



CYFRA 21-1, Carcinoembryonic Antigen 및 이들 조합의 폐암 진단 성능 평가

Performances of CYFRA 21-1, Carcinoembryonic Antigen and Their Combination for Lung Cancer Diagnosis

김진주¹ · 안효준² · 박용정²Jin Ju Kim, M.D.¹, Hyo Jun Ahn, M.T.², Yongjung Park, M.D.²연세의대 세브란스병원 진단검사의학교실¹, 국민건강보험 일산병원 진단검사의학교과²Department of Laboratory Medicine¹, Yonsei University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine², National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Background: The aim of this study was to compare the efficiency of cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) and carcinoembryonic antigen (CEA) for the diagnosis of lung cancer and to establish the optimal cut-off values.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 1,176 subjects with CYFRA 21-2 and CEA data; they were classified into 93 lung cancer cases and 1,083 total controls, including 146 age-matched controls. Multivariate analysis was used to determine the relationship between the concentration of each tumor marker and lung cancer diagnosis. The diagnostic efficiencies of tumor markers were evaluated using receiver operating characteristic curve analysis and areas under the curve (AUCs) were calculated. The optimal cut-offs for CYFRA 21-1 and CEA were also estimated.

Results: Age, CYFRA 21-1, and CEA concentrations were independently associated with lung cancer diagnosis. Diagnostic efficiency of each tumor marker and its' combination was different according to the histological types of lung cancer. For non-small cell lung cancer, the AUCs for the two-marker combination were the highest: 0.8661 and 0.7559 for total and age-matched controls, respectively. For squamous cell carcinoma, the AUCs for CYFRA 21-1 were the highest: 0.9245 and 0.8428 for total and age-matched controls, respectively. The sensitivity and specificity of CYFRA 21-1 and CEA for lung cancer diagnosis were improved when the cutoffs determined based on this study were applied.

Conclusions: CYFRA 21-1 and CEA could be useful markers for diagnosing lung cancer and single or combination of markers may be useful according to different histological types of lung cancer.

Key Words: CYFRA 21-1, Carcinoembryonic antigen (CEA), Tumor marker, Lung cancer

서론

국가암정보센터 2015년 통계에 따르면 폐암은 국내에서 발생하는 암 중 4번째로 흔하고 특히 남자의 경우 두 번째로 흔하게 발생

하는 것으로 보고되었다[1]. 2011년에서 2015년 기간 동안 국내 폐암 환자의 5년 생존율은 26.7%로 2006년부터 2010년까지 5년 생존율인 20.1%에 비하여 다소 증가하여 폐암 환자의 예후가 지속적으로 개선되고 있는 것으로 보이지만, 같은 기간 국내 발생률 상위 10종 암 환자 전체의 5년 생존율이 70.7%인 것을 고려하면 폐암은 아직도 예후가 매우 불량하다고 할 수 있다[2]. 따라서, 적극적인 선별 검사와 정확한 진단 기법의 적용을 통한 폐암 조기 진단이 환자의 예후 개선에 매우 중요하다고 하겠다.

Corresponding author: Yongjung Park, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0001-5668-4120>

National Health Insurance Service Ilsan Hospital, 100 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10444, Korea

Tel: +82-31-900-0906, Fax: +82-31-900-0925, E-mail: myiq2000@nhimc.or.kr

Received: February 12, 2019

Revision received: May 13, 2019

Accepted: May 15, 2019

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2020, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

혈액검사를 통한 폐암의 진단 및 추적 관찰에 cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1), carcinoembryonic antigen (CEA), neuron-specific enolase (NSE), squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag), pro-gastrin-releasing peptide (proGRP), cancer antigen 125 (CA 125) 등의 검사가 활용되어 왔으며[3-5], 국내의 경우에도 비소세포폐암의 진단 및 추적 관찰에 CYFRA 21-1과 CEA가 널리 사용되고 있다. CYFRA 21-1은 세포구조단백의 한 종류인 cytokeratin

중 cytokeratin-19의 일부 조각으로, 여러 종류의 암세포에서 생성되어 혈액으로 분비되는 것으로 알려져 있으며, 특히 양성 폐질환 환자에서 증가가 적어 비교적 특이도가 높기 때문에 폐암의 감별 진단에 흔히 활용되고 있다[6]. 또한, CEA는 태아기에 소화관 조직에서 생성되는 당 단백질로 출생 전 생성이 멈춰 건강한 성인에서는 혈액 내에 낮은 농도로 검출되며 주로 대장암, 폐암, 유방암, 위암, 췌장암 등 일부 암 환자에서 증가될 수 있는 것으로 보고되어 있으나, 흡연자나 간경화, 만성폐쇄성폐질환 등 양성 질환에서도 증가하는 것으로 알려져 있다[6].

CYFRA 21-1 및 CEA는 폐암의 진단뿐 아니라 치료 반응을 감시하고 림프절 전이나 악성 흉수 발생 여부를 판정하거나 환자의 예후를 예측하는 데에도 도움이 되는 것으로 보고되어 있어[7-11], 흉부 CT 등 영상 의학적 검사를 통하여 폐암이 진단된 경우에도 혈액 내 종양표지자 검사가 환자 치료에 도움이 되므로 이에 대한 지속적 연구가 필요하다.

한 연구에서 기존의 판정 기준치(CEA, 3.2 ng/mL; CYFRA 21-1, 3.5 ng/mL)를 적용하는 경우 폐암 진단에 대한 CYFRA 21-1의 민감도와 특이도를 각각 43% 및 89%, CEA의 민감도와 특이도를 각각 69% 및 68%로 보고하여[12], 정확한 폐암의 진단에 활용하기에는 혈액을 이용한 종양표지자 검사의 진단 성능이 부족하다고 할 수 있다. 국내의 경우에도 한국인을 대상으로 폐암 진단을 위한 CYFRA 21-1과 CEA의 유용성을 검증한 연구가 반복적으로 시행되어 왔으나[13-15], 양성 질환의 종류 별 각 표지자의 증가 양상 및 두 표지자의 조합과 효과적인 판정 기준치 설정을 통한 폐암 진단 성능 개선에 대한 연구가 필요한 실정이다.

이에, 본 연구에서는 1년간 국내 한 종합병원에서 CYFRA 21-1 및 CEA를 동시에 시행한 모든 대상자를 분석하여 한국인에서 질환에 따른 두 종양표지자의 증가 양상을 살펴보고, 폐암 진단을 위한 각각의 종양표지자 및 이들 조합의 진단 성능을 비교하며, 보다 정확한 폐암 진단을 위한 최적의 판정기준치를 설정하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구대상

2017년 1월 1일부터 12월 31일까지 국민건강보험 일산병원에 CYFRA 21-1과 CEA 검사가 동시에 의뢰된 총 1,299예 중에서 동일한 환자에서 추적관찰을 위하여 중복으로 검사가 의뢰된 경우 56예, 연구 대상기간 이전에 폐암으로 진단받고 추적관찰을 위해 검사가 의뢰된 55예 및 폐암 이외의 암으로 진단된 12예를 제외하고, 총 1,176예에 대하여 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

이 중 종양표지자 검사가 의뢰된 이후 93명의 환자가 폐암으로 진단되었으며, 나머지 1,083명은 최종 진단에 따라 폐암 선별검사

목적으로 검사를 시행한 건강한 대상자(N=966), 척추 등의 부위에 골 병변이 발견되어 원발성 폐암 여부를 확인하기 위하여 종양표지자 검사를 시행하였으나 폐암이 발견되지 않았던 환자(N=81)로 분류하였으며 다음의 골 병변 환자가 포함되었다. 척추 골절(N=71), 척추관 협착증(N=4), 척추전방전위증(N=4), 골다공증(N=1), 추간판 탈출증(N=1). 그 외 폐암이 아닌 양성 호흡기질환자(N=35)가 대조군으로 포함되었으며 전체 대조군 1,083명 중 나이가 많은 순으로 선별하여 평균 연령이 환자군과 유사한 대조군(N=146)을 추가 설정하였다.

환자의 성별과 나이, CYFRA 21-1 및 CEA, 조직검사나 영상의학적 검사 및 임상 소견을 통한 최종 진단, 조직검사를 시행한 경우 병리학적 소견, 폐암 환자의 경우 TNM 병기를 기록하였다.

본 연구는 국민건강보험 일산병원 연구윤리위원회의 승인(IRB No. 2018-01-036)을 받아 시행되었다.

2. CYFRA 21-1 및 CEA 검사

CYFRA 21-1 검사는 cobas e 602 면역분석기(Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)와 동 제조사의 Elecsys CYFRA 21-1 검사시약을 사용하였고, CEA 검사는 ADVIA Centaur XPT 면역분석기(SIEMENS Healthineers GmbH, Erlangen, Germany)와 동 제조사의 ADVIA Centaur CEA 검사시약을 사용하여 제조사의 지침에 따라 시행되었다. CYFRA 21-1은 녹십자의료재단(경기도 용인시)에 의뢰하여 상기 검사장비로 전기화학발광면역 분석법 원리를 이용하여 검출하였고, CEA는 국민건강보험 일산병원 진단검사의학과에서 화학발광면역분석법으로 분석하였으며, 두 종양표지자 모두 보고 단위는 ng/mL이었다.

3. 통계분석

통계분석을 위하여 Analyse-it for Microsoft Excel Method Evaluation Edition version 3.76.1 (Analyse-it Software, Ltd., Leeds, UK) 및 IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp. Armonk, NY, USA)을 사용하였다. 연속 변수의 경우 비교 대상군의 수에 따라 두 군 간의 비교 시에는 Mann-Whitney U 검정을, 세 군 이상 간의 비교 시에는 Kruskal-Wallis 검정을 이용하였고, 1종 통계 오류의 보정을 위하여 하나의 대조군과 다른 여러 대상군 간의 비교 시 제 Dunnett 다중 비교 시험, 여러 대상군 간의 쌍 비교에는 Turkey-Kramer 다중 비교 시험을 시행하였다. 범주형 변수의 연구 대상군 간 비교에는 Chi제곱 검정을 이용하였다. 각 종양표지자의 폐암 진단 성능을 분석하기 위하여 receiver operating characteristic (ROC) curve 분석을 시행하여 DeLong 등이 제안한 방법에 따라 각 표지자의 곡선 하 면적(area under the curve, AUC)을 비교하였다[16]. ROC curve 분석 결과에서 각 검사의 Youden index가 최대인 값을 최적 판정기준

Table 1. Characteristics of patient population

Parameter	Controls		Cases (N = 93)	P-value of cases vs.	
	Total (N = 1,083)	Age-matched (N = 146)		Total controls	Age-matched controls
Age (yr) ^a	37.0 (35.0 to 42.0)	71.5 (57.9 to 79.0)	72.0 (63.7 to 78.0)	<0.0001	0.4329
Male subjects, N (%)	1004 (92.7)	67 (45.9)	59 (63.4)	<0.0001	0.0081
CYFRA 21-1 level (ng/mL) ^a	1.50 (1.10 to 2.00)	2.00 (1.40 to 2.80)	3.20 (2.00 to 7.90)	<0.0001	<0.0001
CEA level (ng/mL) ^a	0.90 (0.30 to 1.60)	1.65 (0.90 to 2.30)	3.10 (1.27 to 9.30)	<0.0001	<0.0001
Diagnosis, N (%)	Healthy subjects, 966 (89.2) Benign bone lesions, 81 (7.5) Benign pulmonary diseases, 35 (3.2) Benign adrenal mass, 1 (0.1)	Healthy subjects, 32 (21.9) Benign bone lesions, 81 (55.5) Benign pulmonary diseases, 33 (22.6)	Lung cancer, 93 (100.0)	-	-
Patients who underwent surgery, N (%)	-	-	37, 39.8	-	-
Histological type, N (%)	-	-	Adenocarcinoma, 50 (53.8) Squamous cell carcinoma, 18 (19.4) Large cell carcinoma, 4 (4.3) Small cell carcinoma, 7 (7.5) Other types ^b , 6 (6.5) Unknown type, 2 (2.2) Biopsy/surgery not done, 6 (6.5)	-	-
TNM classification, N (%)	-	-	Tis, 1 (1.1) T1, 11 (11.8) T2, 42 (45.2) T3, 16 (17.2) T4, 23 (24.7) N0, 47 (50.5) N1, 13 (14.0) N2, 13 (14.0) N3, 20 (21.5) M0, 47 (50.5) M1a, 17 (18.3) M1b, 23 (24.7) M1c, 6 (6.5) I, 27 (29.0) II, 10 (10.8) III, 10 (10.8) IV, 46 (49.5%)	-	-
N	-	-	-	-	-
M	-	-	-	-	-
Stage, N (%)	-	-	-	-	-

^aData are shown as median (1st to 3rd quartiles).

^bIncludes cases of sarcomatoid carcinoma (N = 3), adenosquamous carcinoma (N = 1), mucosquamous carcinoma (N = 1), and poorly differentiated carcinoma (N = 1).

치료 결정하고 이를 적용하여 폐암을 판정하는 경우 민감도, 특이도, 양성 및 음성 예측도를 산출하였다. 폐암 진단 여부를 이분형 종속변수로 하고 환자의 성별 및 나이와 각 종양표지자 농도를 독립변수로 하여 로지스틱 회귀분석을 시행하여 폐암 진단 여부와 유의한 관련이 있는 변수를 확인하였으며, 대상자 별로 두 종양표지자 조합에 따른 폐암 예상 확률을 산출하고 이를 ROC curve 분석에 활용하여 종양표지자 조합의 진단 성능을 평가하였다. 모든 통계분석에서 P 값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 연구 대상군 특성

총 1,176명의 연구 대상자 중 폐암 환자는 93명이었으며 각 대상군의 특성을 Table 1에 정리하였다. 전체 대조군 및 환자군과 연령대가 유사한 대조군(age-matched control) 모두 폐암 환자군과 비교하여 성별의 차이가 있었으며 CEA와 CYFRA 21-1의 농도는 환자군에 비하여 통계적으로 유의하게 낮았다.

폐암 환자군의 경우 종양표지자 검사가 의뢰된 이후 37명(39.8%)이 수술적 치료를 받았다. 암의 조직학적 소견으로 선암 50예(53.8%),

편평상피세포암 18예(19.4%), 소세포암 7예(7.5%), 대세포암 4예(4.3%) 등의 순으로 많았다. 암의 병기는 I기 27예(29.0%), II기 및 III기가 각각 10예(10.8%), IV기가 46예(49.5%)를 차지하였다.

2. 전체 대조군에서의 종양표지자 농도

전체 대조군에서의 CYFRA 21-1과 CEA 농도를 Table 2에 나타내었다. 두 종양표지자 모두 건강한 대조군에 비하여 골 병변이 있는 환자와 양성 호흡기 질환자에서 유의하게 높았다($P < 0.0001$). 또한, CYFRA 21-1의 경우 양성 호흡기질환자 중위수가 2.5 ng/mL로 골 병변 환자의 중위수인 2.0 ng/mL보다 유의하게 높았으나($P = 0.0016$, Turkey-Kramer 다중 비교), CEA의 경우에는 두 군 간에 유의한 차이가 발견되지 않았다($P = 0.2488$, Turkey-Kramer 다중 비교).

Table 4. Multivariate analysis using patients' age, sex, and CYFRA 21-1 and CEA levels for the discrimination of lung cancer (N=93) patients from total control subjects (N=1,083)

Variables	Odds ratio (95% CI)	P-value
Age (yr)	1.0864 (1.0630 to 1.1103)	< 0.0001
Female sex	0.6836 (0.3162 to 1.4779)	0.3336
CYFRA 21-1 (ng/mL)	1.3596 (1.1698 to 1.5803)	0.0001
CEA (ng/mL)	1.3571 (1.1434 to 1.6109)	0.0005

Abbreviation: CI, confidence interval.

Table 2. CYFRA 21-1 and CEA levels in control groups

Control group	CYFRA 21-1 (ng/mL)	P-value ^a	CEA (ng/mL)	P-value ^a
Healthy subjects (N=966)	1.40 (1.00 to 1.90)	-	0.80 (0.20 to 1.50)	-
Bone lesions (N=81)	2.00 (1.50 to 2.90)	< 0.0001	1.70 (1.00 to 2.43)	< 0.0001
Pulmonary diseases (N=35)	2.50 (1.53 to 3.23)	< 0.0001	2.00 (0.90 to 2.87)	< 0.0001
Adrenal mass (N=1)	4.00	0.0262	0.20	0.8157

Data are shown as median (1st to 3rd quartiles).

^avs. healthy subjects.

Table 3. CYFRA 21-1 and CEA levels according to the histological classifications and stages of lung cancer

Classification	CYFRA 21-1 (ng/mL)	P-value ^a	CEA (ng/mL)	P-value ^a
Histology				
Adenocarcinoma (N=50)	2.95 (1.88 to 5.21)	-	3.65 (1.29 to 11.70)	-
Squamous cell carcinoma (N=18)	4.65 (2.84 to 14.12)	0.9984	2.35 (1.48 to 3.11)	0.7858
Large cell carcinoma (N=4)	2.20 (1.50 to 2.96)	0.9744	2.15 (1.14 to 3.63)	0.9820
Small cell carcinoma (N=7)	4.70 (2.92 to 22.28)	0.9932	19.60 (1.48 to 162.28)	0.8787
Other type ^b (N=6)	3.00 (2.47 to 10.03)	0.9994	2.60 (0.58 to 17.83)	0.9845
Biopsy not done/unknown (N=8)	4.50 (2.50 to 11.74)	1.0000	2.80 (1.14 to 24.46)	0.9739
Stage				
I (N=27)	2.30 (1.73 to 3.18)	-	2.70 (1.20 to 3.70)	-
II (N=10)	2.10 (1.69 to 4.53)	1.0000	2.85 (1.48 to 4.38)	0.9984
III (N=10)	9.45 (2.95 to 23.56)	0.2664	1.80 (1.03 to 3.16)	1.0000
IV (N=46)	4.60 (2.60 to 13.24)	0.1170	4.40 (1.59 to 42.78)	0.1829

Data are shown as median (1st to 3rd quartiles).

^avs. adenocarcinoma or stage I.

^bIncludes cases of sarcomatoid carcinoma (N=3), adenosquamous carcinoma (N=1), mucoepidermoid carcinoma (N=1), and poorly differentiated carcinoma (N=1).

3. 폐암 환자에서의 종양표지자 농도

폐암 환자에서 조직학적 소견과 암의 병기에 따른 CYFRA 21-1 및 CEA 농도를 Table 3에 정리하였다. 두 종양표지자 모두 조직학적 유형 및 병기에 따라 통계적으로 유의한 차이는 발견되지 않았으나, CYFRA 21-1의 경우 III기 및 IV기에서, CEA의 경우 IV기에서 다른 병기에 비하여 종양표지자 농도가 높은 경향을 보였다.

4. 폐암 진단을 위한 각 표지자의 진단 성능

폐암 진단과 유의하게 연관된 독립변수를 조사하기 위하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과, 환자의 나이와 CYFRA 21-1 및 CEA 농도가 각각 독립적으로 폐암 진단과 유의한 관련이 있었으며 환자의 나이와 각각의 종양표지자 수치 결과가 증가할수록 폐암의 가능성이 통계학적으로 의미 있게 증가함을 확인하였다(Table 4).

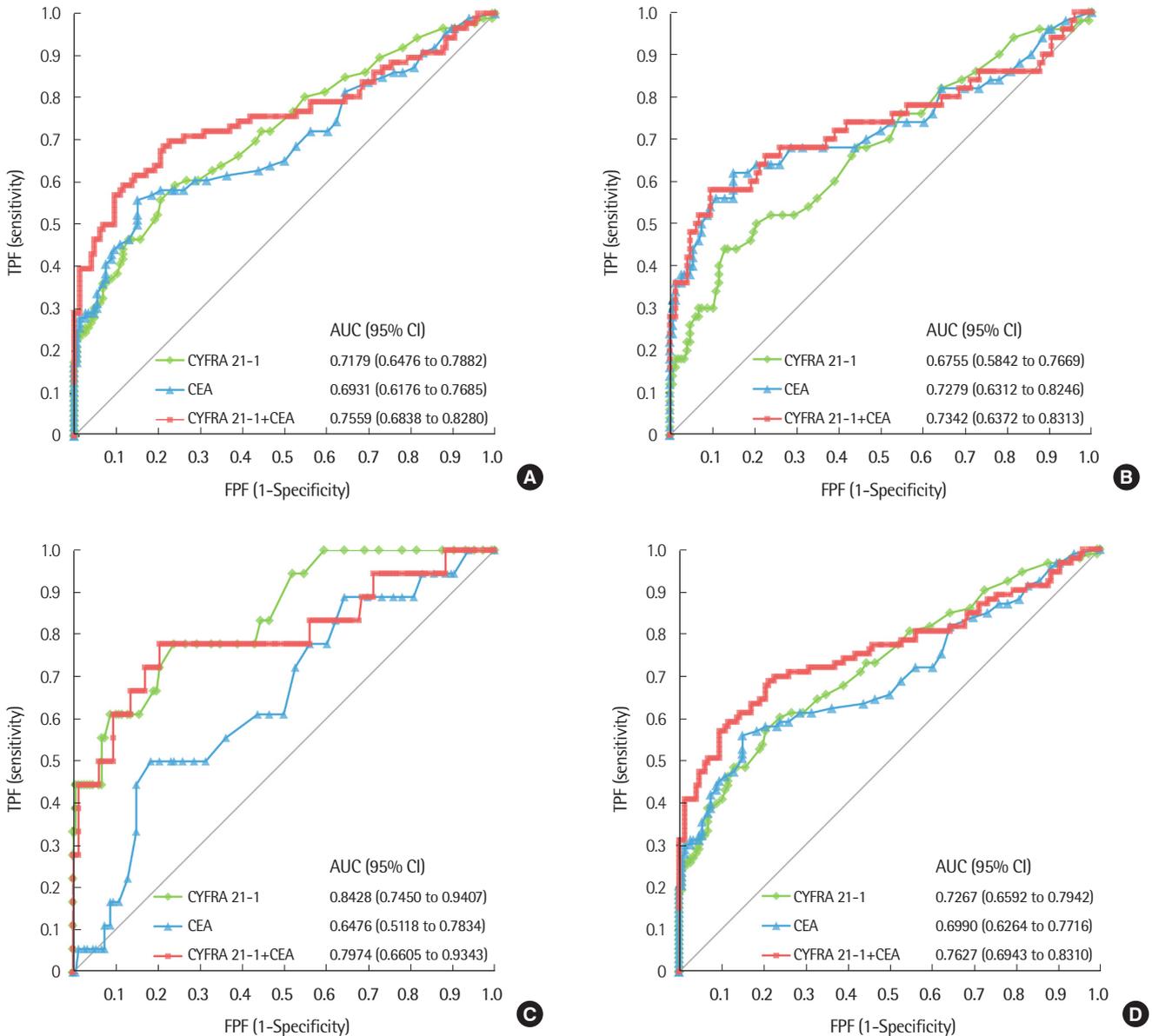


Fig. 1. Receiver operating characteristic curve analysis for the discrimination of lung cancer patients (N=93) from age-matched controls (N=146). Area under the curve (AUC) values for CYFRA 21-1, CEA, and their combination were compared pairwise. (A) Non-small cell lung cancer (N=86): CYFRA 21-1 vs. CEA, $P=0.5578$; CYFRA 21-1 vs. CYFRA 21-1+CEA, $P=0.1163$; CEA vs. CYFRA 21-1+CEA, $P=0.0159$. (B) Adenocarcinoma (N=50): CYFRA 21-1 vs. CEA, $P=0.2803$; CYFRA 21-1 vs. CYFRA 21-1+CEA, $P=0.0783$; CEA vs. CYFRA 21-1+CEA, $P=0.7705$. (C) Squamous cell carcinoma (N=18): CYFRA 21-1 vs. CEA, $P=0.0005$; CYFRA 21-1 vs. CYFRA 21-1+CEA, $P=0.1130$; CEA vs. CYFRA 21-1+CEA, $P=0.0027$. (D) All types of lung cancers (N=93): CYFRA 21-1 vs. CEA, $P=0.4990$; CYFRA 21-1 vs. CYFRA 21-1+CEA, $P=0.1161$; CEA vs. CYFRA 21-1+CEA, $P=0.0119$. Abbreviations: CI, confidence interval; FPF, false positive fraction; TPF, true positive fraction.

Table 5. Efficiencies of CYFRA 21-1 and CEA as diagnostic markers for lung cancer

Case	Tumor marker	Cut-off (ng/ml)	Diagnostic performance (95% CI)			
			Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
NSCLC (N=86) (Control, N=1,083) (Age-matched control, N=146)	CYFRA 21-1	Default (> 3.3)	0.4651 (0.3635 to 0.5700)	0.9520 (0.9376 to 0.9632)	0.4348 (0.3518 to 0.5216)	0.9573 (0.9484 to 0.9647)
	CEA	Default (> 5.0)	0.2790 (0.1953 to 0.3817)	0.9963 (0.9905 to 0.9986)	0.8571 (0.6805 to 0.9441)	0.9457 (0.9385 to 0.9520)
	CYFRA 21-1	Best (> 2.7)	0.6047 (0.4990 to 0.7014)	0.8994 (0.8800 to 0.9159)	0.3230 (0.2715 to 0.3791)	0.9663 (0.9566 to 0.9738)
	CEA	Best (> 2.7)	0.5581 (0.4529 to 0.6584)	0.9548 (0.9407 to 0.9656)	0.4948 (0.4128 to 0.5772)	0.9646 (0.9555 to 0.9718)
	CYFRA 21-1	Default (> 3.3)	0.4651 (0.3635 to 0.3570)	0.8630 (0.7979 to 0.9100)	0.6667 (0.5566 to 0.7612)	0.7326 (0.6900 to 0.7712)
	CEA	Default (> 5.0)	0.2790 (0.1953 to 0.3817)	0.9863 (0.9514 to 0.9962)	0.9231 (0.7441 to 0.9802)	0.6990 (0.6704 to 0.7262)
Adenocarcinoma (N=50) (Control, N=1,083) (Age-matched control, N=146)	CYFRA 21-1	Default (> 3.3)	0.4400 (0.3116 to 0.5769)	0.9520 (0.9376 to 0.9632)	0.2973 (0.2192 to 0.3893)	0.9736 (0.9664 to 0.9792)
	CEA	Default (> 5.0)	0.3600 (0.2414 to 0.4986)	0.9863 (0.9514 to 0.9962)	0.8182 (0.6126 to 0.9276)	0.9712 (0.9648 to 0.9765)
	CYFRA 21-1	Best (> 2.2)	0.6600 (0.5215 to 0.7756)	0.8033 (0.7786 to 0.8259)	0.1341 (0.1094 to 0.1635)	0.9808 (0.9720 to 0.9869)
	CEA	Best (> 2.7)	0.6200 (0.4815 to 0.7414)	0.9548 (0.9407 to 0.9656)	0.3875 (0.3085 to 0.4729)	0.9820 (0.9745 to 0.9873)
	CYFRA 21-1	Default (> 3.3)	0.4400 (0.3116 to 0.5770)	0.8630 (0.7979 to 0.9095)	0.5238 (0.3970 to 0.6476)	0.8182 (0.7773 to 0.8530)
	CEA	Default (> 5.0)	0.3600 (0.2414 to 0.4986)	0.9863 (0.9514 to 0.9962)	0.9000 (0.6840 to 0.9740)	0.8182 (0.7850 to 0.8472)
SCC (N=18) (Control, N=1,083) (Age-matched control, N=146)	CYFRA 21-1	Best (> 3.4)	0.4400 (0.3116 to 0.5769)	0.8700 (0.8057 to 0.9150)	0.5366 (0.4070 to 0.6614)	0.8194 (0.7787 to 0.8539)
	CEA	Best (> 2.7)	0.6200 (0.4815 to 0.7414)	0.8493 (0.7824 to 0.8983)	0.5849 (0.4752 to 0.6868)	0.8671 (0.8198 to 0.9035)
	CYFRA 21-1	Default (> 3.3)	0.6111 (0.3862 to 0.7970)	0.9520 (0.9376 to 0.9632)	0.1746 (0.1184 to 0.2499)	0.9933 (0.9880 to 0.9962)
	CEA	Default (> 5.0)	0.0556 (0.0100 to 0.2576)	0.9963 (0.9905 to 0.9986)	0.2000 (0.0285 to 0.6803)	0.9845 (0.9827 to 0.9861)
	CYFRA 21-1	Best (> 2.8)	0.7778 (0.5479 to 0.9100)	0.9077 (0.8890 to 0.9235)	0.1228 (0.0932 to 0.1602)	0.9959 (0.9904 to 0.9983)
	CEA	Best (> 1.1)	0.8889 (0.6720 to 0.9690)	0.6020 (0.5726 to 0.6308)	0.0358 (0.0301 to 0.0425)	0.9969 (0.9888 to 0.9992)
CYFRA 21-1 (Age-matched control, N=146)	CYFRA 21-1	Default (> 3.3)	0.6111 (0.3862 to 0.7970)	0.8630 (0.7980 to 0.9095)	0.3548 (0.2410 to 0.4878)	0.9474 (0.9095 to 0.9700)
	CEA	Default (> 5.0)	0.0556 (0.0100 to 0.2576)	0.9863 (0.9514 to 0.9962)	0.3333 (0.0455 to 0.8398)	0.8944 (0.8832 to 0.9047)
	CYFRA 21-1	Best (> 2.8)	0.7778 (0.5479 to 0.9100)	0.760 (0.6849 to 0.8222)	0.2857 (0.2148 to 0.3691)	0.9652 (0.9209 to 0.9851)
	CEA	Best (> 2.6)	0.5000 (0.2903 to 0.7097)	0.8150 (0.7443 to 0.8697)	0.2500 (0.1581 to 0.3718)	0.9297 (0.8922 to 0.9550)

Abbreviations: CI, confidence interval; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; NSCLC, non-small cell lung cancer; SCC, squamous cell carcinoma.

각각의 종양표지자 및 종양표지자 조합의 폐암 진단 성능에 대해 전체 대조군과 연령대가 환자군과 유사한 대조군을 각각 사용하여 ROC curve 분석을 실시하였고, 이 중 후자의 결과를 Fig. 1에 제시하였다. 비소세포폐암(N=86)을 진단하는 경우 전체 대조군과의 비교에서 CYFRA 21-1과 CEA 조합의 AUC가 0.8661로 가장 높았으며 CYFRA 21-1 또는 CEA만 단독으로 검사하는 경우의 0.8297과 0.8074에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다($P<0.05$). 연령대가 환자군과 유사한 대조군과의 비교에서는 두 표지자 조합의 AUC가 0.7559로 CEA만 단독으로 검사하는 경우와 비교하였을 때에만 통계적으로 유의하게 높았다($P=0.0159$). 선암(N=50)을 진단하는 경우에도 전체 대조군 및 연령대가 환자군과 유사한 대조군과의 비교에서 두 종양표지자 조합의 AUC가 0.8434 및 0.7342로 가장 높았으나, CYFRA 21-1 혹은 CEA만 단독으로 검사하는 경우와 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 편평상피세포암(N=18)을 진단하는 경우에는 전체 대조군 및 연령대가 환자군과 유사한 대조군과의 비교에서 CYFRA 21-1 단독 검사의 AUC가 0.9245 및 0.8428로 가장 높았고 이는 CEA 단독 검사의 AUC인 0.8035 및 0.6476에 비하여 유의하게 높았으며($P<0.01$), CYFRA 21-1과 CEA 조합의 AUC와는 유의한 차이가 없었다.

각 종양표지자의 기존 판정기준치와 ROC curve 분석 결과로부터 산출한 최적 판정기준치를 적용하여 환자군을 전체의 대조군 및 연령대가 환자군과 유사한 대조군과 비교하였을 때, 각각의 폐암 진단에 대한 민감도, 특이도, 양성 예측도 및 음성예측도를 Table 5에 정리하였다. 최적 판정기준치를 적용하였을 때 전체 대조군에 대한 CYFRA 21-1 및 CEA의 비소세포폐암, 선암, 편평상피세포암 진단 시 민감도는 0.5581에서 0.8889 사이였으며 특이도는 0.6020에서 0.9548 범위였다. 연령대가 환자군과 유사한 대조군과 비교 시 본 연구에서 제시한 최적 판정 기준치를 적용하였을 때 CYFRA 21-1 및 CEA의 비소세포폐암, 선암, 편평상피세포암 진단 시 민감도는 0.4400에서 0.7778 사이였으며 특이도는 0.7603에서 0.8700 범위였다.

편평상피세포암을 진단하기 위하여 CEA를 검사하는 경우를 제외하면 두 종양표지자 모두 각각의 폐암을 진단할 때 최적의 진단 성능을 보이는 판정기준치를 적용하는 경우 민감도에 비하여 특이도가 높았다. 또한, 두 종양표지자 모두 비소세포폐암, 선암, 편평상피세포암 진단 시 모두 음성예측도가 전체 대조군과 비교 시 0.96 이상으로 높았으나 양성예측도는 0.0358에서 0.4948로 비교적 낮았다.

고 찰

흉부 컴퓨터단층촬영과 같은 영상의학적 방법에 의한 폐암 선별검사가 활용되면서 폐 결절의 발견 빈도가 증가되고 있으며, 이로 인하여 비침습적으로 폐암과 양성 폐 결절을 구분할 수 있는 검

사에 대한 요구도 점차 증가되고 있다[3]. CYFRA 21-1 및 CEA는 이미 잘 알려져 있는 종양표지자들로 폐암의 진단에 현재도 널리 사용되고 있으나, 이들을 포함한 다양한 종양표지자 조합의 임상적 유용성이나 새로운 분석 원리를 적용한 검사법 개발에 관한 연구가 지속적으로 이루어져 오고 있다[3, 17, 18]. 또한, 두 종양표지자는 치료 반응을 예측하는 데에도 도움이 되는 것으로 보고되고 있어[9], 이들 표지자가 향후에도 지속적으로 활용될 것으로 기대된다. 본 연구에서는 1년간 한 종합병원에 CYFRA 21-1 및 CEA 검사가 동시에 의뢰된 대상자를 분석하여 이들 표지자의 폐암 진단 성능을 분석하고자 하였다. 특히, 의뢰된 전체 대상자를 분석함으로써 한 병원에서 관찰된 실제 폐암 유병률을 바탕으로 검사의 진단 성능 중 양성 및 음성예측도를 보다 정확하게 평가하고자 하였다.

국외에서 시행된 한 연구에서는 비소세포폐암 진단에 대한 CYFRA 21-1의 민감도와 특이도가 각각 0.5967 및 0.9052, CEA는 민감도 0.4945 및 특이도 0.7123이라고 보고하였는데[4], 본 연구에서 진단 성능이 최대인 최적의 판정기준치를 적용하는 경우, 비소세포폐암 진단에 대한 CYFRA 21-1의 민감도와 특이도가 각각 0.6047 및 0.8994, CEA의 민감도 및 특이도가 0.5581 및 0.9548로 CEA의 특이도를 제외하면 이전 연구와 비슷한 진단 성능을 보였으며, 기존의 판정기준치를 적용하는 경우에 비하여 본 연구에서 도출된 판정기준치를 적용하는 경우 CYFRA 21-1과 CEA 두 표지자 모두 더 향상된 진단 성능을 보였다. 연구 간의 결과 차이는 환자 및 대조군 구성의 차이로 인한 것으로 생각되는데, 실제로 이전 연구에서는 140명의 비소세포폐암 환자 중 60명(42.9%)이 선암이었던 것에 반하여 본 연구에서는 비소세포폐암 환자 86명 중 50명(58.1%)이 선암이었으며, 대조군의 수와 구성에도 차이가 있었다. 특히, 본 연구에서는 편평상피세포암 진단 시 전체 대조군 및 연령대가 환자군과 유사한 대조군 모두에서 CYFRA 21-1의 AUC가 통계학적으로 의미 있게 0.9245, 0.8428로 가장 높았고 선암 진단 시에는 CYFRA 21-1의 AUC가 두 대조군에서 각각 0.7992, 0.6755로 CEA의 AUC인 0.8198, 0.7279와 유의한 차이가 없어서 폐암의 조직학적 유형에 따른 각 종양표지자의 진단 성능 차이를 알 수 있었다. 이는 이전의 연구들에서도 편평상피세포암에서는 CYFRA 21-1이 상대적으로 더 증가하거나 진단 성능이 더 우수함을 보고하여 본 연구와 유사한 결과를 보였다[4, 19, 20].

본 연구에서 전체 대조군과 연구 대상군인 폐암 환자군의 연령 차이가 통계적으로 유의하였고 다변량 분석에서도 나이가 폐암 진단과 독립적으로 연관되어 있었으므로, 연령대가 환자군과 유사한 대조군을 추가 설정하여 나이 요인을 배제하고자 하였다. 그 결과, 각 종양 표지자 및 그 조합의 AUC 값 자체는 전체 대조군에 대한 분석 결과와 차이가 있었으나 전체 대조군에서 보였던 결과와 동일하게 전체 비소세포폐암의 진단에서는 두 표지자의 조합의 진

단 성능이 가장 좋았으며, 편평상피세포암의 진단에는 CYFRA 21-1의 진단 성능이 가장 우수하였음을 확인하였다.

한편, 본 연구 결과에서 두 종양표지자 모두 건강한 대상자보다 골 병변이 있는 환자나 양성 호흡기질환자에서 증가하여 폐암이 아닌 경우에도 대조군에 따라 종양표지자 농도에 차이를 보였으므로, 연구 별 대조군의 수와 구성에 따라 진단 성능이 다르게 평가될 수 있음을 알 수 있었다. 본 연구의 경우, 실제로 두 종양표지자가 동시에 의뢰된 대상자 전체가 연구 대상에 포함되었으므로 상대적으로 건강한 대상자가 대조군에 많이 포함되었고 이에 따라 두 종양표지자의 특이도 및 음성예측도가 대체로 높은 결과를 보인 것으로 생각된다.

본 연구에서 연구 대상자 중 비소세포폐암의 유병률은 7.4% (86/1,169)였는데, 이때 CYFRA 21-1과 CEA의 비소세포폐암 진단에 대한 양성예측도는 각각 0.3230 및 0.4948이었다. 이전의 한 연구에서는 비소세포폐암의 유병률이 12%인 경우 CYFRA 21-1과 CEA의 양성예측도를 각각 0.348 및 0.227로 보고하여[12], CYFRA 21-1의 경우 본 연구의 결과와 양성예측도가 비슷하였으나 CEA의 경우 큰 차이를 보였다. 이는 연구 대상군 구성 및 판정기준치의 차이로 인한 것으로 사료되며, 두 연구 모두에서 공히 두 종양표지자가 비소세포폐암 진단에 낮은 양성예측도를 보이므로 검사 결과를 해석할 때 주의를 요할 것으로 생각된다. 반면에 본 연구 결과에서는 폐암 진단에 대한 음성예측도가 0.96 이상으로 높았으므로, 환자군 및 대조군 구성과 폐암 유병률이 본 연구와 유사한 경우라면, 본 연구에서 도출된 판정 기준치 이하의 결과를 보인다면 대부분의 경우 폐암의 진단을 배제할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 1년간 한 종합병원에 CYFRA 21-1 및 CEA가 동시에 의뢰된 전체 대상자를 분석하였으므로 폐암 환자 수가 93명으로 1,083명인 대조군에 비하여 상대적으로 적었으며, 이에 따라 폐암의 조직학적 유형 및 병기에 따른 두 종양표지자의 농도 차이가 통계적으로 유의하지 않았다. 또한, 소세포폐암 환자가 적게 포함되어 이를 진단하기 위한 두 종양표지자의 진단 성능을 정확히 평가할 수 없었다. 한편, CEA의 경우 흡연자 및 다양한 양성 질환에서도 증가하는 것으로 알려져 있는데[6], 본 연구에서는 연구 대상자의 흡연력을 조사하지 않아 흡연 여부에 따라 종양표지자의 진단 성능을 나누어 분석할 수 없었다.

결론적으로, CYFRA 21-1 및 CEA는 비소세포폐암 진단 시 수용할 만한 특이도를 보였으나 민감도 및 양성예측도가 상대적으로 낮았으므로 결과 해석 시 주의를 필요하며 음성예측도가 높았으므로 폐암 진단을 배제하는 목적으로 활용 시 더 유용할 것으로 생각된다. 또한, 비소세포폐암의 조직학적 유형에 따라 두 종양표지자 및 이들 조합의 진단 성능이 달랐으므로 두 종양표지자를 적절히 조합하여 활용하는 것이 폐암 진단에 도움이 될 것으로 보인다.

요 약

배경: 본 연구에서는 폐암 진단을 위한 종양 표지자인 cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1)과 carcinoembryonic antigen (CEA)의 진단 성능을 비교하고 최적의 판정기준치를 설정하고자 하였다.

방법: 폐암 진단을 위하여 CYFRA 21-1과 CEA 검사를 동시에 시행한 1,176예를 대상으로 연구를 진행하였으며, 이들을 종양표지자 검사가 의뢰된 이후의 진단명에 따라 폐암 93예, 전체 대조군 1,083예로 구분하였고, 전체 대조군 중에서 환자군과 유사한 연령대의 대조군 146예를 선정하였다. 다변량 분석을 이용하여 각 종양표지자의 농도와 폐암 진단과의 연관성을 확인하였으며 receiver operating characteristic-areas under the curve (ROC-AUC) 분석을 이용하여 대상자 별 종양표지자 조합의 진단 성능을 평가하였다.

결과: 회귀분석 결과 환자의 나이와 CYFRA 21-1 및 CEA의 농도는 폐암 진단과 유의한 연관성이 있었으며 폐암의 조직학적 소견에 따라 각각의 표지자의 진단 성능에 차이가 있었다. 전체 대조군 및 환자군과 연령대가 유사한 대조군 모두에서 비소세포폐암의 진단의 경우 두 표지자 조합의 AUC가 각각 0.8661과 0.7559로 가장 높았으나, 편평상피세포암의 경우 같은 대조군에 대하여 CYFRA 21-1 단독 검사의 AUC가 각각 0.9245와 0.8428로 가장 높았다. 본 연구에서 설정한 판정기준치를 적용하였을 때, 비소세포폐암, 선암 및 편평상피세포암의 진단에서 CYFRA 21-1과 CEA의 민감도와 특이도가 향상되었다.

결론: CYFRA 21-1 및 CEA는 비소세포폐암 진단 시 수용할 만한 특이도와 음성예측도를 보여 폐암 진단을 배제하는 목적으로 활용 시 유용할 것으로 생각되며, 폐암의 조직학적 유형에 따라 두 종양표지자를 단독으로 또는 적절히 조합하여 활용하는 것이 폐암 진단에 도움이 될 것으로 보인다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

감사의 글

본 연구는 국민건강보험 일산병원의 연구비(NHIMC2018CR018) 지원으로 이루어졌습니다.

REFERENCES

1. National Cancer Information Center. Incidence of major cancers in Korea. <https://www.cancer.go.kr/lay1/SIT639C641/contents.do> (Update

- on Dec 2017).
2. National Cancer Information Center. Five-year survival rate of major cancers in Korea. <https://www.cancer.go.kr/lay1/SIT648C650/contents.do> (Update on Dec 2016).
 3. Birse CE, Tomic JL, Pass HI, Rom WN, Lagier RJ. Clinical validation of a blood-based classifier for diagnostic evaluation of asymptomatic individuals with pulmonary nodules. *Clin Proteomics* 2017;14:25.
 4. Ma L, Xie XW, Wang HY, Ma LY, Wen ZG. Clinical evaluation of tumor markers for diagnosis in patients with non-small cell lung cancer in China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:4891-4.
 5. Molina R, Filella X, Augé JM. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. *Clin Biochem* 2004;37:505-11.
 6. Nakamura H and Nishimura T. History, molecular features, and clinical importance of conventional serum biomarkers in lung cancer. *Surg Today* 2017;47:1037-59.
 7. Chen F, Yan CE, Li J, Han XH, Wang H, Qi J. Diagnostic value of CYFRA 21-1 and CEA for predicting lymph node metastasis in operable lung cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:9820-4.
 8. Feng M, Zhu J, Liang L, Zeng N, Wu Y, Wan C, et al. Diagnostic value of tumor markers for lung adenocarcinoma-associated malignant pleural effusion: a validation study and meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2017; 22:283-90.
 9. Holdenrieder S, Wehnl B, Hettwer K, Simon K, Uhlig S, Dayyani F. Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2017;116:1037-45.
 10. Tsavaris N, Kosmas C, Papadoniou N, Kopterides P, Tsigris K, Dokou A, et al. CEA and CA-19.9 serum tumor markers as prognostic factors in patients with locally advanced (unresectable) or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a retrospective analysis. *J Chemother* 2009;21: 673-80.
 11. Zhang ZH, Han YW, Liang H, Wang LM. Prognostic value of serum CYFRA21-1 and CEA for non-small-cell lung cancer. *Cancer Med* 2015; 4:1633-8.
 12. Okamura K, Takayama K, Izumi M, Harada T, Furuyama K, Nakanishi Y. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer. *Lung Cancer* 2013;80:45-9.
 13. Lee JH and Chang JH. Diagnostic utility of serum and pleural fluid carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, and cytokeratin 19 fragments in patients with effusions from primary lung cancer. *Chest* 2005;128:2298-303.
 14. Park Y, Kim Y, Lee JH, Lee EY, Kim HS. Usefulness of serum anti-p53 antibody assay for lung cancer diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135:1570-5.
 15. Song S, Yoo E-H, Cho H-J. Diagnostic utility of serum cytokeratin fragment 21-1 in patients with lung cancer. *Lab Med Online* 2015;5:143-8.
 16. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837-45.
 17. Chen Z, Liang R, Guo X, Liang J, Deng Q, Li M, et al. Simultaneous quantitation of cytokeratin-19 fragment and carcinoembryonic antigen in human serum via quantum dot-doped nanoparticles. *Biosens Bioelectron* 2017;91:60-5.
 18. Gao W, Wang W, Yao S, Wu S, Zhang H, Zhang J, et al. Highly sensitive detection of multiple tumor markers for lung cancer using gold nanoparticle probes and microarrays. *Anal Chim Acta* 2017;958:77-84.
 19. Liu L, Teng J, Zhang L, Cong P, Yao Y, Sun G, et al. The combination of the tumor markers suggests the histological diagnosis of lung cancer. *Biomed Res Int* 2017;2017:2013989.
 20. Yang-Chun F, Min F, Di Z, Yan-Chun H. Retrospective study to determine diagnostic utility of 6 commonly used lung cancer biomarkers among Han and Uygur population in Xinjiang Uygur autonomous region of People's Republic of China. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3568.