

위암 환자에서 복강 세척액의 CEA, CA19-9 측정의 임상적 의의

건양대학교 의과대학 외과학교실

심규범 · 박지훈 · 구태영 · 민현식

목적: 위암 환자에서 복강 내 파종은 대부분 장막을 침범한 원발성 암에서 떨어져 나온 복강 내 유리 암 세포에 의해 이루어지는 것으로 가장 흔한 재발의 형태이다. 수술 중 이러한 유리 암 세포의 존재를 직접 또는 간접적으로 확인할 수 있는 방법이 있다면 위암의 치료 전략을 정하는 데 유용할 것이다. 이에 수술을 시행 받은 위암 환자를 대상으로 복강 세척액에서 CEA와 CA19-9의 검출 정도와 종양의 침윤도, 림프절 전이 및 병기 등과의 연관성을 알아보고자 연구를 시행하였다.

대상 및 방법: 2004년 5월부터 2006년 1월까지 건양대학교병원 외과에서 위암을 진단받고 수술을 시행한 130명의 환자를 대상으로 하였고, 모든 환자에서 복강 세척액을 채집하여 CEA, CA19-9를 측정하였다. 위의 비선암증 환자 14명을 대조군으로 하여 복강 세척액을 분석하였다.

결과: 위암 환자의 복강 CEA, CA19-9의 측정치는 종양의 침윤도, 림프절 전이 및 병기와 상관 관계가 있었으며($P < 0.05$) 복강 CEA 측정치는 비선암증 환자군과도 유의한 차이를 보였다.

결론: 복강 CEA, CA19-9의 증가는 TNM 병기와 부분적으로 평균치의 차이가 있고 복강 CEA는 다른 측정치에 비해 가치 있는 복막 전이 예측인자로서의 가능성을 확인하였다.

중심 단어: 위암, 복강 세척액, CEA, CA19-9

서 론

진단기술의 발달로 조기 위암의 빈도가 증가하고 수술 전후 관리 및 항암 치료의 발달로 인해 이환율, 재발률은 감소하고 생존율은 증가하고 있다. 그러나 진행성 위암의 경우 수술, 항암치료의 발달에도 생존율 향상이 조기 위암에 비해 뚜렷하지 못하고 아직도 암환자의 주요 사망원인으로 자리잡고 있다.(1)

책임저자: 민현식, 대전광역시 서구 가수원동 685
건양대학교병원 외과, 302-718
Tel: 042-600-6967, Fax: 042-543-8956
E-mail: hsm50@kyuh.co.kr

접수일 : 2006년 4월 21일, 게재승인일 : 2006년 8월 23일

복막 전이는 수술 후 나타나는 재발의 가장 흔한 형태로 위암 환자의 가장 흔한 사망 원인이다.(2) 위암 환자에서 복강 내 파종은 대부분 암에서 떨어져 나온 복강 내 유리 암 세포에 의해 이루어지므로, 수술 당시 복강 내에 유리 암 세포의 유무는 예후 예측에 중요하다.(3) 복강 내 유리 암 세포는 복강 세척액의 세포진 검사나 복강 CEA 등의 암표지자를 측정함으로써 확인할 수 있다.(4) 최근, 이러한 복강 세척액의 분석은 혈청 자체의 분석보다는 더 많은 정보를 주며 예후 예측 인자로서 가치가 있다는 연구 결과들이 발표되고 있다.(5,6)

이에 저자들은 수술을 시행 받은 위암 환자를 대상으로 복강 세척액에서 CEA, CA19-9를 측정하여 종양의 침윤도, 림프절 전이 및 병기 등 임상병리학적 특성 사이의 연관성을 살펴보았다.

대상 및 방법

1) 연구대상

2004년 5월부터 2006년 1월까지 위암을 진단받고 건양대학교병원 외과에서 수술을 시행한 130명의 환자를 대상으로 하였다(Table 1). 대상 환자들의 평균연령은 63세(35~83)였으며, 남자는 90명, 여자는 40명이었다. 수술 전 원격 전이가 진단된 6명은 모두 수술 시 육안적으로 위암의 복막 파종이 확인되었고, 주변 장기로 직접 전이가 확인된 환자는 17명이었다. 모든 환자에서 복강 세척액을 채집하여 CEA, CA19-9를 측정하였다. 육안적 복막 파종이 확인된 환자 중 4명은 진단적 개복술만 시행하였으며, 나머지 2명은 위공장 우회술을 시행하였다. 주변 장기로 직접 전이가 확인된 환자 중 1명은 위암의 절제가 불가하여 위공장 우회술을 시행하였다. 나머지 123명의 환자는 모두 직접 침윤조직의 병합절제를 포함한 근치적 위 절제술을 시행하였다. 근치적 위 절제술을 시행한 모든 환자는 D2+ α 림프절 광침술을 기본 술식으로 하였다. 위의 비선암증양 환자 14명을 대조군으로 하여 복강 세척액을 같은 방법으로 채집하여 CEA와 CA19-9를 측정하였다. 이 중 위장관 기질성 종양(gastrointestinal stromal tumor, GIST)이 7명, 이소성 위장(위)이 2명, 위림프관종이 1명, 위림프종이 2명, 만성 위궤양이

Table 1. Clinicopathological characteristics of patients and tumor variables

Variable		Data
Patient variables (n=130)		
Age (year) (range)		63 (35~83)
Sex	Male	90 (69.2%)
	Female	40 (30.8%)
Peritoneal dissemination	Negative	124 (95.4%)
	Positive	6 (4.6%)
Type of operation	Gastrectomy (subtotal, total)	123 (94.6%)
	Bypass (gastrojejunostomy)	3 (2.3%)
	Exploratory laparotomy	4 (3.1%)
Tumor variables		
Bormann classification (n=70)	B1	2 (2.9%)
	B2	8 (11.4%)
	B3	45 (64.3%)
	B4	15 (21.4%)
T class (n=130)	T1	56 (43.1%)
	T2	26 (20.0%)
	T3	31 (23.8%)
	T4	17 (13.1%)
N class (n=123)	N0	71 (57.7%)
	N1	27 (22.0%)
	N2	12 (9.7%)
	N3	13 (10.6%)
Stage (n=130)	I	67 (51.5%)
	II	21 (16.2%)
	III	16 (12.3%)
	IV	26 (20.0%)
Lauren classification (n=51)	Intestinal	22 (43.2%)
	Diffuse	17 (33.3%)
	Mixed	12 (23.5%)

1명, 그리고 위상피성이형성증이 1명이었다. 연구 대상 환자들의 TMN 병기는 2001년도 제6판 AJCC TNM 병기법에 준하여 결정하였다.

2) 추적 관찰

모든 환자들은 수술 후 매 3개월에서 6개월마다 단순 흉부엑스선 촬영과 복부 전산화단층 촬영을 시행하여 재발과 전이 유무를 조사하고 형태별로 분류하였다. 환자의 평균 추적 관찰 기간은 평균 10개월(0.5~22개월)이었다.

3) 연구방법

연구대상 환자 및 대조군 환자 모두에서 시행한 복강세척은 개복과 동시에 1,000 ml 생리식염수를 환자의 복강 내에 주입한 후 약 1분간 세척을 시행하여 그 중 복강 세척액 50 ml를 더글라스와에서 채취하여 복강 세척액의 CEA

Table 2. The correlation between T class and CEA, CA19-9 in serum and peritoneal washings

	Mean tumor marker level				
	T1	T2	T3	T4	P-value
*sCEA (ng/ml)	2.53	3.11	7.07	11.88	0.024
†pCEA (ng/ml)	0.52	0.48	2.24	11.12	0.0005
‡sCA19-9 (U/ml)	9.36	42.96	37.16	29.76	0.248
§pCA19-9 (U/ml)	3.67	2.26	10.22	13.47	0.011

*serum CEA; †peritoneal washing CEA; ‡serum CA19-9; §peritoneal washing CA19-9.

Table 3. The correlation between N class and CEA, CA19-9 in serum and peritoneal washings

	Mean tumor marker level				
	N0	N1	N2	N3	P-value
*sCEA (ng/ml)	3.93	5.91	9.12	4.33	0.565
†pCEA (ng/ml)	0.78	0.78	1.36	3.03	0.034
‡sCA19-9 (U/ml)	21.30	28.36	34.06	41.70	0.846
§pCA19-9 (U/ml)	3.52	5.25	9.50	16.37	0.013

*serum CEA; †peritoneal washing CEA; ‡serum CA19-9; §peritoneal washing CA19-9.

(ng/ml) 및 CA19-9 (U/ml)의 농도를 측정하였다. 그리고 모든 대상 환자들에서 수술 전 혈청을 채취하여 CEA 및 CA19-9를 측정하였다. 혈청 및 복강 세척액의 CEA, CA19-9는 Two-site sandwich immunoassay법인 ADVIA Centaur System CEA, CA19-9 Assay (USA) 자동화 기기를 이용하여 측정하였으며 측정 가능 최소 측정치는 CEA는 0.5 ng/ml, CA19-9는 1.2 U/ml였다.

4) 연구 분석

연구 분석은 혈청 및 복강 세척액 CEA, CA19-9의 측정치와 TNM 병기법 및 여러 임상병리학적 자료와 비교하여 상관 관계에 대해 연구하였다. 통계적 검정은 One-way ANOVA (Analysis of Variance), Mann-Whitney Test로 하였고, P값이 0.05 보다 작을 때 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다. 비교대상의 모든 통계는 Window SPSS version 11.5을 이용하였다.

결 과

1) TNM 병기법과 혈청 및 복강 CEA와 CA19-9 측정치와의 상호관계

종양의 침윤도(T), 림프절 전이(N) 및 병기(stage)에서의

Table 4. The correlation between Stage and CEA, CA19-9 in serum and peritoneal washings

	Mean tumor marker level				P-value
	I	II	III	IV	
*sCEA (ng/ml)	2.66	7.25	3.74	9.71	0.062
†pCEA (ng/ml)	0.51	1.34	1.00	8.51	0.003
‡sCA19-9 (U/ml)	21.41	13.00	45.72	33.08	0.597
§pCA19-9 (U/ml)	3.28	3.53	8.02	14.81	0.003

*serum CEA; †peritoneal washing CEA; ‡serum CA19-9; §peritoneal washing CA19-9.

CEA와 CA19-9 값과의 관계를 살펴보았다(Table 2~4). 중양의 침윤도에서의 혈청 CEA는 통계적으로 평균치가 유의하게 차이를 보였으나 림프절 전이나 병기에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 혈청 CA19-9는 중양의 침윤도, 림프절 전이 그리고 병기에서 평균치의 유의한 차이를 볼 수 없었다. 복강 CEA는 중양의 침윤도, 림프절 전이 각각에서 평균치가 유의한 차이를 보였으며(P<0.05), 특히 T3와 T4, N2와 N3에서 평균값의 가장 큰 차이를 보였다. 그러나, 병기에서는 stage IV에서만 유의한 상승을 관찰할 수 있었다. 복강 CA19-9의 경우 림프절 전이 수준과 병기에서만 병기 진행에 따른 평균값의 상승을 보였다.

2) Lauren 분류법에 따른 조직학적 분류와 혈청 및 복강 CEA와 CA19-9 측정치와의 상호관계

전체 130명의 환자 중 조직학적 소견에서 Lauren 분류법(Intestinal type, diffuse type, mixed type)에 따라 분류된 51명의 환자를 대상으로 상관관계 분석을 하였다. 세 그룹 모두 혈청 및 복강 CEA, CA19-9와 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

3) Bormann 분류법에 따른 진행성 위암의 분류와 혈청 및 복강 CEA와 CA19-9 측정치와의 상호관계

전체 130명의 환자 중 진행성 위암 환자가 70명이었는데 이들을 Bormann 분류법에 따라 분류하여 분석을 시도하였으나 각 그룹 간의 수적 편차가 너무 커서 결과를 얻지 못하였다.

4) 복막 전이가 발생한 환자와 복막 전이가 없는 환자 사이의 상호관계

본 연구에서 추적관찰 기간 중 새로 발생한 복막전이 환자는 3명이었고 이들과 복막 전이가 없는 그룹과 평균값을 비교하였다(Table 5). 혈청 CEA의 평균치는 복막 전이가 새롭게 발생한 그룹에서 높았으나 통계학적으로 유의하지는 않았다. 또한, 복강 CEA와 복강 CA19-9 두 값 모두 복막

Table 5. The difference between peritoneal carcinomatosis and CEA, CA19-9 in serum and peritoneal washings

	Mean tumor marker level		
	*P-Ca (+)	P-Ca (-)	P-value
†sCEA (ng/ml)	4.97	2.78	0.812
‡pCEA (ng/ml)	1.03	1.97	0.05
§sCA19-9 (U/ml)	25.65	64.32	0.016
pCA19-9 (U/ml)	5.71	15.11	0.212

*Peritoneal carcinomatosis; †serum CEA; ‡peritoneal washing CEA; §serum CA19-9; ||peritoneal washing CA19-9.

전이가 발생하지 않은 그룹에서 더 높게 결과가 나왔다(P<0.05). 그러나, 수술 전이나 수술 중 복막 전이가 발견된 환자 6명의 복강 CEA 값은 통계학적으로 유의하게 높은 값을 보임을 확인하였다(P<0.05).

5) 비선암종으로 수술한 14명과의 비교

본 연구에서 위 비선암종이나 양성질환으로 위 절제술을 받은 14명의 환자를 대조군으로 하였고, 복강 세척액 채집 방법은 위암 환자에서 시행한 방법과 동일하게 하였다. 이들의 복강 CEA, CA19-9의 평균값은 각각 0.46, 3.09였고, 위암 환자의 복강 CEA, CA19-9의 평균값은 각각 2.30, 6.25이었다. 선암종 환자와 비선암종 환자 간의 통계학적 분석에서는 복강 CEA만이 통계학적으로 유의하게 나타났다.

고 찰

위암은 조기 진단의 증가와 광범위 수술적 절제 및 수술 후 보조항암요법의 발전으로 생존율은 증가해 왔으나 암 사망의 주요 원인으로 꼽히고 있다.(1) 특히 서양에서는 위암 수술 후의 유병률과 재발률은 많이 감소하였으나 진행성 위암의 근치적 수술 후의 5년 생존율은 좋지 않은 것이 현실이다.(7) 이에 위암 환자들의 예후를 예측할 수 있는 예후 인자들에 대한 연구가 다양하게 진행되고 있으나 TNM 병기법만큼 확실한 예후인자는 아직 개발되지 못한 상태이다. 그러나 이들 역시 국소재발이나 원격 전이를 예측하는데 있어 정확도에 한계가 있다. 그리고 조기위암의 재발률이 1% 미만임에도 불구하고 근치적 절제술 후 복막 재발이 보고되고 있다.(8) 그러므로 진행성 위암뿐만 아니라 조기위암 환자에서 근치적 위암수술을 하더라도 잔존암 또는 미세전이암을 찾기 위한 노력을 소홀히 해서는 안 될 것이다. 최근 들어 복막전이를 예방하기 위하여 복강항암요법 및 온열 요법 등 다양한 치료가 시도되고 있으나 이러한 보조치료는 부작용을 동반할 수 있기 때문에 재발의 위험성이 낮은 환자군에서는 적용되어서는 안 되겠다.(9) 그러므로 이

들 치료의 지침이 될 수 있는 민감하면서도 특이성이 높은 검사가 필요하다.

1965년 Phil과 Freedman이 소화기 선암 항원인 암성태아성항원(carcinoembryonic antigen, CEA)를 발표한 이후로 많은 종양 표지자들이 발표되었다.(10)

CEA는 혈액 및 몸의 체액에서 분비되는 당단백의 일종이며, 유전자는 염색체 19번에 위치한다.(11) 위암의 경우 CEA는 혈액에서 양성률이 10~40%로 비교적 낮아 종양 표지자로서 큰 의의가 있다고 보고되었다.(12)

CA19-9도 CEA와 마찬가지로 세포 유착 물질의 일종으로, E-selectin에 대한 ligand로 알려져 있고, 궤장암을 비롯하여 각종 위장관 암의 종양 표지자로 이용되고 있다. 위암의 종양 표지자는 현재까지 여러 종류가 알려져 있고 대부분 양성률이 낮지만 대표적으로 혈청 CEA와 CA19-9이 이용되고 있다.(13,14)

본 연구에서 복강 CEA, CA19-9가 위암의 침윤도, 림프절전이 그리고 병기와 통계학적으로 유의한 평균값의 차이를 확인할 수 있었고 복강 CEA는 복막 전이와도 상관관계가 있음을 볼 수 있었다. 그러나, 복막 전이가 추적 기간 동안 새롭게 발생한 환자군이 극소수(3명)여서 복막 전이의 예측인자로서의 자격은 증명할 수 없었다. 복강 CEA 측정치가 수술 전 복막 전이가 있는 환자군에서 크게 증가되어 있는 점과 침윤도에 따라 통계학적으로 유의하게 증가한다는 점으로 추적 기간이 길어지고 더 많은 환자군이 연구에 포함된다면 예후 예측인자로서의 의의와 구체적인 지표를 설정할 수 있으리라 예상된다.

최근까지의 연구들은 일관성 있는 결과를 제공하지는 못했지만 환자의 예후, 치료에 대한 반응 정도 및 재발 여부의 추적과 같은 위암 치료의 임상 결과를 예측하는 데 한 가지 이상의 암표지자를 조합함으로써 좀 더 유용한 정보를 얻을 수 있다고 보고하고 있다.(15) 본 연구에서도 혈청 및 복강 CEA, CA19-9 측정치 각각이 임상병리학적 특징들과 부분적인 평균치 증가의 통계학적 의의는 찾아볼 수 있었으나 하나의 암표지자가 임상병리학적 특징을 모두 대표할 만한 관계는 증명할 수 없었다. 따라서 하나의 암 표지자의 측정만으로는 환자의 예후 및 재발 여부를 예측하는 데는 한계가 있을 것으로 생각된다.

Kodera 등(16)은 위암환자에서 복강 세척액의 CEA 단백질을 정량화하는 것이 복강 내 재발의 예민하고 유용한 예견 인자로 볼 수 있다고 보고를 하였다. 그리고 최근 들어 위암 환자의 복강 세척액에서 미세 전이에 대한 목표 유전자로 CEA를 선택함으로써 기존의 복강 세척액의 세포진 검사보다 더 예민한 결과를 확보하였다. 그리고 CEA는 암의 침습도, 림프전이 또는 복막 파종과 직접적인 연관성이 있다고 보고되고 있다. 복강 CEA 측정치로 위암환자들을 분석한 최초의 보고는 Asao 등(17)이 1989년에 발표한 보고인데 그들은 44명의 위암환자들의 복강 세척액으로 CEA

측정치를 분석하였다. 이후 그들은 대상 숫자를 늘려 120명의 위암환자들을 분석하였는데 복강 CEA 측정치가 100 ng/g protein 이상인 환자들에게서 복막 재발이 많이 발생함을 보고하였다.(18) Nishiyama 등(19)도 마찬가지로 100 ng/g protein의 한계치를 기준으로 분석하여 위암의 복막재발의 예후인자로 가치가 있다고 하였다. 그들은 모두 복강 CEA 측정치는 혈청 CEA 측정치와는 독립적인 관계를 가진다고 하였는데 그 이유가 복강 CEA 측정치는 복강에 파종된 유리암세포에서 분비하기 때문이라고 하였다. 본 저자들은 혈청과 같은 방법으로 복강 CEA와 CA19-9를 측정하였는데 이는 엄격하게 같은 양의 세척액을 사용하는 조건하에서 다른 단백질의 영향을 받지 않고 CEA와 CA19-9의 절대적 양을 측정할 수 있으며 빠르고 간편하게 시행할 수 있다는 장점 외에도 비용 면에서 저렴하기 때문이다.

복강 내 자유 암세포의 유무를 검사하는 방법 중 가장 고전적인 것은 복강 세척액의 세포진 검사이다. Ghosh 등(20)은 양성 질환의 환자와 종양 환자에서 70예의 늑막액과 복강액으로 세포진 검사와 단일클론 Panel에 의한 면역세포화학 염색법을 시행하여 종양세포의 검출을 시도하였다. 그 결과 단독 세포진 검사보다 면역세포화학 세포 염색을 병합한 검사에서 종양세포 검출률이 검사에서 민감도의 향상을 보였다. 또한 Nekarda 등(21)은 위암환자의 복강 세척액으로 유리 암세포를 검출하기 위해 단일클론 항체에 의한 면역세포화학 염색법을 이용하였으며, 측정된 결과와 종양의 크기, 임파선 침습 및 병기 등과 비교하였다. 그 결과 위암환자에서 복강 세척액의 면역세포화학 염색법에 의해 측정된 유리 암세포는 유력한 독립적인 예후 인자가 될 수 있다고 보고하였다.

본 연구에서는 단일 클론 항체를 이용한 면역 측정법으로 예후 예측인자와의 상호 관련성에 대해 연구 분석을 하였으나 향후 세포진 검사나 다른 분자생물학적 방법을 동시에 시행하여 각각의 다른 분석법의 민감도나 특이도를 상호 비교하여 보다 나은 측정법을 찾을 필요가 있을 것으로 생각된다.

위암 환자에서 불량한 예후 인자로 복강 세척액의 세포진 검사에서 유리 암세포를 발견하는 것이 암의 병기 분류를 정확히 하며, 치료방향을 정하는 데 도움을 준다고 한다. 특히 장막침습 및 림프절 전이여부가 세포진 검사의 양성률과 매우 밀접한 관계가 있고, 생존에 대한 중요한 예후인자로 고려되고 있다.(8) 하지만 세포진 검사에서 음성인 환자에서도 양성인 환자와 동일한 확률로 복막 재발을 보임으로써 민감도가 매우 떨어지는 것을 볼 수 있으며, 세포진 검사 음성이라는 것이 전반적인 생존율을 반영하지 못함으로써 한계를 보였고,(22) 민감도는 시행방법 및 관독기준에 따라 16~48%의 차이를 보였다.(3,23,24) 본 연구에서도 수술 시 육안적 복막파종이 확인된 2명을 포함한 31명(조기 위암 14명, 진행성 위암 17명)의 위선암 환자의 복강 세척액

으로 세포진 검사를 시행하였으나 모두 음성 소견을 보여 통계학적 분석은 불가능 하였으나 민감도가 떨어짐을 짐작할 수 있다.

본 연구에서 추적관찰 기간은 평균 10개월(0.5~22개월)이었다. 추적기간이 짧기 때문에 현재의 결과만 가지고는 예후를 예측하기는 무리가 있다. 하지만 이번 연구를 통하여 복강 CEA, CA19-9의 예후 예측 인자로서 가능성이 있음을 알 수 있었다. 추후 더 많은 환자군으로 장기 추적 관찰을 통해 예후 인자에 대한 연구를 진행할 예정이다.

결 론

이 연구에서 복강 CEA와 CA19-9는 종양의 침윤도, 림프절 전이 그리고 병기와 관련성이 있고 Lauren 분류와는 통계학적인 연관성을 찾을 수 없었다.

결론적으로 현재까지 위암환자의 예후를 판단하는 데 가장 확실한 예후 인자로 인정받고 있는 TNM 병기와 복강 CEA, CA19-9 측정치와 상호 연관성이 존재한다는 것과 복강 CEA 측정치는 수술을 시행 받은 환자의 복막 재발을 예상하는 예민한 검사법의 가능성을 확인할 수 있었다. 본 연구를 더 진행하여 복막 전이 예측 인자로서의 자격 검정과 cut-off값 같은 구체적 지표 설정을 위한 노력이 필요할 것이다.

REFERENCES

1. Akoh JA, Macintyre IM. Improving survival in gastric cancer: review of 5-year survival rates in English language publications from 1970. *Br J Surg* 1992;79:293-299.
2. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:1-7.
3. Boku T, Nakane Y, Minoura T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M. Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer. *Br J Surg* 1990;77:436-439.
4. Abe N, Watanabe T, Toda H, Machida H, Suzuki K, Masaki T, Mori T, Sugiyama M, Atomi Y, Nakaya Y. Prognostic significance of carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washes in patients with gastric cancer. *Am J Surg* 2001;181:356-361.
5. Han SU, Cho YK, Hong SW, Lim YA, Kwak YS, Kim MW. Prognostic value of CEA and CA19-9 in serum and peritoneal washing fluid in gastric carcinoma. *J Korean Surg Soc* 1998;30:869-878.
6. Yamamoto M, Baba H, Kakeji Y, Endo K, Ikeda Y, Toh Y, Kohnoe S, Okamura T, Machara Y. Prognostic significance of tumor markers in peritoneal lavage in advanced gastric cancer. *Oncology* 2004;67:19-26.

7. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:354-362.
8. Marutsuka T, Shimada S, Shiomori K, Hayashi N, Yagi Y, Yamane T, Ogawa M. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-serosa-invasive gastric carcinoma: an ultrarapid detection system for intraperitoneal free cancer cells and a prophylactic strategy for peritoneal metastasis. *Clin Cancer Res* 2003;9:678-685.
9. Koga S, Hamazoe R, Macta R, Shimizu N, Murakami A, wakatsuki T. Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. *Cancer* 1988;61:232-237.
10. Phil G, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965;122:467-478.
11. Gerhard M, Juhl H, Kalthoff H, Schreiber HW, Wagener C, Neumaier M. Specific detection of carcinoembryogenic antigen expressing tumor cells in bone marrow aspirates by polymerase chain reaction. *J Clin Oncol* 1994;12:725-729.
12. Mori M, Mimori K, Inoue H, Barbard GF, Tsuji K, Nanbara S, Ueo H, Akiyoshi T. Detection of cancer micrometastasis in lymph nodes by reverse transcriptase polymerase reaction. *Cancer Res* 1989;55:3417-3420.
13. Ikeda Y, Oomori H, Koyanagi N, Mori M, Kamakura T, Minagawa S, Tateishi H, Sugimachi K. Prognostic value of combination assays for CEA and CA19-9 in gastric cancer. *Oncology* 1995;52:483-486.
14. Pectasides D, Mylonakis A, Kostopoulou M, Papadopoulou M, Triantafyllis D, Varthalitis J, Dimitriades M, Athanassiou A. CEA, CA19-9, and CA 50 in monitoring gastric carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1997;20:348-353.
15. Daniele M, Enrico P, Alfonso DS, Maurizio F, Lorenzo G, Franco R. Clinical utility of CEA, CA19-9, and CA72-4 in the follow-up patients with respectable gastric cancer. *Am J Surg* 2001;181:16-19.
16. Kodera Y, Nakanishi H, Ito S, Yamamura Y, Kanemitsu Y, Shimizu Y. Quantitative detection of disseminated free cancer cells in peritoneal washes with real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (a sensitive predictor of outcome for patients with gastric carcinoma). *Ann Surg* 2002;235:499-506.
17. Asao T, Fukuda T, Yazawa S, Nagamachi Y. CEA levels in peritoneal washings from gastric cancer patients as a prognostic guide. *Cancer Lett* 1989;47:79-81.
18. Asao T, Fukuda T, Yazawa S, Nagamachi Y. CEA levels in peritoneal washings can predict peritoneal recurrence after curative resection of gastric cancer. *Cancer* 1991;68:44-47.
19. Nishiyama M, Takashima I, Tanaka T, Yoshida K, Toge T, Nagata N. Carcinoembryonic antigen levels in the peritoneal cavity: useful guide to peritoneal recurrence and prognosis for gastric cancer. *World J Surg* 1995;19:133-137.
20. Ghosh AK, Spriggs AI, Taylor PJ, Mason DY. Immunocytochemical staining of cells in pleural and peritoneal ef-

- fusions with a panel of monoclonal antibodies. *J Clin Pathol* 1983;36:1154-1164.
21. Nekarda H, Gess C, Stark M, Mueller JD, Fink U, Schenck U, Siewert JR. Immunocytochemically detected free peritoneal tumour cells (FPTC) are a strong prognostic factor in gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1999;79:611-619.
 22. Chouhei S, Akeo H, Morio S, Rie Y, Yoshifumi F, Masayoshi N, Hideki A, Kento M. Polymerase chain reaction for detection of carcinoembryonic antigen-expressing tumor cells on milky spots of the greater omentum in gastric cancer patients: a pilot study. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 2001;95:286-289.
 23. Abe S, Yoshimura H, Tabara H, Tachibana M, Monden N, Nakamura T, Nagaoka S. Curative resection of gastric cancer: limitation of peritoneal lavage cytology in predicting the outcome. *J Surg Oncol* 1995;59:226-229.
 24. Wu CC, Chen JT, Chang MC, Ho WL, Chen CY, Yeh DC, Liu TJ, Peng FK. Optimal surgical strategy for potentially curable serosa-involved gastric carcinoma with intraperitoneal free cancer cells. *J Am Coll Surg* 1997;184:611-617.

= Abstract =

Clinical Significance of Measuring Levels of CEA, CA19-9 in Peritoneal Washing Fluid in Patients with Gastric Cancer

Gyu Beom Shim, M.D., Ji Hun Park, M.D., Tea Young Koo, M.D. and Hyun Sik Min, M.D.

Department of Surgery, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

Purpose: Free cancer cells exfoliated from cancer-invaded serosa contribute to peritoneal dissemination, the most frequent pattern of recurrence in patients with gastric cancer. To detect free cancer cells, CEA and CA19-9 were introduced as the markers of gastric cancer, and many methods, such as cytology, immunoassay, and reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), exist for detecting them. The aim of this study is to define the clinical significance of using immunoassay to measure the levels of CEA and CA19-9 in the peritoneal washings in patients with gastric cancer.

Materials and Methods: The peritoneal washing fluids were obtained from 130 patients with gastric cancer who received a curative gastrectomy, palliative gastrectomy or open and closure. The pCEA and pCA19-9 levels were measured by using immunoassay and cytology. The results were compared with the clinicopathological data.

Results: The pCEA and pCA19-9 levels were correlated with tumor invasion, lymph-node metastasis, and stage ($P < 0.05$).

Conclusion: A correlation was found between elevated pCEA and pCA19-9 levels measured by immunoassay and the TNM stage. Therefore, a combined pCEA and pCA19-9 assay could be a sensitive detector of peritoneal dissemination, as well as a predictor of postoperative prognosis. pCEA and pCA19-9 may also determine the adjuvant management strategy. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2006;6:125-131**)

Key Words: Gastric cancer, Peritoneal washing fluid, CEA, CA19-9