

소아 악성종양에서 예후인자로서의 Alpha-Fetoprotein의 혈청 반감기 측정의 의의

연세대학교 의과대학 외과학교실 소아외과 및 연세대학교 원주의과대학 외과학교실*

한석주 · 오정탁 · 유수영* · 최승훈 · 황의호

= Abstract =

Actual Half-Life of Alpha-Fetoprotein as a Prognostic Tool in Pediatric Malignant Tumors

Seok Joo Han, M.D., Jung-Tak Oh, M.D., Soo-Young Yoo, M.D.*
Seung Hoon Choi, M.D. and Eui Ho Hwang, M.D.

*Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery,
Yonsei University College of Medicine*

**Department of Surgery, Yonsei University Wonju College of Medicine*

In a retrospective study, the prognostic value of monitoring the decay of alpha-fetoprotein(AFP) was assessed. Serum AFP was determined serially in 18 children with malignant germ cell tumors or malignant hepatic tumors: Fifteen children had malignant germ cell tumors(endodermal sinus tumor; 7, embryonal carcinoma; 3, malignant teratoma; 5). Two children had hepatoblastoma and a third had hepatocellular carcinoma. The actual half-life(AHL) of AFP was computed according to the formula after the surgical resection of the tumor.

In group 1, which had a complete resection and no recurrence during follow-up(n=13), the AHL of AFP was 4.0 ± 0.9 days. In group 2, which had a incomplete resection or recurrence during follow-up(n=5), the AHL of AFP was 24.8 ± 20 days. The AHL of group 2 was significantly longer than that of group 1($p=0.0026$). The increased AHL of AFP indicated the residual active tumor after surgical resection. The AHL of AFP may be more sensitive than the serial monitoring of AFP in detecting the preclinical recurrence after surgical resection of AFP secreting tumors. Treatment strategies can be based on AFP clearance and prospective clinical trials are warranted.

Key Words: Actual half-life, Alpha-fetoprotein, Malignant germ cell tumor, Hepatic malignancy

*이 논문은 1996년 춘계 외과학회에서 구연된 논문임.

**이 논문은 1996년도 연세대학교 학술연구비 지원에 의하여 이루어진 것임.

서 론

alpha-fetoprotein(AFP)은 인간 태아의 주단백질(major protein)이기도 하지만, 간암(hepatocellular carcinoma), 간모세포종(hepatoblastoma), 악성 생식세포종(malignant germ cell tumor)에서 분비되는 혈청 종양표지자(serum tumor marker)로 이들 종양의 임상경과와 치료방침을 결정하는데 유용하게 쓰이고 있다. 예를 들어 이들 종양의 치료후 혈청 AFP가 정상으로 떨어 졌다가 증가함은 종양의 재발을 의미한다. 저자들은 이들 종양에서 수술후 잔류 종양(residual tumor)이 없다고 생각되어져 약물 치료나 방사선 치료 없이 환자를 추적 관찰만 하던 중 혈청 AFP가 정상으로 된 후에 다시 증가하거나, 혹은 혈청 AFP가 감소하다 다시 증가하여 병의 재발을 의심하여 검사를 시행한 결과 종양의 재발을 확인하는 안타까운 경우가 종종 있었다. 이런 현상이 일어나는 이유는 수술후 잔류종양이 남아 있더라도 잔류종양에서 분비되는 AFP가 소량일 경우 혈청 AFP가 처음에는 계속 떨어지며 잔류종양이 다시 자라서 분비되는 AFP의 양이 대사 되는 AFP의 양보다 많아질때야 혈청 AFP가 증가하기 때문이다. 혈청 AFP의 절대치가 증가하기 전에 잔류종양이 있는 환자를 미리 발견 할 수 있는 방법이 있다면 수술후 약물요법이나 방사선 요법 등의 보조 요법을 즉시 적용할 수 있을 것이며 따라서 환자의 예후에 큰 영향을 미칠 것이다. 잔류종양에서 분비되는 AFP는 그 양이 비록 소량이라도 혈청 AFP의 감소속도에는 민감하게 반영될 것이다. 이 경우 혈청 AFP의 절대치가 증가하기 전에 잔류종양을 감지할 수 있을 것이다. AFP의 감소속도를 나타내는 지표로는 AFP의 반감기를 들 수 있다. 저자들은 이런 배경 하에 AFP를 분비하는 소아 악성종양에서 혈청 AFP의 반감기를 측정하여 혈청 AFP의 반감기의 의의를 조사하고자 본 연구를 진행하였다.

관찰대상 및 방법

1986년부터 1994년까지 연세대학교 산하병원(신촌 세브란스병원, 영동세브란스병원, 연세대학교 원주의대

부속병원)에서 악성 생식세포종, 간암, 간모세포종으로 조직학적 진단을 받고 수술을 시행 받은 15세 이하의 소아 환자 116예를 그 대상으로 하여 후향적 연구를 시작하였다. 이들의 수술방법, 수술후의 잔류종양의 존재여부, 수술후의 보전적 치료방법 및 그 시기, 혈청 AFP의 측정치 및 측정시기, 치료후 재발여부에 대해 조사하였다.

이들 116예중 일차적으로 수술전 혈청 AFP이 증가된 예만을 선택하였다. 이중 근처적 수술이 되었고 생각되어져 수술 직후에 다른 보조요법을 시행하지 않은 환자 만을 다시 선택하였다. 이렇게 선택된 환자 중에서 혈청 AFP의 측정시기가 수술전후 3일 이내에 측정된 환자 만을 다시 선택하였다. 잔류종양의 혈청 AFP의 대사에 영향을 미칠 수 있는 생체적 요소를 제외하기 위하여 수술전 간 기능이나, 신장기능에 있는 환아는 그 대상에서 제외하였다. 이렇게 하여 마지막까지 선택된 환아는 총 18예였으며 이들만을 본 연구의 대상환자로 하였다. 이중 악성 생식세포종이 15예 있었으며, 2예는 간모세포종, 1예는 간암 이었다. 악성 생식세포종의 분류는 WHO분류법¹⁾을 이용하였으며, 이들 악성 생식세포종을 살펴보면 내배엽종(endodermal sinus tumor)이 7예, 태생암종(embryonal carcinoma)이 3예, 악성기형종(malignant teratoma)이 5예 있었다.

대상 환아의 평균연령은 1일부터 12.5세였으며 평균 연령은 3.4세였다. 추적기간은 10개월에서 86개월이었으며 평균 추적기간은 38.5개월이었다. AFP의 정량 분석은 enzyme immunoassay를 사용하였다(Enzygnost[®] AFP micro: Behring).

환자의 AFP의 혈청 반감기(actual half life: AHL)는 다음 공식²⁾에 의하여 구하였다.

$$\text{Actual Half-Life(AHL)}^3 = \frac{0.3\Delta T}{\text{Log}_{10} C_0/C_1}$$

Δ = time interval(day) between C_0 and C_1

C_0 = original marker level

C_1 = level to which marker has fallen after

ΔT days

대상 환아는 수술후 잔류 종양의 유무에 따라 다음과 같이 분류하였다. 수술당시 완전절제가 시행되었고 생각되며, 약물치료나 방사선 치료같은 보조요법을

시행하지 않은 상태에서 추적 관찰기간동안 종양이 재발하지 아니한 환아를 제1군(완전 절제군)으로 하였다. 수술당시 완전 절제가 시행되지 못하였다고 생각되거나, 추적관찰중 종양이 재발한 환아를 제2군(불완전 절제군)으로 하였다. “수술후의 AFP의 혈청 반감기가 잔류종양의 유무, 나아가서 종양의 재발가능성 여부를 예측할 수 있다”는 가설을 세우고 이 가설의 옳고 그름을 판단하기 위해 각 군간의 AFP의 혈청 반감기를 Kruskal-Wallis test를 써서 통계학적으로 비교하였다($p=0.05$).

결 과

대상 환자의 임상적 특성을 요약하면 도표1과 같다. 제1군(완전 절제군)에 속하는 환아는 13명이었으며 이들의 혈청 AFP는 수술후 정상으로 떨어져서 추적 기간중 계속 정상을 유지하였다. 제2군(불완전 절제군)으로 분류된 환아는 5명으로 이들은 혈청 AFP이 감소하였으나 정상 치에 도달하지 못하였으며 서서히

증가하였다.

제1군(완전 절제군)의 AFP의 혈청 반감기는 4.0 ± 0.9 일이었다. 제2군(불완전 절제군)의 AFP의 혈청 반감기는 24.8 ± 20 일이었다. 통계학적으로 제2군(불완전 절제군)환아의 AFP의 혈청 반감기는 제1군(완전 절제군)환아의 AFP의 혈청 반감기보다 증가되어 있었다($p=0.0026$).

AFP의 혈청 반감기를 계산하여 잔류종양이 있을 것이라고 예측할 수 있었던 시점은 혈청 AFP를 추적 중 AFP의 증가한 시점보다 짧게는 2주에서 길게는 7주전에 가능하였다. 예를 들면 증례 17의 경우 간암으로 좌측간엽절제술을 시행 받았으며 절제연(resection margin)에서 조직학적으로 종양세포를 발견할 수 없어서 완전절제가 되었다고 판단되었던 경우이다. 그러나 수술후 혈청 AFP의 변화를 살펴보면 수술적 후에는 서서히 AFP이 감소하다가 수술 제 7주부터 증가하기 시작하였다. 혈청 AFP의 증가를 확인하고 시행한 복부자기공명영상(MRI)에서 다발성 간내전이(multiple intrahepatic metastasis)가 확인되었다.

Table 1. Summary of patient characteristics

Case	Age(years)	Sex	Tumor	Group	AHL(days)	Follow-up (months)
1.	0.8	m	EST	1	3.17	36
2.	3.7	f	EST	1	3.45	60
3.	0.6	m	EST	1	3.08	43
4.	1.5	m	EST	1	4.13	36
5.	10.1	f	EST	2	13.06	31
6.	1.1	m	EMB	1	4.25	44
7.	3.9	m	EMB	1	4.22	30
8.	0.8	f	EST	1	3.58	37
9.	0.7	f	EST	2	75.42	15
10.	0.7	m	EMB	1	3.61	86
11.	0.3	m	TRT	1	4.2	36
12.	12.4	f	TRT	2	5.74	76
13.	0	m	TRT	1	9.79	38
14.	12.5	m	TRT	2	20.53	13
15.	0.9	m	TRT	1	4.81	27
16.	0.8	m	HPB	1	4.99	23
17.	6	f	HCC	2	9.31	10
18.	4	f	HPB	1	3.29	17

EST: endodermal sinus tumor, EMB: embryonal carcinoma, TRT: malignant teratoma
HPB: hepatoblastoma, HCC: hepatocellular carcinoma, AHL: actual half-life of alpha-fetoprotein

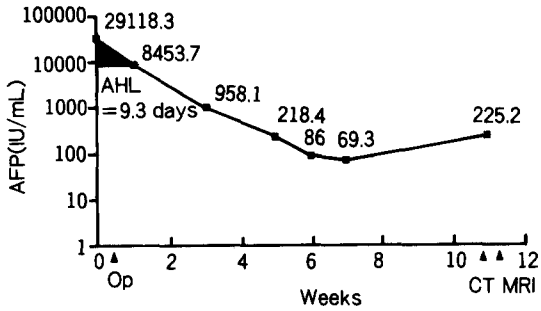


Fig. 1. AFP level of case 17. The serum AFP level decreased slowly and began to increase 7 weeks after the operation. The retrospectively calculated AHL on the 8th postoperative day was abnormally increased(9.3 days).

서둘러 약물요법(5-FU, adriamycin, vincristine)을 시행하였으나 환아는 수술후 10개월 후에 결국 사망하였다. 비록 후향적으로 계산되기는 하였으나 수술 제 8 일에 계산된 혈청 AFP의 반감기는 9.3일로 증가되어 있었다. 이는 수술후 잔류종양이 남아있었다는 것을 의미한다(Fig. 1).

고 찰

종양표지자의 반감기라는 개념은 1978년 Kohn이 처음으로 제안하였다³⁾. Kohn의 이러한 개념은 그후 일부 학자들에 의해 임상에 적용되어 지상에 발표되기도 하였다^{5,7,10)}. 그러나 이들 보고들은 약물치료를 한 환자를 대상으로 하였으며, 약물치료중 종양 표지자의 혈청 반감기를 적용함에 있어서는 상당한 주의가 필요하다.

그 이유로는 첫째 종양표지자의 혈청 반감기는 치료 후 남아있는 종양표지자를 분비하는 종양세포의 수에 비례하게 된다. 그런데 약물이 종양세포를 죽이기 전에 먼저 종양표지자의 생성을 억제할 수 있으며, 따라서 종양세포는 살아있지만 종양표지자의 반감기는 정상일 수가 있다. 둘째로는 많은 약물치료 환자에서 약물치료를 하고 나서 역설적으로 혈청 종양표지자가 갑자기 증가하는 현상을 볼 수 있다. 이를 유리현상(遊離現狀: release phenomenon)이라고 하는데¹¹⁾ 이는 종양표지자를 함유한 세포의 용해(cytolysis)로 많은 종양표

지자가 혈중으로 분비되기 때문이다. 이런 유리현상은 약물치료 시작 약 5일 후에는 사라지는 것이 보통이라고 한다¹¹⁾. 이렇게 약물치료에서 종양표지자 반감기의 개념을 적용하는데에는 고려할 점이 많다.

이런 이유에서 저자들은 약물치료보다는 근치적 절제를 목표로 한 수술에서 종양표지자의 혈청반감기를 적용하는 것이 더욱 이상적이며 결과의 해석도 쉬울 것이라고 생각하게 되었다. 즉 종양을 분비하는 세포가 수술로 완전 절제되었다면 종양표지자의 혈청 반감기는 이론상 그 종양표지자의 알려진 정상 반감기와 근사치가 되어야 하기 때문이다.

비록 후향적인 연구이기는 하지만 본 연구의 결과는 Kohn이 제안한 종양표지자의 혈청 반감기의 개념과 일치하고 있다. 수술후 AFP의 혈청 반감기를 구함으로써 얻는 이점은 이것이 혈청 AFP의 절대치를 단순히 추적 관찰하는 것보다 민감하며 조기에 잔류종양을 감지할 수 있으며 나아가서 재발가능성을 예측할 수 있다는 점이다. 잔류종양의 세포수가 적은 상태(임상적으로 수술적후)에 시행되는 약물치료나 방사선치료의 결과가 종양세포가 많은 상태(수술후 추적중 종양의 크기가 커진 상태)보다 좋은 것은 이미 잘 알려져 있는 사실이다⁹⁾. 따라서 임상적으로 잔류종양을 조기 발견할 수 있다면 필요한 환자에게 즉시 약물치료를 시행할 수 있고 결국에는 환자의 예후를 향상시킬 수 있을 것이다.

근치적 절제 수술환자만을 대상으로 하더라도 위음성과 위양성에 대해서는 반드시 고려해야 할 것으로 생각한다. 비록 본 연구에서는 위음성(false normal half-life)의 경우는 없었지만 악성 생식세포종에서 AFP의 반감기를 적용하는데 있어서 위음성의 가능성을 반드시 고려해야 한다. 위음성이 일어날 수 있는 경우는 다음과 같이 설명될 수 있다. 첫째: AFP은 여러 가지 악성 생식세포종중 태생암종(embryonal carcinoma)과 내배엽동종(endodermal sinus tumors)에서만 분비된다¹⁴⁾. 그런데 악성 생식세포종은 한 종류의 세포만으로 구성되어 있지 않고 여러 종류의 악성 생식세포종의 세포가 섞여 있는 경우가 많다. 만약 AFP을 생성하는 조직만이 제거되고 AFP을 분비하지 않는 세포만으로 구성된 부분은 남아있는 경우에는 AFP의 혈청 반감기가 위음성으로 나타날 수 있다. 둘째: 비록 수술후 종양이 남아있다고 할지라도 그

수가 극히 소수일 경우에는 분비되는 AFP의 양이 극소량이므로 AFP의 반감기에는 큰 영향을 미치지 않을 수 있으므로 위음성이 나타날 수 있다.

따라서 수술후 정상 AFP의 혈청 반감기가 정상치에 근접하더라도 반드시 위음성의 가능성을 고려하여 환자를 면밀히 추적 관찰하는 것이 중요하겠다. 저자들은 AFP의 혈청 반감기가 정상이라도 혈청 AFP이 정상으로 떨어질 때까지 적어도 1주일에 한 번은 종양 표지자의 반감기를 측정해야 한다고 생각한다.

본 연구에서는 1에의 위양성(false positive)이 있었다(증례 13). 이 환자는 천미골의 악성 기형종을 가진 신생아로 AFP의 계산된 반감기는 9.79일로 증가되어 있었으나 수술후 추적중 종양의 재발이 없었다. 즉 잔류종양이 없는데 AFP의 혈청 반감기가 증가하였다. 정상 AFP의 혈청 반감기는 4일에서 6일로 알려져 있다²⁾. 그러나 미숙아의 경우에는 혈청 AFP의 반감기는 7.5일로 증가되어 있다고 한다⁹⁾. 더군다나 출생시의 정상 혈청 AFP는 성인보다 훨씬 높으나⁷⁾, 그후 혈청 AFP는 점점 감소하여 생후 약 10개월에야 비로소 성인과 같아진다¹³⁾. 따라서 생후 10개월 전의 유아이거나 특히 미숙아에서는 AFP의 혈청 반감기를 적용하는데 있어서는 신중을 기해야 하며 이들 신생아 및 유아 연령층에 대한 연구가 따로 있어야 할 것이다.

이론상 계속 성장하는 종양에 있어서는 혈청 AFP는 계속 증가한다. 따라서 정확한 반감기를 구하기 위해서는 수술로 종양이 제거된 후부터의 혈청 AFP만을 사용하여 반감기를 계산해야 한다. 반감기 측정의 시점을 수술후 언제로 할 것인가에 대해서도 고려하여야 한다. 고환의 악성 생식세포종에서 후복막 임파선 확장술(retroperitoneal lymphadenopathy) 시행 직후에 측정된 AFP의 반감기가 예상보다 더욱 급속히 떨어지는 현상이 일어나는 경우를 Lang등⁵⁾이 보고하였다. 그들은 이런 현상을 수혈로 인한 혈청 AFP의 희석효과로 설명하였다. 일반적으로 합병증이 없는 경우에는 수술후 체액의 항상성(fluid homeostasis)은 corticoid-withdrawal phase가 시작되는 수술후 3일내지 6일 후에 이루어지는 것으로 알려져 있다¹²⁾. 이런 점을 살펴 볼 때 저자들은 이상적인 반감기 측정의 시기는 7일 이후로 하는 것이 좋다고 생각한다. 저자들의 연구는 후향적이어서 이러한 점에 있어서는 제

약이 따른 것은 사실이나 되도록 오차를 줄이기 위해 수술전후 3일에 혈청 AFP이 측정된 경우만을 선택하였다. 전향적 연구에서는 반감기 측정의 적절한 시기에 대한 고려가 반드시 필요하다고 생각한다.

혈청 AFP의 감소 속도는 단백질의 대사와 신장의 청소율(clearance rate)에 직접적인 영향을 받는다. 이런 사실이 본 연구에서 수술전 간 기능이나 신장기능에 이상이 있는 환자를 제외한 이유이기도 하다. AFP는 단백질이므로 주로 간에서 대사된다. 그러므로 이론상 정상 간기능하에서 측정된 AFP의 혈청 반감기만이 이미 알려진 정상 반감기와 비교될 수 있다.

그러나 본 연구에서는 3명의(증례 16, 17, 18) 환아에서 간 절제술이 시행되었다. 이들 환자의 간 기능은 수술후 곧 정상화되었다. 2명의 환아(증례 16, 18)의 계산된 반감기는 정상으로 추적기간중에도 재발하지 않았다. 이에 반해 증례 17의 반감기는 증가되어 있었으며 이는 잔류종양을 시사한다고 할 수 있으며 실제로 종양이 재발하였다(Fig. 2). 저자들은 정상 간 조직을 가진 소아의 간절제술후의 AFP의 혈청 반감기도 비록 간 절제술이 시행되어졌으나 나름대로 의미가 있다고 생각한다. 그러나 얼마만큼의 간 절제가 AFP의 혈청 반감기에 영향을 미치지 않는지에 대한 해답은 본 연구의 대상환자군이 너무 적어서 본 연구에서는 얻을 수 없다고 생각한다.

결 론

- 1) AFP을 분비하는 소아 악성종양의 근치적 절제술후 측정된 AFP의 혈청 반감기의 증가는 수술후 남아 있는 잔류 종양을 시사해 준다.
- 2) AFP의 혈청 반감기를 측정하는 방법은 잔류 종양 유무(종양의 재발 여부)를 확인하는데 있어서 혈청 AFP의 절대치만을 추적하는 방법보다 민감하며 조기에 치료방침 및 예후를 결정할 수 있다고 생각한다.
- 3) 정상 간 조직을 가진 소아환아에서 간 부분절제술후 AFP의 반감기 측정은 의미가 있다고 생각되어 지나 좀 더 연구가 시행되어져야 하겠다.
- 4) AFP을 분비하는 종양의 근치적 절제술후 AFP의 반감기의 개념을 적극적으로 도입하여야 하겠으며 이에 대한 전향적연구가 시행되어져야 한다고 생각한다.

REFERENCES

- 1) 한석주, 서진학, 유수영, 최승훈, 황의호: 소아의 악성 생식세포종양. 대한외과학회지 **50**: 583, 1996
- 2) Gitlin D, Boesman M: Serum alpha-fetoprotein, albumin and gamma G-globulin in the human conceptus. *J Clin Invest* **45**: 1826, 1966
- 3) Kohn J: The dynamics of serum alpha-fetoprotein in the course of testicular teratoma. *Scand J Immunol* **8**: 103, 1978
- 4) Kurman RJ, Scardino PT, McIntire KR, Waldman TA, Javadpour N: Cellular localization of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in germ cell tumors of testis using an indirect immunoperoxidase technique. *Cancer* **40**: 2136, 1977
- 5) Lange PH, Vogelsang NJ, Goldman A, Kennedy BJ, Fraley EE: Marker half-life analysis as a prognostic tool in testicular cancer. *J Urol* **128**: 708, 1982
- 6) Nochols CR, Fox EP: Extragonadal and pediatric germ cell tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* **5**: 1189, 1991
- 7) Norgaard-Pedersen B: Human-alpha-fetoprotein. A review of recent methodological and clinical studies. *Scand J Immunol* **5**: 1, 1976
- 8) Serov SF, Scully RE, Sobin LH: Histological typing of ovarian tumors. *International histologic classification of tumors*, No 9. Geneva, 1973, World Health Organization
- 9) Skipper HE, Schabel FM: Quantitative and cytotoxic studies in experimental tumor models, in Frei E, Holland JF(eds): *Cancer Medicine*, Chapter 11-13. Philadelphia, USA, Lea and Febiger, 1973, p 554
- 10) Thompson DK, Haddow JE: Serial monitoring of serum alpha-fetoprotein and chorionic gonadotropin in males with germ cell tumors. *Cancer* **43**: 1820, 1979
- 11) Vogelzang NJ: Acute changes of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin during induction chemotherapy of germ cell tumors. *Cancer Res* **42**: 4855, 1982
- 12) Wilmore DW: Homeostasis. -bodily changes in trauma and surgery-, in Sabiston DC Jr(eds): *Textbook of Surgery*(14th ed), Chapter 2, Philadelphia, USA, WB Saunders, 1991, p 19
- 13) Wu JT, Book L, Sudar K: Serum alpha fetoprotein(AFP) levels in normal infants. *Pediatr Res* **15**: 50, 1981