

악성 흉막액에서 CEA와 CYFRA 21-1의 진단적 유용성

관동대학교 의과대학 내과학교실¹, 연세대학교 의과대학 내과학교실², 폐질환연구소³, BK21 의과학사업단⁴, 암전이연구센터⁵
정재호¹, 최정은¹, 박두석², 황상연², 문진욱², 김영삼^{2,3}, 장 준^{2,3}, 김주형^{2,3,4}, 김성규^{2,3}, 김세규^{2,3,4,5}

Diagnostic Utility of Pleural Fluid CEA and CYFRA 21-1 for Malignant Pleural Effusions

Jae Ho Chung, MD.¹, Jeong Eun Choi, MD.¹, Moo Suk Park, MD.², Sang Yon Hwang, MD.², Jin Wook Moon, MD.²,
Young Sam Kim, MD.^{2,3}, Joon Chang, MD.^{2,3}, Joo Hang Kim, MD.^{2,3,4}, Sung Kyu Kim, MD.^{2,3}, Se Kyu Kim, MD.^{2,3,4,5}

Department of Internal Medicine¹, Kixandong University College of Medicine, Myungji Hospital, Koyang, Korea,
Department of Internal Medicine², The Institute of Chest Diseases³, Brain Korea 21 Project for Medical Sciences⁴,
and Cancer Metastasis Research Center⁵, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : The purpose of this study was to evaluate the usefulness of the pleural fluid carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1) tumor markers as complementary tools for the diagnosis of malignant pleural effusions.

Patients and Methods : The levels of pleural and serum CEA and CYFRA 21-1 were prospectively assayed in 222 patients with pleural effusions (150 benign effusions, 57 bronchogenic carcinomas and 15 metastatic carcinomas).

Results : The levels of pleural fluid CEA and CYFRA 21-1 in the malignant effusions were significantly higher than those in the benign effusions. With a specificity of 95%, the cut off values for the CEA and CYFRA 21-1 in pleural effusions were 5 and 89 ng/ml, respectively. The diagnostic sensitivities of the pleural fluid CEA and CYFRA 21-1 in malignant effusions were 72 and 54%, respectively, whereas using a combination of the two, the sensitivity increased to 87% ($p < 0.05$).

Conclusions : These findings suggest that a combination of the pleural fluid CEA and CYFRA 21-1 in pleural effusions can be useful in the diagnosis of malignant pleural effusions. (*Tuberc Respir Dis* 2004; 57:32-36)

Key words : CEA, CYFRA 21-1, Malignant pleural effusions.

서 론

악성 흉막액의 원인을 진단하기 위해 흉막액 세포진 검사, 흉막 생검 등이 이용되지만 흉막액 세포진 검사의 경우 위음성이 30~50%까지 보고 되고 있고, 흉막 생검을 동시에 시행하더라도 진단에 7%의 부가적인 도움이 있을 뿐이다¹. 양성과 악성 흉막액을 감별하기 위한 많은 종양 표지자들 중 CEA가 가장 널리 이용되어 왔으나 위양성과 위음성이 임상적 적용에 있어서 제한점으로 작용한다.

최근 Cytokeratin 19의 단일클론항체인 CYFRA 21-1이 소개된 이래로² 많은 연구 결과 혈청 CYFRA 21-1 검사가 비소세포폐암, 특히 편평상피세포암의 진단과 추적관찰에 유용하다고 하였으나 흉막액 CYFRA 21-1에 대한 진단적 유용성에 대한 연구는 아직 활발하지 못하다.

이에 저자 등은 악성 흉막액의 진단을 위한 종양 표지자들 중 대표적인 CEA와 최근에 알려진 CYFRA 21-1의 진단적 유용성을 비교하고자 본 연구를 시행하였다.

본 연구는 연세대학교 암전이연구센터를 통한 한국과학재단의 우수연구센터 지원금에 의한 것입니다.

Address for correspondence : **Se Kyu Kim, M.D.**
Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine,
134 Shinchon-Dong, Seodaemun-Ku, Seoul 120-752, South Korea.
Phone : 82-2-361-5429 Fax : 82-2-393-6884
E-mail : sekukim@yumc.yonsei.ac.kr
Received : Dec. 22. 2003.
Accepted : May. 27. 2004.

대상 및 방법

2002년 4월부터 2003년 11월까지 흉막액으로 연세대학교 의과대학 세브란스병원에 입원한 환자 222예(양성 150예, 폐암 57예, 전이성암 15예)를 대상으로 전향적으로 조사하였다. 악성 흉막액의 진단은 흉막 생검과 흉막액 세포진 검사로 확진하였고, 결핵성 흉막액은 흉막 생검 또는 흉막액의 결핵균 도말 및 배

양 검사로 확진하였으며, 객담도말 항산균이 양성이면서 임상적이나 방사선학적으로 결핵성 흉막염에 해당하는 경우로 정의하였다. 폐렴에 동반된 흉막삼출은 부폐렴성 흉막삼출로 분류하였으며, 흉막액 세균배양 양성이거나 육안적으로 농이 보이는 경우 농흉으로 분류하였다. 대상 환자에서 각각 혈청과 흉막액 CEA와 CYFRA 21-1을 측정하였으며, 검사 때까지 영하 50℃에서 보관하였다. CEA와 CYFRA 21-1의 측정은 Roche diagnostic reagent kit(CEA: Elecsys CEA reagent kit, Roche, Germany; CYFRA 21-1: Elecsys CYFRA 21-1 reagent kit, Roche, Germany)를 이용하여 electrochemiluminescence immunoassay 방법인 Elecsys 2010 분석기를 이용하여 측정하였다.

자료분석과 통계처리는 PC-SAS version 6.12 (SAS Institute Inc, Cary, NC)를 이용하였다. 각 검사의 측정치는 정중값(최저치-최고치)으로 나타내었으며, 변수들이 정규분포를 하지 않아서 Mann-Whitney test와 Kruskal-Wallis test로 검정하였다. CEA와 CYFRA 21-1의 민감도와 특이도를 알아보기 위하여 receiver operating characteristic(ROC) 곡선을 이용하였으며, cut off 값은 ROC 곡선에서 특이도가 95%인 값으로 정하였다. McNemar's test를 이용하여 CEA와 CYFRA 21-1 병용검사의 민감도와 단독검사와의 차이를 비교했으며, 통계적 유의 수준은 p값을 0.05이하로 하였다.

결 과

222예의 흉막액 중 양성 질환군은 150예(67.6%), 폐암군은 57예(25.7%), 전이암군 15예(6.8%)이었다(Table 1).

Table 1. The etiology of pleural effusions

Etiology	No. (%)
Benign lung disease	150 (67.6)
Tuberculosis	86 (38.7)
Parapneumonic effusion	32 (14.4)
Empyema	20 (9.1)
Others [†]	12 (5.4)
Lung cancer	57 (25.7)
Adenocarcinoma	35 (15.8)
NSCLC [‡]	11 (4.9)
Squamous cell carcinoma	9 (4.1)
Small cell carcinoma	1 (0.5)
BAC [§]	1 (0.5)
Metastatic cancer	15 (6.8)
Breast cancer	6 (2.7)
Lymphoma	3 (1.4)
Others [§]	6 (2.7)

[†]:transudate (10), pancreatitis (1), postsurgery (1);

[‡]:Non-small cell lung carcinoma;

[§]:Bronchiolo-alveolar cell carcinoma;

[§]:hepatoma (1), cholangiocarcinoma (1), pancreas cancer (1), prostate cancer (1), thymic cancer (1), sarcoma (1).

양성 질환군의 혈청 CEA와 CYFRA 21-1의 정중값은 각각 1.9 ng/ml, 1.4 ng/ml 이었으며, 흉막액 CEA와 CYFRA 21-1의 정중값은 각각 1.5, 15.9 ng/ml 이었고, 폐암군에서 혈청 CEA와 CYFRA 21-1의 정중값은 각각 11.6, 5.5 ng/ml, 흉막액 CEA와 CYFRA 21-1의 정중값은 각각 59.4, 91.5 ng/ml로 양성 질환군에 비해 폐암군에서 유의하게 높았다($p < 0.001$). 조직학적 분류에 따른 비교는 선암에서 편평상피세포폐암에 비해 혈청 CEA가 유의하게 높았으며, 혈청 및 흉막액 CYFRA 21-1과 흉막액 CEA는 차이가 없었다. 전이암군에서는 혈청 CEA와 CYFRA 21-1의 정중값은 각각 2.1, 6.6 ng/ml, 흉막액 CEA와 CYFRA 21-1의 정중값은 각각 3.6, 115 ng/ml로 양성질환군에 비

Table 2. Carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) levels in the serum and pleural fluid in neoplastic and benign diseases

	Benign	Lung cancer	p-value	Metastatic	p-value
Serum (ng/mL)					
CEA	1.9 (0.2-7.7)	11.6 (0.7-923)	<0.001*	2.1 (0.8-53.3)	0.382*
CYFRA 21-1	1.4 (0.3-12.5)	5.5 (0.9-147)	<0.001*	6.6 (0.8-34.7)	0.018*
Pleural fluid (ng/mL)					
CEA	1.5 (0.2-27.5)	59.4 (0.4-417)	<0.001*	3.6 (0.2-81.7)	0.05*
CYFRA 21-1	15.9 (0.1-367)	91.5 (1.1-564)	<0.001*	115 (4.2-310)	0.001*

Data are expressed as the median (minimum-maximum) values.

*; statistically significant (by Mann-Whitney test).

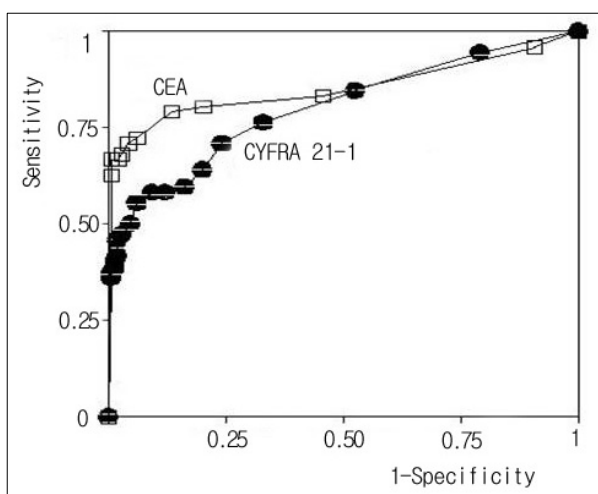


Figure 1. ROC curves of pleural fluid CEA(□) and CYFRA 21-1 (●) for distinguishing between benign and malignant pleural effusions.

해 혈청 CYFRA 21-1($p=0.018$), 흉막액 CEA ($p=0.05$), CYFRA 21-1($p=0.001$)가 유의하게 높았다(Table 2). 폐암군과 전이암군을 포함한 악성 흉막액군과 양성 흉막액으로 구분하여 구한 ROC 곡선에서 CEA와 CYFRA 21-1의 특이도를 95%로 할 때 흉막액 CEA와 CYFRA 21-1의 cut off 값은 각각 5 ng/ml 과 89 ng/ml 이었으며, 민감도는 각각 72%, 54%이었다(Fig. 1). McNemer's test를 이용하여 흉막액에서 CEA와 CYFRA 21-1을 병용하여 검사하였을 때 특이도는 92%이었고 민감도는 87%로 CEA나 CYFRA 21-1 단독 검사에 비해 유의하게 높게 나타났으며($p<0.05$), 흉막액에서 CEA와 CYFRA 21-1간의 민감도의 차이는 CEA가 좀 더 높게 관찰되었으나 통계학적으로 유의하지는 않았다(Table 3). 또한 악성 흉막액 중 흉막액 CEA가 cut off 값(5 ng/ml) 이하이면서 CYFRA 21-1이 cut off 값(89 ng/ml) 이상인 경우는 72예 중 10예(14%)에서 관찰되었다.

고 찰

악성과 양성 흉막액을 감별하기 위해서 흉막액 세포진 검사나 조직학적 검사가 이용되지만 세포진 검사의 경우 위음성이 30~50%까지 보고되고 있어서 진단을 위해 흉막액에서 여러 종양 표지자들(CEA, CA 15-3, CA 19-9, CA 72-4, sialyl stage-specific antigen, neuron-specific enolase, squamous cell carcinoma antigen, cytokeratin 19 fragments)이 연구되어 왔다. 그중에서 진단적 유용성에 대해서는 아직도 많은 논란이 있지만 CEA가 악성 흉막액을 진단하는데 가장 널리 이용되어 왔다.

Mckenna 등³에 의하면 흉막액 CEA 값이 10 ng/ml 이상일때 악성 흉막액에 대한 민감도는 100%, 특이도는 84%로 보고하면서, 흉막액 CEA 값이 5 ng/ml 이상인 경우 면밀한 진단적 접근이 필요하다고 하였다. Tamura 등⁴은 50%의 악성 흉막액 환자에서 흉막액 CEA 값이 10 ng/ml 이상이었고 양성 흉막액 환자에서는 모두 10 ng/ml 이하라고 하였으나, Garcia-Pachon 등⁵은 악성 흉막액의 43%만이 흉막액 CEA 값이 10 ng/ml 이상이었고 9%의 양성 흉막액(농흉, 부폐렴성 흉막염, 결핵성 흉막염)에서도 흉막액 CEA 값이 10 ng/ml 이상으로 관찰되어 흉막액 CEA 측정이 악성 흉막액 진단에 한계가 있다고 하였다.

Cytokeratin은 세포 골격의 주성분을 이루는 중간분절의 단백질로 그 중에 cytokeratin 19 (CYFRA 21-1)는 분자량 40,000~80,000 dalton이고 폐암 조직에 많이 분포하지만 유방암이나 부인과 종양에도 유용한 종양 표지자로 알려져 있다. Rastel 등⁶은 혈청 CYFRA 21-1이 소세포폐암에서 16%, 비소세포폐암에서는 41%(편평상피세포암 57%, 대세포폐암 34%, 폐선암 27%)의 민감도를 보여 편평상피세포암에서 진단적 가치가 있

Table 3. Diagnostic sensitivities of carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) for malignant pleural effusion (with a specificity of 95% for CEA, CYFRA 21-1 and 92% for CEA+CYFRA 21-1)

Pleural fluid tumor marker	Cut-off value (ng/mL)	Diagnostic sensitivity
CEA	5	72
CYFRA 21-1	89	54
CEA+CYFRA 21-1*		87

* p -value<0.05 (by McNemar's test)

다고 하였으나, Muraki 등⁷은 조직형과 CYFRA 21-1 값은 무관하다고 하였고, Pujol 등⁸은 원격전이 및 절제 가능성을 예측하여 예후인자로서 유용하다고 하였다.

혈청 CYFRA 21-1에 대한 연구는 지금까지 많이 이루어져 왔으나 흉막액 CYFRA 21-1에 대한 진단적 유용성에 대한 연구는 그리 많지 않았다. Toumbis 등⁹은 흉막액 CYFRA 21-1의 cut off 값을 50 ng/ml로 할 때 민감도는 70%, 특이도는 92%라고 하였으며 편평상피세포암을 진단하는데에는 민감도가 최대 90%라고 하였다. Satoh 등¹⁰은 cut off 값을 20 ng/ml로 할 때 민감도와 특이도는 각각 82%, 71%라고 하였으며, Ferrer 등¹¹은 cut off 값을 150 ng/ml로 할 때 민감도는 24%로 다른 연구에 비해 낮게 보고하였으나 악성 흉막액의 원인중 편평상피세포암이 7%정도 차지하는데 Ferrer의 연구에서는 4%로 민감도의 차이는 연구대상의 편평상피세포암의 유병율에 따라 차이가 나타난다고 하였다. 국내에서는 이 등¹²이 흉막액 CYFRA 21-1의 cut off 값을 22 ng/ml 으로 하였을 때 민감도와 특이도는 각각 82%, 79%라고 하였으며, 본 연구에서는 특이도를 95%로 하는 CYFRA 21-1의 cut off 값은 89 ng/ml 이었으며 민감도는 54%로 관찰되었고 흉막액 CYFRA 21-1은 폐암군에서 가장 높았으며 양성 질환군 및 전이암군과 비교할 때 양성 질환군과는 통계학적 의의가 있었으나, 전이암군과는 통계학적 의의가 없었다고 하였다. 이 등¹³은 악성과 비악성 흉막삼출의 CEA의 기준치를 12 ng/ml 으로 하였을 때 민감도와 특이도는 각각 76.5%, 98.4%로 하였으며, 본 연구에서는 기준치가 5 ng/ml 일때 민감도와 특이도는 72%, 95%로 관찰되었다.

종양 표지자의 cut off 값은 특이도에 따라 달라진다. 특이도를 100%로 했을때는 이상적이기는 하지만 민감도가 낮기 때문에 실용적이지 못해서 본 연구에서는 특이도를 95%로 하는 값을 cut off 값으로 정하였다. Salama 등¹⁴에 의하면 특이도를 95%로 할 때 흉막액 CEA와 CYFRA 21-1의 cut off 값은 각각 6 ng/ml, 100 ng/ml 이었으며 암종(carcinoma)과 중피종(mesothelioma)에서의 진단적 민감도는 65%와 59%로 유사하였으나 흉막액 CEA는 암종에서 더욱 민감하였고(72% vs 55%), 흉막액 CYFRA 21-1은 중

피종에서 더욱 민감하다고 하였는데(90% vs 0%), Paganuzzi 등¹⁵도 악성 중피종 진단에 흉막액 CYFRA 21-1 검사가 유용하다고 하였다. 또한 세포진 검사 음성인 악성 흉막액 16예 중 12예(75%)에서 흉막액 CEA 혹은 CYFRA 21-1 값이 cut off 값 이상으로 나와서 흉막액 세포진 음성인 악성 흉막액을 진단하는데 흉막액 CEA와 CYFRA 21-1 검사가 도움이 된다고 하였다.

악성 흉막액을 진단하기 위해 종양 표지자들을 병용하여 검사하는 것에 대한 의견도 다양하다. Romero 등¹⁶은 악성 흉막액에서 CEA, CA 15-3, CYFRA 21-1을 병용해서 검사하는 것은 진단에 도움이 되지 않는다고 하였고, Alatas 등¹⁷도 흉막액에서 CEA와 다른 종양 표지자들을 병용 검사하는 것은 민감도를 높여 주기는 하지만 특이도가 감소한다고 하였다. 그러나 Ferrer 등¹¹은 CYFRA 21-1, CEA, CA 125를 병용해서 검사하는 것이 종양 표지자 단독 검사에 비해 민감도를 56%에서 81%까지 올려서 진단에 도움이 된다고 하였다. 본 연구에서도 흉막액에서 CEA 혹은 CYFRA 21-1 단독 검사에 비해 병용 검사시 민감도가 유의하게 상승함을 관찰하였다.

이상으로 저자 등은 악성 흉막액의 진단에 있어서 비록 흉막액 CYFRA 21-1이 CEA보다 우수하지는 않았지만 흉막액 CEA와 CYFRA 21-1을 병용 검사하는 것이 진단에 도움이 됨을 관찰할 수 있었으며, 악성 흉막액 중 CEA가 cut off 값보다 낮은 10예(14%)에서 CYFRA 21-1 값이 cut off 값 이상으로 관찰되어서 CYFRA 21-1이 악성 흉막액 진단에 도움이 됨을 관찰하였다. 하지만 본 연구는 소규모의 환자를 대상으로 하는 제한점이 있었고, 이를 보완하기 위해서 향후 대규모의 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 :

악성 흉막액의 진단을 위해서는 흉막액 세포진 검사, 흉막 생검 등이 이용되지만 위음성의 문제가 있어서 이를 보완하기 위해서 지금까지 여러 종양 표지자들이 흉막액에서 측정되어 왔다. 저자 등은 흉막액의

감별진단에 널리 알려진 CEA와 최근에 소개된 CYFRA 21-1의 진단적 유용성에 대해 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

2002년 4월부터 2003년 11월까지 흉막액으로 내원한 222예(양성 150예, 폐암 57예, 전이성암 15예)를 대상으로 하여 전향적으로 혈청과 흉막액에서 CEA와 CYFRA 21-1를 각각 측정하였다.

결 과 :

양성 흉막액에 비해 악성 흉막액에서 유의하게 CEA와 CYFRA 21-1값이 높았으며, 특이도를 95%로 하였을 때 흉막액 CEA와 CYFRA 21-1의 cut off 값은 각각 5, 89 ng/ml 이었고 민감도는 각각 72%, 54%이었다. 흉막액에서 CEA와 CYFRA 21-1를 병용하여 검사했을 때의 민감도는 87%로 CEA나 CYFRA 21-1 단독검사에 비해 유의하게 높게 나타났다($p<0.05$).

결 론 :

흉막액 CEA와 CYFRA 21-1 검사의 병용은 악성 흉막액의 진단에 유용할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:158-64.
2. Stieber P, Hasholzner U, Bodenmuller H, Nagel D, Sunder-Plassmann L, Dienemann H, et al. CYFRA 21-1. A new marker in lung cancer. *Cancer* 1993;72:707-13.
3. McKenna JM, Chandrasekhar AJ, Henkin RE. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in exudative pleural effusions. *Chest* 1980;78:587-90.
4. Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y, Fujioka H, Nakano T, Fujii J, et al. Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988;61:298-302.
5. Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I, Dosda MD, Miralles-Llopis A. Elevated level of carcinoembryonic antigen in nonmalignant pleural effusions. *Chest* 1997;111:643-7.
6. Rastel D, Ramaioli A, Cornillie F, Thirion B. CYFRA 21-1, a sensitive and specific new tumour marker for squamous cell lung cancer. Report of the first European multicentre evaluation. CYFRA 21-1 Multicentre Study Group. *Eur J Cancer* 1994;30A:601-6.
7. Muraki M, Tohda Y, Iwanaga T, Uejima H, Nagasaka Y, Nakajima S. Assessment of serum CYFRA 21-1 in lung cancer. *Cancer* 1996;77:1274-7.
8. Pujol JL, Grenier J, Daures 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.
9. Toubis M, Rasidakis A, Passalidou E, Kalomenidis J, Alchanatis M, Orphanidou D, et al. Evaluation of CYFRA 21-1 in malignant and benign pleural effusions. *Anticancer Res* 1996;16:2101-4.
10. Satoh H, Sumi M, Yagyu H, Ishikawa H, Suyama T, Naitoh T, et al. Clinical evaluation of CYFRA 21-1 in malignant pleural fluids. *Oncology* 1995;52:211-4.
11. Ferrer J, Villarino MA, Encabo G, Felip E, Bermejo B, Vila S, et al. Diagnostic utility of CYFRA 21-1, carcinoembryonic antigen, CA 125, neuron specific enolase, and squamous cell antigen level determinations in the serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Cancer* 1999;86:1488-95.
12. Lee HJ, Lee KH, Shin KC, Shin CJ, Park HJ, Mun YC, et al. Diagnostic value of CYFRA 21-1 in differential diagnosis of pleural effusion. *Tuberc Respir Dis* 1999;47:50-6.
13. Lee JH, Jang SH, Lee HL, Kwak SM, Chang HY, Kim BI, et al. Clinical significance of the combined assay of pleural fluid ADA activity and CEA level in the various pleural effusions. *Tuberc and Respir Dis* 1993;40:35-42.
14. Salama G, Miedouge M, Rouzaud P, Mauduyt MA, Pujazon MC, Vincent C, et al. Evaluation of pleural CYFRA 21-1 and carcinoembryonic antigen in the diagnosis of malignant pleural effusions. *Br J Cancer* 1998;77:472-6.
15. Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, Filiberti R, Tassara E, Parodi S, et al. Diagnostic value of CYFRA 21-1 tumor marker and CEA in pleural effusion due to mesothelioma. *Chest* 2001;119:1138-42.
16. Romero S, Fernandez C, Arriero JM, Espasa A, Candela A, Martin C, et al. CEA, CA 15-3 and CYFRA 21-1 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Eur Respir J* 1996;9:17-23.
17. Alatas F, Alatas O, Metintas M, Colak O, Harmanci E, Demir S. Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions. *Lung Cancer* 2001;31:9-16.