

종양표지자

부산대학교 의과대학 내과학교실

오 소 연

서론

종양표지자는 종양세포에서 생성되어 분비되거나 종양조직에 대한 반응으로 정상조직에서 생성되는 물질로, 혈액이나 체액 또는 조직에서 발견할 수 있는 생체표지자(biomarker)이다. 현대 의학에서 처음으로 발견된 종양표지자는 1846년 “Mollities osseum”(현재 진단명 다발골수종) 환자의 소변에서 얻은 열 침전물인 Bence-Jones 단백질이다.¹

1965년에 캐나다의 Dr. Gold가 대장암 샘플에서 “tumor-specific antigen”을 발견하였고, 후에 이것이 glycoprotein인 carcinoembryonic antigen (CEA)로 명명되었다.²

현재 수 백 종류가 넘는 종양표지자가 알려져 있으며, 그들은 세포표면항체 또는 세포질 단백질, 효소, 호르몬, 수용체, 유전자에 이르기까지 매우 다양하다. 최근 종양 진단에서 화두가 되고 있는 액체 생검(liquid biopsy), cell-free DNA, exosome 등도 넓게 보면 종양표지자에 속한다고 할 수 있다.

표1. 대표적인 악성종양별 혈청 종양표지자와 그 역할

| Malignancy | Tumor marker(s) | Screening | Diagnosis | Monitoring | Prognosis |
|--------------------|--------------------------|-----------|-----------|------------|-----------|
| Adrenal carcinoma | Steroids, Catecholamines | | ○ | | |
| Breast | CA 15-3, | | | ○ | |
| Carcinoid | 5-HIAA | | ○ | | |
| GI tract, Pancreas | CEA, CA 19-9 | | | ○ | ○ |
| Choriocarcinoma | β-hCG | | ○ | ○ | ○ |
| Germ cell tumors | AFP, β-hCG | | ○ | ○ | ○ |
| | LDH | | | ○ | ○ |
| HCC | AFP | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Lymphoma | LDH | | ○ | | ○ |
| Myeloma | Immunoglobulins | | ○ | | ○ |
| Ovarian | CA125 | | ○ | ○ | |
| Prostate | PSA, PAP | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Thyroid | Thyroglobulin | | | ○ | |
| | Calcitonin (MTC) | | | ○ | ○ |

<Modified from Sharma et al.¹>

약자: CEA, Carcinoembryonic antigen; β-hCG, Human chorionic gonadotropin; AFP, α-Fetoprotein; LDH, Lactate dehydrogenase; PSA, Prostate-specific antigen; PAP, Prostatic acid phosphatase

그러나 각각의 종양표지자를 어떻게 임상에 적용하고 해석 할지에 대한 절대적 지침은 없는 상황이다. 이 강의에서는 실제 진료 현장에서 흔히 사용되는 혈청 종양표지자를 중심으로 그 특징에 대해 알아보고, 어떤 상황에서 처방하고 어떻게 해석해야 하는지 살펴보려 한다.

이상적인 종양표지자의 조건

이상적인 종양표지자의 조건은 (1) 특정 한가지 암종에 대해 높은 특이도(specificity), (2) 충분한 lead time (증상에 의한 암 진단보다 종양표지자 상승이 치료결과를 바꿀 정도로 의미 있게 빨라야 함), (3) 높은 민감도(양성 질환에서 상승하지 않아야 함)이다. 추가로, 종양표지자 수치가 tumor burden을 정확히 반영하여 종양의 진행이나 호전을 정확히 반영하고 반감기가 짧아 주기적 검사로 예후예측이나 질병상태 감시가 가능하다면 더욱 좋다. 비용이 저렴하여 대중 선별검사로 활용할 수 있다면 더욱 이상적이지만, 이 모든 조건을 모두 만족하는 이상적인 종양표지자는 사실상 존재하지 않는다.

종양표지자의 활용

임상에서 종양표지자를 활용하는 방식은 크게 4 경우이다: 선별검사와 조기 진단 목적, 진단 확진 목적, 예후예측과 치료 반응 평가, 질병상태와 재발여부의 감시 목적이다. 대표적인 질환 별 흔히 사용되는 종양표지자와 해당 역할의 예는 다음의 표 1과 같다.^{1,3}

표 1에서와 같이, 대부분의 혈청 종양표지자의 역할은 암 진단 시 보조적인 도구로서의 역할과 치료 과정에서 monitoring과 예후 예측이다. screening에 역할이 있는 종양표지자는 PSA(전립선암)와 AFP(간세포암) 정도이다. 이는, 대부분의 종양표지자의 특이도가 높지 않기 때문인데, 아래 표 2와 같은 benign condition에서도 종양표지자가 상승하는 경우가 많기 때문이다.

선별검사로 역할이 있는 종양표지자 중, 간세포암에서 AFP는 전세계 공통으로 선별검사로 사용되지는 않는다. 우

리나라와 중국처럼 간세포암 유병율이 높은 지역에서는 AFP의 선별검사로로서의 역할이 어느 정도 입증 되었지만,⁵ 유병율이 높지 않은 세계 다른 지역에서는 근거가 부족하여 선별검사로 권고하지 않는다. 전립선암에서 PSA의 선별검사로로서의 역할은 입증되었다. 종양에만 특이적인 것은 아니지만, 민감도가 높고 병기와 종양크기를 잘 반영한다. 그러나 PSA 단독으로는 특이도가 높지는 않으므로 전립선암 선별검사로 직장수지검사(DRE)와 병행할 것을 권고한다.

암 진단을 보조하는 도구로서의 종양표지자의 역할은 난소암에서 CA125가 대표적이다. 폐경 후 여성에서 adnexal mass가 영상학적으로 발견된 경우 CA125가 95 IU/mL 이상으로 상승되어 있다면 난소암 가능성이 매우 높다.⁶ 또 다른 예로, seminomatous germ cell tumor에서 β -hCG의 상승은 10-30%에서 동반되지만 AFP의 상승은 거의 없다. AFP가 상승되어있는 경우는 non-seminomatous germ cell tumor로, 두 가지 경우는 각각 다르게 치료한다.⁷

암 치료 후에 monitoring의 목적으로 종양표지자 검사를 시행하는 경우, 일반적으로 암 재발과 악화 시 종양표지자가 상승하게 되지만 그 절대값보다 종양표지자의 상승 여부와 상승 속도(kinetics)가 더 중요하다. 대표적인 예는 PSA로, 전립선암 치료 후 monitoring시 그 절대값도 중요하지만, 상승속도(PSA velocity)가 재발 또는 악화를 판단하는 기준이 된다. 때로는 임상적 또는 영상의학적으로 재발이 확인되기 전에 종양표지자가 먼저 상승하기도 한다(biochemical recurrence).

종양표지자가 예후 예측에 사용되는 대표적인 경우는 lymphoma에서 LDH이다. LDH는 lymphoma의 예후 예측 도구인 IPI의 요소이며 tumor burden을 반영하고 예후를 반영하는 주요 인자이다.

종양표지자 검사 처방 시 주의점

일반적으로 종양표지자 단독 검사로는 많은 정보를 얻기 어렵다. 기억할 점은 악성 질환이 아닌 경우, 종양표지자의 상승은 일시적이지만, 악성 질환에 의한 상승은 적어도 그대

표2. 종양표지자가 상승하는 양성질환의 대표적인 예^{1,4}

| Marker | Associated condition |
|--------------|---|
| AFP | Viral hepatitis, liver injury, IBD, pregnancy |
| β -hCG | Testicular failure, pregnancy |
| CEA | Smokers, IBD, hepatitis, cirrhosis, pancreatitis, gastritis |
| CA125 | Peritoneal irritation, endometriosis, pelvic inflammatory disease, hepatitis, pregnancy |
| PSA | Prostatitis, benign prostatic hyperplasia |

로 멈춰있거나 지속적으로 상승 한다는 점이다.

또, 한 종류의 악성종양에서 여러 종류의 종양표지자가 상승할 수 있고(표3), 거꾸로 한 종류의 종양표지자는 여러 종류의 악성종양과 심지어는 양성종양에서도 상승할 수 있기 때문에(표4) 여러종류의 종양표지자를 검사하면 민감도와 특이도를 향상시킬 수 있다.⁸

추가로, monitoring을 위해 종양표지자를 사용하는 경우는, 치료 시작 전에 여러 종류의 종양표지자가 상승한 경우, 가장 많이 상승한 종양표지자를 추적 검사하도록 권한다. 만

약 치료 전에 검사하지 않았지만 치료 후에 종양표지자가 상승되어 있다면, 여러 종류를 추적검사 하도록 권한다.^{1,9,10}

종양표지자 해석 시 주의점

종양 치료 중에 치료반응 평가의 보조적인 목적으로 종양 표지자를 사용할 수 있다. 이런 경우 원칙적으로, 종양표지자를 종양치료 반응 평가 기준으로 사용하지는 않지만, 영상 검사에서 완전관해로 보이더라도, 만약 종양표지자가 상승한 상태이며 이를 설명할 만한 다른 이유가 없다면, 완전관

표3. 악성종양과 연관된 종양표지자^{1,10}

| Malignant disease | Major marker | Other markers |
|--------------------------|----------------------|---|
| Bone cancer | Alkaline phosphatase | Serum calcium |
| Breast cancer | CA 15-3 | CEA, calcitonin, β -hCG, Prolactin |
| Carcinoid tumors | Chromogranin A | Histamine, ADH, Bradykinin |
| Cervical cancer | SCCA | CA 125, CEA, TPA |
| Colorectal cancer | CEA | CA 19-5, CA 19-9, CA 72-4, NSE |
| Gastric carcinoma | CEA | CA 19-9, pepsinogen II, prothrombin |
| HCC | AFP | PIVKA-II, CEA, ALP, γ -glutamyl transpeptidase |
| Insulinoma | Insulin | C-peptide, IGF-1-binding protein |
| Lymphoma | LDH | β 2M, TdT |
| Medullary thyroid cancer | Calcitonin | NSE |
| Multiple myeloma | Immunoglobulins | β 2M, light chains |
| Testicular cancer | β -hCG | AFP, LDH |
| Ovarian carcinoma | CA 125 | Inhibin, AFP, CEA, β -hCG |
| Pancreatic carcinoma | CA 19-9 | CEA, ADH, ALP, γ -glutamyl transpeptidase |
| Pheochromocytoma | Metanephrine | Chromogranin A, plasma catecholamines |
| Prostate carcinoma | PSA | PAP, ALP, CEA, TPA |
| RCC | | Rennin, erythropoietin, |
| SCLC | NSE | CEA, LDH |

표4. 대표적인 혈청 종양표지자와 연관된 악성/비 악성 질환¹⁰

| Tumor Markers | Cancer | Nonneoplastic Conditions |
|---------------------------|--|--|
| β -hCG | Gestational trophoblastic disease, gonadal germ cell tumor | Pregnancy |
| Calcitonin | Medullary thyroid cancer | |
| Catecholamines | Pheochromocytoma | |
| AFP | HCC, gonadal germ cell tumor | Cirrhosis, hepatitis |
| CEA | Colon, pancreas, lung, breast, ovary cancer | Pancreatitis, hepatitis, inflammatory bowel disease, smoking |
| PAP | Prostate cancer | Prostatitis, prostatic hypertrophy |
| NSE | SCLC, neuroblastoma | |
| LDH | Lymphoma, Ewing's sarcoma | Hepatitis, hemolytic anemia, many others |
| PSA | Prostate cancer | Prostatitis, prostatic hypertrophy |
| Monoclonal immunoglobulin | Myeloma | Infection, MGUS |
| CA-125 | Ovarian cancer, some lymphomas | Menstruation, peritonitis, pregnancy |
| CA 19-9 | Colon, pancreatic, breast cancer | Pancreatitis, ulcerative colitis |

해로 판단하지 않는다.¹¹⁻¹³

만약 치료가 끝나고 추적 중에 종양표지자가 상승한다면 3번 연속측정(두 번의 측정 간격만큼 시간경과)에서 log scale의 상승이 있다면 재발을 강력히 시사하는 소견이다. 검사 간격은 각 종양표지자 반감기의 5-6배정도의 시간 또는 그 이상으로 하는 것이 이상적이다. 만약 여러 종을 검사한다면 가장 반감기가 긴 종양표지자를 기준으로 할 것을 권장한다. 최초로 상승이 발견된 경우, 확인을 위한 그 다음 추적 검사는 일반적으로 2-4주 이후로 권장한다.¹³

종양표지자의 상승을 해석 할 때는 다양한 생리적인 요인을 고려해야 한다. 종류별로 다르지만 나이, 폐경여부, 종양표지자 자체의 대사적 특징과 배출 경로, 간기능이상이나 신기능 이상과 같은 동반 질환, 갑상선 기능과 같은 호르몬 이상 등에 따라 해석을 달리 해야 할 수 있다. 흡연, 음주, 비만(호르몬 이상, 스테로이드 대사 변화와 연관)과 같은 생활습관도 영향을 미칠 수 있다.

결론

종양표지자는 악성종양 진단의 보조적 도구, 치료 반응평가와 재발감시, 예후 예측에 있어 유용하게 활용할 수 있는 도구이지만 암 진단의 선별검사로서의 역할은 제한적이다. 또, 특이도가 낮고 여러 가지 양성 상황에서도 상승하기 때문에 환자의 임상 양상과 종양표지자의 특징을 고려하여 복수의 종양표지자를 사용하여 적절한 간격으로 추적 관찰하기를 권장한다.

참고문헌

1. Sharma S. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. Indian journal of medical and paediatric oncology: official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology 2009;30:1.
2. Gold P, Freedman SO. DEMONSTRATION OF

TUMOR-SPECIFIC ANTIGENS IN HUMAN COLONIC CARCINOMATA BY IMMUNOLOGICAL TOLERANCE AND ABSORPTION TECHNIQUES. The Journal of Experimental Medicine 1965;121:439-62.

3. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. Journal of clinical oncology 2006;24: 5313-27.
4. McPherson RA, Pincus MR. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods E-Book: Elsevier Health Sciences; 2017.
5. Cong W, Wu M, Zhang X, Chen H, Yuan J. Primary hepatocellular carcinoma in women of mainland China. A clinicopathologic analysis of 104 patients. Cancer 1993;71: 2941-5.
6. Bast RC, Urban N, Shridhar V, et al. Early detection of ovarian cancer: promise and reality. Ovarian Cancer: Springer; 2002:61-97.
7. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: testicular cancer. J Natl Compr Canc Netw 2009;7:672-93.
8. Bast R, Knauf S, Epenetos A, et al. Coordinate elevation of serum markers in ovarian cancer but not in benign disease. Cancer 1991;68:1758-63.
9. Sokoll L, Chan D. Clinical chemistry: Tumor markers. In Abeloff: Clinical Oncology 3rd ed Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingston 2004.
10. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine 18E Vol 2 EB: McGraw Hill Professional; 2012.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European journal of cancer 2009;45: 228-47.
12. Fleisher M, Dnistrian AM, Sturgeon CM, Lamerz R, Wittliff JL. Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic. Tumor markers: physiology, pathobiology, technology and clinical applications 2002:33-63.
13. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. Clinical chemistry 2002;48:1151-9.