

Clinical Effectiveness of Tumor Markers (CEA, NSE, Cyfra 21-1) in Completely Resected Non-small Cell Lung Cancer

Purpose: The applicability of tumor markers still remains controversial in non-small cell lung cancer (NSCLC) due to lower sensitivity & specificity. And, tumor markers actually have not been used determining treatment plans in NSCLC patients yet. So, we evaluated correlation between levels of serum tumor marker (CEA, NSE and Cyfra 21-1) and prognosis in NSCLC patients underwent complete surgical resection. **Materials and Methods:** We retrospectively studied 64 NSCLC patients underwent complete surgical resection in Yongdong severance hospital from April 2002 to October 2005. Preoperative and postoperative serum levels of tumor markers (CEA, NSE, Cyfra 21-1) were measured with commercialized kits and the correlation between the serum levels of tumor markers and prognosis was evaluated. Normal cutoff values of CEA, NSE and Cyfra 21-1 were 5.0 ng/ml, 12.5 ng/ml and 3.2 ng/ml. We estimated recurrence or distant metastasis with computed tomography, magnetic resonance imaging, whole body bone scan, positron emission tomography and biopsy. **Results:** Preoperative and postoperative serum levels of tumor markers were not significantly correlated with lung cancer stages and histologies. The elevated levels of postoperative CEA ($p=0.0142$) and Cyfra 21-1 ($p=0.0105$) were correlated with shortened survival time. And, the shortened disease free interval was significantly associated with the elevated level of postoperative Cyfra 21-1 ($p=0.0018$). The elevated level of preoperative Cyfra 21-1 ($p=0.0566$) had a tendency to relate the shortened survival time, but it didn't reach statistical importance. **Conclusion:** Considering previous results, especially Cyfra 21-1 may be useful prognostic factor in predicting survival times, and recurrence or metastasis. But, further study and longer follow-up period were needed to make conclusion regarding usefulness of other tumor markers. (J Lung Cancer 2006;5(2):75-83)

Key Words: Non-small cell lung cancer, Tumor markers, CEA, NSE, Cyfra 21-1

Seok Jin Haam, M.D.
Gil Dong Kim, M.D.¹
Sang Ho Cho, M.D.² and
Doo Yun Lee, M.D.

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Yonadong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, ¹Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Eulji University Hospital, Eulji University, ²Department of Pathology, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Received: December 1, 2006
Accepted: December 15, 2006

Address for correspondence

Doo Yun Lee, M.D.
Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Yonadong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 146-92, Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
Tel: 82-2-2019-3380
Fax: 82-2-3461-8282
E-mail: dylee@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

폐암은 미국과 유럽 등에서 암과 연관된 사망의 중요 요인일 뿐만 아니라 우리나라에서도 연간 인구 10만 명당 27.5명의 사망률을 보이는 가장 흔한 암종이다(2004년 통계청 발표, 사망원인통계).

폐암 중 75% 정도가 비소세포성폐암이고(1,2), 이중 40% 정도는 진단 시 이미 원격 전이가 관찰된다. 비소세포성 폐암은 완전 절제에 의해 치료가 가능하리라 판단되더라도 실제 5년 생존율이 50~60%를 넘지 못하며 생존율의 향상에 조기 진단 및 수술만이 가장 확실한 방법이다. 이에 보다 신속한 조기 진단과 치료 후 예후 및 재발가능성의 진단에

혈중 종양표지자가 유용한 수단으로 제시되고 있다(3~5).

Carcinoembryonic antigen (CEA)는 진행된 비소세포성폐암 환자의 40~60%에서 유의하게 증가되어 있고(6~8), 항암 치료에 대한 반응의 평가나 진행된 폐암의 악화를 예측하는데 도움이 된다는 보고가 있는 반면(7), 예후 인자로서의 유용성이 떨어진다는 연구 결과도 있다(9).

주로 소세포성폐암에서 종양표지자로 연구되어온(10), 에놀라아제의 γ -subunit인 neuron-specific enolase (NSE)는 비소세포성폐암 환자에서도 신경내분비적(neuroendocrine)인 성분을 간접적으로 반영하여 정상보다 높은 NSE 수치가 불량한 예후를 보인다는 결과가 보고되고 있지만(11~13), 그 연관성이 명확하게 확립되지는 않고 있다(14).

최근에는 상피세포에서 관찰되는 세포골격 중간 섬유(cytoskeletal intermediate filament)인 cytokeratin 분절이 진단과 예후인자로서 연구되고 있다(15). 이중 기관지 상피 등의 단순상피에서 나타나는 cytokeratin 19의 분절을 측정하는 면역측정법(immunometric assay)이 Cyfra 21-1인데 Stieber 등은 이것이 비소세포성폐암에서 종양의 크기나 병의 진행과 연관이 있을 것이라고 발표하였으나(16~18) 예후와 관련이 없다는 연구 결과도 있다(19).

비소세포성폐암에 있어 종양표지자의 유용성에 대해서는 논란이 많고 아직 실제로 어떤 종양표지자도 치료 방법을 결정하는 데는 사용되고 있지 않다. 또, 수술한 환자에서 이러한 종양표지자와 예후와의 관계에 대한 연구는 많이 부족한 상황이다.

이에 본 연구에서는 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원에서 비소세포성폐암으로 완전절제를 시행 받고 추적 관찰 중인 환자를 대상으로 후향적 코호트 연구를 진행하여 나이, 성별, 조직병리결과, 수술방법, 수술 후 병기, 수술 전·후의 혈중 CEA, NSE, Cyfra 21-1 수치를 조사, 수술 후 무병기간(disease-free interval) 및 생존기간과의 상관관계를 밝혀 수술 후 항암치료 등의 추가적인 치료 계획을 세우는 데 도움이 되고자 한다.

대상 및 방법

1) 환자군

연구 대상은 2002년 4월부터 2005년 10월까지 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원에서 비소세포성폐암으로 완전절제를 시행 받고 수술 전·후 종양표지자 검사를 실시한 64명의 환자를 대상으로 하였다. 추적관찰 기간 중 전산화단층촬영, 자기공명영상법, 전신골촬영, 양전자방사단층촬영, 조직생검 등으로 재발 및 전이를 진단하였다.

2) 종양표지자

폐암으로 진단 받은 연구 대상 64명 전원으로부터 수술 전 한 달 이내, 수술 후 평균 90.3 ± 50.8 일(범위 26~150일)에 혈중 종양표지자 검사를 위해 정맥혈을 채취하였다. 수술 후 정기적으로 종양표지자 검사를 시행한 환자는 모두 26명이었다. CEA, NSE, Cyfra 21-1의 혈중농도는 각각 CEATM, NSETM, Cyfra 21-1TM kit (Roche, Basel, Switzerland)을 사용하여 ECLIA (Electrochemiluminescence Immunoassay) 방법을 이용하여 측정하였다. CEA, NSE, Cyfra 21-1의 혈중 정상치는 본원에서 정상치로 적용하고 있는 5.0 ng/ml, 12.5 ng/ml, 3.2 ng/ml로 하였다.

3) 통계

수술 전·후 종양표지자의 혈중 농도 변화는 paired t-test를 이용하였고 병기와 종양표지자의 혈중 농도 비교는 Kruskal-Wallis test를 시행하였다. 종양표지자의 혈중 평균 농도치의 비교는 Mann-Whitney U-test를 시행하였고 생존율과 무병율의 분석은 Kaplan-Meier 방법과 log-rank test를 이용하였다. 통계 프로그램은 SPSS 12.0K를 사용하였다.

결 과

1) 환자군

대상 환자들의 수술 당시 평균 나이는 55.5 ± 9.2 세(범위 34~82세)였으며 남자가 48명, 여자가 16명이었다. 조직형은 WHO 분류법(20)에 따라 분류하여 편평상피세포암이 16예(25.0%), 선암이 37예(57.8%), 기관지폐포암이 1예(1.6%), 선편평상피세포암이 2예(3.1%), 대세포암과 암양종이 각각 1예(1.6%), 기타 암종이 6예(9.4%) 있었다. 수술 후 병기는

Table 1. Characteristics of Patients

Characteristic	No (%)
Number of patients	64
Age (mean $\pm$ SD, year)	55.5 ± 9.2
Sex	
Male	48 (75.0)
Female	16 (25.0)
Histological types	
Squamous cell carcinoma	16 (25.0)
Adenocarcinoma	37 (57.8)
Bronchoalveolar cell carcinoma	1 (1.6)
Adenosquamous cell carcinoma	2 (3.1)
Large cell carcinoma	1 (1.6)
Carcinoid	1 (1.6)
Others	6 (9.4)
Pathologic stage	
Ia	15 (23.4)
Ib	14 (21.9)
IIa	2 (3.1)
IIb	15 (23.4)
IIIa	13 (20.3)
IIIb	5 (7.8)
Types of surgery	
Pneumonectomy	15 (23.4)
Lobectomy	38 (59.4)
Bilobectomy	9 (14.1)
Wedge resection	2 (3.1)

Table 2. Mean Values of Preoperative and Postoperative Serum Tumor Markers

	Mean $\pm$ SD (ng/ml)		
	CEA	NSE	Cyfra 21-1
Preoperative			
Normal level group	2.8 $\pm$ 0.1	9.1 $\pm$ 0.2	2.2 $\pm$ 0.1
Higher level group	30.9 $\pm$ 11.0	15.5 $\pm$ 0.8	7.3 $\pm$ 1.3
Postoperative			
Normal level group	2.4 $\pm$ 0.1	9.1 $\pm$ 0.2	1.6 $\pm$ 0.1
Higher level group	22.3 $\pm$ 10.4	22.4 $\pm$ 8.1	6.1 $\pm$ 1.1

Table 3. Comparison between Preoperative and Postoperative Levels of CEA, NSE and Cyfra 21-1

Tumor marker	Mean $\pm$ SD [range] (ng/ml)		p value
	Preoperative	Postoperative	
CEA	10.7 $\pm$ 27.3 [0.8~172.1]	4.6 $\pm$ 10.6 [0.8~80.1]	0.008
NSE	10.3 $\pm$ 3.2 [5.3~22.7]	12.0 $\pm$ 14.8 [5.0~127.1]	0.370
Cyfra 21-1	3.0 $\pm$ 3.0 [0.6~18.7]	2.1 $\pm$ 1.8 [0.5~10.1]	0.018

1997년에 개정된 AJCC 병기결정법(2)에 따라 분류하여 Ia기가 15예(23.4%), Ib기가 14예(21.9%), IIa기가 2예(3.1%), IIb기가 15예(23.4%), IIIa기가 13예(20.3%), IIIb기가 5예(7.8%) 있었다. 수술은 전폐절제술이 15예(23.4%), 폐엽절제술이 38예(59.4%), 이엽절제술이 9예(14.1%), 췌기절제술이 2예(3.1%)의 환자에서 시행되었다(Table 1). 환자의 평균 추적관찰 기간은 29.3 $\pm$ 12.3개월이었다. 정상 종양표지자 농도군과 증가된 농도군의 수술 전·후 평균 혈중 농도는 Table 2와 같다.

2) 수술 전·후 종양표지자의 혈중 농도 변화

전체 환자에서 수술 전·후의 종양표지자의 변화를 관찰하였다. 수술 전 CEA, NSE, Cyfra 21-1의 평균 혈중 농도는 각각 10.7 $\pm$ 27.3 ng/ml, 10.3 $\pm$ 3.2 ng/ml, 3.0 $\pm$ 3.0 ng/ml였고 각각 18명(28.1%), 12명(18.8%), 13명(20.3%)의 환자에서 정상보다 높은 수치를 나타내었다. 수술 후 CEA, NSE, Cyfra 21-1의 평균 혈중 농도는 각각 4.6 $\pm$ 10.6 ng/ml, 12.0 $\pm$ 14.8 ng/ml, 2.1 $\pm$ 1.8 ng/ml으로 각각 7명(10.9%), 14명(21.9%), 7명(10.9%)의 환자에서 정상보다 높은 수치를 나타내었다. 수술 전·후의 종양표지자의 혈중 농도 변화를 볼 때 CEA, Cyfra 21-1의 경우 수술 후 혈중 농도가 수술 전에 비해 통계학적으로 유의한 수준으로 떨어졌으나 NSE의 경우는 수

Table 4. Mean Values of Preoperative Serum Tumor Markers according to Pathologic Stage & Histologic Type

Characteristic	Mean $\pm$ SD (ng/ml)		
	CEA	NSE	Cyfra 21-1
Pathologic stage			
I	6.3 $\pm$ 8.3	10.0 $\pm$ 2.9	2.3 $\pm$ 2.2
II	17.8 $\pm$ 41.4	9.9 $\pm$ 3.1	3.8 $\pm$ 4.2
IIIa	14.0 $\pm$ 36.3	11.0 $\pm$ 3.9	3.7 $\pm$ 3.3
IIIb	3.9 $\pm$ 4.0	11.5 $\pm$ 3.9	2.2 $\pm$ 0.7
p value	0.223	0.666	0.169
Histological types			
Squamous cell carcinoma	6.5 $\pm$ 8.6	10.5 $\pm$ 3.4	3.0 $\pm$ 1.6
Adenocarcinoma	14.1 $\pm$ 35.1	10.2 $\pm$ 3.4	2.5 $\pm$ 2.2
p value	0.504	0.614	0.069

술 전·후의 혈중 농도 변화가 관찰되지 않았다(Table 3).

3) 수술 전 종양표지자의 혈중 농도와 병기와의 관계

수술 후 결정된 조직학적 병기에서 I기 환자는 28명으로 이들의 수술 전 평균 CEA, NSE, Cyfra 21-1의 혈중 농도는 각각 6.3 $\pm$ 8.3 ng/ml, 10.0 $\pm$ 2.9 ng/ml, 2.3 $\pm$ 2.2 ng/ml였고, II기 환자는 17명으로 이들의 CEA, NSE, Cyfra 21-1의 평균 혈중 농도는 각각 17.8 $\pm$ 41.4 ng/ml, 9.9 $\pm$ 3.1 ng/ml, 3.8 $\pm$ 4.2 ng/ml였다. IIIa기 환자는 13명으로 CEA, NSE, Cyfra 21-1의 평균 혈중 농도는 각각 14.0 $\pm$ 36.3 ng/ml, 11.0 $\pm$ 3.9 ng/ml, 3.7 $\pm$ 3.3 ng/ml였고, IIIb기 5명 환자의 CEA, NSE, Cyfra 21-1의 평균 혈중 농도는 각각 3.9 $\pm$ 4.0 ng/ml, 11.5 $\pm$ 3.9 ng/ml, 2.2 $\pm$ 0.7 ng/ml였으며(Table 4), 각 군 간의 종양표지자의 평균 혈중 농도 사이에 통계학적인 차이는 발견되지 않았다. 이는 초기인 I, II기와 진행된 병기인 IIIa, IIIb기 두 군으로 나누어 살펴보았을 때도 CEA, NSE, Cyfra 21-1의 p값이 각각 0.420, 0.235, 0.313로 군 간의 혈중 농도 사이에 유의한 차이는 없었다.

종양의 크기와 종양표지자의 혈중농도와 상관분석을 시행하였으나 CEA, NSE, Cyfra 21-1 모두 통계학적으로 유의한 상관 관계는 보이지 않았다. 또, 림프절 병기에 따른 종양표지자들의 평균 혈중 농도 사이에도 통계학적인 차이가 나타나지 않았다.

4) 수술 전 종양표지자의 혈중 농도와 조직학적 분류와의 관계

환자군 중 선암이 57.8%로 가장 많았고, 다음으로 편평상피세포암이 25.0%를 차지하였다. 그 밖에 기관지폐포암, 선

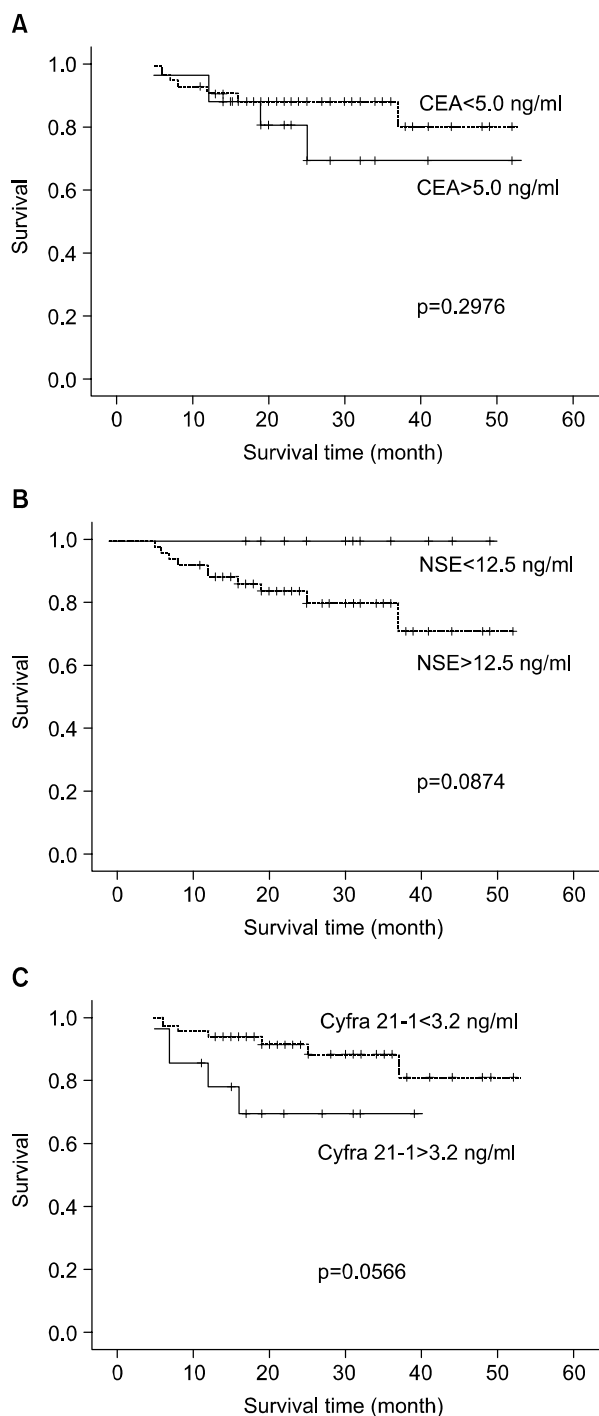


Fig. 1. Survivals according to preoperative serum tumour markers. There was no correlation between serum tumour marker concentrations and survival. The elevated level of Cyfra 21-1 had a tendency to relate shortened survival time. But, it didn't reach statistical importance (C).

편평상피세포암, 대세포암, 암양종, 기타 암종이 있었다. 편평상피세포암에서 수술 전 CEA, NSE, Cyfra 21-1의 평균 혈중 농도는 각각 6.5 ± 8.6 ng/ml, 10.5 ± 3.4 ng/ml, 3.0 ± 1.6 ng/ml

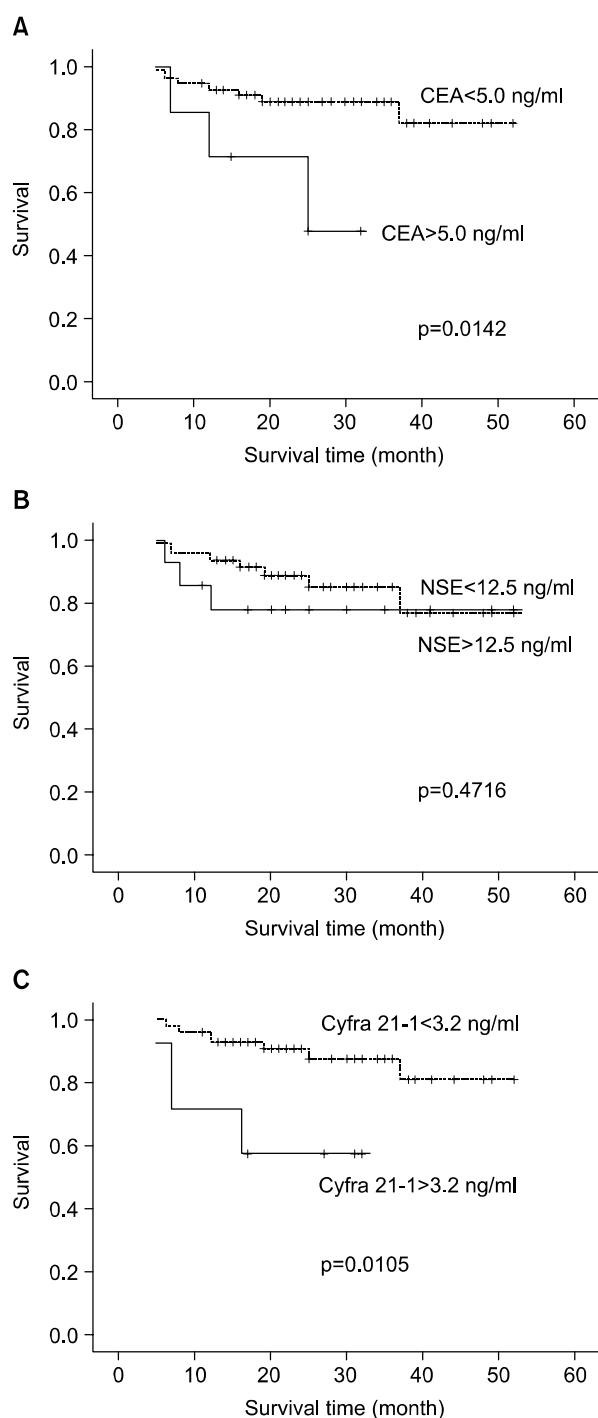


Fig. 2. Survivals according to postoperative serum tumor markers. The elevated levels of serum CEA (A) and Cyfra 21-1 (C) were significantly correlated with shortened survival. But, The level of serum NSE was not correlated with survival time.

ml였고 선암의 경우 각각 14.1 ± 35.1 ng/ml, 10.2 ± 3.4 ng/ml, 2.5 ± 2.2 ng/ml였다. 혈중 종양표지자의 농도는 편평상피세포암과 선암, 두 군에서만 비교하였으며 (Table 4) CEA, NSE,

Cyfra 21-1 모두 두 군의 평균 혈중 농도 사이에는 유의한 차이를 보이지 않았다.

5) 수술 전·후 종양표지자의 혈중 농도와 생존기간의 관계

추적 관찰 기간 중 10명의 환자에서 사망이 발생하였는데 모두 암과 관련한 사망이었다. 환자군을 각각의 종양표지자에 대해 정상치보다 높은 군과 낮은 군으로 나누어 각각의 생존율을 비교하였다. 수술 전 모든 종양표지자의 높은 혈중 농도는 생존에 영향을 미치지 못하였고 수술 후 정상보다 높은 혈중농도를 가지는 CEA 환자군($p=0.0142$)과 Cyfra 21-1 환자군($p=0.0105$)이 정상군보다 생존기간이 짧았다(Fig. 1, 2). 환자의 조직학적 분류, 병기, 종양의 크기, 림프절 병기 등에 대해 단변량 분석을 시행하였으나 어떤 것도 생존기간과의 관계는 없었다.

Table 5. Comparison of Serum Tumor Marker Levels among Relapse Sites

Tumor marker	Mean±SD [range] (ng/ml)		p value
	Lung	Other sites	
Preoperative			
CEA	2.3±0.9 [1.2~3.6]	17.6±37.3 [1.9~134.5]	0.010
NSE	11.3±3.7 [7.4~17.6]	9.2±2.7 [5.3~15.4]	0.181
Cyfra 21-1	1.6±0.8 [0.6~3.0]	4.0±3.2 [1.7~12.4]	0.005
Postoperative			
CEA	1.7±0.7 [0.8~2.7]	6.2±9.4 [1.6~35.6]	0.002
NSE	26.9±40.5 [9.0~127.1]	7.9±1.3 [5.0~9.9]	0.000
Cyfra 21-1	1.5±0.8 [0.5~2.6]	3.2±2.6 [0.8~9.8]	0.115

Table 6. Comparison of Serum Tumor Marker Levels between Relapse Group and Non-relapse Group

Tumor marker	Mean $\pm$ SD [range] (ng/ml)		p value
	Relapse group	Non-relapse group	
Preoperative			
CEA	11.5 $\pm$ 29.4 [1.2~134.5]	10.4 $\pm$ 26.7 [0.8~172.1]	0.577
NSE	10.0 $\pm$ 3.2 [5.3~17.6]	10.4 $\pm$ 3.2 [5.4~22.7]	0.447
Cyfra 21-1	3.0 $\pm$ 2.8 [0.6~12.4]	3.0 $\pm$ 3.2 [1.0~18.7]	0.638
Postoperative			
CEA	4.4 $\pm$ 7.5 [0.8~35.6]	4.7 $\pm$ 11.8 [0.9~80.1]	0.868
NSE	15.5 $\pm$ 26.4 [5.0~127.1]	10.4 $\pm$ 2.5 [6.9~17.8]	0.297
Cyfra 21-1	2.5 $\pm$ 2.2 [0.5~9.8]	1.9 $\pm$ 1.5 [0.5~10.1]	0.425

6) 수술 전·후 종양표지자의 혈중 농도와 무병기간과의 관계

추적관찰 기간 중 8명의 환자에서 폐에 재발이나 전이가

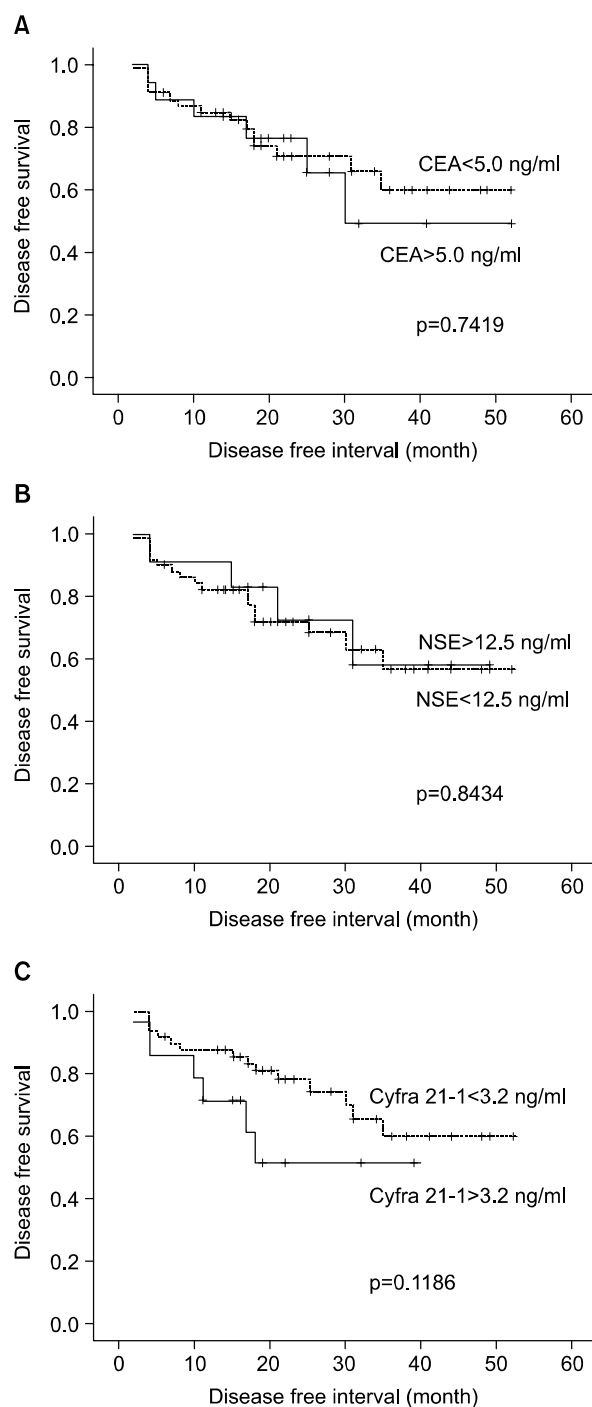


Fig. 3. Disease free interval according to preoperative serum tumour markers. There was no correlation between serum tumour marker concentrations and disease free interval.

있었고 타 기관으로의 원격전이가 12명의 환자에서 발견되었는데 흉벽으로의 전이가 4명, 뇌전이가 4명, 골전이가 3명, 간전이가 1명이었다. 폐재발·전이군과 타 기관으로의

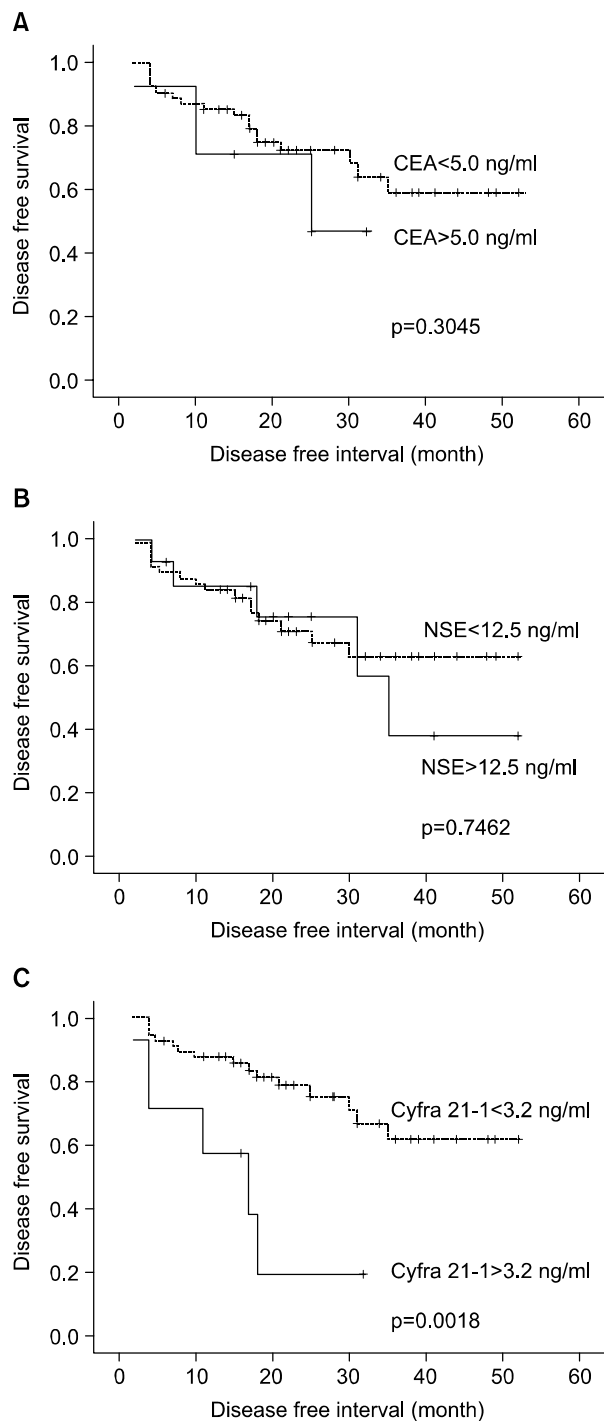


Fig. 4. Disease free interval according to postoperative serum tumor markers. Only high serum Cyfra 21-1 (C) level was significantly correlated with shortened disease free interval. The levels of CEA and Cyfra 21-1 were not correlated with disease free interval.

원격전이군과의 사이에 혈중 종양표지자의 농도 차이를 살펴 보았다. 수술 전 종양표지자의 경우, CEA와 Cyfra 21-1이 원격전이군에서 높게 나타났고, 수술 후 종양표지자의 경우는 CEA가 원격전이군에서 높게 나타났으며 수술 후 NSE는 폐재발·전이군에서 높은 것으로 나타났다(Table 5). 재발군과 비재발군에서의 혈중 종양표지자 농도 차이를 비교해 보았으나 CEA, NSE, Cyfra 21-1 모두 통계적인 차이는 없었다(Table 6). 환자군을 각각의 종양표지자에 대해 정상치보다 높은 군과 낮은 군으로 나누어 각각의 무병기간을 비교하였다. 수술 전 모든 종양표지자의 혈중농도는 무병기간에 영향을 미치지 못하였고 수술 후 정상보다 높은 혈중농도를 가지는 Cyfra 21-1 환자군(p=0.0105)이 정상군보다 짧은 무병기간을 나타내었다(Fig. 3, 4). 환자의 조직학적 분류, 병기, 종양의 크기, 림프절 병기 등에 대해 단변량 분석을 시행하였으나 생존기간에서의 분석과 마찬가지로 어

Table 7. Follow Up of Serum Tumor Markers and Timing of Recurrence

Patient/time	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th
1 CEA	2.3	3.3	2.9	2.2	3.0	3.0	
NSE	14.2	12.8	13.4	13.2	14.1	13.6	
Cyfra 21-1	2.8	3.1	2.9	2.0	1.5	1.7	
2 CEA	4.6	3.8	3.3	5.5			
NSE	10.1	16.6	9.3	15.2			
Cyfra 21-1	2.8	1.8	1.0	1.2			
3 CEA	1.4	1.5	1.7	1.7	1.9	1.9	1.6
NSE	6.4	5.7	5.9	5.7	5.7	5.1	7.3
Cyfra 21-1	4.0	2.6	1.5	2.4	2.0	2.4	1.4
4 CEA	2.4	4.2	3.5	5.9			
NSE	8.6	8.2	11.1	5.6			
Cyfra 21-1	0.8	0.6	1.7	2.5			
5 CEA	2.2	2.1	4.5	3.7			
NSE	9.9	12.7	13.1	13.6			
Cyfra 21-1	3.7	2.9	3.4	3.2			
6 CEA	2.3	1.8	1.9	2.5			
NSE	11.3	12.5	13.2	13.6			
Cyfra 21-1	1.8	1.3	1.8	2.0			
7 CEA	1.0	2.6	3.5	3.8			
NSE	6.1	6.1	7.6	7.3			
Cyfra 21-1	1.4	1.2	2.2	2.4			
8 CEA	3.4	3.1	7.0				
NSE	15.5	17.5	20.5				
Cyfra 21-1	11.0	13.3	11.5				
9 CEA	2.4	7.4	16.6				
NSE	7.8	7.9	9.9				
Cyfra 21-1	1.0	2.6	2.2				

Italic letters: timing of recurrence, unit (ng/ml)

면 것도 무병기간과의 관계는 없었다.

7) 수술 후 정기적으로 혈중 종양표지자 검사를 시행한 환자에서 농도 변화와 재발 또는 전이와의 관계

수술 후 정기적으로 혈중 종양표지자 검사를 시행한 환자는 26명으로, 이중 9명에서 재발 또는 전이가 관찰되었다. 재발 시점에서 정상보다 높은 CEA 농도를 보이는 환자가 1명, 높은 NSE의 농도를 보이는 환자가 4명 있었으며, Cyfra 21-1의 경우 1명의 환자에서 정상보다 높은 혈중 농도를 보였다(Table 7). 그러나, 이들 사이의 통계학적인 의미는 발견하지 못하였다.

고안 및 결론

본 연구에서는 폐암의 혈중 종양표지자 중 CEA, NSE, Cyfra 21-1에 대하여 폐암의 예후와 재발 가능성을 예측할 수 있을지에 대해 알아보았고 폐암의 병기나 조직학적 분류에 따라 어떠한 특성을 나타내는지 후향적으로 검토해 보았다.

CEA는 태아 시기에 정상적으로 증가되어 있다가, 성인에서는 낮은 농도를 유지하며 상피성 종양과 같은 특정 암종에 있어 혈중 농도가 증가하는 종양태아성 항원이다(21). CEA는 이미 대장암등을 포함한 여러 암종에 대해 종양표지자로 광범위하게 쓰이고 있고 비소세포성폐암에서도 항암제 치료에 대한 평가와 재발의 예측에 쓰이고 있다(7). CEA는 진행된 병기의 비소세포성폐암 환자의 40~60%에서 유의하게 증가(6~8)되어 있고 stage I의 초기 임상 병기를 가지는 비소세포성폐암 환자에서도 혈중 CEA 농도는 생존율의 유용한 예측인자이고 수술 후 지속적인 증가는 불량한 예후의 지표(22)라는 보고가 있는 반면, 수술 전 CEA의 농도는 원발성 폐암 환자의 수술가능성을 예측하는데 도움이 되지 못한다(23,24)는 보고도 있어 현재는 비소세포성폐암에 있어 CEA 농도와 예후와의 연관성에 대해 논란이 많고 예후인자로서 고려되지 않고 있는 경향이 있다(9,25,26).

본 연구에서 CEA는 다른 종양표지자에 비해 비교적 넓은 범위와 그로 인한 큰 표준편차를 나타내었다. 수술 전 CEA의 농도에서 정규분포를 벗어난 환자가 2명이 있었는데 1명은 58세 남자 환자로 수술 전 농도가 172.1 ng/ml로 측정되었으며 선암으로 진단받고 좌측 전폐절제술을 시행 받은 환자로 수술 후 병기는 IIb였다. 이 환자는 수술 후 2년간 시행한 CEA 농도 측정에서 지속적으로 높은 혈중 농도를 보였으나 32개월간의 추적관찰에서 전이나 재발의 증거는 찾을 수 없었으며 현재까지 추가적인 치료 없이 생존하

고 있다. 다른 1명은 54세 남자 환자로 수술 전 CEA 농도가 134.5 ng/ml였고 선암으로 우측 이엽 절제술을 시행 받고 IIIa 진단 받은 환자로 23개월 후에 골전이가 확인되었으며 수술 후 25개월에 사망하였다. 이 환자는 수술 1개월 후에 실시한 CEA 검사상 35.6 ng/ml로 떨어졌으나 이후 재검사상 더 이상의 하락 없이 높은 CEA 농도를 유지하였다. 수술 후 지속적으로 높은 CEA 농도를 고려할 때 두 환자에서 검사상의 오류로 판단하기에는 어려운 점이 있었다.

모든 환자에서 CEA 혈중 농도는 비소세포성폐암의 조직학적 형태나 TNM 병기 결정에 따른 병기 사이에 통계학적으로 유의한 차이를 나타내지 않았고 종양의 크기나 림프절 병기에 따라서도 유의한 차이를 나타내지 않았다. 수술 후 환자의 생존기간에는 수술 후의 혈중 CEA 농도가 높은 군에서 정상인군에 비해 생존 기간이 짧은 것으로 나타났으며($p=0.0142$) 수술 후 무병기간에 대해서는 혈중 CEA가 높은 군과 낮은 군 사이에 유의한 차이는 발견할 수 없었다.

NSE는 소세포성폐암과 같은 신경내분비 종양에서 발견되는 해당 효소 에놀라아제의 동형체로 소세포성폐암에서 높은 혈중 농도는 항암제 치료에 좋은 반응을 보인다고 알려져 있으며, 비소세포성폐암에서도 NSE 농도의 증가는 암종의 신경내분비적인 요소를 반영(13)하고, 증가된 NSE의 농도는 불량한 예후를 보이며(11), 진행된 병기의 편평상피세포암에서 독립적인 예후인자로서의 가치도 보고(27)되고 있으나 아직 명확한 연구는 진행되지 못한 상황이다.

본 연구에서도 NSE는 수술 후 생존기간이나 무병기간에 통계학적으로 영향을 주지 못했다. 또, 수술 후에도 혈중 농도가 수술 전에 비해 의미 있게 떨어지지 않았다. 다만, 수술 후 정기적으로 혈중 종양표지자 농도를 측정하고 그 중 추적기간 내에 재발이나 원격전이가 있었던 9명을 환자를 살펴볼 때, 재발이나 전이의 시점과 혈중 NSE의 농도 증가가 일치하는 경향을 보이기는 하였으나 개체수가 적어 통계학적 유의수준에는 이르지 못했다. NSE도 CEA와 마찬가지로 병기나 조직학적인 형태 사이에 유의한 차이는 나타나지 않았다. 이런 점들로 볼 때, NSE는 다른 종양표지자들에 비해 예후 인자로서의 유용성이 떨어지는 것으로 생각된다. 수술 후 1명의 환자에서 정규분포를 벗어난 수치인 증가된 NSE 농도를 보였는데, 수술 전 NSE 농도는 8.7 ng/ml로 정상이었으며 수술 후 1개월 후에 검사한 농도가 127.1 ng/ml로 증가되었다. 환자는 선암으로 우측 전폐절제술을 시행받고 IIb기로 진단 받았으며 수술 후 2개월째 반대편 폐에 전이가 발견되어 12개월째 사망하였다.

비교적 최근에 연구되기 시작한 Cyfra 21-1은 상피세포에서 관찰되는 세포골격 중간 섬유(cytoskeletal intermediate

filament)인 cytokeratin 분절 중, 기관지 상피 등의 단순상피에서 나타나는 cytokeratin 8, 18, 19 중에 cytokeratin 19의 분절을 측정하는 면역측정법(immunometric assay)이다. Stieber 등은 cytokeratin 19가 비소세포성폐암의 종양의 크기와 병의 진행 정도와 연관이 있다고 보고하였고(16,17), Pujol 등은 비소세포성폐암에서 Cyfra 21-1이 예후와의 연관성이 있다고 발표하였다(13,28). 또한 초기 병기의 편평상피세포암에서도 Cyfra 21-1의 혈중 농도는 독립적인 예후인자로서의 가치가 있다고 보고되었다(27). 그러나, Szturmowicz 등은 116명의 폐암환자를 대상으로 시행한 연구에서 Cyfra 21-1과 예후와 연관성이 없다고 보고(19)하는 등 다른 종양표지자와 마찬가지로 아직 예후인자로서의 유용성에 대해서는 정립되지 않은 상태이다.

본 연구에서 Cyfra 21-1은 다른 종양표지자와 마찬가지로 병기나 조직학적 형태에서는 유의한 차이를 보이지 않았고 이전에 발표(16,17)된 종양 크기와 연관성에 대해 본 연구에서는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 생존기간의 분석에 있어 수술 전 Cyfra 21-1의 혈중농도는 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 못했지만 p값에 근사하게($p=0.0566$) 혈중농도가 정상인군에 비해 높은 군에서 생존기간이 짧게 나타났으며, 수술 후의 혈중 농도가 높은 환자는 수술 후 생존기간이 유의하게 짧은 것으로 나타났다($p=0.0105$). 또한, 무병율의 분석에 있어서 수술 후 높은 혈중 Cyfra 21-1의 농도가 유의하게 짧은 무병기간을 나타내었다($p=0.0018$). 그러나, 수술 후 정기적으로 혈중 종양표지자 농도를 측정하고 추적기간 중 재발이나 원격전이가 있었던 9명을 환자를 살펴볼 때 혈중 농도의 증가 시점과 재발 시점과는 일치하지 않는 경향을 보였고 재발 당시 정상수치에 비해 수치가 크게 증가한 환자는 1명에 불과하여 수술 후 재발 시점을 예측하는 데는 유용성이 떨어지는 것으로 생각된다.

비소세포성폐암은 최근 지속적인 진단법의 발달에도 불구하고 진단 시 이미 진행된 병기로 발견되어 근치적 치료가 힘든 경우가 많다. 비소세포성폐암에서 예후나 치료방법의 결정에 있어 현재 가장 일반적으로 쓰이는 방법은 1997년에 개정된 AJCC 병기결정법(2)에 따른 TNM 병기결정이다. 그러나, 이 병기 결정법만으로는 환자의 예후나 재발 가능성에 대해 충분한 예측을 할 수가 없어 다른 부가적인 방법들이 TNM 병기 결정법에 추가하여 제시되고 있으나 아직 정립되지는 못한 상태이다. 이에 보다 신속한 진단과 치료 후 예후 및 재발가능성의 판단에 혈중 종양표지자가 유용한 수단으로 제시되고 있으나 이미 널리 쓰이고 있는 다른 종양에서의 종양표지자들에 비해 폐암에서는 낮은

민감도와 특이도로 인해 유용성에 대해서 아직 많은 의문점들이 있다. 현재까지 어떤 종양표지자도 예후인자로서의 유용성이 명확히 확립되지 않아 하나의 종양표지자만으로 예후나 재발가능성을 예측하기보다는 CEA, NSE, Cyfra 21-1의 조합이 예후와 의미 있는 상관관계를 보인다는 보고도 있다(29).

본 연구에서는 결론적으로, 수술 전 CEA의 혈중농도는 생존율과 무병기간과는 연관이 없었고 수술 후 증가된 혈중농도는 짧은 생존기간과 통계학적인 유의성이 있었으나 무병기간과는 유의성이 관찰되지 않았다. 수술 전·후의 NSE의 혈중농도는 생존율과 무병기간 모두 통계학적인 연관성이 관찰되지 않았다. 다만, 추적관찰에서 혈중농도의 증가와 재발시점이 일치하는 경향을 보였으나 환자수가 적어 통계학적인 유의성에는 이르지 못했다. 수술 전 증가된 Cyfra 21-1의 혈중농도는 무병기간과는 연관이 없었고 통계학적인 유의수준에는 이르지 못했으나 짧은 생존기간을 보이는 경향이 있었고 수술 후 증가된 혈중농도는 짧은 생존기간과 무병기간과 모두 연관성이 있었다.

이상의 결과로 볼 때, 종양표지자, 특히 Cyfra 21-1이 비소세포성폐암의 생존율과 전이 및 재발가능성에 대한 예후인자로 의미가 있다고 생각되며 높은 혈중 종양표지자의 농도가 측정된 환자에 있어서는 수술 이후에 추가적인 치료가 생존율과 재발 또는 전이의 예방에 도움을 줄 수 있을 것이라 생각된다. 그러나, 환자수가 적고 비교적 짧은 추적관찰 기간을 고려할 때 다른 혈중 종양표지자의 임상적 유용성에 대해 확실한 결과에 이르기 위해서는 더 많은 환자수의 연구와 더 오랜 기간의 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Fu XL, Zhu XZ, Shi DR, et al. Study of prognostic predictors for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999;23:143-152.
2. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-1717.
3. van der Gaast A, Schoenmakers CH, Kok TC, Blijenberg BG, Cornille F, Splinter TA. Evaluation of a new tumour marker in patients with non-small-cell lung cancer: Cyfra 21.1. *Br J Cancer* 1994;69:525-528.
4. Diez M, Torres A, Maestro ML, et al. Prediction of survival and recurrence by serum and cytosolic levels of CEA, CA125 and SCC antigens in resectable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1996;73:1248-1254.
5. Lombardi C, Tassi GF, Pizzocolo G, Donato F. Clinical significance of a multiple biomarker assay in patients with lung cancer. A study with logistic regression analysis. *Chest* 1990;

- 97:639-644.
6. Vincent RG, Chu TM, Fergen TB, Ostrander M. Carcinoembryonic antigen in 228 patients with carcinoma of the lung. *Cancer* 1975;36:2069-2076.
7. Shinkai T, Saijo N, Tominaga K, et al. Serial plasma carcinoembryonic antigen measurement for monitoring patients with advanced lung cancer during chemotherapy. *Cancer* 1986;57:1318-1323.
8. Nisman B, Amir G, Lafair J, et al. Prognostic value of Cyfra 21-1, TPS and CEA in different histologic types of non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 1999;19:3549-3552.
9. American Thoracic Society and European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small cell lung cancer. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1997;156:320-332.
10. Jorgensen LGM, Hansen HHH, Cooper EH. Neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen and lactate dehydrogenase as indicators of disease activity in small lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:123-128.
11. Diez M, Torres A, Ortega L, et al. Value of serum neuron-specific enolase in nonsmall cell lung cancer. *Oncology* 1993;50:127-131.
12. Van Zandwijk N, Jsem E, Bonfrer JMG, Mooi WJ, van Tinteren H. Serum neuron-specific enolase and lactate dehydrogenase as predictors of response to chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1992;19:37-43.
13. Pujol JL, Boher JM, Grenier J, Quantin X. Cyfra 21-1, neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: prospective study in 621 patients. *Lung Cancer* 2001;31:221-231.
14. Molina R, Filella X, Augé JM, et al. Tumor markers (CEA, CA 125, Cyfra 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. *Tumor Biol* 2003;24:209-218.
15. 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.
16. Stieber P, Hasholzner U, Bodenmuller H, et al. Cyfra 21-1. A new marker in lung cancer. *Cancer* 1993;72:707-713.
17. Nisman B, Lafair J, Heching N, et al. Evaluation of tissue polypeptide specific antigen, Cyfra 21-1, and carcinoembryonic antigen in nonsmall cell lung carcinoma: does the combined use of cytokeratin markers give any additional information? *Cancer* 1998;82:1850-1859.
18. Pujol JL, Grenier J, Parrat E, et al. Cytokeratins as serum markers in lung cancer: a comparison of Cyfra 21-1 and TPS. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:725-733.
19. Szturmowicz M, Sakowicz A, Rudzinski P, et al. The clinical value of Cyfra 21-1 estimation of lung cancer patients. *Int J Biol Markers* 1996;11:172-177.
20. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. The World Health Organization Classification of Tumours. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 1st ed. Lyon; IARC Press, 2004: 10-11.
21. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986;104:66-73.
22. Noriyoshi S, Mitsunori O, Shin-ichi T, et al. Serum carcinoembryonic antigen level in surgical resected clinical stage I patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thoracic Surg* 2002;74:174-179.
23. Stokes TC, Stevens JF, Long P, Lockey E, Miller AL. Pre-operative carcinoembryonic antigen and survival after resection of lung cancer. *Br J Dis Chest* 1980;74:390-394.
24. Dent PB, McCulloch PB, Wesley-James O, MacLaren R, Muirhead W, Dunnett CW. Measurement of carcinoembryonic antigen in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1978;42:1484-1491.
25. Klesibauer JP, Castelnau O, Thomas P, Ramirez J, Lanteaume A, Roux F. Prognostic value of pre-therapeutic levels of carcinoembryonic antigen in primary bronchial carcinoma. *Bull Cancer* 1995;82:1019-1024.
26. Sawabata N, Ohta M, Takeda S, et al. Serum carcinoembryonic antigen level in surgically resected clinical stage I patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002;74:174-179.
27. Jan K, Wojcik E, Reinfuss M, Kolodziejski L. Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, Cyfra 21-1, and neuro-specific enolase in squamous cell lung cancer patients. *Clin Chem* 2002;48:1931-1937.
28. Brechot JM, Chevret S, Nataf J, et al. Diagnostic and prognostic value of Cyfra 21-1 compared with other tumour markers in patients with non-small cell lung cancer: a prospective study of 116 patients. *Eur J Cancer* 1997;33:385-391.
29. Barlesi F, Gimenez C, Torre JP, et al. Prognostic value of combination of Cyfra 21-1, CEA and NSE in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Res Med* 2004;98:357-362.