

위암 절제 후 종양표식자
추적검사의 의의

연세대학교 대학원
의과학사업단
김 용 일

위암 절제 후 종양표식자
추적검사의 의의

지도교수 김 남 규

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2002년 6월 일

연세대학교 대학원
의과학사업단
김 용 일

김용일의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2002년 6월 일

감사의 글

제가 이 논문을 쓸 수 있기까지 항상 저에게 아낌없는 격려와 가르침을 주시고, 나태해지지 않도록 산 교육을 몸소 보여주신 노성훈 선생님께 감사를 드립니다.

항상 말씀은 없으셔도 부모님같이 제자인 저를 한결같이 감싸주시고, 학문의 길로 이끌어 주신 스승 민진식 선생님께 감사드립니다.

이 논문의 지도교수를 맡아 처음부터 마무리까지 더욱 훌륭한 논문이 될 수 있도록 지도해주신 김남규 선생님께 감사 드립니다.

답답하고, 어려운 일이 있을 때마다 기쁜 마음으로 도움을 주신 암전이 연구센터의 정현철 선생님, 라선영 선생님과 연세대학교 외과학교실의 선생님들께 감사 드립니다.

매일같이 병원일과 실험으로 바쁘다는 이유 하나만으로 모든 것을 이해해 주는 아내와, 이유도 모르면서 아빠를 기다려준 현교, 민교에게 고마움을 표하고자 합니다.

끝으로, 병환으로 오랜 기간 투병하시고 이제 건강한 모습으로 돌아 오신 아버님, 항상 그림자처럼 곁에서 묵묵히 고생을 하신 어머님, 두분의 은혜에 감사 드립니다.

저자 씀

차 례

그림 및 표 차례	
국문요약	1
I. 서 론	3
II. 재료 및 방법	5
1. 재료	5
2. 방법	5
가. CEA 측정방법	5
나. CA19-9 측정방법	6
다. 비교분석 방법 및 통계	6
III. 결 과	7
1. 임상적 특징	7
가. 성별, 연령, 종양표식자 양성율 및 병기별 환자 분포	7
나. CEA 양성율과 임상병리학적 특성과의 상관관계	8
다. CA19-9 양성율과 임상병리학적 특성과의 상관관계	10
라. CEA 및 CA19-9의 동시비교와 임상병리학적 특성과의 상관관계	12
2. 생존율 및 예후인자	13

IV. 고찰	19
V. 결론	23
참고문헌	25
영문요약	28

그림 차례

Figure 1. Survival curve according to CEA positivity	14
Figure 2. Survival curve according to CA19-9 positivity	15
Figure 3. Survival curve according to CA19-9 positivity in stage III ·	16
Figure 4. Survival curve according to CEA positivity in stage IV ···	16
Figure 5. Survival curve according to CA19-9 positivity in stage IV ·	17
Figure 6. Survival curve according to CEA/CA19-9 posi-tivity	18

표 차례

Table 1. Gender, age, and number of patients according to tumor marker and stage	7
Table 2. Comparison of clinicopathologic factors according to the preoperative serum CEA positivity	9
Table 3. Mean level of CEA according to stage	9
Table 4. Comparison of clinicopathologic factors according to the preoperative serum CA19-9 positivity	11
Table 5. Comparison of clinicopathologic factors according to the combined preoperative serum CEA/CA19-9 positivity	13

국문요약

위암 절제 후 종양표식자 추적검사의 의의

종양관련 항원인 종양표식자는 소화기계 악성종양의 진단 및 재발의 예측 인자로 연구되어 왔다. 종양표식자는 종양의 조기발견, 양성질환과의 감별, 치료 후 추적 관찰 및 치료에 대한 반응유무를 확인하는데 도움이 되나, 민감도 및 특이도가 종양에 따라 또는 발생종양의 원발 장기 특성에 따라 차이가 있어 혈중농도의 차이를 보이며, 이로 인해 양성율이 낮은 종양의 경우 유용성 및 예후인자로서 논란이 있다. 본 연구는 위암으로 단일 기관에서 표준술식에 따라 근치적 위절제술 및 D2 이상의 림프절 광청술을 시행받은 환자를 대상으로 수술 전/후 및 예후 등과 관련한 CEA 및 CA19-9의 혈청내 검사치의 변화를 알아보고, 단독 및 동시비교의 분석을 통해 임상적 유용성을 알아보하고자 하였다.

CEA의 양성율과 상관관계를 보인 임상병리학적 인자로는 침윤도, 림프절 전이, 암병기 등이 있었고, 암병기에 따른 CEA의 평균치간에 유의있는 차이를 보였다. 추적 기간중 사망한 예에서 CEA 값이 정상 참고치 이상으로 증가를 보인 경우에서 CEA 값의 상승은 사망시점으로부터 평균 13.1개월 전부터 나타났고, 증가된 CEA 평균은 176.5 IU/mL였다. CA19-9의 양성율과 상관관계를 보인 임상병리학적 인자는 종양의 크기, 침윤도, 림프절 전이, 암병기 등이 있었다. 사망한 환자중 추적기간동안 CA19-9 증가를 보였던 경우, CA19-9의 증가는 사망 전 약 11.4개월부터 나타났고, 증가된 CA19-9는 평균 114.6 U/mL였다. 두 종양표식자의 동시검사에서 양성율은 30.0%로 단독검사에 비해 높은 양성율을 보였고, 동시검사의 양성율과 비

교에서 의의있었던 인자로는 림프절 전이, 종양의 크기, 침윤도, 암병기 등이 있었다.

본 연구에서 종양표식자의 단독검사 및 동시검사의 비교에서, 단독검사와 상관관계가 있었던 침윤도, 림프절 전이, 암병기 등은 동시검사에서도 유의한 상관관계가 있음을 알 수 있었다. 특히 CEA와 CA19-9의 양성율에 따른 침윤도 및 림프절 전이소견의 상관관계 비교에서 CA19-9 양성인 경우가 더욱 진행된 침윤도 및 원격림프절 전이 소견을 보여, 수술 전 CA19-9 양성인 환자에서 더욱 적극적인 림프절 광청술 및 항암화학요법이 필요할 것으로 사료되었다.

핵심되는 말 : 위암, CEA, CA19-9

위암 절제 후 종양표식자 추적 검사의 의의

지도교수 김 남 규

연세대학교 대학원 의과학사업단

김 용 일

I. 서 론

위암의 예후를 향상시키기 위해서는 무엇보다도 원발병소 및 재발의 조기진단 및 조기치료가 중요하고, 이를 위해 주기적인 내시경 검사, 초음파, 컴퓨터 단층 촬영 및 자기공명영상 촬영 등을 시행하나 이런 검사들도 진단의 한계가 있고, 진단 당시 진행 위암인 경우가 많으며, 특히 재발의 경우 근치적 수술보다는 보존적 치료에 의존하게 되는 경우가 많아 예후가 불량하다.^{1,2}

최근 진단율의 향상을 위해 많은 종양관련 항원이 종양표식자로서 소화기계 악성종양의 진단 및 재발의 예측인자로 연구되어 왔다. 종양표식자는 종양의 조기발견, 다른 양성질환과의 감별, 치료 후 추적 관찰 및 치료에 대한 반응유무를 확인하는데 도움이 되나, 민감도 및 특이도가 종양에 따라 또는 발생종양의 원발 장기의 특성에 따른 차이가 있어 혈중으로 분비되는 정도의 차이를 보이며, 이로 인해 양성율이 낮은 종양의 경우 유용성 및 예후 인자로서 논란이 있다. 특히 위암의 경우 다른 소화기 종양과 비교시 민감도 및 특이도 면에서 낮은 양성율을 보여, 원발위암 및 재발 위

암의 진단을 위해 단독으로 이용되는 종양표식자의 경우, 유용성의 한계를 보이는 단점이 있다. 비록 원발위암의 진단에 민감도 및 특이도 면에서 단독검사로서 특이적인 종양표식자는 없으나, 최근 CEA와 CA19-9 등이 가장 일반적으로 이용되었다.

CEA는 1965년 Gold 와 Freedman³ 이 대장암 환자에서 추출하여 처음 보고한 소화기 선암항원으로 800개의 아미노산으로 구성된 당단백 체인이며 45%의 단백질과 55%의 당질로 구성되어 있고 위암환자의 수술 전 검사의 경우 18.7-25%의 양성율을 보인다.^{4,5} CA19-9는 1979년 Koprowski 등⁶에 의해 대장암세포 SW 1116 배양조직에서 처음 확인되어, 1983년 Del Villano 등⁷에 의해 발표된 이래 CEA와 더불어 암진단 종양표식자로서, 종양의 근치적 절제 후 재발시 예측인자로 이용되었으며, 췌장암의 경우 민감도 및 특이도가 약 80%정도로 위암이나(양성율:18.7-25%) 대장암에(양성율:23-52%) 비해 높은 것으로 알려져 있으나, 담도 폐쇄에 의한 황달 시에도 혈중농도가 증가하는 단점이 있다. 이러한 CEA 및 CA19-9는 주로 예후인자로서의 중요성이 인정되어 과거 말초혈액 및 복강세척액을 이용한 연구가 이루어졌으나, 대부분 대상 환자수가 적고, 추적기간이 짧은 경우가 많으며, 수술 후 추적검사로 응용된 경우 술식에 따라 분석에 편견을 야기할 수 있다.

본 연구는 위암으로 단일 기관에서 표준술식에 따라 근치적 위절제술 및 D2 이상의 림프절 광청술을 시행받은 환자를 대상으로 수술 전/후 및 예후 등과 관련하여 CEA 및 CA19-9의 혈청내 검사치의 변화를 알아보고, 단독 및 동시검사의 분석을 통한 임상적 유용성을 알아보고자 하였다. 또한 종양표식자 측정치를 이용하여 임상병리학적 특성과의 연관성을 비교분석하고, 위암환자에서 장기생존 예측인자로서의 유용성을 알아보고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

1995년 1월부터 1998년 12월까지 연세대학교 신촌세브란스병원 외과에 위암으로 입원하여 근치적 위절제술 및 D2 이상의 영역림프절 광청술을 시행 받은 환자 중 수술 전/후 혈청 CEA 및 CA19-9 검사가 시행되었던 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다.

2. 방법

가. CEA 측정방법

검체는 혈청으로 하였고 검사를 위한 피검자의 검사 전 처치는 없었다. 검체보관 및 적합성 조건은 일반적인 혈청채취 및 보관기준에 준하여 시행되었다. 검사는 Electrochemiluminescence immunoassay(ECLIA) 법으로, 1차 배양(1st Incubation)시에는 검체와 biotinylated monoclonal CEA-specific Ab가 샌드위치 복합체(sandwich complex)가 이루어지고, 2차 배양(2nd Incubation)시에는 streptavidin-coated microparticle이 첨가되어 biotin 과 streptavidin의 상호작용에 의해 복합체가 solid phase에 붙게 하는 방법이 이용되었다. 이 반응 혼합체가 측정와(measuring cell)로 옮겨져 여기에 전류를 가하면 화학발광 분산(chemiluminescent emission)이 일어나고 이를 photomultiplier로 측정 되었으며, 정상 참고치는 5 IU/mL 이하로 하였다.

나. CA19-9 측정방법

검체는 혈청으로 하였고 검사를 위한 피검자의 검사전 처치는 없었다. 검체보관 및 적합성 조건은 일반적인 혈청채취 및 보관기준에 준하여 시행하였고, 검사는 Enzyme Immunometric Assay(EIA) 법으로 CA19-9 항체 (Ab)가 결합되어 있는 용구(bead)에 검체를 반응시키고, 여기에 anti-CA19-9 Ab를 반응시킨후 450nm 에서 Tetramethylbenzidine (TBM) 과 hydrogen peroxide에 의한 발색반응을 측정하는 방법이 이용되었다. 정상 참고치는 37 U/mL 이하로 하였다.

다. 비교분석 방법 및 통계

대상환자를 수술 전/후의 종양표식자 양/음성에 따라 CEA(+), CEA(-)군 및 CA19-9(+), CA19-9(-)군으로 분류하여 임상병리학적 특성 및 생존기간과의 상관관계 분석을 시행하였고, CEA 및 CA19-9의 동시비교를 위해 종양표식자를 CEA(-)/CA19-9(-), CEA(+)/CA19-9(-), CEA(-)/CA19-9(+), CEA(+)/CA19-9(+)군 등의 네 군으로 분류하여 임상병리학적 특성 및 생존기간과의 상관관계를 비교분석 하였다. 통계학적 분석은 SPSS (Version 10.0 for Windows, Chicago, IL, USA)를 사용하였으며 생존율은 Kaplan-Meier법으로 생존곡선을 구하고, 그 생존곡선을 Log rank test로 검정하였다. 생존율에 독립적으로 영향을 미치는 예후인자들의 분석은 Cox regression hazard model을 사용하였으며, 그 외의 통계분석은 Chi-square test를 이용하였다. p 값의 유의 수준은 0.05 이하로 하였다.

II. 결과

1. 임상적 특징

가. 성별, 연령, 종양표식자 및 병기별 환자 분포

대상환자의 남녀 비는 2.3 : 1 로 남자가 많았고 평균연령은 55.5세 였다. 환자의 암병기별 분포는 Stage I : 232명, II : 113명, III : 184명, IV : 148명 이었다. 수술 전 CEA의 측정이 가능했던 대상환자는 491명 이었고, 이 중 수술 후 CEA의 측정이 가능했던 환자는 345명 이었다. CA19-9의 검사가 가능했던 환자는 수술 전 293명, 수술 후 201명 이었다(Table 1).

Table 1. Gender, age and number of patient according to tumor marker and stage

	No. (%)
Sex	
Male	489 (69.7)
Female	213 (30.3)
Age (year)	55.5±12.0
Tumor marker	
CEA	
Preoperative (명)	491
Postoperative(명)	345
CA19-9	
Preoperative (명)	293
Postoperative(명)	201
Stage	
I	232 (34.3)
II	113 (16.7)
III	184 (27.2)
IV	148 (21.9)

나. CEA 양성율과 임상병리학적 특성과의 상관관계

CEA의 수술 전 평균치는 11.5 IU/mL(최소치:0.1, 최대치:663.7 IU/mL)였고, 수술 후는 7.9 IU/mL(최소치:0.1, 최대치:1270)로 수술 후에 평균 3.6 IU/mL의 감소를 보여 수술 전 CEA의 31.3% 절대치 감소를 보였으나 평균치의 감소가 통계학적으로 유의한 수준은 아니었다. CEA의 양성율은 수술 전 17.9%(88/491)였고, 수술 후 9.9%(34/345)로 수술 후 8%의 양성율 감소 소견을 보였다. 병변의 평균직경은 CEA(-)의 경우 4.9cm 이었고, CEA(+)의 경우 5.4cm로 유의한 차이는 없었다. 침윤도와 상관관계 비교에서는 침윤 정도가 깊어질수록 CEA 양성율이 증가하는 소견을 보였다($p=0.040$, Table 2). 조직형을 분화암과 비분화암으로 분류하였을 때 CEA의 양성율과의 유의한 상관관계는 없었다. 림프절 전이와 CEA 양성율과의 상관관계 비교에서는 CEA(+)의 경우 림프절 전이빈도가 높았고($P=0.000$, Table 2), 전이 림프절 갯수도 유의하게 많았다($P=0.006$, Table 2). 위절제 범위와 CEA 양성율과의 상관관계 비교에서는 유의한 차이가 없었다. 암병기에 따른 수술 전 CEA의 양성율은 stage I : 9.9%, II : 13.9%, III : 21.1%, IV : 27.9%로 암병기의 진행도에 따라 상대적으로 높은 양성율을 보였고 통계학적으로도 유의한 차이를 보였으며($p=0.000$, Table 1), 암병기별 CEA 평균치의 비교에서도 유의한 차이를 보였다.($p=0.000$, Table 3) 그러나 동일 병기내에서 CEA 양성율과 임상병리학적 특성과의 비교에서 유의 있는 인자는 없었다. 수술 전 CEA(+) 였던 환자 중 수술 후 CEA(-)로 변환된 환자는 11.9%(41/345)였다. 사망한 환자중 CEA 증가를 보였던 경우, 사망시점으로부터 평균 13.1개월 전부터 CEA 상승을 보였고, 증가된 CEA는 평균 176.5 IU/mL였다.

Table 2. Comparison of clinicopathologic factors according to the preoperative serum CEA positivity

Factors	CEA		<i>p</i>
	Negative(%)	Positive(%)	
CEA(명)			
Preoperative	403 (82.1)	88 (17.9)	
Postoperative	487 (89.0)	60 (11.0)	
Tumor size (cm)	4.9	5.4	
Depth			
T1	121 (90.9)	12 (9.1)	
T2	58 (79.5)	15 (20.5)	0.040
T3	158 (79.8)	40 (20.2)	
T4	52 (76.5)	16 (23.5)	
Number of positive lymph node mean	5.6	9.2	0.004
Lymph node			
N0	192 (90.1)	21 (9.9)	
N1	93 (75.6)	30 (24.4)	0.000
N2	60 (80.0)	15 (20.0)	
N3	48 (71.6)	19 (28.4)	
Stage			
I	145 (90.1)	16 (9.9)	
II	68 (86.1)	11 (13.9)	0.001
III	101 (78.9)	27 (21.1)	
IV	75 (72.1)	29 (27.9)	

Table 3. Mean level of CEA according to stage

	No. (%)	mean CEA(IU/mL)
Stage		
I	232 (34.3)	2.3
II	113 (16.7)	3.3
III	184 (27.2)	14.3
IV	148 (21.9)	23.1

p=0.000

다. CA19-9 양성율과 임상병리학적 특성과의 상관관계

CA19-9의 수술 전 평균치는 30.1 U/mL(최소치:0.40, 최대치:240 U/mL) 이었고, 수술 후 평균치는 21.5 U/mL(최소치:0.40, 최대치:240.0 U/mL)로 수술 후 8.6 U/mL(28.6%)의 감소를 보여 통계학적으로 유의있는 소견이었다($p=0.000$). CA 19-9의 양성율은 수술 전 18.4%(54/293), 수술 후 12.4%(57/461)로 6.0% 에서 CA19-9의 양성율 감소를 보였다. 종양의 크기와 CA19-9의 상관관계 비교에서는 CA19-9(-)의 경우 평균 직경이 4.7cm, CA19-9(+)의 경우 6.7cm으로 두 군간에 유의한 차이가 있었다($p=0.000$, Table 4). 침윤도와 CA19-9의 양성율 비교에서는 침윤도가 증가함에 따라 CA19-9의 양성율이 증가하였으나($p=0.000$, Table 4), 조직형과 CA 19-9 양성율의 상관관계 비교에서는 유의한 차이가 없었다. 림프절 전이여부와 CA19-9 양성율과의 상관관계에서는 림프절 전이 빈도가 증가 함에 따라 CA19-9 양성율의 빈도가 증가하였고($p=0.000$, Table 4), 양성 림프절 개수도 CA19-9 양성율의 경우 유의하게 많았다($p=0.000$, Table 4). 암병기별 CA19-9 평균치의 비교에서는 유의한 차이가 없었다. CA19-9 양성율과 절제범위와의 상관관계 비교에서는 유의한 소견은 없었다. 위암의 병기와 CA19-9의 비교에서는 병기가 진행함에 따라 수술 전 CA19-9의 양성율이 증가하였고 통계학적으로 유의한 차이가 있었으나($p=0.000$, Table 4), 동일 병기내에서 CA19-9 양성율과 임상병리학적 특성과의 비교에서 유의 있는 인자는 없었다. 다변량 분석에서 CA19-9는 침윤도, 림프절 전이, 원격전이, 복막전이 등과 더불어 독립변수로 유의 있는 인자임을 알 수 있었다 ($p=0.000$, odd ratio:2.778). 사망한 환자중 CA19-9 증가를 보였던 경우, 사망 시점으로부터 평균 11.4개월 전부터 CA19-9의 상승이 있었고, 증가된 CA19-9는 평균 114.6 U/mL였다.

Table 4. Comparison of clinicopathologic factors according to the preoperative serum CA19-9 positivity

Factors	CA19-9		<i>P</i>
	Negative(%)	Positive(%)	
CA19-9(명)			
Preoperative	239 (81.6)	54 (18.4)	
Postoperative	404 (87.6)	57 (12.4)	
Tumor size (cm)	4.7	6.7	0.000
Depth			
T1	79 (98.8)	1 (1.2)	
T2	30 (83.3)	6 (16.7)	0.000
T3	90 (76.3)	28 (23.7)	
T4	33 (70.2)	14 (29.8)	
Number of positive lymph node mean	5.0	14.6	0.000
Lymph node			
N0	117 (94.4)	7 (5.6)	
N1	54 (78.1)	15 (21.7)	0.000
N2	35 (76.1)	11 (23.9)	
N3	27 (61.4)	17 (38.6)	
Stage			
I	94 (98.9)	1 (1.1)	
II	32 (80.0)	8 (20.0)	0.000
III	61 (79.2)	16 (20.8)	
IV	45 (65.2)	24 (34.8)	

라. CEA 및 CA19-9의 동시비교와 임상병리학적 특성과의 상관관계

CEA 및 CA19-9의 동시비교는 CEA(-)/CA19-9(-)군, CEA(+)/CA19-9(-)군, CEA(-)/CA19-9(+), CEA(+)/CA19-9(+군 등의 네 그룹으로 분류하여 시행하였다. 두 종양표식자의 동시비교에서 종양표식자의 양성율은 30.0%였고, 림프절 전이와의 상관관계 비교에서 종양표식자 모두 음성인 경우 림프절 전이빈도가 47.1%였던 반면 CEA만 양성인 경우 62.5%, CA19-9만 양성인 경우 90.3%, CEA 및 CA19-9 모두 양성인 경우 88.2%로 두 종양표식자 중 두개 모두 양성인 경우뿐만 아니라 한 개의 종양표식자만 양성인 경우도 유의하게 높은 림프절 전이율을 보였다($p=0.002$, Table 5). 종양의 크기와 종양표식자 양성과의 상관관계 비교에서는 종양표식자가 모두 음성인 경우 종양의 평균직경이 4.7cm인 반면 CEA(-)/CA19-9(+군인 경우 7.42cm로 두 군간에 유의한 차이를 보였다($p=0.000$). 침윤도와 상관관계 비교에서는 CEA(-)/CA19-9(-)군의 경우 34.2%에서 점막하층까지의 침윤소견을 보인 반면 CEA(-)/CA19-9(+군에서는 고유근층 이상의 침윤이 96.8%, CEA(+)/CA19-9(+군에서는 전 예에서 고유근층 이상의 침윤소견을 보여 CA19-9의 양성은 침윤도와 밀접한 상관관계가 있었다($p=0.012$, Table 5). 위암의 병기에 따른 비교에서도 두 표식자 모두 음성인 경우 I,II 기의 비교적 초기암의 빈도가 56.9%였던 반면, 두 표식자 모두 양성인 경우 III기 이상의 진행암 빈도가 81.3%로 표식자 양성에 따른 유의한 차이를 보였다($p=0.000$, Table 5). 그러나 종양의 조직학적 소견과 종양표식자의 상관관계 비교에서는 유의한 차이가 없었다.

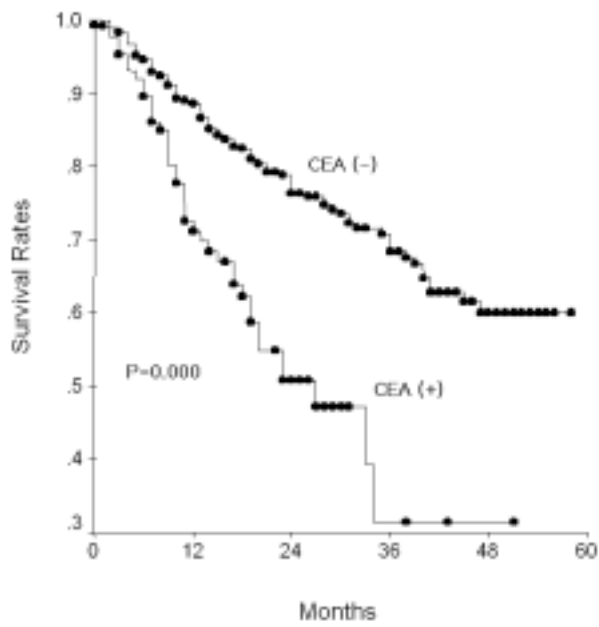
Table 5. Comparison of clinicopathologic factors according to the combined preoperative serum CEA & CA19-9 positivity

Factors	CEA(-)		CEA(+)		CEA(-)		CEA(+)		P
	CA19-9(-)		CA19-9(+)		CA19-9(-)		CA19-9(+)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Incidence	198	70.0	32	11.4	3	11.8	19	6.8	
Depth									
T1	65	85.3	10	13.3	1	1.3	0	0.0	0.012
T2	26	72.2	4	11.1	3	8.3	3	8.3	
T3	74	64.3	14	12.2	20	17.4	7	6.1	
T4	25	59.5	4	9.5	7	16.7	6	14.3	
Lymph node									
N0	101	85.6	12	10.2	3	2.5	2	1.7	0.000
N1	45	66.2	8	11.8	7	10.3	8	11.8	
N2	26	57.8	8	17.8	10	22.2	1	2.2	
N3	19	47.5	4	10.0	11	27.5	6	15.0	
Stage									
I	78	85.7	12	13.2	1	1.1	0	0.0	0.000
II	30	76.9	2	5.1	4	10.3	3	7.7	
III	48	64.9	11	14.9	10	13.5	5	6.8	
IV	34	52.3	7	10.8	16	24.6	8	12.3	

2. 생존율 및 예후 인자

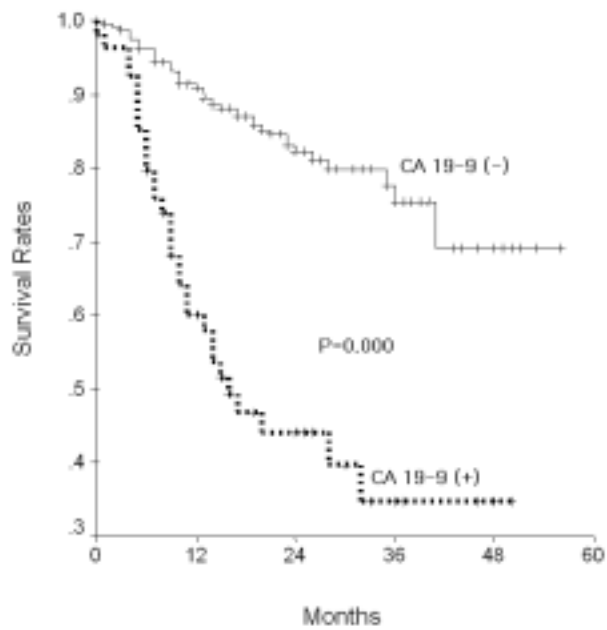
CEA 음/양성에 따른 생존율 비교에서 CEA 음성의 경우 평균 생존기간이 48개월이었고, 양성인 경우 25.4개월로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.000, Fig. 1).

Figure 1. Survival curve according to CEA positivity



CA 19-9의 음/양성에 따른 생존을 비교의 경우도 음성 환자군에서 평균 생존기간이 48개월, 양성환자군의 경우 19.6개월로 유의한 차이를 보였다 (p=0.000, Fig. 2).

Figure 2. Survival curve according to CA19-9 positivity



동일 병기내에서 종양표식자의 양성율에 따른 생존율의 비교에서는 III기 위암의 경우 CA19-9 양성율에 따라(Fig. 3), IV기 위암의 경우 CEA와 CA19-9 각각의 양성율에 따른 생존율의 차이를 보였으나, I기 및 II기 위암의 경우 종양표식자 양성율과 생존율의 비교에서 유의한 차이가 없었다(Fig. 4, Fig. 5).

Figure 3. Survival curve according to CA19-9 positivity in stage III

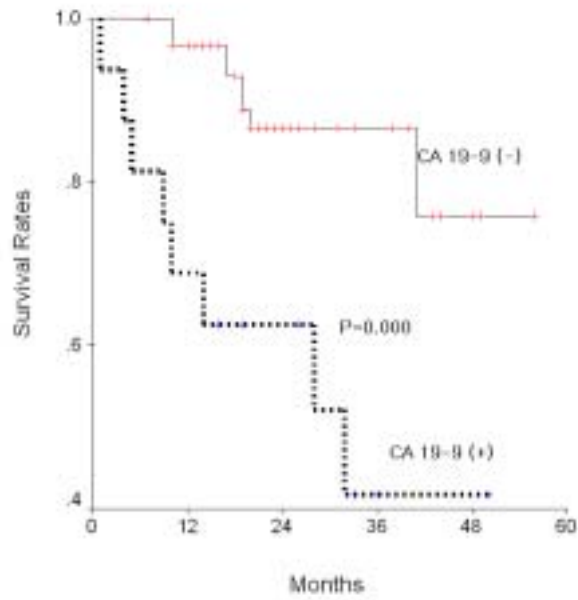


Figure 4. Survival curve according to CEA positivity in stage IV

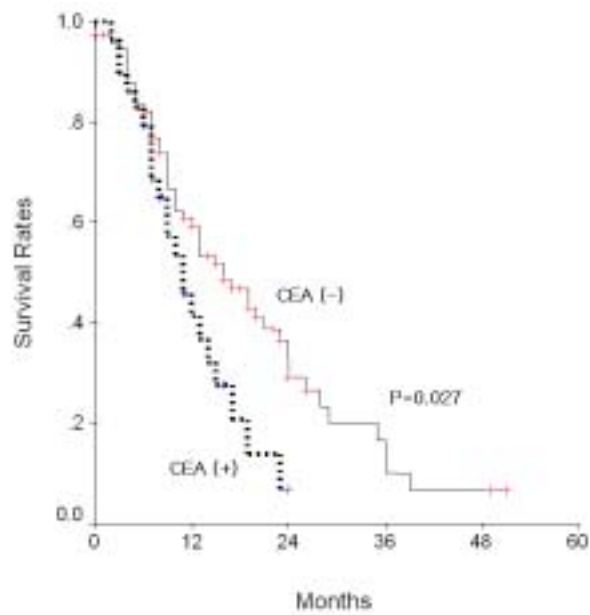
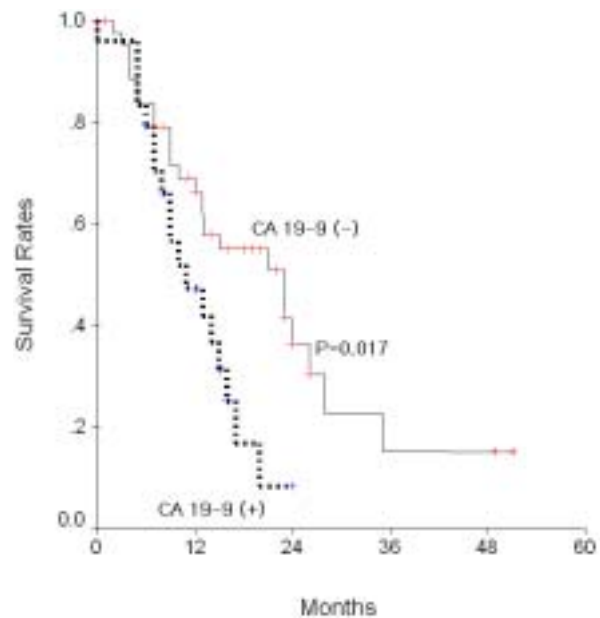
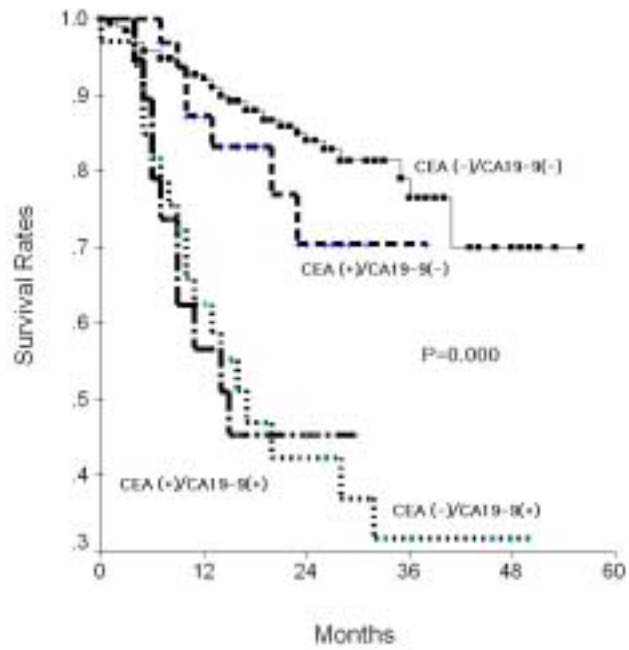


Figure 5. Survival curve according to CA19-9 positivity in stage IV



CEA 및 CA 19-9의 동시검사에서 평균 생존기간은 CEA(-)/CA19-9(-)군: 48개월, CEA(+)/CA19-9(-)군: 36개월, CEA(-)/CA19-9(+): 19.9개월, CEA(+)/CA19-9(+): 18.4개월로 두 종양표식자 모두 음성인 경우에 비해 한 개의 종양표식자만 양성인 경우에서도 유의한 생존율의 차이를 보였다 (p=0.000, Fig. 6).

Figure 6. Survival curve according to CEA/CA19-9 positivity



IV. 고찰

종양표식자는 소화기계에 발생하는 악성질환의 진단, 예후의 예측, 수술 후 경과의 관찰, 재발의 진단 등에 사용되고 있다. CEA와 CA19-9의 경우 종양표식자중 가장 많은 연구가 진행되어, 수술 후 추적검사, 항암화학요법 후 결과판정, 재발의 진단 등에 주로 이용되어 왔으며, 위암의 경우도 주로 CEA 및 CA 19-9이 이용되고 있다.^{8,9,10} 그러나 이러한 종양표식자의 경우 양성질환에서도 양성을 보이는 경우가 있어, 알콜성 간염, 간경화, 담석증, 폐쇄성 황달, 간농양, 소화성 궤양, 췌장염, 게실염, 기관지염 등의 급,만성 염증성 양성질환 환자에서 CEA의 경우 10-22%, CA19-9의 경우 1-27%의 양성율을 보이며, 특히 CEA의 경우 비흡연자에 비해 흡연자에서 높은 양성율을 보여 검사 결과의 감별진단이 필요하다.

CEA는 Kupffer cell 및 hepatocyte와 부착하는 탄수화물을 풍부하게 가지고 있으며 기능적으로 세포내 인식(intracellular recognition)과 간전에 관여하는 인자로 간주되고 있고,¹¹ CA19-9은 Lewis 혈액 항원의 Le^a 당쇄인 lacto N-fructopentose II의 비환원 말단에 sialic acid가 2-3 위치에 결합된 것으로 전이암 및 암환자의 체액 또는 조직세포 많이 존재하는 것으로 보고되고 있다.¹²

위암 환자에서 종양표식자의 수술 전 양성율은 췌장암이나 대장암과 비교하여 높지 않아 CEA의 경우 18.7-25.0%, CA19-9의 경우 15.0-52%로 보고되고 있다.^{13,14,15} 저자들의 경우 종양표식자 양성율은 CEA:17.9%, CA19-9:18.4%로 문헌보고와 비교시 비교적 낮은 양성율을 보였는데, 이는 높은 양성율을 보인 문헌보고의 경우 대상을 위암으로 진단받은 모든 환자로 하였고, 저자들의 경우는 대상이 근처적 위절제 및 D2 이상의 림프절

확청술이 가능했던 즉, 절제 불가능한 고도의 진행 위암환자 및 원격전이
가 있는 환자가 대상에서 제외되었기 때문으로 사료된다. Shimizu 등⁸도
절제 가능한 위암의 경우 CEA 양성율이 18.7%, 절제 불가능한 위암의 경
우 27.5% 로 보고하여 저자들의 절제예와 유사한 결과를 보였다.

일반적으로 CEA의 혈중 농도는 종양세포의 CEA 생성능력, 종양의 체
적, 혈중으로 이동과정, 종양의 위치, 간내에서 CEA 대사능력 등에 영향을
받는 것으로 알려져 있고, 위암의 경우 수술 전 CEA의 측정치는 종양의
침윤도, 림프절 전이, 간 재발, 조직학적 분화도 등과 관련이 있는 것으로
보고되고 있다.^{8,16,17} 본 연구의 결과에서 CEA의 양성율은 종양의 침윤도
및 림프절 전이와의 상관관계에서 유의한 차이를 보였으나 조직학적 특성
과 관련하여 분화암에서 양성율이 증가하는 소견은 없었다. 암병기와 CEA
의 상관관계비교에서는 병기의 진행에 따라 양성율의 증가뿐만 아니라 병
기별 CEA 측정치의 절대값이 증가하는 소견을 보여 암병기의 진행에 따라
종양에서 CEA의 생성과 분비량이 모두 증가함을 예측할 수 있었다.
Posner 등^{8,19}도 전이암에서 CEA의 양성율을 40-60%, 위암 1기: 10%, II
기: 20%, III기: 30%로 보고하였고, 혈중 CEA 측정치도 병변의 진행정도에
따라 증가하는 것으로 보고하여 본 연구와 일치하는 소견을 보였다.

재발이 의심되거나 재발로 사망한 환자에서 CEA값의 상승은 사망 전
13.1개월부터 나타났고, 사망시점에서 6개월 이내 측정된 CEA의 평균은
176.5 IU/mL로 정상치의 35배 이상의 증가를 보였다. Tamada 등²⁰과
Shimzu 등⁸은 임상적으로 재발이 진단되기 전 4.8-8.3 개월부터 CEA의 상
승이 있음을 보고하였고, 저자들의 경우 CEA 상승이 있었던 시점은 환자
가 사망한 시점으로부터의 기간인 점을 고려할 경우 매우 유사한 결과로
사료된다.

CA19-9의 수술 전/후 검사치의 감소 범위에 대하여 예후관련 임상병리

학적 특성과의 연관된 보고는 없으나, CA19-9의 경우 28.6%의 절대치 감소를 보여 종양의 제거시 CA19-9의 혈중 농도의 변화가 CEA와 비교하여 더욱 민감한 것을 알 수 있었다. 종양의 크기와 수술 전 CA19-9의 상관관계 비교에서는 CA19-9이 양성인 경우 종양의 직경이 CA19-9 음성군과 비교하여 유의한 차이가 있음을(CA19-9(-):4.7cm vs. CA19-9(+): 6.7cm) 알 수 있었고, 침윤도에서도 CA19-9(+의 경우 98.7%에서 고유근층 이상의 침윤이 있어, 수술 전 CA19-9 양성인 경우 진행위암의 가능성을 시사하는 소견을 보였고, 문헌 보고^{21,22}와도 일치하는 소견을 보였다. 림프절 전이에서 CA19-9 양성인 환자의 경우 림프절 전이빈도뿐만 아니라 전이 림프절의 갯수에도 차이를 보였고, 림프절 전이 관련 연구에서 CA19-9 양성인 경우 41%에서 제 1군 영역림프절 이상의 부위까지 림프절에 전이가 있는 것으로 보고되어, 수술 전 CA19-9 양성 환자의 경우 더욱 적극적인 림프절 광청술이 시행되어야 할 것으로 사료 된다. CA19-9를 이용한 추적 검사로 재발이나 치료중인 병변의 진행 여부를 진단하는 것이 임상소견 및 방사선 소견을 이용한 것보다 1-8개월 먼저 가능하다는 보고²³가 있는데, 저자들의 경우 CA19-9의 증가가 있었던 시기가 사망 시점에서부터 11.4개월로 비교적 문헌보고와 유사한 결과로 사료되었다. 다변량 분석에서 CA19-9은 독립적인 예후 인자로서 의의가 있었으나 CEA는 예후인자로서 유의한 소견이 없어 Koderu 등²¹의 결과와 일치하는 소견을 보였다.

종양표식자의 양성율은 수술 전 CEA 및 CA19-9의 양성율이 각각 17.9%, 18.4%인 반면 동시비교 시 30.0%로 증가된 빈도를 보였고, 다변량 분석에서 독립변수로서 의의 있는 소견을 보였다. 림프절 전이, 종양의 크기, 침윤도, 암병기 등에서도 종양표식자의 동시검사가 더욱 높은 민감도를 보여, 임상검사로서 더욱 유용하게 이용될 수 있을 것으로 사료되었다.

CEA 및 CA19-9의 수술 전/후 결과의 변화와 생존율과의 상관관계에서

수술 전 CA19-9 양성 환자가 수술 후 음성으로 전환된 경우, 음성으로 전환되지 않은 환자군에 비하여 생존율이 양호한 것으로 알려져 있고,²⁰ 본 연구에서도 CEA의 경우 수술 전 양성에서 수술 후 음성으로 전환된 경우 48개월, 수술 전/후 모두 양성인 경우 19.7개월, CA19-9이 수술 전 양성에서 수술 후 음성으로 전환된 경우 36개월, 수술 전/후 모두 양성인 경우 21.0개월로 종양표식자가 수술 후 음성으로 전환되지 않은 경우 불량한 예후를 보여 더욱 적극적인 추적검사 등이 진행되어야 할 것으로 사료되었다. 종양표식자의 동시비교에서는 한 개의 종양표식자만 양성이어도 유의하게 생존율의 차이를 보여 동시검사의 중요성을 알 수 있었고 특히 CA19-9이 양성일 경우 CEA 양성에 비해 더욱 짧은 평균 생존기간을 보여, 동시 검사결과 CA19-9이 양성인 경우 더욱 불량한 예후를 예측할 수 있을 것으로 사료된다. 따라서 본 연구에서 동시검사의 양성율이 문헌에 보고²³된 빈도보다는 낮으나 각각의 단독검사보다 양성율이 높고, 생존율의 비교에서도 유의한 차이가 있어 예후 예측인자로 임상에서 더욱 유용하게 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

1995년 1월부터 1998년 12월까지 연세대학교 신촌세브란스병원 외과에 위암으로 입원하여 근치적 위절제술 및 D2 이상의 영역림프절 광청술을 시행 받은 환자 중 수술 전, 수술 후 혈청 CEA 및 CA19-9 검사가 시행되었던 환자를 대상으로 종양표식자에 대한 다음의 결론을 얻었다.

1. CEA 양성율은 17.9%로 침윤도, 림프절 전이율, 전이 림프절 갯수, 암병기 등과 유의한 상관관계가 있었고, 암병기별 CEA 평균치의 비교에서도 유의한 차이를 보였다.

2. CA19-9의 양성율은 18.4%였고, 수술 전 평균치는 30.1 U/mL, 수술 후 평균치는 21.5 U/mL로 수술 후 8.6 U/mL(28.6%)의 유의 있는 감소를 보였으며, 평균 직경의 비교에서도 CA19-9의 양/음성에 따라 유의한 차이가 있었다.

3. 침윤도와 림프절 전이율 증가 및 암병기의 진행에 따라 CA19-9 양성률의 빈도가 증가하였고, CA19-9 양성률의 경우 전이림프절 갯수의 증가를 보였다(CA19-9(-):5.0개, CA19-9(+): 14.6개).

4. CEA 및 CA19-9의 동시비교에서 표식자의 양성율은 30.0% 였다.

5. 종양표식자 동시비교에서 유의 있던 인자로는 림프절 전이, 종양의 크기, 침윤도와 암병기 등 이었다.

6. 단독비교 및 동시비교 모두에서 종양표식자가 양성인 경우 불량한 예후를 보였고, CA19-9이 양성일 경우 CEA 양성률에 비해 더욱 짧은 평균 생존기간을 보여, 동시비교에서 CA19-9이 양성인 경우 더욱 불량한 예후를 예측할 수 있었다.

본 연구에서 종양표식자의 동시검사와 단독검사의 비교를 통해, 침윤도, 림프절 전이, 암병기 등이 공통적으로 유의한 상관관계가 있음을 알 수 있었고, 양성율 비교에서도 동시검사가 예후 예측에 중요한 인자로서 유용하게 이용될 수 있을 것으로 사료되었다. 특히, CEA와 CA19-9의 양성율에 따른 침윤도 및 림프절 전이소견의 비교에서 CA19-9이 양성인 경우 더욱 진행된 침윤도 및 원격림프절 전이 소견의 특성을 관찰할 수 있어, 이 경우 더욱 적극적인 림프절 광청술 및 항암화학요법이 필요할 것으로 사료되었다.

참고문헌

1. 김용일, 노성훈, 류창학, 민진식, 이경식. 조기위암의 재발. 대한소화기학회지 1996;28(6):780-786.
2. 김용일, 노성훈, 이우정, 민진식. 위암의 근치적 절제후 재발한 환자의 재발양상 및 예후에 관한 연구. 대한외과학회지 1996;50:467-474.
3. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J Exp Med 1965; 122:467-81.
4. Iwamatsu M, Saito T, Matsuguchi T, Tamada R, Soejima K, Inokuchi K. Early detection of recurrence of gastric cancer by serial plasma carcinoembryonic antigen assays. Cell Mol Biol 1980;26:287-291.
5. Shimizu N, Yamashiro H, Murakami A, Hamazoe R, Maeta M. Diagnostic accuracy of combination of assays for immunosuppressive acidic protein and carcinoembryonic antigen in detection of recurrence of gastric cancer. Eur J Cancer 1991;27:190-193.
6. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. Somatic Cell Genet 1979; 5:957-972.
7. Del Villano BC, Brennan S, Brock P, Bucher C, Liu V, McClure M, et al. Radioimmunoassay for a monoclonal anti-body-defined tumor marker, CA 19-9. Clin Chem 1983; 29:549-552.
8. Shimizu N, Wakatsuki T, Muakami A, Yoshioka H, Hamazoe R, Kanayama H et al. Cacinembryonic antigen in gastric cancer patients. Oncology 1987; 44:240-244.
9. Maehara Y, Sugimachi K, Akagi M, Kakegawa T, Shimazu H, Tomita M. Serum carcinoembryonic antigen level increase correlate with tumor progression in patients with differentiated gastric carcinoma following

- noncurative resection. *Cancer Res* 1990; 50:3952-3955.
10. Koga T, Kano T, Soouda K, Oka N, Inokuchi K. The clinical usefulness of preoperative CEA determination in gastric cancer. *Jpn J Surg* 1087; 17:342-47.
 11. Hostetter BR, Augustus BL, Mankarious R, Chi KF, Fan D, Toth C, Thomas P et al. Carcinoembryonic antigen as a selective enhancer of colorectal cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst* 1992; 82:380-385.
 12. Atkinson FB, Ernst SC, Herlyn M, Steplewski Z, Sears HF, Koprowski H. Gastrointestinal cancer-associated antigen in immunoperoxidase assay. *Cancer Res* 1982; 42:4820-4823.
 13. Maeta M, Yoshioka H, Shimizu T, Murakami A, Hamazoe R, Koga S. Carbohydrate antigen 19-9 in tissues and sera from patients with gastric cancer. *Oncology* 1990; 47:229-33.
 14. Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, Fernetani M, Garosi L, Messano A, et al. Prognostic significance of CEA, CA19-9, and CA72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. *Oncology* 1999;57:55-62.
 15. Seregni E, Ferrari L, Martinetti A, Bombrardieri E. Diagnostic and prognostic tumor markers in the gastrointestinal tract. *Semin Surg Oncol* 2001;20:147-166.
 16. Ikeda Y, Mori M, Kajiyama K, Kamakura T, Maehara Y, Haraguchi Y, et al. Indicative value of carcinoembryonic antigen(CEA) for liver recurrence following curative resection of stage II and III gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1996;43:1281-1287.
 17. Nakane Y, Okamura S, Akehira K, Boku T, Okusa T, Tanaka K, et al. Correlation of preoperative carcinoembryonic antigen levels and prognosis of gastric cancer patients. *Cancer* 1994;73:2703-2708.
 18. Posner MR, Jayer RJ. The use of serologic tumor marker in gastrointestinal malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994;8:533-553.

19. Staab HJ, Anderer FA, Brumendorf T. Prognostic value of preoperative serum CEA level compared to clinical staging. *Br J Cancer* 1982;45(5):718-727.
20. Lamerz R. Role of tumour markers, cytogenetics. *Ann Oncol* 1999;10(4):145-149.
21. Kodera Y, Yamamura Y, Torii A, Uesaka K, Hirai T, Yasui K, et al. The prognostic value of preoperative serum levels of CEA and CA19-9 in patients with gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1996;91:49-53.
22. Steinberg W. The clinical utility of the CA19.9 tumor associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990;85:350-335.
23. Ikeda Y, Oomori H, Koyanagi N, Mori M, Kamkura T, Minagawa S, et al. Prognostic value of combination assays for CEA and CA 19-9 in gastric cancer. *Oncology* 1995;52:483-86.

Abstract

The significance of follow-up examination of tumor marker
after radical gastrectomy in gastric cancer patients

Yong Il Kim

Brain Korea 21 project for medical science

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Nam Kyu Kim)

The prognostic significance of peri-operative serum carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen(CA)19-9 determination in patients with gastric cancer has been controversial. The correlation between peri-operative serum CEA/CA19-9 levels and clinicopathologic factors were evaluated in gastric cancer patients who underwent gastrectomy with radical lymphadenectomy. The positive rates for CEA and CA19-9 were 17.9% and 18.4%, retrospectively. The CEA positivity is related to the depth of invasion($p=0.040$), lymph node metastasis($p=0.000$) and stage of cancer($p=0.001$). The CA19-9 positivity was significantly related to the depth of invasion($p=0.000$), lymph nodal status($p=0.000$) and stage($p=0.000$). The positive rate of combined assay of preoperative CEA and CA19-9 was 30.0%. There were statistical significance for the stage, as well as the depth of invasion and the

degree of lymph node metastasis among the four groups of combined assay. Distinctly the survival rates were different according to the positivity of CEA and/or CA 19-9(p=0.000). It should be stressed that even a simple blood test, prior to surgery, could be useful in establishing depth of invasion, the status of lymph nodal involvement and the prognosis. The aggressive lymphadenectomy and adjuvant chemotherapy should be considered in this patients with positive level of preoperative CA19-9 for improvement of survival.

Key Words: Gastric cancer, CEA, CA19-9