

## 위암의 종양표지자

한양대학교병원 외과

권 성 준

위암 치료의 목표는 early lesion을 인지하여 good long-term clinical outcome을 이루는 것이다. 그러나 불행하게도 대부분의 early lesion은 vague nonspecific symptom만을 나타내 그 진단적 가치가 떨어진다. 이에 보다 효과적인 진단적 도구를 찾아내려는 과정에서 serum tumor marker에 많은 관심이 집중되었다. 그러나 이들은 종양의 진단을 위한 mass screening에는 사용되지 않는데 그 이유는 그들 대부분이 보이는 insufficient specificity 및 poor sensitivity, mainly in the early stage 때문이다. 즉 ideal tumor marker란 종양의 존재 여부를 알려주고, 병소의 위치를 인지시켜 주며, 그 형태적 특성에 관해서도 알려줄 수 있어야 한다는 조건에 부응하지 못한다. 반면 이들은 술 전 staging과 치료효과에 대한 술 후 모니터링 및 재발의 조기발견에 일차적으로 유용하게 쓰이고 있다.

가장 중요한 예후 관련 인자는 TNM 분류 및 radicality of surgery이다. 그러나 TNM system과 oncological radicality of surgery는 tumor 특히 intermediate stage가 고려 대상이 되었을 때 이들의 clinical behavior에 대하여 complete information을 주지 못한다. 또한 위암 환자의 수술 후 보조요법의 선택은 주로 TNM 병기를 이용한 위험인자에 의거하여 결정되고 있으나 이는 미소 잔류암소의 세밀한 감지능력 면에서 그 가치가 떨어져 잠복성 전이에 대한 정량적 표지자의 발견을 위한 노력이 경주되고 있다. 이런 이유 등으로 종양의 재발에 고위험군을 밝혀 줄 수 있는 새로운 인자에 대한 광범위한 연구가 요구되고 있다. 위암 임상에서 종양 표지자가 이용되는 분야는 1. 잠재성 전이의 추정, 2. 진행암의 치료 모니터, 3. 예후와 재발의 예측 등이다.

### Two markers for screening of high-risk groups (atrophic gastritis or intestinal metaplasia) for gastric cancer

#### 1) Pepsinogen isoenzyme I/II ratio

효소면역 측정법 등으로 간편하고 적절한 가격으로 단시

간 내에 혈액검사의 결과를 알 수 있으며 그 결과에 의거하여 위 내시경이나 위 투시 등 추가 검사의 필요여부를 가름하여 하루만에 검사를 종결할 수 있게 되었다.

#### 2) Antibody against *Helicobacter pylori* (HP)

WHO에서 위암 발생의 위험인자 가운데 하나로 평가하였고, 위암 고위험군의 선별에의 유효성도 기대된다. HP 항체로 위암 고위험군을 압축하는 것은 아직은 실제적이지 않으나, 본 군의 제균이 위암의 예방에 어떤 영향을 줄지는 아직 확실치 않다.

### 위암 진단에 있어 종양 marker

Stage II까지는 어느 marker도 양성률이 낮고, 위암에만 특이적인 marker도 아니므로 위암의 검진이나 존재진단에는 실용적이지 않다. 지금까지는 CEA가 가장 광범위하게 검사되고 있으나 Yamao 등(1)은 위암 전체에서 양성률은 CA19-9가 가장 높고 예후와의 상관도 높다 하였다. 그러나 Mandorwski 등(2)은 serum 내에서의 측정으로는 CA 72-4가 47.5%로 가장 높은 sensitivity를 보이며 복강 내 세척액에서는 CEA가 60%로 가장 높은 sensitivity를 보인다 하였으며 장막을 통과한 경우에서 그 level이 많이 증가한다 하였다.

### 위암의 subtype marker

특수한 위암이 있음을 표기하는 marker

#### 1) hCG

융모암(villous tumor)에 가까운 성질을 가지며 화학요법에 잘 듣는다.

이는 beta subunit of human chorionic gonadotropin (hCGbeta)를 CA19-9와 CEA와 함께 GI disease 있는 환자의 serum에서 분석한 결과 위암 환자의 41%에서 양성이었다. 즉 serum hCGbeta, CA19-9, CEA를 함께 측정하면 GI malignancy의 진단적 정확도를 향상시킬 수 있다.(3)

#### 2) AFP

점액 결절형이라 부르는 중 분화형암에 많고 간 전이가

책임저자 : 권성준, 서울시 성동구 행당동 17  
한양대학교병원 외과, 133-792  
Tel: 02-2290-8453, Fax: 02-2281-0224  
E-mail: sjkwon@hanyang.ac.kr

되기 쉽다. 술 전 혈중농도가 20 ng/ml 이상의 양성이면 예후 불량한 것으로 판정한다.

### 치료경과의 모니터

위암의 혈청 marker가 기준치보다 많이 높은 양성치의 경우, 암이 실제로 marker를 만들고 있는지 여부는 조직의 면역염색을 시행하지 않고는 판정이 곤란하다. stage I/II의 술 전 CEA가 양성인 경우는 재발 예가 많고 잠재성의 전이를 표기하는 소견으로 본다는 보고가 있다.(4) Marker의 혈중 level의 변화가 없고, 암세포가 marker를 만든다는 증거는 절제조직의 면역염색에 의해 확인된다. 면역조직화학적으로 marker가 증명된 진행위암에 있어서는 술 후의 marker를 모니터하여 근치성을 확인하고, 재발의 조기발견에 이용할 수 있다. 즉 화상진단으로 암의 재발이 발견되는 시기보다 1~6개월 전부터 marker의 상승이 관찰되는 것이 보통으로 이 기간을 lead-time (유도시간)이라 부른다. 절제불능 위암이나 재발암에 대하여 화학요법 시행 시 화상진단과 혈청 중 marker 양성치를 추적했을 때 화학요법의 효과와 상관하여 증감을 보인다. Yamao 등(1)은 tumor marker의 측정은 response를 monitoring하고 항암 화학요법으로 치료받은 진행위암 환자의 예후를 예측하는 데 유용하다 하였다. 또한 tumor marker는 임상에서 항암 화학요법에 대한 반응을 imaging study로 평가하는 데 어려운 경우에서 치료효과 monitoring에 유용하다 하였다. 위암 화학요법 중의 혈중 CEA, CA19-9, CA125치의 변동 분석 시, 혈중 marker의 유의한 저하는 종양 크기의 축소와 높은 상관성이 있다 보고되고 있으며, 이들 marker의 50% 이하로의 저하는 화학요법의 효과나 생명 예후 연장을 예측하는 지표라 보고하였다.(1) Schulze 등(5)은 화학요법 후 적어도 한 가지의 tumor marker가 2배 이상 오르면 불량 예후와 관련된다 보고하면서 역시 serum tumor markers는 치료에 대한 반응을 평가하는 데 적절히 사용될 수 있다 하였다.

### 예후인자로서의 tumor marker

술 전 serum 내 CA19-9, CA72-4, CEA는 advanced disease 및 shorter prognosis의 indicator로 평가되며 어떤 것은 TNM 다음으로 예후에 영향을 미치는 인자로 되어 있다.(6) 위암의 술 전이나 근치 절제 후 혈청 marker치가 양성인 경우 그 수치가 높은 만큼 잠재 전이율이 높고, 재발률이 높고, 예후가 불량함은 CEA, CA19-9, AFP, FDP에 의해 증명되어 있다. 이들은 T,N,M 인자와도 상관 있어 단변량 분석에서는 모두 유의한 예후 인자였으나 다변량 분석에서는 CA19-9만 유의하였다.(7) 또한 Marrelli 등(8)에 의하면 치유 절제된 167명에 있어 술 전에 측정된 CEA, CA19-9, CA72-4 가운데 하나라도 양성인 경우는 다변량 예후 분석에서 혈

행성 전이 빈도가 의미 있게 높았으나 국소전이 또는 복막 파종의 빈도는 의미 있는 관련을 보이지 못한다 하였다. 이에 상기 종양 표지자가 양성인 예는 술 후 보조 항암 화학요법 시행의 option으로 간주할 수 있다고 하였다. Nakane 등(9)은 CEA level이 5 ng/ml 이하인 군과 10 ng/ml 이상인 군 사이에서는 동일병기(제 4병기를 제외한 병기 I/II/III) 내에서도 생존율의 차이가 유의하다고 보고하였으나 Kodera 등(10)은 stage I에서만 CA19-9이 유의한 차이를 보였고 CEA는 모든 병기에서 무의미한 차이를 보인다 하였다. 혈청 CA125치는 종양이 장막에 도달한 경우나 복막파종이 있는 경우에만 양성치를 보이므로 P 인자와 상관 있다.(11) Fujimura 등(12)에 의하면 serum CA125가 >=35 U/ml인 11명 전원은 복막파종(+)이었고 이보다 낮은 CA125 26명 중 17명은 복막파종(-)이었다( $P<0.001$ ). 즉 복강경이나 serum CA125 level을 통해 복막파종을 예측할 수 있는데 serum CA125 level이 높은 환자의 경우 반드시 복강경을 시행하여 복막파종을 확인할 것을 권하였다. Marker의 유용도는 다수의 증례를 대상으로 다른 임상 병리학적 parameter와 비교하여 다변량 분석을 함으로써 평가할 필요가 있다.

### 유전자 marker

최근 많은 유전자 이상이 위암에서도 증명되었는데 이 가운데는 發癌되기 전부터 나타나는 유전자 이상과, 癌化와 동반되어 높아지는 이상소견과, 암이 보다 악성을 얻어 가는 시기에 확인되는 이상 등 각양의 특성을 나타낸다. 위암조직에서 보이는 이상 유전자는 MSI (microsatellite instability), k-sam, c-met, Int2/hst, c-erbB-2, APC, p53, p27, cyclin D, E 등이다. c-erbB-2 암 유전자의 산물에 대하여, 위암조직의 면역염색과 혈청 중 항원 level을 비교한 결과, 위암과 같은 정도의 과잉발현 증례가 보이고, 병기의 진행에 따라 빈도가 증가한다고 보고되고 있다.(13) 과잉발현의 빈도는 말기에도 30% 정도로, 혈청항원의 임상적 의미는 위암만큼 크지는 않으나, 기존의 marker가 음성인 증례에서 종양표지자로 이용이 가능하다. 특히 양성 증례에서는 위암에서 사용하는 Herceptin 항체요법의 유효성이 기대된다.(7) EGF 및 그 receptor, cyclin, telomerase 등 세포기능과 결부된 유전자 이상도 위암세포의 침윤이나 전이에 대하여 새로운 marker로서 기대된다.(7) 이들 새로운 분자 marker도 임상적으로 이용되기 위해서는 전향적인 연구를 통해 다변량 분석에 의해 실제로 의의가 있는 지표를 선별하여 그 의의를 증명할 필요가 있다.

### 복수, 위액 및 다른 검체 중의 marker

진행위암 수술 시 근치성의 판정에 술중 채취한 문맥혈, 복수 또는 세정액 중의 CEA를 측정하는 방법이 있으며, 일

부 시설에서는 이를 세포진 검사와 병행하여 항암제의 복용 내 투여의 지표로 하고 있다.(7) Peritoneal lavage cytology (CY)는 excellent prognostic determinant이나 sensitivity가 떨어진다. 이에 real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)로 peritoneal washes 내의 free cancer cell을 detect하여 이의 예후적 가치를 알아보고 있다. 즉 CEA mRNA를 RT-PCR로 quantitative detection하였을 때 sensitivity/specificity는 80%/94%였으며 conventional cytology는 56%/91%였다. CY(-)PCR(+)인 경우는 불량한 예후를 보이며 이는 CY(+)인 경우와 비슷한 수준이었다. 또한 PCR(+)인 경우 복막과종 형의 재발이 많으나 PCR(-)인 경우에는 드물었다. PCR(+)인 경우는 LN(+) 및 serosa positive와 더불어 independent prognostic factor였으나 CY(+)는 그렇지 못하였다. 결론적으로 복강 세척액을 이용한 quantitative RT-PCR은 위암 환자에 있어 복막과종의 위험도를 평가하는데 있어 세포진 검사를 대신할 수 있는 감도 높은 검사법이라 하겠다.(14) 권 등(15)에 의하면 복강 세척액 내 CEA치가 높고 장막 침윤 양성인 예는 그 이외의 경우보다 복막과종이 일어날 위험도가 높으므로 이런 경우엔 복강내 항암 화학요법을 고려해야 한다 하였다. 위액 중에는 암세포가 생산한 물질과 유리된 암세포가 섞여있다. 따라서 암 환자의 위액에는 정상인이나 양성 질환자 위액에는 없는 marker 물질이 존재하는 것은 당연하다. 위암 및 장상피화생에서는 산성 mucopolysaccharide와 mucoprotein이 증가해 있고, 더욱이 이 안에는 CEA, MUC1을 시작으로 몇 개의 종양 marker가 검출되는 것으로 알려져 있다. 또한 위액 중에는 pepsinogen isozyme, 장형의 당분해 효소, *H.pylori*가 생산하는 CAG-A 단백질 등도 증명되어 있다. 그러나 위액을 위암진단이나 치료지침으로 연구하는 것은 fiberscope의 보급으로 병소를 간단히 biopsy할 수 있어 보급되지 않고 있다.(7)

### 위암 marker의 장래

환자에 따라 측정 가능한 병소가 없는 경우가 있고 이때 임상 의들은 임상 증상이나 실험실적 데이터를 근거로 한 주관적인 판단으로 종양의 반응정도를 가늠하게 된다. 이러한 문제점에 대하여 circulating tumor marker는 돌파구 역할을 할 수 있겠다.(6) 현재의 위암 marker는 조기진단의 역할을 못하고, 특히 진단이 곤란한 scirrhous type에 대해 진단이나 모니터에 유효하지 않다. 금후에도 이런 목적으로 새로운 marker를 찾아내려는 노력이 필요하다. 혈액, 뇨, 변 등을 검체로 하여 1차 screening하여 위암 high-risk 군을 선별하여 양성자들에게만 투시나 내시경을 하면 검진의 유효율을 높일 수 있다. Pepsinogen I/II ratio나 HP 항체가 어느 집단의 선별에 유효한가를 확실하게 하는 것이 당면과제이다. 또한 HP 항체를 지표로 하여 제균 처치함으로써 위암

발생 수를 감소시킬 수 있을지 기대가 된다. 진행위암의 진행형식이나 약제감수성, 치료효과를 예측하기 위하여 molecular marker의 선별과 그 검사법의 확립은 유효한 치료약의 개발에 불가피하다. 말초혈이나 골수액 중에 혼재하는 암세포나 암에서 유래한 유전자 이상을 미량의 marker 분자에 의해 검출하는 방법은 술 후 요법이나 재발 예방에 중요한 수단이 된다. 종양 marker는 암인지 아닌지의 혈중 지표뿐 아니라, 조직, 세포, 체액, 배설물을 sample로 하여 면역 및 분자생물학적 수단을 구사하여, 종양관련 molecular marker를 분석하여 진단하는 시대가 다가오고 있다. CEA mRNA는 분화형 위암에서는 높은 발현율을 보이나 저분화형 위암에서는 비교적 낮아 안 보이는 수도 있다. 현재 저분화형에서도 비교적 고율로 발현되는 유전자로서 cyto-keratin 19, 20 (CK 19, 20)이 알려져 CEA를 중심으로 하여 CK 19, CK 20 등을 병용하여 조사하는 것이 바람직하겠으며 장래에는 cDNA chip을 이용하여 암세포에서만 발현되는 new marker 유전자의 발견이 기대된다.(16) 진행위암의 curative resection 후 adjuvant therapy의 적응증을 결정하는데 tumor marker가 유용할 수 있다. 그러나 현재로서는 그와 같은 재발 암의 치료효과에 영향을 줄 수 있는 방법이 거의 없는 처지이므로 이와 같은 방법이 therapeutic value에 영향을 주지 못함이 현실이다. 이에 새로운 효과적 치료법 특히 tumor marker-producing cell을 target으로 하는 치료법의 개발이 시급하다 하겠다. 현재 연구에 박차를 가하고 있는 분야로 molecular and cellular imaging이라는 기술이 있다. 이는 질환을 gross level이 아닌 cellular or genetic level에서 보여주는 것이다. 현재 분자생물학, 분자의학, 영상법의 집합체는 생체 내에서 역동적인 약제를 screening하고, molecular process를 영상화하고, 증세 발견 이전에 질병을 진단할 수 있게 되었다 한다.(17) 이와 같은 목적으로 현재 임상에서 이용되는 장비는 SPECT, PET, PET/CT, MRI 및 optical imaging 등으로 이들은 유전자 표현을 영상화할 수 있다. 그러나 이와 같은 진단방법을 모든 환자에게서 screening의 방법으로 사용하기엔 너무나 고가 장비이며, 또한 어떤 경우에 대하여 이와 같은 장비를 사용하도록 적응증을 가질 것인가에 대하여 현재 사용하고 있는 종양표지자를 가지고는 이들의 너무 낮은 민감도 때문에 기대하기 어렵다. 이에 chemistry에의 연구를 동시에 진행하여 novel tumor marker를 개발해 내는 일 또한 중요하다 하겠다.

### REFERENCES

1. Yamao T, Kai S, Koizumi K. Tumor marker CEA, CA19-9 and CA 125 in monitoring of response to systemic chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29:550.
2. Mandorwski S, Lourenco LG, Forones NM. CA72-4 and CEA in serum and peritoneal washing in gastric cancer. *Arq Gastro-*

- enterol 2002;39:17.
3. Louhimo J, Finne P, Alfthan H, Stenman UH, Haglund C. Combination of HCGbeta, CA19-9 and CEA with logistic regression improves accuracy in gastrointestinal malignancies. *Anticancer Res* 22;1759, 2002
  4. 坂本純一, 中里博昭, 大倉久直. 위암의 진단, staging, 및 예후에 관한 술전 CEA 치와 이의 follow-up의 의의. *日癌治療會誌* 1990;25:1095.
  5. Schulze-Bergkamen H, Zuna I, Teufel A, Stremmel W, Rudi J. Treatment of advanced gastric cancer with etoposide, folinic acid, and fluorouracil in the clinical setting: efficacy of therapy and value of serum tumor markers. *Med Oncol* 2002;19:43.
  6. Ohkura H. Tumor markers in monitoring response to chemotherapy for patients with gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29:525.
  7. Ohkura H. Tumor markers in gastric cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 2002;29:637.
  8. Marrelli D, Pinto E, Stefano A, Manzoni GD, Farnetani M, Garosi L, Roviello F. Preoperative positivity of serum tumor markers is a strong predictor of hematogenous recurrence of gastric cancer. *J Surg Oncol* 2001;78:253.
  9. Nakane Y, Okamura S, Akehira K. Correlation of preoperative carcinoembryonic antigen levels and prognosis of gastric cancer patients. *Cancer* 1994;73:2703.
  10. Kodera Y, Yamamura Y, Torii A, Uesaka K, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T, Kito T. The prognostic value of preoperative serum levels of CEA and CA 19-9 in patients with gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1996;91:49.
  11. 大倉久直. 종양 marker의 임상응용. *日消病會誌* 1994;27:743.
  12. Fujimura T, Kinami S, Ninomiya I, Kitagawa H, Fushida S, Nishimura G, Kayahara M, Shimizu K, Ohta T, Miwa K. Diagnostic laparoscopy, serum CA125, and peritoneal metastasis in gastric cancer. *Endoscopy* 2002;34:569.
  13. Sunanta C, Sugano H, Ohkura H. Comparison of c-erbB2 oncoprotein expression in tissue and serum of patients with stomach cancer. *Tumor Biol* 1994;15:294.
  14. Kodera Y, Nakanishi H, Ito S, Yamamura Y, Kanemitsu Y, Shimizu Y, Hirai T, Yasui K, Kato T, Tatematsu M. Quantitative detection of disseminated free cancer cells in peritoneal washes with real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction: a sensitive predictor of outcome for patients with gastric carcinoma. *Ann Surg* 2002;235:499.
  15. Kwon SJ, Lee WS, Kim HJ. Prognostic significance of tumor markers in sera and peritoneal washings in gastric cancer patients. *J Kor Surg Soc* 2000;58:58.
  16. Nakanishi H, Kodera Y, Yamamura Y, Tatematsu M. Quantitative detection of free cancer cells in the peritoneal cavity of gastric cancer patients with real-time RT-PCR, and its prognostic significance. *Jpn J Cancer Chemother* 2001;28:784.
  17. Nichol C, Kim E. Molecular imaging and gene therapy. *J Nucl Med* 2001;42:1368.
-