

위암환자에서 임상적 양상 및 치료에 따른 혈청 CEA치의 변화에 관한 연구*

경상대학교 의과대학 내과학교실

장세호 · 이삼철 · 김건용 · 이원주
최성란 · 이종석 · 정순일

= Abstract =

Serum CEA Related to Clinical Status and Outcome of Treatment in Stomach Cancer

Se Ho Chang, M.D., Sam Cheol Lee, M.D., Kun Young Kim, M.D., Won Joo Lee, M.D.

Seong Lan Choi, M.D., Jong Suk Lee, M.D. and Sun Il Jung, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Gyeongsang National University, Jinju, Korea

Serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels were measured by radioimmunoassay in 82 patients with stomach cancer and were related to their clinical status and to the response to therapeutic modalities.

Serum CEA in patients over 40 years of age was higher ($p < 0.05$) than that of younger age group and was higher ($p < 0.0025$) in patients with advanced stages (III and IV) than in patients with earlier stages (EGC and stage II).

No significant differences in serum CEA levels were seen between the tumor cell types.

In 9 patients who underwent successful radical resection of the cancer, serum CEA decreased significantly ($p < 0.05$) after surgery, whereas the changes in serum CEA levels after palliative surgery in other 7 patients were statistically insignificant ($p > 0.01$).

Eleven patients who were given chemotherapy were followed up until death, the changes in their serum CEA levels were significant reverse-correlation ($r = -0.72$) with duration of survival.

서 론

Carcinoembryonic antigen (이하 CEA로 약함)은 소위 oncofetal antigen들 중의 하나로 정상 성인에서는 보통 2.5 ng/ml 이하의 농도로^{1,2)} 혈청 내에서 측정된다. 1965년 Gold와 Freedman등³⁾에 의해 대장암 환자의 혈청내 CEA치가 정상인에 비해 유의하게 높음이 보고되고, 1969년 Thompson등⁴⁾이 CEA의 방사면역측정법을 소개한 이래 혈청 CEA측정은 대장암의 진단 및 전이여부⁵⁻⁸⁾, 수술 후 재발 여부⁹⁾의 평가에 유의한 것으

로 알려졌고, 암의 진행정도¹⁰⁾ 및 절제가능성 여부¹¹⁾와 암세포 분화 정도와의 연관에 대하여는 논란이 있다.^{1,5,12)}

위암에서 혈청 CEA 측정의 의의에 대하여는 대장암의 경우만큼 잘 알려져 있지 않는데 이는 구미에서 위암의 발생빈도가 비교적 낮은 때문으로 생각되며, 국내의 연구들은 대개 위암환자에서 혈청 CEA치 및 그들의 양성율을 단편적으로 보고하고 있는 정도이다^{13,14)}.

저자 등은 한국인의 암종 중 가장 발생빈도가 높은 위암의 진단 및 예후 판정에 있어 혈청 CEA가 종양표지자(tumor marker)로서 어떠한 의의가 있는가를 평가하고자 환자의 연령, 병기, 위암세포의 분화에 따른 혈청 CEA의 양상과 수술 및 화학요법 전, 후의 변화를 관찰

*본 논문은 1990년도 경상대학교병원 임상연구비 일부 보조로 이루어 졌음.

하여 아래와 같은 성적을 얻어 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

본 연구는 1988년 4월부터 1990년 8월까지 경상대학 교병원에서 위암으로 진단받은 82예를 대상으로 하였다. 이 중 남자가 59예(71.95%), 여자가 23예(28.05%)였으며 연령분포는 22세에서 74세로 평균 55세였다. 대상 환자의 병기는 제반검사 및 수술소견을 토대로 Revised American Joint Committee on Cancer (AJCC) Stage Grouping¹⁵⁾에 따라 분류하였다.

수술 또는 내시경 검사후 조직검사에 의해 위암 세포의 조직분화 정도를 알 수 있었던 69예는 양호한 분화의 선암종 (well differentiated type) 8예, 중등도 분화의 선암종 (moderately differentiated type) 21예, 불량한 분화의 선암종 (poorly differentiated type) 34예 및 인 환세포성 선암종 (signet ring cell type) 6예였다 (Table 1).

2. 방 법

1) CEA 농도 측정 방법 : 샌드위치 원리에 근거한 방사면역 측정법인 Abbott사의 CEA-RIA Monoclonal System을 이용하였으며, 사용시약은 anticarcinoembryonic antigen coated beads, ¹²⁵Iodine labeled anti-carcinoembryonic antigen, 검체 희석 완충액 (specimen diluent buffer), 표준용액 및 기준액이었다. 표준액, 기준액, 검체를 100 ul씩 macro U. plate에 분주한 후 검체 희석 완충액 (specimendiluent buffer)을 첨가하여 잘 혼합한다. 여기에 anti-CEA beads를 한 개씩 넣고 조심스럽게 혼합하여 45°C 항온수조기에 1시간 동안 반응시키고 증류수 4~6 ml로 2회 이상 세척한다. ¹²⁵Iodine로 표지된 anti-carcinoembryonic antigen 200 ul를 macro U. plate에 넣고 조심스럽게 잘 혼합한 후 45°C 항온수조기에 1시간 동안 반응시키고 증류수 4~6 ml로 2회 이상 잘 세척한다. 세척된 coated beads를 assay tube에 옮겨 감마성광계수관으로 각 표준액과 기준액의 분당계수율(CPM)을 측정한 후 검체의 분당계수율에 따라 표준그래프에서 CEA값은 찾는다.

2) 관찰 방법 : (1) 환자의 연령을 10세 단위로 나누어 각 연령군에 따른 혈청 CEA 농도를 비교하였다.

Table 1. Profiles of Patients

| | Cases | % |
|-------------------------|-------|-------|
| 1. Age | | |
| < 40 | 7 | 8.5 |
| 40 - 49 | 12 | 14.6 |
| 50 - 59 | 31 | 37.8 |
| 60 ≤ | 32 | 39.1 |
| 2. Sex | | |
| Male | 59 | 71.95 |
| Female | 23 | 28.05 |
| 3. Stage | | |
| EGC | 4 | 5.4 |
| II | 5 | 6.8 |
| III | 11 | 14.9 |
| IV | 54 | 72.9 |
| 4. Cell Differentiation | | |
| WD | 8 | 11.6 |
| MD | 21 | 30.4 |
| PD | 34 | 49.3 |
| SR | 6 | 8.7 |

* EGC : Early Gastric Cancer
 WD : Well Differentiated
 MD : Moderately Differentiated
 PD : Poorly Differentiated
 SR : Signet Ring Cell Type

(2) 위암의 병기에 따른 혈청 CEA 농도 차이를 비교하였다.

(3) 위암세포의 조직분화 정도에 따른 혈청 CEA 농도 차이를 비교하였다.

(4) 수술적 치료를 받은 16예에서 수술 전, 후 혈청 CEA 농도 차이를 비교하였다.

(5) 수술적 치료가 불가능하다고 판정된 14예의 진행된 위암환자에서 12예는 PEF요법 (Cisplatin, VP-16, 5-Fluorouracil), 2예는 FAM요법 (5-FU, Adriamycin, Mitomycin)으로 화학요법을 받았고 이들에게서 화학요법 후 혈청 CEA치의 변화와 생존일수를 비교하였다.

(6) 관찰대상의 통계적 유의성은 Student t-test를 이용하여 검정하였다.

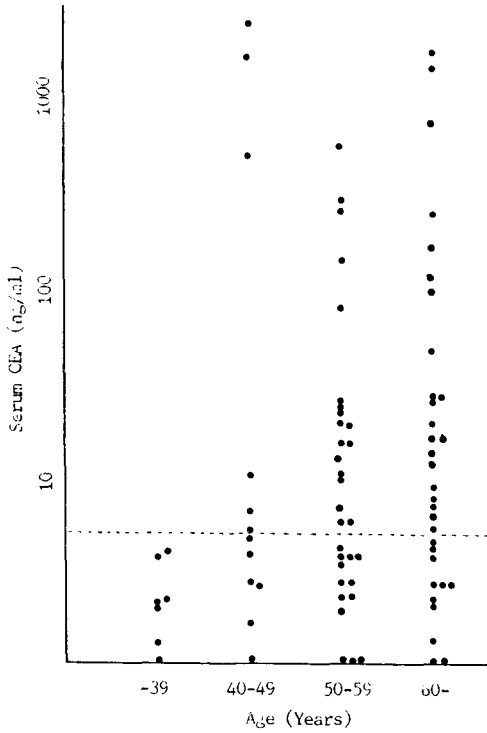


Fig. 1. Serum CEA levels in stomach cancer patients related to age.

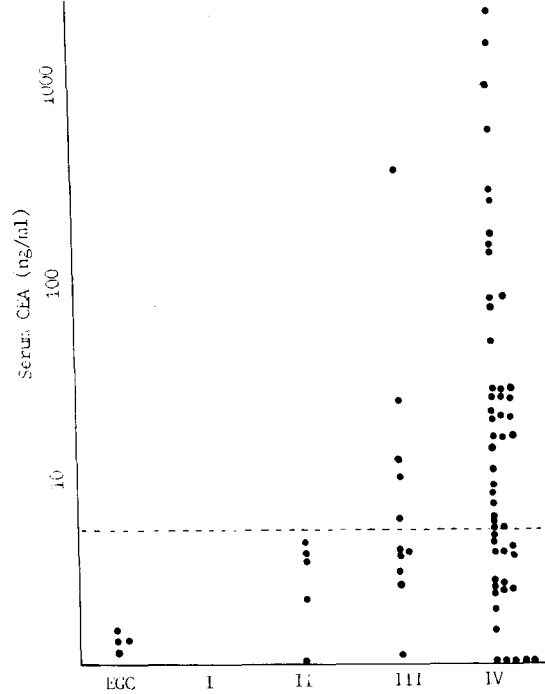


Fig. 2. Serum CEA levels in stomach cancer patients related to stage.

결 과

1. 위암환자의 연령에 따른 혈청 CEA

연령군에 따른 혈청 CEA 농도는 39세 이하 연령군에서 40세 이상의 연령군에 비해 통계학적으로 유의하게 ($p < 0.05$) 낮은 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 1).

2. 병기에 따른 혈청 CEA

병기(stage)에 따른 혈청 CEA 농도 차이는 조기위암(EGC: early gastric cancer) 및 비교적 초기인 Stage II에서 Stage III와 IV의 환자군에 비하여 통계학적으로 유의한 ($p > 0.1$) 차가 없었다(Fig. 2).

3. 조직분화 정도에 따른 혈청 CEA

위암세포의 조직분화 정도에 따른 혈청 CEA 농도 차이는 양호한 분화의 선암종에서 타군에 비하여 낮은 경향을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 ($P > 0.1$) 않았다(Fig. 3). 이들에게서 혈청 CEA의 양성율은 Table 2와

Table 2. Serum CEA Levels in Stomach Cancer Patients Related to Age, Stage, and Degree of Cell Differentiation

| | Cases | Serum CEA \geq 5ng/ml | % |
|-----------------|-----------|-------------------------|------|
| Age (years) | < 40 | 0 | 0 |
| | 40 \leq | 44 | 58.7 |
| Stage | EGC | 0 | 0 |
| | II | 0 | 0 |
| | III & IV | 44 | 67.7 |
| Differentiation | WD | 4 | 50 |
| | MD | 14 | 66 |
| | PD | 14 | 41.2 |
| | SR | 3 | 50 |

* EGC : Early Gastric Cancer
 WD : Well Differentiated
 MD : Moderately Differentiated
 PD : Poorly Differentiated
 SR : Signet Ring Cell Type

같다. 39세 이하의 7예중 병기구별이 불가능했던 1예를 제외한 6예는 Stage III 내지 IV의 진행성 위암의 경우

였으나 혈청 CEA치가 전원 5 ng/ml 미만이었고, 40세 이상 환자 75예중 혈청 CEA 양성률은 58.7%이었다.

EGC 4예 및 Stage II 5예는 모두 40세 이상으로 연령

분포는 44세에서 72세로 평균 56세였으나 전원 5 ng/ml 미만이었고, Stage III 및 IV 65예 중에서 CEA 양성율은 67.7%이었다. 암세포 분화정도에 따른 혈청 CEA

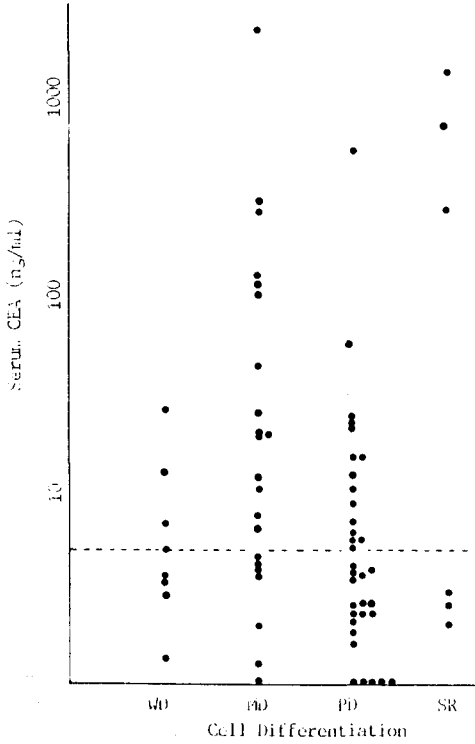


Fig. 3. Serum CEA levels in stomach cancer patients related to degree of cell differentiation.

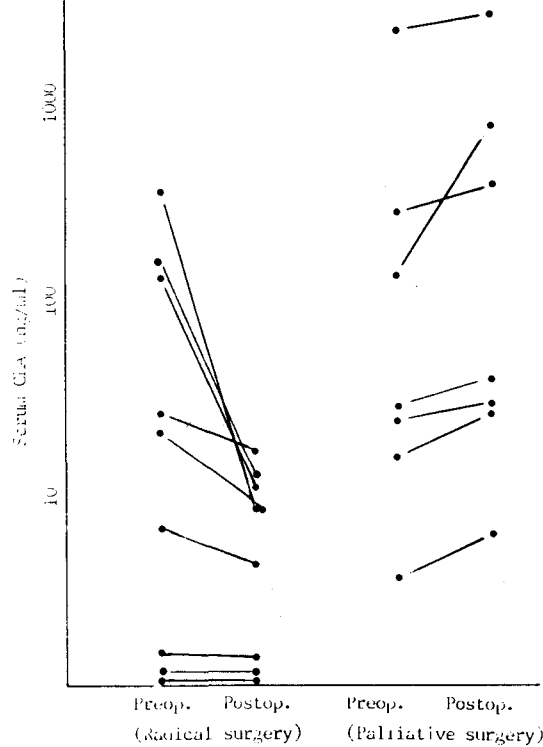


Fig. 4. Changes of serum CEA levels in stomach cancer patients before and after surgical treatment.

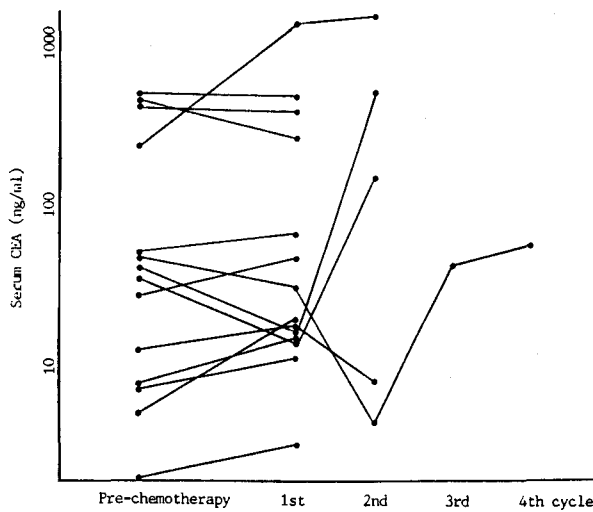


Fig. 5. Changes of serum CEA levels after chemotherapy.

양성율에는 각 조직분화도간에 유의한 차가 없었다.

4. 수술전, 후 혈청 CEA 변화 양상

위암환자에서 수술전, 후의 혈청 CEA 변화 양상은 근치적 수술을 시행한 9예 중 조기위암으로 수술 전 혈청 CEA치가 5 ng/ml 이하였던 3예를 제외한 6예에서 수술 후 혈청 CEA치가 유의하게 ($p < 0.05$) 감소하였다. 고식적 수술을 시행하였던 7예에서 수술 후 혈청 CEA는 약간 증가하는 경향을 보였으나 통계학적으로 유의하지 ($P > 0.1$) 않았다 (Fig. 4).

5. 화학요법 전, 후 혈청 CEA 변화와 생존기간

14예의 진행된 위암에서 수술이 불가능하다고 판정되어 화학요법을 시행하였고 이들의 화학요법 후 혈청 CEA치의 변화는 각 환자에서 화학요법 후 반응의 평가가 불가능 하였으므로 화학요법 후 반응과 CEA치의 변화 비교는 어려웠다 (Fig. 5).

11예의 환자가 연구기간 중에 사망하였는데 이들의 생존일수와 화학요법 전, 후의 혈청 CEA치 변화를 관찰한 바 치료 전 CEA치를 100%로 하고 치료 후의 CEA치를 이에 대한 백분율로 표시하였을때, %CEA치와 생존일수 간에는 $r = -0.72$ 의 유의한 역상관관계를 관찰할 수 있었다 (Fig. 6).

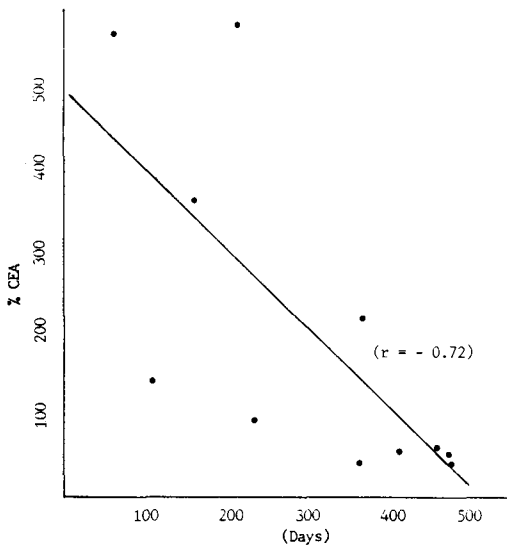


Fig. 6. Relationship between survival days and % change in serum CEA levels after chemotherapy.

고 안

분자량 20만 dalton 정도의 당단백 (glycoprotein)인 CEA¹⁶⁾는 1965년 대장암 환자의 혈청내에 유의하게 증가되어 있음이 알려진 이후 소화기 암종에 대한 특이한 표지자로 생각되어 연구되었다.

현재 CEA 또는 CEA-like substance들은 암 종 이외의 양성 질환들 즉 정상대장점막, 폐 및 간질환, 위궤양, 폐장염, 감염성 장질환, 흡연 및 신부전등에서 증가된다고 밝혀졌다^{11,17,18)}.

방사면역측정법에서 혈청 CEA의 정상 상한치는 2.5 ng/ml이지만^{1,2)} 앞에서 열거한 양성질환에서도 이를 초과할 수 있으나 대개 2.5~5 ng/ml 사이이다. 조사에 의하면 정상인의 84~87%는 혈청 CEA가 2.5 ng/ml 이하였고^{19,20)} 95~98%는 5 ng/ml 이하였으며 10 ng/ml 이상은 없었다²¹⁾. 그래서 본 연구에서는 정상 상한치를 5 ng/ml로 했다.

각종 암 종에서 환자의 연령과 혈청 CEA 치와의 관련성에 대하여는 잘 알려져 있지 않다. 본 연구에서 39세 이하 환자 7예 모두에서 혈청 CEA가 정상 상한치 미만이며 40세 이상의 연령군에 비해 통계학적으로 유의하게 낮았다. 이들 7예 중 6예는 병기 III내지 IV의 진행된 위암환자인데 본 연구에서 진행된 위암환자군의 CEA치가 조기위암 환자군에 비해 유의하게 높은 점을 같이 고려할 때 40세 이하의 위암 진단에서 혈청 CEA 측정은 의의가 없을 것으로 생각된다. 병기와 전이에 따른 혈청 CEA 농도에 관한 연구는 대장암에서 광범위하게 이루어졌는데 병기가 진행될수록 혈청 CEA가 정상 상한치 이상으로 나오는 경우가 많으며, 특히 간전이기가 있는 경우에는 아주 높은 수치를 보인다^{5,6,8,10)}. 대장암 환자의 65%에서 혈청 CEA가 정상 상한치 이상으로 증가하는데⁶⁾ 암 종이 장벽에 국한된 경우는 19~40%, 전이된 경우 전례에서 증가된다고 한다¹²⁾. 위암환자에서는 40~60%에서 혈청 CEA가 정상 상한치 이상인데 이들 중 암종이 위벽에 국한된 경우 14~29%, 전이된 경우 85%에서 증가를 보인다^{22,23)}.

본 연구에서도 초기 위암 (ECG-Stage II)보다는 진행된 위암 (Stage III, IV)에서 혈청 CEA는 높게 나타났다. 따라서 진행된 위암에서 수술 전 병기를 초음파 검

사나 전산화 단층촬영으로 평가를 하지만 덧붙여 혈청 CEA 농도를 측정하여 비교함으로써 위암의 진행 정도를 평가하는데 도움이 될 것으로 생각된다. 이들에서 혈청 CEA 농도가 증가되었다는 것은 위암이 진행되었을 가능성이 높다는 것을 암시하며, 예후인자로서의 가치를 인정할 수 있겠다.

위암에서 암세포 분화와 혈청 CEA 농도와의 관계에 대해서는 잘 연구되지 않았다. 그러나 대장암에서 암세포의 분화 정도와 혈청 CEA 농도와의 관계에 대한 보고에는 이견이 있다. 암세포의 분화와는 관계가 없다는 것이 대부분이나^{11,5)} 일부에서는 분화와 역관계가 있어서 암세포의 분화가 나뉘수록 낮게 나타나고 분화가 잘 될수록 높게 나타난다고 한다¹²⁾. 저자의 경우 중등도 분화된 선암종과 인환세포성 선암종에서 다른 군보다 높은 경향을 보였으나 각 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

위암에서 수술 전, 후 혈청 CEA 변화에 대한 비교 연구는 광범위하게 이루어지지 않았다. 대장암에서 수술 전, 후 혈청 CEA를 비교하여 수술 후 정상 상한치 이하로 감소되지 않으면 수술시 암세포의 완전한 제거가 이루어지지 않았으며, 수술 후 정상 상한치 이내로 돌아왔다가 다시 증가 하면 재발했다는 것을 의미한다고 보고 하였다^{24~27)}. 본 연구에서 수술 후 추적적 가능하였던 근치적 수술을 받은 9명과 고식적 수술을 받은 7명에서 혈청 CEA치의 변화를 관찰하였다. 근치적 수술을 받은 경우 수술 후 혈청 CEA가 통계학적으로 유의하게 감소하였으나 고식적 수술을 한 경우는 수술 전, 후 유의한 차이가 없었다. 그러므로 위암 수술 전, 후 혈청 CEA를 비교함으로써 수술 후 암세포의 성공적인 제거 여부를 확인하는데 도움이 될 것으로 사료되었다. 아울러 위암환자에서 수술 전 CEA치는 수술에서의 절제 가능성 (resectability)을 평가하는데 도움이 될 수 있을 것이라는 시사를 받았다.

수술이 불가능한 대장암환자에서 화학요법 후 혈청 CEA가 감소하면 생존기간이 길다고 알려져 있다.^{7,28~31)} 위암에서 이것에 관한 연구는 드물다. 본 연구에서 화학요법 후의 혈청 CEA치 변화와 생존기일을 연관시켰더니 $r = -0.72$ 의 유의한 역상관관계를 보여 혈청 CEA 측정치 화학요법을 받고 있는 위암환자의 예후를 평가하는데 유용할 것으로 생각되었다.

결 론

저자는 1988년 4월부터 1990년 8월까지 2년 4개월간 경상대학교병원에서 치료받은 위암환자 82예를 대상으로 위암의 진단 및 예후 판정에 있어 혈청 CEA가 어떠한 의의가 있는가를 평가하고자 임상양상, 암세포 분화 정도, 치료전, 후 및 생존일수와 관련하여 혈청 CEA치를 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 위암의 진단에서 종양표지자(tumor marker)로서 혈청 CEA 측정은 40세 이상 및 병기가 진행된 환자에서 의미 있을 것으로 사료되었다.
- 2) 위암세포의 분화 정도와 혈청 CEA치 간에는 유의한 상관관계가 없었다.
- 3) 위암환자에서 근치적 수술을 한 경우 혈청 CEA치의 유의한 감소를 관찰하였다.
- 4) 진행된 위암환자에서 화학요법을 시행한 경우 화학요법 후의 혈청 CEA치 변화는 생존일수와 유의한 역상관관계를 보였다.

REFERENCES

- 1) Carcinoembryonic antigen: *It's role as a marker in the management of cancer. A National Institutes of Health Consensus Development Conference. Ann Int Med* 94:407-409, 1981
- 2) Go VLW: *Cardinoembryonic antigen. Clinical application. Cancer* 37:562-566, 1976
- 3) Gold P, Freedman SO: *Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med* 121:439-62, 1965
- 4) Thomson DMP, Krupey J, Freedman SO, and Gold P: *The immunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. Proc Natl Acad Sci USA* 64:161, 1969
- 5) Goslin R, O'Brien MJ, Steele G, et al: *Correlation of plasma CEA and CEA tissue staining in poorly differentiated colo-rectal cancer. Am J Med* 71:246, 1981
- 6) Midiri G, Amanti C, Consorti F, et al: *Usefulness of preoperative CEA levels in the assessment of colorectal cancer patient stage. J Surg Oncol* 22:257-260, 1983

- 7) Rabry M, Moetel CG, Schutt AT, et al: *Usefulness of serial serum carcinoembryonic antigen (CEA) determinations during anticancer therapy or long-term follow-up of gastrointestinal carcinoma. Cancer 34:1230-1234, 1974*
- 8) Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, et al: *Preoperative colorectal cancer. N Engl J Med 199:448-451, 1978*
- 9) Dittrich C, Jakesz R, Havelec L, et al: *Carcinoembryonic antigen (CEA) plasma level determination in the management of gastric cancer patient. Cancer Detect Prev 8:191-187, 1985*
- 10) Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, et al: *The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Results from NSABP clinical trials. Ann Surg 199:375-381, 1984*
- 11) Bullen AW, Losowsky MS, Carter S, et al: *Diagnostic usefulness of plasma carcinoembryonic antigen levels in acute and chronic liver disease. Gastroenterology 73:673-678, 1977*
- 12) Zamcheck N, Doos WG, Prudente R, Lurie BB, Gottlieb LS: *Prognostic factors in colon carcinoma. Correlation of serum CEA level and tumor histopathology. Hum Pathol 6:31-45, 1975*
- 13) 고석만, 전병숙, 김삼용, 신영태, 노홍규 : 각종 양성 질환 및 악성종양에서 혈청 CEA치의 의의, 대한내과 학회잡지, 27:206-211, 1984
- 14) 송정길, 이영갑, 장세경, 이상재, 박실무, 김종숙 : 소화기계통의 혈청 Sialic acid에 대한 연구, 대한내과 학회잡지 29:272-276, 1985
- 15) Curtis RE, Kennedy BJ, Myers MH, et al: *Evaluation of AJC stomach cancer staging using the seer population. Seminar in Oncology, 12:21-31, 1985*
- 16) Gold P, Shuster J, Freedman SO: *Carcinoembryonic antigen (CEA) in clinical medicine. Historical Perspectives, Pitfalls, and Projections. Cancer 42:1399-1405, 1978*
- 17) GO VLW, Zamcheck N: *The role of tumor markers in the management of colorectal cancer. Cancer 50: 2618-2623, 1982*
- 18) Joseph P, Concannon, Milton H, Dalbow, Sheila E, Hodgson, et al: *Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) plasma levels in patients with bronchogenic carcinoma. Cancer 42: 1477-1483, 1978*
- 19) Herbeth B, Bagrel A: *A study of factors influencing plasma CEA levels in an unselected population. Oncodev Biol Med. 1980:1:191-8*
- 20) Tabor E, Gerety RJ, Needy CF, et al: *Carcinoembryonic antigen levels in asymptomatic adolescence. Eur J Cancer 17:257-8, 1981*
- 21) Loewenstein MS, Zamcheck N: *Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in benign gastrointestinal disease states. Cancer 42:1412-1418, 1978*
- 22) Beatty JD, Romorro C, Brown PW, et al: *Clinical value of Carcinoembryonic antigen. Diagnosis, Prognosis, and follow-up of patients with Cancer. Arch Surg 114:563, 1979*
- 23) Tamada R, Hiramoto Y, Tsujitani S, et al: *Serum CEA levels facilitate detection of recurrences of cancer in patients after gastrectomy. Jpn J Surg 15: 23-29, 1985*
- 24) Evans JT, Mittleman A, Chu M, et al: *Pre-and postoperative uses of CEA. Cancer 42:1419-1412, 1978*
- 25) Harold J, Wanebo, Bhaskar Rao, Carl M, et al: *Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. N Engl J Med 299:448-451, 1978*
- 26) Herrera MA, Chu TM, Holyoke ED, et al: *CEA monitoring of palliative treatment for colorectal carcinoma. Ann Surg 185:23-30, 1977*
- 27) Steele G, Ellenberg S, Ramming K, et al: *CEA monitoring among patients in multi-institutional adjuvant GI therapy protocols. Am Surg 196:162-169, 1982*
- 28) Herrera MA, Chu TM, Holyoke ED: *Carcinoembryonic antigen (CEA) as a prognostic and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma. Ann Surg 183:5-9, 1976*
- 29) Mayer RJ, Garnick MB, Steele GD, et al: *Carcinoembryonic antigen (CEA) as a monitor of chemotherapy in disseminated colorectal cancer. Cancer 42:1428-1433, 1978*
- 30) Sugarbaker PH, Bloomer WD, Corbett ED, et al: *Carcinoembryonic antigen (CEA) monitoring of radiation therapy for colorectal cancer. Am J Roentgenol 127:641-644, 1976*
- 31) Sugarbaker PH, Bloomer WD, Corbett ED, et al: *Carcinoembryonic antigen (CEA): It's role as a monitor of radiation therapy for colorectal cancer. Cancer 42:1434-1436, 1978*