

Cancer Incidence and Screening in Dialysis Patients

건국대학교병원

박정환

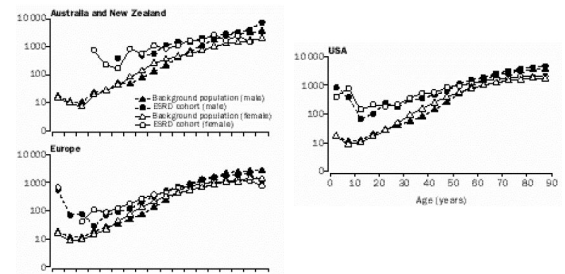
Cancer incidence in ESRD patients

- Although controversial, the overall incidence of cancer is reported to be higher in ESRD patients than in the general population
- An international study
 - ✓ Cancer occurred in 25,044 of 831,804 dialysis patients (expected No. 21,185)
 - > overall standardized cancer incidence 1.18
 - ✓ Bladder (standardized incidence ratio [SIR] 1.5), kidney (3.6), liver, thyroid, tongue, cervix, and m.m.
 - ✓ Highest cancer incidence in patients less than 35 years with a decreasing incidence with increasing age

건국대학교병원
KONKUK UNIVERSITY HOSPITAL

Maisonneuve et al. *Lancet* 1999

Age-specific rates per 100,1000 for all forms of cancer in the dialysis cohort



건국대학교병원
KONKUK UNIVERSITY HOSPITAL

Site-specific cancer risk in ESRD patients

Site (ICD9 code)	Australia and New Zealand		Europe		USA		
	n	SIR (95% CI)	n	SIR (95% CI)	n	SIR (95% CI)	
All but skin (140-208)*	500	1.8 (1.7-2.0)	6849	1.1 (1.0-1.1)	17,695	1.2 (1.2-1.2)	
Oral cavity							
All (140-149)	15	1.4 (0.9-2.4)	142	0.6 (0.5-0.7)	534	1.3 (1.1-1.4)	
Esophageal (150-154)	3	1.9 (0.6-5.9)	90	2.0 (1.6-2.5)	144	1.8 (1.5-2.1)	
Larynx							
All (150-156)	83	1.2 (1.0-1.5)	1679	0.9 (0.9-1.0)	3960	1.2 (1.2-1.3)	
Stomach (151)	11	1.2 (0.7-2.2)	319	0.7 (0.7-0.8)	449	1.3 (1.2-1.4)	
Intestinal (152-154)	49	1.1 (0.9-1.3)	631	0.9 (0.9-1.0)	2343	1.2 (1.1-1.2)	
Rectum (155)	3	1.5 (0.5-4.4)	162	1.2 (1.0-1.4)	192	1.5 (1.3-1.7)	
Respiratory							
All (160-165)	65	1.5 (1.1-1.9)	1189	0.9 (0.9-1.0)	3178	1.1 (1.1-1.2)	
Lung (162)	57	1.4 (1.1-1.8)	978	0.9 (0.9-0.9)	2901	1.1 (1.1-1.2)	
Blow, skin, and breast*							
All (170-175)	70	1.4 (1.1-1.8)	731	1.0 (0.9-1.1)	1624	0.8 (0.8-0.9)	
Breast (174)	41	1.5 (1.1-2.0)	564	1.0 (0.9-1.0)	1351	0.9 (0.9-0.9)	
Connective							
All (170-180)	189	3.0 (2.6-3.5)	2193	1.4 (1.4-1.4)	5227	1.1 (1.1-1.1)	
Soft tissue (180)	15	4.0 (2.4-6.6)	146	1.6 (1.3-1.8)	290	2.5 (2.2-2.8)	
Soft of connect (182)	5	1.0 (0.4-2.4)	121	0.8 (0.7-1.0)	296	0.9 (0.8-1.0)	
Other female genital (184)	2	2.8 (0.7-11.2)	27	1.1 (0.8-1.7)	83	1.9 (1.5-2.4)	
Prostate (185)	36	1.2 (0.9-1.7)	422	0.9 (0.9-0.9)	2018	0.7 (0.6-0.7)	
Soft of connect							
All (180-187)	0	23	1.7 (1.1-2.3)	32	1.8 (1.3-2.4)	0	0
Soft of connect (187)	53	4.8 (3.6-6.2)	660	1.5 (1.4-1.7)	933	1.4 (1.3-1.5)	
Soft of connect							
All (188-189)	70	9.9 (7.7-12.3)	680	3.3 (3.1-3.6)	1303	3.7 (3.5-3.9)	
Other and unspecified							
All (190-208)	47	2.3 (1.7-3.1)	418	1.1 (1.0-1.2)	544	2.2 (2.0-2.4)	
Thyroid and other endocrine (193-194)	11	5.9 (3.3-10.7)	87	1.9 (1.5-2.3)	216	2.4 (2.1-2.8)	
Haemopoietic							
All (200-208)	30	1.6 (1.1-2.3)	497	1.3 (1.2-1.4)	2579	2.5 (2.4-2.6)	
Non-Hodgkin lymphoma (200, 202)	11	1.4 (0.9-2.4)	102	0.6 (0.5-0.8)	736	1.7 (1.5-1.8)	
Hodgkin's disease (201)	4	4.7 (1.8-12.9)	28	1.0 (0.7-1.8)	62	1.6 (1.3-2.1)	
Miscellaneous (203)							
All (203-208)	11	3.2 (1.8-5.9)	256	3.7 (3.1-4.2)	1196	5.2 (5.0-5.3)	
Leukemia (204-206)	4	6.6 (0.2-1.7)	111	0.6 (0.7-1.0)	595	1.9 (1.7-2.0)	

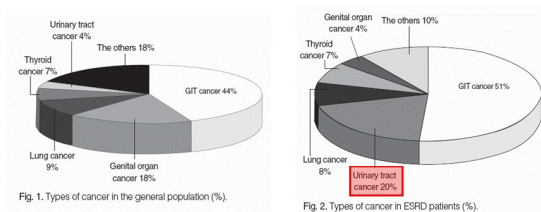
건국대학교병원
KONKUK UNIVERSITY HOSPITAL

Kidney cancer risk in ESRD patients

	Australia and New Zealand		Europe		USA	
	n	SIR (95% CI)	n	SIR (95% CI)	n	SIR (95% CI)
All patients	70	9.8 (7.7-12.3)	680	3.3 (3.1-3.6)	1303	3.7 (3.5-3.9)
Age at first dialysis						
<35 years	4	98.1 (36.9-26.1)	23	16.7 (11.9-28.1)	68	41.5 (32.2-52.6)
35-64 years	37	9.3 (6.7-12.8)	487	4.1 (3.8-4.5)	742	5.2 (4.8-5.6)
>65 years	29	9.2 (6.4-18.3)	170	2.0 (1.7-2.3)	493	2.3 (2.1-2.6)
Time after first dialysis						
During year 1	33	15.1 (10.4-21.3)	219	3.7 (3.2-4.2)	380	2.6 (2.5-3.1)
During year 2	8	4.9 (2.1-9.7)	118	2.8 (2.4-3.5)	200	3.2 (2.8-3.6)
During years 3-5	22	9.1 (6.0-13.9)	197	2.9 (2.5-3.4)	411	4.0 (3.7-4.4)
During years 6-10	6	7.0 (3.1-15.5)	126	3.6 (3.1-4.3)	219	6.2 (5-7.1)
After year 10	1	9.3 (1.3-65.7)	20	4.5 (2.9-7.0)	33	9.8 (7.0-13.8)
Primary renal disease						
Atrophic	5	5.7 (2.4-13.7)	58	2.1 (1.6-2.7)	463	3.7 (3.4-4.1)
Glomerulonephritis	18	7.6 (4.8-12.0)	60	3.5 (2.7-4.5)	194	3.9 (3.4-4.5)
Diabetes	1	1.3 (0.2-9.1)	33	1.5 (1.1-2.1)	244	2.6 (2.3-2.9)
Infective and obstructive nephropathies	0	...	140	3.8 (3.2-4.5)	86	4.0 (3.5-4.5)
Congenital	0	...	3	5.3 (1.7-16.3)	7	30.4 (14.5-63.8)
Familial hereditary	0	...	63	2.9 (2.3-3.7)	45	3.2 (2.4-4.3)
Toxic nephropathies	34	28.4 (20.3-39.8)	122	11.0 (9.5-13.0)	10	4.6 (2.5-8.5)
Miscellaneous	0	...	40	9.1 (6.7-12.5)	16	3.9 (2.4-6.4)
Cause uncertain or missing	6	8.3 (3.7-18.5)	161	2.5 (2.1-2.9)	238	5.1 (4.5-5.8)

건국대학교병원
KONKUK UNIVERSITY HOSPITAL

Cancer sites comparison between general population and ESRD patients in Korea



Cancer sites comparison between general population and ESRD patients in Korea

Site	General population		ESRD patients	
	M (28,335)	F (25,221)	M (73)	F (33)
Stomach	6,234 (22%)	3,056 (12.0%)	11 (15%)	2 (6.1%)
Liver	4,611 (16.3%)	1,141 (4.5%)	17 (23.3%)	3 (9.1%)
Intestine	3,055 (10.8%)	1,976 (7.7%)	13 (17.8%)	3 (9.1%)
Esophagus	700 (2.5%)	56 (0.2%)	0	0
Pancreatobiliary	1,651 (5.8%)	1,175 (4.6%)	4 (5.5%)	1 (3.0%)
Lung	3,474 (12.3%)	1,246 (4.9%)	5 (6.8%)	4 (12.1%)
Thyroid	500 (1.8%)	3,369 (13.2%)	2 (2.7%)	6 (18.2%)
Urinary tract	1,537 (5.4%)	514 (2.0%)	11 (15.1%)	10 (30.3%)
Hematologic	1,003 (3.5%)	747 (2.9%)	2 (2.7%)	1 (3.0%)
Uterus		4,956 (19.4%)		2 (6.1%)
Breast		4,578 (17.9%)		0 (0%)
Testis & prostate	936 (3.3%)		1 (1.3%)	

Risk factors

- Acquired renal cystic disease increase the risk of renal cell carcinoma
- Prolonged analgesic abuse is a risk factor for transitional cell ca. of the bladder, ureter and RCCa
- Cyclophosphamide – risk factor for bladder ca.
- Hepatitis B or C – liver Ca
- Human papilloma virus infection – cervix and tongue ca.
- Reduced immune function contributes to the enhanced incidence of malignancy

Cancer screening

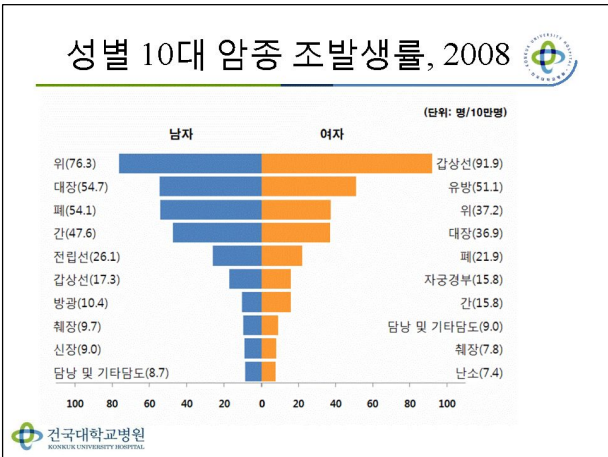
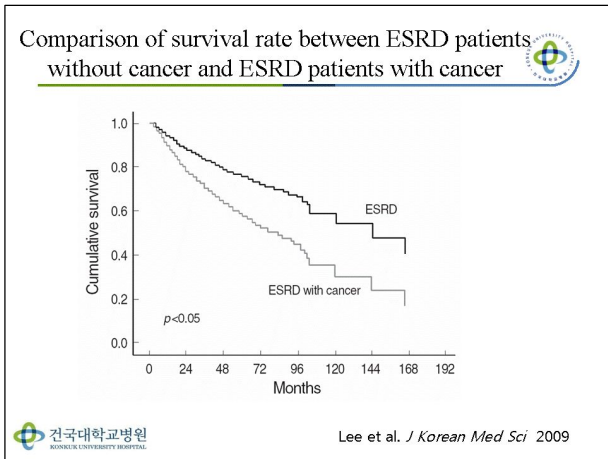
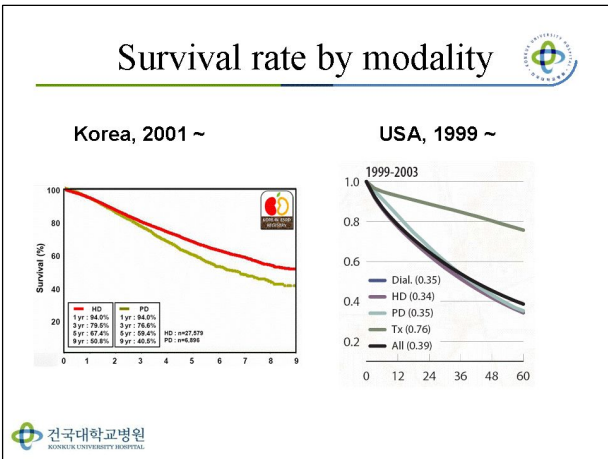
- The benefits of screening to permit early discovery of malignancy in patients with ESRD must be weighed against the **costs of screening** large numbers of individuals with **low overall survival rates** due to considerable **mortality from non-malignant cause**

Cancer screening

- The **costs** per unit of survival benefit conferred by cancer screening were **1.6 to 19.3 times** greater among patients with ESRD compared with the general population
 - The net gain of life expectancy was calculated to be 5 days or less.
- ➔ Routine cancer screening in the ESRD patients did not represent an efficient allocation of financial resources.

Cancer screening

- Varying age, different comorbidity, multiple risk factors for particular malignancies, and race
- Number of potential days of life saved when screening patients with ESRD for cancer varied based upon individual characteristics
 - with breast cancer, 41 to 291 potential days could be saved by screening a 50 year old black woman, while only 1 to 16 days would be saved with a 60 year old white woman with DM



Cancer sites comparison between general population and ESRD patients in Korea

Site	General population		ESRD patients	
	M (28,335)	F (25,221)	M (73)	F (33)
Stomach	6,234 (22%)	3,056 (12.0%)	11 (15%)	2 (6.1%)
Liver	4,611 (16.3%)	1,141 (4.5%)	17 (23.3%)	3 (9.1%)
Intestine	3,055 (10.8%)	1,976 (7.7%)	13 (17.8%)	3 (9.1%)
Esophagus	700 (2.5%)	56 (0.2%)	0	0
Pancreatobiliary	1,651 (5.8%)	1,175 (4.6%)	4 (5.5%)	1 (3.0%)
Lung	3,474 (12.3%)	1,246 (4.9%)	5 (6.8%)	4 (12.1%)
Thyroid	500 (1.8%)	3,369 (13.2%)	2 (2.7%)	6 (18.2%)
Urinary tract	1,537 (5.4%)	514 (2.0%)	11 (15.1%)	10 (30.3%)
Hematologic	1,003 (3.5%)	747 (2.9%)	2 (2.7%)	1 (3.0%)
Uterus		4,956 (19.4%)		2 (6.1%)
Breast		4,578 (17.9%)		0 (0%)
Testis & prostate	936 (3.3%)		1 (1.3%)	

Lee et al. J Korean Med Sci 2009

- ### 위암의 조기 검진
- 연령표준화 발생률
 - 남녀 각각 10만명당 76.3건(1위), 37.2건(3위)
 - 연령표준화사망률
 - 10만명당 20.9명 (남 27.1명[3위], 여 14.6명[2위])
 - 조기위암이 차지하는 비중이 증가
 - 수술로 치료한 위암 중 조기위암 비율 1995 28.6%, 2004 47.4%
- 건국대학교병원 KONGJU UNIVERSITY HOSPITAL

- ### 위암 검진 현황과 효과
- 국가 검진 사업
 - 40세 이상, 내시경 검사 또는 상부위장관조영술을 2년 간격으로 시행
 - 무증상기에 검진에 의해 발견된 위암의 조기위암 비율
 - 1996 74%, 2001 78% (cf. 증상 있을 때 각각 26, 36%)
 - 일본의 연구에서 내시경 검진자(2,192명)의 사망 상대위험도가 검진 받지 않은 사람(9,571명)에 비해 0.35 (95% 신뢰구간 0.14-0.86)로 낮음
- 건국대학교병원 KONGJU UNIVERSITY HOSPITAL

위암 검진 방법과 주기

- 내시경이 위장조영검사에 비해 위암발견율이 2-3배 높음
- 2년 주기의 타당성은 입증되지 않음
 - 일본의 연구에서 2년내에 내시경 검사를 받은 적이 있는 환자는 모두 조기 위암
 - 5년 생존율이 96.5%로 2년 이상 된 군의 71%에 비해 높음
 - 국립암센터의 연구에서 2년 이내 검진을 받은 경우 96%에서 조기위암이었고 그렇지 않은 경우 71%에서만 조기 위암
 - 2년 이내 검진자에서는 54%에서 내시경적 절제로 치료 가능했지만 그렇지 않은 경우 23%에서만 가능

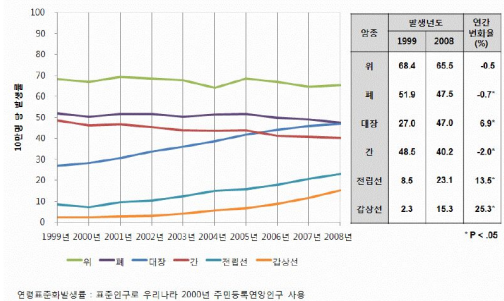
투석환자에서의 위암 검진

- 서구에서는 위암 발생률이 낮고 검진 비용이 많이 들어 비용 효율성이 낮음
- 투석환자에서의 지침은 없음
- 우리나라에서는 흔한 암이므로 40세 이상 특히 남성에서 여명이 길 것으로 예측될 때는 일반 지침대로 하는 것이 좋겠음

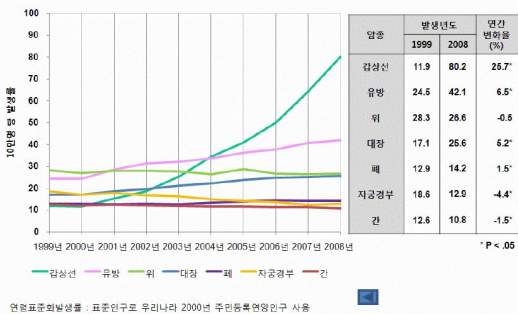
대장암의 조기 검진

- 연령표준화 발생률
 - 남녀 각각 10만명당 54.7건(2위), 36.9건(4위)
- 연령표준화사망률
 - 4위
- 80% 이상이 선종-암화 과정을 통해서 5-10년에 걸쳐 암으로 진행되기 때문에 선종을 찾아 제거하면 대장암의 발생을 줄일 수 있음
- 진행 정도에 따라 5년 생존율에 많은 차이를 보이기 때문에 조기 발견 및 치료가 중요

주요 암종의 연령표준화발생률 추이 : 남자



주요 암종의 연령표준화발생률 추이 : 여자



대장암 검진 현황과 효과

- 국가 검진 사업
 - 50세 이상 매년 대변 잠혈 검사 시행. 이상 있는 경우 대장조영술 또는 대장내시경 시행
- 대변 잠혈 검사: 1회 시행시는 민감도가 낮지만 매년 반복적으로 시행하면 92%까지 진단 가능
- 대장내시경: 진단의 민감도가 가장 높고 즉시 치료가 가능
 - 선종성 용종의 가족력이나 과거력이 있는 경우나 염증성 장질환이 있는 경우는 고위험군으로 적극적인 검진 필요
 - 평균 위험군에서 50세부터 검사하는 것은 이때부터 대장암 발생과 사망률이 급격히 증가
 - 정상 소견시 10년 간격 검사 권장
 - 여러 연구에서 다양한 결과를 보이지만 미국 국가 용종 연구에서 대장내시경 검사를 통해 대장암의 발생을 76-90% 감소시킴

투석 환자에서 대장암 검진

- 투석 환자에서는 암 외 다른 원인에 의한 위장관 출혈이 많아서 분변 잠혈 검사의 특이도가 떨어짐
 - 비투석 환자에 비해 양성률이 3배 (15% vs. 5%)
 - 그래도 잠혈검사는 투석환자에서 대장암 조기발견에 도움이 됨
- 전향적 연구는 없지만 위험 요인과 여명을 고려하여 매년 분변 잠혈 검사를 실시하고 양성일 때 대장내시경을 하는 것이 권장됨

간암의 조기 검진

- 연령표준화 발생률
 - 남녀 각각 10만명당 47.6건(4위), 15.8건(6위)
- 연령표준화사망률
 - 남자 2위, 여자 4위
- 다른 위장관 종양에 비해 증상이 별로 없지만 위험군이 알려져 있기 때문에 검진 대상자를 정하기 용이
- 위험군 : 간경변증, B, C 간염, 음주, 비만, 흡연, 아플라톡신, 유전성 질환
- 국내 암검진 프로그램
 - 40세 이상 간경변증이 있거나 B, C 간염 환자 대상

간암의 조기 검진 방법

- 영상의학적 방법과 혈액학적 검사를 병행
- Alpha fetoprotein (AFP)
 - 발생학적 시기에 상승했다가 태생 후 정상화되며 성인에서 상승하면 병적인 상태가 많음
 - 간염, 간경변, 간종양, 간전이암 외 각종 위장관 종양에서도 상승
 - 일반적인 기준에서는 민감도와 양성예측치가 낮아서 하나만으로 조기 검진 방법으로 적절치 않고 영상의학적 검사와 병행해야 함

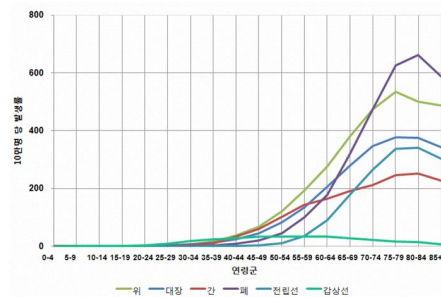
간암의 조기 검진 방법

- 영상의학적 검사
- 1. 복부초음파 검사
 - 민감도 >60%, 특이도 >90%
 - 방사선 조사 없고 비침습적이어서 가장 많이 이용
 - 검사자에 의존적이고 간경변의 경화결절과 구별이 어렵고 작은 간암을 찾기 어려움
- 2. CT
 - 객관적, 민감도 89%, 특이도 99%
 - 방사선 노출, 비용 고려
- 검진 주기
 - 건강한 성인 대상에서 6개월 혹은 12개월 주기가 차이 없음
 - 국내 연구에서는 6개월 간격에서 더 조기에 간암을 진단해 생존 기간도 향상시킬 수 있어 위험군에 대해서는 6개월 주기를 권장

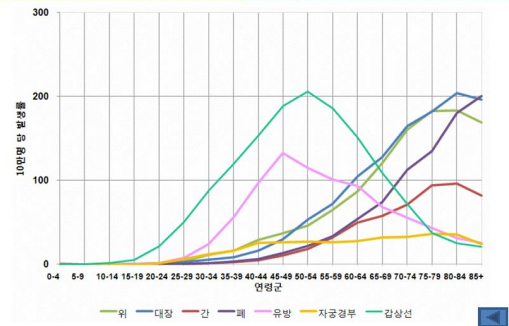
유방암의 조기 검진

- 연령표준화 발생률 - 10만명당 51.1건 (2위)
- 연령표준화사망률 - 5위
- 40세 이상 여성에서 1-2년 주기 진찰 및 유방촬영술(mammography)을 받도록 권고
- 유방촬영술을 한 경우는 하지 않은 경우에 비해 유방암으로 인한 사망률을 50-74세에서 22%, 40-49세에서 15% 감소시킴
- 고위험군
 - 가족력, 기왕력, 소염성 상피내암, 이형성증식증
- 서구에서는 나이가 증가할 수록 위험도가 증가하여 50세 이상에서 검진이 권장되지만 국내에서는 호발 연령이 40-50대이므로 이 시기 검진 필요
- 유방촬영술의 민감도는 서구의 결과는 68-94%이지만 우리나라 여성의 유방은 대체로 작고 치밀하여 민감도가 감소하므로 초음파 검사가 필요한 경우가 많음

주요 암종의 연령군별 발생률: 남자



주요 암종의 연령군별 발생률: 여자



건국대학교병원
KONKUK UNIVERSITY HOSPITAL

투석 환자에서 유방암의 조기 검진

- 투석 환자는 유방에 미세석회화나 부갑상선기능항진증에 이차적인 양성 선종이 잘 생겨 유방촬영술에서 위양성율이 높아짐
- 40세 이상의 신 이식 대상자는 매년 유방 진찰과 유방촬영술을 하는 것이 권장됨

건국대학교병원
KONKUK UNIVERSITY HOSPITAL

자궁경부암의 조기 검진

- 연령표준화 발생률 - 10만명당 15.8건 (6위)
- 연령표준화사망률 - 6위
- 30세 이상 여성에서 2년 주기 진찰 및 자궁도말 검사를 받도록 권고
- 자궁경부암은 오랜 기간의 임상 전기를 가지며 이 기간 동안 발견 치료하면 성적이 좋기 때문에 조기 진단이 유리
 - 이형성증에서 침윤암으로 이행하는데 10년 정도 걸림
- 자궁도말 검사를 이용한 조기 검진은 침윤성 자궁암 발생을 20-60% 낮추었고, 사망률을 낮추었음

건국대학교병원
KONKUK UNIVERSITY HOSPITAL

투석환자에서 자궁경부암의 조기 검진

- 투석 환자에서 자궁경부암의 표준 발생률은 일반인의 2.5-4배
- 투석환자에서 높은 인간유두종 바이러스 (human papilloma virus[HPV])감염이 원인으로 여겨짐
- HPV가 원인이므로 그 DNA 검사가 도말 검사의 보조가 되고 백신도 개발되었지만 다른 HPV strain도 자궁경부암을 일으킬 수 있으므로 도말 검사는 필요함
- 비교적 고위험군이므로 성경험 3년 후 늦어도 21세 이후에는 매년 자궁도말 검사를 이용한 조기 검진 시행
- 이식 대기자에서는 백신도 고려

건국대학교병원
KONKUK UNIVERSITY HOSPITAL

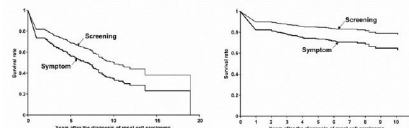
신세포암의 조기 검진

- 연령표준화 발생률 - 남자 10만명당 9건 (9위)
- 미국 투석 환자에서 SIR 3.7 (<34세, 41.5)
 - 두 개의 전향적 연구에서 7-10년간 4-7% 보고됨
 - 일본 유병률 1.7%, 미국 1.6% 보고됨
- 위험인자
 - 후천성 신낭종, 특히 크고 신장도 큰 경우
 - 남자 (M:F 7:1)

건국대학교병원
KONKUK UNIVERSITY HOSPITAL

신세포암의 조기 검진

- 후천성 신낭종이 있는 경우 투석 시작 후 3년이 되면 CT로 매년 검사하는 것이 권장됨
- 전이성 신세포암에 의한 낮은 사망률에 비해 볼 때 증상이 있을 때나 젊고 오래 투석한 환자에서 신장이 큰 경우에만 검사를 해야 한다는 주장도 있음
 - 발생률을 연간 0.9%로 볼 때 25년간 수명 연장이 1.6년 가능한데 이는 기대 연령이 긴 경우에만 이득이 됨
 - 일본 등 기대 연령이 긴 국가에서는 이득이 더 될 수 있음
 - 검진에 의해 발견된 경우에 증상에 의해 발견된 경우에 비해 예후가 더 좋았음



건국대학교병원
KONKUK UNIVERSITY HOSPITAL

Survival rate
Cancer specific
Ishikawa et al. Ther Apher Dial 2004

전립선암의 조기 검진



- 연령표준화 발생률 - 남자 10만명당 26.1 [5위]
- 일반인에서 PSA 측정을 통한 조기 검진에 대해 논란이 있음
 - PSA 측정에 의해 발견된 암이 증상이나 신체 검진에 의한 경우보다 조기암
 - 조기 치료로 인한 수명 연장은 보이지 못함
- PSA 농도는 신부전에 의해 영향 받지 않음
 - 투석중인 전립선암 환자에서 추적용으로 이용 가능
- 한 연구에서 투석 환자에서 전립선암 발생률 높게 보고
- 투석 환자에서 검진
 - 이식 전 검진으로 PSA와 항문검사
 - 기대 여명이 10년 이상인 경우 50세 이후 매년

투석 환자에서 종양 표지자



- 대부분의 종양 표지자는 glycoprotein이고 분자량이 큰 편 (5000 - 180,000 kd) 으로 투석으로 거의 제거되지 않음
 - 혈액이 농축되며 농도가 증가
 - 투석 환자에서 위양성이 많아 사용이 제한적
- CA-125
 - 난소암의 표지자
 - 복수, 흉수가 있을 때 증가할 수 있어서 투석 환자에서 사용 제한적
- α -fetoprotein, β -human chorionic gonadotropin, PSA 등이 투석 환자에서 가장 유용한 종양 표지자

요약



- 투석 환자는 일반인에 비해 암의 발생률이 높는데 특히 신장, 방광암의 위험이 높음
- 투석 환자에서 암 조기검진은 다른 원인에 의한 높은 사망률을 고려할 때 비용 효율적이지 못함
- 연령, 신이식 대기여부, 여명 등 고려하여 계획 세워야 함
- 위암 검진은 40세 이상에서 2년마다 내시경하는 것이 권장됨
- 대장암 검진은 매년 분변 잠혈 검사 후 양성일 때 대장 내시경 권장됨
- 간암 검진은 위험군에서 6개월 주기 AFP, 영상검사 권장됨

요약



- 유방암 검진은 40세 이상 신이식 대상자에서 매년 유방 진찰과 촬영술 권장됨
- 자궁경부암 검진은 21세 이후 매년 자궁 도말 검사 권장됨
- 신세포암 검진은 후천성 신낭종이 있는 경우 투석 시작 후 3년이 되면 CT로 매년 검사하는 것이 권장됨
- 전립선암 검진은 이식전 검사나 기대여명이 10년 이상인 경우 PSA와 항문 검사 권장됨
- α -fetoprotein, β -human chorionic gonadotropin, PSA 등이 투석 환자에서 가장 유용한 종양 표지자