

골반내 종괴의 수술 전 감별 진단에 있어서 종양표지물질의 유용성

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 산부인과
한림대학교 의과대학 산부인과학교실*
원자력병원 산부인과**

남주현 · 박만철* · 정좌구* · 박상윤** · 이제호** · 목정은

==Abstract==

Preoperative Tumor Marker Levels in Differentiating Malignant from Benign Tumors in Women with Pelvic Masses

J. H. Nam, M. D., M. C. Park, M. D.*, J. K. Chung, M. D.*, S. Y. Park, M. D.**,
J. H. Lee, M. D.**, J. E. Mok, M. D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine,
University of Ulsan, Asan Medical Center,*

**Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Hallym University,*

***Department of Obstetrics and Gynecology, Korean Cancer Center Hospital
Seoul, Korea*

Preoperative serum samples were collected from 78 patients with pelvic masses. Using immunoradiometric assays, tumor-associated antigens CA 125, CA 15-3, and TAG 72 were measured to evaluate the usefulness of these markers in differentiating benign from malignant pelvic masses. Serum CA 125 levels were elevated above 65 U/ml in 85% of 33 patients with malignant pelvic masses, and in 24% of 45 patients with benign pelvic masses. Elevation of CA 15-3(>30 U/ml) and TAG 72(>10 U/ml) levels occurred in 45% and 30% of patients with malignancies, and 9% and 4% of patients with benign masses, respectively. Serum CA 125 levels distinguished most effectively between patients with malignant pelvic masses and those with benign pelvic masses, having a sensitivity of 85% and a specificity of 76% at the cut-off level of 65 U/ml. When differentiating 21 patients with epithelial ovarian cancer from 45 patients with benign masses, the CA 125 levels(>65 U/ml) alone had a sensitivity of 95% and a specificity of 76%. Comparing to CA 125, sensitivities of CA 15-3 and TAG 72 were much lower, 57% and 48%, respectively. However, specificities of these two markers

were much higher than CA 125, 91% and 96%, respectively. Coordinate elevations of CA 125(> 65 U/ml) and CA 15-3(> 30 U/ml) or TAG 72(> 10 U/ml) discriminated epithelial ovarian cancers from benign masses with a sensitivity of 62% and specificity of 98%. Among patients over 50 years of age, a sensitivity and a specificity increased to 79% and 100%, respectively. Consequently, combined use of CA 15-3 and TAG 72 with CA 125 can obtain an acceptable sensitivity and an excellent specificity in differentiating malignant from benign pelvic masses, particularly among patients over 50 years of age. Prospective studies will be required to examine the efficacy of combined use of additional markers with CA 125 in the screening of ovarian cancer.

I. 서 론

난소암은 조기 진단이 어려워 약 70%가 진단 당시 3기 이상 진행된 상태에서 발견되기 때문에 그 치료가 어려워 아직도 높은 사망률을 보이고 있다. 수술 전 난소암의 확실한 진단법이 아직 없어 불확실한 임상적 진단인 골반내 종괴로 수술하여 개복 후에 알게 되는 경우가 많기 때문에 1차 수술시 불완전한 수술로 수술 후 항암요법의 결과가 좋지 않을 뿐만 아니라, 병원을 옮겨 2차 수술을 시행하게 됨으로 환자에게 어려움을 주게 되는 경우가 많다. 따라서 수술 전 난소암의 비침윤적 감별진단법의 개발은 부인과 종양학 분야의 매우 중요한 과제이며 이에 대한 많은 연구 노력이 있어 왔다. 주의깊은 부인과 진찰과 초음파와 Color Doppler의 이용이나 CT scan, MRI 등 영상을 통한 감별진단, 혈중 또는 뇨중 종양표지물질의 측정 등이 그 예이다.¹⁾

CA 125는 그간 상피성 난소암의 진단과 치료에 이용되어 온 대표적 표지물질인데 약 80%(73~93%)의 상피성 난소암 환자에서 양성률을 보이고 있다.^{2~8)} 그러나 다른 부인암이나 양성 부인과 질환을 갖고 있는 경우에도 비교적 높은 양성률을 보이고 있으며,^{5~10)} 초기 난소암 환자에서는 그 민감도가 낮은 점 등이 문제로 지적되고 있다.^{11,12)} 즉 자궁내막암이나 자궁경부선암에서도 50~80%의 양성률을 나타내며,¹⁰⁾ 자궁내막증, 골반염, 자궁근종 등 양성 부인과 질환에서 약 30%의 위양성률이 보고되고 있다.^{5~8)} 그러나 Malkasian 등⁵⁾이나 Pastner와 Mann³⁾에 의하면 양성질환보다 난소암이 호발하는 폐경기 이후의 환자에서는 90% 이상의 양성예견도(positive predictive

value)를 보여 비교적 정확한 진단이 가능하다고 보고하고 있다. 난소암의 조기 진단을 위한 Zurawski 등의 대단위 연구에 의하면 난소암으로 진단되기 18개월 전에 약 50% 정도에서 CA 125(> 30 U/ml)가 증가하여 있었으며, 5 년 전에는 25% 정도 증가하였던 반면에 정상군에서는 9% 정도 증가하여 있었던 것으로 보고하였다.¹²⁾ 40세 이후의 1082 명의 정상 부인들을 대상으로 CA 125를 연속하여 측정한 그의 다른 연구에 의하면 1차 선별검사에서 CA 125가 증가되었던 경우에 3개월에 한 번씩 재검사를 시행하여 두 번째 CA 125치가 첫번째치보다 2 배로 뛰고(doubling rule) 그 이후에도 2배 이상 지속적 증가를 보였던 경우 약 20개월 이후에 난소암으로 진단되어 이 두 원칙을 적용할 경우 100%의 특이도를 얻을 수 있어 난소암의 선별검사(screening)에 이용할 수 있다고 주장하였다.¹³⁾ 그러나 난소암 1기 환자에서 수술 전 CA 125치에 관한 연구에 의하면 50% 정도에서만 35 U/ml 이상 증가되고, 65 U/ml cut-off를 적용할 경우에는 40% 이하로 떨어진다.¹⁴⁾ 또한 40세 이상의 정상 수녀 915 명을 대상으로 CA 125를 측정한 연구 결과에 의하면 0.6%가 65 U/ml 이상 증가하였다.¹¹⁾ 즉 99.4%의 특이도는 난소암 환자 치료의 추적 검사에 이용하기 위하여는 매우 좋은 결과지만 선별 검사에의 이용에는 문제가 있다. 다시 말하여 1 명의 난소암 환자의 진단을 위하여 30 명의 정상 부인이 위양성 결과로 불필요한 추가 검사 내지는 수술을 받을 수도 있다는 것이다.

따라서 최근에는 특이도를 높이기 위하여 CA 125를 포함한 몇 가지 표지 물질을 동시에 측정하는 연구들이 많이 보고되고 있는데 CA 15-3,^{15~18)} TAG

72,^{16,18)} UGF(Urinary Gonadotropin Fragment),^{19~21)} NB/70K,^{18,21)} LSA^{21,22)} 등이 이용되고 있다. 원래 유방암 세포에서 밝혀진 당단백 항원인 CA 15-3과 TAG 72는 난소암 환자에서 민감도는 CA 125보다 낮으나 특이도는 높아 함께 측정할 경우 양성종양과의 감별에 크게 도움이 되고 있다. 수술 전 난소암의 감별 진단에서 CA 125(35 U/ml)와 CA 15-3(30 U/ml)을 동시에 측정한 Yemeda 등의 연구에서는 50%의 민감도와 97%의 특이도를,¹⁵⁾ 위의 두 표지물질과 TAG 72(10 U/ml)를 동시에 측정한 연구들에서는 73~77%의 민감도와 94~98%의 특이도를 보이고 있다.^{16~18)}

저자들은 난소암의 진단에 있어서 지금까지 보고된 것들 중 가장 좋은 성적을 보여 주고 있는 CA 125와 동시에 CA 15-3 및 TAG 72를 골반내 종괴로 수술하기 전 측정하여 CA 125를 단독으로 측정하였을 때와 비교하여 얼마나 민감도를 적절한 수준으로 유지하면서 특이도를 높일 수 있는지를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

II. 연구 대상 및 방법

본 연구는 1990년 5월부터 1991년 6월까지 울산 의대 서울중앙병원과 한림대학교 의료원 및 원자력병원 산부인과에서 골반내 종괴로 시험적 개복술을 시행하여 병리조직 검사상 악성 종양으로 밝혀진 33 예의 환자와 한림대 한강성심병원에서 개복수술 후 양성 종양으로 밝혀진 45 예, 도합 78 예의 환자를 대상으로 하였다. 모든 환자에서 수술 전 혈액을 채취하여 CA 125, CA 15-3과 TAG 72 측정시까지 -70°C에서 냉동 보관하였다.

악성 종양이었던 33 예 중 21 예가 상피성 난소암이었는데 그 중 13 예가 장액성(serous), 5 예가 자궁내막성(endometrioid), 2 예가 점액성(mucinous), 1 예가 투명세포암(clear cell carcinoma)이었다. 이외에 2 예가 배세포성(germ cell), 2 예가 과립막세포암종(granulosa cell tumor), 2 예가 borderline mucinous tumor, 2 예는 초음파, CT scan 및 복막조

직검사상 난소암으로 생각되나 개복술을 시행치 못하였던 경우로 도합 29 예가 난소암이었다. 나머지 난소암이 아닌 골반내 악성 종양 4 예는 2 예의 자궁체부암, 1 예의 mesothelioma, 1 예는 황체낭포(lutein cyst)를 동반한 유모상피암이었다. 양성 종양 45 예는 양성 난소종양이 22 예, 자궁근종이 11 예, 자궁내막종이 6 예, 골반결핵 2 예를 포함한 염증성 종괴가 4 예, parovarian cyst가 2 예이었다.

CA 125, CA 15-3 및 TAG 72의 측정은 Centocor (Malvern, PA)사의 immunoradiometric assay kit를 이용하였는데 모든 검사는 지침서에 따라 2중 검사로 시행하였으며, cut-off치는 CA 125는 35 U/ml와 65 U/ml, CA 15-3은 30 U/ml, TAG 72는 10 U/ml로 하였다.

III. 결 과

골반내 종괴로 수술한 총 78 예 중 악성 종양으로 밝혀진 33 예에서 측정한 CA 125, CA 15-3과 TAG 72의 결과는 Table 1과 같다. 난소암 환자 29 명에서 CA 125의 양성률(민감도)은 35 U/ml cut-off를 적용할 경우 93%, 65 U/ml cut-off를 적용할 경우 86%이었으며, CA 15-3(> 30 U/ml)에서는 48%, TAG 72(> 10 U/ml)에서는 34%로 CA 125가 가장 높은 민감도를 보였다. 난소암 환자 중 특히 상피성 난소암이 21 예이었는데 이 군에서는 CA 125가 점액성 낭선암 1 예(59 U/ml)를 제외하고는 모두 65 U/ml 이상 증가하여 각각 100%(> 35 U/ml)와 95%(> 65 U/ml)의 민감도를 보였는데, 이는 본 연구 대상이 모두 FIGO stage III 이상 진행된 예들이었기 때문에 높은 민감도를 보인 것으로 생각된다. 이 군에서 CA 15-3은 57%, TAG 72는 48%의 민감도를 보여 다른 조직학적 아형의 난소암에서보다 모든 표지물질들이 높은 민감도를 보였다. 즉 배세포성 난소암이나 경계암(Borderline malignancy)에서는 각 2 예 중 1 예만 CA 125가 35 U/ml 이상 증가하였을 뿐 CA 15-3이나 TAG 72는 모두 정상이었다. 난소암이 아닌 기타 악성 종양 4 예에서는 CA 125가 3

Table 1. Levles of Serum Tumor Markers in Patients With Pelvic Malignancies

	CA 125			CA 15-3	TAG 72
	N	>35 U/ml	> 65 U/ml	>30 U/ml	> 10 U/ml
Epithelial carcinoma	21	21	20	12	10
Germ cell carcinoma	2	1	1	0	0
Stromal cell carcinoma	2	2	2	1	0
Probable ovarian cancer	2	2	2	1	0
Borderline malignancy	2	1	0	0	0
Subtotal	29	27(93%)	25(86%)	14(48%)	10(34%)
Other	4	3	3	1	0
Total	33	30(91%)	28(85%)	15(45%)	10(30%)

예, CA 15-3은 1 예만 증가하였고 TAG 72는 모두 정상이었다.

CA 125가 35 U/ml 이상 증가하여 있으며 CA 15-3(> 30 U/ml)이나 TAG 72(> 10 U/ml) 중 하나가 동시에 증가한 예는 난소암 29 예 중 16 예(55%)이었으며, 상피성 난소암 21 예 중 14 예(67%)이었다. CA 125의 cut-off를 65 U/ml로 올릴 경우 CA 125가 증가하여 있으며 CA 15-3이나 TAG 72 중 하나가 동시에 증가한 예는 난소암 29 예 중 15 예(52%)이었으며, 상피성 난소암 21 예 중 13 예(62%)이었다.

양성 종양 45 예에서는 CA 125가 35 U/ml 이상 증가한 예가 17 예(38%), 65 U/ml 이상 증가한 예는 11 예(24%)이었으며, CA 15-3이 30 U/ml 이상 증가한 예는 4 예(9%), TAG 72가 10 U/ml 이상 증가한 예는 2 예(4%)이었다(Table 2). 특히 복수를 동반한 2예의 골반 결핵과 2 예의 난관난소농양

에서는 모든 예에서 CA 125가 65 U/ml 이상(86~779 U/ml) 증가하였으며 자궁내막종에서는 3예(50%)가 35 U/ml 이상 증가하여 비교적 높은 위양성률을 보였다. 양성 종양 중 CA 125가 35 U/ml 이상 증가하여 있으며 CA 15-3이나 TAG 72 중 하나가 동시에 증가한 예는 단지 2 예(4%)뿐이었는데 1 예는 대망농양(omental abscess)을 동반한 심한 난관난소농양의 예로 CA 125가 295 U/ml, CA 15-3은 32.5 U/ml로 증가하였으며 TAG 72는 5 U/ml로 정상이었으며, 나머지 1 예는 골반유착이 심하였던 장액성 난소낭종의 예로 CA 125가 399 U/ml, TAG 72는 24 U/ml로 증가하였으며 CA 15-3은 10 U/ml로 정상이었다.

양성 종괴와 악성 종괴의 감별을 위한 표지물질들의 성적을 보면(Table 3), CA 125는 35 U/ml cut-off를 적용할 경우 91%, 65 U/ml cut-off를 적용할 경우 85%, CA 15-3(> 30 U/ml)에서는 45%, TAG

Table 2. Levles of Serum Tumor Markers in Patients With Benign Pelvic Masses

	CA 125			CA 15-3	TAG 72
	N	>35 U/ml	> 65 U/ml	>30 U/ml	> 10 U/ml
Benign ovarian neoplasma	22	7	5	1	1
Leiomyomata uteri	11	3	1	1	0
Endometrioma	6	3	1	1	0
Inflammatory mass	4	4	4	1	0
Other	2	0	0	0	0
Total	45	17(38%)	11(24%)	4(9%)	2(4%)

Table 3. Differential Diagnosis of Malignant From Benign Pelvic Masses

Markers(cut-off)	Malignant (positive/total)	Benign	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Predictive value(%)	
					Positive	Negative
CA 125(35 U/ml)	30/33	17/45	91	62	64	90
CA 125(65 U/ml)	28/33	11/45	85	76	72	87
CA 15-3(30 U/ml)	15/33	4/45	45	91	79	69
TAG 72(10 U/ml)	10/33	2/45	30	96	83	65
CA 125(35 U/ml) + CA 15-3(30 U/ml) or TAG 72(10 U/ml)	17/33	2/45	52	96	89	73
CA 125(65 U/ml) + CA 15-3(30 U/ml) or TAG 72(10 U/ml)	16/33	1/45	48	98	94	72
Age >50 yr + CA 125(65 U/ml) + CA 15-3(30 U/ml) or TAG 72(10 U/ml)	13/21	0/9	62	100	100	53
Age <50 yr + CA 125(65 U/ml) + CA 15-3(30 U/ml) or TAG 72(10 U/ml)	3/12	1/36	25	97	75	80

72(> 10 U/ml)에서는 30%의 민감도를 보였으며, 각각의 특이도는 62%, 76%, 91%, 96%이었다. CA 125가 35 U/ml 또는 65 U/ml 이상 증가하여 있으며 CA 15-3이나 TAG 72 중 하나가 동시에 증가한 경우를 악성으로 간주하는 기준을 적용할 경우 민감도는 52, 48%로 각각 낮아지지만 특이도는 각각 96, 98%로 증가하였다. 특히 환자의 연령을 고려하여 악성 종양이 호발하는 50세 이상의 군에서는 CA 125(> 65 U/ml)의 민감도와 특이도는 각각 86%와 67%이었다. 이 50세 이상의 군에서 CA 125가 65 U/ml 이상이면 CA 15-3이나 TAG 72 중 하나가 동시에 증가한 경우를 악성으로 간주하는 기준을 적용할 경우 민감도는 62%로 낮아지나 특이도는 100%로 증가하였다.

21 예의 상피성 난소암과 45 예의 양성종양환자에서의 성적을 보면(Table 4), CA 125에서는 cut-off에 따라 100%, 95%의 민감도를, 62%, 76%의 특이도를 각각 보이고 있다. 마찬가지로 CA 125가 35 U/ml 또는 65 U/ml 이상 증가하여 있으며 CA 15-3이나 TAG 72 중 하나가 동시에 증가한 경우를 악성으로 간주하는 기준을 적용할 경우 민감도는 67, 62%로 각각 낮아지지만 특이도는 각각 96, 98%로

증가하였다. 특히 연령이 50세 이상인 군에서 CA 125가 65 U/ml 이상이면 CA 15-3이나 TAG 72 중 하나가 동시에 증가한 경우를 악성으로 간주하는 기준을 적용할 경우 79%의 비교적 높은 민감도와 100%의 완벽한 특이도를 보였다.

IV. 고 찰

난소암의 치료에는 첫번째 수술에서 정확한 병기 설정과 가능한 한 많은 종양을 제거하여 잔류 종양이 적어야 수술 후 적절한 보조적 요법의 선택은 물론 그 요법에 잘 반응하기 때문에 이러한 수술에 익숙한 전문가의 집도가 예후에 커다란 영향을 미친다. 따라서 수술 전 난소암을 감별하여 보다 전문가에게 의뢰한다든지 광범위한 종양제거술을 위한 수술 전 처치를 시행하여 수술 후 합병증이나 이환율을 낮출 수 있다면 환자에게 커다란 도움이 될 수 있을 것이다. 그러나 아직까지 시험적 개복수술을 시행하여 병리조직검사를 하기 전에 비침습적 방법으로 난소암을 정확히 진단할 수 있는 방법은 없다. 따라서 골반내 종괴를 갖고 있는 환자에게 혈중이나 소변에

Table 4. Differential Diagnosis of Ovarian Epithelial Carcinoma From Benign Pelvic Masses

Markers (cut-off)	Ovarian epithelial carcinoma (positive/total)	Benign mass (positive/total)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Predictive value(%)	
					Positive	Negative
CA 125(35 U/ml)	21/21	17/45	100	62	55	100
CA 125(65 U/ml)	20/21	11/45	95	76	65	97
CA 15-3(30 U/ml)	12/21	4/45	57	91	75	82
TAG 72(10 U/ml)	10/21	2/45	48	96	83	80
CA 125(35 U/ml) + CA 15-3(30 U/ml) or TAG 72(10 U/ml)	14/21	2/45	67	96	88	86
CA 125(65 U/ml) + CA 15-3(30 U/ml) or TAG 72(10 U/ml)	13/21	1/45	62	98	93	85
Age >50 yr + CA 125(65 U/ml) + CA 15-3(30 U/ml) or TAG 72(10 U/ml)	11/14	0/9	79	100	100	75
Age <50 yr + CA 125(65 U/ml) + CA 15-3(30 U/ml) or TAG 72(10 U/ml)	2/7	1/36	29	97	67	85

서 종양표지물질을 측정하여 수술 전 악성 여부를 감별 진단하고자 하는 연구는 그간 많이 시도되어 왔다. CA 125가 그 대표적 표지물질로 난소암의 진단과 치료성적 평가에 우수한 성적을 보이고 있으나 민감도를 높이기 위하여 cut-off치를 낮출 경우 비례하여 특이도가 낮아짐으로 그 이용에 문제가 있다. 특히 난소암의 조기 진단이나 선별 검사로 이용하기 위하여는 99% 이상의 높은 특이도가 요구되기 때문에 특이도를 높이기 위하여 민감도는 CA 125보다 낮지만 상대적으로 특이도가 높은 다른 표지물질들을 동시에 측정하여 적절한 민감도를 유지하며 우수한 특이도를 얻을 수 있는 표지물질의 조합을 찾고자 하는 것이 최근 난소암에서 종양표지물질 연구의 초점이라 할 수 있다.

수술 전 난소암의 감별 진단을 위한 방법에 대한 비교적 초기 연구로 Finkler 등은 초음파와 CA 125 (> 35 U/ml) 측정 결과를 임상적 진단과 비교하였는데 폐경전군에서는 민감도가 초음파와 CA 125에서 공히 50%, 특이도는 각각 96%, 69%이었으며 폐경후군에서는 민감도가 각각 78%, 84%, 특이도

가 공히 92%로 CA 125가 특히 폐경기 이후의 환자에서 진단의 정확도를 높이는데 유용함을 밝혔다.¹¹⁾ Niloff 등은²¹⁾ 아무런 증상이 없으며 임신하지 않은 산부인과 환자에서 CA 125를 측정한 결과 약 99%의 특이도를 얻었으며, 915 명의 임신하지 않은 수녀들을 대상으로 CA 125를 측정한 Zurawski 등의¹¹⁾ 연구 결과에 의하면 위양성률이 35 U/ml cut-off에서는 3.9%, 65 U/ml cut-off에서는 0.76%이었으며 특히 40세 이상에서는 0.6%이었다. 이는 서양에서 40세 이후의 여성에서 난소암의 빈도가 10만 명당 20~40 명임을 고려할 때 난소암 1 명을 진단할 경우 15~30 명의 위양성 결과를 얻게 되는 것이다. 즉 이와 같이 높은 위양성 결과는 CA 125 단독 검사가 난소암의 선별 검사로는 부적합하다는 결론이어서 민감도는 약간 낮아지더라도 조기 진단에서 더 중요한 의미를 갖는 특이도를 높이기 위하여 몇 가지 표지물질을 동시에 측정하는 연구들이 시도되었다. Cole 등은¹⁹⁾ UGF를, Schwartz 등은²²⁾ LSA (lipid associated sialic acid)를, Bast 등은²¹⁾ CA 19-9와 CEA를 동시에 측정한 결과 난소암의 진단이나 치료 결

과의 평가에 도움이 됨을 밝혀 주었다. CA 15-3과 TAG 72는 그간의 연구 결과 난소암 환자에서 민감도는 CA 125보다 크게 떨어지지만 양성질환 환자에서 위양성률은 낮아 특이도를 높이는데 크게 도움이 될 것으로 생각되어 본 연구에서는 CA 125와 함께 CA 15-3과 TAG 72를 동시에 측정하여 그 민감도와 특이도를 분석하였다.

본 연구에서 수술 전 악성 종양의 감별에 대한 CA 125의 민감도는 cut-off치에 따라 35 U/ml에서는 85%, 65 U/ml에서는 91%, 특이도는 각각 62%, 76%로 CA 15-3이나 TAG 72보다 가장 효과적이었다. 특히 양성종양환자에서 CA 125의 위양성률이 다른 연구에 비하여 높아 특이도가 낮았던 것은 본 연구의 대상을 선택할 때 임상적으로 비교적 감별이 어려웠던 예, 즉 복수를 동반하였던 양성 종양이나 골반결핵 등이 많이 포함되었기 때문으로 사료된다. CA 125와 함께 CA 15-3이나 TAG 72 중 하나가 동시에 증가한 경우를 악성으로 간주하는 기준을 적용할 경우 민감도는 62~67%로 약간 낮아지지만 특이도는 96~98%로 매우 증가하고, 특히 50세 이상의 환자에서는 완벽한 특이도를 보여 수술 전 이 세 표지물질을 동시에 측정하는 것이 상피성 난소암의 감별에 매우 유용함을 보여 주고 있다. 즉 골반내 종괴를 갖고있는 환자에서 수술 전 CA 125가 증가하여 있으면 우선 악성 종양을 의심하게 되는데 이 때 다시 CA 15-3과 TAG 72를 동시에 측정하여 둘 중 하나가 증가하여 있다면 상피성 난소암의 가능성을 강력히 시사하는 것이고 특히 환자의 나이가 50세 이상이라면 100% 상피성 난소암이라 할 수 있는 것이다. 따라서 이런 경우에는 광범위 종양제거수술을 위한 충분한 수술 전 처치가 필요하고 여의치 않을 경우 난소암의 치료에 경험이 많은 전문가에게 환자를 의뢰하는 것이 바람직하다.

본 연구와 유사하게 수술 전 난소암의 감별 진단을 위하여 CA 125(> 35 U/ml)와 함께 CA 15-3(> 30 U/ml)을 동시에 측정한 Yemeda 등의 연구에서는 50%의 민감도와 97%의 특이도를,¹⁵⁾ 위의 두 표지물질과 TAG 72(> 10 U/ml)를 동시에 측정한 연구들에서는 73~77%의 민감도와 94~98%의 특이도

를 보이고 있다.^{16~18)} 즉 Soper 등은 100 명의 골반내종괴 환자에서 수술 전 위의 3 가지 표지물질을 측정하여 CA 125와 함께 CA 15-3이나 TAG 72 중 하나가 동시에 증가한 경우를 악성으로 간주하는 기준을 적용한 결과 상피성 난소암의 감별 진단에 있어서 63%의 민감도와 98%의 특이도를 얻었으며 50세 이상의 환자에서는 81%의 민감도와 100%의 특이도를 얻었다.¹⁷⁾ 따라서 난소암의 감별에 여러 가지 표지물질을 동시에 측정하는 것은 본 연구에서와 마찬가지로 특이도를 높이는 데 매우 유용함을 보여 주고 있다. 더 나아가 이 표지물질들을 난소암의 선별 검사에 이용하기 위하여 Bast 등은 47 명의 난소암 환자와 CA 125치가 증가되어 있었던 50 명의 양성 소화기계 질환 환자에서 다시 CA 15-3, TAG 72, Placental alkaline phosphatase (PLAP), human milk fat globule protein (HMFG), NB/70K 등을 동시에 측정하여 분석한 결과 CA 125, CA 15-3, TAG 72의 조합이 특이도를 높이는 데 가장 유용함을 밝혀냈다. 따라서 난소암의 선별을 위하여 CA 125와 함께 추가로 CA 15-3이나 TAG 72와 같은 다른 표지물질의 병용이 비용 효과면을 감안하면서 특이도를 높이는 데 얼마나 유익한 것인지에 대한 전향적 연구가 필요하다고 사료된다.

V. 결 론

골반내 종괴가 있는 환자에서 수술 전 난소암인지를 감별 진단할 수 있는 믿을 만한 비침습적 진단 방법은 아직 없다. 난소암의 치료 성적은 1차 개복수술시 얼마나 적절히 종양제거수술을 광범위하게 하느냐가 매우 중요한 영향을 미치기 때문에 수술 전 난소암이 의심이 될 경우 이에 필요한 수술 전 처치라든지 적절한 수술이 가능한 병원으로의 전원 등이 신중히 고려되어야 할 것이다. 따라서 수술 전 난소암의 감별진단방법의 개발이 절실하다.

현재 이용하고 있는 진단 방법으로는 내진과 초음파 소견, CT나 MRI 소견 및 CA 125 등 종양표지물질의 측정 등이다. 종양표지물질 중 가장 널리 이용

되고 있는 것이 CA 125인데 30%에 달하는 높은 위 양성률이 문제이어서 단독으로보다는 몇 가지 표지 물질을 동시에 측정하는 것이 민감도와 특이도를 높이는데 도움이 되는 것으로 되어 있다. 따라서 저자들은 골반내 종괴로 시험적 개복술을 시행한 78 예의 환자에서 수술 전 혈액을 채취하여 CA 125, CA 15-3, TAG 72를 측정하여 이 물질들의 수술 전 난소암 감별 진단에의 유용성을 분석하였다.

CA 125는 33 예의 악성종양환자 중 28 예(85%)가 65 U/ml 이상 증가하였으며, 45 예의 양성종양 환자에서는 11 예(24%)가 증가하였다. CA 15-3(> 30 U/ml)은 악성 종양에서 45%, 양성종양에서는 9%가 증가하였으며, TAG 72(> 10 U/ml)는 각각 30%, 4% 증가하였다. 즉 골반내 종괴의 감별 진단에 있어서 CA 125는 민감도가 85%, 특이도가 76%로 가장 우수했으며, CA 15-3과 TAG 72의 민감도는 각각 45%, 30%로 낮았으나 특이도는 각각 91%, 96%로 높았다.

악성 종양 중 상피성 난소암 21 예와 양성 종양의 감별에 있어서는 CA 125(> 65 U/ml)의 민감도 95%, 특이도는 76%, CA 15-3에서는 민감도 57%, 특이도 91%이었으며, TAG 72에서는 각각 48%, 96%이었다. CA 125가 증가하여 있으며 동시에 CA 15-3이나 TAG 72중 하나가 증가한 경우를 난소암으로 간주할 경우에 그 민감도는 62%, 특이도는 98%이었으며, 특히 50세 이상의 환자에서는 민감도가 79%, 특이도는 100%로 증가하였다. 즉 골반내 종괴를 갖고 있는 환자에서 수술 전 CA 125, CA 15-3과 TAG 72를 측정하여 CA 125가 65 U/ml 이상이면서 CA 15-3이나 TAG 72 중 하나가 동시에 증가한 경우 특히 환자의 연령이 50세 이상이라면 모두 상피성 난소암으로 생각하여도 좋다는 뜻이 된다.

이상의 결과로 볼 때 CA 125 단독보다는 CA 15-3과 TAG 72를 함께 이용할 경우 비교적 좋은 민감도와 거의 완벽한 특이도를 얻을 수 있으므로 골반내 종괴의 감별 진단은 물론 난소암의 선별 검사로의 이용에도 유익할 것으로 사료된다.

References

1. Finkler NJ, Benacerraf B, Lavin PT, Wojciechowski C, Knapp RC : Comparison of CA 125, clinical impression, and ultrasound in preoperative evaluation of ovarian masses. *Obstet Gynecol* 1988;72:659~664
2. Bast RC Jr, Klug TL, St. John E, Jenison E, Nilloff JM, Lazarus H, Berkowitz R, Leavitt T, Griffiths T, Parker L, Zurawski VR, Knapp RC : A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983;309:883~887
3. Krebs H-B, Goplerud DR, Kilpatrick J, Myers MB, Hunt A : Role of CA 125 as tumor marker in ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1986;67:473~477
4. Einhorn N, Bast RC Jr, Knapp RC, Tjernberg B, Zurawski VR Jr : Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in patients with primary epithelial ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1986;67:414~416
5. Malkasian GD, Knapp RC, Lavin PT, Zurawski VR, Podratz KC, Stanhope R, Mortel R, Berek JS, Bast RC Jr, Ritts RE : Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses : Discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:341~346
6. Vasilev SA, Schlaerth JB, Campeau J, Morrow CP : Serum CA 125 levels in preoperative evaluation of pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1988;71:751~756
7. Di-Xia C, Schwartz PE, Xingua L, Zhan Y : Evaluation of CA 125 levels in differentiating malignant from benign tumors in patients with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1988;72:23~27
8. Pastner B, Mann WJ : The value of preoperative serum CA 125 levels in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:873~876
9. Nilloff JM, Klug TL, Schaeztl E, Zurawski VR, Knapp RC, Bast RC Jr : Elevation of serum CA 125 in carcinomas of the fallopian tube, endometrium, and endo-

- cervix. Am J Obstet Gynecol 1984;148:1057~1058
10. Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ, Bruijn HWA : CA 125 ; A useful marker in endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1986;155:1097~1102
 11. Zurawski VR Jr, Broderick SF, Pickens P, Knapp RC, Bast RC Jr : Serum CA 125 levels in a group of nonhospitalized women ; Relevance for the early detection of ovarian cancer. Obstet Gynecol 1987;69: 606~611
 12. Zurawski VR Jr, Oryaseter H, Andersen A, Jellum E : Elevated serum CA 125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia ; Relevance for early detection of ovarian cancer. Int J Cancer 1988;42:677~680
 13. Zurawski VR Jr, Sjøvall K, Schoenfeld DA, Broderick SF, Hall P, Bast RC Jr, Eklund G, Mattsson B, Connor RJ, Prorok PC, Knapp RC, Einhorn N : Prospective evaluation of serum CA 125 levels in a normal population, Phase 1 ; The specificities of single and serial determinations in testing for ovarian cancer. Gynecol Oncol 1990;36:299~305
 14. Zurawski VR Jr, Knapp RC, Einhorn N, Kenemans P, Mortel R, Ohmi K, Bast RC Jr, Ritts RE, Malkasian G : An initial analysis of preoperative serum CA 125 levels in patients with early stage ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1988;30:7~14
 15. Yedema C, Massuger L, Hilgers J, Servaas J, Poels L, Thomas C, Kenemans P : Pre-operative discrimination between benign and malignant ovarian tumors using a combination of CA 125 and CA 15-3 serum assay. Int J Cancer 1988;S3:61~67
 16. Einhorn N, Knapp RC, Bast RC, Zurawski VR Jr : CA 125 assay used in conjunction with CA 15-3 and TAG 72 assays for discrimination between malignant and non-malignant disease of the ovary. Acta Oncol 1989; 28:655~657
 17. Soper JT, Hunter VJ, Daly L, Tanner M, Creasman WT, Bast RC Jr : Preoperative serum tumor-associated antigen levels in women with pelvic masses. Obstet Gynecol 1990;75:249~254
 18. Bast RC Jr, Knauf S, Epenetos A, Dhokia B, Daly L, Tanner M, Soper J, Creasman W, Gall S, Knapp RC, Zurawski VR Jr, Schlom J, Kufe DW, Ritts RE Jr : Coordinate elevation of serum markers in ovarian cancer but not in benign disease. Cancer 1991;68:1758~1763
 19. Cole LA, Nam JH, Chambers JT, Schwartz PE : Urinary Gonadotropin Fragment, A New Tumor Marker ; II. Differentiating A Benign from Malignant Pelvic Mass. Gynecol Oncol 1990;36:391~394
 20. Cole LA, Nam JH : Urinary Gonadotropin Fragment (UGF) Measurements in the Diagnosis and Management of the Ovarian Cancer. Yale J Biol Med 1989;62:367 ~78
 21. 남주현 : 부인암에서 종양표지물질 UGF, CA 125, LSA, NB/70K 및 SCC의 이용. 대한산부회지 1991;34: 811~820
 22. Schwartz PE, Chambers SK, Chambers JT, Gutmann J, Katopodis N, Foemmel R : Circulating tumor markers in the monitoring of gynecologic malignancies. Cancer 1987;60:353~361
 23. Niloff JM, Knapp RC, Schaetzel E, Reynolds C, Bast RC Jr : CA 125 antigen levels in obstetrics and gynecologic patients. Obstet Gynecol 1984;64:703~707
 24. Bast RC Jr, Klug TL, Schaetzel E, Labin P, Niloff JM, Greber TF, Zurawski VR, Knapp RC : Monitoring human ovarian carcinoma with a combination of CA 125, CA 19-9, and carcinoembryonic antigen. Am J Obstet Gynecol 1984;149:553~559