

비소세포성 폐암 환자에서 혈청 CEA 측정의 의의

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
최진혁

= Abstract =

Serum CEA in Non-Small Cell Lung Cancer Patients

Jin-Hyuk Choi

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

Serum levels of carcinoembryonic antigen(CEA) were determined in 65 patients with non-small cell lung cancer to investigate the correlation with clinico-pathologic characteristics. The most common histologic type was adenocarcinoma(44.6%), followed by squamous cell carcinoma(41.5%) and large cell carcinoma(9.2%). Many patients were in unresectable advanced stage(IIIB : 21.5%, IV : 46.2%). Serum CEA was positive(defined as $>10\text{ng/ml}$) in 28 patients (43.1%). The positivity of serum CEA was significantly higher in adenocarcinoma(69.0%) than that in squamous cell carcinoma(25.9%) and large cell carcinoma(0.0%)($p=0.0004$). There was no statistically significant difference in positivity of CEA according to stages. Serum CEA level does not seem to be selective or specific standard tumor marker of non-small cell lung cancer patients. However, it may be useful as prognostic marker or monitor of treatment results, especially in adenocarcinoma.

서론

Carcinoembryonic antigen(이하 CEA)은 분자량 200,000의 oncodevelopmental tissue glycoprotein으로 1965년 Gold등¹⁾에 의해 처음 보고되었으며 대장암, 위암, 폐암, 간암, 췌장암 및 유방암 환자의 혈청에서 정상보다 증가되는 것으로 알려져 있다²⁾³⁾. 혈청내 CEA의 측정은 대장암에서 가장 널리 연구되어 현재 진단, 치료후 경과 관찰 및 예후 판정에 보조적으로 이용되어 지고 있다²⁾³⁾. 폐암의 경우 약 50~80%의 환자에서 정상인에 비해 혈청내 CEA의 증가를 보이는 것으로 보고되고 있으나(4~12) 대장암의 경우와 달리 폐암에서 CEA는 필수적인 종양표지자로 정립

되어 있지는 않다. 건강 흡연자, 만성 폐질환 환자에서 혈청 CEA 농도가 상승되는 경우가 많아 위양성율이 높으며 폐암의 조직형에 따라 양성율의 차이가 있는 점 등이 문제점으로 지적되고 있다²⁾⁵⁾⁶⁾¹³⁾. 그러나 외과적 치료가 근간이 되는 비소세포성 폐암의 경우 수술전 CEA 농도가 예후와 연관이 있고 수술후 추적관찰에 도움을 줄 수 있다는 점에서 CEA 측정은 나름대로의 의의가 있다고 하겠다⁵⁾¹²⁾. 또한 국내에서는 폐암환자의 경우 혈청 CEA에 대한 연구가 거의 보고된 바가 없다. 이에 저자는 비소세포성 폐암으로 진단된 환자의 혈청 CEA 농도와 조직형, 병기등 임상 및 병리학적 특성과의 연관성을 후향적으로 분석하여 폐암에서 CEA의 종양 표지자로서의 의의를 규명하

고자 본 연구를 계획하였다.

대상 및 방법

1993년 9월부터 1995년 4월까지 이화여자대학교 의과대학 부속 목동병원에 입원하여 원발성 비소세포성 폐암으로 병리조직학적 진단을 받은 76명의 환자중 혈청내 CEA 농도의 측정이 시행된 65명을 대상으로 하였다.

진단은 수술표본, 생검조직 및 세포진 검사의 병리조직학적 검사에 의해 내려졌으며 조직형은 WHO 기준¹⁴⁾에 의하여 분류하였다. 조직학적 진단을 위한 검사로는 기관지 내시경, 세침흡입검사, 림프절 생검 및 객담내 세포진 검사등이 병변의 위치 및 환자의 상태에 따라 시행되었다. 대상 환자의 병기설정을 위한 기본적 검사로서는 흉부 전산화 단층촬영, 복부 초음파 및 전신 골주사등이 실시되었다.

혈청내 CEA는 CEA EIA(enzyme immunoassay) kit (Roche Diagnostic System, USA)를 이용하여 측정하였다. CEA의 정상치는 일반적으로 5.0ng/ml 이하로 알려져 있으나 본 연구에서는 대부분의 환자가 흡연력이 있으며 연령층이 비교적 고령인 경우가 많은 점등을 고려하여 10ng/ml이상인 경우를 양성군으로 정의하였다.

통계적 방법은 SPSS/PC⁺ program의 Chi-square test를 사용하였으며 p 값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의있는 것으로 하였다.

결 과

대상환자 65예중 남자 53예, 여자 12예이었고, 평균연령은 61.6±13.7(25~89)세였다. 남자의 경우 전 환자에서 흡연력이 있었으며 여자의 경우는 4예에서 흡연력이 있었다. 조직학적 진단은 38예(58.5%)는 생검으로 27예(41.5%)는 세포진 검사를 통해 내려졌다. 조직형은 선암(adenocarcinoma)이 29예(44.6%)로 가장 높은 비율을 차지하였으며 편평세포암(squamous cell carcinoma)이 27예(41.5%), 대세포암(large cell carcinoma)이 6예(9.2%)였으며 3예(4.6%)는 조직형이 구분되지 않았다. 병기는 IV 30예(46.2%), IIIB 14예(21.5%)로 진행된 경우가 대다수를 차지하였으며 7예(10.8%)에서는 병기설정을 위한 검사가 불충분하여 정확한 병기를 알 수는 없었으나

Table 1. Characteristics of patients

Characteristics	Number(%)
Age(year)	
Mean	61.6
Range	25~89
Sex	
Male	53(81.5)
Female	12(18.5)
Histologic types	
Adenocarcinoma	29(44.6)
Squamous cell	27(41.5)
Large cell	6(9.2)
Undetermined	3(4.6)
Stage	
I	4(6.2)
II	1(1.5)
III A	9(13.8)
III B	14(21.5)
IV	30(46.2)
Undetermined	7(10.8)

모두 IIIA 이상으로 생각되었다. 외과적 절제술이 시행되어 병리학적 병기설정이 가능하였던 3예를 제외하고는 임상적 병기였다(Table 1). 대상환자들은 수술후 재발된 1예를 제외하고는 모두 처음 진단된 예였다.

대상환자의 혈청 CEA 농도의 평균치는 198.8±863.6ng/ml(0.6~6000.0ng/ml)로 매우 높았으나 수천 ng/ml 대의 고농도의 예가 수에 포함되어 있어 큰 의의를 부여하기가 어려웠으며 환자의 임상 및 병리학적 특성과의 연관성에 대한 분석은 CEA의 양성여부와와의 관계에 중점을 두었다. 혈청 CEA가 양성을 보인 경우(>10ng/ml)는 28예(43.1%)였으며 조직형에 따른 분석결과 선암에서는 29예중 20예(69.0%)에서 양성을 보인 반면 편평세포암의 경우는 27예중 7예(25.9%)에서 양성을 나타내었고 대세포암은 양성예가 없어 선암에서 의의 있게 CEA 양성율이 높았다(p=0.0004). 병기나 성별에 따른 혈청 CEA 양성율은 의의있는 차이를 나타내지 않았다(Table 2).

고 찰

종양표지자는 첫째, 암의 조기 진단에 이용될 수

Table 2. Positivity of serum CEA according to clinico-pathologic characteristics

Characteristics	Positivity* of serum CEA(%)	p value
Sex		0.666
Male	24/53(45.3)	
Female	4/12(33.3)	
Histologic types**		0.0004
Adenocarcinoma	20/29(69.0)	
Squamous cell	7/27(25.9)	
Large cell	0/ 6(0.0)	
Stage***		0.155
I	1/ 4(25.0)	
II	0/ 1(0.0)	
III A	5/ 9(55.6)	
III B	3/14(21.4)	
IV	17/30(56.7)	

*CEA > 10ng/ml

**Excluding 3 patients without determination of histologic types

***Excluding 7 patients without determination of stage

있으며 둘째 임상적 병기 설정에 도움을 주고 세째 치료효과를 판정하는데 이용되며 넷째 암의 재발 여부를 찾아내는데 사용되고 다섯째 예후인자로 이용될 수 있다¹⁵⁾.

임상적으로 이용되는 대표적인 종양표지자는 간세포암 및 태생암에 적용되는 alpha-fetoprotein, 대장암에 이용되는 CEA 등이 있다. 폐암에서 CEA의 의의에 대해서는 많은 연구가 진행되었으나 대장암의 경우와 같이 표준적인 종양표지자로서는 정립되지 못하고 있다.

폐암에서 혈청 CEA의 진단적 이용시 문제점중 가장 중요한 것은 비교적 높은 위양성율에 있다. Stockley 등¹³⁾은 건강 흡연자 및 만성폐쇄성 폐질환 환자에서 건강 비흡연자에 비해 혈청 CEA가 의의있게 증가되었음을 보고한 바 있다. 다른 연구들도 CEA의 진단적 의의 특히 선별검사(screening)로서의 사용에는 의문을 제기하고 있다⁵⁾¹¹⁾. 병기와 CEA의 관계에 있어서도 전신적으로 진행된 폐암의 경우에도 약 20% 정도의 환자에서 음성을 보이는 등 연관성이 미약한 것으로 보고되고 있다⁴⁾⁶⁾. 본 연구의 경우도 수술에 의해 병리학적 병기설정이 된 예가 매우 적으며 대다수가 진행된 병기이긴 하나 병기와 CEA의 양성율간의 상관성은 없었다.

CEA의 치료효과 및 재발여부의 연관성에 대해

Vincent 등⁵⁾은 근치적 절제가 시행된 폐암의 경우는 수술후 약 2~3개월 후에 CEA가 대부분 정상치로 떨어지나 고식적 절제가 시행된 경우는 CEA가 증가되는 경우가 많으며, 근치적 절제후 재발된 경우 대부분에서 CEA 농도의 상승을 나타내었다고 보고하였다.

폐암에서 혈청 CEA 농도의 상승은 모든 세포형에서 나타나는 것으로 알려져 있으나 선암에서 가장 양성율이 높은 것으로 알려져 있다⁸⁾¹⁰⁾¹²⁾. 외과적으로 절제된 예를 대상으로 한 연구에서 Icard 등¹²⁾은 stage IIIA의 경우에서만 선암에서 편평세포암에 비해 의의있게 증가되었다고 보고하였다. 본 연구의 경우 편평세포암에서의 CEA 양성율은 25.9%를 보인데 비하여 선암은 양성율이 69.0%로서 선암에서 의의있게 증가됨을 알 수 있었다. 따라서 CEA는 폐암중 선암의 경우에서 선택적으로 종양표지자로서의 의의를 가질 수 있지 않나 생각해 볼 수 있다. 최근 폐암의 세포형 가운데 선암의 비율이 편평세포암에 비해 상대적으로 증가하는 경향이 있으며 우리 나라의 환자를 대상으로 한 연구도 유사한 양상을 보이고 있다¹⁶⁻¹⁸⁾.

폐암에서 혈청 CEA 측정시 의의를 찾을 수 있는 것은 예후인자로서의 역할이다. Vincent 등⁵⁾은 혈청 CEA 농도가 15ng/ml 이상인 경우 대부분 예후가 불량하다고 보고하였으며 수술적으로 절제된 환자들

을 대상으로 한 Icard등¹²⁾의 연구에서는 수술전 CEA 농도가 30ng/ml 이상인 예에서 30ng/ml 이하인 경우보다 의의있게 생존율이 불량하였으며 CEA 농도가 50ng/ml 이상으로 상승된 경우에서는 거의 모든 환자가 2년내 사망하였다고 하였다. 본 연구에서는 환자들이 대부분 진행된 병기이며 수술적 절제에 극히 적어 예후와의 연관성에 대한 분석은 시행할 수 없었다.

비소세포성 폐암에서 혈청 CEA 농도의 측정은 특이성이 높은 표준 종양표지자로서 생각되어지지는 않으나 선암에 경우에는 비교적 유용하며 외과적 절제 등 치료 시행후 경과관찰에 보조적인 표지자로 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

원발성 비소세포성 폐암환자 65예를 대상으로 혈청내 CEA 농도를 측정하여 임상 및 병리학적 소견과의 관계를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 대상환자의 혈청 CEA 농도의 평균치는 198.8±863.6ng/ml(0.6~6000.0ng/ml)이었다.

2) 혈청 CEA가 양성을 보인 경우(>10ng/ml)는 28예(43.1%)였다.

3) 선암에서는 69.0%에서 혈청 CEA가 양성을 보인 반면 편평세포암의 경우는 25.9%에서 양성을 나타내었고 대세포암은 양성예가 없어 선암에서 의의 있게 CEA 양성율이 높았다(p=0.0004).

4) 병기에 따른 혈청 CEA 양성율은 의의있는 차이를 나타내지 않았다.

결론적으로 비소세포성 폐암에서 혈청 CEA 농도의 측정은 표준 종양 표지자로 볼 수는 없으나 선암의 경우에는 비교적 유용하며 치료경과의 추적시 보조적 지표로 고려될 수 있을 것 같다.

References

- 1) Gold P, Freedman SO : *Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med* 1965 : 121 : 439-462
- 2) Hansen HJ, Snyder JJ, Miller E, Vandevoorde JP, Miller ON, Hines LR, Burns JJ : *Carcinoembryonic antigen(CEA) assay : a laboratory adjunct in the diag-*

nosis and management of cancer. Human Pathol 1974 : 5 : 139-147

- 3) Reynoso G, Chu TM, Holyoke D, Cohen E, Nemoto T, Wang JJ, Chuang J, Guinan P, Murphy GP : *Carcinoembryonic antigen in patients with different cancers. J Am Med Assoc* 1972 : 220 : 361-365
- 4) Concannon JP, Dalbow MH, Liebler GA, Blake KE, Weil CS, Cooper JW : *The carcinoembryonic antigen assay in bronchogenic carcinoma. Cancer* 1974 : 34 : 184-192
- 5) Vincent RG, Ghu TM, Fergen TB, Ostrander M : *Carcinoembryonic antigen in 228 patients with carcinoma of the lung. Cancer* 1975 : 36 : 2069-2076
- 6) 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
- 7) Gropp C, Havemann K, Lehmann F-G : *Carcinoembryonic antigen and ferritin in patients with lung cancer before and during therapy. Cancer* 1978 : 42 : 2802-2808
- 8) Niklinski J, Furman M, Laudanski J, Kozlowski M : *Prognostic value of pretreatment CEA, SCC-Ag and CA19-9 levels in sera of patients with non-small cell lung cancer. Eur J Cancer Prevent* 1992 : 1 : 401-406
- 9) Walach N, Gur Y : *Leukocyte alkaline phosphatase and carcinoembryonic antigen in lung cancer patients. Oncology* 1993 : 50 : 279-284
- 10) Bergman B, Brezicka FT, Engstrom CP, Larsson S : *Clinical usefulness of serum assays of neuron-specific enolase, carcinoembryonic antigen and CA-50 antigen in the diagnosis of lung cancer. Eur J Cancer* 1993 : 29A : 198-202
- 11) Jarvisalo J, Hakama M, Knekt P, Stenman UH, Leino A, Teppo L, Maatela J, Aromaa A : *Serum tumor markers CEA, CA50, TATI, and NSE in lung cancer screening. Cancer* 1993 : 71 : 1982-1988
- 12) Icard P, Regnard J-F, Essomba A, Panebianco V, Magdeleinat P, Lévassieur P : *Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in resected primary lung cancer. Ann Thorac Surg* 1994 : 58 : 811-814
- 13) Stockley RA, Shaw J, Whitefield AGW, Whitehead TP, Clarke CA, Burnett D : *Effect of cigarette smoking, pulmonary inflammation and lung disease on concentrations of carcinoembryonic antigen in serum and secretions. Thorax* 1986 : 41 : 17-24

- 14) World Health Organization : *The World Health Organization histological typing of lung tumors. Am J Clin Pathol* 1982 : 77 : 123-136
- 15) 장우익 · 김철한 · 김현수 · 이종인 · 이동기 · 권상옥 · 심영학 · 김대성 · 윤갑준 · 장세진 · 김용범 : 위장관암 환자에서 혈청 CA 72-4, CA 19-9 및 CEA의 진단적 의의. *대한내과학회잡지* 1992 : 42 : 759-772
- 16) Vincent RG, Pickren JW, Lane WW, Bross I, Takita H, Houten L, Gutierrez AC, Rzepka T : *The changing histopathology of lung cancer : a review of 1682 cases. Cancer* 1977 : 39 : 1647-1655
- 17) El-Torky M, El-Zeky F, Hall JC : *Significant changes in the distribution of histologic types of lung cancer : a review of 4982 cases. Cancer* 1990 : 65 : 2361-2367
- 18) Choi JH, Chung HC, Yoo NC, Lee HR, Lee KH, Choi W, Lim HY, Koh EH, Kim J-H, Roh JK, Kim SK, Lee WY, Kim BS : *Changing trends in histologic types of lung cancer during the last decade(1981-1990) in Korea : a hospital-based study. Lung Cancer* 1994 : 10 : 287-296