



## Chromogranin A test

크로모그라닌 A (CgA) 검사



## Chromogranin A test

크로모그라닌 A (CgA) 검사



# Chromogranin A test

크로모그라닌 A (CgA) 검사

## Chromogranin A(CgA)와 신경내분비종양(neuroendocrine tumor, NET)이란?

CgA는 신경내분비 기능을 조절하는 여러 펩타이드의 전구물질로, 신경내분비세포에서 주로 분비됩니다. NET는 신경내분비조직에서 기인하는 종양으로, 신체 전반에 걸쳐 발생할 수 있습니다. 종양의 위치에 따라 각기 다양한 명칭의 질환으로 구분되며, 대다수의 환자에서 해당 조직과 관련된 특정 호르몬, 펩타이드 및 신경전달물질이 지속적 또는 간헐적으로 과다 분비되어 특징적인 임상증상(예: 세로토닌-혈관확장, 인슐린-저혈당 등)을 보이며, 약 90%의 NET 환자에서 혈중 CgA 농도가 상승되어 있습니다. NET에 속하지는 않지만 일부 소세포폐암(small cell lung cancer), 전립선암에서 신경내분비적 분화를 보이는 세포가 존재하는 경우에도 CgA 농도가 상승할 수 있습니다.

### 신경내분비종양의 종류

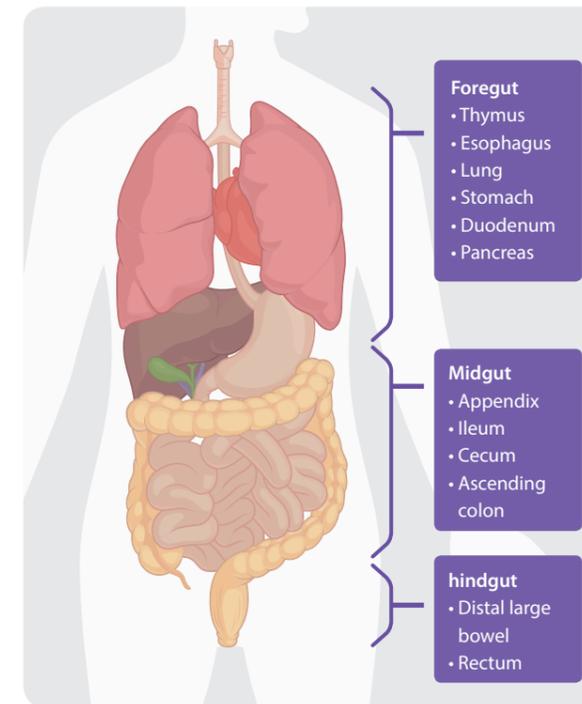
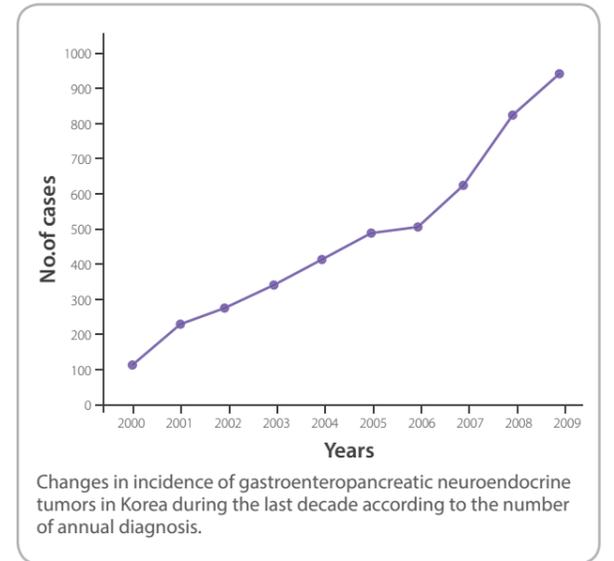
- 유암종(Carcinoid tumor)
- 갈색세포종(Pheochromocytoma)
- 갑상선수질암(Medullary thyroid carcinoma)
- 부갑상선 선종(Parathyroid adenoma)
- 기능성/비기능성 췌장 도세포(Islet cell)암
- 인슐린종(Insulinoma)
- 신경모세포종(Neuromblastoma)
- 뇌하수체 선종(Pituitary adenoma)
- 소화기계 Amine precursor Uptake and Decarboxylation (APUD) 종양

## 유암종(Carcinoid tumor)이란?

“Carcinoid”라는 용어는 질병의 양상이 악성종양(carcinoma or cancer)과 양성종양(adenoma)의 중간 정도라는 의미에서 1907년 Oberndorfer에 의해 처음 사용되었습니다. 실제 유암종은 양성과 악성을 구분하는 경계가 불분명하며 다양한 임상양상을 보입니다. 미국 암학회(American Cancer Society)의 보고에 따르면 유암종의 유병률은 인구 10만명당 1.5명으로 매년 각각 약 8,000명과 4,000명의 위장관 및 폐 유암종이 진단되며, 2004년 기준으로 10만명이 넘는 유암종 환자가 있는 것으로 집계되는 등 미국에서는 비교적 잘 알려진 질환입니다. 특히 애플사의 최고경영자였던 스티브 잡스가 이 질환으로 사망함에 따라 전 세계적으로 관심을 받게 되었습니다. 우리나라의 경우 2000년부터 2009년 사이 환자가 10배 증가(100명 → 1,000명)하여 급격한 증가추세를 보이고 있으며, 현재 약 2,500명의 환자가 있을 것으로 추정되지만 진단이 잘 되지 않는 특성상 실제 환자는 이보다 더 많을 것으로 추정됩니다.

유암종의 약 70%가 위장관에서 발견되며, 대부분 크기가 작고 증식 속도가 빠르지 않으며, 초기 유암종이 생성하는 호르몬은 소량이어서 대부분 혈액이나 간의 효소로 인해 분해되어 사라지게 됩니다. 따라서 초기에는 증상을 전혀 일으키지 않고 주로 다른 이유로 수술적으로 제거된 후 조직검사를 통해 우연히 발견됩니다. 그러나 간이나 기타 장기로 전이된 후기 유암종은 많은 양의 호르몬이 생성되어 안면홍조, 설사, 흉부 압박감, 호흡 곤란, 복부 팽만, 발목 종창 등의 증상을 보이는 카시노이드 증후군(carcinoid syndrome)을 나타낼 수 있으며, 극소수에서 점차 크기가 커져 위장관이나 기관지를 폐쇄할 수도 있습니다.

Ref) Cancer Res Treat 2012;44:157-65 ▶



Classification of Neuroendocrine tumors, depending on their embryonic origin.

### 유암종의 임상증상과 위험인자

#### 임상증상

- 안면홍조
- 설사, 오심, 구토, 복통 등 소화기증상
- 빈맥, 심계항진 등 순환기 증상
- 천명(쌩쌩거림), 기침, 호흡곤란 등 호흡기증상
- 폐색증상(장, 기관지 등)

#### 위험인자

- Multiple Endocrine Neoplasia type 1(MEN1)의 가족력
- 위축성위염, 악성빈혈, 줄리거 엘리스 증후군
- 흡연

◀ Ref) Korean J Intern Med 2013;85:354-6

# Chromogranin A test

## 크로모그라닌 A (CgA) 검사

### CgA의 임상적 유용성

NET는 천천히 진행되고 비특이적 증상을 보이는 특성으로 인해 진단이 어려우며, 유병률이 낮아 감별진단에 포함되지 않은 경우가 대부분입니다. 위나 대장에 발병한 경우 건강검진에서 흔히 포함되는 내시경검사와 조직 검사를 통해 비교적 쉽게 발견할 수 있지만, 췌장이나 담도에 발병한 경우 쉽게 발견하기 어렵습니다. 따라서 진단 당시 상당히 질환이 진행되어 있을 가능성이 높으며, 실제 NET 환자의 약 50%에서 진단 시 국소 또는 원격 전이가 발견되고, 종양의 크기가 클수록 전이가 있을 가능성이 높습니다. 원격 전이를 보인 환자의 평균 생존기간 및 생존률은 각각 33개월과 35%로 매우 낮으므로 조기진단이 필수적입니다.

#### 1) NET 및 일부 신경내분비적 분화를 보이는 세포를 포함하는 종양 (일부 소세포폐암, 전립선암 등)의 진단

대부분의 유암종 환자에서 혈중/소변 세로토닌 검사와 더불어 혈중 CgA와 소변 5-HIAA (세로토닌의 대사산물)가 가장 유용한 생화학적 표지자로 사용됩니다. 그러나 거의 대부분의 유암종 환자에서 CgA 농도가 참고치 이상으로 증가되어 있는 반면, 세로토닌이나 5-HIAA 농도가 정상인 유암종 환자가 흔하므로 CgA를 함께 검사하는 것이 권장됩니다.

유암종이 아닌 다른 NET(예: 갈색세포종, 신경모세포종 등)에서 CgA 농도는 유암종에서보다는 적게 증가하여 통상적으로는 해당 장기에서 분비하는 호르몬 및 신경전달물질(예: 카테콜아민, 메타네프린 등)이 진단에 더 유용합니다. 그러나 1) 모든 NET 환자가 특징적인 임상증상을 보이는 것이 아니며, 2) 일부 종양은 침범한 장기와 관련 없는 호르몬 및 신경전달물질을 분비하기도 하고, 3) 해당 장기에서 분비하는 호르몬 및 신경전달물질이 간헐적으로 분비되는 경우 진단이 어려워 CgA 검사를 함께 시행하는 것이 진단에 도움을 줄 수 있습니다. 신경내분비 분화를 보이는 세포를 포함하고 있는 일부 전립선암 환자에서 혈중 CgA가 증가할 수 있는데, 진행된 전립선암환자에서 CgA가 상승되어 있는 경우 통상적인 호르몬 치료에 반응성이 떨어지며 나쁜 예후를 보이므로 각별한 주의를 요합니다. NET를 의심할 수 있는 임상증상을 보이고 혈중 CgA 농도가 상승해있다면 CT, MRI, PET와 같은 영상검사를 통해 종양의 위치를 확인하고 조직 검사를 통해 확진합니다.

#### 2) 유암종 환자의 진단, 잔존질환확인, 치료효과모니터링 및 재발 예측

CgA 농도는 유암종의 크기와 비례하며, 직접적인 상관관계가 있습니다. 종양의 크기가 클수록 전이가 있을 가능성이 높으며, 종양의 크기가 크거나 전이가 있는 경우 예후가 좋지 않으므로 혈중 CgA 농도는 예후 예측에도 사용될 수 있습니다. 또한, 치료 후 CgA가 참고치 이내로 떨어지면 효과적인 치료가 되었다고 여길 수 있으며, 다시 상승 시 재발을 의심해 볼 수 있습니다. 아래 표와 같이 NET 이외에 CgA가 상승할 수 있는 상황을 배제한 후, 치료 후 추적 검사하는 동안 이전 검사보다 CgA 수치가 40~50% 이상 증가하는 경우 임상적으로 의의가 있다고 여겨지므로 추가적인 검사를 실시해야 하며, 이보다 적은 수치로 증가하는 경우 연속되는 추적검사에서 지속적인 증가 여부를 확인하는 것을 권장됩니다.

#### 신경내분비종양 이외에 Chromogranin A가 상승할 수 있는 질환 및 인자

위산억제제 (Proton pump inhibitor, H <sub>2</sub> receptor antagonist)	<ul style="list-style-type: none"> <li>위산억제제로, 신경내분비조직에서 CgA 분비를 촉진시켜 참고치 이상으로 크게 증가할 수 있음</li> <li>CgA 검사 시행 최소 2주 전에 약물복용을 중단해야 함(투약기간이 길수록 더 오랜 기간이 필요)</li> </ul>
위축성 위염, 악성빈혈	<ul style="list-style-type: none"> <li>위산억제제와 마찬가지로 위산부족 혹은 결핍으로 인해 가스트린 분비가 증가되어 신경내분비조직에서 CgA 분비가 촉진됨</li> <li>참고치 이상으로 크게 증가할 수 있음</li> </ul>
간부전, 신부전	<ul style="list-style-type: none"> <li>CgA는 간에서 대사되고 신장으로 배출되어 체내에서 제거되는데, 간세포암이나 말기 간부전 시 CgA 농도가 상승</li> <li>신장기능저하 시 큰 폭으로 CgA 농도가 증가할 수 있으며, 말기 신부전의 경우 위산억제제와 마찬가지로 CgA 농도가 참고치 이상으로 크게 증가할 수 있음</li> </ul>
기타 다른 종양 (Non-neuroendocrine tumor)	<ul style="list-style-type: none"> <li>신경내분비 종양이 의심되는 증상이 있고 CgA가 증가되어 있으나, 다른 생화학적 표지자는 정상이거나 영상검사서 신경내분비종양에 합당한 소견이 보이지 않을 때 소세포폐암, 고환암, 전립선암과 같이 CgA를 분비하는 세포를 포함한 다른 종양을 의심해볼 수 있음</li> </ul>
기타	<ul style="list-style-type: none"> <li>염증질환, 심장질환, 자가면역질환, 스테로이드, 파킨슨병, 스트레스 등</li> </ul>

Ref) <http://www.mayoclinic.org>, Arch Med Sci 2016;12:1-9

# Chromogranin A test

## 크로모그라닌 A (CgA) 검사

### 3) 코티솔 농도가 증가한 경우 질환의 감별진단

CgA는 체내 코티솔 농도가 상승하는 쿠싱증후군의 원인이 뇌하수체 혹은 부신에 의한 것인지, 아니면 NET에 의한 이소성(ectopic) 종양에 의한 것인지 감별진단에도 사용될 수 있습니다. NET에 의한 이소성 ACTH 분비의 경우 그렇지 않은 경우보다 CgA가 유의하게 상승하며, 양성 갈색세포종에 비해 악성 갈색세포종에서 CgA의 농도가 15배까지 더 높을 수 있고, CgA의 농도는 종양의 크기와 비례한다는 보고가 있어 쿠싱증후군이 의심되는 환자의 진단에 보조적으로 사용하면 유용할 것으로 생각합니다.

## 검사항목 안내

검사항목	Chromogranin A (GC Labs 코드: N132)
검체	Serum 1.0 mL EDTA plasma 1.0 mL Heparin plasma 1.0 mL
검사일/소요일	금/1일
검사방법	EIA
보험정보	신의료기술의 안전성·유효성 평가 완료 (보건복지부 고시 제2016-259호)

\* 참고치: ≤ 108 ng/mL (연령과 성별에 따른 차이 없음)

\* 연관검사: serotonin, 5-HIAA, catecholamine (dopamine, epinephrine, norepinephrine), metanephrine, normetanephrine, 위장관내시경, 영상검사(CT, MRI, PET 등), 조직검사

\* 상기 검사 정보는 2017년 3월 31일 기준이며, 추후 변경 될 수 있으니 최신정보를 확인하시기 바랍니다(<http://www.gclabs.co.kr>).

## 참고문헌

01. Jensen RT, Doherty GM. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles & Practice of Oncology, 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2005:1559-74.
02. Toth-Fejel S, Pommier RF. Relationships among delay of diagnosis, extent of disease, and survival in patients with abdominal carcinoid tumors. Am J Surg 2004;187:575-9.
03. Peracchi M, Conte D, Gebbia C, et al. Plasma chromogranin A in patients with sporadic gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors or multiple endocrine neoplasia type 1. Eur J Endocrinol 2003;148:39-43.
04. Feldman JM. Urinary serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. Clin Chem 1986;32:840-4.
05. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol 2008;26:3063-72.
06. The Gastrointestinal Pathology Study Group of Korean Society of Pathologists. Current trends of the incidence and pathological diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: Multicenter Study. Cancer Res Treat 2012;44:157-65.
07. Park YS. Neuroendocrine tumor. Korean J Intern Med 2013;85:354-6.
08. <https://labtestsonline.org>
09. <http://www.carcinoid.org>
10. <http://www.mayomedicallaboratories.com>
11. Gut P et al. Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. Arch Med Sci 2016;12:1-9.