

유방암 환자에서 종양 표지자의 의의

경북대학교 의과대학 외과학교실

정 진 향 · 박 호 용 · 이 영 하

Clinical Value of CEA, CA15-3 and TPS in Breast Cancer

Jin Hyang Jung, M.D., Ho Yong Park, M.D. and Young Ha Lee, M.D.

Department of Surgery, Kyungpook National University College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: The main goals of the clinical use of tumor markers are to evaluate the adequacy of the treatment, monitor recurrence and follow up on the response to the treatment applied. The purpose of our study was to compare carcinoembryogenic antigen (CEA), the mucin associated tumor antigen CA15-3, and the tissue polypeptide antigen (TPS) in primary breast cancer and gauge the correlation of the prognostic factors.

Methods: In 321 patients with breast cancer, the level of the serum tumor markers, CEA, CA15-3, and TPS, were determined preoperatively and during follow-up.

Results: The sensitivity and specificity of tumor markers in patients with breast cancer were: CEA 44.6%, 94%; CA15-3 51.8%, 99%; and TPS 66.07%, 94%. CA15-3 and TPS increased with tumor size, the number of involved lymph nodes and progression of grade. CEA, CA15-3 and TPS were not related to estrogen or progesterone receptor status. Tumor markers in cases of organ or multiple metastasis were higher than in cases of local recurrence. Increasing levels of tumor markers were independent of the site of metastasis, where elevated levels of CA15-3 were primarily related to visceral metastasis.

Conclusion: The preoperative serum concentration of CA 15-3 and TPS appears to have a significant relation to the outcome in patients with early-stage breast cancer and may have a potential role in the rational selection of high risk patients for whom additional treatment and careful follow-up studies should be undertaken. Postoperative serial mea-

surements of plasma CEA, CA15-3 and TPS are a cost-effective method to detect recurrent breast cancer and the association of these tumor markers may provide tumor profiles with a predictive value superior to a single parameter. (*Journal of Korean Breast Cancer Society* 2001;4:136-143)

Key Words: Breast cancer, Tumor marker, Prognostic factor
중심 단어: 유방암, 종양 표지자, 예후인자

서 론

유방암은 전세계적으로 특히 서구 여성에서 많은 문제가 되고 있다. 최근 들어 우리 나라의 여성들도 식생활의 서구화 등으로 그 빈도가 점차 증가하는 추세이며 일본의 경우를 비추어 본다면 가까운 장래에 여성암 중에서 유방암이 가장 흔한 악성 종양이 될 것이다.

유방암 환자에서 전이 유방암의 조기 발견과 술 후 병소의 재발 및 치료에 대한 반응을 알아보기 위해 여러 가지 혈액 종양지표의 필요성이 제기되었고 연구되어 왔다.(1,2) 믿을 수 있는 종양 표지자는 유방암의 치료를 활성화시킨다. 임상에서 사용되고 있는 종양 표지자 중 암배아성 항원(carcinoembryogenic antigen 이하 CEA)은 아직도 가장 널리 이용되고 있으며, 진행된 유방암 환자의 40~70%에서 그 수치가 상승된다고 한다.(1) CA15-3은 115D8과 DF3이라는 두 가지 단클론 항체(monoclonal antibody)를 이용하여 면역 방사계측(immunoradiometric assay)으로 분석되는 유방암 관련 항원으로 전이성 유방암 환자의 80% 이상에서 그 수치가 상승된다고 보고되고 있고 또 국소 재발보다는 원격 전이된 예에서 수치가 민감하게 상승된다고 한다.(3) 조직 폴리펩타이드 항원(tissue polypeptide specific antigen 이하 TPA)은 세포 주기 중 S와 G2 시기에 만들어져 세포 분열 중이나 분열 직후에 나타나는 단클론 항체로, 1957년 Bjorklund에 의해서 처음 소개된 후 여러 종양에서 연구되고 있으며 종양의 크기보다는 대개 종양세포의 활성도와 관계가 있다고 한다. 높은 민감도에 비해 특이도가 제한되어 있어 추적 관찰에 적절하지는 않으나 Vizcarra등(5)에 의하면 재발암의 63% 정도에서 임상적인 증거가 나타나기 3~4개월 전에 그 수치가 증가

책임저자 : 정진향, 대구광역시 중구 삼덕동 2가 50번지

☎ 700-721, 경북대학교병원 일반외과

Tel: 053-420-5605, Fax: 053-421-0510

접수일 : 2001년 3월 1일, 게재승인일 : 2001년 4월 30일

한다고 한다.(2,4,6)

본 연구에서는 CEA, CA15-3과 TPS의 종양 표지자를 병행 검사하여 수술 전 혈청 종양 표지자의 검사치와 기존의 예후인자들과의 상관관계를 알아보고 유방암의 수술 후 재발에 따른 혈청치의 변화를 분석하여 그 임상적 의미를 알아보고자 하였다. 또, 유방암 환자를 술 후 추적 조사 기간 중 재발한 군과 재발하지 않은 군으로 나누어 유방암의 재발 양상과 종양 표지자들의 상관관계, 민감도, 특이도 등을 조사 분석하였다.

방 법

1997년 5월부터 1999년 7월까지 본원 일반외과에서 유방암으로 진단 받은 환자 321예를 대상으로 하였다. 검사 당시 재발 및 원격전이가 없는 환자 265예를 A군으로 하였고, 이중 수술 전에 종양 표지자를 검사한 군을 A1, 수술 후 추적기간 중 재발이 없는 군을 A2로 나누었다. 이학적 검사, 단순 X선 촬영, 골주사, 초음파, 전산화 단층촬영, 자기공명영상촬영 등으로 국소 재발 및 원격전이가 확인된 43예와 내원 당시에 원격전이가 확인된 14예를 포함한 56예 중 국소 재발만 있는 군을 B군, 국소 재발과 원격전이가 함께 확인된 군을 C군, 원격전이만 확인된 군을 D군으로 하였다.

대상 환자 321예 중 수술 전 종양 표지자를 검사한 환자 216예를 대상으로 치료 전 종양이 있을 때 검사한 종양 표지자와 기존의 예후인자와의 상관관계를 알아보았다.

CEA 측정은 ELSA2-CEA 키트를 사용하고 정상 상한치는 7 ng/ml를 기준으로 하였고, CA15-3은 Immunotech CA15-3 IRMA 키트를 사용하고 정상 상한치는 21 U/ml를 기준으로 하였고, TPS 측정은 TPA-M (제조사: Daiichi) 시약을 이용하고 정상 상한치는 70 U/L를 기준으로 하였다. 모든 검사는 면역방사계측분석(immunoradiometric assay)을 이용하였고 측정장비는 Gamma Counter (Cobra-II D5005, Packard, U.S.A)를 사용하였다.

세 가지 종양 표지자와 기존의 예후인자와의 상관관계는 Student T test를 사용하였고 전이 유무, 전이 장소와의 통계적 상관관계 등은 Kruskal-Wallis test를 사용하였다.

결 과

1) 환자의 특성

수술 전 전이가 없는 군과 수술 후 재발이 없는 265예와 국소 재발 및 원격전이가 확인된 56예를 비교해 보면 전이가 없는 군은 50세 이하가 144예(54.3%), 50세 이상이 121예(45.7%)고 전이가 있는 전체군의 연령은 50세 이하가 29예(52.0%), 50세 이상이 27예(48.0%)였다. TNM 분류에 따른 수술 당시 병기분포는 전이가 없는 군에서 처음

수술시 병기 IIa가 103예(34.9%)로 가장 많았고 수술 후 전이가 확인된 군에서는 처음 수술시 병기 IIb가 22예(39.3%)이고 병기 IV가 13예(23.2%)였다. 림프절 전이 양성 개수는 전이가 없는 군은 림프절 전이 음성이 150예(52.1%)로 가장 많았고 전이가 있는 군은 4개 이상의 림프절 전이가 31예(55.4%)로 가장 많았다. 종양의 크기로 보면 전이가 없는 군은 2 cm에서 5 cm 사이가 151예(56.6%)로 가장 많았고 전이가 있는 군에서도 2 cm에서 5 cm 사이가 38예(59.4%)로 가장 많았다. 조직 분화도는 전이가 없는 군에서는 Grade 2가 119예(44.9%)로 가장 많았고 전이가 있는 군에서는 Grade 2가 16예(28.6%), Grade 3가 17예(30.4%)였다. 호르몬 수용체 유무는 전이가 없는 군에서는 에스트로젠 수용체 음성이 79예(29.8%), 양성인 77예(29.1%)였고 확인 안된 예가 109예(41.1%)였으며 전이가 있는 군에서는 에스트로젠 수용체 음성이 8예(14.3%), 양성인 9예(16.1%)였고 확인 안된 예가 39예(69.7%)였다. 프로게스테론 수용체는 전이가 없는 군에서는 음성이 66예(24.9%), 양성인 90예(34.0%)였고 확인 안된 예가 109예(41.1%)였으며, 전이가 있는 군에서는 음성이 7예(12.5%), 양성인 8예(14.3%)였고 확인 안된 예가 41예(73.2%)였다.

그룹간에 통계학적으로 유의한 차이를 보이는 것은 TNM 분류, 림프절 전이, 및 종양의 크기였다(Table 1).

2) CEA, CA15-3, TPS 검사치

지금까지 종양 표지자로 많이 사용되어온 CEA는 전이가 없는 군 265예 중 술 전에 검사한 A1군 195예에서는 평균이 2.72 ng/ml였고 정상 상한치 7 ng/ml 이상은 7예였다. 술 후 추적한 A2군 70예에서는 평균이 1.78 ng/ml였고, 정상 상한치 이상인 경우는 1예가 있었다. 국소 재발만 있는 B군 16예는 평균이 4.97 ng/ml였고 3예가 정상 상한치 이상이었다. 국소 재발과 원격전이가 함께 있는 C군 8예에서는 평균이 6.31 ng/ml였고 2예에서 정상 상한치 이상이었다. 원격전이만 확인된 D군 32예는 평균 37.05 ng/ml였고 16예에서 정상 상한치 이상이었다(Fig. 1).

CA15-3은 전이가 없는 군 265예 중 술 전에 검사한 A1군 195예에서는 평균이 11.70 U/ml였고 정상 상한치 21 U/ml 이상은 13예(6.7%)였고, 술 후 추적한 A2군 70예에서 평균 8.99 U/ml였고 정상 상한치 이상은 1예 있었다. 국소 재발만 있는 B군에서는 평균 19.11 U/ml였고 4예에서 정상 상한치 이상이었고, 국소 재발과 원격전이가 함께 있는 C군은 평균 44.2 U/ml였고 5예가 정상 상한치 이상이었다. 원격전이만 확인된 D군에서는 평균이 104.3 U/ml였고 21예가 정상 상한치 이상이었다(Fig. 2).

TPS는 전이가 없는 군 265예 중 술 전에 검사한 A1군 195예에서는 평균이 58.29 U/L였고 정상 상한치 70 U/L 이상은 40예(60.5%)였고, 술 후 추적한 A2군 70예는 평균 42.02 U/L였고 7예가 정상 상한치 이상이었고, 국소 재발

Table 1. The clinicopathologic characteristics of the patients

	No. of patients (%)				Total	P value
	Group A	Group B	Group C	Group D		
Age						0.636
< 50	144 (54.3)	8 (50.0)	6 (75.0)	15 (46.9)		
≥ 50	121 (55.7)	8 (50.0)	2 (25.0)	17 (53.1)		
Stage						0.005
0	2	0	0	0		
I	57	3	0	1		
IIa	103	5	2	5		
IIb	74	7	5	10		
IIIa	28	0	0	4		
IIIb	1	0	0	1		
IV	0	1	1	11		
Positive lymph nodes						0.000
0	150	6	2	7		
1 ~ 3	56	3	0	7		
≥ 4	59	7	6	18		
Tumor size						0.000
T ≤ 2 cm	78	5	0	2		
2 cm < T ≤ 5 cm	151	11	8	19		
T > 5 cm	36	0	0	11		
Grade						0.679
1	62	—	—	—		
2	119	10	3	3		
3	30	2	3	12		
Unknown	55	—	—	2		
ER status						0.619
Negative	79	2		6		
Positive	77	2	7			
Unknown	109	12	8	19		
PR status						0.639
Negative	66	1	6			
Positive	90	2	6			
Unknown	109	13	8	20		
Total	265	16	8	32		

만 있는 B군은 평균 147.82 U/L였고 9예에서 정상 상한치 이상이였으며, 국소 재발과 원격전이가 함께 있는 C군의 평균은 311.97 U/L이였으며 8예에서 정상 상한치 이상이였고, 원격전이만 확인된 D군에서는 평균 422.13 U/L였고 26예에서 정상 상한치 이상이였다(Fig. 3).

3) 수술 전 종양 표지자를 검사한 216예에서의 기존 예후인자와 종양 표지자간의 상관관계

수술 전 측정된 혈청 CEA 검사치는 4개 이상의 림프절 전이, TNM 병기에 따른 진행된 유방암에서 통계적으로

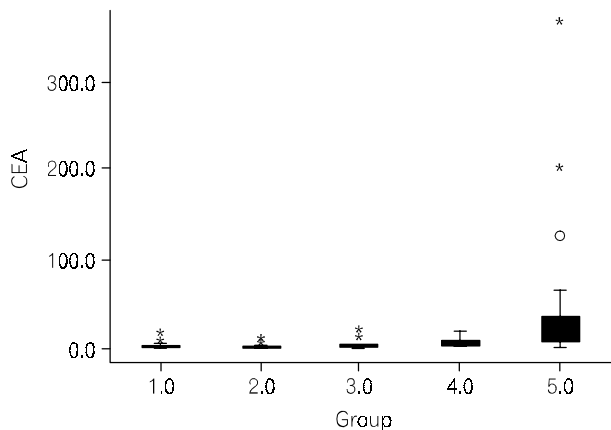


Fig. 1. CEA values in different groups. A1: pretreatment CEA serum levels (n=195), A2: postoperative with no evidence of recurrence (n=70), B: local recurrence (n=16), C: local recurrence + distant metastasis (n=8), D: distant metastasis (n=32)

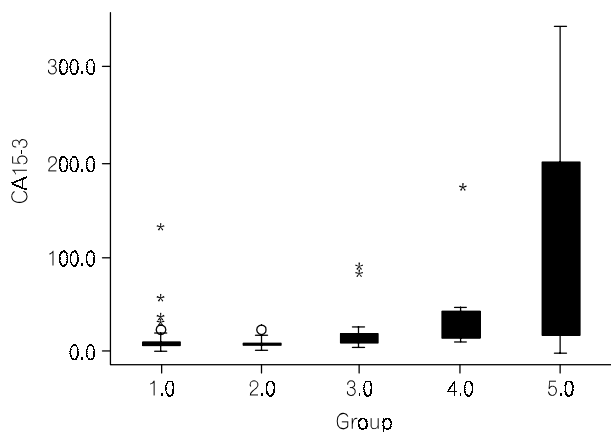


Fig. 2. CA15-3 values in different groups. A1: pretreatment CA15-3 serum levels (n=195), A2: postoperative with no evidence of recurrence (n=70), B: local recurrence (n=16), C: local recurrence + distant metastasis (n=8), D: distant metastasis (n=32)

유의하게 높은 검사치를 보였으나 나이, 종양의 크기, 조직 분화도, 호르몬 수용체 유무, 전이 여부와는 관계가 없었다. 전체적인 정상 상한치 이상의 CEA검사 양성률은 21예(37.5%)였다.

CA15-3과 TPS 검사치는 종양의 크기가 5 cm 이상인 경우, 4개 이상의 림프절에 전이된 경우, TNM 병기 분포에 따른 진행된 유방암, 조직 분화도가 grade 3, 원격전이가 있는 경우에 검사치가 높게 나왔으며, 나이와 호르몬 수용체 유무와는 통계적 유의성이 없었다.

CA15-3의 정상 상한치 이상의 양성률은 30예(53.5%)였고, TPS 양성률은 43예(76.8%)였다(Table 2).

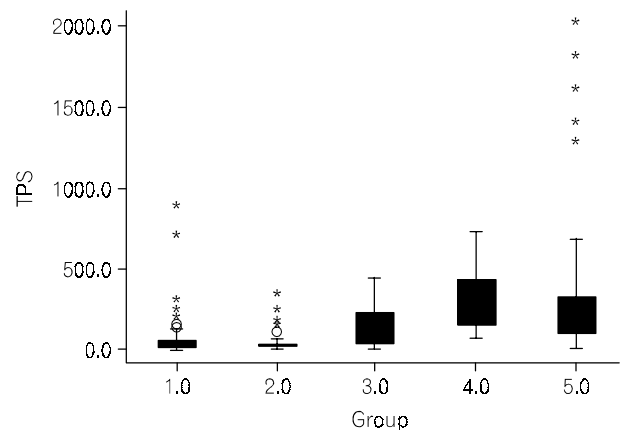


Fig. 3. TPS values in different groups. A1: pretreatment TPS serum levels (n=195), A2: postoperative with no evidence of recurrence (n=70), B: local recurrence (n=16), C: local recurrence + distant metastasis (n=8), D: distant metastasis (n=32)

4) 원격전이 부위에 따른 종양 표지자 검사치

전이 장소와 종양 표지자와의 상관관계를 비교하면 국소 구역 재발의 경우는 3가지 종양 표지자가 정상 상한치 이상을 나타내는 율이 원격전이에 비해서 감소함을 알 수 있었다.

CEA의 경우 골전이, 뇌전이, 다발성 전이시 각각 66.7%, 50%, 50%가 정상 상한치 이상의 수치를 보여주었고, CA15-3의 경우 골전이, 늑막 전이, 다발성 전이시 각각 58.3%, 100%, 66.7%가 정상 상한치 이상이었고, TPS의 경우 국소 구역 재발인 경우 56.3%, 골전이 75%, 폐전이 60%, 늑막 전이 100%, 다발성 전이에서 100%가 정상 상한치 이상을 보여 주었다.

한가지 이상의 종양 표지자를 종합하여 사용한다면 골전이, 폐전이, 늑막전이, 다발성 전이에서 80% 이상이 정상 상한치 이상을 나타내어 전이를 확인할 수 있었다(Table 3).

고 찰

유방암의 조기 진단 및 근치적 수술 후 원격전이나 재발 여부를 보다 조기에 진단하기 위하여 정기적인 이학적 검사와 골주사, 골격 방사선 검사, 초음파 등의 방사선학적 검사를 시행하지만 증상이 없는 미세 전이를 발견하는데에는 제한점이 있다. 이러한 노력의 한 부분으로서 경제적인 측면과 조기 발견, 간편한 방법 등을 이유로 혈액을 이용한 종양 표지자에 많은 관심을 가져 왔다.

유방암의 경우 많은 종양 표지자가 혈액 검사를 이용한 암의 진단을 위해 연구되어 왔지만 어떠한 것도 기존의

Table 2. Pretreatment CEA, CA15-3 and TPS serum levels related to other clinicopathological variables in breast cancer patients

Variable	CEA (ng/ml)		CA15-3 (U/ml)		TPS (U/L)	
	Mean \pm SD (range)		Mean \pm SD (range)		Mean \pm SD (range)	
Age						
< 50 (n=107)	3.05 \pm 6.45	(0.10 ~ 64.4)	19.93 \pm 37.05	(1.0 ~ 245.7)	74.94 \pm 170.10	(2.92 ~ 1627.1)
\geq 50 (n=109)	7.53 \pm 35.17	(0.1 ~ 364.2)	22.79 \pm 47.81	(3.4 ~ 250.0)	101.90 \pm 235.02	(1.31 ~ 1838.1)
	P=0.196		P=0.625		P=0.336	
Tumor size						
T \leq 2 cm (n=52)	9.38 \pm 50.20	(0.4 ~ 364.2)	13.76 \pm 26.73	(1.70 ~ 200.0)	35.01 \pm 40.38	(3.21 ~ 214.8)
2 cm < T \leq 5 cm (n=126)	3.19 \pm 5.73	(0.1 ~ 250.0)	17.21 \pm 34.91	(1.0 ~ 250.0)	62.73 \pm 123.64	(1.31 ~ 1298.1)
T > 5 cm (n=38)	6.79 \pm 11.55	(0.1 ~ 64.4)	45.60 \pm 69.63	(2.7 ~ 227.8)	247.37 \pm 398.85	(1.31 ~ 1848.1)
	P=0.312		P<0.001		P<0.001	
Positive lymph nodes						
0 (n=103)	2.42 \pm 1.55	(0.1 ~ 7.0)	10.24 \pm 4.73	(1.0 ~ 27.6)	36.44 \pm 35.76	(1.31 ~ 187.93)
1 ~ 3 (n=45)	2.80 \pm 2.81	(0.1 ~ 15.6)	11.12 \pm 5.29	(1.7 ~ 28.4)	74.01 \pm 137.70	(3.85 ~ 896.03)
\geq 4 (n=56)	4.45 \pm 8.73	(0.1 ~ 64.4)	19.91 \pm 32.20	(2.7 ~ 197.2)	88.43 \pm 83.33	(2.27 ~ 336.41)
	P<0.001		P<0.001		P<0.001	
Stage						
0 (n=1)	2.0 \pm 0		7.40 \pm 0		16.28 \pm 0	
I (n=10)	2.73 \pm 1.92	(1.0 ~ 6.80)	10.67 \pm 3.53	(6.4 ~ 16.4)	21.87 \pm 17.81	(3.31 ~ 65.7)
IIa (n=85)	2.41 \pm 1.66	(0.2 ~ 10.3)	9.88 \pm 4.47	(1.0 ~ 27.4)	39.09 \pm 36.49	(1.31 ~ 172.02)
IIb (n=73)	2.56 \pm 1.98	(0.1 ~ 10.5)	10.96 \pm 5.60	(1.7 ~ 32.7)	44.55 \pm 39.66	(1.59 ~ 194.95)
IIIa (n=31)	3.91 \pm 4.16	(0.1 ~ 17.8)	19.17 \pm 24.04	(2.7 ~ 132.4)	133.85 \pm 163.56	(2.27 ~ 896.03)
IIIb (n=2)	3.00 \pm 2.97	(0.9 ~ 5.1)	104.80 \pm 134.63	(9.6 ~ 200.0)	1278.15 \pm 791.89	(718.2 ~ 1838.1)
IV (n=14)	42.82 \pm 94.82	(1.0 ~ 364.2)	147.07 \pm 86.61	(15.7 ~ 250.0)	400.73 \pm 460.49	(97.73 ~ 1627.1)
	P<0.001		P<0.001		P<0.001	
Grade						
0 (n=48)	10.28 \pm 52.21	(0.2 ~ 364.2)	12.74 \pm 27.85	(2.4 ~ 200.0)	46.57 \pm 46.17	(3.85 ~ 214.8)
1 (n=103)	3.70 \pm 8.53	(0.1 ~ 64.4)	15.96 \pm 28.02	(3.9 ~ 250.0)	69.27 \pm 138.19	(1.59 ~ 1298.1)
2 (n=28)	3.05 \pm 2.97	(0.1 ~ 15.6)	12.53 \pm 5.71	(1.7 ~ 27.6)	73.93 \pm 166.37	(1.31 ~ 896.03)
3 (n=37)	5.07 \pm 6.89	(0.1 ~ 32.7)	54.35 \pm 79.30	(1.0 ~ 245.7)	207.70 \pm 395.18	(1.31 ~ 1838.1)
	P=0.485		P<0.001		P=0.001	
ER status						
Negative (n=80)	4.22 \pm 7.67	(0.1 ~ 64.4)	16.42 \pm 28.10	(1.7 ~ 227.8)	55.98 \pm 65.72	(1.31 ~ 336.41)
Positive (n=67)	3.32 \pm 7.30	(0.1 ~ 60.7)	15.27 \pm 33.20	(0 ~ 250.0)	87.65 \pm 190.44	(3.31 ~ 1298.1)
	P=0.468		P=0.820		P=0.198	
PR status						
Negative (n=68)	4.14 \pm 7.88	(0.1 ~ 60.7)	20.78 \pm 41.52	(1.7 ~ 250.0)	79.69 \pm 164.00	(1.31 ~ 1298.1)
Positive (n=78)	2.75 \pm 1.89	(0.1 ~ 10.5)	11.63 \pm 14.71	(1.0 ~ 132.4)	58.91 \pm 107.05	(3.34 ~ 896.03)
	P=0.160		P=0.088		P=0.361	
Distant metastasis						
(-) (n=194)	2.72 \pm 2.39	(0.1 ~ 17.8)	11.70 \pm 11.00	(1.0 ~ 132.4)	58.13 \pm 93.33	(1.31 ~ 896.03)
(+) (n=22)	28.17 \pm 77.20	(0.5 ~ 364.2)	106.71 \pm 95.38	(6.8 ~ 250.0)	356.71 \pm 517.13	(10.1 ~ 1838.1)
	P=0.137		P<0.001		P=0.013	

Table 3. Relationship between the location of metastases and elevated levels of markers

	No. of patients (%)	One or more	CEA >7 ng/ml	CA15-3 >21 U/ml	TPS >70 U/L
Locoregional	16 (28.6)	68.8%	18.7%	25%	56.3%
Bone	12 (21.4)	83.3%	66.7%	58.3%	75%
Lung	5 (8.9)	80.0%	20%	40%	60%
Pleura	3 (5.3)	100%	0%	100%	100%
Brain	2 (3.5)	50%	50%	50%	50%
Multiple	18 (32.2)	100%	50%	66.7%	100%
Total	56 (100%)			P<0.05	

진단적 방법보다 더 좋은 민감도와 특이도를 나타내지는 못하였다. 몇몇 보고에 따른 유방암 진단에 대한 혈청 종양 표지자의 민감도를 보면 Eskelinen등(7)은 CEA 23%, Ca15-3 27%, TPS 18%로 보고하였으며 Arslan등(8)도 술 전 혈청 표지자 검사치의 민감도와 특이도는 CA15-3 (23.2%, 95.3%), CEA (17.4%, 83.7%)로 낮아 유방암의 진단에는 도움이 되지 못하였다고 하였다. Maurizia등(9)은 양성 유방 질환과 악성 유방암을 감별하는데는 종양 표지자가 도움이 되지 못했지만 진행된 유방암에서는 높은 종양 표지자의 양성률을 보였다고 보고하였다. Monilina등(10)도 유방암의 진단 당시 국소 부위에 국한된 환자의 CEA와 Ca15-3의 양성률은 18%와 16%였으나 진행된 유방암의 경우는 61%와 70%로 상대적으로 높은 양성률을 나타냈다고 하였다.

기존의 예후인자들과 종양 표지자와의 비교시 Maurizia등(9)은 높은 TPS 수치는 폐경기 여성, 종양의 크기가 1.5 cm 이상, 침윤성 암, 저분화(grade III), 림프절 전이 등과 관계가 있었고 나이, 호르몬 수용체 유무, 혈관과 림프관 침윤, 염증세포 침윤유무, 다발성 정도와는 상관 관계가 없었으며, CA15-3도 비슷한 연관성을 나타내었으나 한가지 예외로 조직학적 등급과는 상관관계가 없었다고 하였다. 이러한 결과는 종양이 큰 유방암이 2가지의 항원을 혈청으로 분비하지만 저분화 유방암의 경우 CA15-3 보다는 TPS를 분비하기 때문이라고 하였다. O'hannon등(2)은 세포 증식력을 나타내는 TPS는 종양이 클수록 수치가 높았으며 종양의 조직 분화도는 낮을수록 수치가 상승하였으나 림프절 전이 유무와는 상관 없이 없었다고 하였으며, Arslan등(8)은 술 전 Ca15-3 검사치는 CEA에 비해 골전이, 액와 부 임파절 침범 등 유방암의 병기와 상관 관계가 높았다고 하며 Stephen등(11)은 혈중 CA15-3은 환자의 나이, 폐경 유무, 에스트로겐 수용체 유무와는 상관관계가 없으나 림프절 전이가 많은 경우와 종양의 크기가 큰 경우에 수치가 높았다고 하여 보고자 마다 조금씩 다른 결과를 나타내었다.

저자 등의 연구에서도 종양의 크기에서는 종양 표지자 중 CA15-3과 TPS가 종양의 크기가 5 cm보다 큰 경우 일 때 수치가 더 높아 통계학적으로 유의한 차이가 있었고 CEA는 상관관계가 없었다. 림프절 전이 양성 개수와 종양 표지자와의 상관관계에서는 CEA, CA15-3, TPS 모두 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. TNM에 따른 수술 당시 병기 분포와 종양 표지자와의 상관관계는 CEA에서 병기 IV일 때 훨씬 높게 나왔고, CA15-3은 병기 IIb, IV에서 높았고 TPS는 병기 IIIa 이상에서 높았으며 모두 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. 조직 분화도와 종양 표지자와의 상관관계는 CA15-3, TPS에서 Grade 3이 Grade 0-2보다 더 높았고, CA15-3과 TPS 모두 전이가 있는 군에서 더 높았으며 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. 하지만 나이와 호르몬 수용체 유무는 통계적으로 의미가 없어서 다른 연구들과 조금씩의 차이는 있었다. 여기서 흥미있는 점은 Maurizia등(9)의 결과와 비교해 보면 이들은 림프절 전이 유무와 종양 표지자가 깊은 상관관계를 가지므로 종양 표지자의 수치에 따른 림프절 확장 범위와 선택적 림프절 제거에 관한 전향적 연구에 대해 언급했는데 본 연구에서도 3가지 종양 표지자가 림프절 전이 유무와 관계가 있는 것으로 확인되어 이를 토대로 하면 림프절 확장 결정에 도움이 되리라 생각된다.

술 전 종양 표지자의 검사치와 환자의 예후와의 관계에 대해서도 많은 보고가 있다. 유방암 치료전의 검사에서 종양 표지자가 높게 측정된 경우는 낮은 경우보다 예후가 좋지 않다고 하며 Ebling등(12)은 종양의 크기, 림프절 전이, 조직 분화도와 함께 술 전 CEA와 CA15-3도 유방암 환자의 재발과 생존율에 대한 중요한 예후인자로 보고하였다. McLaughlin등(13)의 보고에 의하면 치료 전 CA15-3 수치가 증가되어 있는 경우는 5년 무병 생존율이 14%, 5년 생존율은 17%였고 정상이었는 경우는 각각 47%, 54%를 보였다. 이는 초기 유방암의 경우도 마찬가지로 41%, 75%로 차이를 나타내었다. 치료 전 높은 TPS 수치는 높은 증식력을 나타내고 전이의 가능성을 나타내어 Bremer등

(14)의 연구에서도 혈중 정상 TPS 검사치(<80 U/L)를 가진 환자는 12개월간의 추적기간에서 3%의 사망률을 나타내었고 80~400 U/L인 환자는 19%, 400 U/L 이상의 수치를 가진 환자는 72%의 사망률을 보였다. 이와 같이 유방암 진단 당시 높은 종양 표지자의 수치는 고위험군으로 생각하여 추가적인 치료를 병행해야 하며 치료 후 추적 관찰에도 더 많은 관심을 기울여야 한다고 많은 의사들은 보고하였다.(6,10) 또한 치료 반응과 예후, 전이를 확인하는 연구에서도 좋은 결과를 얻었으며 치료 도중 종양 표지자의 변화는 환자의 임상경과의 변화와 좋은 연관성을 보여 주었다.(4,15) 치료 후 정상으로 감소하지 않고 지속적으로 상승되어 있는 경우는 병의 계속된 진행을 보여주는 것으로 유방암을 효과적으로 치료하면 종양 표지자는 50~69%가 감소하였는데(2,4) 다만 치료 후 감소하기까지의 시기는 CA15-3은 12주, TPS는 3~5주 내로 TPS가 빨리 감소함을 보여 주었다.

종양 표지자의 상승과 재발 장소와의 상관관계에서 Vizcarra등(5)은 종양 표지자의 상승은 골전이, 늑막 전이, 폐전이 순서로 83.3%, 71.4%, 42.8%였고 국소 구역 재발시는 22.2%에서 상승을 나타냈다고 하였으며 다른 연구에서도 국소 재발은 낮은 혈중 종양 표지자 수치를 보여 주었다. TPS는 전이 부위와 상관없이 높은 양성률을 보였고 CA15-3은 골전이보다 장기로의 전이에서, 또한 여러 부위의 원격전이인 경우 높은 양성률을 보였으나 TPS가 전이를 발견하는 데는 좀 더 나은 것으로 나타났다.(2-4,10) Maurizia등(9)은 유방암의 전이 부위에 관계없이 TPS 수치는 높게 나타났으며 장기의 전이 시 CA15-3이 상승하였다고 보고하였으며, 국소 재발이 있는 환자 중 TPS 종양 표지자의 수치가 높다면 장기로의 전이가 함께 있음을 시사한다고 하였다.(10)

혈중 종양 표지자가 상승 시기와 임상적으로 전이가 확인되는 시기까지의 기간은 보고자마다 약간의 차이가 있으나 Dalen등(4)은 평균적으로 보면 CA15-3이 8개월, CEA가 4개월, TPS는 7개월 뒤라고 보고하였으며 Maurizia등(9)은 TPS는 10개월, CA15-3은 14개월 뒤라고 보고하였다. 특히 최근에는 임상증상이 나타나기 전 종양 표지자만 상승했을 때 치료를 시작하는 것이 임상적으로 재발하고 나서 치료하는 것 보다 무병 생존 기간이 연장된다는 보고도 있다.(16)

각각의 종양 표지자에 대한 신뢰도는 발표자마다 조금씩 다른 경우가 있었다. Vizcarra등(5)은 CA15-3이 CEA나 TPS보다 재발의 조기 발견에 좀더 유용하였으며 CEA와 TPS를 병행하여 사용하더라도 CA15-3 단독 사용에 비해 유리한 점을 볼 수 없었다고 보고하였다. Maurizia등(9)은 TPS와 CA15-3의 민감도는 전이 환자에서 각각 85%, 50%라 보고하였으며, Dalen등(4)은 3가지 종양 표지자 각각의 민감도는 CA15-3이 73%, CEA가 59%, TPS의 경우 69%를

나타내었으나 2가지씩 병행하여 검사한 결과 CA15-3과 TPS를 병행 사용하였을 때는 87%의 민감도를 보였다고 보고하였다. Van등(15)은 TPS, CA15-3, CEA의 각각의 민감도는 80%, 40%, 30%이며, TPS와 CA15-3의 병행 사용시에는 95%의 민감도를 보였다고 보고하였다. 본 연구에서도 하나 이상의 종양 표지자를 병행하여 사용할 경우 골전이, 폐전이, 늑막전이, 다발성 전이에서 80% 이상의 양성률을 나타내었다.

비록 전이에 의한 증상이 없는 환자의 치료에 있어서 생존율의 향상에 관한 증거는 없으나 재발여부의 진단이 어려운 경우나 고위험군에 속하는 환자에 대한 추적 관찰에 있어서 종양 표지자의 상승이 많은 도움을 줄 수 있다고 생각되며, 향후 이번 연구의 결과 중 치료 전에 검사된 예들에 대해서는 좀 더 오랜 기간 추적 관찰하여 종양 표지자의 수치와 예후, 재발이 진단되는 시기 등 더 많은 연구를 하고자 한다.

결 론

이상의 결과로 볼 때 CEA, CA15-3, TPS와 같은 3가지 종양 표지자를 유방암의 치료 전에 검사할 경우 암의 진단 시에는 양성률이 낮아 중요성이 떨어졌지만 진단 당시 높은 종양 표지자의 수치는 고위험군으로 예후가 좋지 않음을 나타내므로 추가적인 치료를 병행해야 하며 치료 후 추적 관찰에도 더 많은 관심을 기울여야 한다. 또한 혈청 종양 표지자는 유방암 치료 후 전이와 재발을 예측하는데도 많은 도움이 될 것으로 생각되며 앞으로 좀 더 오랜 기간의 추적 관찰로 치료에 대한 반응과 종양 표지자와의 관계 등을 알아보는 것이 필요하리라 생각한다.

REFERENCES

- 1) Hayes DF, Zurawski NR, Kufe DW: Comparison of circulating CA15-3 and carcinoembryonic antigen levels in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 4:1542-50, 1986
- 2) O'hlanon DM, Kerin MJ, O'boyle C, Grimes H, Given HF: Tissue polypeptide specific antigen (TPS) in breast cancer-an initial evaluation. *Eur J Surg Oncol* 22:38-42, 1996
- 3) Kim HS, Lee YH: CA15-3 in patients with primary and recurrent breast cancer. *J Korean Surg Soc* 50:36-41, 1995
- 4) Dalen AV, Heering KJ, Barak V, Pertz T, Cremaschi A, Geroni P: Treatment response in metastatic breast cancer. A multicentre study comparing UICC criteria and tumor marker changes. *The Breast* 5:82-7, 1996
- 5) Vizcarra E, Lluh A, Cibrian R, Jarque F, Garcia-Conde J: CA15-3, CEA and TPA tumor markers in the early diagnosis of breast cancer relapse. *Oncology* 51:491-6, 1994
- 6) Blijlevens NM, Oosterhuis WP, Oosten HR, Mulder NH:

- Clinical value of TPS, CEA and CA15-3 in breast cancer patients. *Anticancer Res* 15:2711-6, 1995
- 7) Eskelinen M, Kataja V, Hamalainen E, Kosma VM, Penttila I, Alhava E: Serum tumor markers CEA, AFP, CA15-3, TPS and Neu in diagnosis of breast cancer. *Anticancer Res* 17:1231-4, 1997
- 8) Arslan N, Seder M, Deveci S, Ozturk B, Narin Y, Ilgan S, et al: Use of CA15-3, CEA and prolactin for the primary diagnosis of breast cancer and correlation with the prognostic factors at the time of initial diagnosis. *Ann Nucl Med* 14:395-9, 2000
- 9) Maurizia GA, Riccardo R, Riccardo P, Nicoletta B, Luca S, Marco P, et al: TPS and CA15-3 serum values as a guide for treating and monitoring breast cancer patients. *Anticancer Res* 16:875-82, 1996
- 10) Molina R, Jo J, Filella X, Zanon G, Pahisa J, Mu NM, et al: c-erbB-2 oncoprotein, CEA, and CA15-3 in patients with breast cancer: prognostic value. *Breast Cancer Res Treat* 51:109-19, 1998
- 11) Stephen GS, Frances S, Enda WM, Niall JO, Michael JD. Preoperative CA15-3 concentrations predict outcome of patients with breast carcinoma. *Cancer* 83:2521-7, 1998
- 12) Ebling FC, Schmitt UM, Untch M, Nagel D, Fateh-Moghadam A, Stieber P, et al: Tumor markers CEA and CA15-3. as prognostic factors in breast cancer-univariate and multivariate analysis. *Anticancer Res* 19:2545-50, 1999
- 13) McLaughlin R, McGrath J, Grimes H, Given HF: The prognostic value of the tumor marker CA15-3 at initial diagnosis of patients with breast cancer. *Int J Biol Marker* 15:340-2, 2000
- 14) Bremer K, Eklund G, Bjoklund B: Notable relationship between the level of tumor marker TPS in serum and survival in breast cancer. *Anticancer Res* 16:905-9, 1996
- 15) Van DA, Barak V, Cremaschi A, Gion M, Molina R, Namer M, et al: The prognostic significance of increasing marker levels in metastatic breast cancer patients with clinically complete remission, partial remission or stable disease. *Int J Biol Markers* 13:10-5, 1998
- 16) Jager W, Ostrowski M, Kramer S, Lang N: Tumor marker study on breast cancer. *Eur J Cancer* 29A:S84, 1993
-