 편평세포암 환자를 대상으로 림프구와 혈청에서 PCR을 이용한 microsatellite analysis로 DNA를 분석하여, 혈청 microsatellite 분석이 혈중 종양세포 DNA의 검

출에 좋은 방법이라고 주장하였다. 12개의 종양표지자를 대상으로 new alleles shift나 loss of heterozygosity (LOH)의 출현을 점수화하여 종양조직 DNA와 비교하였다. 21명 중 6명(29%)에서 하나 이상의 MSA가 관찰되었으며 6명은 모두 진행된 병기이었고, 5명은 림프전이, 3명은 원격전이를 보였고, 4명은 병사했다. 저자의 결과에서는 MSA가 21례 중 5례에서 확인되었다. 무병생존한 8례 중 1례, 국소재발한 9례 중 1례, 원격전이를 보인 4례 중 3례에서 확인되어, 특히 원격전이 예에서 발현율이 높았으나, 대상군이 적고 술전후 변화를 관찰할 수 없어 향후 전향적으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

결론

진행된 두경부암환자에서 일차치료종결 후 혈청 SCC 항원의 농도는 술후 1주째 유의하게 낮았으며, 12개월째 재발이 없었던 경우는 변화가 없었으나 국소재발 또는 원격전이가 있었던 경우 유의하게 높았으며, CA 19-9, CA 125의 혈청농도는 술 전후 특이한 변화를 보이지 않았다. 술전 혈청 MSA의 발현양상은 21례 중 5례(23.8%)에서 확인되었고, 추적관찰기간 중 원격전이가 있었던 3례에서 주로 발현되었다.

이상의 연구 결과 혈청 종양표지자중 SCC 항원은 국소재발과 원격전이를 제한적으로 반영하여 주었고, MSA는 원격전이를 예측할 수 있는 표지자의 가능성이 있다고 생각되었다.

중심 단어 : SCC Ag · CA 19-9 · CA 125 · Microsatellite 변이 · 두경부암.

References

- 1) Vikram B : Changing patterns of failure in advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol.* 1994 ; 110 : 564-568
- 2) Li P, Zhuang H, Mozley PD, Denittis A, Yeh D, Machta M, Smith R, Alavi A : Evaluation of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck with FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med.* 2001 ; 26 (2) : 131-136
- 3) Krimmel M, Hoffmann J, Krimmel C, Cornelius CP, Schwenzer N : Relevance of SCC-Ag, CEA, CA 19.9 and CA 125 for diagnosis and follow-up in oral cancer. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 1998 ; 26 : 243-248
- 4) Nawroz H, Koch W, Anker P, Stroun M : Microsatellite alterations in serum DNA of head and neck cancer patients. *Nat Med.* 1996 ; 2 : 1035-1037
- 5) Ishad CS, Ferrell RE, Rossie KM, et al : Microsatellite instability in oral cancer. *Int J Cancer.* 1995 ; 64 : 332-335
- 6) Silverman NA, Alexander JC, Chretien PB : CEA levels in head

and neck cancer. *Cancer*. 1976 ; 37 : 2204-2211

- 7) Schneider M, Dermard F, Chauvel P, et al : *Carcinoembryonic antigen determinations in head and neck cancer*. In Krebs B, Lalarne C, Schneider M, eds. *Clinical Applications of Carcinoembryonic Antigen Assay : Proceeding of Symposium*. Amsterdam, *Excerpta Medica*, 1978 ; 384-387
- 8) Kato H, Tamai K, Morioka H, Nagai M, nagaya T, Torigo T : *Tumor-antigen TA-4 in the detection of recurrence of cervical squamous cell carcinoma*. *Cancer*. 1984 ; 54 : 1544-1546
- 9) 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 uterine cervix : serial determination s and tissue localization*. *Cancer*. 1985 ; 56 : 302-308
- 10) Fukunga M, Otsuka N, Sone T, et al : *Clinical study on the measurement of squamous cell carcinoma (SCC) related antigen in SCC*. *Gan No Rinsho*. 1985 ; 31 : 1855-1888
- 11) Johnson J, Wagner R, Eibling D, et al : *Radioimmunoassay for SCC antigen in the diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck : A preliminary report*. In Kataloff, deBruijott, Ebert W, et al. *SCC Antigen in the management of Squamous Cell Carcinoma*. Princeton, *Excerpta Medica*, 1987 ; 112-123
- 12) Eibling DE, Johnson JT, Wagner RL : *SCC-RIA in the diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Laryngoscope*. 1989 ; 99 : 117-124
- 13) Eibling DE, Wagner RL, Johnson JT : *Tumor markers of head and neck carcinoma*. *Immunol Series*. 1990 ; 53 : 357-383
- 14) Manzar W, Raghavan MR, Arror AR, Keshava Murthy KR : *Evaluation of serum beta-2-microglobulin in oral cancer*. *Autr Dent J*. 1992 ; 37 : 39-42
- 15) Harris CC, Primack A, Cohen MH : *Elevated alpha1 antitrypsin serum level in lung cancer patients*. *Cancer*. 1974 ; 34 : 280-281
- 16) Choi LF, Oon CH, Cantab : *Changes in serum alpha1 antitrypsin, alpha1 acid glycoprotein and beta2 glycoprotein I in patients with malignant hepatocellular carcinoma*. *Cancer*. 1979 ; 43 : 569-604
- 17) Szymendera JJ : *Clinical usefulness of the three monoclonal antibody-defined tumor markers : CA 19-9, CA 50, and CA 125*. *Tumour Biol*. 1986 ; 7 : 332-342
- 18) Loeb LA : *Microsatellite instability : Marker of a mutator phenotype in cancer*. *Cancer Res*. 1994 ; 10 : 5059-5063
- 19) Field JK, Kiaris H, Howard P, Vaughan ED, Spandidos DA, Jones AS : *Microsatellite instability in squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Br J Cancer*. 1995 ; 71 (5) : 1065-1069