

## Original Article CA 72-4 참고치 설정에 관한 연구

국립암센터 핵의학과

안재석 · 김지나 · 조예지 · 윤상혁 · 김윤철

### A Study on Establishment of Reference Value of CA 72-4

Jae-Seok An, Ji-Na Kim, Ye-Ji Joe, Sang-Hyuk Yoon and Yoon-Cheol Kim

Department of Nuclear Medicine, National Cancer Center, Goyang-si, Korea

<b>Purpose</b>	CA 72-4 is a tumor marker that uses two monoclonal antibodies, CC49 and B72.3, to measure tumor-related glycoprotein(TAG72) in the serum. CA 72-4 is used to diagnose stomach, ovarian, and pancreatic cancers, and is known to perform high specificity for stomach cancer. The purpose of this study is to re-evaluate the reference value provided by the manufacturer through revalidation of the reference value in CA 72-4. Furthermore this study was conducted to provide useful help when making a clinical diagnosis at gastric cancer center.
<b>Materials and Methods</b>	We selected 271 patients who had been to health care center in national cancer center for the month of November 2020. The gender of the subjects was 140 males and 131 females, and the age group was from 30s to 60s. The reagent used in the study was a CA 72-4 IRMA KIT (ISOTOPE, Hungary) and the results were measured using a Dream Gamma-10 gamma counter (Shinjin medics, Korea).
<b>Results</b>	Statistical analysis of the results of this study used Hoffmann's method and Bayesian's method, which are primarily used in setting reference value. As a result of measuring CA 72-4 of 271 patients, the mean value was 4.54 U/mL and the median value was 3.30 U/mL. 24 people who deviated from 3SD were excluded from the measured value, the mean calculated after that was 3.53 U/mL, median was 3.00 U/mL and SD was 1.89. The reference value calculated based on this results was set to 7.31 U/mL.
<b>Conclusion</b>	The reference value provided by the manufacturer is less than 4 U/mL. It is slightly different from the value calculated in this study, 7.31 U/mL, so it seems necessary to reset the reference value according to the laboratory environment. Currently, we are receiving inquiries about the reference value from the center for gastric cancer at National Cancer Center. If additional research is carried out along with this study, it will be possible to set more accurate reference value.
<b>Key Words</b>	CA 72-4, Reference value

## 서 론

종양표지자(tumor markers)는 종양에 의하여 생성되는 물질로 효소, 호르몬 및 각종 표지자 등 여러 가지가 있어서 암의 검사, 진단, 예후 및 재발 판정등에 이용 된다<sup>(1)</sup>. 종양표지자의 한 종류인 CA 72-4는 두 가지 단일클론항체 CC49와

B72.3을 이용하여 TAG-72(tumor associated glycoprotein 72)라는 물질을 면역방사계수측정법(immuno radio metric assay)을 사용하여 결과를 측정하고 있다<sup>(2)</sup>. 위암 진단에 높은 가치를 가지고 있는 CA 72-4는 예후 및 재발 추적 검사에도 빈번하게 사용되어지고 있다<sup>(2)</sup>. 그러나 최근 들어서 CA 72-4의 결과 값이 참고치를 벗어나는 경우가 예전에 비해 점점 늘어나는 추세이며 그에 따른 타부서로부터 문의가 많아지고 있는 실정이다. 본 연구의 목적은 CA 72-4의 참고치 재검증을 통하여 제조사에서 제공하고 있는 참고치를 재평가하여 새로운 참고치를 설정하기 위함이며, 더불어 임상에서 위암진단을 내리는데 보다 더 유용한 도움을 주고자 진행하게 되었다.

• Received: October 1, 2021 Accepted: October 29, 2021  
• Corresponding author: **Jae-Seok An**  
• Department of Nuclear Medicine, National Cancer Center,  
323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang-si Gyeonggi-do, 410-769,  
Republic of Korea  
Tel : +82-31-920-0174, Fax : +82-31-920-0179  
E-mail : anjaedol@ncc.re.kr

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2020년 11월 1일부터 30일까지 본원 건강검진센터를 내원한 수검자 271명을 대상으로 연구를 진행하였다. 전체 대상자 중 악성종양 진단을 받은 이력이 있는 경우는 제외하였으며 30대부터 60대까지 건강하다고 판단되어지는 수검자를 선정하였다(Fig. 1). 대상자의 평균 나이는 54.4세였으며 남성 140명, 여성 131명으로 구성되었다.

### 2. 검사 방법

CA 72-4 측정에 사용한 시약은 CA 72-4 IRMA KIT(ISOTOPE, Hungary)를 사용하였고, 감마카운터는 Dream Gamma-10 (신진메딕스, Korea)을 사용하여 측정하였다.

### 3. 참고범위 설정

모든 검체의 측정값을 구한 후 평균값(mean, M)과 표준편차(standard deviation, SD)를 구하고, M값에서  $\pm 3SD$ 값을 벗어나는 측정값을 제외시키고 그 중 2.5 percentile부터 97.5 percentile 까지를 참고범위로 설정하는 Bayesian's method를 사용하였다. 또한 전체 측정값에서 M값과 SD값을 구하고 M값에서  $\pm 3SD$ 를 벗어나는 측정값을 제외시킨 후 다시

M값을 구하고 새로운 M값에  $\pm 2SD$  범위에 있는 값을 참고 범위로 설정하는 Hoffmann's method를 사용하여 Bayesian's method와 비교 분석하였다.

### 4. 분석방법

통계분석은 STATA/MP 17.0을 사용하여 통계처리 하였다. 정규성 검증을 위하여 Kolmogorov-Smirnov 검정을 시행하였고, 정규성을 이루지 않을 시 log 변환을 시행하여 참고치 설정을 진행하기로 하였다.

## 결 과

측정 표본 271명의 CA72-4를 측정한 결과 M값은 4.54 U/mL 이었고 그 중앙값(median)은 3.30 U/mL, SD값은 2.75 이었다. 그중 남성 140명(51.6%)의 M값은 4.66 U/mL 이었고 여성 131명(48.4%)의 M값은 4.41 U/mL 이었으며 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $P=0.32$ ) (Table 1).

Table 1. Comparison of CA 72-4 data according to sex groups

Sex	Samples	M (U/mL)	Median	SD
Male	140	4.66	3.00	2.82
Female	131	4.41	3.40	2.38
Total	271	4.54	3.30	2.75

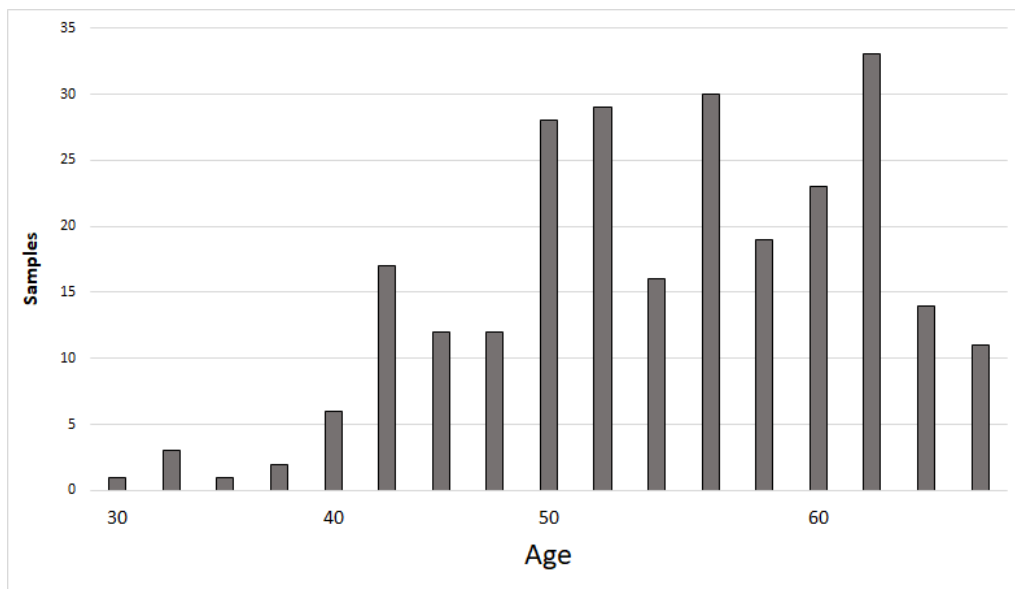


Fig. 1. Histogram shows distribution of samples according to age groups.

연령별대별로 분석한 결과 30대 10명(3.6%), 40대 67명(24.7%), 50대 109명(40.2%), 60대 85명(31.3%)이었으며 M값은 연령별로 유의한 차이( $P < 0.05$ )가 있었다(Table 2).

**Table 2.** CA 72-4 data showing significant differences by age groups

Age	Samples	M (U/mL)	Median	SD
30-39	10	4.58	3.25	3.64
40-49	67	4.30	3.75	2.53
50-59	109	4.68	3.00	2.33
60-69	85	4.12	3.10	3.21

참고치 설정과 더불어 시약의 재현성을 보기 위하여 1차 실험과 2차 실험을 진행하였다. 그 결과 1차 실험 시 제조사에서 제공된 참고치 (4 U/mL)를 넘어섰지만 2차 실험에서는 참고치 이하의 값으로 나온 검체는 총 8건(2.95%)이 있었다. 그러나 2차 실험은 참고치 설정에 반영하지 않았다.

참고치 설정은 먼저 Bayesian's method를 사용하는 방법부터 진행하였다.  $M \pm 3SD$  범위를 벗어나는 24명의 결과 값을 제외하고 난 후 2.5 percentile 부터 97.5 percentile 까지 의 범위를 참고치로 설정하였다. 2.5 percentile의 값은 1.10 U/mL, 97.5 percentile의 값은 7.68 U/mL로 계산되었다.

Hoffmann's method로 참고치를 설정하기에 앞서 Kolmogorov-Smirnov 검정을 시행하였고 그 결과 정규분포를 이루지 않아 CA72-4 측정값에 log 변환을 하여 분석을 진행하였다. 먼저 M값에서  $\pm 3SD$ 를 벗어나는 결과 값을 제외하였고 그 후 계산한  $M \pm 2SD$  범위의 값을 참고치로 설정하였다. 그 결과 계산된 M값은 3.67 U/mL, SD값은 1.82 였으며  $M + 2SD$ 의 값은 7.31 U/mL 이었다(Table 3).

**Table 3.** New reference values suggested in this study (U/mL)

Method	M	SD	New reference value	Recommended reference value by manufacturers
Bayesian	3.53	1.89	7.68	4.00
Hoffmann	3.67	1.82	7.31	4.00

## 고찰 및 결론

핵의학 검체 검사실에서 사용되어지고 있는 대부분의 시약 매뉴얼에는 참고치 범위를 명시하고 있다. 그러나 대다수

의 제조사에서는 검사실 마다 각자의 방법을 통하여 참고치 범위를 설정하라고 추천하고 있다. 참고치 설정을 하는 방법은 다양하다.<sup>(3)</sup> 본 연구에서는 많은 빈도로 사용되어지고 있는 Bayesian's method와 Hoffmann's method를 사용하여 참고치 설정을 진행하였다. CA72-4 제조사에서 제공하고 있는 참고치는 4 U/mL이하 이고 본 연구를 통하여 계산되어진 참고치는 Bayesian's method 7.68 U/mL이하, Hoffmann's method 7.31 U/mL이하 이었다. 두 가지 방법으로 구한 참고치 모두 제조사에서 제공된 참고치와는 다소 차이를 보이고 있음을 알 수 있다. 이렇게 제조사에서 제공된 참고치와 본 연구를 통하여 새롭게 구한 참고치가 차이를 보이는 것은 연구대상의 선정방법과 무관하지 않다고 생각된다. 참고치를 설정할 때 가장 중요한 작업 중 하나가 바로 대상의 선정이다. 연구 대상을 선정할 때 어떠한 집단을 어떤 기준으로 또는 어떤 방식으로 포함하느냐에 따라 그 결과는 달라질 것이다. 본 연구에서의 대상은 모두 국내 환자들로만 구성되어있는데 맵고 짠 음식을 선호하는 한국인의 특성상 건강한 정상 인이라도 위장질환을 지니고 있을 가능성이 있고<sup>(4)</sup> 이는 많은 수의 범위를 벗어나는 극단값 생성과 연관이 있을 수 있다고 사료된다. 또한 본 연구에서 진행한 271명에 대한 결과 값만으로 참고치를 일반화하기에는 샘플수가 적어 아쉬움으로 남았다. 앞으로 본 연구결과와 더불어 흡연, 음주, 위장질환 유무, 인종 등의 인자를 고려하고 보다 많은 수의 대상자를 선정하여 보완하고 연구를 진행한다면 더욱 체계적이고 정확한 참고치 설정이 가능할 것이다.

## 요 약

CA 72-4는 두 종류의 단일클론항체 CC49와 B72.3을 사용하여 혈청 내 종양관련단백인 TAG-72(tumor associated glycoprotein 72)를 측정 하여 결과를 나타내는 종양표지자이다. CA 72-4는 위암, 난소암, 췌장암등의 진단에 사용되고 있으며 특히 위암에 높은 특이도를 나타내는 것으로 알려져 있다. 본 연구는 CA 72-4의 참고치 재검증을 통하여 제조사에서 제공하는 참고치를 재평가 하고, 나아가 임상에서 보다 정확한 진단을 내리는데 유용한 도움을 주고자 진행하였다.

2020년 11월 국립암센터 건강검진센터에서 건강검진을 진행한 환자 271명을 대상으로 하였다. 대상자의 성별은 남자 140명 여자 131명 이었고, 30대부터 60대까지의 환자를 대상으로 진행하였다. 시약은 CA 72-4 IRMA KIT (ISOTOPES, Hungary)를 사용하였고, 감마카운터는 Dream Gamma-10(신진메디스, Korea)을 사용하여 측정하였다.

중앙표지자 참고치 설정 시 주로 사용하는 Hoffmann 법과 Bayesian 법으로 통계처리 하였다. 대상자 271명의 CA72-4를 측정된 결과 평균(Mean, M)값은 4.54 U/mL 이었고 중앙값(Median)은 3.30 U/mL 이었다. 3SD(standard deviation)를 벗어난 24명의 값을 제외하고 측정된 결과 M값은 3.53 U/mL, 중앙값은 3.00 U/mL, SD는 1.89 이었다. 이 값을 토대로 계산한 참고치 값은 7.31 U/mL 이었다.

제조사에서 제공되는 참고치는 4 U/mL 이하이며 이것은 본 연구에서 계산되어진 값인 7.31 U/mL과는 다소 차이가 있어 검사실 환경에 맞게 참고치 재설정이 필요해 보인다. 현재 국립암센터 위암센터에서는 지속적으로 현재 사용하고 있는 참고치에 관하여 문의가 오고 있다. 이번에 진행된 연구와 더불어 추가적인 연구를 진행한다면 보다 정확한 참고치 설정이 가능할 것이다.

## 참고문헌

1. Bates S. Clinical application of serum tumor markers. *Ann Intern Med* 1991;115:623-38.
2. Woo Ick Jang, et al. Comparison of CA 72-4 with CA 19-9 and CEA in the Serodiagnosis of Gastrointestinal Malignances. *Korean J Int Med* 1992;42:759-72.
3. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline-third edition EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute,2010.
4. Song MK, Lee HW, Kang DH. Epidemiology and screening of gastric cancer in Korea. *Korean J Med* 2015;58(3):183-90.
5. Woo HY, Kim YJ, Park HS. Establishment of reference internals of tumor marker in Korean adults. *Korean J Lab Med* 2008;28:179-84.