

## 위암 환자의 담즙 CEA 농도와 장기 생존율 및 간전이와의 연관성

고신대학교 복음병원 외과, <sup>1</sup>고신대학교 대학원 의학과

백상현 · 김현구<sup>1</sup> · 강민수<sup>1</sup> · 신연명 · 최경현

### Carcinoembryonic Antigen (CEA) in the Gall-bladder Bile (b-CEA) of Gastric Carcinoma Patients with Long-term Follow up

Sang-Hyun Baik, M.D., Hyun Koo Kim, M.D.<sup>1</sup>, Min Soo Kang, M.D.<sup>1</sup>, Yeon Myung Shin, M.D. and Kyung Hyun Choi, M.D.

Department of Surgery, Kosin Medical College, Gospel Hospital and, <sup>1</sup>Department of Surgery, Kosin Medical College Graduate School

**Purpose:** Despite numerous reports on the relationship between the level of carcinoembryonic antigen (CEA) in gall bladder bile and liver metastasis in colorectal cancer, no similar studies have been carried out for gastric carcinomas. We, therefore, undertook the present study to establish the relationship between the gall bladder bile CEA and liver metastasis as well as the post-operative survival rate in gastric carcinoma patients with curative resections.

**Materials and Methods:** In 373 gastric cancer patients (252 males, 121 females, age 21~76 years) operated on at Kosin University Hospital between 1989~1996, the CEA concentration in the gall bladder bile was determined during the operation and the value was related to the rates of post-operative survival and liver metastasis during follow-up period.

**Results:** The overall rate of patient survival decreased gradually with increase in TNM stage. The 13-year post-operative survival rates for stages Ia, Ib, II, IIIa, and IIIb were 95.7%, 92.5%, 79.9%, 50.9%, and 43.3%, respectively, and the 10-year survival rate for stage IV was 22.6%. The patients with a high ( $\geq 10$  ng/ml) biliary CEA showed a significantly lower rate of survival than those with a low

(<10 ng/ml) biliary CEA. The 13-year cumulative survival rate was 55.4% for the high CEA group and 76.5% for the low CEA group ( $P < 0.01$ ). Also, the patients with a high biliary CEA showed a significantly higher rate (11.5%) of liver metastasis than those with a low biliary CEA (1.9%) ( $P < 0.000$ ). In patients with TNM stages (I and II), the CEA level did not affect the post-operative survival rates (95.4% and 87.7% in the high and low CEA groups,  $P > 0.10$ ), but in those with high TNM stages (III and IV), the survival rate was significantly lower in the high CEA group (25.9%) than in the low CEA group (57.8%) ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** These result suggest that the gall bladder bile CEA level obtained in an advanced-staged gastric cancer operation may be used in predicting the post-operational survival rate and in sorting out patients with a high risk for cancer recurrence, especially in the liver area. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2004;4:1-6)

**Key Words:** Gastric cancer, Bile CEA, Liver metastasis  
**중심 단어:** 위암, 담즙 CEA, 간전이

## 서 론

현재까지 대장-직장암 환자의 담즙 CEA(biliary carcinoembryonic antigen, b-CEA) 농도와 간 전이에 관한 보고는 10여 편 정도 보고되고 있으나,<sup>(1)</sup> 위암 환자에서는 아직 보고된 바 없다. b-CEA치는 간 전이 유무에 대한 통상적인 검사법인 초음파 검사나, 전산화 단층 촬영 등의 검사에 나타나지 않는 미세 전이(occult metastasis)가 있을 경우에 전이암에서 분비하는 CEA의 일부가 담즙으로 배출되고 또한 담낭에서 수분의 흡수로 인하여 농축되므로 정상치보다 높게 나타나는 것으로 생각하고 있다.<sup>(2)</sup>

Carcinoembryonic antigen (CEA)은 위암의 종양 표지자이기도 하므로 위암에서도 대장 직장암과 유사한 소견이 있을 것으로 생각하여, 저자들은 위암의 수술 시 담낭 b-CEA 농도를 측정하여 간 전이와의 상관 관계를 알기 위하여 수술 후 5년 이상 경과한 환자들을 대상으로 이 연구를 하였다.

책임저자 : 최경현, 부산광역시 서구 압남동 34  
고신대학교 복음병원 외과, 602-702  
Tel: 051-990-6462, Fax: 051-246-6093  
E-mail: khchoi@ns.kosinmed.or.kr

접수일 : 2003년 11월 26일, 게재승인일 : 2004년 1월 27일  
본 논문은 2003년도 대한외과학회 추계통합학술대회에 구연 발표하였음.

**방 법**

1989년 12월부터 1996년 12월까지 고신대학교 복음병원에서 수술한 위암 환자들에서 수술 도중에 담낭의 담즙을 20 ml 천자하여 일부를 ELISA 법으로 b-CEA 농도를 측정하였다.

위암 환자로 병리 조직학적으로 확인되고, 수술 후에 위암 이외의 원인으로 사망한 경우는 분석에서 제외하였다. 또한 위암의 수술이 근치적 절제가 되지 않은 경우도 분석에서 제외하였다. 다만 참고로 이미 간에 전이가 있었던 환자들은 그 수치를 참고로 하였다. 또한 암이 아닌 환자로서 담석증이나, 췌장 질환 등이 아닌 경우에도 담즙 CEA 농도를 측정하여 참고로 하였다.

동기간에 담즙의 CEA 농도를 측정한 환자수는 500명이었고, 그중 수술 사망자 1명과 수술 후 2개월 및 6개월에 급사한 2명, 그리고 수술 후 위암 이외의 질환으로 사망한 15명을 제외한 482명 중에서 추적이 안 된 4명을 제외한 478 명에 대하여 수술 후 경과를 분석하였으며, 이들 중에 동시 혹은 이시적인 중복암 환자 18명과, 복막, 간 전이나 심한 위암으로 근치적인 절제가 되지 않았던 82명과 병리 기록이 미비한 1명과 조직 검사상 dysplasia이었던 2명, 그리고 이미 타 병원에서 위의 병변을 절제하고 본원에서는 림프절 광청만 하였던 1명을 담즙 CEA농도에 따른 생존율의 분석에는 제외하였다. 이렇게 분석에 부적절한 127명을 제외한 374명을 분석 대상으로 하였다.

대상 환자들의 수술 후 재발 유무나 다른 병의 발생 유무를 확인하기 위하여, 수술 후 2년 동안은 6개월마다 병력의 청취와, 이학적 검사를 하였고 CBC (complete blood count), 소변 및 대변 검사, 혈액의 CEA, CA 19-9 혹은 AFP (alpha-fetoprotein), 간기능 검사, 흉부 X-선 촬영, 위 내시경 검사, 상복부 혹은 하복부의 초음파 검사를 하고 필요하면 상복부 전산화 단층 촬영이나, 골 주사검사 등을 검사하고 2년 이후에는 연 1회 검사를 하였다. 필요한 경우, 담도-담낭의 주사검사나 핵자기 담도-췌관 촬영이나, 대장-직장의 바륨 조영이나 대장경 검사를 추가하였다.

b-CEA 농도를 측정하여 10 ng/ml 미만의 저농도군과 10 ng/ml 이상의 고농도군으로 나누어 분석하였다.(2)

통계분석은 SPSS system을 사용하였으며, Kaplan-Meier 법으로 생존 분석을 하고 Cox 회귀 분석법으로 상관 분석을 하고 Chi-square test로 유의성 분석을 하고 P 수치가 0.05 미만일 때 유의하다고 판단하였다.

**결 과**

대상 환자의 평균나이는 52.5세(21-76세)였고, 남녀의 성비는 2.1 : 1 (252 : 121)이었다(Table 1). 대상 환자의 추적

률은 98.9% (374/378)이었고, 수술 사망률은 0.2% (1/500)였다. 수술 후 모든 환자에서 간하부에 배액관을 설치하였으며 담낭천자로 인한 합병증은 없었다.

b-CEA를 측정한 대상 환자들의 연령과 성별의 분포를 b-CEA 저농도 및 고농도 군으로 나누어서 보았을 때, 남녀 비는 255 : 121 (약 2.1 : 1)로, 저농도군은 1.9 : 1, 고농도군은 2.5 : 1로 비슷하였다(Table 1)(P=0.188).

연령별 분포는 저농도군 및 고농도군 공히 50대 및 60대에서 제일 많은 수의 환자들이 분포하여 역시 양군간에 분포의 차이는 없었다(P=0.150).

동기간에 비신양성 질환 중에 담도계 질환을 제외한 환자에서 담즙 CEA를 12명에서 측정하였으며 나이는 2-64세(평균 35.6)였으며, b-CEA 농도는 0.1-4.2 ng/ml (평균 1.3 ng/ml)였다.

전체적인 생존율은 69.1%이었으며(Fig. 1), 담즙의 CEA 농도에 따른 생존율은, 저농도군에서 76.5%이고 고농도군은 55.4%로 유의한 차이를 보였다(Fig. 2)(P=0.0012).

현재 사망한 사람은 11명으로 5년 생존율은 77.3%이었고, 담즙 CEA 농도에 따라 검토해 보면, 저농도군에서는 5년 생존율이 81.9% (207/252)이었고, 고농도군은 67.4% (83/121)로 유의한 차이를 보였다(Fig. 3)(P=0.0013).

TNM 병기에 따른 생존율은 전체적으로 Stage IA, Stage

Table 1. Age and sex distributions of the subjects

		Low b-CEA (%)	High b-CEA (%)	Total
Sex*	Male	166 (65.9)	87 (71.3)	253
	Female	86 (34.1)	35 (28.7)	121
Age <sup>†</sup>	~29	4 (1.6)	3 (2.5)	7
	30~39	32 (12.7)	6 (4.9)	38
	40~49	56 (22.2)	27 (22.1)	83
	50~59	82 (32.5)	53 (43.4)	135
	60~69	68 (27.0)	28 (23.0)	96
	70~	10 (4.0)	5 (4.1)	15
Total		252	122	373

b-CEA = CEA concentration in gall bladder bile. \*P=0.188; <sup>†</sup> P=0.150.

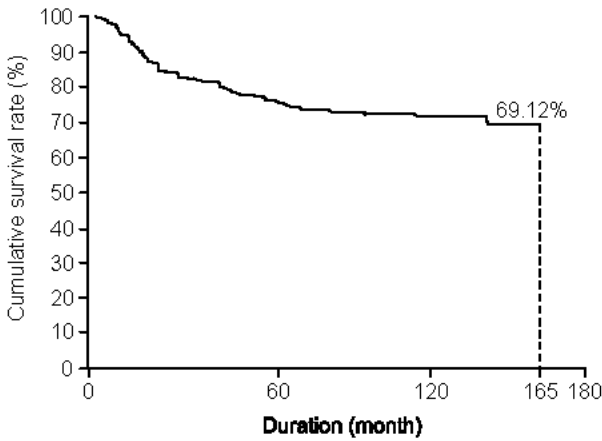


Fig. 1. Cumulative survival rates of the subjects.

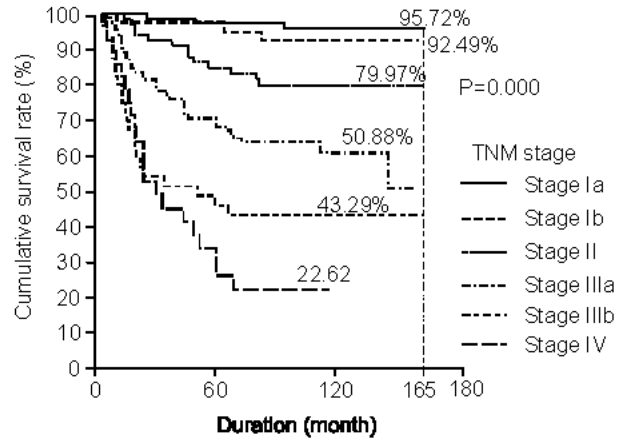


Fig. 4. Changes in survival rate according to TNM stage.

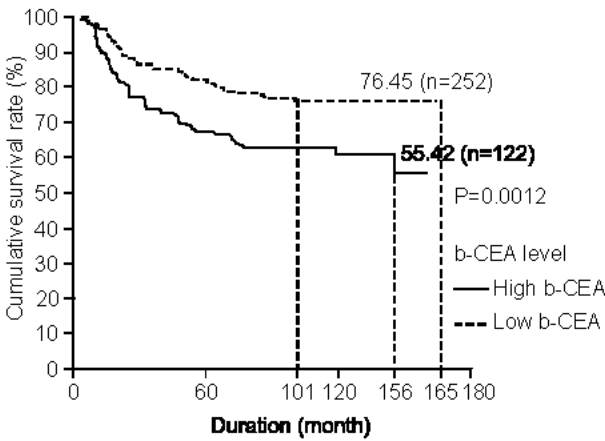


Fig. 2. Cumulative survival rates of patients with high and low levels biliary CEA.

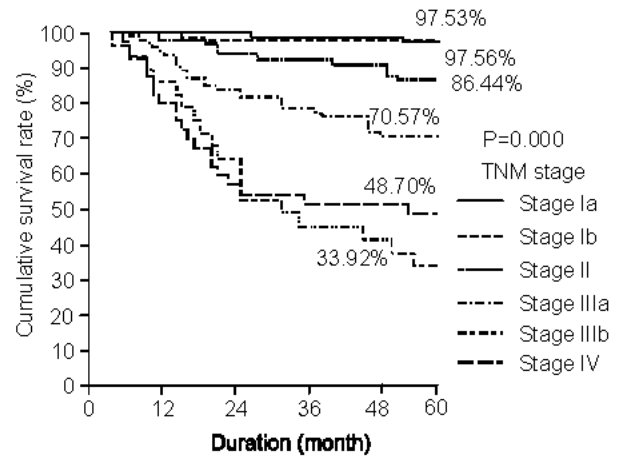


Fig. 5. Five year survival rates of patients according to stage.

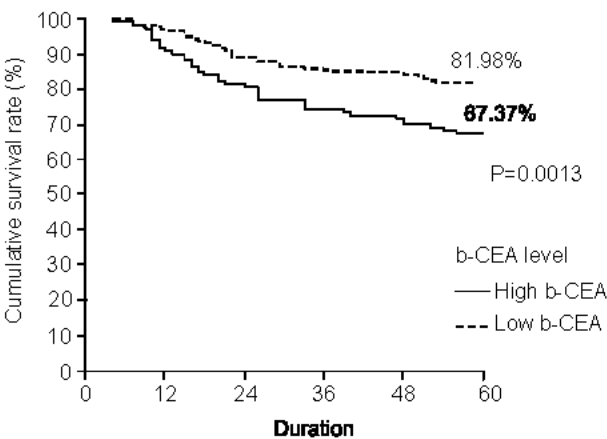


Fig. 3. Five-year survival rates of patients with high and low levels of biliary CEA.

1B, Stage II, Stage IIIA, Stage IIIB, 및 Stage IV에서 각각 95.7%, 92.5%, 79.9%, 50.9%, 43.3% 및 22.6%이었다( $P=0.000$ ) (Fig. 4). 이들을 b-CEA 농도에 따라 분석하여 보았더니 각각 7.8 ng/ml, 22.0 ng/ml, 13.7 ng/ml, 35.5 ng/ml, 47.6 ng/ml 및 32.5 ng/ml로 병기에 따른 b-CEA 농도도 유의하게 차이가 있는 것으로 나타났다( $P=0.018$ ).

참고로 TNM병기에 따른 5년 생존율은 Stage IA, Stage IB, Stage II, Stage IIIA, Stage IIIB, 및 Stage IV에서 각각 97.5%, 97.6%, 86.4%, 70.6%, 48.7% 및 33.9%이었다(Fig. 5). TNM 병기를 low stage (I, II)와 high stage (III, IV)로 나누고 b-CEA 농도에 따라 분류하여 생존율을 분석해 본 결과 low stage에서 고농도군의 생존율은 95.5%, 저농도군은 87.7% ( $P=0.1618$ )이었고, high stage에서 고농도군의 생존율은 25.9%, 저농도군은 57.8%로 유의한 차이가 있었다(Fig. 6)( $P=0.0217$ ).

수술 후 간 전이가 확인된 사람은 19명으로 5.0%(19/374)

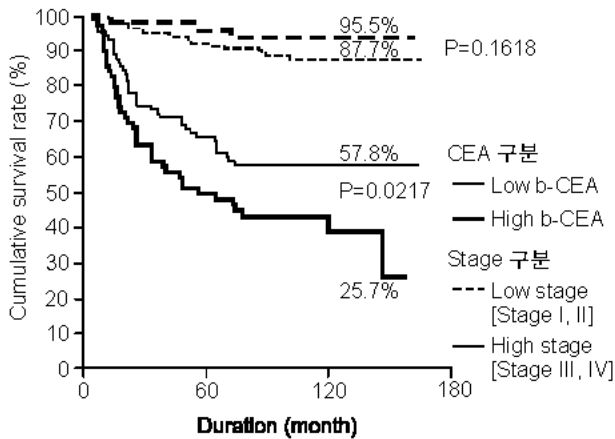


Fig. 6. Changes in survival rate according to TNM stage and b-CEA.

Table 2. Incidence of liver metastasis according to gallbladder bile CEA concentration low/high

	Low b-CEA (%)	High b-CEA (%)	Total (%)
Liver metastasis (+)	5 (1.9)	14 (11.5)	19 (5.0)
Liver metastasis (-)	247 (98.1)	108 (88.5)	108 (95.0)
Total	252	122	374

(P=0.000)

이었고, 담즙 CEA 농도에 따라 분석해 보면, 저농도군에서 1.9% (5/252), 고농도군에서는 11.5% (14/122)로, 고농도군에서 유의하게 간 전이의 발생률이 높았다(Table 2, Fig. 7)(P=0.000).

또한 간 전이군에서는 담즙 CEA농도가 평균 77.9±164.6 ng/ml이었고, 간 전이가 없었던 군은 20.9±57.9 ng/ml로 양 군 간에 유의한 차이를 보였다(P=0.000).

b-CEA 농도는 10 ng/ml 이상이었던 사람들은 수술 후 1년 이내에 간 재발된 사람이 9명, 1년 이후에 간 재발이 3명이었고, 5년 이후에 재발된 사람도 2명 있었다. 반면에 b-CEA 농도는 10 ng/ml 미만이었었던 사람에서는 1년 이내의 재발이 1명, 1년 이후가 3명, 5년 이후에 1명 재발로 담즙 CEA 농도가 낮은 군에서 간 재발로 나타나는 기간이 길어지는 경향이 관찰되었다(P=0.250).

위암으로 근치 수술 후에 확인되어 재발 부위가 제일 흔한 곳은 복막 재발로 25명이었고, 담즙 CEA가 높았던 예가 8명, 낮았던 예가 17명으로 차이가 없었다.

다음 재발 부위로서 뼈와 경부 림프선에 각각 7명이었으며, 양군에서 1명씩 생존자가 있고, 다른 사람들은 사망하였다. 뼈의 전이가 있었던 환자들 중에 담즙 CEA가 높았던 사람이 4명, 낮았던 사람이 3명이었는데 생존자는 높았던

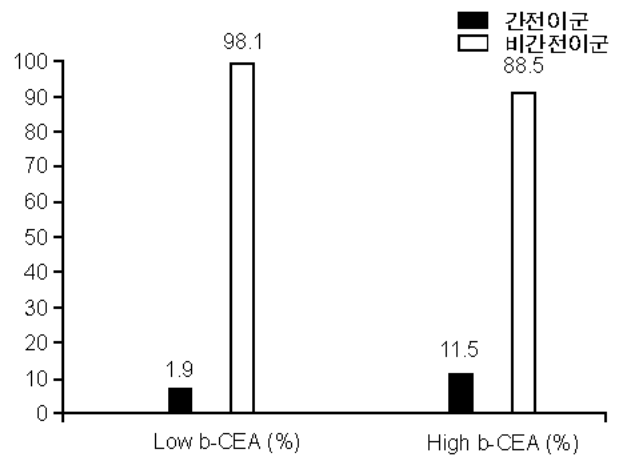


Fig. 7. The rates of liver metastasis in patients with low and high biliary CEA levels.

1명이다. 그 다음으로 폐에 6명의 재발이 있었으며, 2명은 이시성인 일차적 폐암이며 1명의 생존 가능성이 있다. 난소 재발이 4명 중 1명의 생존자가 있는데, 이 사람은 난소 전이 종양의 질제 후 5-FU, Mitomycin C 및 cisplatin을 이용한 항암 치료를 6회 받은 사람이다. 난소에 전이된 사람들 중에 3명은 b-CEA가 높았었고, 1명은 낮았는데, 이 사람이 현재 생존하고 있다. 뇌 전이와 위예 국소 재발이 각 2예 있었으나, 모두 사망하였다.

위암 이외의 암이 동시성 혹은 이시성으로 발생한 경우는 근치질제 후 생존에 영향을 줄 수도 있으므로 생존율 분석에서 제외한 경우가 13명이 있었는데; 이들 중 식도에 평편 상피암(이시성) 3예--모두 사망; 직장암(이시성) 2예--모두 사망; 간세포암(이시성) 2예--모두 사망; 담낭암(동시성) 2예--모두 사망; 총수 담관암(이시성) 1예--생존; 항문부 흑색종 1예--사망; 회장 악성 GIST(동시성) 1예--사망; 및 불명의 소화기 중복암(이시성) 1예--사망이었다.

수술 시에 이미 간에 전이가 있었고, 담즙 CEA를 측정환 사람이 5명이었는데, 3명은 b-CEA가 높았고(각각 15.6, 60, 821 ng/ml), 2명은 낮았다(모두 3.9 ng/ml). 이 중 한 명은 고엽제에 노출되었던 사람으로 상처의 치유가 잘 안 되어 수술 후 사망하였다.

## 고 찰

b-CEA측정은 Tatsuta 등(3)이 담도암과 췌장암 환자에서, 경피적 간내 담관 삽관술을 할 때에 담관의 조영술과 담즙을 채취하여 b-CEA를 측정하고, 담즙 내의 암세포 유무를 검사하면 암의 존재를 더 명확히 판단할 수 있다고 주장한 이래 대장-직장암에서의 유용성에 대하여 Yeatman 등(2)이 발표한 이후 10여 편의 연구 논문의 발표가 있었다.(1) Yeatman 등(2)에 의하면, 간의 전이 병소의 직경이 약 1.2

cm인 경우 b-CEA 농도는 41 ng/ml 정도 되었고, 또 전이 종양의 표면적의 적경이 약 0.6 cm인 경우에는 담즙 CEA 농도가 9 ng/ml 정도로 예상하였다. 이 정도의 크기의 전이 병소는 비소 전이 병소에 해당된다.

그러나 위암 환자에서 담즙 CEA 농도와 간전이에 관한 논문은 찾을 수 없었다.

위암 환자에서 유용한 혈청 종양 표지자는 CEA, CA 19-9 등이 수술 전이나 수술 후에 추적 검사들의 하나로 흔히 사용되고 있고, 하 등(4)이 조사 발표한 바에 의하면 수술 전 위암 환자의 CEA 양성률은 25.8%, 대장-직장암 환자에서는 51.5%로 위암에서는 CEA 양성률이 대장-직장암에 비하여 반에 불과하다. 위암이 재발하여도 이들 종양 표지자가 혈중에 증가하기도 하지만 그렇지 않기도 하고, 또한 증가하여도 위암의 재발 때문인지 혹은 다른 암이나 혹은 비암성 병변 때문인지에 구별되지 않는 것이 문제이고, 해부학적으로 전이병소를 찾기 위한 각종 검사가 뒤따른다.

위암으로 근치 수술 후에 예후를 판단하는 데에는 TNM의 암의 병기가 제일 유용하나, 각 병기의 환자들 중에서 고위험군을 예측할 수 있으면, 수술 후 환자 관리에 큰 도움이 될 것이나, 위암에서는 AFP (alpha-fetoprotein)를 생성하는 위암이나, hepatoid gastric cancer는 수술 후에 잘 재발한다고 하나 이런 종류는 흔하지 않다.(5)

이런 관점에서 본 연구에서 시행한 b-CEA 농도의 측정은 그리 어렵지는 않으나, cut-off value 설정이 어렵고, 아직 정상인의 b-CEA 농도에 대한 보고도 없으며,(6) 담낭이나, 담도에 결석이나 염증성 병변이 있을 경우에 위 양성으로 나올 수 있으므로 해석에 어려움이 있다.(2,7,8) 기타 알려진 비암성 병변으로 b-CEA를 다소 증가시키는 것으로 알려진 병으로는 간염, 췌장염, 염증성 장질환, 위염, 기관지염, 고령, 흡연 등이다.(9)

또 하나의 문제는 본 연구에서 보인바와 같이 위암의 간으로 전이가 6년 이상 13년간 장기간의 추적 검사에 4.8% (18/373)밖에 되지 않는다는 점이다. 대장암에서는 거의 50%에서 처음 수술 시에 이미 간으로 전이하였거나 수술 후에 간으로 전이하므로 훨씬 유용할 듯하나,(2) 나름대로 정한 b-CEA 농도가 이미 간에 전이가 있는 환자들에서는 거기에 맞추어 기준치를 정하기 때문에 잘 일치하나 간 전이를 예측하는 데에는 잘 되지 않고 있다.(1,10,11) 또 기준치를 정할 때 5 ng/ml 미만일 때를 정상으로, 5~40 ng/ml 중간 상승으로, 그 이상을 고도의 상승 등으로 하여 좀 더 위험성이 높은 환자를 가려 보려고 하기도 한다.(12) 그러나 위암의 경우에는 간 전이 비율 자체가 낮아 위 양성률이 훨씬 높다. 그러나 본 연구 결과에서 b-CEA 농도가 높은 경우는 낮은 환자에 비하여 유의하게 생존율이 떨어짐을 관찰할 수 있었다. 또한 병기 I이나 병기 II에서는 재발환자가 적어서 유의성에 도달하지는 못하였으나, 병기 III과 병기 IV에서는 b-CEA가 상승된 환자군에서 유의하게 생존율

의 감소가 확인되었다. 대장 직장암에서 간 전이 이외에 림프선 전이와 관계있음을 보고하거나,(13) 국소 재발과 관련이 있다는 보고에서도 찾을 수 있었다.(6)

## 결 론

이상의 결과로 보아 위암에서도 수술 중에 채취한 b-CEA 농도는 병기 III나 IV인 환자에서 b-CEA 농도가 10 ng/ml 이상인 경우 간전이 유무에 대하여 각별한 주의를 요하며, 또한 재발의 가능성이 높으므로 추적 검사와 아울러 적극적인 항암 요법도 고려하는 것이 좋다고 생각하나, 전향적인 연구가 필요하다고 생각한다.

## REFERENCES

1. Waisberg J, Palma RT, Neto LC, et al. Biliary carcinoembryonic antigen levels in diagnosis of occult hepatic metastases from colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:1589-1593.
2. Yeatman TJ, Bland KI, Copeland III EM, et al. Relationship between colorectal liver metastases and CEA levels in gallbladder bile. *Ann Surg* 1989;210:505-512.
3. Tatsuta M, Yamamura H, Yamamoto R, et al. Carcinoembryonic antigen in the bile in patients with pancreatic and biliary cancer-Correlation with cytology and percutaneous transhepatic cholangiography. *Cancer* 1982;50:2903-2909.
4. Hah HK, Lee SD. Pre and postoperative studies of serum CEA and CA19-9 in stomach and colorectal cancer. *J Kosin Med Coll* 1989;5:135-150.
5. Kang GH, Kim YI. Alph-fetoprotein-producing gastric carcinoma presenting focal hepatoid differentiation in mesenteric lymph nodes. *Virchow Arch* 1998;432:85-88.
6. Paul MA, Visser JJ, Mulder C, et al. The use of biliary CEA measurements in the diagnosis of recurrent colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997;23:419-423.
7. Uchino R, Kanemitsu K, Obayashi H, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) and CEA-related substances in the bile of patients with biliary diseases. *Am J Surg* 1994;167:306-308.
8. Oh JS, Chae SR, Lee JH, et al. A comparative analysis of bile CEA level as a tumor marker between malignant and benign biliary tract disease. *J Korean Surg Soc* 1995;49:232-242.
9. Novell R, Trias M, Molina R, Fiella X. Detection of occult liver metastasis in colorectal cancer by measurement of biliary carcinoembryonic antigen. *Anticancer Res* 1997;17:2743-2746.
10. Dorrance HR, McGregor JR, McAllister EJ, et al. Bile carcinoembryonic antigen levels and occult hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1292-1296.
11. Paganuzzi M, Onetto M, DePaoli M, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) in serum and bile of colorectal cancer patients

- with or without detectable liver metastases. *Anticancer Res* 1994;14:1409-1412.
12. Frikart L, Fournier K, Mach J-P, Givel J-Cl. Potential value of biliary CEA assay in early detection of colorectal adenocarcinoma liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:276-279.
  13. Yoon S-G, Chung SJ, Woo ZH, Choi KW. Significance of CEA levels in perioheral venous blood, drainage venous blood, and gallbladder bile in predicting hepatic metastases of colorectal cancer. *J Korean Surg Soc* 1997;53:234-242.
-