

폐암 환자에서 Cyfra 21-1의 진단적 유용성 평가

Diagnostic Utility of Serum Cytokeratin Fragment 21-1 in Patients with Lung Cancer

송성욱 · 유은형 · 조현정

Sungwook Song, M.D., Eun-Hyung Yoo, M.D., Hyun-Jung Cho, M.D.

건양대학교 의과대학 진단검사의학교실

Department of Laboratory Medicine, Konyang University Hospital, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

Background: Lung cancer is the most lethal malignant neoplasm in the world. Serum cytokeratin fragment 21-1 (Cyfra 21-1) is a valuable tumor marker for detection of lung cancer, and it has good sensitivity and specificity. The aim of this study was to investigate the diagnostic value of Cyfra 21-1 levels in patients with lung cancer.

Methods: We retrospectively reviewed 814 samples from 169 patients with lung cancer, 124 patients with benign pulmonary diseases, and 521 normal controls from health check-up clinic. Serum Cyfra 21-1 levels were determined with Architect CYFRA 21-1 kit (Abbott, USA) using Architect i2000 analyzer.

Results: Median levels and interquartile ranges for Cyfra 21-1 in patients with lung cancer (non-small cell lung cancer: 3.16 [1.98, 9.00] ng/mL, small cell lung cancer: 3.32 [2.07, 5.20] ng/mL) were higher than those in patients with benign pulmonary diseases (1.50 [1.17, 2.17] ng/mL; $P < 0.01$) and in normal controls (1.26 [0.93, 1.75] ng/mL; $P < 0.01$). Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value for Cyfra 21-1 were 70.4%, 81.2%, 49.6%, and 91.3%, respectively. The area under the curve for Cyfra 21-1 was 0.839 (95% confidence interval, 0.802-0.877).

Conclusions: We concluded that Cyfra 21-1 may be useful in the diagnosis of lung cancer.

Key Words: Cyfra 21-1, Lung cancer, Tumor marker

서론

폐암은 전세계적으로 발생률이 가장 높은 암 중의 하나이며, 암과 연관된 사망의 주요 원인으로 알려져 있다[1, 2]. 국내에서도 폐암은 2011년 10만 명당 43.4명의 발생률을 보이며 전체 암 중 네 번째로 흔하게 발생하였으며, 인구 10만 명당 33.1명의 사망률을 보여 암으로 인한 사망의 가장 흔한 원인으로 보고되었다(2013년 통계청 발표). 폐암은 비소세포성 폐암과 소세포성 폐암으로 크게 구분되는데, 비소세포성 폐암은 전체 폐암의 85%를 차지하며 편평성

포암, 선암, 대세포암 등이 이에 해당한다[3].

폐암 환자는 특이 증상을 보이는 경우가 드물며, 특히 초기 단계에는 더욱 그러하다. 그러므로 폐암 환자는 처음 진단 시 이미 병기가 진행되어 효과적인 치료 시기를 놓치는 경우가 많으므로 생존율 향상을 위해 조기 진단 및 수술이 필수적이다. 현재 고식적 진단법인 단순흉부방사선사진, 흉부컴퓨터단층촬영, 골극기관지경술 등은 폐암을 조기 진단하기에는 민감도 및 특이도가 좋지 못하다. 반면 생검 조직을 필요로 하는 병리학적, 세포학적 검출 방법도 침습적이며, 반복 측정하기 어렵다는 단점이 있다[1].

한편 혈청 종양 표지자는 악성 종양을 진단하는 비침습적인 진단방법이며, 예후를 예측하고, 치료의 효과를 판정하는 데에 좋은 인자로 널리 이용되고 있다. 이 중 폐암 표지자로 암배아항원(CEA, carcinoembryonic antigen), 편평세포암 항원(SCC Ag, squamous cell carcinoma antigen), 뉴런특이예놀라아제(NSE, neuron-specific enolase), 사이토케라틴 분절 21-1 (Cytokeratin fragment 21-1, Cyfra 21-1) 등이 알려져 있다. 이 중 Cyfra 21-1은 cytokeratin 19의 분절로 1993년 폐암 표지자로 제시된 이후 그 유용성에 관한 연구가 계속해서 진행되고 있으며, 많은 연구에서 비소세포성 폐암의 표지자로서 가치를 인정받고 있다[4, 5]. 특히 Cyfra 21-1은 암 병기와 관

Corresponding author: Hyun-Jung Cho

Department of Laboratory Medicine, Konyang University Hospital,
158 Gwangeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 371-713, Korea
Tel: +82-42-600-9273, Fax: +82-42-600-9272, E-mail: hjchomd@kyuh.ac.kr

Received: August 13, 2014

Revision received: March 6, 2015

Accepted: March 6, 2015

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2015, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

련이 있으며, 암이 진행될수록 그리고 예후가 좋지 않을 수록 양성률 및 측정값이 증가하며, 비소세포성 폐암의 항암치료에 대한 반응을 예측하는 인자로도 이용될 수 있다고 보고되었다[4, 6-9].

따라서 본 연구에서는 폐암의 높은 발병률 및 치사율에 따른 중요성을 감안하여 Cyfra 21-1의 진단적 유용성을 확인하고자 폐암 환자, 폐암과 감별이 필요한 다양한 양성 폐질환자 및 정상인에서 Cyfra 21-1을 측정하여 민감도 및 특이도를 평가하고, 병기에 따른 차이 및 Receiver operating characteristic (ROC) curve 분석을 하였다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2012년 12월부터 2014년 2월까지 건양대학교 병원을 방문하여 cyfra 21-1검사를 시행한 814명을 대상으로 후향적으로 분석하였다. 기관지내시경 또는 객담도말세포검사, 경피적 조직생검으로 확진된 원발성 폐암환자 169명을 폐암 군으로 하고, 폐암이 배제된 양성 폐질환 환자 124명을 환자 대조군 및 건강한 건강 검진 환자 521명을 정상 대조군으로 연구를 진행하였다. 폐암 군은 소세포성 폐암 16명, 비소세포성 폐암 153명(편평상피암 60명, 선암 73명, 기타 폐암 20명)이었다. 양성 폐질환 환자는 양성 고립성 폐 결절 20명, 폐결핵 14명, 폐렴 36명, 만성 폐쇄성 폐질환 11명, 기

타 양성 폐질환 43명이었다(Table 1).

2. Cyfra 21-1 및 CEA 측정 방법

Cyfra 21-1은 혈청에서 화학 발광 미세입자 면역분석법(chemiluminescent micro-particle immunoassay)을 이용하는 Architect CYFRA 21-1 assay kit (Abbott, Malvern, PA, USA)로 측정하였다. CEA는 혈청에서 화학발광 효소 면역분석법을 이용하는 Access CEA kit (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA)로 측정하였다. Cyfra 21-1과 CEA의 참고치는 각각 본원에서 사용중인 2.08 ng/mL 이하, 5.00 ng/mL 이하로 하였다.

3. 통계학적 분석

통계 분석은 Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)과 SPSS 12.0K (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하여, 종양표지자의 혈중 중앙값의 비교는 Mann-Whitney U-test를 시행하였고, 병기와 종양표지자의 혈중 농도 비교는 Kruskal-Wallis test를 시행하였다. 현재 사용 중인 결정치를 기준으로 폐암에 대한 민감도(sensitivity), 특이도(specificity), 양성 예측치(positive predictive value, 및 음성 예측치(negative predictive value)를 비교하였다. 또한 ROC 곡선 분석을 통해 현재 결정치로 이용 중인 2.08 ng/mL의 타당성을 평가하였다.

Table 1. Patient characteristics

Patient group (N)	Lung cancer group (N=169)	Benign pulmonary disease group (N=124)	Normal group (N=521)	P value
Gender				
Male	123 (24.0%)	94 (18.3%)	296 (57.7%)	<0.001
Female	46 (15.3%)	30 (10.0%)	225 (74.8%)	
Average age (yr)	69.5 ± 9.7	57.6 ± 17.3	39.5 ± 10.7	<0.001
Histology				
Adenocarcinoma	73 (43.2%)			
Squamous cell carcinoma	60 (35.5%)			
Small cell carcinoma	16 (9.5%)			
Other types of carcinoma	20 (11.8%)			
Stage				
I	34 (20.1%)			
II	15 (8.9%)			
III	34 (20.1%)			
IV	85 (50.3%)			
Unknown	1 (0.6%)			
Characteristics of benign pulmonary diseases				
Benign solitary pulmonary nodule		20 (16.1%)		
Pulmonary tuberculosis		14 (11.3%)		
Pneumonia		36 (29.0%)		
Chronic obstructive lung disease		11 (8.9%)		
Others		43 (34.7%)		

결 과

연구 대상자 분석에서 성별 및 나이에 따른 비교 군 간의 차이가 존재하여($P<0.001$), 폐암 여부에 따른 다변량 분석을 위해 이분형 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 성별은 폐암 여부에 통계학적으로 유의하게 영향을 미치지 않는 것으로($P=0.893$), 나이와 Cyfra 21-1은 유의한 영향을 미치는 결과를 보였다($P<0.001$) (Table 2).

폐암의 조직학적 분류에 따른 Cyfra 21-1의 혈중 중앙값 및 사분범위는 비소세포성 폐암 3.16 (1.98, 9.00) ng/mL, 소세포성 폐암 3.32 (2.07, 5.20) ng/mL로 두 군 모두 양성 폐질환군 1.50 (1.17, 2.17) ng/mL 및 정상 대조군 1.26 (0.93, 1.75) ng/mL에 비해 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다($P<0.01$). 이에 비해 CEA의 혈중 평균치는 양성 폐질환군이 1.81 (1.37, 3.21) ng/mL로 비소세포성 폐암 3.85 (2.14, 10.53) ng/mL과는 통계적으로 유의한 차이가 있었으나($P<0.01$), 소세포성 폐암 3.0 (1.44, 4.60) ng/mL과는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.103$). 또한 Cyfra 21-1과 CEA 모두 비소세포성 폐암과 소세포성 폐암 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(비소세포성 폐암 vs. 소세포성 폐암: Cyfra 21-1, $P=0.591$; CEA, $P=0.176$) (Table 3). 또한 비소세포성 폐암 군 중 편평상피암과 선암 간의 비교에서는 Cyfra 21-1, CEA 모두 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Cyfra 21-1, $P=0.058$; CEA, $P=0.145$). 본 연구에서는 정상 대조군의 CEA를 측정하지 않아 CEA의 정상 대조군과 폐암 및 양성 폐질환군의 차이를 비교할 수 없었다.

Table 4는 Cyfra 21-1의 폐암에 대한 결정치를 2.08 ng/mL로 하

였을 때, 민감도, 특이도, 양성예측치, 음성예측치를 분석하였고, CEA 관해서는 결정치 5.0 ng/mL 기준으로 민감도를, Cyfra 21-1과 CEA를 동시 측정된 경우의 민감도를 분석하였다. 이 분석에서도 정상 대조군의 CEA를 측정하지 않아 특이도 등을 평가할 수 없었다. Cyfra 21-1과 CEA를 단독으로 측정된 경우, 민감도는 70.4%, 36.7%로 Cyfra 21-1이 우수함을 알 수 있었고, 동시 측정된 경우 75.1%로 Cyfra 21-1을 단독 측정했을 때보다 다소 증가하였다. Cyfra 21-1의 특이도, 양성 예측치 및 음성 예측치는 각각 81.2%, 49.6%, 91.3%였다. 특히 521명의 정상 대조군 중 86명(16.5%)에서 다소 높은 위양성률을 보였으며, 이들의 중앙값 및 사분범위는 2.63 (2.31, 2.93) ng/mL였다. 위양성을 보인 86명 중 68명이 위염 진단을 받고 나머지 18명은 특이 소견이 관찰되지 않았거나 위장관계 용종 또는 지방간으로 진단되었다.

혈중 Cyfra 21-1 농도를 이용한 ROC 곡선 분석에서 곡선하면적(AUC, Area under the curve)이 0.839 (95% confidence interval 0.802-0.877)였으며, 특히 폐암 중 Cyfra 21-1에 민감한 것으로 알려진 편평상피암 환자에 대한 분석에서 곡선하면적이 0.866 (95% CI 0.810-0.922)으로 현재 결정치로 사용 중인 2.08 ng/mL가 적절함을 확인하였다(Fig. 1).

본 연구에서 두 표지자를 이용한 병기 간 차이의 비교에서 CEA의 P 값은 0.078로 병기 간의 혈중 농도 사이에 유의한 차이는 없었으나, Cyfra 21-1의 P 값은 0.001 미만으로 혈중 농도 차이가 있는 병기가 존재했으며, Mann Whitney U test를 이용한 사후 검정에서 유의수준 0.0125 기준으로 폐암 4기와 폐암 1, 2, 3기 각각의 비교에서 차이를 보였다. 폐암의 초기인 I, II기($n=49$)와 진행된 III, IV기($n=119$)의 두 군으로 살펴보면 Cyfra 21-1의 중앙값 및 사분범위가 각각 2.00 (1.40, 3.29) ng/mL, 5.09 (2.57, 10.10) ng/mL, CEA의 중앙값 및 사분범위는 각각 3.16 (1.59, 4.47) ng/mL, 4.26 (2.18, 12.79) ng/mL로 두 중앙 표지자 모두 조기암 군 및 진행된 암 군 간에 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었다(Cyfra 21-1, $P<0.001$; CEA, $P=0.021$). 특히 결정치를 기준으로 Cyfra 21-1은

Table 2. Multivariate analysis for lung cancer patients

Variable	Odds ratio	95% confidence interval	P value
Sex	0.961	0.542-1.707	0.893
Age	1.780	1.490-2.126	<0.001
Cyfra 21-1	1.110	1.089-1.132	<0.001

Table 3. Cyfra 21-1 and CEA levels (median [interquartile range])

	Normal group (N=521)	Benign pulmonary disease group (N=124)	Lung cancer group (N=169)	
			NSCLC (N=153)	SCLC (N=16)
Cyfra 21-1 ng/mL	1.26 (0.93, 1.75)	1.5 (1.17, 2.17)	3.16 (1.98, 9.00)*†	3.32 (2.07, 5.20)*
CEA ng/mL	NT	1.81 (1.37, 3.21)	3.85 (2.14, 10.53)**	3 (1.44, 4.60)§

* $P<0.01$ compared with the normal group or benign pulmonary disease group; † $P=0.591$ compared with SCLC; ‡ $P=0.176$ compared with SCLC; § $P=0.103$ compared with the benign pulmonary disease group. Abbreviations: NSCLC, non-small cell lung carcinoma; SCLC, small cell lung carcinoma; NT, not tested.

Table 4. Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value for Cyfra 21-1 and CEA in lung cancer diagnosis

Tumor marker (ng/mL)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95%CI)	NPV (95% CI)
Cyfra 21-1 > 2.08	70.4 (0.635-0.773)	81.2 (0.782-0.842)	49.6 (0.433-0.559)	91.3 (0.890-0.936)
CEA > 5	36.7 (0.294-0.440)	NT	NT	NT
Cyfra 21-1 > 2.08 or CEA > 5	75.1 (0.686-0.816)	NT	NT	NT

Abbreviations: PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; NT, not tested; CI, confidence interval.

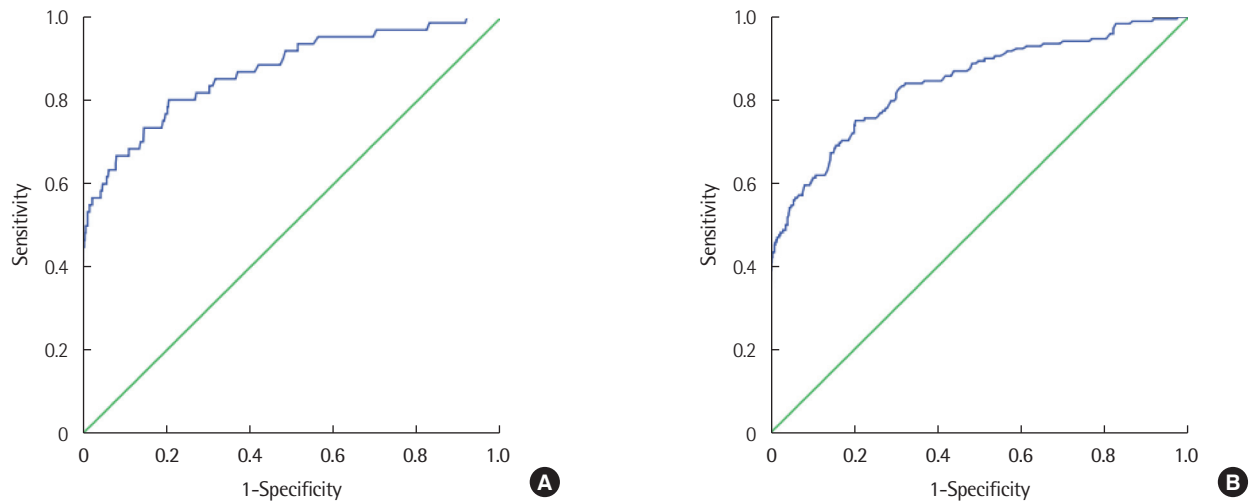


Fig. 1. Receiver operating characteristic (ROC) curve using serum Cyfra 21-1 level to discriminate between the lung cancer and control groups (A) (AUC = 0.839 [95% CI, 0.802-0.877]) and the squamous cell cancer and control groups (B) (AUC = 0.866 [95% CI, 0.810-0.922]).

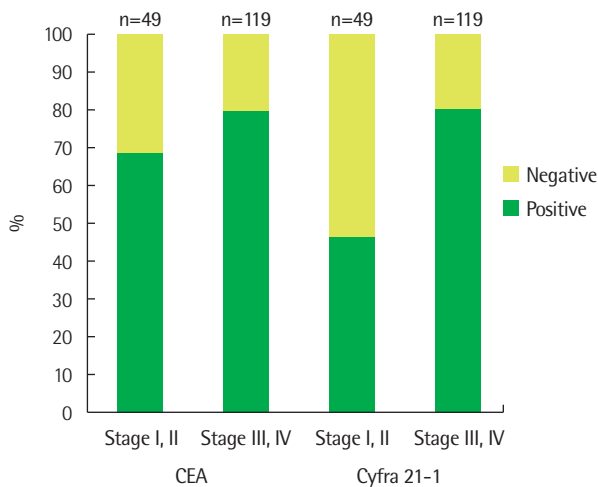


Fig. 2. Positive rates of CEA and Cyfra 21-1 for lung cancer based on the stages of lung cancer.

조기암과 진행된 암 군에서 각각 46.9%, 81.5%의 양성률을 보였으며, CEA도 두 암 군에서 각각 69.4%, 80.7%의 양성률로 폐암의 병기가 진행될수록 두 종양표지자 모두 증가하는 경향을 보였다 (Fig. 2). 또한 암의 전이 여부와 관련하여 Cyfra 21-1은 전이가 있는 환자군에서 증가하는 경향을 보였으나 ($P < 0.01$), CEA는 두 군 간 차이를 보이지 않았다 ($P = 0.079$).

고 찰

Cyfra 21-1과 CEA는 폐암의 조기 진단, 예후 및 치료 모니터링에 민감하고 유용한 표지자로 알려져 있다[10]. 특히 Cyfra 21-1은 비소세포성 폐암에서, 그중에서도 편평세포암에 민감한 종양 표지자

이다. Cytokeratin의 역할이 정확하게 알려져 있지 않지만 정상 및 비정상 세포의 골격을 이루는 것으로 알려져 있으며, 특히 cytokeratin 19가 폐암에서 증가되어 있다[3, 11-13]. Cyfra 21-1 검사는 cytokeratin 19의 분절만을 측정하기 때문에 cytokeratin 8, 18, 19가 혼합된 tissue peptide antigen (TPA)를 측정하는 것보다 특이성이 높다[1, 5]. 최근의 많은 연구에서 폐암의 예후 예측 및 치료 모니터링에 Cyfra 21-1을 이용하고 있다. Cyfra 21-1의 수치가 낮은 경우 Gefitinib 또는 Erlotinib 등의 Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI)에 치료 효과가 좋거나 생존율이 우수하다는 보고가 있다[4, 6, 8, 10].

본 연구에서는 폐암의 진단에 있어서 Cyfra 21-1의 유용성을 평가하고자 하였다. Cyfra 21-1은 정상 혹은 양성 폐질환 군에 비해 비소세포성 폐암 및 소세포성 폐암 모두에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이며 높게 측정되었으나 ($P < 0.01$), CEA는 소세포성 폐암 환자에서 양성 폐질환 군과 유의한 차이를 보이지 않았다 ($P = 0.103$) (Table 3). 특히 본 연구에서는 비소세포성 폐암과 소세포성 폐암 사이에 Cyfra 21-1의 수치가 통계학적으로 차이를 보이지 않아 비소세포성 폐암에서 Cyfra 21-1이 증가하는 것으로 보고한 여러 연구와는 차이를 보였다[1, 4, 5]. 하지만 또 다른 연구들에서는 상당수의 소세포성 폐암에서 일부 상피세포가 분화가 동반된 폐암의 이질성(heterogeneity)이 있을 수 있거나 소세포성 폐암 자체 내에서 cytokeratin을 발현시킬 수 있어 Cyfra 21-1이 높게 측정될 수 있다고 보고하였다[3, 5, 13]. 결국 두 폐암 군의 차이가 통계적으로 차이를 보이지 않은 것은 소세포성 폐암 환자의 수(16명)가 비소세포성 폐암 환자 수(153명)보다 극히 적은 것, 비소세포성 폐암에 편평상피암 이외의 다른 폐암 환자(93명)가 많이 포함된 것, 그리고 앞의 연구에서 보인 폐암의 이질성 때문으로 판단되었

다. 또한 편평상피암과 선암 간에 Cyfra 21-1의 통계적 차이를 보이지 않은 데에는 선암 환자 73명 중 암의 전이가 있는 환자가 34명으로 편평상피암 환자 60명 중 암 전이 환자가 22명인 것에 비해 높은 비율을 차지하였기 때문으로 판단된다. 이는 여러 연구에서 비소세포성 폐암의 병기가 진행될수록 Cyfra 21-1이 증가한다는 보고와 일치한다[1, 4, 7]. Cyfra 21-1은 민감도 70.4%, 특이도 81.2%, 양성 예측치 49.6%, 음성 예측치는 91.3%를 보였고, CEA와 동시 측정 시에 민감도가 75.1%로 증가하여 폐암의 선별 검사 시 다른 종양 표지자들과 함께 측정할 경우 유용성이 더욱 증가할 것으로 판단되었다. 이는 여러 연구에서 Cyfra 21-1과 CEA, NSE, SCC Antigen을 함께 측정하여 폐암 진단의 효율성을 개선하였다는 보고와 일치한다[1, 14-16]. Cyfra 21-1의 양성 예측치가 낮은 이유는 본 연구에서 건강 검진자를 대상으로 한 정상 군이 폐암 환자군에 비해 월등히 많기 때문으로 판단된다. 이는 최근 일본의 한 연구에서 보고한 폐암의 유병률에 따라 Cyfra 21-1의 양성 예측치가 달라진다는 것과 일치한다. 이 보고에 의하면, 입원환자의 폐암 환자 유병률 51%, 외래 환자 폐암 유병률 12%, 건강 검진자 폐암 유병률 0.1%일 경우에 Cyfra 21-1의 양성 예측치는 각각 80.3%, 34.8%, 0.39%로 유병률이 감소할수록 양성 예측치가 감소하였다[15]. Cytokeratin은 정상 조직의 상피세포에도 존재하여 이의 손상이 있는 경우 증가할 수 있으며, 이는 본 연구의 정상 대조군 중 위염, 위장관계 용종, 지방간을 보였던 대상에서 Cyfra 21-1이 16.5%라는 높은 빈도로 위양성을 보인 결과와 일치한다[3, 8]. Cyfra 21-1을 이용한 ROC 곡선 분석에서 곡선하면적이 0.839 (95% confidence interval 0.802-0.877)로 폐암의 선별 검사 시 Cyfra 21-1을 유용하게 사용할 수 있을 것으로 판단되었으나 폐 및 소화기계 양성 질환 등에서도 위양성을 보일 수 있음을 항상 고려해야 할 것이다.

몇몇 종양 표지자의 경우 종양의 병기가 증가함에 따라 수치가 증가하는 것으로 알려져 있으며, Cyfra 21-1과 CEA의 경우도 진행된 폐암에서 혈중 농도가 증가하는 것으로 보고 되었다[17-19]. 본 연구에서는 CEA의 병기 간의 혈중 농도 사이에 유의한 차이는 없었으나, Cyfra 21-1의 병기 간 혈중 농도의 차이가 있음을 확인하여 앞선 연구들의 결과를 뒷받침하였다. 특히 수술 여부를 결정하는데 중요한 조기폐암(I, II)과 진행된 폐암(III, IV)의 두 군으로 구분하여 Cyfra 21-1과 CEA의 혈중 농도를 비교하였을 때, 진행된 폐암 군에서 높은 농도를 보였다($P<0.01$). 또한 암의 전이 여부에 따른 Cyfra 21-1과 CEA의 분석에서도 Cyfra 21-1에서만 두 군 간의 통계학적 의미 있는 차이를 보였다($P<0.01$). 한편 다른 연구들에서는 종양의 병기 간 Cyfra 21-1의 평균 혈중 농도가 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다[3, 20]. 이러한 연구들 간의 결과 차이는 진행된 병기 혹은 전이 여부 등의 검체 성상의 차이에 인한 것으로 판단된다.

본 연구는 단일 기관에서 Cyfra 21-1을 측정한 대상을 후향적으로 분석하여 얻어진 결과로 선택 편향(selection bias)이 있을 수 있으며, 특히 건강 검진자 군의 CEA 결과가 누락되었다. 이로 인해 CEA 단독 및 Cyfra 21-1과 복합 측정 시 특이도, 양성 예측치, 음성 예측치를 구할 수 없었던 단점이 있다. 또한 연구 대상자 분석에서 비교 군 간 나이 차이가 존재하며 나이가 증가할수록 폐암의 발병률이 증가하는 결과를 보였다. 따라서 이후 다기관 연구를 통해 환자군을 넓히고, 나이 차를 보정하여 전향적인 분석을 한다면 좀더 정확하고 의미 결과를 도출할 수 있을 것이다.

폐암, 특히 비소세포성 폐암은 진단법의 발전에도 불구하고 진단 시 이미 진행된 병기로 발견되어 수술적 치료가 힘든 경우가 많다. Cyfra 21-1은 폐암의 진단에 우수한 민감도, 특이도를 가진 종양 표지자이며, 선별검사 시 기존의 종양표지자와 동시에 사용할 경우 더욱 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 판단되었다. 또한 폐암의 병기, 전이에 대한 예측인자로도 의미가 있을 것으로 판단되며 이에 대한 연구도 지속적으로 필요할 것이다.

요 약

배경: 폐암은 전 세계적으로 가장 치명적인 암 중의 하나이다. 혈청 사이토케라틴분절 21-1 (Cytokeratin fragment 21-1, Cyfra 21-1) 측정은 폐암의 진단에서 좋은 민감도와 특이도를 지닌 종양 표지자로 알려져 있다. 본 연구에서 폐암의 선별 검사로 Cyfra 21-1의 유용성을 평가하고자 한다.

방법: 연구 대상은 건양대학교 병원을 방문한 폐암 환자 169명, 양성 폐질환자 124명, 정상 건강검진자 521명으로 총 814명을 후향적으로 분석하였다. 혈청 Cyfra 21-1은 Architect CYFRA 21-1 kit를 이용하여 Architect i2000 분석기에서 측정하였다.

결과: 폐암 환자에서 Cyfra 21-1의 중앙값 및 사분범위(비소세포성 폐암: 3.16 [1.98, 9.00] ng/mL, 소세포성 폐암: 3.32 [2.07, 5.20] ng/mL)는 양성 폐질환자(1.50 [1.17, 2.17] ng/mL) 및 정상 군(1.26 [0.93, 1.75] ng/mL)보다 통계적으로 유의하게 높았다(각각 $P<0.01$). Cyfra 21-1의 민감도, 특이도, 양성 예측치, 음성 예측치는 각각 70.4%, 81.2%, 49.6%, 91.3%였다. 또한 Cyfra 21-1의 곡선하면적은 0.839 (95% confidence interval 0.802-0.877)였다.

결론: 본 연구 결과 Cyfra 21-1은 폐암을 진단하는 데 유용한 종양 표지자임을 확인할 수 있었다.

REFERENCES

1. Wang R, Wang G, Zhang N, Li X, Liu Y. Clinical evaluation and cost-effectiveness analysis of serum tumor markers in lung cancer. Biomed

- Res Int 2013;2013:195692.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
3. Park HD, Jeong HS, Park JS, Lim SH, Lee EJ, Yun JW, et al. Usefulness of cyfra 21-1 as a tumor marker of lung cancer. *Korean J Med* 2002;62: 415-21.
4. Park SY, Lee JG, Kim J, Park Y, Lee SK, Bae MK, et al. Preoperative serum CYFRA 21-1 level as a prognostic factor in surgically treated adenocarcinoma of lung. *Lung Cancer* 2013;79:156-60.
5. Stieber P, Bodenmüller H, Banauch D, Hasholzner U, Dessauer A, Ofenloch-Hähle B, et al. Cytokeratin 19 fragments: a new marker for non-small cell lung cancer. *Clin Biochem* 1993;26:301-4.
6. Edelman MJ, Hodgson L, Rosenblatt PY, Christenson RH, Vokes EE, Wang X, et al. CYFRA 21-1 as a prognostic and predictive marker in advanced non-small cell lung cancer in a prospective trial: CALGB 150304. *J Thorac Oncol* 2012;7:649-54.
7. Lee S, Lee CY, Kim DJ, Hong DJ, Lee JG, Chung KY. Pathologic correlation of serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment in resected nonsmall cell lung cancer. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;46:192-6.
8. Ono A, Takahashi T, Mori K, Akamatsu H, Shukuya T, Taira T, et al. Prognostic impact of serum CYFRA 21-1 in patients with advanced lung adenocarcinoma: a retrospective study. *BMC Cancer* 2013;13:354.
9. Chen Q, Ge F, Cui W, Wang F, Yang Z, Guo Y, et al. Lung cancer circulating tumor cells isolated by the EpCAM-independent enrichment strategy correlate with Cytokeratin 19-derived CYFRA21-1 and pathological staging. *Clin Chim Acta* 2013;419:57-61.
10. Jung M, Kim SH, Hong S, Kang YA, Kim SK, Chang J, et al. Prognostic and predictive value of carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments levels in advanced non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Yonsei Med J* 2012;53:931-9.
11. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31:11-24.
12. Niklinski J, Furman M, Rapellino M, Chyczewski L, Laudanski J, Oliaro A, et al. CYFRA 21-1 determination in patients with non-small cell lung cancer: clinical utility for the detection of recurrences. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1995;36:501-4.
13. Pujol JL, Grenier J, Daurès JP, Daver A, Pujol H, Michel FB. Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer. *Cancer Res* 1993;53: 61-6.
14. Cho KJ, Lee KH, Lee JW, Song KE, Lee WK, Kim JS, et al. CYFRA 21-1, the new marker for lung cancer. *Korean J Clin Pathol* 1997;17:55-64.
15. Okamura K, Takayama K, Izumi M, Harada T, Furuyama K, Nakanishi Y. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer. *Lung Cancer* 2013;80:45-9.
16. Yu H, Huang X, Zhu Z, Hu Y, Ou W, Zhang L, et al. Significance of combined detection of LunX mRNA and tumor markers in diagnosis of lung carcinoma. *Chin J Cancer Res* 2014;26:89-94.
17. Hatzakis KD, Froudarakis ME, Bouros D, Tzanakis N, Karkavitsas N, Siafakas NM. Prognostic value of serum tumor markers in patients with lung cancer. *Respiration* 2002;69:25-9.
18. Kulpa J, Wójcik E, Reinfuss M, Kolodziejewski L. Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients. *Clin Chem* 2002; 48:1931-7.
19. Schneider J. Tumor markers in detection of lung cancer. *Adv Clin Chem* 2006;42:1-41.
20. Haam SJ, Kim GD, Cho SH, Lee DY. Clinical effectiveness of tumor markers (CEA, NSE, Cyfra 21-1) in completely resected non-small cell lung cancer. *J Lung Cancer* 2006;5:75-83.