

Original Article

비소세포성폐암 환자의 Monototal™ 유용성 평가

서울대학교병원 핵의학과

김대운 · 서효열 · 장현영 · 노경운 · 김현주

Evaluation of Usefulness for Monototal™ in Non Small Cell Lung Cancer

Dae Woon Kim, Hyo Yeol Seo, Hyun Young Jang, Gyeong Woon Noh, Hyun Joo Kim

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Cancerous death rate 1 place from 2008 year domestic is the lung cancer. The body count which is caused by in the lung cancer every year is increasing. At this lung cancer is the most non small cell lung cancer. Monototal™ test is short reaction time. it is known as the experiment where the example standard of living is high about non small cell lung cancer. This is the study evaluate usefulness of Monototal™ kit. **Materials and Methods:** Monototal™ were measured using IRMA kit, using 40 CEA positive patients sample which are diagnosed NSCLC, 15 SCC positive patients sample which are diagnosed NSCLC, 40 Cyfra 21-1 positive sample, 20 negative sample in Seoul national university from March to April, 2009. **Results:** According to result of the Monototal™ test, which is benignancy rate 87.5% in CEA positive patients sample, 93.3% SCC positive patients sample and 100% Cyfra 21-1 positive sample. **Conclusions:** We recommend that using of Monototal™ parallel with different tumor markers. It was useful that diagnosis and convalescence presumption of Non small cell lung cancer. (*Korean J Nucl Med Technol* 2009;13(3):171-174)

Key Words : Lung cancer, IRMA Kit, CEA

서 론

2008년도 국내 암 사망원인 1위는 폐암이다. 폐암은 조직의 형태에 따라 세포성폐암과 비소세포성폐암으로 나누어지는데 80% 이상이 비소세포성폐암(NSCLC)이다. 현재까지 조기 진단에 대한 연구가 많이 이루어졌으나 아직까지 효과적인 방법이 없다. 현재까지 폐암의 진단을 위한 검사는 편평상피세포암항원(SCC Ag; squamous cell carcinoma antigen), 암태아성항원(CEA; carcinoembryonic antigen), 신경특이 에놀라아제(NSE), CYFRA 21-1 등이 있으며, 이들에 대한 폐암의 진단 및 치료과정의 가치에 대한 연구가 많이 이루어졌다. 이들 폐암 표지자중 폐암에서 Cytokeratin (CK) 19를 측정하는

CYFRA 21-1이 비소세포성폐암의 진단 및 예후관리에 유용한 것으로 보고되어 있다. 최근에는 CK 19뿐만 아니라 폐암에서 많이 발견되는 CK 8, 18에 대하여 특이적으로 반응하는 Monototal™ 개발되어 폐암의 진단에 이용할 수 있는 것으로 알려졌다. Monototal™은 Cytokeratin 8, 18, 19번 항원 구조에 대해 반응하는 단일클론항체법을 사용하고 비세포성폐암 중 특히 편평상피세포(Squamous cell)에 대한 민감도가 CYFRA 21-1보다 좋은 것으로 알려져 있다. 이에 Monototal™의 폐암 표지자로서의 유용성을 평가하고자 한다.

실험재료 및 방법

1. 대상

2009년 3월 2일부터 2009년 4월 30일까지 서울대병원 핵의학과에 의뢰된 검체 중 비소세포성폐암으로 확진 받은 환자 중 암태아성항원(CEA)가 양성인 검체 48건과 편평상피세

• Received: August 10, 2009. Accepted: September 9, 2009.
• Corresponding author: Dae Woon Kim
Department of nuclear Medicine, Seoul National University Hospital,
28 Yeongeong-dong, Jongno-gu, Seoul, 110-744, Korea
Tel: +82-2-2072-2537, Fax: +82-2-745-7690
E-mail: daewoona@snuh.org

포암 항원(SCC)가 양성인 검체 15건을 가지고 Monototal™을 측정하여 양성율을 평가하였다. 또 이 기간에 삼성 서울병원 의뢰된 CYFRA 21-1 양성인 검체 40건과 음성인 검체 20건을 가지고 Monototal™을 측정하여 양성율을 평가 하였다.

2. 방법

대상 검체를 수집하여 검사할 때까지 영하 50℃에서 냉동 보관하였다. Monototal™의 측정은 IDL Biotech (Sweden)사의 키트를 사용하였다. 이 방법은 검체와 표준물질 정도관리 시약을 100 uL 넣고, I-125로 표지된 동위원소를 넣은 후 항체가 표지된 구슬을 한 개 첨가한 후 2시간 동안 300 rpm으로 반응 후 세척하였다. 감마선측정기로 측정하여 Monototal™ 농도를 U/L로 산출하였다.

결 과

비소세포성폐암에서 Monototal™의 혈중 평균치는 75 U/L이다(Fig. 1).

Monototal™이 비소세포성 폐암 환자중 민감도가 높다는 것을 알 수 있다. 비소세포성 폐암 환자중 CEA가 10 ng/mL인 검체를 대상으로 측정한 결과는 총 48개의 검체 중 42개가 양성으로 측정 되었다(Table 1). 비세포성폐암 환자의 검체중 SCC가 양성인 검체를 대상으로 측정한 결과는 총 15개의 검체 중 14개가 양성으로 측정 되었다(Table 2). CYFRA 21-1이 양성인 검체를 가지고 측정한 결과 총 40개의 검체 중 40개 모두 양성으로 측정 되었다(Table 3). CYFRA 21-1이 음성인 검체를 가지고 측정한 결과 총 20개의 검체 중 10개가 양성으로 측정되고 10개가 음성으로 측정되었다(Table 4).

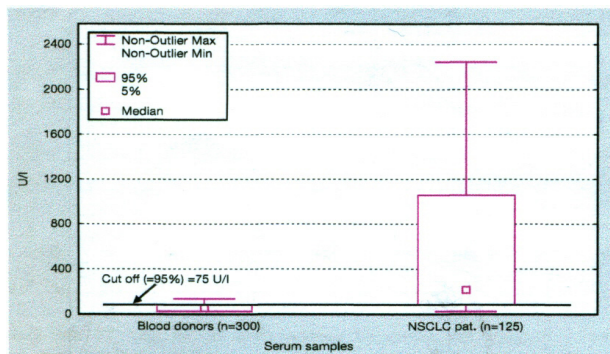


Fig. 1. Monototal™ normal range

Table 1. 비소세포성폐암 환자 검체 중 CEA가 10 ng/mL 이상인 검체의 Monototal™결과

| CEA (ng/mL) | Monototal (U/L) |
|-------------|-----------------|
| 10.0 | 345 |
| 10.1 | 401 |
| 10.5 | 306 |
| 10.6 | 200 |
| 11.1 | 21.2 |
| 13.2 | 148 |
| 16.2 | 259 |
| 16.8 | 770 |
| 17.5 | 370 |
| 18.4 | 815 |
| 19.1 | 122 |
| 19.6 | 4,250 |
| 20.2 | 113 |
| 20.3 | 1265 |
| 22.9 | 178 |
| 25.4 | 618 |
| 26.6 | 412 |
| 27.0 | 276 |
| 30.8 | 133 |
| 35.0 | 125 |
| 35.0 | 200 |
| 35.9 | 207 |
| 37.0 | 206 |
| 39.9 | 236 |
| 41.2 | 451 |
| 43.2 | 204 |
| 46.1 | 212 |
| 57.3 | 240 |
| 58.8 | 1,261 |
| 59.0 | 76.7 |
| 62.7 | 182 |
| 63.9 | 102 |
| 64.9 | 336 |
| 66.7 | 81.4 |
| 68.6 | 2,670 |
| 79.2 | 25.9 |
| 103 | 370 |
| 107 | 3,630 |
| 115 | 61.0 |
| 123 | 46.3 |
| 128 | 900 |
| 146 | 6,000 |
| 162 | 431 |
| 165 | 82.6 |
| 179 | 117 |
| 412 | 1,891 |
| 583 | 1,034 |
| 1,373 | 1,648 |

Table 2. 비소세포성폐암 환자 검체 중 SCC가 양성인 검체의 Monototal™ 결과

| SCC (ng/mL) | Monototal (U/L) |
|-------------|-----------------|
| 9.5 | 244 |
| 9.8 | 94.5 |
| 10.1 | 283 |
| 10.3 | 207 |
| 12.1 | 74.3 |
| 13.0 | 161 |
| 14.0 | 163 |
| 15.9 | 405 |
| 16.8 | 242 |
| 16.9 | 203 |
| 17.8 | 225 |
| 21.1 | 140 |
| 23.7 | 289 |
| 32.4 | 174 |
| 51.7 | 956 |

Table 3. CYFRA 21-1이 양성인 검체의 Monototal™ 결과

| CYFRA 21-1 (ng/mL) | Monototal (U/L) |
|--------------------|-----------------|
| 2.1 | 191 |
| 2.1 | 148 |
| 2.1 | 213 |
| 2.1 | 126 |
| 2.2 | 179 |
| 2.3 | 231 |
| 2.4 | 262 |
| 2.5 | 149 |
| 2.6 | 233 |
| 2.7 | 151 |
| 2.8 | 172 |
| 2.9 | 179 |
| 2.9 | 190 |
| 3.0 | 187 |
| 3.2 | 381 |
| 3.4 | 339 |
| 3.4 | 249 |
| 3.5 | 312 |
| 3.9 | 285 |
| 3.9 | 188 |
| 4.1 | 288 |
| 4.1 | 389 |
| 4.7 | 340 |
| 4.7 | 266 |
| 4.8 | 486 |
| 5.9 | 1,459 |
| 6.6 | 382 |
| 6.6 | 734 |
| 7.2 | 288 |
| 8.4 | 280 |
| 8.9 | 1,780 |
| 10.6 | 355 |
| 10.9 | 440 |

| | |
|------|--------|
| 12.6 | 859 |
| 16.0 | 457 |
| 18.7 | 1,414 |
| 21.3 | 1,272 |
| 28.2 | >6,000 |
| 41.1 | >6,000 |
| 42.2 | 1,957 |
| 182 | >6,000 |

Table 4. CYFRA 21-1음성인 검체의 Monototal™ 검사 결과

| CYFRA 21-1 (ng/mL) | Monototal (U/L) |
|--------------------|-----------------|
| 0.48 | 21.6 |
| 0.61 | 33.3 |
| 0.67 | 80.7 |
| 0.69 | 113 |
| 0.70 | 51.0 |
| 0.70 | 71.0 |
| 0.76 | 59.6 |
| 0.77 | 48.3 |
| 0.78 | 57.5 |
| 0.81 | 99.9 |
| 0.84 | 71.2 |
| 0.85 | 88.7 |
| 0.90 | 82.2 |
| 0.91 | 72.1 |
| 0.93 | 82.3 |
| 0.99 | 93.2 |
| 1.02 | 136 |
| 1.21 | 73.4 |
| 1.43 | 104 |
| 1.68 | 118 |

결론

본 연구는 Monototal™의 임상적 유용성을 평가하기 위해서 비소세포성폐암 환자 중 CEA가 10 ng/mL 이상인 환자 검체와 SCC가 양성인 환자 검체 15개와 CYFRA 21-1 양성인 환자 검체 40개와 음성인 검체 20개를 대상으로 Monototal™의 양성률을 측정하여 Monototal™ 유용성을 평가하였다. 본 실험 결과 비소세포성폐암에서 CEA와 SCC 양성인 환자 검체의 Monototal™ 측정 시 CEA가 양성인 검체에서 87.5%의 양성률을 보였고, SCC가 양성인 검체에서는 93.3%의 양성률을 보였다. Monototal™가 비소세포성폐암에서 민감도가 높다는 것을 보여 주고 있다. 또한 CYFRA 21-1이 양성인 검체 모두다 Monototal™의 측정 결과가 양성으로 측정돼 CYFRA 21-1과 같이 비소세포성폐암에서 특이도가 높다는 것을 알 수 있다. 다만 CEA와 SCC 검체는 비소세포성폐암의 환자의 것이지만 CYFRA 21-1의 병명을 추적할 못한 한계가 있다.

고 찰

2008년도 암에 의한 사망원인 1위가 폐암이며, 폐암으로 인한 사망자 수는 매년 증가 하고 있다. 이에 의료진들은 폐암의 조기 진단을 위한 종양 표지자로 편평상피세포암 항원(SCC Ag; Squamous cell carcinoma antigen), 암태아성항원(CEA; carcinoembryonic antigen), 신경특이 에놀라아제(NSE) 등이 있으며 이들에 대한 폐암의 진단 및 치료과정의 가치에 대한 연구가 많이 이루어졌다. 이들 연구를 통해 폐암에서 Cytokeratin (CK) 19를 면역방사계수법으로 측정하는 CYFRA 21-1이 비소세포성폐암의 진단에 유용한 것으로 밝혀졌다. 세포의 CK는 조직에 특이성이 있으며 현재 20여 가지가 있는 것으로 알려져 있다. CK 19는 폐암에서 높게 측정된다고 알려져 있다. 최근에는 이런 CK 19 뿐만 아니라 폐암에서 많이 발견되는 CK 8, 18에 대해 특이적인 Monototal™이 개발되어 비소세포성폐암의 진단에 이용할 수 있는 것으로 보고 되었다. 기존 연구에서 CYFRA 21-1 비소세포성폐암에서 종양표지자로 치료의 경과를 예측하고 재발 및 예후를 판정하는데 효과적이라고 한다. Monototal™는 반응시간도 2시간으로 짧고 CEA, SCC 검사와 같이 높은 양성률을 보이고 CYFRA 21-1과 같이 높은 양성률을 보이고 있어 다른 종양표지자와 병행해서 검사하면 비소세포성폐암 진단과 재발, 전이 검사에 유용하게 사용 될 수 있을 것으로 보인다.

요 약

목적 : 2008년도 국내에서의 암 사망원인 1위가 폐암이며, 폐암으로 인한 사망자수는 매년 증가 하고 있다. 이 폐암은 대부분이 진행된 상태로 발견되면 이들 중 80%는 비소세포성폐암(NSCLC)이다. 종양표지자 검사는 질병의 진행과 관련된 신뢰성 있는 결과를 신속히 의료진에게 제공해야 하는데 Monototal™ 검사는 반응시간이 짧으며, 비소세포성폐암 특히, Squamous cell(편평상피세포)에 대한 예민도가 높은 검사로 알려져 있다. 이에 비소세포성폐암의 진단 및 치료경과 관리를 위한 새로운 종양표지자인 Monototal™의 임상적 유용성에 대해 알아보고자 한다.

실험재료 및 방법 : 2009년 3월에서 4월까지 본원에 의뢰된 비소세포성폐암 환자 검체중 CEA가 양성인 검체 48건과 SCC 양성인 검체 15건, CYFRA 21-1 양성 검체 40건과 음성 검체 20건을 대상으로 Monototal™을 측정하여 결과를 비교하였다.

결과 : 비소세포성폐암 진단받은 환자 검체의 87.5%가 Monototal™ 검사에서 양성을 보였다. SCC 양성인 검체에서는 93.3%양성을 보였다. CYFRA 21-1 양성 검체에서는 100%의 양성을 보였고 음성인 검체에서도 50%의 양성을 보였다.

결론 : 종양표지자는 임상적으로 치료 후 환자의 경과 관찰에 유용하게 사용 되므로 중요하다. 실험 결과 비소세포성폐암에서 Monototal™의 양성률이 높게 보고 되었다. Monototal™의 임상적 가치를 평가 하기 위해서는 좀더 많은 검사가 필요하다고 생각한다. 그러나 CYFRA 21-1 보다 짧은 시간에 결과를 보고 할 수 있고 높은 양성률을 보인 것으로 보아 임상적으로 의의가 있다고 판단된다. 따라서 다른 종양표지자와 병행해서 검사하면 폐암의 진단과 예후 추정에 있어서 임상적으로 유용하다고 생각된다.

REFERENCES

1. stigbrand, T.et al.Epitope specificity of 30 monoclonal antibodies against cytokeratin antigens:The ISOBM TD5-1 Workshop. *TumorBiol* 1998;19:132-152.
2. berqvist,M. et al. A newly developed cytokeratin test and its correlarion to clinical parameters in non-small cell lung cancer patients. Abstract. *XXX ISOBM 2002*, Boston ,USA.
3. Bates SE . clinical applications of serum tumor markers, *Ann intern Med* 1991;115:623-38.
4. Body JJ, Sculier JP, Raymakers N, Paesmans M, Ravez P, et al. Evaluation of squamous cell carcinoma antigen as a new marker for lung cancer 1990;65:1552-1556.
5. Sugama Y, Kitamura S, Kawai T, Ohkubo A, Hasegawa S, Kuriyama T, et al. Clinical usefulness of CYFRA assay in diagnosing lung cancer: measurement of serum cytokeratin fragment. *Jpn J Cancer Res* 1994;85:1178-1184.
6. Stiber P, Hasholzner U, Bodenmuller H, Nagel D, Sunder-Plassmann L, Dienemann H et al. CYFRA 21-1. A new maeker in lung cancer. *Cancer* 1993;72:707-713.