

위암 환자에서 종양표지자 검사의 의의

¹국민건강보험공단 일산병원 외과, 연세대학교 의과대학 ²외과학교실, ³암전이 연구센터

김 용 일^{1,3} · 노 성 훈^{2,3}

Significance of Follow-up Examination of Tumor Markers after a Radical Gastrectomy in Gastric-cancer Patients

Yong Il Kim, M.D.^{1,3} and Sung Hoon Roh, M.D.^{2,3}

¹Department of Surgery, NHMC Ilsan Hospital, Departments of ²Surgery and ³Cancer Metastasis Research Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: 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. This study was performed to evaluate the significance of CEA and CA19-9 as clinical predictors of prognosis.

Materials and Methods: The correlations between peri-operative serum CEA/CA19-9 levels and clinicopathologic factors were evaluated retrospectively in gastric cancer patients who had undergone curative surgery during the period from January 1995 to December 1998 at the Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine.

Results: The positive rates for CEA and CA19-9 were 17.9% and 18.4%, respectively. The CEA positivity was related to the depth of invasion ($P=0.040$), lymph-node metastasis ($P=0.000$), and stage ($P=0.001$). The CA19-9 positivity was significantly related to the depth of invasion ($P=0.000$), lymph-node status ($P=0.000$), and stage ($P=0.000$). The positive rate of combined assay of pre-operative CEA and CA19-9 was 30.0%. There were statistically significant correlations with stage, depth of invasion, or degree of lymph-node metastasis in the combined assay. The survival rates according to the positivity of CEA and to the positivity of CA19-9 were clearly different ($P=0.000$).

Conclusion: It should be stressed that even a simple blood test prior to surgery could be useful in establishing the

depth of invasion, the status of lymph-node involvement, and the prognosis. For improved survival, an aggressive lymphadenectomy and adjuvant chemotherapy should be considered for patients with positive levels of pre-operative CA19-9. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2003;3:104-111)

Key Words: Gastric cancer, CEA, CA19-9

중심 단어: 위암, CEA, CA19-9

서 론

위암의 예후를 향상시키기 위해서는 무엇보다도 원발병소 및 재발의 조기진단 및 조기치료가 중요하고, 이를 위해 주기적인 내시경, 초음파, 컴퓨터 단층 촬영 및 자기공명영상 촬영 등의 검사를 시행하나 이런 검사들도 진단의 한계가 있고, 진단 당시 이미 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 종양표지자로서 소화기계 악성종양의 진단 및 재발의 예측인자로 연구되어 왔다. 종양표지자는 종양의 조기발견, 양성질환과의 감별, 치료에 대한 반응유무, 치료 후 추적 관찰기간 동안 재발의 유무를 확인하는데 도움이 되나, 민감도 및 특이도가 종양에 따라 또는 발생종양의 원발 장기의 특성에 따른 차이가 있어 혈중으로 분비되는 정도의 차이를 보이며, 이로 인해 양성률이 낮은 종양의 경우 유용성 및 예후인자로서 논란이 있다. 특히 위암의 경우 다른 소화기 종양과 비교시 민감도 및 특이도 면에서 낮은 양성률을 보여, 원발위암 및 재발 위암의 진단을 위해 단독으로 이용되는 종양표지자의 경우, 유용성의 한계를 보이는 단점이 있다. 비록 원발위암의 진단에 민감도 및 특이도 면에서 단독검사로서 특이적인 종양표지자는 없으나, 최근 CEA와 CA19-9 등이 가장 일반적으로 이용되었다.

CEA는 1965년 Gold와 Freedman(3)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~

책임저자 : 노성훈, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752
Tel: 02-361-5540, Fax: 02-313-8289
E-mail: sunghoon@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2003년 6월 7일, 게재승인일 : 2003년 6월 19일

25%의 양성률을 보인다.(4,5) CA19-9는 1979년 Koprowski 등(6)에 의해 대장암세포 SW 1116 배양조직에서 처음 확인되어, 1983년 Del Villano 등(7)에 의해 발표된 이래 CEA와 더불어 암진단 종양표지자로서, 종양의 근치적 절제 후 재발 예측인자로 이용되었다. CA19-9는 위암의 경우 18.7~25%, 대장암의 경우 23~52%의 양성률을 보이는 반면 췌장암의 경우 약 80% 정도로 비교적 높은 양성률을 보이는 것으로 알려져 있으나, 담도 폐쇄 등에 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 광철술을 시행받은 환자를 대상으로 수술 전후 및 예후 등과 관련하여 CEA 및 CA19-9의 혈청 내 검사치의 변화를 알아보고, 단독 및 동시 검사의 분석을 통한 임상적 유용성을 알아보고자 하였다. 또한 임상병리학적 특성과의 연관성을 비교분석하고, 위암 환자에서 장기생존 예측인자로서의 유용성을 알아보고자 하였다.

방 법

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

종양표지자의 정상 참고치는 CEA의 경우 5 IU/mL 이하, CA19-9의 경우 37 U/mL 이하로 하였고, 대상환자를 수술 전/후의 종양표지자 양/음성에 따라 CEA(+)/CEA(-)군 및 CA19-9(+)/CA19-9(-)군으로 분류하여 임상병리학적 특성 및 생존기간과의 상관관계 분석을 시행하였다. CEA 및 CA19-9의 동시비교를 위해 종양표지자를 CEA(-)/CA19-9(-)군, CEA(+)/CA19-9(-)군, CEA(-)/CA19-9(+)/CA19-9(+군 등의 네 군으로 분류하였고 임상병리학적 특성 및 생존기간과의 상관관계를 비교분석하였다. 통계학적 분석은 SPSS (Version 10.0 for Windows, Chicago, IL, USA)를 사용하였으며 생존율은 Kaplan-Meier 법으로 생존곡선을 구하고, Log rank test로 검정하였다. 생존율에 독립적으로 영향을 미치는 예후인자들의 분석은 Cox regression hazard model을 사용하였으며, 그 외의 통계 분석은 Chi-square test를 이용하였다. P값의 유의 수준은 0.05 이하로 하였다.

결 과

1) 임상적 특징

(1) 성별, 연령, 종양표지자 및 병기별 환자 분포: 대상 환자의 남녀 비는 2.3 : 1로 남자가 많았고 평균연령은 55.5세였다. 환자의 암병기별 분포는 Stage I: 232명, II: 113명, III: 184명, IV: 148명이었다. 수술 전 CEA의 측정이 시행되었던 대상 환자는 491명이었고, 이 중 수술 후 CEA의 측정이 가능했던 환자는 345명이었고, CA19-9의 경우 수술 전 측정이 시행된 환자는 293명, 수술 후는 201명이었다(Table 1).

(2) CEA 양성률과 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: 1,270)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 양성률은 수술 전 17.9% (88/491)였고, 수술 후 9.9% (34/345)로 수술 후 8%의 양성률 감소 소견을 보였다. 병변의 평균직경은 CEA(-)의 경우 4.9 cm이었고, CEA(+))의 경우 5.4 cm로 유의한 차이는 없었다. 침윤도와와의 상관관계 비교에서는 침윤 정도가 깊어질수록 CEA 양성률이 증가하는 소견을 보였다 (P=0.040, Table 2). 조직형을 분화암과 비분화암으로 분류하였을 때 CEA의 양성률과 유의한 상관관계는 없었다. 림프절 전이와 CEA 양성률과의 상관관계 비교에서는 CEA(+))의 경우 림프절전이 빈도가 높았고(P=0.000, Table 2), 전이 림프절 개수도 유의하게 많았다(P=0.006, Table 2). 위 절제 범위와 CEA 양성률과의 상관관계 비교에서는 유의한

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

| | Cases (%) |
|---------------|------------|
| Sex | |
| Male | 489 (69.7) |
| Female | 213 (30.3) |
| Age (year) | 55.5±12.0 |
| Tumor marker | |
| CEA | |
| Preoperative | 491 |
| Postoperative | 345 |
| CA19-9 | |
| Preoperative | 293 |
| Postoperative | 201 |
| Stage | |
| I | 232 (34.3) |
| II | 113 (16.7) |
| III | 184 (27.2) |
| IV | 148 (21.9) |

차이가 없었다. 암병기에 따른 수술 전 CEA의 양성률은 stage I : 9.9%, II : 13.9%, III : 21.1%, IV : 27.9%로 암병기가 진행함에 따라 상대적으로 높은 양성률을 보였고 통계학적으로도 유의한 차이를 보였으며(P=0.000, Table 1), 암병기별 CEA 평균치도 유의한 차이를 보였다(P=0.000, Table 3). 그러나 동일 병기내에서 CEA 양성률과 임상병리학적 특성과의 상관관계 비교에서는 유의있는 인자가 없었다. 수술 전 CEA(+)였던 환자 중 수술 후 CEA(-)로 변환된 환자는 46.6% (41/88)였다. 사망한 환자 중 CEA 증가를 보였던 경

우, 사망시점으로부터 평균 13.1개월 전부터 CEA 상승을 보였고, 증가된 CEA는 평균 176.5 IU/mL였다.

(3) CA19-9 양성률과 임상병리학적 특성과의 상관관계: CA19-9의 수술 전 평균치는 30.1 U/mL (최소치: .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). CA19-9의 양성률은 수술 전 18.4% (54/293), 수술 후 12.4% (57/461)로 6.0%의 CA19-9의 양성률 감소를 보였다. 종양의 크기와 CA19-9의 상관관계 비교에서는 CA19-9(-)의 경우 평균 직경이 4.7 cm, CA19-9(+)의 경우 6.7 cm으로 두 군간에 유의한 차이가 있었다(P=0.000, Table 4). 침윤도와 CA19-9의 양성률 비교에서는 침윤도가 증가함에 따라 CA19-9의 양성률이 증가하였으나(P=0.000, Table 4), 조직형과 CA19-9 양성률의 상관관계 비교에서는 유의한 차이가 없었다. 림프절전이 여부와 CA19-9 양성률과의 상관관계에서는 림프절전이 빈도가 증가함에 따라 CA19-9 양성률의 빈도가 증가하였고(P=0.000, Table 4), 양성 림프절 개수도 CA19-9 양성률의 경우 유의하게 많았다(P=0.000, Table 4). 암병기별 CA19-9 평균치의 비교에서는 유의한 차이가 없었

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

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

Table 3. Mean level of CEA according to stage

| Stage | Number of cases (%) | Mean level of CEA (IU/mL) |
|-------|---------------------|---------------------------|
| 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.

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

| Factors | CA19-9 | | P |
|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------|
| | Number of (%) negative cases | Number of (%) positive cases | |
| Preoperative | 239 (81.6) | 54 (18.4) | |
| Postoperative | 404 (87.6) | 57 (12.4) | |
| Tumor size (cm) | 4.7 | 6.7 | 0.000 |
| Depth | | | 0.000 |
| T1 | 79 (98.8) | 1 (1.2) | |
| T2 | 30 (83.3) | 6 (16.7) | |
| 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 | | | 0.000 |
| N0 | 117 (94.4) | 7 (5.6) | |
| N1 | 54 (78.1) | 15 (21.7) | |
| N2 | 35 (76.1) | 11 (23.9) | |
| N3 | 27 (61.4) | 17 (38.6) | |
| Stage | | | 0.000 |
| I | 94 (98.9) | 1 (1.1) | |
| II | 32 (80.0) | 8 (20.0) | |
| III | 61 (79.2) | 16 (20.8) | |
| IV | 45 (65.2) | 24 (34.8) | |

다. CA19-9 양성률과 절제범위와의 상관관계 비교에서는 유의한 소견은 없었다. 위암의 병기와 수술 전 CA19-9의 비교에서는 병기가 진행함에 따라 CA19-9의 양성률이 증가하였고 통계학적으로 유의한 차이가 있었으나(P=0.000, Table 4), 동일 병기 내에서 CA19-9 양성률과 임상병리학적 특성과의 상관관계 비교에서는 의의 있는 인자가 없었다. 수술 전 CA19-9(+)였던 환자 중 수술 후 CA19-9(-)로 변환된 환자는 23.0% (12/52)였다. 다변량 분석에서 CA19-9는 침윤도, 림프절 전이, 원격전이, 복막전이 등과 더불어 독립 변수로 의의 있는 인자임을 알 수 있었다(P=0.000, odd ratio: 2.778). 사망한 환자 중 CA19-9 증가를 보였던 경우, 사망 시점으로부터 평균 11.4개월 전부터 CA19-9의 상승이 있었고, 증가된 CA19-9는 평균 114.6 U/mL였다.

(4) CEA 및 CA19-9의 동시비교와 임상병리학적 특성과의 상관관계: CEA 및 CA19-9의 동시비교는 CEA(-)/CA19-9(-)군, CEA(+)/CA19-9(-)군, CEA(-)/CA19-9(+)군, CEA(+)/CA19-9(+)군 등의 네 그룹으로 분류하여 임상 병리학적 특성과의 상관관계 비교를 시행하였다. 두 종양 표지자의 동시비교에서 종양표지자의 양성률은 30.0%였고, 림프절 전이와의 상관관계 비교에서 종양표지자 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 종양표지자 중 두개 모두 양성인 경우뿐만 아니라 한 개의 종양표지자만 양성

인 경우도 유의하게 높은 림프절 전이율을 보였다(P=0.002, Table 5). 종양의 크기와 종양표지자 양성과의 상관관계 비교에서는 종양표지자가 모두 음성인 경우 종양의 평균직경이 4.7 cm인 반면 CEA(-)/CA19-9(+)군의 경우 7.4 cm로 두 군 간에 유의한 차이를 보였다(P=0.000). 침윤도와 상관 관계 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 전예에서 고유근층 이상의 침윤소견을 보여 CA19-9의 양성은 침윤도와 밀접한 상관관계가 있었다 (P=0.012, Table 5). 위암의 병기에 따른 비교에서도 두 표지자 모두 음성인 경우 I, II기의 비교적 초기암의 빈도가 56.9%였던 반면, 두 표지자 모두 양성인 경우 III기 이상의 진행암 빈도가 81.3%로 종양표지자 양성에 따른 유의한 차이를 보였다(P=0.000, Table 5). 그러나 종양의 조직학적 소견과 종양표지자의 상관관계 비교에서는 유의한 차이가 없었다.

2) 생존율 및 예후 인자

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

CA19-9의 음/양성에 따른 생존율 비교의 경우도 음성 환자군에서 평균 생존기간이 48개월, 양성환자군의 경우 19.6

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

| Factors | CEA (-) CA19-9 (-) | CEA (+) CA19-9 (-) | CEA (-) CA19-9 (+) | CEA (+) CA19-9 (+) | P |
|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| | n* (%) | n (%) | n (%) | n (%) | |
| Incidence | 196 | 32 | 33 | 19 | |
| Depth | | | | | 0.012 |
| T1 | 65 (33.2) | 10 (31.3) | 1 (3.0) | 0 (0.0) | |
| T2 | 28 (14.3) | 4 (12.5) | 3 (9.0) | 4 (21.1) | |
| T3 | 76 (38.8) | 14 (43.8) | 21 (63.6) | 8 (42.1) | |
| T4 | 27 (13.8) | 4 (12.5) | 8 (24.2) | 7 (36.8) | |
| Lymph node | | | | | 0.000 |
| N0 | 103 (52.6) | 12 (37.5) | 3 (9.0) | 2 (10.5) | |
| N1 | 46 (23.5) | 8 (25.0) | 7 (21.2) | 9 (47.4) | |
| N2 | 27 (13.8) | 8 (25.0) | 11 (33.3) | 1 (5.3) | |
| N3 | 19 (9.6) | 4 (12.5) | 12 (36.4) | 7 (36.8) | |
| Stage | | | | | 0.000 |
| I | 80 (40.8) | 12 (37.5) | 1 (3.0) | 0 (0.0) | |
| II | 32 (16.3) | 2 (6.3) | 4 (12.1) | 4 (31.6) | |
| III | 49 (25.0) | 11 (34.4) | 11 (33.3) | 6 (6.8) | |
| IV | 35 (17.9) | 7 (21.9) | 17 (51.5) | 9 (47.4) | |

* = number of cases.

개월로 유의한 차이를 보였다(P=0.000, Fig. 2).

동일 병기내에서 종양표지자의 양성률에 따른 생존율의 비교에서는 III기 위암의 경우 CA19-9 양성률에 따라(Fig.

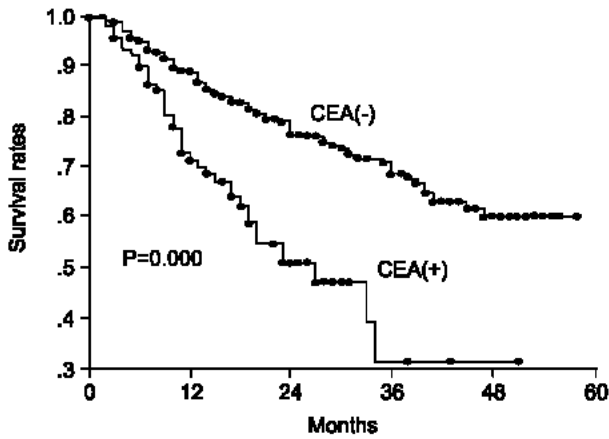


Fig. 1. Survival curve according to CEA positivity.

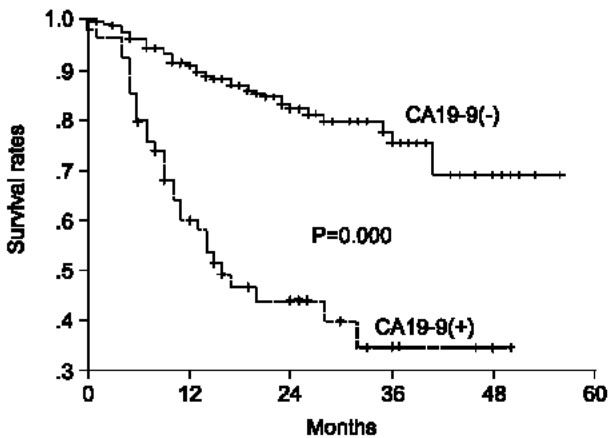


Fig. 2. Survival curve according to CA19-9 positivity.

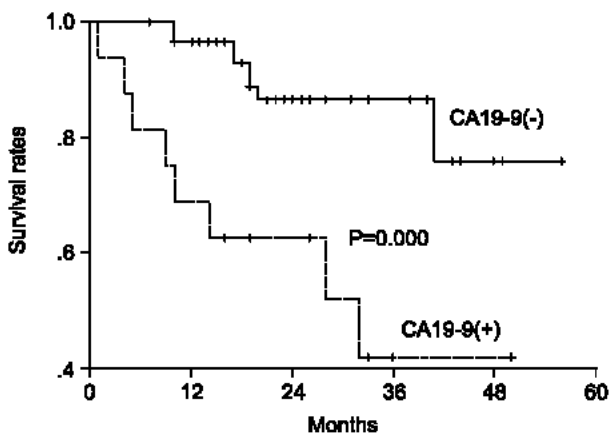


Fig. 3. Survival curve according to CA19-9 positivity in stage III.

3), IV기 위암의 경우 CEA와 CA19-9 각각의 양성률에 따른 생존율의 차이를 보였으나, I기 및 II기 위암의 경우 종양표지자 양성률과 생존율의 비교에서 유의한 차이가 없었다(Fig. 4, 5).

CEA 및 CA19-9의 동시검사서 평균 생존기간은 CEA(-)/CA19-9(-)군: 48개월, CEA(+)/CA19-9(-)군: 36개월, CEA(-)/CA19-9(+): 19.9개월, CEA(+)/CA19-9(+): 18.4개월로 두 종양표지자 모두 음성인 경우에 비해 한개의 종양표지자만 양성인 경우에서도 유의하게 짧은 생존율을 보였다(P=0.000, Fig. 6).

고찰

종양표지자는 소화기계에 발생하는 악성질환의 진단, 예후의 예측, 수술 후 경과의 관찰, 재발의 진단 등에 사용되고 있다. CEA와 CA19-9의 경우 종양표지자중 가장 많은 연구가 진행되어, 수술 후 추적검사, 항암화학요법 후 결과관정, 재발의 진단 등에 주로 이용되어 왔으며, 위암의 경우도

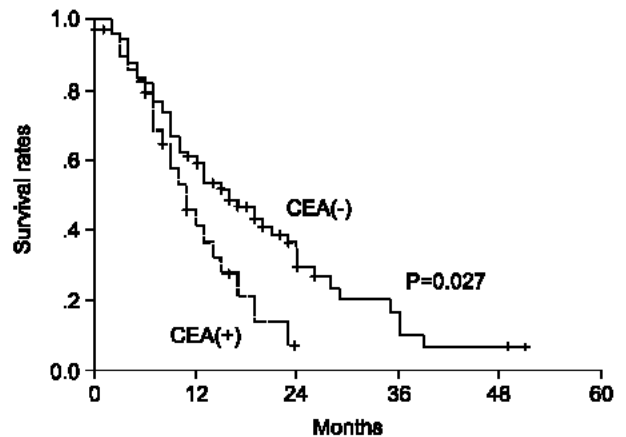


Fig. 4. Survival curve according to CEA positivity in stage IV.

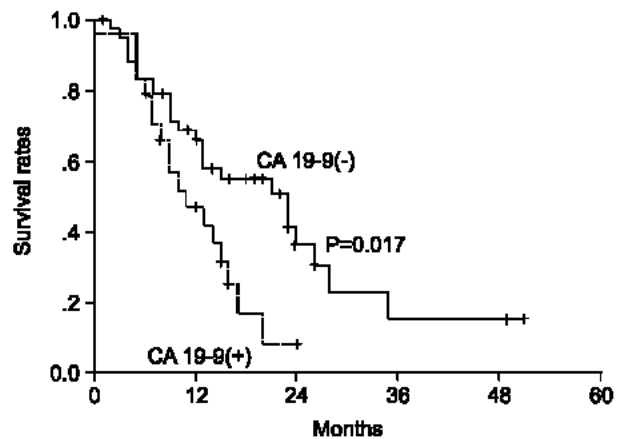


Fig. 5. Survival curve according to CA19-9 positivity in stage IV.

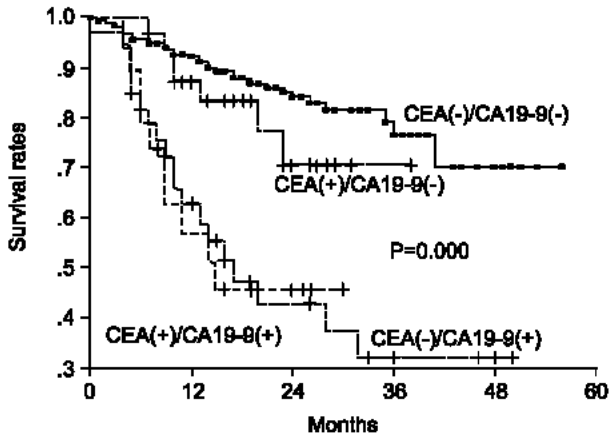


Fig. 6. Survival curve according to CEA/CA19-9 positivity.

주로 CEA 및 CA19-9이 이용되고 있다.(8-10) 그러나 이러한 종양표지자의 경우 양성질환에서도 양성을 보이는 경우가 있어, 알코올성 간염, 간경화, 담석증, 폐쇄성 황달, 간농양, 소화성 궤양, 췌장염, 계실염, 기관지염 등의 급, 만성 염증성 양성질환 환자에서 CEA의 경우 10~22%, CA19-9의 경우 1~27%의 양성률을 보이며, 특히 CEA의 경우 비흡연자에 비해 흡연자에서 높은 양성률을 보여 검사 결과의 감별진단이 필요하다.

CEA는 Kupffer cell 및 hepatocyte와 부착하는 탄수화물을 풍부하게 가지고 있으며 기능적으로 세포 내 인식(intracellular recognition)과 간선에 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 종양표지자의 수술 전 양성률은 췌장암이나 대장암과 비교하여 높지 않아 CEA의 경우 18.7~25.0%, CA19-9의 경우 15.0~52%로 보고되고 있다.(13-15) 저자들의 경우 종양표지자 양성률은 CEA: 17.9%, CA19-9: 18.4%로 문헌보고와 비교 시 비교적 낮은 양성률을 보였는데, 이는 높은 양성률을 보인 문헌보고의 경우 대상을 위암으로 진단받은 모든 환자로 하였고, 저자들의 경우는 대상이 근치적 위절제 및 D2 이상의 림프절 광청술이 가능했던 즉, 절제 불가능한 고도의 진행 위암환자 및 원격전이가 있는 환자가 대상에서 제외되었기 때문으로 사료된다. Shimizu 등(8)도 절제 가능한 위암의 경우 CEA 양성률이 18.7%, 절제 불가능한 위암의 경우 27.5%로 보고하여 저자들의 절제예와 유사한 결과를 보였다.

일반적으로 CEA의 혈중 농도는 종양세포의 CEA 생성능력, 종양의 체적, 혈중으로 이동과정, 종양의 위치, 간내에서 CEA 대사능력 등에 영향을 받는 것으로 알려져 있고, 위암의 경우 수술 전 CEA의 측정치는 종양의 침윤도, 림프

절 전이, 간재발, 조직학적 분화도 등과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.(8,16,17) 본 연구의 결과에서 CEA의 양성률은 종양의 침윤도 및 림프절 전이와의 상관관계에서 유의한 차이를 보였으나 조직학적 특성과 관련하여 분화암에서 양성률이 증가하는 소견은 없었다. 암병기와 CEA의 상관관계비교에서는 병기의 진행에 따라 양성률의 증가뿐만 아니라 병기별 CEA측정치의 절대값이 증가하는 소견을 보여 암병기의 진행에 따라 종양에서 CEA의 생성과 분비량이 모두 증가함을 예측할 수 있었다. Posner 등(18,19)도 전이암에서 CEA의 양성률을 40~60%, 위암 I기: 10%, II기: 20%, III기: 30%로 보고하였고, 혈중 CEA 측정치도 병변의 진행 정도에 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 등(20)과 Shimzu 등(8)은 임상적으로 재발이 진단되기 전 4.8~8.3개월부터 CEA의 상승이 있음을 보고하였고, 저자들의 경우 CEA 상승이 있었던 시점은 환자가 사망한 시점으로부터의 기간인 점을 고려할 경우 매우 유사한 결과로 사료된다.

CA19-9의 수술 전후 검사치의 감소 범위에 대하여 예후 관련 임상병리학적 특성과의 연관된 보고는 없으나, CA19-9의 경우 28.6%의 절대치 감소를 보여 종양의 제거 시 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(-): 4.7 cm vs. CA19-9(+): 6.7 cm)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 보고와도 일치하는 소견을 보였다.(21,22) 림프절 전이에서 CA19-9 양성인 환자의 경우 림프절전이 빈도뿐만 아니라 전이 림프절의 개수에도 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 사료된다. CA19-9를 이용한 추적 검사로 재발이나 치료 중인 병변의 진행 여부를 진단하는 것이 임상소견 및 방사선 소견을 이용한 것보다 1~8개월 먼저 가능하다는 보고가 있는데,(23) 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 Kodera 등(21)의 결과와 일치하는 소견을 보였다. 종양표지자의 양성률은 수술 전 CEA 및 CA19-9의 양성률

이 각각 17.9%, 18.4%인 반면 동시비교에서는 30.0%로 증가된 빈도를 보였고, 다변량 분석에서 독립변수로서의 의미 있는 소견을 보였다. 림프절전이, 종양의 크기, 침윤도, 암 병기 등에서도 종양표지자의 동시검사가 더욱 높은 민감도를 보여, 임상검사로써 더욱 유용하게 이용될 수 있을 것으로 사료되었다.

CEA 및 CA19-9의 수술 전후 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 전후 모두 양성인 경우 19.7개월, CA19-9이 수술 전 양성에서 수술 후 음성으로 전환된 경우 36개월, 수술 전후 모두 양성인 경우 21.0개월로 종양표지자가 수술 후 음성으로 전환되지 않은 경우 불량한 예후를 보여 더욱 적극적인 추적검사 등이 진행되어야 할 것으로 사료되었다. 종양표지자의 동시비교에서는 한 개의 종양표지자만 양성이어도 유의하게 생존율의 차이를 보여 동시검사의 중요성을 알 수 있었고 특히 CA19-9이 양성일 경우 CEA 양성 에 비해 더욱 짧은 평균 생존기간을 보여, 동시 검사결과 CA19-9이 양성인 경우 더욱 불량한 예후를 예측할 수 있을 것으로 사료된다. 따라서 본 연구에서 동시검사의 양성률이 문헌에 보고된 빈도보다는 낮으나 각각의 단독검사보다 양성률이 높고,(23) 생존율의 비교에서도 유의한 차이가 있어 예후 예측인자로 임상에서 더욱 유용하게 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

본 연구에서 종양표지자의 동시검사와 단독검사의 비교를 통해 종양표지자 양성률은 침윤도, 림프절전이, 암 병기 등과 공통적으로 유의한 상관관계가 있음을 알 수 있었고, 종양표지자의 동시검사는 종양의 진단 및 재발에서 종양표지자의 민감도를 높일 수 있어 예후 예측인자로써 유용하게 이용될 수 있을 것으로 사료되었다. 특히, CEA와 CA19-9의 양성률에 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 광천술 및 수술 후 보조 항암화학요법이 고려되어야 할 것으로 사료되었다.

REFERENCES

1. 김용일, 노성훈, 류창학, 민진식, 이경식. 조기위암의 재발. 대한소화기학회지 1996;28:780-786.
2. 김용일, 노성훈, 이우정, 민진식. 위암의 근치적 절제 후 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;122:467-481.
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, Stepiewski 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, CA19-9. 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;17:342-347.
11. Hostetter BR, Augustus BL, Mankariou 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, Emst SC, Herlyn M, Stepiewski 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;47:229-233.
14. Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, Femetani 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. Seregini 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;45:718-727.
 20. Lamerz R. Role of tumour markers, cytogenetics. *Ann Oncol* 1999;10:145-149.
 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 CA19-9 in gastric cancer. *Oncology* 1995;52:483-486.
-