

비소세포폐암에서 Cyfra 21-1과 CEA 농도에 따른 CT소견과 PET/CT의 최대표준화섭취계수 분석¹

조성식 · 박재성² · 김영통 · 황정화³ · 박정미⁴ · 한종규 · 김형환

목적: 비소세포폐암에서 cyfra 21-1과 태아성암항원 농도에 따른 CT 소견과 최대 SUV (standardized uptake value)를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 비소세포폐암 234명에서 종양표지자 농도에 따른 폐암의 병기, 세포형, CT 소견과 최대 SUV를 평가하였다. 제1병기의 35명의 환자에서 CT 소견 및 최대 SUV와 종양표지자의 관련성을 평가하였다.

결과: 비소세포암 각각의 TNM병기(I-IV)에서 cyfra 21-1과 CEA 둘 다 고려하였을 때 민감도는 각각 48.5%, 66.7%, 78.3%, 84.3%이었다($p < 0.05$). Cyfra 21-1은 편평세포암에서 더 민감하였고, CEA는 선암에서 더 민감하였다. Cyfra 21-1이 증가한 비소세포폐암에서 종괴의 크기, 괴사빈도와 최대 SUV가 높았다($p < 0.05$).

제1병기에서 cyfra 21-1은 크기($r=0.54$) 및 최대 SUV($r=0.4$)와 선형상관관계를 보였고, 침상 경계의 종괴에서 CEA가 높았다($p=0.015$).

결론: 진행된 비소세포폐암일수록 cyfra 21-1과 CEA의 민감도가 높다. Cyfra 21-1 이 증가한 비소세포폐암은 더 크고, 괴사가 잘 동반되고, 그리고 더 높은 최대 SUV를 보인다. 제1병기에서 크기와 최대 SUV는 cyfra 21-1 농도와 상관관계가 있고, 침상경계의 종괴에서 CEA가 높다.

폐암은 전 세계적으로 가장 많이 발생하는 암 중의 하나로 국내에서 100,000명당 34.8명의 조발생률을 보이며, 전체 암 사망률 중 약 21.4%를 차지한다(1). 조기진단이 어려워 5년 생존율이 15%로 낮고 암 사망률이 가장 높은 악성 종양이다. 현재 조기진단을 위해 저선량 전산화단층촬영을 선별 검사로 이용하고 있지만, 환자의 예후에 얼마나 도움이 될지 논란의 여지가 있으며, 정기 검사 시 방사선 노출 때문에 암 발생 위험이 있다(2). 비교적 쉽게 특별한 합병증 없이 혈액검사를 통해 시행할 수 있는 종양표지자 검사가 처음 발견되었을 때 조기암 발견의 기대가 높았다. 하지만, 조기암 진단의 민감도가 떨어지고, 각 장기나 종양 유형에 대한 특이도가 낮아 선별검사로 선호되고 있지는 않다(3). 하지만 폐암 환자의 예후판정, 치료 방침 결정, 추적검사로서의 임상적 유용성이 알려져 이를 위한 종양표지자검사가 많이 시행되고 있다(4-10).

폐암은 치료의 방침에 따라 소세포폐암과 비소세포폐암으로

나눌 수 있는데, 전체 폐암의 80%를 비소세포폐암이 차지한다(11, 12). 비소세포폐암에서 가장 중요한 종양표지자는 cyfra 21-1과 태아성암항원(carcinoembryonic antigen, 이하 CEA)이다(6). Cyfra 21-1은 편평세포폐암에 민감하고, CEA는 폐선암에 민감하지만, 일반적으로 폐암 병기가 증가할수록 종양표지자의 농도가 증가한다(9). 이러한 종양표지자와 폐암진단 및 병기 결정에 중요한 역할을 하는 흉부 전산화단층촬영(CT)이나 양전자단층촬영/전산화단층촬영(PET/CT)과의 관련성에 관한 연구는 매우 드물다. 이에 저자는 비소세포폐암 환자에서 cyfra 21-1과 CEA 농도에 따른 흉부 CT 소견과 PET/CT에서 최대표준화섭취계수(peak standardized uptake value, 이하 peak SUV)를 분석해 보고자 하였다.

대상과 방법

환자군(Patients)

본원에서 2006년 7월부터 2008년 9월까지 경피폐침생검, 기관지내시경 생검, 비디오내시경을 이용한 생검과 림프절 절제 등의 방법을 통해 조직학적으로 진단된 비소세포폐암 환자

¹순천향대학교 천안병원 영상의학과

²순천향대학교 부천병원 영상의학과

³순천향대학교 의과대학 영상의학과

⁴순천향대학교 부천병원 핵의학과

이 논문은 2009년 1월 5일 접수하여 2009년 6월 1일에 채택되었음.

는 244명이었다. 이중 원발성 폐암 이외에 동반된 악성종양이 있거나, 진단 당시 흉부 CT를 시행하지 않았거나, 종양표지자 검사를 시행하지 않은 10명의 환자를 제외한 234명을 대상으로 하였다. 남자가 178명, 여자가 56명이었고, 평균 나이는 66세(남: 여, 66 ± 10.1 : 65 ± 10.9)이었다. 진료기록을 통해 흡연력을 알 수 있었던 환자는 220명이었고, 이중 비흡연자가 96명(남: 여, 55:41)이었다. 비흡연자 96명 중 61명(63%)이 선암이었고, 편평세포암환자는 27명(28%)이었다.

PET/CT를 포함하여 병기 결정을 위한 정밀검사를 시행한 194명과 수술과 추적검사로 제1병기 비소세포폐암으로 진단된 1명, 흉부 CT에서 전이를 보인 21명을 포함해 총 216명의 환자에서 폐암 병기를 분류하였다. 비소세포폐암 병기 분류는 AJCC (American Joint Committee on Cancer)에서 1996년도에 발표한 것을 기준으로 하였다(12-14).

림프절 전이와 혈행성 전이로 말미암은 종양표지자의 영향을 배제하기 위해 제1병기 비소세포폐암 환자를 대상으로 추가적 분석을 하였다. 흉부 CT에서 종괴가 보이지 않거나 기관지벽 비후로 보이는 5명을 제외한 35명을 대상으로 하였다. Cyfra 21-1은 34명에서 CEA는 35명에서 측정하였다. 35명 중 19명이 엽절제술을 받았고 2명은 폐절제술을 받았다. 본원에서 수술을 받지 않은 14명은 PET/CT를 포함한 병기분류 정밀검사를 통해 제1병기로 진단하였다.

폐렴이나 폐결핵, 기질화 폐렴 등 양성질환으로 판정한 폐암

환자들의 종양표지자 증가 여부를 평가하였다.

흉부전산화단층촬영과 양자방출단층촬영/전산화단층촬영 (Chest CT & PET/CT)

CT 스캔은 8채널(GE lightspeed ultra; GE medical systems, USA)과 64채널(GE lightspeed VCT, GE medical systems, USA) 다중채널전산화단층촬영으로 시행하였다. 폐첨부부터 횡격막 부위까지 조영 전 스캔을 시행하였고, 120 mL 비이온성 조영제(350 mgI/mL)를 2 mL로 주입 후 10초 지연 조영증강 스캔을 하였다. 검사조건은 120 kVp, 340 mA, 갠트리 회전 시간 500 ms였고, 피치는 각각 1.375와 1.675였다. 모든 영상은 5 mm 두께 흉부 알고리즘으로 재구성하였다. 외부병원에서 CT를 시행한 환자는 30명이었다.

PET/CT는 6채널 나선형 CT를 결합한 PET(GEMINI GXL6, philips medical system, Netherlands)로 시행하였다. 최소 8시간 금식 후 평균 370 MBq(10 mCi) 18 F-FDG (fluorine-18-fluorodeoxyglucose)를 정맥에 주사하고, 60분 안정을 취한 후 머리에서 다리방향으로 진신 촬영을 하였다.

종양표지자(Tumor Markers)

초기 진단 시 본원에서 시행한 혈액검사로 효소면역측정법(Enzyme Immuno-Assay) (Modular analytics E170, Roche/Hitachi Systems, Japan)을 통해 cyfra 21-1과

Table 1. Sensitivities of Cyfra 21-1 and CEA According to TNM Stage

		Cyfra 21-1		CEA	
		+	-	+	-
		(%)	(%)	(%)	(%)
TNM Staging	1	11 (28.2%)	28 (71.8%)	10 (25.0%)	30 (75.0%)
	2	7 (58.3%)	5 (41.7%)	3 (25.0%)	9 (75.0%)
	3	36 (62.1%)	22 (37.9%)	26 (42.6%)	35 (57.4%)
	4	67 (67.7%)	32 (32.3%)	59 (57.3%)	44 (42.7%)
Total		121 (58.2%)	87 (41.8%)	98 (45.4%)	118 (54.6%)

Data are number of patients.

+: 3.3 ng/mL and above in cyfra 21-1, and 5 ng/mL and above in CEA.

-; below 3.3 ng/mL in cyfra 21-1 and below 5 ng/mL in CEA

Table 2. Sensitivities of Cyfra 21-1 and CEA According to Cell Types

		Cyfra 21-1		CEA	
		+	-	+	-
		(%)	(%)	(%)	(%)
Cell Type	SqCC	67 (67.0%)	33 (33.0%)	32 (30.5%)	73 (69.5%)
	Adenocarcinoma	58 (53.7%)	50 (46.3%)	65 (58.0%)	47 (42.0%)
	LCNEC	1 (25.0%)	3 (75.0%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)
	Carcinoid	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)
	Sarcoma	0 (0.0%)	4 (100.0%)	0 (0.0%)	4 (100.0%)
	Non-classified	2 (25.0%)	6 (75.0%)	0 (0.0%)	8 (100.0%)
Total		128 (56.9%)	97 (43.1%)	99 (42.3%)	135 (57.7%)

Data are number of patients.

SqCC; squamous cell carcinoma, LCNEC; large cell neuroendocrine carcinoma

+: 3.3 ng/mL and above in cyfra 21-1, and 5 ng/mL and above in CEA.

-; below 3.3 ng/mL in cyfra 21-1 and below 5 ng/mL in CEA

CEA의 농도를 측정하였다. 장비회사의 지시에 따라 Cyfra 21-1은 3.3 ng/mL 이상을, CEA는 5.0 ng/mL 이상을 기준치로 하였다. Cyfra 21-1은 225명에서 CEA는 모든 환자에서 측정하였다.

영상 분석 및 분류(Image Interpretation & Classification)

흉부 CT에서 종괴의 크기와 모양, 괴사 유무, 순조영증강(net enhancement)을 분석하였고, 활동성 여부나 질환의 범위에 관계없이 결핵 또는 폐기종이 동반됐는지 평가하였다(3, 5).

종괴의 크기는 횡측 단면 CT에서 종괴의 가장 긴 길이로 하였다. 기관지 내 종양으로 CT에서 종양이 안 보이거나 기관지벽 비후로만 보이는 9명, 원발 폐암을 찾지 못한 2명, 폐경화로 보여 크기를 측정하기 어려운 20명을 제외한 203명에서 종괴의 크기를 측정하였다. 중심성 종괴가 있으면서 주변부 폐경화 또는 폐허탈로 보이는 경우, 조영증강 CT에서 종괴 주변 이차성 변화로 보이는 폐경화 부위를 배제하고 크기를 측정하였다(11, 12, 15). 폐경화로 보여 크기를 측정할 수 없는 20명의 비소세포폐암환자에선 침범된 분절 수로 종괴의 범위를 나타냈다. 폐경화가 분절의 50% 이상 보이는 분절을 종괴 분절수로 하였다. 종양표지자 농도에 따른 종괴의 크기 및 폐경화 분절 수의 차이가 있는지 분석하였다.

종괴 내 괴사와 종괴의 모양은 원발성 종괴를 찾을 수 없었던 2명을 제외한 232명에서 분석하였다. 종괴 내 괴사는 종괴 내부에 공동이 보이거나 조영증강되지 않는 저음영 부위로 정의하였다(16). 비소세포폐암의 모양은 3가지로 첫째, 기관지벽 비후와 기관지내에 국한되었으면 기관지 내 폐암으로 하였고, 둘째, 원형 결절 혹은 종괴형태를 종괴로 분류하였으며, 셋째, 불규칙한 모양의 종괴 혹은 경화 소견을 경화 폐암으로 분류하였다.

순조영증강은 조영증강 CT에서 종괴의 조영증강이 가장 잘 되는 부위에서 HU (Hounsfield Unit)를 측정하고 같은 부위의 조영 전 CT에서 HU를 측정하여 그 차이로 하였다. 괴사, 공동, 석회화, 혈관 등을 피해 가능한 한 넓은 범위에서 측정하였고, 구해진 순조영증강을 25 HU이하, 25~59 HU, 60 HU 이상의 세 군으로 나누었다(16-18). 기관지벽 비후로 보여 순조영증강을 구할 수 없었던 환자와 외부병원 CT 환자를 제외한 188명에서 순조영증강을 구하였다.

PET/CT에서 조영증강 CT를 참고로 하여 축상면에서 종괴 내의 FDG 섭취 증가를 보이는 부분을 관심영역(ROI; region of interest)로 하였고 관심영역에서 최대값을 최대 표준화섭취계수로하였다. PET/CT를 시행한 194명 중 원발 폐암이 보이지 않은 7명을 제외한 187명에서 최대 SUV를 측정하였다.

종괴로 보이는 제1병기 폐암 환자의 조영증강 CT에서 종괴의 경계를 평활한 경계, 침상 경계, 평활한 경계와 침상 경계와 혼재된 혼합 경계로 나누었다.

통계처리(Statistics)

폐암 병기와 조직학적 세포형에 따라 종양표지자의 민감도에 차이가 있는지 보기 위해 카이제곱검정을 하였다. 종양표지자 증가 여부에 따른 종괴의 모양, 괴사빈도, 동반된 결핵, 폐기종, 그리고 조영증강 정도에 차이가 있는지 보기 위해서도 카이제곱 검정을 시행하였다. 종양표지자 농도에 따른 흡연자들의 흡연량, 진단 당시 나이, 종괴의 크기, PET/CT에서 최대 SUV에 차이가 있는지 보기 위해선 t-test를 시행하였다. 편평세포암과 선암환자에서 흡연량에 차이가 있는지 보기 위해 t-test를 시행하였다.

제1병기 폐암에서 종괴의 크기, 순조영증강, 최대 SUV와 종양표지자 간의 상관관계를 보았고(Spearman test), 종양의 경계와 종양표지자 농도에 대해 Kruskal-Wallis 검정과

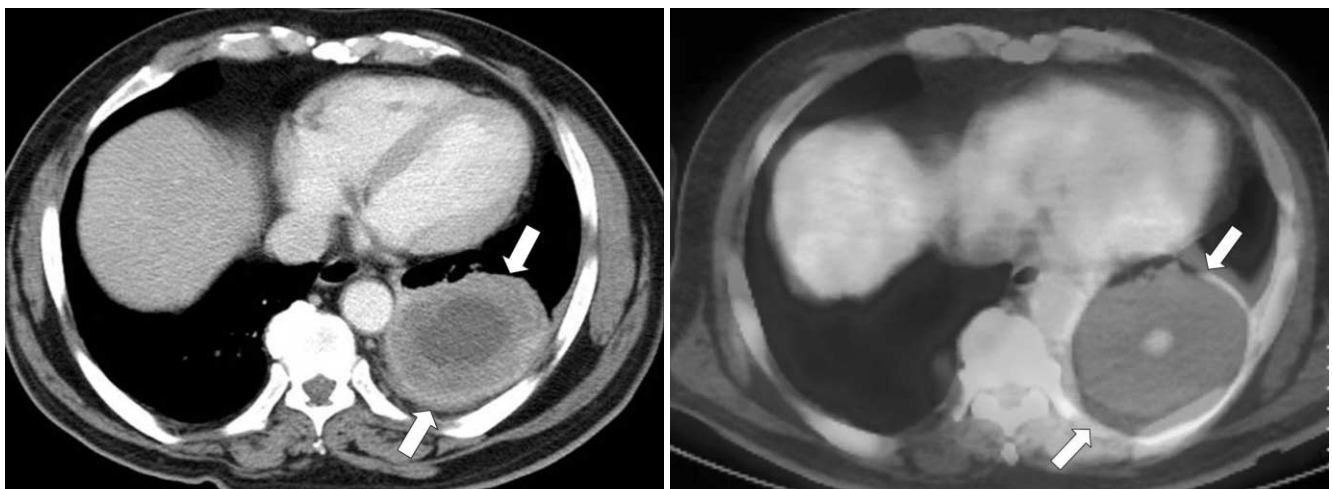


Fig. 1. Stage IV squamous cell lung cancer in a 66-year-old man. Cyfra 21-1 and CEA were elevated (Cyfra 21-1 11.22 ng/mL, CEA 10.11 ng/mL).

A. Post-contrast CT scan shows peripheral enhancing mass (arrows) with large central necrosis in left lower lobe.

B. PEC/CT shows donut-like avid FDG uptake (arrows) with the pSUV of 15.1 in the left lower lobe.

Mann-Whitney 검정을 하였다. 통계처리는 SPSS 프로그램 (version 12.0 K, Chicago, Illinois)을 이용하였고, p 값이 0.05보다 작은 경우 통계적으로 유의하다고 보았다.

결 과

비소세포폐암환자에서 cyfra 21-1은 128명(56.9%), CEA는 99명(42.3%), cyfra 21-1과 CEA 둘 다 증가한 환자는 58명(27.9%)으로 중앙표지자의 민감도는 72.6%였다.

병기를 분류한 216명에서 cyfra 21-1과 CEA의 민감도는 병기가 높을수록 높았으며, 이는 통계적으로 유의하였다($p < 0.05$) (Table 1). 중앙표지자 둘 다 고려하였을 때 제 1, 2, 3, 4병기에서 민감도는 각각 48.7%, 66.7%, 78.3%, 84.3%로 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$). 세포형에 따른 분류에서 cyfra 21-1은 편평세포암에 가장 민감하였지만, 통계적으로 유의하지 않았고, CEA는 선암에 가장 민감하였으며 통계적으로 유의하였다($p < 0.05$) (Fig. 1) (Table 2).

원발 종괴의 크기와 괴사 빈도 및 최대 SUV가 Cyfra 21-1이 증가한 환자에서 통계적으로 유의하게 높았다($p < 0.05$). 하지만, CEA 증가 여부에 따른 유의한 차이를 보인 항목은 없었다(Table 3, 4) (Fig. 2). 편평세포암환자 102명 중 75명

(73.5%, 남: 여, 70:5)이 흡연자였고 선암환자 104명 중 43명(41.3%, 남: 여, 38:5)이 흡연자였다. 흡연량도 중앙표지자 증가 여부에 따른 통계적 유의한 차이는 없었지만, 편평세포암환자의 평균 흡연량은 35 pack-years로 선암환자의 평균 흡연량 15 pack-years보다 통계적으로 유의하게 많았다($p < 0.05$).

폐경화로 보인 폐암환자 20명에서 평균 침범 분절 수는 2.7(범위 1-7)개였다. 4명의 환자를 제외하고는 모두 제4병기였으며 6명의 환자에서 cyfra 21-1과 CEA 모두 정상이었으며, 14명의 환자에서 cyfra 21-1 또는 CEA가 증가하였다. 중앙표지자 증가에 따른 침범 분절 수 차이는 없었다(Fig. 3).

제1병기 비소세포폐암환자에서 cyfra 21-1은 종괴의 크기(평균 33 mm) 및 최대 SUV(평균 7.2)와 선형상관관계를 보였고(각각 $r=0.54$, $r=0.46$), 순조영증강과는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. CEA와 상관관계를 보인 항목은 없었다. 중앙 경계에 따른 cyfra 21-1의 농도 차이는 없었지만 CEA 농도는 침상경계 중앙에서 평활경계나 혼합경계 중앙보다 통계적으로 유의하게 높았다(Fig. 4) (Table 5).

초기 CT에서 양성질환으로 판정한 11명 중 2명이 편평세포 폐암으로 활동성 결핵, 급성폐렴이 동반되었던 환자였고, 9명은 선암 환자였다. 이중 cyfra 21-1 또는 CEA가 증가한 환자

Table 3. Age, Smoking, Tumor Size and Peak SUV according to the Level of Cyfra 21-1 and CEA

	Cyfra 21-1		p	CEA		p
	+	-		+	-	
Mean Age, year	66 \pm 10	65 \pm 10	0.37	66 \pm 10	65 \pm 9	0.35
Smoking, Pack \cdot yr	45 \pm 23	43 \pm 26	0.55	42 \pm 26	46 \pm 22	0.30
Tumor size on CT, mm	50 \pm 20	34 \pm 18	0.00	45 \pm 22	42 \pm 19	0.36
Mean pSUV on PET/CT	9 \pm 3	7 \pm 4	0.03	8 \pm 3	8 \pm 4	0.70

Data are the mean \pm standard deviation.

pSUV; peak standardized uptake value

+: 3.3 ng/mL and above in cyfra 21-1, and 5 ng/mL and above in CEA.

-; below 3.3 ng/mL in cyfra 21-1 and below 5 ng/mL in CEA

Table 4. CT Findings According to the Level of Cyfra 21-1 and CEA

	Cyfra 21-1		p	CEA		p
	+	-		+	-	
Net Enhancement(HU)						
below 25	32 (30.8%)	25 (32.1%)	0.69	28 (35.0%)	30 (27.8%)	0.40
25-59	65 (62.5%)	44 (56.4%)		44 (55.0%)	67 (62.0%)	
above 60	7 (6.7%)	9 (11.5%)		8 (10.0%)	11 (10.2%)	
Shape						
Endobronchial	4 (3.1%)	9 (9.3%)	0.10	4 (4.1%)	10 (7.4%)	0.06
Mass	107 (84.3%)	73 (75.3%)		74 (76.3%)	112 (83.0%)	
Consolidation	16 (12.6%)	15 (15.5%)		19 (19.6%)	13 (9.6%)	
Necrosis	50 (39.4%)	21 (21.6%)	0.00	29 (29.9%)	44 (32.6%)	0.66
Associated Findings						
Emphysema	59 (46.1%)	34 (35.1%)	0.09	35 (35.4%)	59 (43.7%)	0.19
Tuberculosis	36 (28.1%)	23 (23.7%)	0.45	24 (24.2%)	36 (26.7%)	0.67

Data are number of patients. HU; Hounsfield unit

+: 3.3 ng/mL and above in cyfra 21-1, and 5 ng/mL and above in CEA.

-; below 3.3 ng/mL in cyfra 21-1 and below 5 ng/mL in CEA

는 9명으로 7명이 제3, 4기 폐암이었다(Fig. 5).

고 찰

폐암에 흔히 사용되는 종양표지자로 cyfra 21-1과 CEA가 있는데, Cyfra 21-1은 표피세포의 세포 뼈대 주요성분 중 하나인 중간세포의 일종으로 40kD (kilodalton)의 산성 단백질이다. 일반적으로 호흡기, 소화기 장, 신장의 수집관 상피조직에 존재하며, 폐암에 풍부하다. 혈중 유리는 세포 용해, 종양 괴사에 의해 일어난다고 보고 있다(3, 5, 19-21). Cyfra 21-1의 기준치를 3.3 ng/mL할 때 폐암에 대한 진단 특이도가

95%이지만, 50세 이상에서는 병변 없이도 상승할 수 있다(22, 23). CEA는 결장암과 태아결장점막에 공통으로 존재하는 항원 물질로 알려진 당 단백질로, 태생기 2~6개월의 태아 소화기 조직 중 존재하는 항원이며 출생 후 소실되어 버리는 태아성 항원이다. 대장암을 비롯해 소화기암, 췌장암, 폐암 등 여러 암에서 폭넓게 나타나며, 특정 정상 조직, 양성 질환, 심한 흡연자는 올라갈 수 있다. 하지만, 양성질환에서 10 ng/mL를 초과하는 경우는 극히 드물며, 암은 진행된 암이 많다(3, 5, 9, 22, 23).

본 연구에서 cyfra 21-1과 CEA 둘 다 고려하였을 때 민감도는 전체 비소세포폐암에서 72.6%였고 제 4병기에서

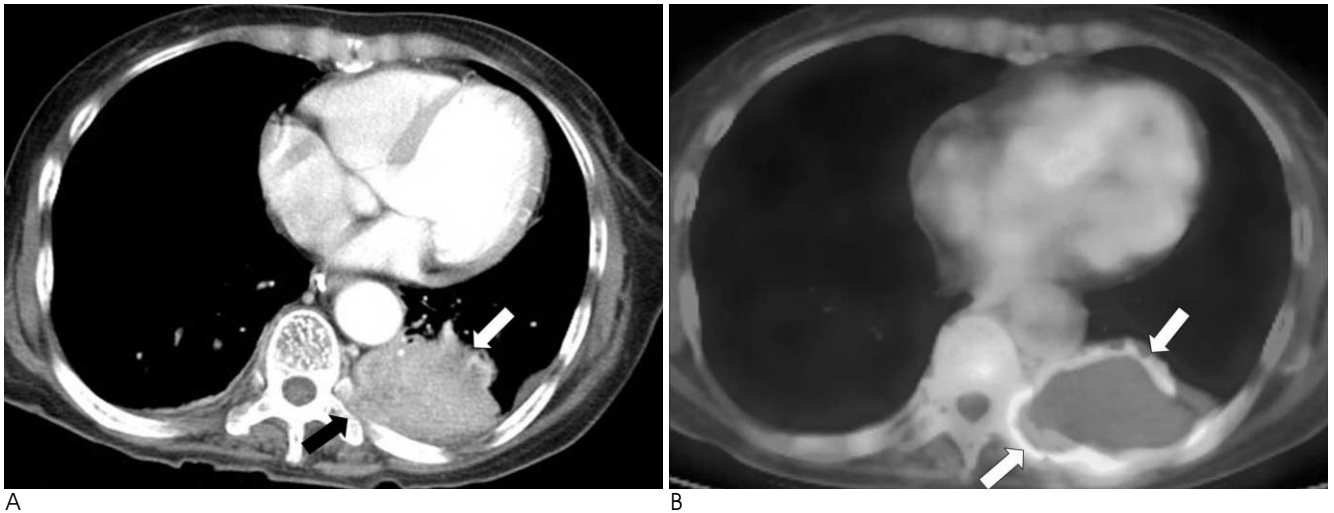


Fig. 2. Stage III adenocarcinoma in a 67-year-old woman. The level of cyfra 21-1 was normal (2.03 ng/mL) and CEA was elevated (27.27 ng/mL).

A. On post-contrast CT scan, chest wall invasion of enhancing mass (arrows) is in left lower lobe with small amount of pleural effusion.

B. PET/CT shows increased FDG uptake (arrows) with the pSUV of 5.7 in left lower lobe.

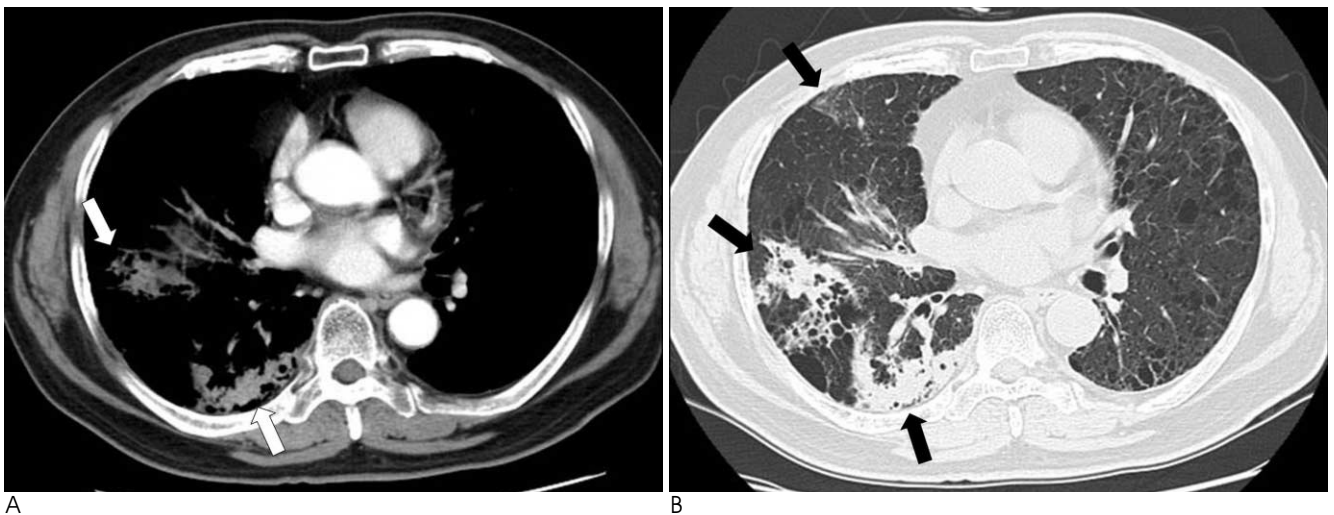


Fig. 3. Multifocal airspace consolidations confirmed as adenocarcinoma with multifocal BAC component. The level of cyfra 21-1 was elevated (5.6 ng/mL) and CEA was normal (3.8 ng/mL).

A, B. Post-contrast CT with mediastinal (A) and with lung setting (B) shows poorly enhancing consolidations (arrows) in right middle lobe and lower lobe with three segmental involvement.

84.3%, 조기 암인 제1병기 폐암에서는 48.7%로 낮았다. 비소세포폐암 환자의 약 40%에서 진단 당시 전이가 있다고 하는데, 본 연구에서도 제4병기 폐암 환자가 44%로 이전 보고와 유사하였다(10). 기존의 보고와 마찬가지로 종양표지자는 조기 암에 민감도가 떨어지므로 폐종양의 선별검사로 이용하기에는 제한이 있다(3-5, 9). Lai 등(3)은 중격동 림프절 전이가 있으면 없는 경우보다 혈청 cyfra 21-1이 높고, 수술할 수 없는 병기의 환자에서 할 수 있는 환자보다 높다고 하였다. Satoh 등(24)은 수술 전 증가한 cyfra 21-1은 중격동 림프절

전이를 시사한다고 하였고, Pujol 등(25)도 N2, 3에서 N0, N1보다 cyfra 21-1이 높아 cyfra 21-1이 높으면 국소적 진행 여부나 전이 여부를 잘 살펴보아야 한다고 하였다. Matsuoka 등(7)은 cyfra 21-1은 제1병기 비소세포폐암 환자의 예후와 관련이 있는 독립적인 예후인자이지만 재발과는 관련이 없고, 초기 재발과는 CEA가 관련이 있다고 하였다(4, 7, 10, 25, 26). 이러한 보고들로 미루어보아 종양표지자의 농도 증가는 병리적 병기가 높음을 의미하며 기존에 보고된 바와 같이 본 연구에서 병기가 증가할수록 cyfra 21-1과 CEA의 민감도가

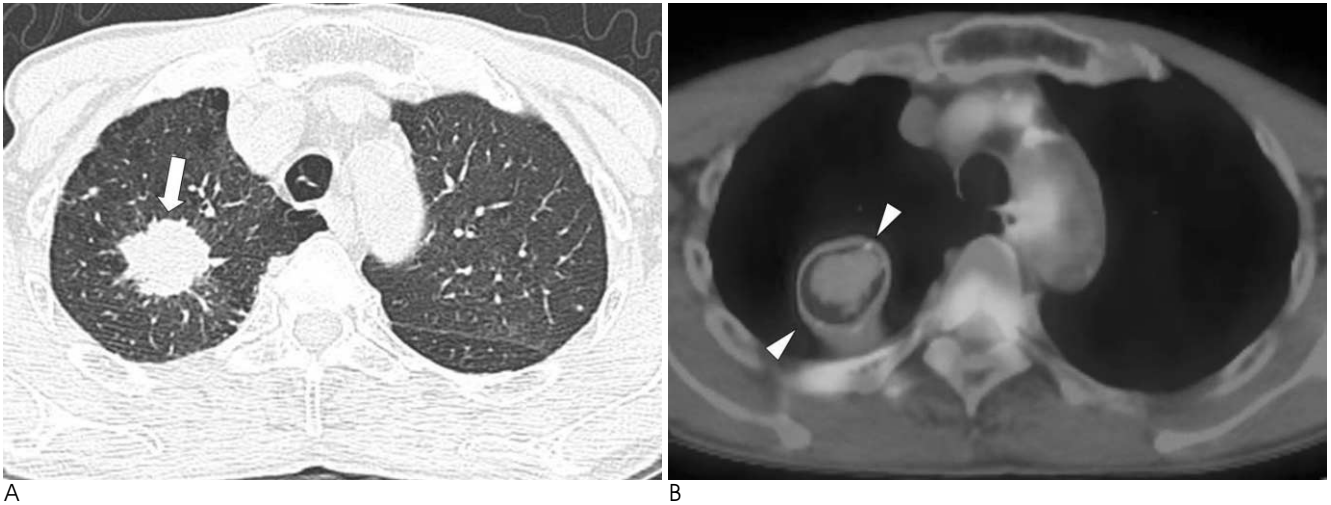


Fig. 4. Stage I adenocarcinoma with spiculated margin in a 75-year-old man. The level of cyfra 21-1 was 14.7 ng/mL and CEA 2.9 ng/mL.

A, B. High resolution CT (A) and PET/CT (B) show spiculated mass (arrow) with high FDG uptake (arrow heads) with the pSUV of 13 in right upper lobe.

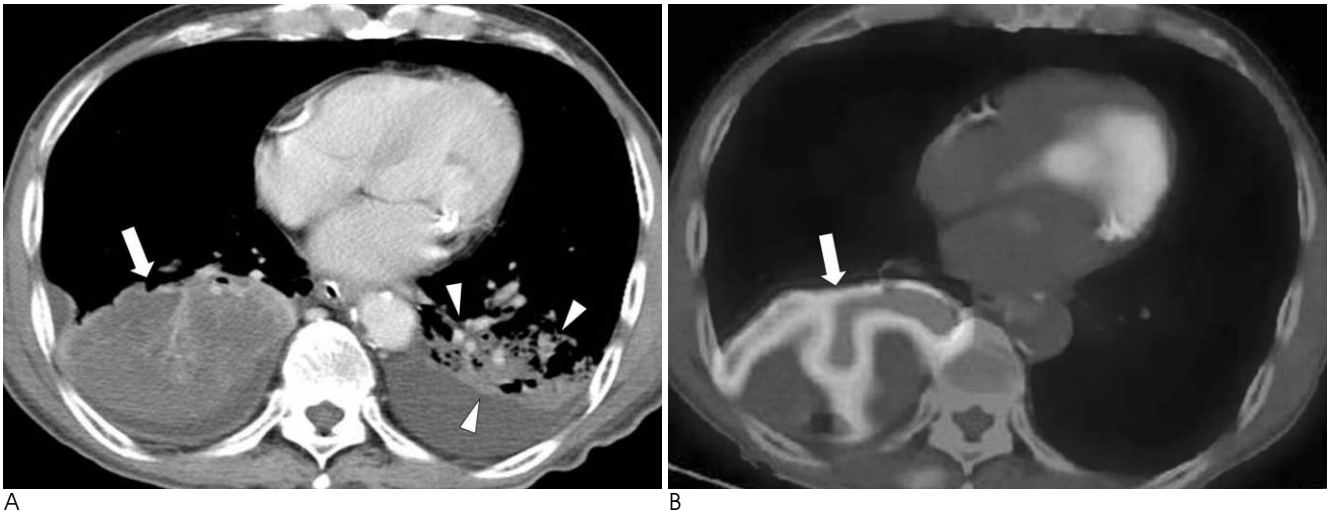


Fig. 5. Squamous cell carcinoma mimicking necrotizing pneumonia. A 71-year-old man complained of fever and cough. WBC count was 20,000 mm³. We interpreted it as necrotizing pneumonia based on CT findings and clinical manifestation. Level of cyfra21-1 was 14.9 ng/mL and CEA 14.1 ng/mL. It was confirmed as squamous cell carcinoma on bronchoscopic biopsy.

A. Post-contrast CT scan shows low attenuated consolidation (arrow) in right lower lobe with CT angiogram sign. Also there is consolidation (arrow heads) in left lower lobe with parapneumonic effusion.

B. On PET/CT of 2 weeks later, peripheral FDG uptake (arrow) is seen in necrotic mass of right lower lobe with the pSUV of 4.7. Pneumonia in left lower lobe is improved.

Table 5. Tumor Marker Levels and Margin of Tumors in Stage 1 NSCLC

Margin	Cyfra 21-1		p	CEA		p
	Mean	Mean Rank		Mean	Mean Rank	
Smooth	2.6 ± 1.5	18.64	0.663	11.1 ± 36.6	15.5	0.015
Spiculated	2.2 ± 0.9	14.86		9 ± 5.9	28.0	
Mixed	3.4 ± 3.6	16.58		3.9 ± 3.5	15.5	

Methods of statistic are Kruskal-Wallis test and pairwise comparisons by using Mann-Whitney test.

증가하는 것과 같은 의미를 갖는다(3).

본 연구에서 cyfra 21-1은 편평세포암에서 가장 민감하였고 CEA는 선암에서 가장 민감하였지만, 편평세포암과 선암 간에 cyfra 21-1의 민감도 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 이는 제4병기 비소세포폐암환자에서 선암(69명)이 편평세포폐암(24명)보다 많았기 때문으로 생각된다.

종양 세포 내 사이토케라틴이 많으면 세포가 커지고, 커진 세포는 큰 종양으로 나타난다. Cyfra 21-1 분석은 사이토케라틴 19 파편의 분석이므로 큰 종양에서 cyfra 21-1 농도가 높다(13). Cyfra 21-1이 높게 나올 수 있는 큰 종양은 괴사가 잘 동반 되고, 크기가 큰 종양일수록 최대 SUV가 높다(1, 24). 종양크기는 예후와 관련이 있어 클수록 림프절 전이확률이 증가해 병기가 높아진다. 또한, cyfra 21-1이 민감한 편평세포암에서 공동이나 괴사를 더 잘 동반하다(27). 이런 사실들은 본 연구에서 cyfra 21-1이 증가한 환자에서 종괴의 크기가 크고, 괴사의 빈도가 높으며 최대 SUV가 높게 나온 결과를 뒷받침한다.

흡연은 모든 폐암의 중요한 위험인자로 흡연량과 폐암의 조직학적 세포형과의 관련성은 적지만 편평세포암과 소세포암이 선암보다 높은 관련이 있다(28, 29). 본 연구에서도 선암보다 편평세포암에서 흡연량이 많았고, 흡연력이 없는 폐암 환자 중 선암이 가장 많았다. 본 연구에서 종양표지자 증가 여부에 따른 흡연량에 차이가 없었는데 이것은 다양한 병기의 모든 비소세포폐암 환자를 대상으로 하였기 때문으로 생각된다.

Suzuki 등(4)은 임상적 제1병기 비소세포폐암에서 cyfra 21-1과 종괴의 크기사이에 선형상관관계를 보이지 않는다고 하였는데 이들의 연구에서 수술을 통한 병리적 제2병기 이상이 35%나 포함됐었다. Muley 등(6)의 연구에서 병리적으로 측정된 종괴 부피와 종양표지자 간에 확실한 선형관계를 보여 주지는 못하였다고 하였으며, 그 원인으로 종양의 이질성, 괴사 정도, 섬유화, 간질조직 등의 차이와 개인마다 종양표지자 합성물의 차이 때문이라고 하였다. Muley 등(6)의 연구에서도 병리적 제2병기 비소세포폐암이 45% 포함돼 있었고, 상관계수가 0.5 이하였다. 본 연구의 제1병기 폐암에서 cyfra 21-1과 종괴 크기의 상관계수가 0.54였고 최대 SUV와도 선형상관관계를 보였는데 수술한 21명 중 2명만이 N1 병기였고, 나머지 14명은 PET/CT를 시행하여 다른 전이나 폐문, 종격동에 림프절 전이가 없는 것을 확인했다. PET/CT는 종격동 림프절 전이에 대해 민감도는 떨어지지만 특이도와 정확도가 높은 검사이다(30). 따라서 본 연구에서 제2병기 폐암 환자의 비율이 다른 연구에서보다 낮아 상관계수가 높게 나타난 것으로

생각된다.

CT에서 종괴의 침상경계는 주변 혈관, 림프절 침범, 및 전이를 잘 보일 수 있는 공격적 성향이 있는 악성종양을 시사하고, CEA가 높은 제1병기 폐암은 예후가 나쁘며 재발을 잘할 수 있다(7, 12, 17). 이런 보고는 제1병기 폐암 종괴에서 침상 경계를 보이는 종괴가 평활한 경계나 혼합 경계를 보이는 종괴보다 CEA값이 높았던 본 연구결과를 뒷받침해준다. 통계 결과와 달리 평활한 경계를 보이는 종괴에서 평균값이 높게 나타난 것은 대세포 신경내분비암 1명에서 CEA가 170.9 ng/mL로 다른 CEA값보다 상당히 높았기 때문이다.

폐경화로 보여 정확한 크기를 측정할 수 없었던 환자들은 모두 선암환자였다. 초기 CT 상 양성 질환으로 진단했던 폐암환자들도 동반된 활동성 폐결핵 또는 폐렴이 있던 2명의 편평세포암 환자를 제외하면 모두 선암 환자였다. 선암은 편평세포암보다 초기 전이를 잘하는 예후가 나쁜 악성종양으로 비전형적인 모습을 잘 보일 수 있다(11, 12). 선암 중 폐경화로 보이는 세기관지폐포암(bronchioloalveolar cell carcinoma, BAC)은 폐렴과의 감별점으로 특이적이진 않지만 주변부 폐경화가 호전되지 않으며, 결절, 중심소엽 결절, 다른 부위 간유리음영 등의 소견을 보일 수 있다(17, 18). 폐경화로 보이는 폐암에서 종괴로 보이는 폐암과 비교하여 통계적으로 유의하게 종양표지자가 증가하진 않았지만, 폐경화로 보여 정확한 크기를 측정할 수 없었던 환자들이나 양성질환으로 진단했던 폐암 환자들에서 cyfra 21-1 또는 CEA가 증가한 경우가 많았고 병기도 높았다. 종양표지자의 민감도와 특이도가 떨어져 모든 환자에서 적용할 수는 없지만, 전형적인 폐암 소견이 아니거나, 폐경화로 보이면서 악성과 양성질환을 감별하기 어려울 때 증가한 종양표지자는 폐암 선별 및 진단에 도움이 될 수 있다.

이 연구에 제한점은 다음과 같다. 첫째, 모든 비소세포폐암의 병기결정이 수술을 통해 이루어지지 않았다. 전이가 있는 제4병기 폐암을 제외하더라도 주변 장기 침범, 종격동 림프절 전이를 영상으로 정확히 진단하기는 어렵다(11, 30). 또한, 생검과 수술을 통한 세포형이 다를 수 있다. 하지만, 현실적으로 수술 할 수 없는 환자에서 병기결정을 위해 모든 병변을 병리적으로 확진하기는 어렵다. 둘째, 제1병기 대상 환자 수가 비교적 적은 후향적 연구였다. 앞으로 비소세포폐암의 세포형과 조영조건을 동일시킨 더 많은 제1병기 환자를 대상으로 종괴와 종양표지자와의 관련성을 봄으로써 병기결정이나 예후의 예측에 더 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 비소세포폐암의 병기가 높을수록 cyfra 21-1과 CEA의 민감도가 높다. Cyfra 21-1이 증가한 비소세포폐암은

더 크고, 괴사가 잘 동반되며, PET/CT에 높은 최대 SUV를 보인다. 제1병기 비소세포폐암에서 종괴의 크기와 최대 SUV는 cyfra 21-1의 농도와 유의한 상관관계가 있고, 침상경계를 보이는 폐암에서 CEA 값이 더 높다.

참 고 문 헌

1. Korea National Statistical Office, *Annual Report on the Cause of Death Statistics*. Taejon: Korea National Statistical Office, 2005
2. Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology* 2004;231:440-445
3. Lai RS, Hsu HK, Lu JY, Ger LP, Lai NS. CYFRA 21-1 enzyme-linked immunosorbent assay. Evaluation as a tumor marker in non-small cell lung cancer. *Chest* 1996;109:995-1000
4. Suzuki H, Ishikawa S, Satoh H, Ishikawa H, Sakai M, Yamamoto T, et al. Preoperative CYFRA 21-1 levels as a prognostic factor in c-stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:648-652
5. Oremek GM, Sauer-Eppel H, Bruzdziak TH. Value of tumour and inflammatory markers in lung cancer. *Anticancer Res* 2007;27:1911-1915
6. Muley T, Fetz TH, Dienemann H, Hoffmann H, Herth FJ, Meister M, et al. Tumor volume and tumor marker index based on CYFRA 21-1 and CEA are strong prognostic factors in operated early stage NSCLC. *Lung Cancer* 2008;60:408-415
7. Matsuoka K, Sumitomo S, Nakashima N, Nakajima D, Misaki N. Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:435-439
8. Mizuguchi S, Nishiyama N, Iwata T, Nishida T, Izumi N, Tsukioka T, et al. Clinical value of serum cytokeratin 19 fragment and sialyl-Lewis x in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;83:216-221
9. Barak V, Goike H, Panaretakis KW, Einarsson R. Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. *Clin Biochem* 2004;37:529-540
10. Reinmuth N, Brandt B, Semik M, Kunze WP, Achatzy R, Scheld HH, et al. Prognostic impact of cyfra 21-1 and other serum markers in completely resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;36:265-270
11. Rosado-de-Christenson ML, Templeton PA, Moran CA. Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1994;14:429-446
12. Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT. Lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2007;45:21-43
13. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-1717
14. Lababede O, Meziane MA, Rice TW. TNM staging of lung cancer: a quick reference chart. *Chest* 1999;115:233-235
15. Onitsuka H, Tsukuda M, Araki A, Murakami J, Torii Y, Masuda K. Differentiation of central lung tumor from postobstructive lobar collapse by rapid sequence computed tomography. *J Thoracic Imaging* 1991;6:28-31
16. Shim SS, Lee KS, Chung MJ, Kim H, Kwon OJ, Kim S. Do hemodynamic studies of stage T1 lung cancer enable the prediction of hilar or mediastinal nodal metastasis? *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:981-988
17. Akira M, Atagi S, Kawahara M, Iuchi K, Johkoh T. High-resolution CT findings of diffuse bronchioloalveolar carcinoma in 38 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:1623-1629
18. Aquino SL, Chiles C, Halford P. Distinction of consolidative bronchioloalveolar carcinoma from pneumonia: do CT criteria work? *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:359-363
19. Wieskopf B, Demangeat C, Purohit A, Stenger R, Gries P, Kreisman H, et al. Cyfra 21-1 as a biologic marker of non-small cell lung cancer. Evaluation of sensitivity, specificity, and prognostic role. *Chest* 1995;108:163-169
20. Kim YC, Park KO, Choi IS, Lim SC, Bom HS. Cyfra 21-1 in cavitary lung lesions. *Chest* 1996;109:856
21. Dohmoto K, Hojo S, Fujita J, Ueda Y, Bandoh S, Yamaji Y, et al. Mechanisms of the release of cyfra 21-1 in human lung cancer cell lines. *Lung Cancer* 2000;30:55-63
22. Woo HY, Kim YH, Park HS. Establishment of reference intervals of tumor markers in Korean adults. *Korean J Lab Med* 2008;28:179-184
23. Ha HC, Lee JS, Song SD, Kim CM, Lee MG, Kim IJ. Analysis of specificity for tumor marker CYFRA 21-1 in patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* 1998;45:290-300
24. Satoh H, Ishikawa S, Kamma H, Ohtsuka M, Hasegawa S. Pre-operative CYFRA 21-1 levels in patients with lung cancer: correlation with mediastinal lymph node involvement. *Eur J Cancer* 1998;34:1469-1470
25. Pujol JL, Molinier O, Ebert W, Daurès JP, Barlesi F, Buccheri G, et al. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. *Br J Cancer* 2004;90:2097-2105
26. Muley T, Dienemann H, Ebert W. CYFRA 21-1 and CEA are independent prognostic factors in 153 operated stage I NSCLC patients. *Anticancer Res* 2004;24:1953-1956
27. Port JL, Kent MS, Korst RJ, Libby D, Pasmantier M, Altorki NK. Tumor size predicts survival within stage IA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;124:1828-1833
28. Barbone F, Bovenzi M, Cavallieri F, Stanta G. Cigarette smoking and histologic type of lung cancer in men. *Chest* 1997;112:1474-9
29. Rachtan J. Smoking, passive smoking and lung cancer cell types among women in Poland. *Lung Cancer* 2002;35:129-36
30. Yi CA, Lee KS, Kim BT, Shim SS, Chung MJ, Sung YM, et al. Efficacy of helical dynamic CT versus integrated PET/CT for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:318-325

The CT Findings and the Peak SUV on PET/CT according to the Levels of Cyfra 21-1 and CEA in Patients with Non-Small Cell Lung Carcinoma¹

Sung Shick Jou, M.D., Jai Soung Park, M.D.², Young Tong Kim, M.D., Jung Hwa Hwang, M.D.³,
Jeong Mi Park, M.D.⁴, Jong Kyu Han, M.D., Hyung Hwan Kim, M.D.

¹Department of Radiology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital

²Department of Radiology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital

³Department of Radiology, Soonchunhyang University Hospital

⁴Department of Nuclear Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital

Purpose: We wanted to evaluate the CT findings and the peak SUV according to the levels of cyfra 21-1 and CEA in patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC).

Materials and Methods: We evaluated the TNM staging, cell types, the CT findings and peak SUV of the NSCLC in 234 patients with NSCLC according to the tumor marker levels. The correlations of the CT findings and the peak SUV with the tumor markers were evaluated in 35 patients with stage I disease.

Results: The sensitivities of the combined tumor markers cyfra 21-1 and CEA in the NSCLC for each TNM staging (I-IV) were 48.5%, 66.7%, 78.3% and 84.3%, respectively ($p < 0.05$). Cyfra 21-1 was more sensitive for squamous cell carcinoma and CEA was more sensitive for adenocarcinoma. The tumor size, tumor necrosis and peak SUV were greater in the NSCLC with an elevated cyfra 21-1 level than that in the NSCLC without an elevated cyfra 21-1 level ($p < 0.05$). For stage I disease, the level of cyfra 21-1 was linearly correlated with the tumor size ($r = 0.54$) and the peak SUV ($r = 0.46$), and the level of CEA was high in the spiculated masses ($p < 0.05$).

Conclusion: The NSCLC with an elevated cyfra 21-1 level shows larger, more frequently necrosis and a higher peak SUV than the NSCLC without an elevated Cyfra 21-1 level. For stage 1 disease, the tumor size and peak SUV correlate with the level of cyfra 21-1, and spiculated masses show an elevated level of CEA.

Index words : Carcinoma, non-small-cell lung
Tomography, X-Ray computed
Positron-emission tomography
Carcinoembryonic antigen
Antigen CYFRA 21-1

Address reprint requests to : Jai Soung Park, M.D., Ph.D, Department of Radiology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital,
1174, Jung-dong, Wonmi-gu, Gyeonggi-do 420-021, Korea.
Tel. 82-32-621-5851 Fax. 82-32-621-5874 E-mail: jspark@schbc.ac.kr