

구강 편평세포암종 환자의 혈청 종양표지자의 유용성

방대연 · 김철환

단국대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

EFFICIENCY OF SERUM TUMOR MARKERS ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA PATIENTS

Dae-Yeon Bhang, Chul-Hwan Kim

Departments of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Dankook University, Cheonan, Korea

Purpose: Recently, the role of serum tumor marker has been studied for an important issue on diagnosing and treating tumors in the head and neck region because tests using tumor markers need relatively simple procedures and are acceptable to patients, compared with other test methods. Tumor marker tests were performed on patients with squamous cell carcinoma, which were known to have the highest prevalence among tumors in the head and neck region. Association between each tumor marker, and diagnosis and prognosis of tumors was assessed.

Materials and methods: Tumor marker tests were carried out on 31 patients who visited Oral and Maxillofacial Surgery Department in Dankook University Dental Hospital between January 2003 and August 2008 and who were diagnosed as primary oral squamous cell carcinoma through out histopathologic diagnosis. Blood sample from these patients was performed to measure tumor markers using nuclear medicine diagnostic equipment. Measured entries were as follows: PSA(prostate-specific antibody), SCC-Ag(Squamous Cell Carcinoma Related Antigen), CA 19-9(Cancer Antigen 19-9), Ferritin, α -FP(Alpha-Fetoprotein), Cyfra 21-1, CA125 (Cancer Antigen 125) and p53.

Results: Analyses on each tumor marker indicated that squamous cell carcinoma in the head and neck region had statistically significant correlation with p53, SCC-Ag(TA-4), Cyfra 21-1 and Ferritin. p53 demonstrated the highest sensitivity.

Especially, 4 cases among 18 cases which Ferritin was measured exhibited metastasis. In all those 4 cases, Ferritin values were higher than the standards (15 - 332ng/ml). Therefore, Ferritin is considered to have a close relation with metastasis of squamous cell carcinoma.

Conclusion: This study shows that tumor marker tests are more useful in evaluating progression and prognosis of tumors rather than in diagnosing them. Particularly, serum Ferritin is considered to be beneficial in assessing metastasis of squamous cell carcinoma in the head and neck region and in developing treatment plans based on the assessment.

Key words: Tumor marker, Oral squamous cell carcinoma, Ferritin

I. 서론

두경부 영역에서 발생하는 종양의 진단에 이용되는 방법으로는 양전자방사선단층촬영 (Positron Emission Tomography; PET - CT), 자기공명단층촬영(Magnetic

Resonance Imaging; MRI), 초음파검사 등의 영상의학적 방법과 조직병리검사 및 종양표지자검사 등이 있다.

종양표지자(Tumor Marker)는 종양세포가 만드는 물질, 또는 체내의 정상세포가 종양세포와 반응해서 만드는 물질 중, 혈액이나 조직, 배설물 등에서 그 물질을 검사하는 것이

종양의 진단이나 치료의 지표로서 임상 의사에게 도움을 준다.

이러한 종양표지자로는 CEA(Carcinoembryonic Antigen)와 α -FP (Alpha-Fetoprotein)가 대표적이고, 이 외에도 당단백질, 호르몬, 효소, 혈액응고에 관계된 물질 등 많은 종류가 있다.

종양표지자를 이용한 검사는 다른 방법들에 비해 표본의 채취가 용이하고 환자의 부담이 크지 않은 방법으로 종양의 진단뿐만 아니라 예후의 예측이 가능하다는 측면에서 의사가 치료 방법을 결정함에 있어서 유용한 방법이라 할 수 있다.

일반적으로 두경부의 종양에 대한 종양표지자의 역할은 신체 다른 부위의 종양에 비해 그 연관성이 낮다고 알려져 있다. 하지만 최근 연구에 따르면 Cyfra 21 - 1, p53, Ferritin 등의 종양표지자들이 두경부에서 발생하는 편평세포암종에서 유용하게 이용될 수 있다고 보고되고 있다¹⁾.

그러나 종양표지자 검사는 임상적 진단에 대한 정확성에 있어서는 아직까지 논쟁의 여지가 있다. 따라서 일반적으로는 조직검사를 통한 종양의 진단에 보조적인 자료로 이용되거나 조직검사를 통해 확진된 종양의 예후의 관찰에 더욱 유용하게 이용되고 있다²⁾. 종양표지자는 특히 종양의 발생 위치, 진행 정도, 임파절의 변화 및 전이 유무 등과 연관성이 있어 의사에게 많은 정보를 제공해 줄 수 있다³⁾.

본 연구의 목적은 구강 영역에 편평세포암종으로 진단된 환자에서 종양표지자 검사를 통해 종양표지자의 민감도(sensitivity)를 살펴보고, 이를 근거로 치료 전, 후의 종양의 예후를 예측하는데 유용한 종양표지자를 검정하고 치료의 방법 및 예후 결정에 임상적으로 유용하게 적용될 수 있는지를 연구하고자 하였다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2003년 1월부터 2008년 8월까지 단국대학교 치과대학 부속 치과병원 구강악안면외과에서 조직병리학적 검사상, 원발성 구강 편평세포암종으로 진단된 31명(남자는 20명, 여자는 11명)의 환자들을 대상으로 하였다.

31명의 환자들 중 20명의 환자들에서는 원발부 종양 절제술 및 결손부위의 재건술을 시행하였고 11명의 환자들에서는 외과적 수술을 시행하지 않고 방사선요법 및 항암화학요법을 시행하였다(Table 1).

2. 연구 방법

1) 측정 방법

각 환자들은 혈액을 채취하여 이를 핵의학과에서 각각의 kit를 이용하여 방사면역측정법(Radioimmunoassay; RIA)과 면역방사계수측정법(Immunoradiometric Assay; IRMA)을 이용하여 측정하고 p53은 효소면역검정법(Enzyme Immunoassay; EIA)을 이용하여 측정하였다. 각각의 kit 및 종양표지자들의 정상 범위는 다음과 같다(Table 2).

2) 통계 분석

모든 통계학적 유의성의 검정은 통계 프로그램 SPSS 14.0 for windows가 이용되었다.

각각의 종양표지자들과 나이, 성별, 분화도, 병기 등의 요소들 사이의 연관성에 대해서는 Pearson correlation coefficient analysis를 이용하여 분석하였다.

성별, 국소 전이 상태 및 조직학적 분화도와 종양표지자의 연관성은 t - test 분석법을 이용하여 분석하였고, 원발성 종양의 침윤 정도, 임파절의 전이 유무, TNM stage 및 발생 부위와 종양표지자와의 연관성은 one - way ANOVA 분석법을 이용하여 분석하였다.

III. 연구 결과

1. 연구대상 분석

원발 부위에 따른 분류에서는 하악의 치은부가 7명으로 가장 많았고, 혀와 구강저 부위, 그리고 상악의 치은부가 각각 6명으로 뒤를 이었다. 병기별 분포는 stage IV 가 11명으로 가장 많았고, stage III 와 II가 각 10명이었으며 stage I은 없었다. 병리조직학적 소견에서는 고분화도(well differentiated)가 21명으로 가장 많았고, 중등분화도(moderately differentiated) 9명, 저분화도(poorly differentiated) 1명이었다. 평균 연령은 69세로 61 - 70세 사이에 가장 높은 빈도를 보였다(Table 1).

2. 종양표지자 (Tumor Marker)의 민감도

8개의 종양표지자들 중 p - 53이 83.3%로 가장 높은 민감도를 보였고, 다음으로 Cyfra 21 - 1이 42.9%, Ferritin이 33.3%, 그리고 SCC(TA - 4)가 27.6%의 민감도를 보였다(Table 3).

Table 1. The case distribution in this study

| No. | Gender | Age | TNM | Stage | Differentiation | Primary site |
|-----|--------|-----|--------|-------|---------------------------|----------------|
| 1 | M | 68 | T2N1M0 | III | well differentiated | Floor of mouth |
| 2 | M | 56 | T2N0M0 | II | well differentiated | Tongue |
| 3 | M | 73 | T3N1M1 | IV | well differentiated | Gum, Mandible |
| 4 | M | 75 | T3N1M0 | III | well differentiated | Floor of mouth |
| 5 | M | 72 | T4N2M0 | IV | well differentiated | Gum, Mandible |
| 6 | M | 89 | T3N2M1 | IV | well differentiated | Floor of mouth |
| 7 | M | 70 | T2N1M0 | III | well differentiated | Gum, Maxilla |
| 8 | M | 53 | T2N0M0 | II | well differentiated | Floor of mouth |
| 9 | F | 61 | T2N2M0 | IV | well differentiated | Cheek |
| 10 | F | 56 | T2N0M0 | II | poorly differentiated | Tongue |
| 11 | M | 73 | T3N0M0 | III | well differentiated | Gum, Maxilla |
| 12 | F | 70 | T3N0M0 | III | well differentiated | Tongue |
| 13 | F | 60 | T2N0M0 | II | well differentiated | Tongue |
| 14 | F | 71 | T4N0M0 | IV | well differentiated | Gum, Mandible |
| 15 | F | 72 | T3N1M0 | III | well differentiated | Cheek |
| 16 | F | 69 | T2N0M0 | II | well differentiated | Gum, Maxilla |
| 17 | F | 76 | T2N0M0 | II | well differentiated | Floor of mouth |
| 18 | F | 71 | T2N0M0 | II | well differentiated | Palate |
| 19 | M | 60 | T2N0M0 | II | moderately differentiated | Gum, Maxilla |
| 20 | M | 70 | T3N1M1 | IV | well differentiated | Palate |
| 21 | M | 69 | T2N0M0 | II | well differentiated | Gum, Mandible |
| 22 | M | 67 | T3N1M0 | III | well differentiated | Gum, Mandible |
| 23 | M | 66 | T2N2M1 | IV | well differentiated | Floor of mouth |
| 24 | M | 81 | T2N1M1 | IV | well differentiated | Tongue |
| 25 | M | 62 | T3N1M0 | III | well differentiated | Gum, Maxilla |
| 26 | M | 84 | T2N2M0 | IV | well differentiated | Tongue |
| 27 | M | 78 | T2N0M0 | II | moderately differentiated | Gum, Mandible |
| 28 | M | 66 | T2N1M0 | III | well differentiated | Gum, Mandible |
| 29 | F | 60 | T4N0M0 | IV | well differentiated | Cheek |
| 30 | M | 61 | T2N1M0 | III | well differentiated | Cheek |
| 31 | F | 73 | T3N0M0 | III | moderately differentiated | Gum, Maxilla |

*rTNM : according to AJCC classification(2002, 6th ed.): primary tumor, regional nodes, metastasis staging system

Table 2. Measurement Kits and normal ranges of each tumor markers

| Tumor maker | Measurement Kit | Manufacturer | Normal range |
|--------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| α - FP | α - FETOPROTEINA Kit | RADIM Iberica S.A. | 0 - 15(ng/mL) ⁴⁾ |
| Cyfra 21 - 1 | Fujirebio CYFRA 21 - 1 Kit | Fujirebio Diagnostics, INC. | 0 - 2(ng/mL) ⁵⁾ |
| CA 125 | Fujirebio CA125 Kit | Fujirebio Diagnostics, INC. | 2.4 - 36.3(U/mL) ⁶⁾ |
| PSA | PSA - RIACT Kit | CIS bio international | 0 - 4(ng/mL) ⁷⁾ |
| Ferritin | IRMA-mat Ferritin Kit | DiaSorin Inc. | M15 - 332(ng/mL) ⁸⁾ |
| CA 19 - 9 | Fujirebio CA19 - 9 Kit | Fujirebio Diagnostics, INC. | 0 - 37(U/mL) ¹⁰⁾ |
| SCC(TA - 4) | SCC 리아비즈 | TFB, Japan | 0 - 1.5(ng/mL) ¹¹⁾ |
| p53 | MESACUP Anti - p53 Test | MBL, Japan | ≤1.3(U/mL) ¹²⁾ |

3. 각 종양표지자들의 연령, 성별, 원발 부위, 병기 및 전이 유무에 따른 분포 및 연관성 분석

Pearson correlation coefficient analysis 통계 분석(1에 근접할수록 선형의 상관관계를 나타냄)에서 Ferritin이 전이성에 대해 0.896의 높은 상관관계를 나타내면서

0.000으로 유의한 연관성이 있는 것으로 나타났다. Ferritin은 임파절의 변화와 병기에 대해서도 0.599와 0.631로 높은 상관관계를 나타냈고 각각 0.009와 0.005로 유의한 연관성을 나타내었다(Table 4, 5).

t - test 통계 분석에서 Ferritin만이 성별과 전이성에 대해서 0.026과 0.01로 유의한 연관성을 보였다(Table 6).

Table 3. Sensitivity of each tumor marker for positive diagnosis of oral squamous cell carcinoma

| | Sensitivity (%) |
|---------------|-----------------|
| α - FP | 0 |
| CA 125 | 0 |
| PSA | 13.3 |
| CA - 19 - 9 | 14.3 |
| SCC(TA - 4) | 27.6 |
| Ferritin | 33.3 |
| Cyfra - 21 | 42.9 |

one-way ANOVA 통계 분석을 이용한 분석에서 Cyfra 21-1과 CA 125, 그리고 Ferritin이 임파절의 변화에 대해서 각각 0.047, 0.031, 0.009로 유의한 연관성을 보였으며, Ferritin은 병기에 대해서 0.002로 유의한 연관성을 보였다(Table 7).

특히 Ferritin은 남자에서 평균 208.8ng/ml, 여자에서 평균 44.6ng/ml를 나타내 성별에 따라 명확한 차이를 보였다(Table 8). 또한 기준치를 332ng/ml로 볼 때 전이성과 밀접한 연관성을 보였으며(Table 8), 18례 중 4례에서 높은 측정치를 보였고 이들 환자는 모두 암종의 전이가 있었다(Fig. 1).

Table 4. Distribution of positive values (number & percentage) for each marker by classification

| Classification | Number | Cyfra21-1(%) (n=28) | α -FP(%) (n=29) | Ferritin(%) (n=18) | CA-19-9 (n=21) | PSA (n=15) | CA-125 (n=18) | P53 (n=6) | SCC(TA-4) (n=29) |
|------------------------|----------|------------------------|---------------------------|-----------------------|-------------------|---------------|------------------|--------------|---------------------|
| All | 31 | 28 | 29 | 18 | 21 | 15 | 18 | 6 | 29 |
| Age | | | | | | | | | |
| <=60 | 8(25.8) | 8(28.6) | 8(27.6) | 3(16.7) | 5(23.8) | 4(26.7) | 5(27.8) | 2(33.3) | 6(20.7) |
| 61-70 | 14(45.2) | 11(39.3) | 12(41.4) | 9(50.0) | 8(38.1) | 7(46.6) | 7(38.9) | 3(50.0) | 12(41.4) |
| >71 | 9(29.0) | 9(32.1) | 9(31.0) | 6(33.3) | 8(39.1) | 4(26.7) | 6(33.3) | 1(16.7) | 11(37.9) |
| Gender | | | | | | | | | |
| Male | 20(64.5) | 19(67.9) | 19(65.6) | 13(72.2) | 13(61.9) | 12(80.0) | 9(50.0) | 3(50.0) | 19(65.5) |
| Female | 11(35.5) | 9(32.1) | 10(34.4) | 5(27.8) | 8(38.1) | 3(20.0) | 9(50.0) | 3(50.5) | 10(34.5) |
| Site | | | | | | | | | |
| Tongue | 6(19.4) | 6(21.4) | 6(20.7) | 4(22.2) | 4(19.0) | 3(20.0) | 3(16.7) | 2(33.3) | 6(20.7) |
| Floor of mouth | 6(19.4) | 6(21.4) | 6(20.7) | 3(16.7) | 4(19.0) | 3(20.0) | 3(16.7) | 2(33.3) | 6(20.7) |
| Gingiva(Mx) | 6(19.4) | 6(21.4) | 6(20.7) | 4(22.2) | 4(19.0) | 2(13.3) | 2(11.1) | 1(16.7) | 5(17.2) |
| Gingiva(Mn) | 7(22.5) | 5(17.9) | 5(17.2) | 4(22.2) | 3(14.4) | 4(26.7) | 5(27.8) | 0(0.0) | 6(20.7) |
| Palate | 2(6.4) | 2(7.2) | 2(6.9) | 1(5.6) | 2(9.8) | 1(6.7) | 1(5.5) | 0(0.0) | 2(6.9) |
| cheek | 4(12.9) | 3(10.7) | 4(13.8) | 2(11.1) | 4(19.0) | 2(13.3) | 4(22.2) | 1(16.7) | 4(13.8) |
| Stage | | | | | | | | | |
| I | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| II | 10(32.2) | 9(32.1) | 9(31.0) | 4(22.2) | 6(28.6) | 3(20.0) | 7(38.9) | 3(50.0) | 10(34.5) |
| III | 10(32.2) | 10(35.8) | 11(58.0) | 10(55.6) | 9(42.8) | 7(46.6) | 6(33.3) | 1(16.7) | 9(31.0) |
| IV | 11(35.6) | 9(32.1) | 9(31.0) | 4(22.2) | 6(28.6) | 5(33.4) | 5(27.8) | 2(33.3) | 10(34.5) |
| T | | | | | | | | | |
| 1 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 2 | 18(58.1) | 17(60.7) | 17(58.7) | 9(50.0) | 12(57.1) | 8(53.3) | 12(66.7) | 4(66.7) | 18(62.1) |
| 3 | 10(32.3) | 9(32.1) | 10(34.4) | 9(50.5) | 8(38.1) | 6(40.0) | 4(22.2) | 2(33.3) | 9(31.1) |
| 4 | 3(9.7) | 2(7.2) | 2(6.9) | 0(0.0) | 1(4.8) | 1(6.7) | 2(11.1) | 0(0.0) | 2(6.9) |
| N | | | | | | | | | |
| 0 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 1 | 15(48.4) | 13(46.4) | 13(44.8) | 7(38.8) | 9(42.8) | 5(33.3) | 10(55.6) | 4(66.7) | 13(44.8) |
| 2 | 12(38.7) | 11(39.3) | 12(41.4) | 10(55.6) | 10(47.6) | 9(60.0) | 4(22.2) | 0(0.0) | 12(41.4) |
| 3 | 4(12.9) | 4(14.3) | 4(13.8) | 1(5.6) | 2(9.6) | 1(6.7) | 4(22.2) | 2(33.3) | 4(13.8) |
| 4 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| M | | | | | | | | | |
| 0 | 26(83.9) | 23(82.1) | 24(82.8) | 14(77.8) | 17(81.0) | 11(73.3) | 17(94.5) | 5(83.3) | 24(82.8) |
| 1 | 5(16.1) | 5(17.9) | 5(17.2) | 4(22.2) | 4(19.0) | 4(26.7) | 1(5.5) | 1(16.7) | 5(17.2) |
| Differentiation | | | | | | | | | |
| Well | 21(67.7) | 18(64.3) | 19(65.6) | 15(83.3) | 18(85.6) | 15(80.0) | 15(83.3) | 6(100.0) | 19(65.5) |
| Mode-Poor | 10(32.3) | 10(35.7) | 10(34.4) | 3(16.7) | 3(14.4) | 3(20.0) | 3(16.7) | 0(0.0) | 10(34.5) |

SCC, Squamous Cell Carcinoma antigen; α -FP, α -Fetoprotein; PSA, prostate specific antigen; T, tumor size; N, node; M, metastasis

Table 5. Results for p-values of Pearson correlation coefficients by classification

| | Cyfra 21-1 | SCC | α -FP | Ferritin | PSA | CA19-9 | CA125 |
|--------------------|------------|--------|--------------|---------------|--------|--------|--------|
| No. | 28 | 29 | 29 | 18 | 15 | 21 | 18 |
| Age | | | | | | | |
| <i>correlation</i> | 0.147 | 0.038 | -0.191 | 0.16 | 0.556* | 0.461* | 0.194 |
| <i>p</i> | 0.455 | 0.85 | 0.322 | 0.527 | 0.032 | 0.035 | 0.44 |
| Gender | | | | | | | |
| <i>correlation</i> | -0.147 | -0.399 | 0.053 | -0.397 | -0.256 | -0.178 | -0.197 |
| <i>p</i> | 0.454 | 0.035 | 0.785 | 0.103 | 0.358 | 0.439 | 0.433 |
| Site | | | | | | | |
| <i>correlation</i> | 0.105 | 0.358 | -0.057 | 0.394 | -0.016 | 0.1 | -0.143 |
| <i>p</i> | 0.593 | 0.062 | 0.771 | 0.106 | 0.956 | 0.665 | 0.57 |
| T | | | | | | | |
| <i>correlation</i> | -0.22 | -0.1 | -0.099 | -0.278 | -0.248 | -0.185 | -0.127 |
| <i>p</i> | 0.262 | 0.613 | 0.611 | 0.264 | 0.373 | 0.421 | 0.615 |
| N | | | | | | | |
| <i>correlation</i> | 0.082 | 0.234 | 0.046 | 0.599* | 0.064 | 0.117 | 0.391 |
| <i>p</i> | 0.677 | 0.23 | 0.812 | 0.009* | 0.821 | 0.613 | 0.108 |
| M | | | | | | | |
| <i>correlation</i> | 0.066 | -0.083 | -0.119 | 0.896* | 0.293 | 0.459* | 0.174 |
| <i>p</i> | 0.738 | 0.675 | 0.538 | 0.000* | 0.29 | 0.036 | 0.49 |
| Stage | | | | | | | |
| <i>correlation</i> | 0.09 | 0.048 | -0.166 | 0.631* | 0.236 | 0.296 | 0.265 |
| <i>p</i> | 0.648 | 0.808 | 0.389 | 0.005* | 0.396 | 0.193 | 0.288 |
| Differentiation | | | | | | | |
| <i>correlation</i> | -0.072 | -0.285 | 0.102 | -0.096 | -0.204 | -0.089 | -0.268 |
| <i>p</i> | 0.717 | 0.142 | 0.6 | 0.704 | 0.467 | 0.701 | 0.283 |

significant: $p \leq 0.05$ (*p*: p-values, *n*: number of patients)

Table 6. Evaluation of significance(t-test) for tumor markers to gender, metastasis, differentiation, age

| | Cyfra - 21 | SCC | α - FP | PSA | CA - 125 | Ferritin | CA19 - 9 |
|-----------------|------------|------|---------------|------|----------|---------------|----------|
| Gender | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | 0.026* | n.s. |
| Meta. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | 0.01* | n.s. |
| Differentiation | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| Age | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |

n.s., not significant; *significant: $p \leq 0.05$ (*p*: p-values)

Table 7. Evaluation of significance(one-way ANOVA) for tumor makers to tumor size, nodal change, stage, site

| | Cyfra - 21 | SCC | α - FP | PSA | CA - 125 | Ferritin | CA19 - 9 |
|-------|------------|------|---------------|------|----------|---------------|----------|
| T | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| N | 0.047* | n.s. | n.s. | n.s. | 0.031* | 0.009* | n.s. |
| Stage | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | 0.002* | n.s. |
| Site | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |

n.s., not significant; *significant: $p \leq 0.05$ (*p*: p-values)

IV. 총괄 및 고찰

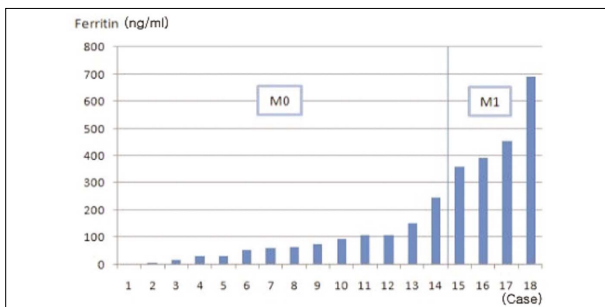
여러 종양표지자(tumor marker)들이 특정 종양과 연관성이 있으며, 종양의 진단과 진행 및 예후를 파악하는데 유용한 정보를 제공한다는 것은 이미 알려져 있다. 이러한 사

실을 전제로, 본 연구에서는 각각의 종양표지자들이 두경부에 발생한 종양에 대해 진단적 가치나 종양의 진행 상태를 나타내는 지표로 얼마나 유용성이 있는지를 살펴보고자 하였다.

본 연구에서 살펴본 8종류의 종양표지자들 중 p-53이

Table 8. Ferritin concentration in correlation to gender, age and Metastasis

| No. | Gender | Age | FERRITIN | TNM 분류 | Metastasis |
|-----|--------|-----|----------|--------|------------|
| 1 | F | 70 | 2.21 | T3N0M0 | - |
| 2 | M | 73 | 5.14 | T3N0M0 | - |
| 3 | F | 73 | 18.08 | T3N0M0 | - |
| 4 | M | 67 | 29.85 | T3N1M0 | - |
| 5 | F | 72 | 31.11 | T3N1M0 | - |
| 6 | M | 66 | 53.22 | T2N1M0 | - |
| 7 | M | 62 | 61.46 | T3N1M0 | - |
| 8 | F | 69 | 64.47 | T2N0M0 | - |
| 9 | M | 56 | 74.54 | T2N0M0 | - |
| 10 | M | 68 | 92 | T2N1M0 | - |
| 11 | F | 56 | 106.98 | T2N0M0 | - |
| 12 | M | 75 | 108.25 | T3N1M0 | - |
| 13 | M | 61 | 150.65 | T2N1M0 | - |
| 14 | M | 60 | 244.8 | T2N0M0 | - |
| 15 | M | 73 | 358.95 | T3N1M1 | + |
| 16 | M | 70 | 390.28 | T3N1M1 | + |
| 17 | M | 81 | 455.1 | T2N1M1 | + |
| 18 | M | 66 | 689.78 | T2N2M1 | + |

**Fig. 1.** Correlation between serum Ferritin concentrate and Metastasis. Only 4 cases are over the cut - off value(≥ 332 ng/ml) and this 4 cases are metastasis.

83.3%로 가장 높은 민감도를 나타내었으며, Cyfra21-1(42.9%), Ferritin(33.3%), SCC(TA-4)(27.6%) 등이 그 뒤를 이었다.

p53 단백질은 일반적으로 그 발현도가 종양의 예후와 연관이 있다고 알려져 있으며^{13, 14} 반감기가 짧아(약 20분) 정상적인 조직에서는 검출하기가 어렵다. 하지만 변이에 의해 p53 gene은 변형이 일어나고 이러한 변형에 의해 p53 protein은 안정성이 증가해 viral onco-proteins과의 융합이나 분해 과정에서 검출이 가능할 수 있다^{15, 16}. 본 연구에서는 p53이 민감도는 높았지만 종양의 전이성과는 유의할 만한 연관성을 나타내지는 않았다. 하지만 p53 표본수가 6례로 작기 때문에 좀 더 많은 연구가 필요하다.

Cyfra 21-1은 상피세포에 특이적으로 나타나는 세포골격

단백질(cytoskeletal protein)을 대표하는 세포각질(cytokeratin)이다. 폐에 발생한 종양에 대해 밀접한 연관성이 있어 예후를 예측하거나 치료 후 추적 관찰에 이용되고 있다. 일반적으로 진행된 폐암일수록 cyfra 21-1의 농도가 더 높고 민감도도 높으며, 편평세포암종에서 민감도가 높은 것으로 알려져 있다¹⁷. Cyfra 21-1은 폐 뿐만 아니라 두경부에 발생한 편평세포암종에서도 그 관련성을 찾을 수 있다. 본 연구에서도 Cyfra 21-1은 42.9%의 민감도로 p53에 이어 가장 높은 민감도를 나타내고 있다. Nagler¹⁸ 등은 38명의 구강 편평세포암종 환자들을 대상으로 혈청 Cyfra 21-1의 농도를 면역방사계수측정법(IRMA)으로 측정된 결과를 토대로 초기 병소의 발견에 효과적이라고 보고 하였다. 앞선 여러 연구들에서도 Cyfra 21-1이 두경부에 발생한 편평세포암종의 예후 예측 및 치료 후 경과 관찰에 유용함을 보여주고 있다^{19, 20, 21}. 특히 Zhong²²과 Doweck²³ 등은 술 전에 측정된 Cyfra 21-1 농도가 높을수록 예후가 좋지 않다고 하였으며, 이를 토대로 Cyfra 21-1의 농도가 높은 환자에서는 처음부터 적극적이고 복합적인 치료계획을 세울 것을 주장하였다. 하지만 본 연구에서는 Cyfra 21-1과 임상적인 병기, 전이성 및 종양의 분화도 사이에서 유의한 연관성은 나타나지 않았다. 다만 임파절의 전이 유무에 대해서는 유의한 연관성이 있는 것으로 나타나고 있다. 한편, Ogawa²⁴ 등에 의하면 연령이 증가할수록 Cyfra 21-1의 양성 비율이 증가한다고 하였으나 본 연구에서는 연령과 유의한 연관성을 나타내지는 않았다.

SCC - Ag(TA - 4)은 자궁경부암을 위시하여 폐암, 식도

암 등 각종 장기의 편평세포암종에서 양성을 나타내는 경우가 많다. 또한 SCC - Ag은 정상적인 구강 점막의 편평상피 세포에서도 발견된다²⁵⁾. 일반적으로 치료 전 SCC - Ag의 높은 수치는 생존율을 떨어뜨리는 위험요인으로 알려져 있으며, 치료 후에도 지속적으로 SCC - Ag이 높은 경우에는 암종이 진행되고 있거나 진행하는 것을 의미한다²⁶⁾. SCC - Ag의 혈청 농도는 종양의 크기 및 전이성과 비례적인 연관성을 보인 반면, 임파절의 변화와는 연관성이 없는 것으로 보고되고 있다^{27, 28)}. 본 연구에서 SCC - Ag(TA - 4)의 민감도는 27.6%로 비교적 낮았다. 한편, 전이성에 대해서는 Pearson correlation coefficient analysis에서 유의한 연관성이 있는 것으로 나타났으나 t - test에서는 유의한 연관성이 없는 것으로 나타났다. 종양의 크기와 관련해서도 one - way ANOVA에서 유의한 연관성이 없는 것으로 나타났다.

Ferritin은 철분의 저장에 중요한 역할을 하며 간, 비장, 골수 등에 고농도로 존재한다²⁹⁾. 철분은 정상세포와 악성 종양세포의 대사에 필수적인 요소로, 특히 종양세포의 증식을 촉진하는 역할을 한다. 이때 신체의 방어기전에 의해 Ferritin이 철분 이온을 저장하여 혈중 철분 이온의 농도를 낮추어 종양 세포의 증식을 억제하게 된다^{30, 31)}. Ferritin은 주로 빈혈의 진단에 이용되고 있으며 만성 신부전증, 헤모시데린증(hemosiderosis), 급성 간염 등에서도 높은 수치를 나타낸다^{32, 33)}. 이러한 Ferritin은 악성 종양과 관련성을 보이는데, 악성 림프종, 급성 백혈병, 폐암, 직장암 등에서 증가된다고 알려져 있다^{34, 35)}. Kurokawa²⁾와 Prieto³⁶⁾ 등에 의하면 Ferritin은 구강내 발생한 종양에 대해 민감도와 특이성이 낮으며, 악성종양 외에 류마티스관절염과 같은 염증성 질환, 비 암성 질환에서도 높은 수치로 나타날 수 있기 때문에 진단적 가치는 높지 않다고 하였다. 본 연구에서도 Ferritin은 두경부에 발생한 편평세포암종에 대해 33.3%의 민감도를 보여 진단에 대한 정확성은 비교적 낮은 것으로 보인다. Ferritin은 남성(222.8 ng/ml)에 비해 여성(51.2 ng/ml)에서 현저하게 낮은 수치를 나타내었는데, Niitsu³⁷⁾ 등의 연구에서도 유사한 결과를 보였으며, Ferritin이 성별과 연령의 영향을 받는다고 하였다. 한편, 본 연구에서 Ferritin과 전이 유무의 관계에서는 여러 종양 표지자들 중 가장 밀접한 연관성을 나타내었다. 더불어 one - way ANOVA 통계법을 이용한 분석 결과에서 병기 및 임파절 변화와도 유의한 연관성이 나타났다. 특히 Ferritin을 측정 한 18례 중 4례에서 전이가 나타났으며 이들은 Ferritin이 기준치를 초과하여 높게 측정된 4례와 정확히 일치하였다. 이러한 결과들을 토대로 볼 때, Ferritin의 혈

청 농도가 두경부에 발생한 악성 종양의 활성화 및 진행 상태와 연관성이 있어 이를 치료의 지침으로 사용한다면 유용할 것으로 생각된다.

본 연구에서 각각의 종양표지자들은 그 자체로 진단적 도구로 이용되기에는 정확성이 낮음을 알 수 있다. 따라서 아직까지 종양의 진단에 있어서는 영상학적 자료와 조직검사를 통한 진단이 더욱 유용하다 할 수 있다. 하지만 종양으로 확진된 환자에서 종양의 진행 정도, 치료 방법의 결정, 치료 후 예후 및 재발 여부 등을 관찰하는 데 있어서 종양표지자를 이용한 검사법은 효과적이라 할 수 있다. 특히 본 연구에서 살펴본 두경부 편평세포암종과 같이 매우 공격적이고 예후가 불량한 악성 종양의 치료에 있어서는 종양의 진행 정도와 전이성에 대한 정확한 평가가 중요하며^{38, 39)}, 치료 후에도 재발 여부에 대한 지속적인 경과 관찰이 필수적이라 할 수 있다. 이러한 경우 종양표지자를 이용한다면 환자와 의사 모두에게 검사에 대한 부담을 줄여주고, 또한 임상적인 증상이 나타나기 전 초기에 정보를 얻을 수 있어 치료의 결과를 향상시킬 수 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

본 연구는 구강내에 발생한 종양에 대해 종양표지자의 유용성을 살펴보고자, 단국대학교 치과대학 부속 치과병원 구강악안면외과에서 편평세포암종으로 진단받은 31명의 환자들을 대상으로 종양표지자 검사를 시행하였다. 연구에 포함된 종양표지자 항목은 PSA, SCC - Ag(TA - 4), CA 19 - 9, Ferritin, α - FP, Cyfra 21 - 1, CA 125, p53 으로 편평세포암종에 대한 각 종양표지자의 연관성을 통계 분석한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Ferritin은 성별에 따른 차이가 비교적 뚜렷한 종양 표지자이며, 두경부에 발생한 편평세포암종에 대해서는 33.3%의 민감도를 나타내었다.
2. Ferritin을 종양표지자로 채취한 18례 중 4례에서 전이가 있었으며, 4례 모두에서 Ferritin은 기준치를 초과하는 측정치를 나타내었다. 이로 볼 때, Ferritin과 종양의 전이성과는 밀접한 연관성이 있음을 알 수 있다.
3. Ferritin은 임파절의 변화에 대해서 유의한 연관성을 나타내었다.
4. p53은 여러 종양표지자들 중 구강내에 발생한 편평세포암종에 대해 가장 높은 민감도를 보였다.
5. Cyfra 21 - 1과 CA 125는 편평세포암종에서 임파절의 변화에 유의한 연관성이 있는 것으로 나타났으나 그 유의성이 Ferritin보다 낮았다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때, 여러 종양표지자들 중 Ferritin은 구강내에 발생한 편평세포암종의 전이 유무를 예측하는 데 유용할 것으로 생각되며, 이를 임상에 적용하면 치료의 방법 결정 및 술 후 지속적인 치료에 많은 도움이 될 것으로 생각된다.

References

- Ogawa T, Tsurusako Y, Kimura N *et al*: Comparison of tumor markers in patients with squamous cell carcinoma of Head and Neck. *Acta Otolaryngol Suppl* 540: 72-76, 1999.
- Kurokawa H, Tsuru S, Okada M *et al*: Evaluation of tumor markers in patients with squamous cell carcinoma in the oral cavity. *Int J Oral Maxillofac Surg* 22: 35-38, 1993.
- Kelly WM: Tumor markers: a review. *Radiography* 54: 14-27, 1988.
- Ruoslahti E, Seppala M: Studies of carcinofoetal proteins: physical and chemical properties of human alpha-fetoprotein. *Int J Cancer* 7: 218-225, 1971.
- Nakata B, Ogawa Y, Ishikawa T *et al*: Serum CYFRA 21-1 is one of the most reliable tumor markers for breast carcinoma. *Cancer* 89: 1285-90, 2000.
- Hashimoto T, Matsubara F: The need for primary quality control of commercially available immunoassay kits. *Journal of Clinical Pathology* 44: 165-167, 1991.
- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL *et al*: Measurement of prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. *New Engl J Med* 324: 1156-61, 1991.
- Cazzola M, Arosio P, Bellotti V *et al*: Immunological Reactivity of Serum Ferritin in Patients with Malignancy. *Tumori* 71: 547-554, 1985.
- Milman N, Kirchhoff M, Jørgensen T: Iron status markers, serum ferritin and hemoglobin in 1359 Danish women in relation to menstruation, hormonal contraception, parity, and postmenopausal hormone treatment. *Ann Hematol* 65: 96-102, 1992.
- DelVillano B, Brennan S, Brock P *et al*: Radioimmuno-metric assay for a monoclonal antibody - Defined tumor marker, CA 19-9. *Clin Chem* 29: 549, 1983.
- Kato H, Torigoe T: Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 40: 1621, 1977.
- Yamazawa K, Shimada H, Hirai M *et al*: Serum p53 antibody as a diagnostic marker of high-risk endometrial cancer. *American J of Obstetrics and Gynecology* 197(5), p.505.e1-505.e7, 2007
- Lucinei RO, Alfredo RS, Sergio Z: Prognostic impact of p53 and p63 immunoeexpression in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 36: 191-197, 2007.
- Sauter ER, Ridge JA, Gordon J *et al*: p53 overexpression correlates with increased survival in patients with squamous carcinoma of the tongue base. *Am J Surg* 164: 651-653, 1992.
- Nylander K, Dabelsteen E, Hall PA: The p53 molecule and its prognostic role in squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Oral Pathol Med* 29: 413-425, 2000.
- Khademi B, Shirazi FM, Vasei M *et al*: The expression of p53, c-erbB-1 and c-erbB-2 molecules and their correlation with prognostic markers in patients with head and neck tumors. *Cancer Lett* 184: 223-230, 2002.
- Yen TC, Lin WY, Kao CH *et al*: A study of a new tumour marker, Cyfra 21-1, in squamous cell carcinoma of the head and neck, and comparison with squamous cell carcinoma antigen. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 23: 82-86, 1998.
- Nagler RM, Barak M, Peled M *et al*: Early diagnosis and treatment monitoring roles of tumour markers Cyfra 21-1 and TPS in oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 85: 1018-1025, 1999.
- Ceruse P, Rabilloud M, Charrie A *et al*: Study of Cyfra 21-1, a tumor marker, in head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 114: 768-776, 2005.
- Doweck I, Barak M, Uri N *et al*: The prognostic value of the tumour marker Cyfra 21-1 in carcinoma of head and neck and its role in early detection of recurrent disease. *Br J Cancer* 83: 1696-1701, 2000.
- Banal A, Hacene K, Berthelot-Ruff E *et al*: Comparison of Cyfra 21-1 and SCC assays in head and neck tumors. *Tumour Biol* 22: 27-35, 2001
- Zhong LP, Zhu HG, Zhang CP *et al*: Detection of serum Cyfra 21-1 in patients with primary oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 36: 230-234, 2007.
- Doweck I, Barak M, Greenberg E *et al*: Cyfra 21-1: a new potential marker for squamous cell carcinoma of head neck *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121: 177-181, 1995.
- Niklinski J, Furman M, Chyczewski L *et al*: Evaluation of Cyfra 21-1 as a new marker for non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer Prev* 3: 227-230, 1994.
- Clasen B, Pere P, Senekowitsch R *et al*: Tumorzelltod im spiegel der SCC-antigentiter? *Laryngo-Rhino-Otol* 70: 251-254, 1991.
- Molina R, Torres MD, Moragas M *et al*: Prognostic value of TPS in patients with head and neck malignancies: comparison with SCC. *Anticancer Res* 15: 479-484, 1995.
- Michael K, Jurgen H, Cinatanze K *et al*: Relevance of SCC-Ag, CEA, CA 19-9 and CA 125 for diagnosis and follow-up in oral cancer. *J of Cranio-Maxillofacial Surgery* 26: 243-248, 1998.
- Johnson J, Wagner R, Eibling D: Radioimmunoassay for SCC antigen in the diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck: A preliminary report. *Princeton: Excerpta Medica* 112-123, 1987.
- Adelman TG, Drysdale JW: Synthesis of ferritin subunits by free and membrane bound ribosomes, New York, Grune & Stratton, 1977, p.49-65.
- Watanabe N, Niitsu YU, Koseki J *et al*: A mechanism for evaluation of serum ferritin in malignancy: A study of nude micewith inoculated human tumors. *J Clin Exp Med* 110: 686-688, 1979.
- M. Prutki, M. Poljak-Blazi, M. Jakopovic *et al*: Altered iron metabolism, transferrin receptor 1 and ferritin in patients with colon cancer. *Cancer Letters* 238: 188-196, 2006.
- Rikushi M, Masao Y, Kotoko N *et al*: Clinical evaluation of serum ferritin to iron ratio in malignant diseases. *Eur J Nucl Med* 6: 331-336, 1981.
- Nakano S, Kumada T, Kitamura K *et al*: Clinical evaluation of serum ferritin in the diagnosis of liver disease. *Jpn J Gastroenterol* 76: 1306-1313, 1979.
- Arosio p, Yokota M, Drysdale JW: Structural and immunological relationships of iso-ferritins in normal and malignant cells. *Cancer Res* 36: 1735-1739, 1976.
- P.I. Hsu, N.H. Chow, X.Z. Lin: Prognostic significance of ferritin expression in colorectal adenocarcinoma.

- Anticancer Rec 5: 1087-1093, 1995.
36. Prieto J, Barry M, Sherlock S : Serum ferritin in patients with iron overload and with acute and chronic liver disease. Gastroenterology 68: 525-533, 1975.
37. Niitsu Y, Koeski J, Watanabe N *et al* : Diagnosis of latent iron deficiency by serum ferritin concentration. Jpn J Clin Hematol 20: 1-7, 1979.
38. Parkin DM, Bray F, Ferlay J *et al*: Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 55 : 74-108, 2005.
39. Neville BW, Day YA: Oral cancer and precancerous lesions. CA Cancer J Clin 52: 195-215, 2002.

저자 연락처

우편번호 330-716
충남 천안시 신부동 산 7-1
단국대학교 치과대학 구강악안면외과학교실
김철환

원고 접수일 2008년 12월 29일
게재 확정일 2009년 01월 6일

Reprint Requests

Cheol-Whan Kim
Dept. of OMFS, College of Dentistry, Dankook University
San 7-1 Sinbudong, Choeran, Chungnam, 330-716, Korea
Tel. 041-550-1996 Fax. 041-551-8988
E-mail : kimchoms@dankook.ac.kr

Paper received 29 December 2008
Paper accepted 6 January 2009