폐암 환자에서 수술전 종양표지자와 생존기간의 연관성 연구

연세대학교 보건대학원

건강증진교육학과

최 승 이

폐암 환자에서 수술전 종양표지자와 생존기간의 연관성 연구

지도 남 정 모 교수

이 논문을 보건학석사 학위논문으로 제출함

2005년 12월 일

연세대학교 보건대학원

건강증진교육학과

최 승 이

최승이의 보건학석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 보건대학원

2005년 12월 일

감사의 글

어떤 일을 함에 있어서 하나의 결과를 얻는 것이 쉽지 않다는 것을 배울 수 있는 소중한 시간이었습니다. 그리고 어떤 목표를 달성하였을 때의 성취감과 아쉬움은 앞으로 또 다른 목표에 정진함에 있어서 더 잘 할 수 있다는 자신감을 얻을 수 있게 되었습니다. 대학원 공부의 시작이 병원업무와 함께 어려움이 있었지만 무사히 마침을 감사합니다.

논문의 주제선정과 내용전개 과정에서 완성되기까지 항상 따뜻한 격려와 아낌없는 지도를 해주신 저의 지도 교수님이신 남정모 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 또한 바쁘신 중에도 세심한 관심과 배려를 아끼지 않으신 지선하 교수님과 이순영 교수님께도 감사를 드립니다. 바쁜 가운데 자료 제공에 협조해주신 민효기 선생님께도 감사를 드리며, 기술적인 통계에 도움을 주신 정혜영 선생님께도 감사를 드립니다.

언제나 늘 사랑으로 격려해 주시고 끊임없이 지원을 아끼지 않으시는 부모님과 형제자매들에게 감사드리고, 깊은 이해로 격려해 주신 시어머님께 감사를 드립니다. 아울러 건강을 기원합니다. 많은 시간을 함께 하지 못 한 아내와 엄마에게 꾸준한 사랑과 인내로 대해준 사랑하는 남편과 두 아들 재환, 장환에게 끝없는 고마움과 사랑을 전합니다.

2005. 12.

최 승 이 올림

차 례

국문요약 ····· v

Ⅰ. 서 론 ····· 1

1. 연구의 필요성 ····· 1

2. 연구의 목적 ····· 3

Ⅱ. 이론적 배경 ····· 4

1. 폐암 ····· 4

2. 종양표지자 (Tumor marker) ····· 5

3. 종양표지자의 임상적 의의 ····· 8

Ⅲ. 연구방법 ····· 11

1. 연구대상 및 자료수집 ····· 11

2. 주요변수의 정의와 측정 방법 ····· 11

3. 자료 분석 방법 및 연구의 틀 ····· 16

Ⅳ. 연구결과 ····· 17

1. 연구 대상자의 일반적인 특성 ····· 17

2. 비소세포폐암의 병리학적 분포 ····· 19

3. 종양표지자의 분포 ·····20
4. 일반적 특성에 따른 종양표지자의 분포 ·····21
5. 병리학적 특성에 따른 종양표지자의 분포 ·····24
6. 일반적 특성에 따른 전체 생존기간과 재발 생존기간 ·····26
7. 병리학 특성에 따른 생존 기간 ·····29
8. 종양표지자에 따른 생존 기간 ·····32
9. 종양표지자에 따른 재발 생존기간의 비교 위험도 ·····35
10. 종양표지자 CEA에 따른 전체 생존기간 비교 위험도 ·····37

Ⅴ. 고 찰 ····· 39

1. 연구방법에 대한 고찰 ·····39
2. 연구결과에 대한 고찰 ·····41

Ⅵ. 결 론 ····· 45

참고문헌 ····· 48

영문초록 ····· 56

표 차례

표 1 종양표지자 ·····6
표 2 종양표지자의 측정방법 ·····7
표 3 진료에 도움이 되는 검사 ·····8
표 4 연구에 사용된 측정 항목과 범주 ·····12
표 5 Stage 그룹을 사용한 새로운 ISS ·····15
표 6 대상자의 일반적 특성 ·····18
표 7 분석대상 비소세포 폐암의 병리학적 분포 ·····19
표 8 종양표지자의 분포 ·····20
표 9 일반적 특성에 따른 종양표지자의 분포 ·····23
표 10 병리학적 특성에 따른 종양표지자의 분포 ·····25
표 11 일반적 특성에 따른 전체 생존기간과 재발 생존기간 분석 ·····28
표 12 병리학 특성에 따른 생존기간 ·····30
표 13 종양표지자에 따른 생존기간 ·····33
표 14 재발 생존기간에서 종양표지자에 따른 비교 위험도 ·····36
표 15 전체 생존기간에서 종양표지자에 따른 비교 위험도 ·····38

그림 차례

그림 1 연구의 틀 ·····16
그림 2 병리학적 특성에 따른 T/N/M Stage 전체 생존기간 ·····30
그림 3 병리학적 특성에 따른 조직병리 전체 생존기간 ·····31
그림 4 병리학적 특성에 따른 T/N/M Stage 재발 생존기간 ·····31
그림 5 CEA 종양표지자에 따른 재발 생존기간 ·····33
그림 6 Cyfra21-1 종양표지자에 따른 재발 생존기간 ·····34
그림 7 NSE 종양표지자에 따른 재발 생존기간 ·····34

국 문 요 약

이 연구는 폐암 종양 표지자인 CEA, CYFRA 21-1 그리고 NSE의 수술 전 측정값이 수술 후 전체 생존기간과 재발 생존기간과의 관련성에 관한 연구이다.

연구대상은 2000년 1월 1일부터 2005년 9월 30일까지 서울시내 모 종합병원에 내원하여 폐암으로 확진 받은 후 치료목적의 외과적 절제술을 받은 폐암환자 554명 중에서 수술 전 3개월 이내에 CEA, CYFRA 21-1, NSE 검사를 시행한 109명 환자를 최종 분석 자료로 이용하였다. 자료 분석은 SAS 9.1 프로그램을 이용하였으며 주요 결과는 다음과 같다.

1. 전체 대상자 중 TNM stage의 분포는 stage Ⅰ에서 34.9%, stage Ⅱ에서 14.7%, stage Ⅲ에서 35.8%, stage Ⅳ에서 14.7%로 분포하였다. 조직병리 분포는 편평상피세포암 50.5%, 선암 39.5%, 기타 조직병리가 10.0% 순으로 나타났다. 그리고 종양표지자는 CEA 4.60미만이 67.0%, 4.61이상이 33%이었으며, CYFRA 21-1 3.30미만이 59.1%, 3.31이상은 40.9%이었고, NSE는 12미만이 58.3%, 12.1이상은 41.7%로 분포하였다.

2. 병리학적 특성에 따른 종양표지자 분포의 TNM stage에서 CEA의 이상치가 stage Ⅰ은 13.2%, stage Ⅱ는 31.3%, stage Ⅲ는 41.0%, stage Ⅳ는 62.5%로 stage가 높을수록 의의 있는 증가를 보였으며 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(p=0.003). CYFRA 21-1의 이상치가 stage Ⅰ은 28.6%, stage Ⅱ 57.1%, stage Ⅲ 46.4%, stage Ⅳ에서 45.5%로 stage가

높을수록 증가를 보였으나 통계학적으로 유의하지 않았다(p=0.243). NSE의 이상치가 stage Ⅰ 51.5%, stage Ⅱ 41.7%, stage Ⅲ 32.1%, stage Ⅳ에서 36.4%로 통계학적으로 유의하지 않았다(p=0.477).

3. 조직병리의 분포는 CEA의 이상치가 선암에서 55.8%로 편평상피세포암 16.4%와 기타 27.3%에 비해 높게 나타났고, 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(p=0.001). CYFRA 21-1의 이상치는 편평상피세포암에서 54.5%로 기타 42.9%와 선암 24.3% 보다 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(p=0.022). NSE의 이상치는 선암에서 50.0%, 편평상피세포암에서 37.2%, 기타 28.6%로 통계학적으로 유의하지 않았다(p=0.403).

4. 종양표지자에 대한 로그-순위 검정 결과는 CEA의 경우 4.6미만인 대상자 중 수술 후 10.9%의 사망률과 19.2% 재발율의 차이가 있었으며, 4.61이상인 대상자 중 수술 후 8.3%의 사망률과 27.7% 재발률의 차이가 있었으나 로그-순위 검정 결과 유의하지 않았다. CYFRA 21-1의 경우 3.3미만인 대상자중 수술 후 5.8%의 사망률과 17.3% 재발률의 차이가 있었으며, 3.31이상시 2.8%의 사망률과 19.4%의 재발률의 차이가 있었으나 로그-순위 검정 결과 유의하지 않았다. 그리고 NSE의 경우 12미만인 대상자 중 수술 후 0%의 사망률과 18.4%의 재발률 차이가 있었으며, 12.1 이상시 8.6%의 사망률과 17.1%의 재발률 차이가 있었으나 로그-순위검정 결과 유의하지 않았다.

5. 전체 생존기간에 대해 콕스 비례위험 회귀모형을 실시한 결과 남자에 비해 여자의 전체생존에 대한 위험은 낮았으며 연령이 증가할수록 위험도는 증가하나 모두 통계학적으로 유의하지 않았다. 또한 신체활동도는 거동이 불편할수록 위험도가 증가하였으며 통계학적으로 유의하였다. TNM

stage는 stage Ⅰ보다 stage Ⅱ 1.413배, stage Ⅲ 1.054배, stage Ⅳ는 4.095배, 사망위험도가 높았으며, CEA는 4.6미만 보다 4.61이상에 해당하는 대상자의 사망 위험도가 0.840배 높았으나 통계학적으로 유의하지 않았다 (p=0.815).

6. 재발 생존기간에 대해 콕스의 비례위험회귀모형을 실시한 결과 전체적으로 성과 연령은 재발할 때까지의 생존기간과 관련성이 없었으며 활동도가 거동할 수 있는 환자에 비해 부축이 필요한 대상이 재발의 위험도가 2배 이상 높았으나 통계학적으로 유의하지는 않았다. 한편 TNM stage Ⅰ에 비해 stage Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ의 재발에 대한 위험이 높았으며 특히 stage Ⅳ의 위험도는 모형에 따라 8-20배 정도로 통계학적으로 유의하게 높았다.

다른 위험요인들의 영향을 통제하였을 때 재발에 대한 위험도는 CEA 종양표지자의 수준이 4.6이하 군에 비해 4.61이상 군이 0.889배 CYFRA 21-1 종양표지자의 수준이 3.3이하 군에 비해 3.31 이상 군이 1.770배 그리고, NSE 종양표지자 수준이 12이하 군에 비해 12.1 이상 군에서 1.518배 높았으나 통계학적으로 유의하지는 않았다.

본 연구의 결과 폐암의 종양표지자 CEA는 수술 직후 진단병기(TNM stage)와 조직병리와의 관련성이 통계학적으로 유의하였다. 그러나 수술 전 종양표지자의 수준으로 수술 후 사망 또는 재발까지의 생존기간을 예측하는 데는 본 연구의 연구 대상자 수가 적고 일개 종합병원의 자료에만 국한하였기 때문에 일반화하기 어려울 것으로 생각되며 향후 대표성 있는 대규모 자료에 기초한 연구가 필요하다.

Ⅰ. 서 론

1. 연구의 필요성

폐암은 19세기만 해도 드문 병이었으나 20세기 들어 환경오염과 보편화된 흡연의 영향으로 최근 발생빈도가 빠르게 증가하고 있다. 우리나라의 경우 인구 10만 명당 폐암으로 인한 사망률은 1994년 16.7%에서 2004년에는 20.6%로 10년 만에 23%의 증가추세를 보이고 있다(통계청,2005). 이와 같은 상황은 외국도 마찬가지여서 미국의 경우 남녀모두 폐암이 암 사망률의 1위이며 2002년 한 해 동안 모두 17만명 가량의 환자가 진단되었고 매년 약 15만명 가량이 사망한다고 한다(Jemal, 2002). 전 세계적으로는 해마다 백만 명의 환자가 폐암으로 사망한다(Carney, 2002). 전 세계 인구에서 가장 높은 암 사망률을 차지하고 있는 폐암으로 인한 사망률을 줄이기 위한 수술적 절제 및 방사선 치료와 항암 화학 약물요법을 포함한 많은 노력에도 불구하고 5년 생존율은 1970년대의 7%에서 2000년에 14%로 만족할 만한 수준에 미치지 못하고 있다(Parkin, 1999). 이에 폐암 발생의 기전 규명뿐 아니라 예방과 조기 진단 방법의 개발 및 그 치료법의 개발이 시급하게 필요하다.

폐암의 진단은 객담 세포 검사, 기관지내시경, 경피적 폐생검, 개흉 폐생검 등의 조직학적 확진이 가장 중요하며, 보조적 진단 수기로 방사선학적 검사와 종양표지자들이 알려져 있다. 종양표지자는 악성종양에서 혈중으로 분비하는 다양한 호르몬, 단백질, 효소, 항원 등이 포함된다. 악성 종양의

선별검사, 예후의 예측, 치료효과의 분석, 재발의 조기발견 등을 혈액검사를 통해서 간단하게 시행할 수 있는 이 종양표지자는 여러 광범위한 악성종양에 임상적으로 이용되고 있다(Cooper, 2000).

폐암 환자의 혈청에서 증가되는 종양표지자로 Carcinoembryonic Antigen(CEA), CYFRA 21-1, Squamous Cell Carcinoma Associated Antigen(SCC Ag), Tissue Polypeptide Antigen(TPA), Ca-125(Carbohydrate Associated Antigen), Ca 19-9(Carbohydrate Antigen 19-9), Neuron Specific Enolase(NSE), Creatine Kinase(CK) 등이 이용되고 있으며, 특히 CEA는 선암에서, CYFRA 21-1은 비소세포암, 특히 편평상피세포암의 진단에 유용하고, SCC항원은 편평상피세포암, NSE는 소세포암(small cell carcinoma)에서 각각 민감도가 높다(Dent, 1978, Body, 1990, Burghuber, 1990).

폐암의 예후 인자에 대해서는 종양 인자, 환자 요인, 환경 요인을 포함하여 150가지 이상이지만 환자 개개인의 예후를 결정하기는 쉽지 않다(Brundage, 2002). 종양표지자 동시검사의 양성율이 단독검사 양성율 보다 높고, 생존율의 비교에서도 유의한 차이가 있어 예후 예측인자로서 임상에서 유용하게 이용되고 있다(Ikeda,1996). 이런 모든 상황을 비추어 볼 때 폐암 환자와 종양표지자의 연관성을 장기생존 예측인자로서 각 항목들을 개별적으로 비교하여 생존기간 유효성 영향에 대한 연구가 필요하다.

이에 본 연구는 폐암으로 단일 기관에서 표준술식에 따라 근치적 폐절제술을 시행 받은 환자를 대상으로 수술 전 예후등과 관련하여 CEA 및 CYFRA 21-1, NSE의 혈청 내 검사치의 변화를 알아보고, 또한 종양표지자 측정치를 이용하여 폐암환자의 장기생존 예측인자 유용성에 대한 자료를 제시하고자 한다.

2. 연구의 목적

폐암 종양 표지자인 CEA, CYFRA 21-1 그리고 NSE의 수술 전 종양표지자 측정치를 이용하여 폐암환자에서 장기생존 예측인자로서의 유용성을 규명하는 것을 주요 목적으로 하고 있으며 구체적인 세부목적은 다음과 같다.

첫째, 폐암환자 종양표지자의 분포를 알아본다.

둘째, 종양표지자의 수준에 따라 TNM stage와 조직병리와의 관계를 알아본다.

셋째, 수술 전 CEA, CYFRA 21-1, NSE와 전체 생존기간(total survival time)과의 관련성을 알아본다.

넷째, 수술 전 CEA, CYFRA 21-1, NSE와 재발 생존기간(event free survival time) 과의 관련성을 알아본다.

Ⅱ. 이론적 배경

1. 폐암

폐암은 전 세계적으로 악성 종양 관련 사망의 중요한 원인의 질환이며, 폐암 중 비소세포 폐암(non small cell lung cancer)은 75%-88%인 암으로, 그중 편평상피세포암(35%-71%), 선암(9%-29%), 그리고 대세포암(large cell carcinoma, 3%-16%)이 대부분이다. 위와 같이 조직학적 세포 형태를 나누어 치료에 중요한 역할을 제공하고, 예후는 세포 형태가 아닌 병기판정에 의해 결정된다.

비소세포 폐암의 치료는 임상병기가 Ia부터 IIIa까지는 수술 치료를 시행한다. 그리고 각 수술 병기에 따른 5년 생존율도 병기가 진행됨에 따라 악화되어 조기 발견과 치료가 필요하다. 치료에 따른 다양한 치료법의 발전이 있지만, 예후의 경우 5년 생존율이 남자는 12.6%, 여자는 16.2%로 매우 불량하다(Osann, 2001). 일반적으로 폐암의 예후를 예측하는 지표의 TNM 병기는 그 정확도가 부정확하여 악성 종양의 기저 생물학적 특성을 고려한 지표들에 대한 연구의 필요성이 대두된다(이승헌 등, 2005).

소세포 폐암은 전체 폐암의 20-25%를 차지하며 이중 약 1/3의 환자가 제한병기로 진단된다(Boring, 1992). 소세포 폐암은 다른 폐암에 비해 진행이 빠르고 조기에 전신전이를 하는 특성을 가지며, 화학요법으로 치료한 경우 70-90%의 높은 반응율로 치료의 근간을 이루어 왔다(Seifter 등 1988). 그러나 단독화학요법의 치료는 50-90% 국소 재발율로 치료 후 2년

이상 생존율은 단지 10%에 불과하다(Johson 등, 1992). 소세포 폐암 환자들은 조기에 원격전이가 많아 국소요법인 수술적 절제나 방사선 요법으로는 장기간의 생존이 어렵다(Prasad, 등 1989). 소세포 폐암의 치료효과를 예측하는 예후인자로는 높은 신체활동도, 여성, 제한병기 등이 있다. 또한 진단당시 간이나 뇌 침범이 있는 경우 매우 좋지 않은 예후를 나타낸다(Lassen, 등 1995. Wolf, 등 1991. Chute,등 1997). 낮은 신체 활동도의 경우 예후가 악화되고 치료에 견디기 어렵지만 항암화학요법으로 전신상태의 개선과 생존의 연장을 기대할 수 있다.

2. 종양표지자 (Tumor marker)

종양표지자란 각종 악성종양과 연관되어 암세포가 생성하는 것으로 조직이나 세포 또는 혈액 등의 체액, 분비액, 배설액중에서 검출·정량한다. 이는 임상적 관찰 물질로서 종양의 진단, 예후결정, 치료 후의 추적관찰, 일반인구 또는 고위험군에서의 선별검사에 유용하다(O' Rourke, 1993).

또한 광의의 의미로, 암세포의 생성물은 아니지만 암의 진단이나 경과관찰에 도움이 되는 물질인 염증표지자를 포함시킨다. 이상적인 방법으로 암세포에만 있는 종양특이항원(Tumor Specific Antigen : TSA)을 측정한다. 현재는 실용적인 측정법이 없어서 암 관련항원(Tumor Associated Antigen: TAA)을 종양표지자로 사용하고 있다(Cooper,1996).

종양표지자의 이용은 Bence Jones Protein이 1847년 초부터 다발골수종(multiple myeloma)환자의 예후관찰에 이용하는 등 오래전부터 연구되어왔

다. 1938년에는 Gutman이 전이성 전립선암을 가진 환자의 혈액에서 Acid Phosphates의 증가를 보였고, 1960년대에는 CEA와 α-Fetoprotein을 포함하여 여러 가지 암 태아성 항원을 발견하였다. 이후에도 면역학과 분자 생물학의 기술 발전으로 종양표지자의 연구가 지속되었으며, 호르몬인 Human Chorionic Gonadotropin(HCG), Prostate-Specific Antigen(PSA), 종양관련항원인 CA 19-9, Cancer Antigen 125(CA 125)등이 현재 임상적으로 사용되고 있다(신용환, 2000)(표1).

표 1. 종양표지자

종양표지자	세부항목
Tumor Antigens	Carcinoembryonic Antigen
	α-Fetoprotein
	CA 125
	CA 19-9
	Prostate-Specific Antigen
Hormones	Human Chorionic Gonadotropin
	ACTH
	ADH
	Calcitonin
	Parathormone
Enzymes	Acid phosphatese
	Neuron Specific Enolase
	Galactosyl Transferase II
	Immunoglobulins
Other	Polyamines
	β_2 Microglobulin

종양표지자로서 암 조직에서 형성된 호르몬과 효소 등이 있다. 본래 이는 생체 내의 생성과는 달라서, 호르몬과 호르몬 전구물질 혹은 면역학적, 전기 영동적으로 성질이 다른 효소가 생성된다. 종양표지자는 말초혈액과 소변, 흉막 삼출액, 복수와 같은 액체 검사에서의 검체측정이 중요하다.

종양표지자의 측정법은 물질의 성상에 따라 다르며, 조직절편 또는 세포에서의 검출 및 체액은 면역조직학적 방법인 면역형광법이나 면역효소법 등을 사용한다(표2). 또한 체액 또는 분비액 중에 방출이나 유출되는 성분의 측정법이 다양하지만 면역측정법이 간편성과 특이성이 높아 가장 많이 이용된다.

표 2. 종양표지자의 측정방법

성 상	**측정방법**
항원성	면역측정법
효소활성	효소학적 측정법
호르몬 활성	생물학적 측정법
결합 활성	친화력 측정법
임상 화학적 성상	임상 화학적 측정법

3. 종양표지자의 임상적 의의

현재까지 많은 종양표지자가 임상진료에 이용(표3)되고 있으며, 암의 조기검출, 암의 진단과 감별진단, 암의 치료로 세분한다.

표 3. 암 진료에 도움이 되는 검사

구 분	세부검사방법
요중 특수물질 정성·정량검사	Bence Jones 단백 요 단백 면역 전기영동
분변검사	잠혈 반응검사 Hemoglobin
출혈·응고검사	PIVKA-Ⅱ
임상화학검사	Mucoprotein Sialic Acid 혈청 효소 isoenzyme P-Ⅲ-P
면역학적 검사	CRP(C-Reactive Protein) 면역 전기영동
종양 Marker	α-fetoprotein(AFP) Ferritin, KM01 Polyamine, CEA β_2 Microglobulin TPA, CA 19-9, CA 15-3 SCC, PAP, PSA, CA50 CA 125, NSE, SP1, CYFRA 21-1

1) 암의 조기검출

증상이 없는 사람을 대상으로 혈액 또는 소변으로 잠재적인 암환자를 발견하기 위하여 1차 검사를 한다. 암 발견확률이 높은 고위험군에 대하여 2차 검사를 시행한다. 이들 검사는 충분한 민감도와 특이도를 보이는 종양표지자가 없지만 융모성 종양에 대한 HCG검사와 갑상선 종양의 Calcitonin 검사는 2차 검사에 효과가 있다. 특이성이 큰 종양표지자도 종양에서 생산되는 물질의 검출로는 암의 조기진단에는 한계가 있다. 암의 생성물질이 혈액 또는 소변에서 검출될 때에는, 암 병소가 어느 정도 크기가 형성된 상태이다. 이에 암 특이항원에 대한 생체의 면역응답 검사가 조기 암 진단에 유용하다. 방법으로 암 특이항원을 정제하여 환자의 감작 림프구 또는 피내반응(지연형 피부 과민반응)의 검사가 있다. 또한 DNA 진단기술의 암 유전자와 그 활성화로 인한 암 유전자 산물의 미량검출방법도 유용하게 사용된다.

2) 암의 진단 · 감별진단

암 관련 인자는 암에서만 나타나지 않기 때문에 완전한 장기특이성은 없다. 그래서 암의 양성표지자(Broad-Spectrum Tumor Markers)와 특정한 연관조직 확산 종양표지자(Relatively Organ-Spectrum Tumor Marker)로 나눈다.

양성표지자는 특정 암에 국한되지 않고 다른 장기의 암에서도 양성율을 보인다. **그** 예로 β_2 Microglobulin, Ferritin, CEA, TPA, 요중 Polyamine등

이 있다. 또한 연관조직 확산 종양표지자는 특정장기 암에 양성률이 높다. 그 예로서 간세포 암에 대한 AFP, 전립선암은 PAP(Prostatic Acid Phosphatase)과 전립선 항원(PSA), 췌장암과 담도암은 CA 19-9등, 난소암은 CA125, 융모암은 융모성 생식선자극호르몬(HCG), 편평상피세포암은(폐암, 자궁경부암등) CYFRA 21-1, SCC 항원, 신경아세포아종이나 소세포성 폐암에는 NSE등이 있다. 소화기암은 여러 항원이 있지만, 각종 암에 대하여 높은 유사 양성률로 임상적으로 유사한 종양표지자의 선택이 필요하다.

여러 종양표지자중에서, 암과 양성종양과의 감별, 암의 아분류나 병기류에 영상진단과 병용은 효과가 있다. 물론 세포진단, 생검이 가능한 경우는 별도로 생체 심층부에 존재하는 종양의 감별진단이나 예후 추정에 중요한 역할을 한다.

가장 중요한 종양표지자의 임상적 유용성은 치료 후 환자의 경과관찰에 사용하며 암 재발의 조기발견이다. 주의를 할 사항은 수술 전에 이상 고농도를 보이는 종양표지자가 수술 후 재발하는 경우, 항상 재차 증가의 경우와 반대의 경우도 있다. 따라서 하나의 종양표지자 경과관찰은 위험하며, 가능한 각종장기 암에서 양성률이 높은 종양표지자의 2~3종 병용이 좋다.

Ⅲ. 연구방법

1. 연구대상 및 자료수집

2000년 1월 1일부터 2005년 9월 30일까지 서울시내 모병원에 내원하여 폐암 확진 후 치료목적의 외과적 절제술을 치료받은 폐암환자 554명중, 수술 전 3개월 이내에 CEA, CYFRA 21-1, NSE 검사 시행을 한 109명 환자를 대상으로 연구하였다. 또한, 환자들의 임상정보 및 생존여부는 의무기록을 바탕으로 생존기간을 후향적으로 조사 하였다.

2. 주요변수의 정의와 측정 방법

1) 일반적 특성과 주요변수

일반적 특성으로 연령, 성, 키, 몸무게, 체질량지수(BMI: Body mass index), 활동도, 흡연력, 음주력, 수술일, 재발일, 사망과 최종 추적일을 조사하였고 연령은 연속변수로 나머지 변수는 범주변수로 조사하였다(표4).

표 4. 연구에 사용된 측정 항목과 범주

측정항목	단위 또는 범주
성	남자, 여자
연령	세
체질량지수	Kg/m^2
활동도	거동, 부축
흡연력	흡연경험 없다, 흡연경험 있다.
음주력	마시지 않는다, 적당히 마신다, 많이 마신다.

2) 혈청학적 CEA와 CYFRA 21-1, NSE 정의와 측정 방법

① CEA

혈액 또는 기타의 체액에서 암의 진단을 위한 화학적 물질의 검출 노력은 1세기 전부터 시작하여 1965년 Gold와 Freedman에 의해 인체 대장선암세포에서 CEA의 발견으로 대장암의 진단에 매우 높은 민감도와 특이도의 발견이후 많은 종양표지자의 연구가 진행되었다(Gold, 1965). CEA는 사람 대장암의 추출액으로 면역시켜 얻은 항혈청에서 발견한 분자량 200,000의 당단백질로 현재 대장암뿐 아니라 유방암 및 폐암 등에 가장 널리 쓰이고 있는 종양표지자이다. CEA는 병기에 따라 그 농도와 양성율이 증가하고 같은 병기에서 CEA가 높으면 불량한 예후와도 관련이 있어 예후 판정과 치료 반응 관찰 및 재발의 조기 발견에 이용되고 있다.

검사는 Electrochemiluminescenca Immumoassay(ECLIA)법으로, 1차 배양(1st Incubation)에서는 검체와 biotinylated monoclonal CEA-specific AB가

샌드위치 복합체(sandwich complex)를 형성하고, 2차 배양(2nd Incubation)에서는 Streptavidin-coated microparticle이 첨가되어 Biotin과 Streptavidin의 상호작용에 의해 복합체가 solid phase에 붙게 한다. 이 반응은 혼합체가 측정와(measuring cell)로 옮겨진 상태에서 전류를 가하면 화학발광 분산이 일어나고 이를 photomultiplier로 측정한다. 일반적으로 정상 참고치는 4.6ng/ml이하이다.

② CYFRA 21-1

CYFRA 21-1은 혈청에서 cytokeratin19 분절의 발견으로 최근 개발된 종양표지자 검사 방법으로 비소세포암, 특히 편평상피세포암의 진단에 유용하다(Rastel 등, 1994, Pujol 등, 1993). cytokeratin은 정상과 악성상피세포의 세포골격을 이루는 필라멘트9 중간생성물로 분자량과 이차원 전기영동에서의 이성 전극점에 따라 20가지의 종류로 나뉜다(Debus 1984). 그 중 cytokeratin subunit 19분절을 쥐의 두 단일 클론항체 KS19-1과 BM19-21을 이용하여 새로운 면역방사계측법으로 혈청에서 측정한다. 정상 참고치는 3.30ng/ml이하로, 이 cytokeratin 분절이 CYFRA 21-1에 해당된다(Bodenmüller 1992).

③ NSE 방법

에놀라제(2-phospho-D-glycerate hydrolase)는 2-phosphoglycerate ⇆ 2-phosphoenol-pyruvate의 반응을 촉매하는 해당계 효소이다. 동물의 에놀라제는 a, B, r의 3종류의 기본단위로 이루어진 2배체로 aa, BB, rr, aB, ar의 5가지 동위효소가 알려졌다. 그중 r를 기본단위로 하는 rr와 ar형 에놀

라제는 주로 신경세포와 축색돌기(axon)에만 존재하고 교(膠)세포에는 존재하지 않아 NSE(Neuron Specific Enolase)라고 명명되었다.
그러나 그 후 NSE는 신경 내분비세포, 혈소판, 적혈구, 림프구 등의 분포에 면역 조직화학 방법이나 면역측정법으로 확인된다. 그리고 같은 방법으로 신경 내분비종양이나 그와 유사한 성격을 가진 소세포성 폐암 등에도 다량 검출된다. 이 NSE는 혈청에서도 검출되며 혈청 종양 표지자의 주요한 인자이다. 정상 참고치는 12.0ng/ml 이하이다.

3) TNM stage 측정방법

1997년에 개정된 TNM병기 분류체계는 주 종괴와 같은 엽에 폐내 전이가 있는 T_4와 주 종괴와 다른 엽에 폐내 전이가 있는 M_1으로 분류한다. 따라서 이 결정이 양성이면 환자의 병기는 $T_{1-2}N_0M_0(I_A-I_B)$ 수술이 가능하며, 이 경우 5년 생존율 40-60%의 비교적 양호한 예후가 예상된다. 그리고 이 결절이 악성인 경우의 병기는 $T_4N_0M_O(\text{III}_B)$ 내지는 $T_{1-2}N_0M(\text{IV})$로서 수술이 불가능하고 5년 생존율은 1-7%로 매우 불량하다(Mountain,1997). 비소세포암의 병기 판정은 American Joint Committee on Cancer Staging에서 정한 TNM 분류법 10에 근거 하였다(표5).

표 5. Stage 그룹을 사용한 새로운 ISS

Occult Carcinoma	TX	N0	M0
stage 0	TIS	Carcinoma in situ	
stage Ⅰ	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
stage Ⅱ	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
stage ⅢⅠa	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
stage ⅢⅠb	Any T	N3	M0
	T4	Any N	M0
stage Ⅳ	Any T	Any N	M1

(American joint committee on cancer staging 2002)

3. 자료 분석 방법 및 연구의 틀

자료 분석 방법과 연구의 틀은 다음과 같다.

1) 수술 전 CEA, CYFRA 21-1, NSE의 분포를 기술통계량을 통해 알아본다.

2) 수술 전 CEA, CYFRA 21-1, NSE와 TNM stage의 관련성은 χ^2 검정을 통해 관련성을 알아본다.

3) 수술 전 CEA, CYFRA 21-1, NSE와 전체 생존기간 및 재발 생존기간과의 관계를 로그-순위 검정을 통해 분석하고 혼란변수를 통제한 후의 관련성은 콕스의 비례위험 회귀모형(Cox's proportional hazard's model)을 이용하여 분석한다. 모든 통계분석은 SAS 9.1 프로그램을 이용하였으며, 유의수준은 $p<0.05$로 정의하였다. 이 연구의 틀은 그림1과 같다.

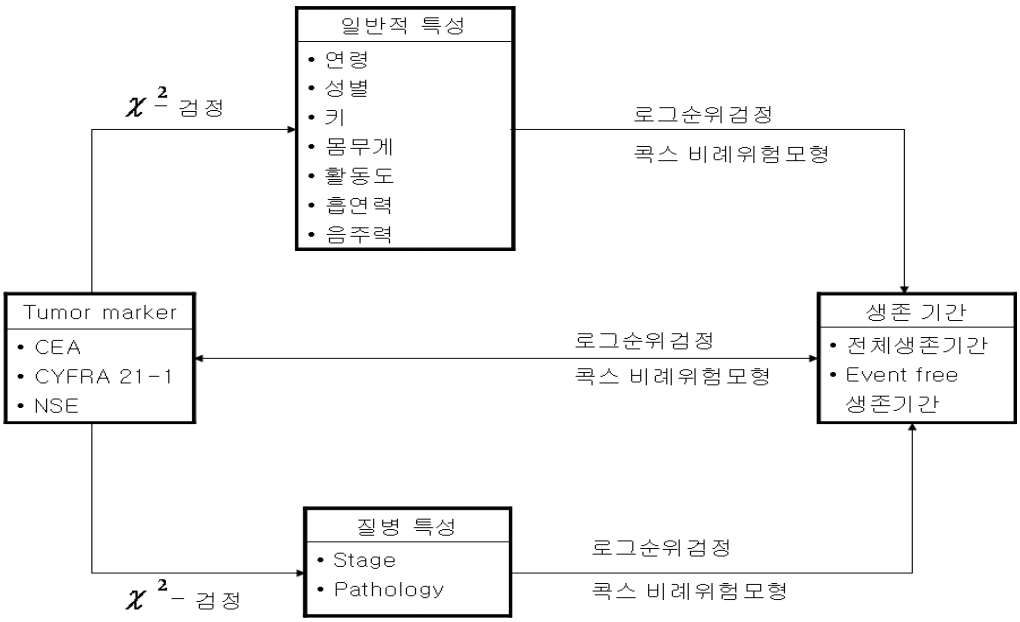

그림 1. 연구의 틀

Ⅳ. 연구결과

1. 연구 대상자의 일반적인 특성

연구대상자의 일반적인 특성으로 성별, 연령, 체질량지수, 활동도, 음주력, 흡연력에 대해서 조사하였다(표6).

대상자의 성별 분포는 남자 90명(82.6%), 여자 19명(17.4%)으로 남녀 비는 4.7:1로 남자가 많았으며 평균연령은 61.5±8.2세였다. 연령별 분포를 보면 59세 미만이 36명(33%), 60-69세가 53명(48.6%), 70세 이상이 20명(18.4%)으로 60-69세가 가장 많았다.

체질량 지수는 19미만에서 22명(20.2%), 19-23미만은 43명(39.5%), 23-25미만은 25명(22.9%), 25이상은 19명(17.4%)이었다. 활동특성은 자유로이 거동할 수 있는 환자 69명(69%)과 부축을 받는 환자가 31명(31%)이었다. 음주력은 술을 마시지 않는 환자 29명(29.6%), 음주를 적당히 하였던 환자 42명(42.7%), 음주를 많이 하였던 환자 27명(27.6%)이었다. 흡연력은 흡연경험이 없는 환자 33명(30.3%)과 흡연 경험이 있는 환자 76명(69.7%)으로 분포하였다.

표 6. 대상자의 일반적 특성

변수	범주	명(%)
성별	남	90(82.6)
	여	19(17.4)
연령	≤59	36(33.0)
	60-69	53(48.6)
	≥70	20(18.4)
체질량 지수	＜19	22(20.2)
	19-23	43(39.5)
	23-25	25(22.9)
	＞25	19(17.4)
활동도	거동	69(69)
	부축	31(31)
음주력	마시지 않는다	29(29.6)
	적당히 마신다	42(42.8)
	많이 마신다	27(27.6)
흡연력	비흡연	33(30.3)
	흡연	76(69.7)
전체		109(100.0)

2. 비소세포 폐암의 병리학적 분포

비소세포폐암의 병리학적 특성과 조직병리학적 분포를 조사하였다. T/N/M stage에서 stage Ⅰ 38명(34.9%), stage Ⅱ 16명(14.7%), stage Ⅲ 39명(35.8%), stage Ⅳ 16명(14.7%)으로 stage Ⅲ가 가장 많이 분포하였고, 폐암의 조직 병리학적 분포로는 편평상피세포암 55명(50.5%), 선암이 43명(39.5%), 기타(BAC, Large)를 나타내는 조직병리가 11명(10.0%) 순으로 나타났다(표 7).

표 7. 분석대상 비소세포 폐암의 병리학적 분포

변수	범주	명(%)
TNM Stage	Ⅰ	38(34.9)
	Ⅱ	16(14.7)
	Ⅲ	39(35.8)
	Ⅳ	16(14.7)
조직병리	Adenocacinoma	43(39.5)
	Squamous cell carcinoma	55(50.5)
	기타	11(10.0)
계		109(100)

3. 종양표지자의 분포

연구대상자의 종양표지자의 분포를 조사 하였다. CEA측정값 4.6이하는 73명(67.0%)이고, 4.61이상은 36명(33.0%)이었다. 이 중 CYFRA 21-1의 측정이 가능했던 환자는 88명으로 3.3이하는 52명(59.1%)이었고, 3.31이상은 36명(40.9%)이었다. 또 NSE의 검사가 가능했던 환자는 84명으로 12이하는 49명(58.3%)이고, 12.1 이상은 35명(41.7%)이었다(표8).

표 8. 종양표지자의 분포

단위 : ng/ml

종양표지자	범주	명(%)
CEA (n=109)	≤4.60	73(67.0)
	>4.60	36(33.0)
CYFRA 21-1 (n=88)	≤3.30	52(59.1)
	>3.30	36(40.9)
NSE (n=84)	≤12.0	49(58.3)
	>12.0	35(41.7)

4. 일반적 특성에 따른 종양표지자의 분포

연구대상자의 일반적인 특성에 따라 종양표지자의 분포에 차이가 있는지 분석 하였다(표9).

성별에 따른 종양표지자의 분포는 기준치를 초과하는 대상자의 CEA에서 남자 30명(33.3%), 여자 6명(31.6%)이었으며(p=1.000), CYFRA 21-1에서 남자 30명(41.7%), 여자 6명(37.5%)이었다(p=0.980). 또한 NSE에서 남자 29명(42.7%), 여자 6명(37.5%)으로서 성별에 따라 세 가지 종양표지자 모두 비정상 범주에 속하는 비율은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.925).

연령분포에 따른 종양표지자의 분포는 기준치를 초과하는 대상자의 CEA에서 59세 이하 11명(30.6%), 60-69세 15명(28.3%), 70세 이상 10명(50.0%) 이었고(p=0.198), CYFRA 21-1에서 59세 이하에서는 10명(33.3%), 60-69세 18명(45.0%), 70세 이상 8명(44.4%) 이었다(p=0.582). 그리고 NSE에서 59세 이하 13명(43.3%), 60-69세 이하 13명(35.1%), 70세 이상 9명(52.9%)으로 연령에 따라 세 가지 종양표지자 모두 비정상 범주에 속하는 비율은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.455).

체질량 지수에 따른 종양표지자의 분포는 기준치를 초과하는 대상자의 CEA에서 체질량지수 19이하 5명(22.7%), 19-23에서 17명(39.5%), 23-25에서 7명(28%), 25이상 7명(36.8%) 이었으며(p=0.515), CYFRA 21-1에서 체질량지수 19이하 9명(42.9%), 19-23에서 13명(39.4%), 23-25에서 6명(31.6%), 25이상 8명(53.3%) 이었다(p=0.636). 또한 NSE에서 체질량지수 19이하 7명(36.8%), 19-23에서 18명(58.1%), 23-25에서 7명(36.8%0), 25이상 3명(20.0%)

으로 체질량지수에 따라 세 가지 종양표지자 모두 비정상 범주에 속하는 비율은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.082).

활동도에 따른 종양표지자의 분포는 기준치를 초과하는 대상자는 CEA에서 자유로이 거동하는 환자 26명(37.7%), 부축이 필요한 거동이 불편한 환자 8명(25.8%) 이었으며(p=0.352), CYFRA 21-1에서 자유로이 거동하는 환자 28명(44.4%), 부축이 필요한 거동이 불편한 환자는 6명(37.5%) 이었다(p=0.827). 또한 NSE에서 자유로이 거동하는 환자 23명(37.1%), 부축이 필요한 거동이 불편한 환자 9명(64.3%) 으로 활동도에 따라 세 가지 종양표지자 모두 비정상 범주에 속하는 비율은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.118).

흡연력에 따른 종양표지자의 분포는 기준치를 초과하는 대상자의 CEA에서 비흡연자 11명(33.3%), 흡연 경험자 25명(32.9%) 이었으며(p=1.000), CYFRA 21-1에서 비 흡연자 10명(34.5%), 흡연자 26명(44.0%) 이었다(p=0.529). 또한 NSE에서 비 흡연자 10명(38.5%), 흡연자 25명(43.1%) 으로 흡연력에 따라 세 가지 종양표지자 모두 비정상 범주에 속하는 비율은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.873).

음주력에 따른 종양표지자의 분포는 기준치를 초과하는 대상자의 CEA에서 술을 마시지 않는 환자 9명(31.0%), 적당히 술을 마시는 환자 18명(42.9%), 술을 많이 마시는 환자 6명(22.2%) 이었으며(p=0.196), CYFRA 21-1에서 술을 마시지 않는 환자 9명(37.5%), 적당히 술을 마시는 환자는 15명(46.8%). 술을 많이 마시는 환자는 8명(38.1%)이었다(p=0.727). 또한 NSE에서 술을 마시지 않는 환자에서는 6명(26.1%), 적당히 술을 마시는 환자는 14명(45.2%), 술을 많이 마시는 환자는 12명(57.1%)으로 음주력에 따라 세

가지 종양표지자의 범주에 속하는 비율은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다 (p=0.107).

표 9. 일반적 특성에 따른 종양표지자의 분포

변수	범주	CEA(n=109)			CYFRA 21-1(n=88)			NSE(n=84)		
		명	n(%)++	p-값	명	n(%)++	p-값	명	n(%)++	p-값
성	남	90	30(33.3)	1.000	72	30(41.7)	0.980	68	29(42.7)	0.925
	여	19	6(31.6)		16	6(37.5)		16	6(37.5)	
연령	≤59	36	11(30.5)	0.198	30	10(33.3)	0.582	30	13(43.3)	0.455
	60-69	53	15(28.3)		40	18(45.0)		37	13(35.1)	
	>70	20	10(50.0)		18	8(44.4)		17	9(52.9)	
체질량지수	<19	22	5(22.7)	0.515	21	9(42.9)	0.636	19	7(36.8)	0.082
	19-23	43	17(39.5)		33	13(39.4)		31	18(58.1)	
	23-25	25	7(28)		19	6(31.6)		19	7(36.8)	
	>25	19	7(36.8)		15	8(53.3)		15	3(20.0)	
활동도	거동	69	26(37.7)	0.352	63	28(44.4)	0.827	62	23(37.1)	0.118
	부축	31	8(25.8)		16	6(37.5)		14	9(64.3)	
흡연력	비흡연	33	11(33.3)	1.000	29	10(34.5)	0.529	26	10(38.5)	0.873
	흡연	76	25(32.9)		59	26(44.0)		58	25(43.1)	
음주력	마시지않는다	29	9(31.0)	0.196	24	9(37.5)	0.727	23	6(26.1)	0.107
	적당히마신다	42	18(42.9)		32	15(46.8)		31	14(45.2)	
	많이 마신다	27	6(22.2)		21	8(38.1)		21	12(57.1)	

++ 정상범위를 초과하는 범주에 속하는 빈도수(CEA >4.60, CYFRA 21-1 >3.30, NSE >12.0)

5. 병리학적 특성에 따른 종양표지자의 분포

연구대상자의 병리학적 특성에 따른 종양표지자의 분포 차이를 분석 하였다(표10).

TNM stage의 특성에 따른 종양표지자의 분포는 기준을 벗어나는 CEA의 비정상치가 stage Ⅰ에서는 5명(13.2%), stage Ⅱ 5명(31.3%), stage Ⅲ 16명(41.0%), 그리고 stage Ⅳ에서 10명(62.5%)으로 암 병기의 진행정도에 따라 비정상치의 비율이 증가하였으며 통계학적으로 유의하였다(p=0.003). 그리고 기준을 벗어나는 CYFRA 21-1의 비정상치가 stage Ⅰ이 10명(28.6%), stage Ⅱ 8명(57.1%), stage Ⅲ 13명(46.4%), 그리고, stage Ⅳ에서 5명(45.5%)으로 암 병기의 진행정도에 따라 비정상치의 비율이 증가하였으나, 통계학적으로 유의하지 않았다(p=0.2430). 또한 기준을 벗어나는 NSE의 비정상치가 stage Ⅰ에서는 17명(51.5%), stage Ⅱ 5명(41.7%), stage Ⅲ 9명(32.1%), 그리고 stage Ⅳ는 4명(36.4%)으로 암 병기에 따른 상관관계는 보이지 않았으며 통계학적으로 유의하지 않았다(p=0.4773).

조직병리의 특성에 따른 종양표지자의 분포는 기준을 벗어나는 CEA의 비정상치가 선암은 24명(55.8%), 편평상피세포암 9명(16.4%), 기타 3명(27.3%)으로 선암에서 비정상치의 비율이 증가하였으며, 통계학적으로 유의한 차이를 보이고 있다(p=0.0002). 그리고 기준을 벗어나는 CYFRA 21-1의 비정상치는 선암 9명(24.3%), 편평상피세포암 24명(54.5%), 기타 3명(42.9%)으로 편평상피세포암에서 비정상치의 비율이 증가 하였으며 통계학적으로 유의하였다(p=0.0223). 또 기준을 벗어나는 NSE의 비정상치는 선암 17명

(50.0%), 편평상피세포암 16명(37.2%), 기타 2명(28.6%)으로 선암에서 비정상치의 비율이 증가하였으나 통계학적으로 유의하지 않았다(p=0.4032).

표 10. 병리학적 특성에 따른 종양표지자의 분포

변수	범주	CEA(n=109)			CYFRA21-1(n=88)			NSE(n=84)		
		명	n(%)++	p-값	명	n(%)++	p-값	명	n(%++)	p-값
TNM stage	I	38	5(13.2)	0.003	35	10(28.6)	0.243	33	17(51.5)	0.477
	II	16	5(31.3)		14	8(57.1)		12	5(41.7)	
	III	39	16(41.0)		28	13(46.4)		28	9(32.1)	
	IV	16	10(62.5)		11	5(45.5)		11	4(36.4)	
조직병리	Adenocacinoma	43	24(55.8)	0.001	37	9(24.3)	0.022	34	17(50.0)	0.403
	Squamous cell carcinoma	55	9(16.4)		44	24(54.5)		43	16(37.2)	
	기타	11	3(27.3)		7	3(42.9)		7	2(28.6)	

++ 정상범위를 초과하는 범주에 속하는 빈도수(CEA >4.60, CYFRA 21-1 >3.30, NSE >12.0)

6. 일반적 특성에 따른 전체 생존기간과 재발 생존기간

연구대상자의 일반적인 특성에 따른 전체 생존기간과 재발 생존기간의 차이를 분석 하였다(표11).

성별분포는 남자 90명중 10명(11.1%) 사망, 여자 19명중 1명(5.3%)이 사망하였으며(p=0.468) 연령별 59세 미만 36명중 3명(8.3%) 사망, 60-69세미만 53명중 7명(13.2%) 사망, 70세이상 20명중 1명(5.0%)이 사망하였다(p=0.558). 전체생존기간 중에서 체질량지수 분포는 19미만 22명중 3명(13.6%) 사망, 19-23미만 43명중 5명(11.6%) 사망, 23~25미만은 25명중 2명(8%) 사망, 25 이상 19명중 1명(5.3%) 사망이고(p=0.886), 전체 생존기간 중에서 활동도의 분포는 자유로이 거동할 수 있는 환자 69명중 1명(1.5%) 사망, 거동이 불편하여 부축을 받는 환자가 31명중 9명(29%) 사망이며, 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.001). 전체 생존기간 중의 음주력 분포는 술을 마시지 않는 환자 29명중 4명(13.8%) 사망, 적당히 마시는 환자 42명중 4명(9.5%) 사망, 많이 마시는 환자 27명중 4명(14.8%) 사망으로(p=0.562) 분포하였다. 흡연력 중 흡연경험이 없는 환자 33명중 31명(93.9%) 사망, 흡연경험이 있는 환자 76명 중 67명(88.2%)이 사망 하였다(p=0.397).

재발 또는 사망시 성별분포는 남자 90명중 20명(22.2%) 사망, 여자 19명 중 4명(21%) 사망 이었고(p=0.947), 연령별 분포는 59세미만 36명중 8명(22.2%) 사망, 60-69미만 53명중 14명(26.4%) 사망, 70세 이상 20명중 2명(10%) 사망이었고(p=0.399), 체질량지수 19미만은 22명 중 7명(31.8%) 사망, 19-23미만 43명 중 10명(23.3%) 사망, 23-25미만 25명중 4명(16%) 사망, 25

이상 19명중 3명(15.8%) 사망이었다(0.595). 활동도의 자유로이 거동할 수 있는 환자 69명중 8명(11.6%) 사망, 거동이 불편하여 부축을 받는 환자가 31명중 11명(35.5%) 사망하여 부축시 사망률이 높으며 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.022). 음주력은 술을 마시지 않는 환자 29명중 7명(24.1%)이 사망하였고 적당히 마시는 환자 42명중 9명(21.4%) 사망, 많이 마시는 환자 27명중 4명(14.8%)이 사망 하였다(p=0.537). 흡연력은 흡연 경험이 없는 환자 33명중 9명(27.3%) 사망, 흡연 경험 있는 환자 76명중 15명(19.7%)이 사망 하였다(p=0.431).

표 11. 일반적 특성에 따른 전체 생존기간과 재발 생존기간

변수	범주	명	전체 생존기간		재발 생존기간	
			사망자수(%)	p-값+	재발 or 사망(%)	p-값+
성	남	90	10(31.0)	0.468	20(22.2)	0.947
	여	19	1(5.3)		4(21.0)	
연령	≤59	36	3(8.3)	0.558	8(22.2)	0.399
	60-69	53	7(13.2)		14(26.4)	
	＞70	20	1(5.0)		2(10.0)	
체질량지수	＜19	22	3(13.6)	0.886	7(31.8)	0.595
	19-23	43	5(11.6)		10(23.3)	
	23-25	25	2(8.0)		4(16.0)	
	＞25	19	1(5.3)		3(15.8)	
활동도	거동	69	1(1.5)	0.001	8(11.6)	0.022
	부축	31	9(29.0)		11(35.5)	
음주력	마시지 않는다	29	4(13.8)	0.562	7(24.1)	0.537
	적당히 마신다	42	4(9.5)		9(21.4)	
	많이 마신다	27	2(7.4)		4(14.8)	
흡연력	비흡연	33	31(93.9)	0.397	9(27.3)	0.431
	흡연경력	76	67(88.2)		15(19.7)	

+ : p값은 로그-순위검정에 의해 얻어졌음

7. 병리학 특성에 따른 생존기간

연구대상자의 병리학 특성에 따른 전체 생존기간과 재발 생존기간의 차이가 있는지 분석 하였다(표12).

TNM stage에 따른 전체생존 분석으로 stage Ⅰ은 38명중 3명(7.9%) 사망, stage Ⅱ는 16명중 2명(12.5%) 사망, stage Ⅲ는 39명중 3명(76.9%) 사망, stage Ⅳ는 16명중 3명(18.8%) 사망으로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나(p=0.652, 그림2), 재발 또는 사망시 stage Ⅰ은 38명중 사망자수 4명(10.5%)이며, stage Ⅱ는 16명 중 사망자수 3명(18.8%)으로 stage Ⅲ는 39명중 사망자수 6명(15.4%)으로 stage Ⅳ는 16명중 사망자수11명(68.7%)으로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.001, 그림4). 조직병리 특성에 따른 생존기간은 선암 43명중 사망자수 4명(9.3%)이었고, 편평상피세포암은 55명중 사망자수 7명(12.7%)이었으며, 기타 11명으로 사망자가 없었으며 통계학적으로 유의하지 않았다(p=0.495, 그림3). 재발 또는 사망시 선암은 43명중 사망자수 12명(27.9%)이었고, 편평상피세포암은 55명중 사망자수 11명(20%)이었으며, 기타 11명중 사망자수 1명(9.1%)으로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.553).

표 12. 병리학 특성에 따른 생존 기간

변수	범주	명	전체 생존기간		재발 생존기간	
			사망자수(%)	p-값+	재발 or 사망자수(%)	p-값+
TNM stage	I	38	3(7.9)	0.652	4(10.5)	<.0001
	II	16	2(12.5)		3(18.8)	
	III	39	3(7.7)		6(15.4)	
	IV	16	3(18.8)		11(68.8)	
조직병리	Adenocacinoma	43	4(9.3)	0.495	12(27.9)	0.553
	Squamous Cell Carcinoma	55	7(12.7)		11(20)	
	기타	11	0		1(9.1)	

+ : p값은 로그-순위검정에 의해 얻어졌음

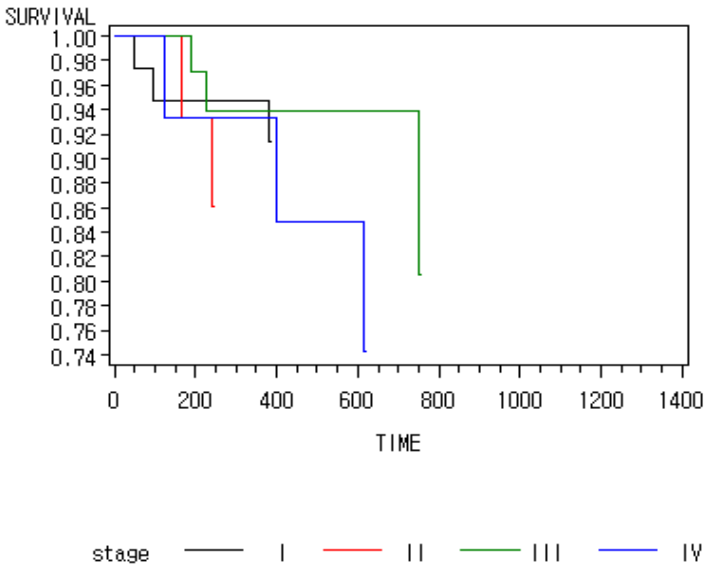

그림 2 . 병리학적 특성에 따른 TNM Stage 전체 생존기간

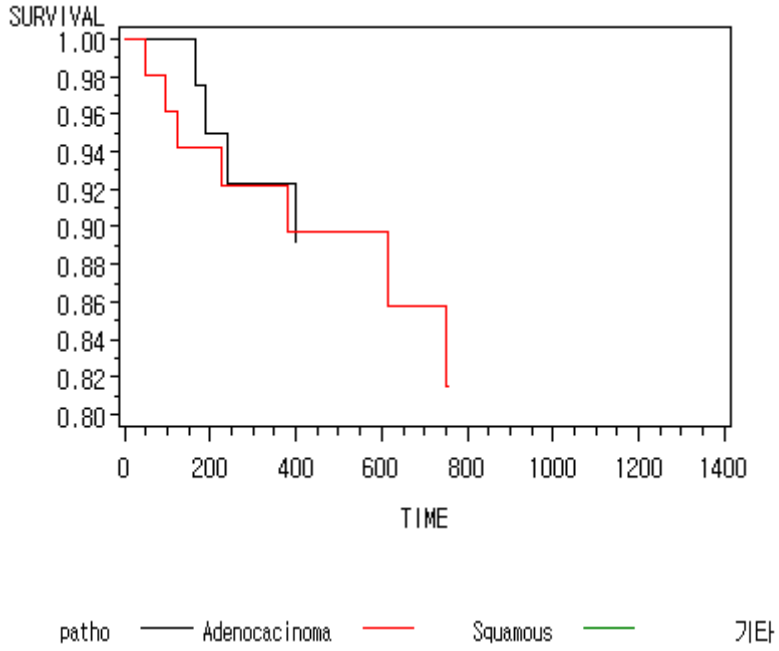

그림 3. 병리학적 특성에 따른 조직병리 전체 생존기간

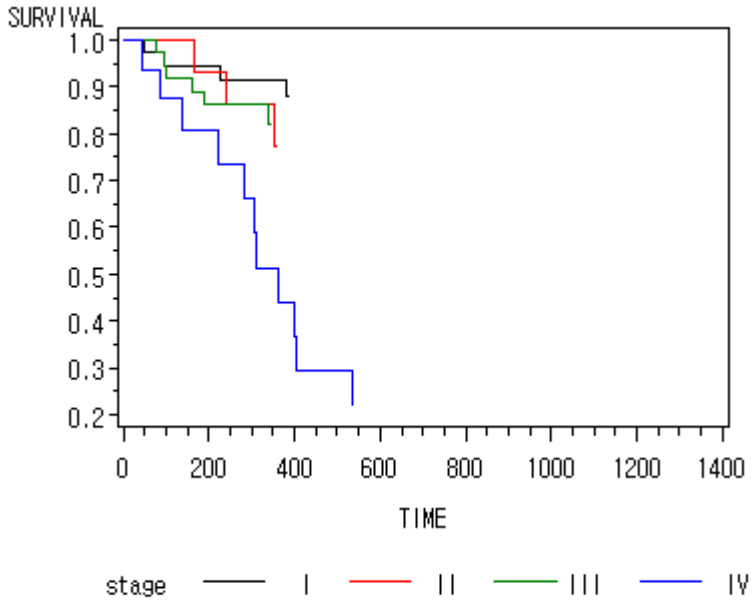

그림 4. 병리학적 특성에 따른 TNM Stage의 재발생존기간

8. 종양표지자에 따른 생존기간

연구대상자의 종양표지자에 따른 전체 생존기간의 차이와 재발 생존기간의 차이가 있는지 분석 하였다(표13).

종양표지자에 따른 전체 생존분석은 CEA가 4.6이하인 대상자 중 수술 후 사망한 경우는 11%(8명)이었으며, 4.61이상에서의 사망률은 8.3%(3명)로서 CEA가 높은 군에서 오히려 적게 사망하였으며, 통계학적으로 유의하지는 않았다(p=0.718). CYFRA 21-1은 3.3이하인 대상자 중 수술 후 사망한 경우는 5.8%(3명)이었으며, 3.31이상에서의 사망률은 2.8%(1명)로서 CYFRA 21-1가 높은 군에서 오히려 적게 사망하였으며, 통계학적으로 유의하지는 않았다(p=0.544). NSE가 12이하인 대상자 중 수술 후 사망한 경우는 0%(0명) 이었으며, 12.1이상에서의 사망률은 8.6%(3명)로서 NSE가 높은 군에서 오히려 적게 사망하였으며, 통계학적으로 유의하지는 않았다(p=0.056).

종양표지자에 따른 재발 생존분석은 CEA가 4.6이하인 대상자 중 수술 후 재발 또는 사망한 경우는 19.2%(14명) 이었으며, 4.61이상에서의 사망률은 27.8%(10명)로서 CEA가 높은 군에서 높게 사망하였으며, 통계학적으로 유의하지는 않았다(p=0.431, 그림5). CYFRA 21-1은 3.3이하인 대상자 중 수술 후 재발 또는 사망한 경우는 17.3%(9명) 이었으며, 3.31이상에서의 사망률은 2.8%(7명)로서 CYFRA 21-1이 높은 군에서 오히려 적게 사망하였으며, 통계학적으로 유의하지는 않았다(p=0.616, 그림6). NSE가 12이하인 대상자 중 수술 후 재발 또는 사망한 경우가 18.4%(9명) 이었으며, 12.1이상에서의 사망률은 17.1%(6명)로서 NSE가 높은 군에서 오히려 적게 사망하였으며, 통계학적으로 유의하지는 않았다(p=0542, 그림7).

표 13. 종양표지자에 따른 생존기간

변수	범주	명	전체 생존기간		재발 생존기간	
			사망자수(%)	p-값+	재발 or 사망자수(%)	p-값+
CEA	≤4.60	73	8(10.9)	0.718	14(19.2)	0.431
	>4.60	36	3(8.3)		10(27.8)	
CYFRA 21-1	≤3.30	52	3(5.8)	0.544	9(17.3)	0.616
	>3.30	36	1(2.8)		7(2.8)	
NSE	≤12.0	49	0(0.0)	0.056	9(18.4)	0.542
	>12.0	35	3(8.6)		6(17.1)	

+ : p값은 로그-순위검정에 의해 얻어졌음

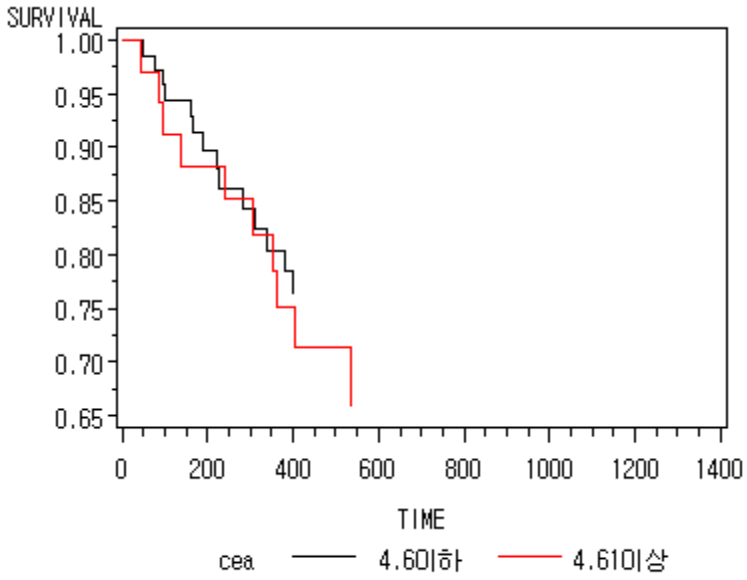

그림 5. CEA 종양표지자에 따른 재발 생존기간

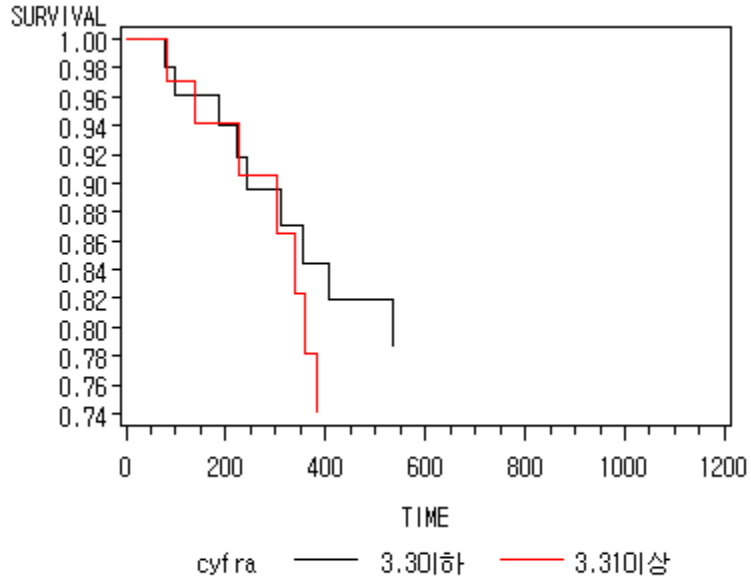

그림 6. CYFRA 21-1 종양표지자에 따른 재발 생존기간

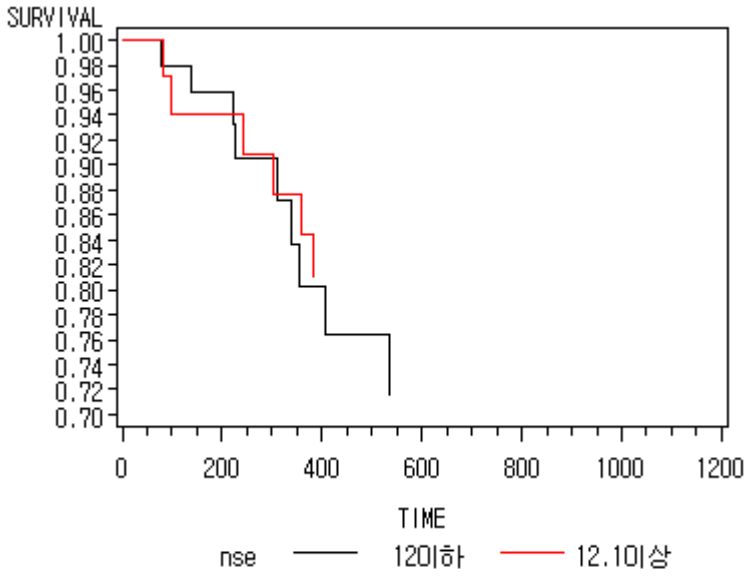

그림 7. NSE 종양표지자에 따른 재발 생존기간

9. 종양표지자에 따른 재발 생존기간의 비교 위험도

종양표지자에 따른 재발 생존기간의 비교위험도 차이가 있는지 콕스의 비례위험회귀모형을 이용하여 다른 위험요인들의 영향을 통제한 후 모형1은 CEA, 모형2는 CYFRA 21-1, 그리고 모형3은 NSE에 대한 각각의 회귀모형이다(표14).

전체적으로 성과 연령은 재발할 때까지의 생존기간과 관련성이 없었으며 활동도가 거동할 수 있는 사람에 비해 부축이 필요한 대상이 재발의 위험도가 2배 이상 높았으나 통계학적으로 유의하지 않았다. 한편 TNM stage Ⅰ에 비해 stage Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ의 재발에 대한 위험이 높았으며 특히 stage Ⅳ의 위험도는 모형에 따라 8-20배 정도로 통계학적으로 유의하게 높았다.

다른 위험요인들의 영향을 통제하였을 때 재발에 대한 위험도는 CEA 종양표지자의 수준이 4.6이하 군에 비해 4.61이상 군이 0.889배 CYFRA 21-1 종양표지자의 수준이 3.3이하 군에 비해 3.31이상 군이 1.770배 그리고, NSE 종양표지자 수준이 12이하 군에 비해 12.1이상 군에서 1.518배 높았으나 통계학적으로 유의하지 않았다.

표 14. 재발 생존기간에서 종양표지자에 따른 비교 위험도

변수	범주	모형 1		모형 2		모형 3	
		RR	p-값	RR	p-값	RR	p-값
성	남	1		1		1	
	여	0.540	0.379	1.101	0.909	0.897	0.896
연령		1.013	0.720	1.037	0.447	1.036	0.443
활동도	거동	1		1		1	
	부축	2.379	0.074	2.045	0.412	2.043	0.417
TNM stage	I	1		1		11	
	II	1.597	0.542	1.243	0.820	1.991	0.460
	III	1.255	0.755	0.472	0.543	0.519	0.596
	IV	8.574	0.002	15.150	0.003	20.483	0.002
CEA	≤4.60	1					
	>4.60	0.932	0.889				
CYFRA 21-1	≤3.30			1			
	>3.30			1.770	0.386		
NSE	≤12.0					1	
	>12.0					1.518	0.560

§ 콕스의 비례위험 함수 모형

10. 종양표지자 CEA에 따른 전체 생존기간 비교 위험도

연구대상자의 종양표지자에 따른 전체 생존기간의 비교 위험도 차이가 있는지 분석 하였다. 종양표지자 간에 상관성이 높고 이 연구의 대상자 수가 많지 않았기 때문에 성, 연령, 활동도, stage의 영향을 통제한 후 CEA에 대한 콕스 비례위험 회귀모형을 실시하였으며, 그 결과는 다음과 같다(표 15).

남자에 비해 여자의 전체생존에 대한 위험은 낮았으며 연령이 증가할수록 위험도는 증가하나 모두 통계학적으로 유의하지 않았다. 또한 신체활동도는 거동이 불편할수록 위험도가 증가하였으며 통계학적으로 유의하였다. TNM stage는 stage Ⅰ보다 stage Ⅱ는 1.413배 (p=0.708), stage Ⅲ는 1.054배(p=0.955), stage Ⅳ는 4.095배(p=0.123) 사망위험도가 높았으며, CEA는 4.6미만 보다 4.61이상에 해당하는 사람의 사망 위험도가 0.840배 높았으나 통계학적으로 유의하지 않았다(p=0.815). CYFRA 21-1, NSE에 따른 전체 생존기간 분석은 사망자수가 매우 작아서 분석하지 않았다.

표 15. 전체 생존기간에서 종양표지자에 따른 비교위험도

변수	범주	명	RR	p-값
성	남	90	1	
	여	19	0.504	0.555
연령		109	1.022	0.650
활동도	거동	69	1	
	부축	31	12.860	0.018
TNM stage	Ⅰ	38	1	
	Ⅱ	16	1.413	0.708
	Ⅲ	39	1.054	0.955
	Ⅳ	16	4.095	0.123
CEA	≤4.60	73	1	
	>4.60	36	0.840	0.815

§ 콕스의 비례위험 함수 모형

Ⅴ. 고 찰

본 연구는 폐암 종양 표지자인 CEA, CYFRA 21-1 그리고 NSE의 수술 전 측정치를 이용하여 폐암환자에서 TNM stage의 진행병기와 장기생존 예측인자로서 관련성 여부를 분석하였다.

1. 연구방법에 대한 고찰

폐암은 국내에서도 발생 빈도가 증가되고 있으나 대부분의 환자에서 증상이 나타나 진단이 될 때는 이미 진행된 병기인 경우가 많다. 폐암의 진단은 확실한 조직학적 진단이 어려울 경우 종양표지자의 검사가 보조적인 진단 수단이 되고, 조기 진단이나 경과 관찰에 이용되고 있다. 그리하여 본 연구를 통해 폐암 환자에서 수술 전 종양표지자의 생존기간과 예후에 관련이 있는지 알아보고자 하였다.

연구대상은 폐암환자들을 대상으로 하였고 폐암환자의 장기생존 예측인자로 말기 암 환자의 진료에 도움이 되는 자료로 삼고자 하였다. 일개 종합병원에 내원하여 폐암 확진 후 치료목적의 외과적 절제술을 치료받은 554명의 환자 중에서 3개월 이내에 CEA, CYFRA 21-1, NSE 검사를 받은 109명의 자료를 분석하였다. 자료 수집기간은 2000년 1월 1일부터 2005년 9월 30일까지 5년 9개월간이었다.

대상자의 일반적인 특성은 선행 연구를 통해 종양표지자와 폐암에 영향

을 미칠 수 있는 요인들을 선정하였다.

폐암의 종양표지자는 현재 임상적으로 사용되고 있는 CEA, NSE, CYFRA 21-1 등을 사용하였다. CEA는 분자량이 180,000 dalton이며, 태생기 내배엽 표피세포에 정상적으로 존재하고, 위장계통의 종양, 폐암, 유방암, 자궁암, 간암 등 여러 종류의 악성 종양에 증가한다(Hansen, 1974). 폐암에서는 선암에서 더 증가한다(Vincent, 1979). 기준치는 본원의 기준인 4.6ng/ml를 적용 하였다.

CYFRA 21-1을 측정하는 방법으로는 면역방사계수 측정법(RIA)과 효소면역측정법(EIA)이 있는데 양자의 방법에서 민감도는 비슷한 것으로 알려져 있으며, 면역방사계수측정법을 이용하여 측정하였다(Gaast, 1994). CYFRA 21-1의 기준치를 유럽 다기관 공동조사(Rastel, 1994)에서 정하였고 본원의 기준치와 동일한 3.3ng/ml로 적용 하였다.

NSE는 모든 인체 조직에 존재하나 농도는 아주 낮고(Hillin, 1980), 적혈구 내에도 존재(Thomson, 1982)하여 검체가 용혈시 값이 증가할 수 있지만, NSE의 증가가 소세포암에서 병기나 종양 크기와 연관이 있다는 보고가 많이 있다(Bodenmuller, 1992, 이병수, 1987). 치료 후 관해 정도에 따른 수치의 변동은 상관관계가 있으며 경과 중 임상적으로 재발을 알기 전 수치가 증가하여 재발을 예측하고, 계속적인 증가는 치료에 좋지 않은 반응이 예상된다. 기준치는 본원의 기준인 12ng/ml를 적용 하였다.

TNM stage 측정방법의 비소세포암 병기판정은 American Joint Committee on Cancer Staging에서 정한 TNM 분류법 10의 기준에 따라 분류 하였다.

본 연구의 제한점으로는 폐암 수술환자에서 수술 전 3개월 이내에 CEA,

CYFRA 21-1, NSE 검사를 시행한 환자를 대상으로 선택 치우침(selection bias)이 있다. 이 점은 향후 전 · 후향적인 연구가 필요하다. 또한 연구대상자의 수가 작은 제한점이 있으며, 좀 더 많은 연구 대상자의 연구가 필요하다. 현재 폐암의 검사 혹은 조기진단에 종양표지자들을 이용하여 낮은 민감도로 어려움을 겪고 있으나 3~4종 종양표지자들을 동시에 측정할 경우 폐암의 진단 및 조직형의 예측과 예후에 더욱 도움이 될 것으로 생각된다.

2. 연구결과에 대한 고찰

폐암환자에서 수술 전 종양표지자의 생존기간에 대한 본 연구의 결과를 선행연구 및 연구결과들과 비교하였다.

폐암 환자의 성별 분포는 남자 82.6%, 여자 17.4%로 남녀의 비는 4.7:1로 남자가 많은데 이는 1960년대 Sabour(1962)의 9:1, 1970년대 서복주 등(1978)과 solomon(1974) 등의 7.1:1 비하면 여성 폐암 인구의 증가를 알 수 있으나, 최근 1980년대의 Hinshaw-Murry(1982), 김준택 등(1984)의 연구인 3:1 보다는 남성 폐암 환자의 분포가 많았다. 1994년에 남자 28%, 여자 9.5%로 2.9:1이었고, 2004년 남자 40.6%, 여자 14.3%로 2.8:1(통계청, 2005)로 남성의 폐암 환자 분포가 많았다.

폐암 환자의 연령 분포는 59세 이하가 33%, 60-69세 이하가 48.6%, 70세 이상 18.4%로 51세에서 70세 사이가 81.6%로 폐암 발생 빈도가 가장 높은 연령 군에서 일치 하였다(Boucot, 1970, Zavala,1975, 1984).

병리학적 특성 중 T/N/M stage에서 stage Ⅰ에서의 CEA측정치는 정상범

주의 측정치가 이상측정치 보다 많은 반면에 stage가 진행함에 따라 이상 측정치가 증가하였으나, 통계학적으로 유의 하였다. 일반적으로 CEA의 혈중 농도는 종양세포의 CEA 생성능력, 종양의 표적, 혈중으로 이동과정, 종양의 위치, 간 내에서 CEA 대사능력 등에 영향이 있으며, 위암의 경우 수술 전 CEA의 측정치는 종양의 침윤도, 림프절 전이, 간 재발, 조직학적 분화도 등과 관련이 있다(Maehara, 1990, Ikeda, 1996, Nakane 1994). 그리고 김용일(2002)의 연구에서 암 병기와 CEA의 상관관계 비교에서 병기의 진행에 따라 양성율의 증가와 병기별 CEA측정치의 절대 값이 증가하는 소견을 보여 암 병기의 진행에 따라 종양에서 CEA의 생성과 분비량이 모두 증가함을 예측할 수 있다는 연구와 부분적으로 일치한다. Staab(1982)도 혈중 CEA 측정치도 병변의 진행정도에 따라 증가하는 점이 본 연구와 일치하는 부분이다.

CYFRA 21-1의 경우 외국의 연구에서는 폐암 환자에서의 CYFRA 21-1의 민감도가 40.65%까지 나타났다(Gaast, 1994, Ebert, 1993, Takada, 1995). 국내 연구에서 윤현대 등(1995)은 전체 폐암에서 70%, 김경아 등(1995)은 편평상피세포암에서 83%로 외국보다 높은 민감도를 나타낸다. 이는 폐암의 병기가 진행된 후 진단되는 경우가 더 많기 때문으로 생각된다(Clement, 1992). 비소세포폐암에는 CYFRA 21-1이 예후인자로서 주로 사용된다. Pujol 등(1993)은 CYFRA 21-1의 혈청치가 stage Ⅰ/Ⅱ에서 보다 Ⅳ에서 증가되며 종격동 임파절 전이가 있을 때 더 높다는 연구 결과가 있었고, CYFRA 21-1의 결과치는 종양 부하량을 반영한다고 볼 수 있으므로 혈청 CYFRA 21-1치가 높은 경우 종격동 임파절과 원격 전이에 대한 세심한 조사를 요한다. 본 연구에서는 대상 환자 군에서 병기가 높을수록 혈청

CYFRA 21-1치가 높은 경향을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다. 그 이유는 stage Ⅰ,Ⅱ의 증례가 너무 적었기 때문으로 사료된다.

NSE는 폐암에서 민감도가 뛰어난 종양표지자(Jang, 1995)로서 신경세포와 신경내분비 세포에 고농도로 존재하여 특이 신경 세포의 분화가 많은 소세포 폐암의 예후 인자로서 많은 관련성이 있었다. 또한 소세포 폐암에서는 치료 중 경과 관찰이나 재발과 치료 지표로 이용되고 있으나 비소세포 폐암에서는 유용성이 많지 않다. Paolo 등(1999)이 비소세포폐암 환자들의 수술 전 종양표지자 중 혈청 NSE 수치가 생존에 큰 영향을 미치지 않았다고 하였으나, Hirsh 등(1993)은 진행성 폐 선암의 약 20%에서 NSE의 활성도가 나타난다고 하며, Maeda 등(2000)은 비소세포폐암에서도 NSE값이 예후에 관계됨을 연구하였고, Pujol 등(2001)은 NSE>12.5ng/ml인 경우 비교위험도가 1.52로 예후가 좋지 않다고 하였다. 치료 후 관해 정도에 따른 수치의 변동은 상관관계가 있으며 경과 중 임상적으로 재발을 알기 전 수치가 증가하여 재발을 예측하고, 계속적인 증가는 치료에 반응이 나쁠 것을 예견하고 있다. 본 연구에서는 통계학적으로 유의하지 않았으며, 소세포암이 4 case로 매우 작았기 때문에 분석 하지 않았다.

폐암의 조직학적 분류는 선암의 경우 CEA의 값이 정상범주의 측정값 보다 이상 측정값이 55.8%로 많았고, 편평상피세포암이 16.4%로, 기타 27.3%이었다. 조직학적 분류에 따른 병력 기간을 비교해 보면 선암에서 병력기간이 짧은 것을 시사해 준다. Braunwald 등(1987)의 폐암의 조직학적 분류는 편평상피세포암이 54.7%로 가장 많았고, 소세포암은 19.5%, 선암이 9.4%, 대세포암이 6.4%로 WHO의 4가지 분류이다. 일반적으로 CYFRA 21-1이 선암에서 보다 편평상피세포암 환자에서 더 민감도가 높은 것은

cytokeratin이 일반적으로 세포 사망시 유출되므로 선암 세포에서 보다 편평상피세포암 세포에서 cytokeratin 19의 함량이 더 많거나 편평세포암 환자에서 세포 소실 인자(cell loss factor)가 더 많기 때문으로 추측된다(Clement, 1992). Shibayama 등(1992)은 종양의 신경내분비적인 분화(neuroendocrine differentiation)로서 그 이유를 설명하고 있으며 혈청 NSE 수치가 증가된 환자가 항암약물치료에 잘 반응을 하지만 그 반응 기간 및 생존 기간은 짧았다. Ferrigno 등(2003)도 NSE수치 11ng/dl을 기준으로 선암과 편평세포 및 다른 비소세포 폐암에서도 예후에 영향을 미치며 NSE는 독립적인 예후인자로 밝혀졌다. 예후와 NSE 수치의 역 상관관계는 폐암이 여러 종류의 이질적(heterogenous)인 종양이고, 비소세포와 소세포 폐암은 같은 내배엽(endodermal)에서 분화하였기 때문에 분화과정에서 중복이 될 수 있고(Yesner, 1982), 비소세포 암에서 신경 내세포 분화가 있는 경우 전이(metastasis)에 관여하기 때문에 예후가 좋지 않다(Pujol, 1989).

Ⅵ. 결 론

2000년 1월부터 2005년 9월까지 서울시내 모병원에 내원하여 폐암으로 확진 후 치료목적의 외과적 절제술을 치료받은 폐암환자에서 수술 전 3개월 이내에 CEA, CYFRA 21-1, NSE 검사가 시행된 환자를 대상으로 연구한 종양표지자에 대한 다음의 결론을 얻었다.

1. 전체 대상자 중 TNM stage의 분포는 stage Ⅰ에서 38명(34.9%), stage Ⅱ에서 16명(14.7%), stage Ⅲ에서 39명(35.8%), stage Ⅳ에서 16명(14.7%)으로 분포하였다. 조직병리 분포는 편평상피세포암 55명(50.5%), 선암 43명(39.5%), 기타 조직병리(BAC와 large 등)가 11명(10.1%) 순으로 나타났다. 그리고 종양표지자의 분포는 CEA 4.60미만 73명(67.1%), 4.61이상 36명(33%) 이었으며, CYFRA 21-1 3.30미만 52명(59.1%), 3.31이상은 36명(40.9%)으로 분포하였고, NSE는 12미만 49명(58.3%), 12.1이상 35명(41.7%)으로 분포하였다.

2. 병리학적 특성에 따른 종양표지자 분포의 TNM stage에서 CEA의 이상치가 stage Ⅰ은 5명(13.2%), stage Ⅱ는 5명(31.3%), stage Ⅲ는 16명(41.0%), stage Ⅳ는 10명(62.5%)으로 stage가 높을수록 의의 있는 증가를 보였으며 통계학으로 유의한 차이가 있었다(p=0.003). CYFRA 21-1의 이상치가 stage Ⅰ은 10명(28.6%), stage Ⅱ 8명(57.1%), stage Ⅲ 13명(46.4%), stage Ⅳ에서 5명(45.5%)으로 stage가 높을수록 증가를 보였으나 통계학적으로 유의하지 않았다(p=0.243). NSE의 이상치가 stage Ⅰ 17명(51.5%), stage Ⅱ 5명(41.7%),

stageⅢ 9명(32.1%), stageⅣ에서 4명(36.4%)으로 통계학적으로 유의하지 않았다(p=0.477).

3. 조직병리의 분포는 CEA의 이상치가 선암에서 24명(55.8%)으로 편평상피세포암 9명(16.4%)과 기타 3명(27.3%)에 비해 높게 나타났고, 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(p=0.001). CYFRA 21-1의 이상치는 편평상피세포암에서 24명(54.5%)으로 기타 3명(42.9%)과 선암 9명(24.3%) 보다 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(p=0.022). NSE의 이상치는 선암에서 17명(50.0%), 편평상피세포암에서 16명(37.2%), 기타 2명(28.6%)으로 통계학적으로 유의하지 않았다(p=0.403).

4. 종양표지자에 대한 로그-순위 검정 결과는 CEA의 경우 4.6미만인 대상자 중 수술 후 10.9%(8명)의 사망률과 19.2%(14명) 재발율의 차이가 있었으며, 4.61이상인 대상자 중 수술 후 8.3%(3명)의 사망률과 27.7%(10명) 재발률의 차이가 있었으나 로그-순위 검정 결과 유의하지 않았다. CYFRA 21-1의 경우 3.3미만인 대상자 중 수술 후 5.8%(3명)의 사망률과 17.3%(9명) 재발률의 차이가 있었으며, 3.31이상 2.8%(1명)의 사망률과 19.4%(7명)의 재발률의 차이가 있었으나 로그-순위 검정 결과 유의하지 않았다. 그리고 NSE의 경우 12미만인 대상자 중 수술 후 0%(0명)의 사망률과 18.4%(9명)의 재발률 차이가 있었으며, 12.1이상 8.6%(3명)의 사망률과 17.1%(6명)의 재발률 차이가 있었으나 로그-순위검정 결과 유의하지 않았다.

5. 전체 생존기간에 대해 콕스 비례위험 회귀모형을 실시한 결과 남자에 비해 여자의 전체생존에 대한 위험은 낮았으며 연령이 증가할수록 위험도는 증가하나 모두 통계학적으로 유의하지 않았다. 또한 신체활동도는 거동

이 불편할수록 위험도가 증가하였으며 통계학적으로 유의하였다. TNM stage는 Stage Ⅰ보다 stage Ⅱ는 1.413배, stage Ⅲ는 1.054배, stage Ⅳ는 4.095배 사망위험도가 높았으며, CEA는 4.6미만 보다 4.61이상에 해당하는 사람의 사망 위험도가 0.840배 높았으나 통계학적으로 유의하지 않았다 (p=0.815).

6. 재발 생존기간에 대해 콕스의 비례위험회귀모형을 실시한 결과 전체적으로 성과 연령은 재발할 때까지의 생존기간과 관련성이 없었으며 활동도가 거동할 수 있는 사람에 비해 부축이 필요한 대상이 재발의 위험도가 2배 이상 높았으나 통계학적으로 유의하지는 않았다. 한편 TNM stage Ⅰ에 비해 stage Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ의 재발에 대한 위험이 높았으며 특히 stage Ⅳ의 위험도는 모형에 따라 8-20배 정도로 통계학적으로 유의하게 높았다.

다른 위험요인들의 영향을 통제하였을 때 재발에 대한 위험도는 CEA 종양표지자의 수준이 4.6이하인 군에 비해 4.61이상인 군이 0.889배 CYFRA 21-1 종양표지자의 수준이 3.3이하인 군에 비해 3.31 이상인 군이 1.770배 그리고, NSE 종양표지자 수준이 12이하인 군에 비해 12.1 이상인 군에서 1.518배 높았으나 통계학적으로 유의하지는 않았다.

본 연구의 결과 폐암의 종양표지자 CEA는 수술 직후 진단병기(TNM stage)와 조직병리와의 관련성이 통계학적으로 유의하였다. 그러나 수술 전 종양표지자의 수준으로 수술 후 사망 시까지 또는 재발까지의 생존기간 예측하는 데는 연구 대상자 수가 적고 일개 종합병원의 자료로 국한하여 일반화하기 어려울 것으로 생각되며 향후 우리나라 대표성 있는 대규모 자료에 기초한 연구가 필요하다.

참고문헌

김경아, 이미화, 고윤석, 김선희, 임채만, 이상도. 폐암에서 혈중 CYFRA21-1, SCC항원 및 CEA의 진단적 유용성. 결핵 및 호흡기 질환 1995;42(6):846-53

김용일. 위암 절제 후 종양표식자 추적검사의 의의. 연세대학교 보건대학원; 2002

김준택, 허준영, 도재욱, 이정규. 굴곡성 기관지경을 통한 폐암의 임상적 고찰. 대한내과학회지 1984;27(9):756-60

서복주, 김인재, 전기주, 이충현. 기관지경에 의한 폐암의 임상적 연구. 대한 내과학회지 1978;21(9):742-6

신용환. 혈청 CEA 및 CA19-9 측정치에 영향을 미치는 인자. 연세대학교 보건대학원;2000

윤현대, 김기덕, 정진홍, 이관호, 이현우, 조인호. 폐암에서 혈중 CYFRA 21-1의 진단적 가치. 결핵 및 호흡기질환 1995;42(2):149-53

이병수, 이원식, 정태훈, 이현우. 미분화 소세포암에서 혈청 Neuron Specific Enolase의 임상적 이용가치. 결핵 및 호흡기 질환 1987;34(4):166-73

이승헌, 정진용, 경주, 이승현, 김세중, 하은실 등. 수술을 시행한 비소세포 폐암 환자에서 EGFR, MMP-9및 C-erbB-2의 발현과 환자 생존율과의 관계. 결핵 및 호흡기 질환 2005;59(3):286-7

장태원, 정만홍. 폐암환자 혈청에서 CEA, SCC Ag, NSE 동시 측정의 진단적 의의. 결핵 및 호흡기 질환 1995;42(3):322-31

통계청. 2004년 사망원인 통계연보. 2005. http://www.nso.go.kr

Bodenmuller H, Banauch D, Ofenloch B, Jaworek D, Dessauer A. Technical evaluation of a new automated tumor marker assay : the Enzymun-Test® CYFRA 21-1. In tumor associated antigen, oncogenes, receptors, cytokeratins in tumor diagnosis and therapy at the beginning of the Nineties, Klapdor R(ed.) W Zuckshwerds, Munich : 1992;137-43

Body JJ, Sculier JP, Raymakers N, Paesmans M, Ravez P, Libert P, et al. Evaluation of squamous cell carcinoma antigen as a new marker for lung cancer. Cancer 1990;1552:65-73

Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statics, 1992. CA Cancer J Clin 1992;42:19-38

Boucot KR, Cooper DA, Weiss W. The philadelphia pulmonary neoplasm Research Project. Med. Clin. North Am. 54 Techniques 1970;549

Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Wlson, Martin and Fauci. Harrison's Principles of internal medicine 11th edition. Mcgrow-hill book company, New York. p.1116, 1987.

Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. Chest 2002;122:1037-57

Burghuber OC, Worofka B, Schernthaner G, Vetter N, Neumann M, Dunczak R, et al. Serum neuron-specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. Cancer 1990;65:1386-90

Carney DN. Lung cancer; time to more on from chemotherapy. N Engl J Med 2002;346:216-20

Chute JP, Venson DJ, Hankins L, Okunieff P, Frame JN, Ihde DC, et

al. Outcome of patients with small-cell lung cancer during 20 years of clinical research at the US National Cancer Institute. Mayo Clin Proc 72(10): 1997;901-912

Clement M, Thirion B, Rastel D. CYFRA 21-1, The new tumor marker for lung cancer. Oncology Sep 9:1992

Cooper Dl. Tumor markers. In; Bennett JC, Plum F, eds. Cecil textbook of medicine, 20th ed, Philadelphia, W. B. Saunders company;1996. p.1021-24.

Cooper Dl. Tumor markers. In: Goldman L, Bennett JC, editors. Cecil Textbook of medicine. 21st ed. Philadelphia: W. B. Saunders company; 2000. p.1039-42.

Debus E, Moll R, Franke WW, Weber K, Osborn M. Immunohistochemical distinction of human carcinomas by cytokeratin typing with monoclonal antibodies. Am J Pathol 1984;114:121-5

Dent PB, McCulloch PB, Wesley-James O, MacLaren R, Muirhead W, Dunnet CV. Measurement of carcinoembryonic antigen in patients with bronchogenic carcinoma. Cancer 1978;42:1484-7

Ebert W, Leichtweis B, Schapohler B, Muley T. The new tumor marker CYFRA is superior to SCC antigen and CEA in the primary diagnosis of lung cancer. Tumor diagn u Thor 1993;14:91-9

Ferrigno D, Buccheri G, Giordan C. Neuron-specific enolase is an effective tumour marker in non-small cell lung cancer(NSCLC). Lung Cancer 2003;41:311-20.

Foa Paolo, Fornier M, Miceli R, Seregni E, Santambrogio L, Nosotti M

et al. Tumor markers CEA, NSE, SCC, TPA and Cyfra 21-1 in resectable non-small cell lung cancer. Anticancer Res 1999;19:3613-8

Gaast AVD, Schoenmakers CHH, Kok TC, Blijenberg BG, Cornillie F, Splinter TAW. Evaluation of a new tumor marker in patients with non-small cell lung cancer: Cyfra 21-1. Br J Cancer 1994;69:525-32

Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor specific antigens in Human Colonic Carcinomata by immunologic tolerance and absorption techniques. J. Exp. Med 1965;121:438-462.

Hansen HJ, Snyder JJ, Miller E, Vandevoorde JP, Miller ON, Hines LR, et al. Carcinoembryonic antigen(CEA) assay. Human Pathology 1974;5:139-47

Hirsh FR, Skov BG. Neuroendocrine characteristics in bronchogenic adenocarcinoma and its clinical relevance. Lung Cancer 1993;10:209-13

Hinshaw-Murry. Disease of the chest 4th ed WB Saunders company. Philadelphia.1982.p.472

Hullin DA, Brown K, Kynoch P, Smith C, Thompson RJ. Purification, radioimmunoassay, and distribution of human brain 14-3-2 protein(Nervous system specific enolase) in human tissues. Biochim et Biochys Acta 1980;628:98-102

Ikeda Y, Mori M, Kajiyama K, Kamakura T, Maehara Y, et al. Indicative value of carcinoembryonic antigen(CEA) for liver recurrence following curative resection of stage II and III

gastric cancer. Hepatogastroenterology 1996;43:1281-1287

Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2002;52:23-47

Johnson DH, Arriagada R, Ihde DC, Perry MC, Pignon JP, Souhami RL. Meta-analysis of randomized trials evaluating the role of thoracic radiotherapy in limited stage-small cell lung cancer[abstr]. proc Am Soc Clin Oncol 1992;11:288-93

Lassen U, Osterlind K, Hansen M, Dombernowsky P, Bergman B, Hansen HH. Long-term survival in small cell lung cancer: Posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18 years-analysis of 1,714 consecutive patients. J Clin Oncol 1995;13(5): 1215-1220

Nakane Y, Okamura S, Akehira K, Boku T, Okusa T, Tanaka K et al. Correlation of preoperative carcinoembryonic antigen levels and prognosis of gastric cancer patients. cancer 1994;73:2703-2708

Maeda T, Ueoka H, Tabata M, Kiura K, Shiayama T, Gemba K, et al. Prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer: elevated serum levels of neuron specific enolase indicated poor prognosis. Jpn J Clin Oncol 2000:30:534-41

Maehara Y, Sugimachi K, Akagi M, Kakegawa T, Shimazu H, Tomita M. Serum carcinoembryonic antigen level increase correlate With tumor progression in patients with differentiated gastric carcinoma following noncurative resection. Cancer Res 1990; 50:3952-55

Mountain CF. Revisions in the International System for Staging of

Lung Cancer. Chest 1997;111:1710-7

Osann KE, Ernster VL, Mustacchi P, Chapter 45. Epidemiology of lung cancer. In: Murray JF, Nadel JA, editors. Textbook of respiratory medicine. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, company; 2001; 1395-407

O'Rourke TJ. Tumor markers. In; Calabresi P, Schein PS. Medical oncology: basic prin-ciples and clinical management of cancer, 2nd ed., New York, McGraw-Hill, inc. 1993. p.163-172

Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. Int J Cancer 1999;80:827-41

Prasad US, Naylor AR, Walker WS, Lamb D, Cameron EW, Walbaum PR, et al. Long term survival after pulmonary resection for small cell carcinoma of lung. Thorax 1989;44(10): 784-787

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

Pujol JL, Simony J, Laurent JC, Richer G, Mary H, Bousquet J, et al. Phenotypic heterogeneity studied by immunohistochemistry and aneuploidy in non-small cell lung cancers. Cancer Res 1989;49:2797-802

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 patient. Lung Cancer 2001;31:221-31

Rastel D, Ramaioli A, Cornillie F, Thirion B. CYFRA 21-1, a sensitive

and specific new marker for squamous cell lung cancer. Report of the first European multicentre evaluation. Eur J Cancer 1994;39A:601-5

Sabour MS, Osman LM, and Glene J. Carcinoma of the lung. Review of 509 cases Disc. Chest. 1962;41:530-33

Seifter EJ, Ihde DC. Therapy of small cell lung cancer: a prospective on two decades of clinical research. Semin Oncol 1988;15:278-99

Sider L. Radiographic manifestation of primary bronchogenic carcinoma. Radiol Clin North Am 1990;28:583-97

Shimayama T, Ohnoshi T, Ueoka H, Horifuchi T, Kodani T, Segawa Y, et al. serum neuron enolase(NSE) levels in patients with non small cell lung cancer. Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1992;30:1097-102

Solomon DA, Selliday NH, Gracey DR. Cytology in fibroeptic bronchoscopy. Chest. 1974;65:616-7

Staab HJ, Anderer FA, Brumendorf T. Prognostic valre of preoperative serum CEA level compard to clinical staging. Br J Cancer 1982;45(5):718-727

Takada M, Masuda N, Matsuura E, Kusunoki Y, Matui K, Nakagawa K, et al. Measurement of cytokeratin 19 fragments as a marker of lung cancer by CYFRA 21-1 enzyme immunoassay. BR J Cancer 1995;71:160-73

Thomson RJ, Day INM. Measuring serum neuron specific enolase. Lancet May 1982;15:1126-9

Vincent RG, Chu TM, Lane WW. The value of carcinoembryonic

antigen in patients with carcinoma of the lung. Cancer 1979;44:685-92

Wolf M, Holle R, Hans K, Drings P, Havemann K. Analysis of prognostic factors in 766 patients with small-cell lung cancer(SCLC): The role of sex as a predictor of survival. Br J Cancer 1990;63(4): 597-604

Zavala DC. Diagnostic bronchoscopy & results of biopsy in 600 patients. Chest. 1975;68:12-5

ABSTRACT

The Study of relations between tumor markers before surgery and survival time in lung cancer patients

Choi, Seung-yi
Graduate School of
Public Health
Yonsei University

(Directed by professor Nam, Chung-mo, PhD)

The purpose of this study was to investigate whether the evaluation value of lung cancer markers; CEA, CYFRA 21-1, and NSE before surgery have relation between total survival time and recidivism survival time after surgery.

The subjects for study were 109 among 554 lung cancer patients who were sent and surgically operated at Medical Center in Seoul from Jan. 1, 2000 to September 30, 2005. This study used final data about 109 patients who were examined CEA, CYFRA 21-1, and NSE in 3 months before operation among 554 patients who experienced surgical operation for treatment. Statistical analyses were conducted using SAS 9.1 for Window.

The results were as follow:

1. The distribution of TNM stage showed 34.9%, 14.7%, 35.8%, and 14.7% from stage Ⅰ to stage Ⅳ, respectively. The distribution of pathology was 50.5% in squamous cell carcinoma, 39.5% adenocarcinoma, and 10% in the others. In addition, Tumor markers was distributed 67.0% less than CEA 4.60, 33% over 4.61, 59.1% less than CYFRA 21-1 3.30, 40.9% more than 3.31, and 58,3% less than NSE 12, 41.7% over 12.1.

2. As to pathology profiles, abnormal value of CEA in TNM stage of the distribution of tumor markers showed 13.2%, 31.3%, 41.0%, and 62.5% from stage Ⅰ to stage Ⅳ, respectively. So the higher the stage was, the more percentage increased. This showed significant difference (p=0.003). Abnormal values of CYFRA 21-1 were stage Ⅰ 28.6%, stage Ⅱ 57.1%, stage Ⅲ 46.4%, stage Ⅳ 45.5%. The higher the stage was, the more percentage increased, too. But there was not significant difference(p=0.243). Those of NSE were stage Ⅰ 51.5%, stage Ⅱ 41.7%, stage Ⅲ 32.1%, stage Ⅳ 36.4%. Also, there was not statistically significant difference, either(p=0.477).

3. In the distribution of pathology, CEA abnormally was 55.8% in adenocarcinoma higher than 16.4% in squamous cell carcinoma or 27.3% in the others. And there was significant difference in the result(p=0.001). In contrast to 54.5% in squamous cell carcinoma, 42.9% in the others, and 24.3% in adenocarcinoma. Abnormal value of CYFRA 21-1 had significant difference(P=0.022). Abnormal value of NSE was 50.0% in adenocarcinoma,

37.2% in squamous cell carcinoma, 28.6% in the others. As a result, it was not significant difference(p=0.403).

4. In CEA, the result of log-rank test about tumor markers showed the difference between death rate 10.9% and recidivism rate 19.2% after surgery among the less than 4.6 subjects. And it also showed the difference between death rate 8.3% and recidivism rate 27.7% after surgery among over 4.61 subjects. However, the result of log-rank test didn't have significant difference statistically. In case of CYFRA 21-1, there was the difference between death rate 5.8% and recidivism rate 17.3% after surgery among the less than 3.3 subjects. There were the difference between death rate 2.8% and recidivism rate 19.4% among over 3.31 subjects, but there was not significant difference as a result of log-rank test. In case of NSE, there was the difference between death rate 0% and recidivism rate 18.4% after surgery among the less than 12 subjects. And there was the difference between death rate 8.6% and recidivism rate 17.1% over 12.1 subjects, but there was not significant difference as a result of log-rank test.

5. As a result of Cox's proportional hazard's model about whole survival, the risk rate for Women's whole survival against men was low and the more the age was, the more the risk increased. However, there was not statistically significant difference. Besides, in case of the physical activity, the more uncomfortable action is, the more the risk increased. and there was significant difference in the relationship. In TNM stage,

The risk rates of death was higher 1.413 times(p=0.708) in stage Ⅱ than in stage Ⅰ, higher 1.054 times(p=0.955) in stage Ⅲ than in stage Ⅰ, and higher 4.095 times(p=0.123) in stage Ⅳ than in stage Ⅰ. Death risk rates of the subjects who was over CEA 4.61 is higher 0.840 times than under CEA 4.6, However there was not significant difference statistically (p=0.815).

6. As a result of Cox's proportional hazard's model about recidivism survival time, sex and age didn't have any relation with survival time until recidivism. Besides, in case of physical activity, the recidivism risk rate of uncomfortable subjects had twice times higher, but there was not significant difference. And the risk rate of recidivism in stage Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ each was higher than TNM stage Ⅰ. Especially the risk rate of stage Ⅳ was 8～20 times high according to models but There was significant difference statistically. Under controlling the influence of others risk factors, the risk rate of recidivism was 0.889 times in CEA of the group over 4.61, was 1.770 times in CYFRA 21-1 of the group over 3.31, and was 1.518 times in NSE of the group over 12.1, respectively. But These didn't statistically show significant difference.

The result of this study showed that CEA, one of tumor markers of lung cancer, had significant relation between TNM stage and pathology right after surgery, but it appears that this result is not helpful to expect survival time up to death or recidivism after surgery by tumor marker level before surgery. However, because of limitations included the number

of subjects and data of only one medical center, it appears that in the future the study based on representative many data are needed.