

# 종양표지자의 임상적 응용

전남대학교 의과대학 임상병리학교실

서 순 팔

## Clinical Application of Tumor Markers

Soon Pal Suh, M.D., Ph.D.

Department of Clinical Pathology, Chonnam University, Medical School, Kwangju, Korea

### 1. 서 론

악성종양(암)은 조기 진단이 매우 어렵고, 또한 증상이 나타나 진단이 되었을 때는 이미 상당히 진행된 경우가 대부분이다. 암을 진단하는 방법중 가장 쉬운 것은 촉진(palpation)으로 유암이나 전립선암 등에서 흔히 적용된다. 이외에도 세포진 검사, 조직검사 및 화상진단 등의 형태학적 검사와 건강진단이나 건강검진 등을 통한 기능적인 검사도 이용되고 있다. 변암혈반응 양성, 혈뇨, 불명열, 백혈구증다증, lactic dehydrogenase (LD)의 증가 등이 대표적인 기능검사로 간주될 수 있다.

그러나 심부에 발생한 종양일 수록 검출해 내기가 어렵다. 예로서 췌장암의 경우 부정기적인 복통 호소, 빈혈, 백혈구증다증, 황달, LD 상승 및 amylase상승 등이 나타날 수 있으나, 이러한 소견만으로는 췌장암을 의심하기는 매우 어려워서 장기 특이성 종양표지자인 CA 19-9나 DU-PAN-2 등을 활용하면 진단에 매우 유용하다.

종양표지자는 일반적으로 면역화학적 방법으로 측정되는 항원을 의미하며, carcinoembryonic

antigen (CEA) 측정이 가능해짐으로써 이 용어가 정의되었다.

1848년 Bence Jones 단백질이 다발성 골수종의 표지자로, 그리고 몇 년후에 요중 amylase 검사가 췌장암의 진단에 이용된 이래, 약 150여년 동안 임상적들은 종양표지자에 관한 여러 검사를 의뢰해 왔고, 임상병리 검사실에서는 그 측정결과를 의뢰한 임상에게 제공하여 각종 종양환자의 관리(management)에 이바지해 오고 있다.

약 50여년전에는 골질성 육종과 다른 골종양의 진단에 alkaline phosphatase가 성공적으로 이용되고 시작하였고, 1938년에는 acid phosphatase가 전립선암 환자의 검색에 사용되기 시작하였다. 비슷한 시기에 융모성 성선자극 호르몬 (HCG)이 융모세포암의 초기진단과 감시(monitoring)에 표준으로 대두되었고, vanillylmandelic acid (VMA)와 카테콜라민은 신경아세포종과 갈색세포종 등에 절대적인 표지자로 자리잡게 되었으며, 1950년대에 이르러 phosphohexose isomerase와 LD 등의 해당효소가 간에 전이된 종양환자의 75%에서 증가됨이 알려져, 5'-nucleotidase와 더불어 간에 전이된 종양환자의 진단은 물론 경과관찰에 대한 혈청 표지자로서 보편화 되었다 (Table 1, 2).

종양표지자는 임상의학에서 암의 선별(screening)과 진단 그리고 환자 감시 등에 아주 유용하게 이용되고 있는데, 선별에 관한 종양표지자의 의미는 다만 암의 존재 여부만을 알려줄 뿐이며, 진단에 관한 역할로는 암의 확진(confirmation)과 병기(clinical stage)에 관한 정보제공 등을 들 수 있다.

종양표지자를 실제로 임상의학에 이용하려고 할 때, 어느 것을 선택해야 하는가에 대해서 우선 고려해야 할 점이 많다. 그 기준은 여러 가지가 있겠지만, 장기 특이성(organ specificity)과 위음성율(pseudonegativity rate)등이 가장 중요한 판단의 기준이 된다. 즉 특이성이 높은 종양표지자는 특정 장기 종양에 극히 유효한 반면, 다른 장기의 종양을 놓칠 위험이 높고 또한 광범위한 종양에서 양성화(positivity)하는 표지자는 그 선택에 주의해야 한다. 즉 종양표

Table 1. Currently useful markers of neoplastic disease

Markers	Neoplasm
Alkaline phosphatase	Osteoblastic metastatic carcinoma and osteogenic sarcoma
$\alpha$ -Fetoprotein (AFT)	Hepatic, testicular cancer
CA 125	Ovarian carcinoma
Calcitonin	Thyroid medullary carcinoma
Carcinoembryonic antigen (CEA)	Colon, lung, and breast cancer
Catecholamines	Pheochromocytoma and neuroblastoma
5-Hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)	Carcinoid tumor
Human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -HCG)	Trophoblastic or testicular germ cell tumors
Immunoglobulins	Multiple myeloma
Prostatic acid phosphatase (PAP)	Prostatic carcinoma
Prostate-specific antigen (PSA)	Prostatic carcinoma
T and B cell markers	Lymphomas

Table 2. New (Potentially Useful) molecular markers of neoplasia

Isozymes*	
CK-BB	Pulmonary, prostate, and breast cancer
GT II	Pancreatic cancer
LD <sub>1</sub>	Erythroleukemia, renal cell carcinoma germ cell tumors
NSE	Neuroblastoma, small cell carcinoma of the lung
Glycoproteins	
CA 15-3	Breast cancer
CA 19-9	Pancreatic, colon, and stomach cancer
CA 50	Pancreatic, colon, and stomach cancer
DU-PAN-2	Pancreatic, cancer
SCC	Lung, head and neck, esophageal, and cervical cancer
TPA	Most carcinomas

\*CK-BB, creatinine kinase BB isoenzyme : GT II, galactosyl transferase II : LD<sub>1</sub>, lactate dehydrogenase isoenzyme 1 : NSE, neuron-specific enolase.

지자를 단독으로 측정하는 것 보다는 2종 이상의 조합분석(combination assay)이 바람직하다. 어떤 표지자라도 단독으로 위음성 예의 발생을 피할 수 없기 때문에, 특히 종양의 선별을 목적으로 하는 경우 양성율을 높이는 것이 중요하므로 위음성이 나오더라도 어느 정도는 감수하여야 할 경우가 있다. 이 경우에 장기 특이성이 낮은 표지자를 서로 조합시켜 검사하면 좋다. 또한 종양의 존재가 의심되는 환자에서 복수의 표지자를 측정하여 양성율을 중복시켜 진단율을 높이려고 조합분석을 시도하기도 한다.

현재 널리 쓰이고 있는 대부분의 표지자들은 장기 특이성이 낮고 진단에 대한 이용도가 별로 높지 않으므로, 가장 중요한 가치는 바로 종양환자의 치료에 대한 감시이다. 종양환자 감시에 기여하는 표지자의 의의로는, 첫째 외과적 치료를 시작하기 전에 예후를 추정하거나 (예 : 대장암에서 술전 CEA치), 둘째 특정한 치

료의 성공 가능성의 판단 (예 : 고환암에서의 HCG 및 LD치), 그리고 치료개시 이후의 반응 양상의 관찰 (예 : 난소암에서의 CA-125, 대장암에서의 CEA, 유암에서의 CEA 및 CA 15-3 등) 등을 들 수 있다.

종양표지자의 역가를 검색하여 종양환자에 대한 치료법을 바꾸거나, 보조적인 다른 치료법을 선택할 수 있고, 새롭고 보다 적극적인 (aggresssive) 치료를 시작할 시기도 선택할 수 있으며, 또한 clinical trials의 조기 시도에 관한 보조적 자료로 삼을 수 있다.

물론 악성도가 높고 광범하게 퍼져 있는 종양환자일지라도 종양표지자가 전혀 증가되지 않는 경우도 있으며, 심지어는 양성 병변이나 건강한 사람에서도 다소 높게 관찰될 수 있다. 이들 표지자 검사에 있어서 무엇보다도 중요한 점은 표지자가 양성일 때에 임상적으로 의의가 있고, 표지자가 음성인 경우는 종양이 없다거나 종양이 전혀 진행하지 않는다는 등의 어떠한 의미를 부여할 수 없다는 것이다.

종양표지자 검사를 통하여 종양의 진행과정을 추적하는데 중요한 정보를 얻을 수 있지만, 검사방법의 예민도 및 특이도와 함께 검사수가 상승 등이 표지자 검사의 적극적인 활용에 앞서 해결되어야 할 여러 문제점중 하나이다.

## 2. 정의 및 이상적 조건

종양표지자의 정의 및 이상적인 조건은 다음과 같다.

- (1) 종양세포에 의해서 생성된 물질이 혈액이나 기타 체액에서 쉽게 측정되고 정상 인이나 양성 질환에서는 출현하지 않아야 한다.
- (2) 종양의 초기에 발견될 수 있어서 종양의 선별검사로 적당해야 한다.
- (3) 종양표지의 수치 정도가 종양의 크기나 악성도와 직접 비례되어야 한다.
- (4) 치료과정 및 결과와 일치하는 종양표지의 수치이어야 한다.

## 3. 임상적 적응

종양표지자의 임상적 적응은 다음과 같다.

- (1) 악성종양의 선별
- (2) 치료에 대한 반응추적
- (3) 재발(relapse)여부의 판단
- (3) 악성종양의 특성결정

## 4. 종 류

(1) 개체 손상 및 그 반응도에 관한 표지자  
종양이 발생되거나 전이된 장기의 손상 정도를 반영하며, 예민도나 특이도는 낮지만 표지자의 수치가 상승된 경우 다른 원인이 배제될 때 종양의 존재를 의심할 수 있다.

- 1) 췌장암 및 총담관암에 의한 고비리루빈혈증
- 2) 골전이에 의한 alkaline phosphatase 상승
- 3) 간전이에 의한 alkaline phosphatase, r-GT 및 LD 상승
- 4) 급만성 염증과 유관한 혈청 단백 상승 :  
b2-microglobulin, haptoglobin,  $\alpha$ 2-Macroglobulin  
C-반응성 단백 및 ferritin
- 5) 면역복합체

(2) 세포 'turnover' 표지자

인체 세포에서 생성되는 물질로서 조기 암에 비교적 예민하지 않은 표지자이다 (Table 3).

- 1) LD : 혐기성 대사과정에서 증가
- 2) LD2 및 LD3 : 대부분의 종양에서 증가
- 3) LD1 : 배세포종양, 적백혈병, 신세포암
- 4) 태반성 alkaline phosphatase (placental ALP) :  
기관지원성 암, 유암, 폐암 및 자궁경부암(5-20%), 난소암 및 자궁내막암(40%)
- 5) creatinine kinase BB (CK BB) :  
전립선암, 방광암, 신장암, 난소암, 유암 및 폐 소세포암(30-40%)
- 6) galactosyl transferase isoenzyme II (GT II) :  
소화기암, 췌장암, 유암, 폐암, 신세포암, 간암, 전립선암, 호지킨 병, 만성 임프구성 백혈병

- 7) polyamines, putrescine 및 그 유도체 (spermine와 spermidine) : 유암, 전립선암 및 여성생식기암 등의 환자 뇨. 수모세포종(medulloblastoma)의 뇌척수액.
- 8) sialic acid 및 fibronectin: 복막 및 간 전이암에서 상승. 양성 및 악성 복수의 감별.

(3) 분화(differentiation)에 관한 표지자  
 분화에 관한 표지자는 종양의 모세포에서도 정상적으로 분비되는 물질로서 환자의 혈청에서 관찰되는 표지자와 조직에서 주로 확인되는 표지자로 구분된다. 이 표지자는 정상세포에서 분비되기 때문에 종양의 조기검진에는 적합하지 않고, 따라서 전이성 암환자의 원발성 병소를 확인하는데 그 의의가 크며, 경우에 따라서는 예후추정 인자로도 이용된다(Table 4, 5).

Table 3. Markers of cell turnover

Lactate dehydrogenase
Placental alkaline phosphatase
Creatinine kinase BB
Galactosyl transferase II
Polyamines
Sialic acid
Fibronectin

Table 5. Tissue markers of differentiation

Tissue Marker	Origin of Tumors
S-100	Neural and neuroectodermal origin
LCA	Leukocytic origin
NSE	Neuronal and neuroectodermal origin
SC	Glandular epithelial origin
Desmin	Muscular origin
Vimentin	Mesenchymal origin
Cytokeratin	Epithelial origin
GFAP	Astrocytic or ependymal origin
Neurofilaments	Neural origin

Table 4. Markers of differentiation

Markers Found in Serum	Elevations in Malignancy	Elevations in Benign Disorders
DU-PAN-2	Pancreatic cancer, hepatoma	Cirrhosis, hepatitis
Prostatic acid phosphatase	Prostatic cancer	
Prostatic-specific antigen	Prostatic cancer	Benign prostatic hypertrophy
Human chorionic gonadotropin	Choriocarcinoma (non-seminomatous germ cell tumor)	Pregnancy
5-Hydroxyindoleacetic acid	Carcinoid tumor	Psychiatric disorders
Catecholamines	Pheochromocytoma, neuroblastoma	Severe stress
Calcitonin	Thyroid medullary carcinoma	
Neuron-specific enolase	Neuroblastoma, small cell lung cancer	
Soluble interleukin-2 receptors	Hairy cell leukemia, acute T cell leukemia, non-Hodgkin's lymphoma	Chronic inflammatory disorders
Squamous cell carcinoma antigen	Squamous carcinomas of cervix, esophagus, head and neck	Inflammatory dermatoses, severe pneumonia

Table 6. Paraneoplastic syndromes

Syndrome	Etiologic Agents	Associated Malignancies
Hypercalcemia	1,25 Dihydroxy vitamin D <sub>3</sub> , TGF interleukin-1, PGE <sub>2</sub> , parathyroid hormone	Bronchogenic (oat cell, squamous cell), renal cell, endometrial, lymphoma, multiple myeloma, pancreas, ovary
Cushing's syndrome	ACTH or analogue, corticosteroid-releasing hormone	Bronchogenic oat cell, thymoma, thyroid medullary, pancreatic, pancreatic islet
Hyponatremia	ADH or analogue	Bronchogenic cell
Hyperthyroidism	TSH or analogue	Bronchogenic, prostate, breast
Hypoglycemia	Insulin or analogue	Retroperitoneal fibrosarcoma, hepatoma, neurologic tumors
Hyperglycemia	Enteroglucagen	Lung, stomach
Polycythemia	Erythropoietin or analogue	Renal cell, cerebellar hemangioma, hepatoma
Galactorrhea	Prolactin	Renal cell
Acromegaly	Growth hormone, GH-releasing factor	Bronchogenic, stomach, lung (carcinoid)
Feminization	Gonadotropic hormone	Renal cell
Hypertension	Renin	Bronchogenic oat cell
Neuromyopathy	Unknown	Lung ovary, stomach, breast, colon
Asymptomatic	Thyroid calcitonin	Lung, stomach

(4) 이상 분화(aberrant differentiation)에 관한 표지자

어떤 악성종양 세포는 종양이 생겨난 모조직에서 분비되지 않는 물질을 분비하는 경우가 간혹 있는데, 그 기전으로는 악성종양 세포 내에서 유전정보 프로그램이 억제되거나, 종양 세포의 종류에 따라 호르몬성 물질이 종양세포에서 정상적으로 분비되기 때문이라고 풀이되고 있다. 이러한 물질이 호르몬성이고, 또한 호르몬과다 증상을 초래하기 때문에 이 경우에 paraneoplastic syndrome이라고 한다 (Table 6).

(5) 종양태아성 항원

종양태아성 항원은 세포분화의 초기단계에 표현되는 유전자산물로서 어느 정도의 조직 특이성을 갖으며, 일단 분비되면 혈청이나 조직에서 쉽게 검출해낼 수 있다. 이 항원은 태생기 조직에서 관찰되며, 재생과 같은 일부 성인 조직에서도 표현되기 때문에 분화과정이거나, 치유나 재생중인 조직에서도 높게 분비되므로 악성종양이 의심되는 환자에서 감별진단에 별로 도움이 되지 않는다. 일반적으로 종양의 확진에는 이용도가 낮고, 선별에 널리 이용되고 있다 (Table 7).

Table 7. Oncofetal antigens

Syndrome	Elevations in Malignancy	Elevations in Benign Disorders
AFP	Hepatocellular carcinoma, yolk sac tumors, germ cell tumors	Cirrhosis, chronic hepatitis
CEA	Cancers of gastrointestinal tract, pancreas, breast, lung, thyroid medullary carcinoma	Inflammatory bowel disease
CA 19-9	Cancers of stomach, pancreas, colon	Acute pancreatitis, hepatobiliary disease, cystic fibrosis
CA 50	Cancers of colon, stomach, pancreas, lung, uterus, prostate, breast	Acute pancreatitis, hepatobiliary, disease
CA 125	Non-mucinous epithelial ovarian cancer, adenocarcinomas of cervix, endometrium, fallopian tube, breast, pancreas	Pregnancy, pelvic inflammatory disease, endometriosis
CA 15-3	Breast, ovary, gastrointestinal tract, prostate bronchogenic cancers	Fibrocystic disease, cirrhosis
TPA	Cancers of lung, breast, gastrointestinal tract, urinary tract, thyroid, head and neck	Post-surgery, benign diseases of lung, gastrointestinal tract, breast, head and neck

(6) 유전적 돌연변이(genetic mutation)

1) 종양의 발생과 밀접한 4종류의 유전적 돌연변이는 다음과 같다 (Table 8).

- 유전자 증폭(amplification of genes)
- 염색체사이의 유전자 전좌 (translocation of genes between chromosomes)
- 유전자 부분 결손(deletions of portions of genes)
- 점변이(point mutations)

2) 유전적 돌연변이의 검출법으로는 다음을 들 수 있다.

- Southern blot
- restriction fragment length polymorphism (RFLP)
- oligonucleotide probes에 의한 DNA 보합결합 : 점 돌연변이
- 중합효소연쇄반응(PCR)
- dot blot : Southern blot보다 신속하다.
- in situ hybridization (ISH)

3) 유전자성 종양 표지자(genetic markers)의 예로는 아래와 같다 (Table 8-11).

- 유전자 증폭 : 세포염색체내 유전자수 증가 (extra copies), 염색체외(extrachromosome) 유전자 산물
- 종양유전자 증폭 : 예후판정 인자
  - ras 유전자(p21)
    - Ki-ras on 6p23-q12, 2p1205-pter : 췌장암 (95%), 폐암(20-30%)
    - N-ras on 1p131-221, 1p21-cen : 백혈병 (10-30%), 흑색종(20%)
    - Ha-ras on 11p15, X : 방광암, 비뇨기계암 및 유암
  - all 3 ras genes : 갑상선 여포성 암 (50%)
  - myc-box 유전자
    - c-myc on 8q24 : 폐 소세포암, Burkitt 림프종, 유암, 자궁경부암 및 대장암
    - N-myc on 2p23-24 : 신경아세포종, 폐 소세포암
    - L-myc on 1p32 : 폐 소세포암

Table 8. Representative examples of oncogenes with potential clinical application

Tumor	Locus	Applicable feature	Application
Acute lymphocytic leukemia	bcr-abl	Distinctive translocation	Distinguish from chronic myelogenous leukemia
Adenocarcinoma of lung	K-ras	Point mutations	Prognosis
Chronic myelogenous leukemia	bcr-abl	Translocation breakpoint	Diagnosis in absence of Philadelphia chromosome
Carcinoma of bladder	p53	Point mutations	Diagnosis
Carcinoma of breast	erbB-1	Overexpression	Prognosis
	neu	Amplification	Prognosis
	11q13	Amplification	Prognosis
	11p	Deletion	Prognosis
	myc	Amplification	Prognosis
Carcinoma of colon	p53	Point mutations	Prognosis
	K-ras	Point mutations	Prognosis
	APC	Point mutations	Prognosis
Myelodysplasia	N-ras/K-ras	Point mutations	Prognosis and selection of therapy
Neuroblastoma	N-myc	Amplification	Prognosis and selection of therapy
Retinoblastoma	Rb <sub>1</sub>	Loss of damage	Detection of predisposition

APC, adenomatous polyposis coli gene.

- EGFR (c-erbB-1) (p170) : 유암, 방광암, 폐 편평세포암 및 뇌 교세포종
- neu (HER-2/neu or c-erbB-2) (p185) : 유암(25-30%), 난소암(30%) 및 위암
- hst : 위암, 식도암
- gip : 난소암, 부신암
- c-myb on 6q22-25 : 대장암
- gsp : 뇌하수체 선종, 갑상선암
- MDR (multiple drug resistance) : 혈액종양, 고형암
- 염색체전좌 (Table 10)
  - bcl-1, t(11:14) : B 세포 림프종 및 백혈병
  - bcl-2, t(14:18) : 여포성 림프종, 급성 백혈병
  - bcr-abl, t(9:22) : 만성 골수성 백혈병(CML)
    - 급성 림프구성 백혈병(ALL) (25%)
    - 급성 골수구성 백혈병(AML) (2%)
  - pim-1, t(6:9) : 급성 골수구성 백혈병(AML)
  - c-est-1, t(9:11), t(4:11) : 급성 백혈병
  - c-est-2, t(8:21), : 백혈병

Table 9. Amplified oncogenes of human tumors

Oncogene	Neoplasm
c-myc	leukemias breast, stomach, lung, and colon carcinomas neuroblastomas and glioblastomas
N-myc	neuroblastomas and retinoblastomas lung carcinomas
L-myc	lung carcinomas
erbB	glioblastomas, squamous cell carcinomas
erbB-2	breast, salivary gland, and ovarian carcinomas
int-2	breast and squamous cell carcinomas
hst	breast and squamous cell carcinomas
PRAD-1	breast and squamous cell carcinomas
abl	K562 chronic myelogenous leukemia cell line
myb	colon carcinoma, leukemias
ets-1	lymphoma
rasH	bladder carcinoma
rasK	lung, ovarian, and bladder carcinomas
rasN	breast carcinoma cell line
gli	glioblastomas
K-sam	stomach carcinomas
mdm-2	sarcomas

Table 10. Chromosomal abnormalities associated with hematologic malignancies

Type of malignancy	Chromosomal abnormality	Involved genes	Approximated frequency (per cent)
AML (M2)	t(8:21)(q22;q22)	c-mos	20
AML (M3)	t(15:17)(q22;q21)	c-erb, myeloperoxidase	100
AML (M4E)	inv(16)(q13;q22)	Not known	20
CML	t(9:22)(q34;q11)	c-abl	100
ALL (L3) and Burkitt's lymphoma	t(8:14)(q24;q32) t(2:8)(q13;q24) t(8:22)(q24;q11)	c-myc Ig heavy chain Kappa light chain Lambda light chain	100
Follicular lymphoma	t(14:18)(q32;q21)	bcl-2	85
T-cell neoplasms	t(8:14)(q24;q11) t(7:14)(q35;q-) T(11:14)(q13;q11)	c-myc(8q24) T-cell receptor $\alpha$ -chain tcl-1 T-cell receptor $\beta$ -chain tcl-2 T-cell receptor $\alpha$ -chain	

AML=acute myeloid leukemia : CML = chronic myelogenous leukemia: ALL = acute lymphoblastic leukemia.

Table 11. Cloned tumor suppressor genes

Gene	Chromosomal Location	Inherited Cancer	Sporadic Cancer
Rb	13q14	retinoblastoma	retinoblastoma, sarcomas, bladder, breast, esophageal, and lung carcinomas
p53	17p13	Li-Fraumeni cancer family syndrome	bladder, breast, colorectal, esophageal, liver, lung, and ovarian carcinomas, brain tumors, sarcomas, lymphomas, and leukemias
DCC	18q21	—	colorectal carcinomas
APC	5q21	familial adenomatous polyposis	colorectal, stomach, and pancreatic carcinomas
WT1	11p13	Wilms tumor	Wilms tumor
NF1	17q11	neurofibromatosis type 1	colon carcinoma and astrocytoma
NF2	22q12	neurofibromatosis type 2	schwannoma and meningioma
VHL	3p25	von Hippel-Lindau syndrome	renal cell carcinomas
MTS1	9p21	melanoma	melanoma, brain tumors, leukemias, sarcomas, bladder, breast, kidney, lung, and ovarian carcinomas

• 종양억제 유전자

(tumor suppressor gene : recessive

oncogens) : (Table 11)

- RB (retinoblastoma susceptibility gene : p105) on 13q14 : 망막아세포종, 골육종, 유암, 방광암, 폐 소세포암 및 교세포종
- p53 on 17q12-13.3 : 유암, 대장암, 췌장암, 폐암, 골육종, 성상세포종, Li-Fraumeni 증후군
- WT1 on 11p13 : Wilms 종양
- DCC (deleted in colon cancer) on 81q21 : 대장암
- MCC (missing in colon cancer) 혹은 FAP (familial adenomatous polyposis) on 5q : 대장암
- NF1 on 17q11.2 : 신경모세포종증 1형

- MEN-1 on 11q13 : 부갑상선 종양, 췌장암, 뇌하수체 종양, 부신피질종양

(7) 추정상의 암유전성 바이러스(Putative oncogenic viruses)

어떤 세포나 조직에 바이러스 DNA나 RNA가 합쳐되어 바이러스 산물이나 조각이 증가되면 종양이 발생할 위험성이 높아지고, 그 종양의 임상경과를 추정할 수 있는 데, 이러한 역할을 하는 바이러스를 의미한다(Table 12).

1) 인체 유두종 바이러스 (HPV) :

- 침형 콘딜로마(성기 사마귀)
- 자궁경부 종양 - 6, 10, 11, "16", "18" 및 31형

2) Epstein-Barr 바이러스(EBV) :

- Burkitt 림프종 : EBV 핵항원(EBNA) 및 EBV genome(97%)
- 비인두 암



- 3) B형 간염 바이러스(HBV) ; HBsAg : 간세포암
- 4) 인체 T 세포 림프영양성 바이러스 I 및 II형 (HTLV-I 및 HTLV-II) : retroviruses
  - T 임프구성 종양과 유관
  - HIV-I (AIDS virus) : Kaposi 육종 및 림프종

Table 12. Oncogenic viruses

viru family	Approximate genome size (kb)
DNA viruses	
hepatitis B viruses	3
SV40 and polyomavirus	5
papillomaviruses	8
adenoviruses	35
herpesviruses	100-200
poxviruses	200
RNA Viruses	
retroviruses	9

(8) 유전자 산물(Oncogene products)

ras, sis 및 fes 등의 단백질이 polychlorinated biiphenyls (PCBs)에 폭로된 작업자의 혈청에서 관찰됨이 보고되었다.

(9) 이수배수체(aneuploidy)

이수배수체는 세포내 염색체 수의 이상을 의미하며, 주로 악성종양에서 관찰되나 간혹 양성 종양이나 반응성 병변 등에서도 나타날 수 있다. 종양의 예후 판정에 도움이 되며, 종양세포의 염색체분석, 미세 분광광도법을 이용한 DNA량 산정 그리고 유세포 분석법 등으로 측정할 수 있다.

(10) 약물 감수성 및 내성 표지자

진행성 유암에서는 예후를 추정하고, 특히 치료 방법을 선택하는데 에스트로젠과 프로그

스테론 등의 스테로이드 호르몬 수용체가 표지자로 이용되고 있다. 또한 항암제에 내성을 보이는 대표적인 종양으로서는 대장암과 신세포암 등을 들 수 있으나 그 기전은 아주 다양하게 설명되고 있다. 그 중 막성 당단백인 P170 혹은 P-당단백(permeability glycoprotein)은 mdr (multiple drug resistance) 유전자에 encode되어 있는데, 대장암, 소장암, 간암, 신암 및 부신 종양 등에서 높게 상승한다.

(11) 골수종 단백(myeloma protein)

형질세포 이혼화증(plasma cell dyscrasia)에서 보이는 악성 형질세포는 단세포성 면역글로블린이나 또는 그 일부분을 생산하며, 혈청단백 전기영동에서 면역글로블린구역에 M-peak를 보인다.

다발성 골수종(78%)에서 주로 관찰되는데, 이를 형별로 보면, IgG형(42%), IgA형(23%), IgD형(8%), IgE형(1.6%) 및 경쇄(light chain)형(24%) 등으로 보고되고 있다.

IgM 단클론성 gammopathy를 나타내는 질환은 양성 단클론성 gammopathy, 만성 골수성 백혈병, 림프종, IgM형 다발성골수종, 중쇄(heavy chain)질환 및 Waldenstrom형 macroglobulinemia 등이라고 알려져 있다.

(12) 백혈병 모세포(blast)에 대한 세포성 표지자

백혈병 모세포가 갖는 세포표면 특이항원이나 세포내 물질을 단클론항체를 이용하여 분석하는데, B 임프구계 표지자는 SmIg, 세포질성  $\mu$ 형 중쇄(pre-B cell), C3 수용체 및 Fc 수용체 등이며, 림프구분화 항원(lymphocyte differentiation antigens : CD)으로는 CD19, CD20, CD10 (CALLA) 등이 속한다.

T 림프구 표지자는 E-rosette, CD2, CD3, CD5, CD7, CD4 및 CD8 등이고, 골수구계 표지자는 CD13, CD33, CD14 등이다 (Table 13).

Table 13. Monoclonal antibodies useful for immunophenotyping lymphoid and myeloid noplastic disorders

Antibody	CD No.	Antigen expression on normal cells	Source of antibody
OKT6	1 <sub>a</sub>	Thymocytes	1
T-11	2	Pan-T cells	2
Leu-4	3	Pan-T cells	3
Leu-3	4	T helper/inducer	3
Leu-1	5	Pan-T cells, subsets of B cells	3
Leu-9	7	Pan-T cells	3
Leu-2	8	T cytotoxic/suppressor	3
J5	10	Pre-B cells (common ALL antigen)	2
P 159/95	11 <sub>c</sub>	Monocyte/shisicytes	4
My7	13	Granulocytes/monocytes	2
My4	14	Monocytes/some granulocytes	2
B4	19	Pan-B cells	2
B1	20	Pan-B cells	2
B2	21	B cell subset	2
Leu-14	22	Pan-B cells	3
B6	23	B cell subset	2
BA-1	24	B cells granulocytes	5
My9	33	Granulocytes/macrophases	2
DAKO-MPO	-	Myeloperoxidase	4
Y1/82A	68	Monocytes/monocytes	4
Ret-40	-	Glycophonn A erythroid precursor cells and red blood cells	4
Y2/51	61	Platelet glycoprotein III <sub>a</sub> : megakaryocytes and platelets	4
C17	41	Platelet glycoprotein III <sub>b</sub> /III <sub>a</sub> : megakaryocytes and platelets	4
HLA-DR	-	HLA-DR major histocompatibility antigen, B cells, stem cells, activated T cells	3

\*1=Ortho Diagnostics ; 2 = Coulter Immunology ; 3 = Becton Dickinson; 4 = DAKO Corporation ; 5 = Boeinger Mannheim Biochemical.

## 5. 결 론

종양표지자는 종양의 조직기원 확인, 진단, 예후추정 및 고위험군에서의 종양선별 등에도 이용되지만, 종양환자의 치료에 대한 감시에 가장 중요한 정보를 제공한다. 현재 종양의 선

별에는 예민도와 특이도가 더 높은 표지자가 개발되어야만 가능하다. 서론에서도 언급하였듯이 어떤 표지자 1개만 측정하여 종양환자에 대한 검색을 시도하는 것보다 가능하면 2종 이상의 표지자를 병행하여 측정함이 실제적으로 바람직하다 (Table 14).

Table 14. molecular marker panels in selected neoplasms

Prostate	PAP, PSA
Neuroblastoma	HVA, VMA, NSE, ferritin
Colorectal	CEA, CA 19-9, $\beta$ -HCG
Breast	CA 15-3, CEA, TPA
Lung	AFP, CEA, NSE, SCC
Ovary	CA 125, CA 50
Pancreas	CA 19-9, CEA, CA 125

PAP, prostatic acid phosphatase; PSA, prostate-specific antigen; HVA, homovanillic acid; VMA, vanillylmandelic acid; CEA, carcinoembryonic antigen; HCG, human chorionic gonadotropin; AFP,  $\alpha$ -fetoprotein; TPA, tissue polypeptide antigen; SCC, squamous cell carcinoma antigen.

앞으로 발암기전(carcinogenesis)에 대한 지견이 보다 더 밝혀지고, 종양세포로의 전환에 관여하는 종양유전자와 같은 여러 molecules이 많이 알려지면 종양의 조기진단에 적합한 표지자도 더욱 많아지게 되고, 특히 PCR이나 각종 핵산 probe법이 이미 개발되어 기왕에 진단된 종양환자나 종양의 존재 가능성이 있는 환자의 혈액을 비롯한 객담, 소변, 탈락세포진, 조직 등의 여러 검체에서 종양유전자 발현 및 돌연변이 등의 여러 종양표지자 검색이 보다 쉽고 정확하게 시행될 전망이다.

### 참 고 문 헌

1. 이귀녕, 김진규 : 종양 Marker, 이귀녕, 김진규(공저), 임상화학, 제1판, 서울 : 의학문화사, 661-715:1988
2. 손한철 : 암의 Screening과 광범위 종양표지자, 임상병리와 정도관리 S253-65:1995
3. Ghosh B.C., GHosh L., eds : *Tumor markers and tumor-associated antigens*. New York: Mcgraw-Hill Book Co., 1-10:1987
4. Shwartz M.K. : *Tumor markers in diagnosis and screening*. In Ting S.W., Chen J.S., Shwartz M.K., eds. : *Human tumor markers*. Elsevier Science Publishers B. V. (Biomedical Division) 3-16:1989
5. Schwartz M.K. : *Tumor markers : What is their role?* *Cancer Invest.*, 8:549-40:1990
6. Munck-Wikland E. : *Tumor markers*. *Med Oncol Tumor Pharmacother.*, 8:1-5:1991
7. Rooney M.T., Henry J.B. : *Molecular markers of malignant neoplasms*. In Henry J.B., ed. *Clinical diagnosis & management by laboratory methods*. 18th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 285-307:1991
8. Fenoglio-Preiser C.M., Willman C.L., eds : *Molecular diagnostics in pathology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991
9. Wu A.E., Eckfeldt J., Ng R., Trundle D., Werner M. : (Program Committee of Proceedings of the 16th Annual Arnold O Beckman Conference in Clinical Chemistry). *Clinical laboratory testing in cancer patient diagnosis and management*. *Clin. Chem.*, 39:2359-452:1993
10. Hesketh R., ed : *The oncogene handbook*. London : Academic Press, 1994
11. Cooper G.M., ed : *Oncogenes*. 2nd ed. Boston : Jones & Bartlett Publishers, 1995
12. Duffy M.J. : *Can molecular markers now be used for early diagnosis of malignancy?* *Clin.Chem.*, 41:1410-3:1995