

## 근치적 절제술을 시행한 위암 환자에서 종양 표지자의 임상적 의미

한양대학교 의과대학 외과학교실

김사영 · 하태경 · 권성준

**목적:** 위암으로 진단받고 근치적 절제술을 시행받은 환자를 대상으로 수술 전 및 수술 후에 정기적으로 시행한 종양표지자(AFP, CEA, CA19-9, CA125)의 추적검사 결과를 분석하고 위암 재발의 조기진단과 관련한 임상적 의미를 판정하였다. 또한 종양 표지자의 위양성률과 비종양성 만성 질환과의 연관성을 알아보았다.

**대상 및 방법:** 2003년 11월부터 2006년 11월까지 한양대학교병원에 위암으로 입원하여 근치적 절제술을 시행받은 환자 290명을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. CEA (정상 참고치; 5 ng/ml), CA19-9 (39 U/ml), AFP (7.0 ng/ml), CA125 (35 U/ml) 네 가지 종양표지자값을 측정하였다. 종양표지자값의 변화와 내시경적 검사를 통한 조직 검사나 방사선학적 검사를 통한 재발 여부와의 연관성을 분석하였다. 수술 후 종양의 재발은 없으나 종양표지자값이 정상 이상으로 상승한 위양성 환자에서 비종양성 만성 질환과의 연관성을 분석하였다.

**결과:** 재발과 관련하여 종양표지자 검사의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 각각 75.0%, 64.6%, 23.1%, 94.8%였다. 재발이 발생한 36예 중 10예(27.8%)의 경우에는 영상의학검사상에서 재발이 발견되기 전 종양표지자의 상승이 먼저 나타났으며, 13예(36.1%)의 경우에는 영상의학검사와 동시에 종양표지자의 상승이 나타났다. 추적 기간 동안 재발이 발생하지 않은 254명 중 90명의 환자에서 적어도 한 가지 이상의 종양표지자가 상승하여 35.4%의 위양성률을 나타내었다. 재발의 증거가 없으나 종양표지자가 상승했던 90명의 환자 중에 70명의 환자는 추적 검사 상 수치가 정상화 되었으나(기간: 9.08±7.2개월), 20명의 환자는 지속적으로 정상 수치 이상 유지되었다. 두 군 간의 성별, 나이, 성별, 림프절 전이 여부, 조직형, 병기 등의 차이는 없었으나 비종양성 만성 질환(폐질환, 간담도계 질환, 고혈압, 당뇨, 흡연, 민간요법) 유무의 차이가 있었다. 만성 질환이 있는 군이 없는 군에 비해 종양표지자가 지속적으로 상승되어 있는 양상을 나타내었다(P=0.007).

**결론:** 위암 근치적 절제술 후 재발 진단의 목적으로 종양 표지자는 영상의학검사 등의 다른 검사와 병합하여 활용 할 수 있을 것이다. 또한 비종양성 만성 질환이 있는 경우 종양표지자가 상승하는 경우도 있으므로 이에 대한 고려가 필요할 것이다.

**중심 단어:** 위암, 종양표지자, 재발, 위양성

책임저자: 권성준, 서울시 성동구 행당동 17  
한양대학교병원 외과, 133-792

Tel: 02-2290-8453, Fax: 02-2281-0224

E-mail: sjkwon@hanyang.ac.kr

투고일(2009년 6월 3일), 수정일(1차: 2009년 7월 29일),  
게재확정일(2009년 8월 13일)

### 서 론

위암 발생이 서구에서는 감소하는 추세이기는 하지만 우리나라에서는 아직까지 발병률 및 사망률이 가장 높은 질환 중의 하나이다. 다른 악성 질환에서와 마찬가지로 위암의 진단 및 치료 과정, 이후 추적관찰 과정에도 종양표지자가 이용되고 있다. 여러 종류의 종양표지자들이 위암의 조기 진단, 치료 효과 판정, 재발의 예측 등에 이용되고 있으며, 이전의 여러 연구들이 종양표지자의 유용성을 보고하고 있다.(1-3) 수술 전 종양표지자의 검사는 낮은 민감도로 인해 그 진단적 가치가 크지 않은 반면 수술 후 추적검사에서는 다른 검사방법에 의해 재발이 확인되기 전 증가하는 경우가 있어 주목 받고 있으며 현재 AFP, CEA, CA19-9 등이 주로 이용되고 있다.(2,4)

반면 위암의 근치적 절제술을 시행 받은 후 재발이 없는 상태에서 종양표지자가 상승하는 위양성의 경우가 있는데 주로 간기능 부전이나 신부전, 호흡기 질환, 당뇨 등의 만성 양성 질환이 동반되어 있는 경우에 나타나며 빈도는 5~50%정도로 다양하게 나타난다.(5-9) 평균 수명의 증가와 진단 검사의 발달로 다른 만성 질환을 동반한 고령 환자의 수술이 증가하는 상황에서 종양표지자의 위양성에 대한 해석을 위한 연구는 그리 많지 않은 것이 현실이다.

이에 저자들은 위암으로 진단받고 근치적 절제술을 시행 받은 환자를 대상으로 수술 전 및 수술 후에 정기적으로 시행한 종양표지자(AFP, CEA, CA19-9, CA125)의 추적검사 결과를 분석하고 위암 재발의 조기진단과 관련한 임상적 의미를 판정하였다. 또한 종양 표지자의 위양성률과 비종양성 만성 질환과의 연관성을 밝히고자 하였다.

### 대상 및 방법

2003년 11월부터 2006년 11월까지 위암으로 한양대학교병원에 입원하여 근치적 절제술을 시행받은 환자 290명을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 수술 후 평균 추적조사 기간은 36.7±11.1개월(범위: 4.4~61.3)이었다. 종양표지자의 정상 참고치는 CEA 5 ng/ml, CA19-9 39 U/ml, AFP 7.0 ng/ml, CA125 35 U/ml로 하였다. 추적 관찰 기간 동안 혈액

검사, 종양표지자 검사, 복부 전산화 단층 촬영 및 내시경 검사, 필요 시 골주사와 흉부 전산화 단층 촬영 등이 시행되었다. 수술 후 첫 2년 동안은 매 3개월마다 검사가 시행되었으며 이후 5년까지는 매 6개월마다 검사가 시행되었다. 재발의 진단은 내시경적 검사를 통한 조직 검사나 방사선학적 검사에 의해 이루어졌다. 종양표지자 중 AFP는 269명, CEA는 277명, CA19-9은 273명, CA125는 241명에서 추적 관찰이 이루어졌다. 종양표지자의 위양성은 수술 후에 이학적 검사나 방사선학적 검사에서 재발의 증거가 없는데도 종양표지자가 정상 참고치 이상 증가한 것으로 정의하였다. 비종양성 만성질환의 유무는 외래 추적을 통한 문진과 이학적 검사, 방사선학적 검사를 통해 이루어졌으며, 위의 검사들은 한 사람의 숙련된 외과외에 의해 이루어졌다. 통계학적 분석은 SPSS (Version12.0K for windows)를 이용하였고, 검사 결과의 통계학적 검증은 Chi-square test 및 McNemar test, Paired T-test가 이용되었다. 모든 통계의 유의성은 P-value가 0.05 미만일 경우에 유의하다고 판정하였다.

**결 과**

**1) 연구 대상 환자의 분포**

대상 환자 290명의 평균 나이는 56.4세였고, 남녀 비는 남자가 197명으로 여자(93명)보다 많았다. 병기의 분포는 Ia 144예, Ib 48예, II 32예, IIIa 33예, IIIb 13예, IV 20예(AJCC 병기분류법 6판에 의거 원격 전이는 없었고, N3에 해당)였고, 조기 위암 165예, 진행성 위암 125예였다. 수술방법으로는 53예에서 위전절제술, 나머지 237예에서 위아전절제술을 시행하였다. 림프절 절제술은 D1 림프절 절제술을 시행한 8예를 제외하고는 모두 D2 림프절 절제술을 시행하였

**Table 1.** Characteristics of patients

Gender	Male	197 (67.9%)
	Female	93 (32.1%)
Age	<57 years	142 (49%)
	≥57 years	148 (51%)
Stage	Ia	144 (49.7%)
	Ib	48 (16.6%)
	II	32 (11.0%)
	IIIa	33 (11.4%)
	IIIb	13 (4.5%)
	IV	20 (6.9%)
Nodal status	N0	178 (61.4%)
	N1~3	112 (38.6%)
EGC*/AGC†	EGC	165 (56.9%)
	AGC	125 (43.1%)
Recurrence	Yes	36 (12.4%)
	No	254 (87.6%)

\*EGC = early gastric cancer; †AGC = advanced gastric cancer.

다. 조직학적 검사 결과 112예(38.6%)에서 림프절 전이가 있는 것으로 나타났다. 수술 후의 재발은 36예(12.4%)에서 나타났다(Table 1). 추적 기간 중 16명(5.5%)의 환자가 사망하였다.

**2) 수술 전 종양표지자의 양성률**

수술 전 종양표지자는 CEA에서 277예 중 30예, CA19-9은 273예 중 13예, AFP에서는 269예 중 6예, CA125는 214예 중 7예에서 양성을 나타내었으며 4개의 종양표지자 중 한 가지라도 양성을 나타낸 경우는 290예 중에 47예에 해당하였다(Table 2). CEA와 CA19-9의 경우는 병기가 높을수록 양성률이 의미 있게 높은 것으로 나타났다(Table 3).

**3) 재발과 관련된 종양표지자의 양성률**

추적기간 중 36예(12.4%)에서 재발이 발생하였으며 재발이 발생할 때까지의 기간은 평균 21.1±10.9개월(범위: 4.7~45.6)이었다. 재발 환자 36명의 평균 추적 기간은 31.7±11.1개월이었고 재발이 발생하지 않은 환자 254명의 추적 기간은 37.5±11.0개월이었다. 재발 환자에서 정상치 이상으로 증가한 종양표지자의 종류별 빈도는 전체 36예 중 CEA 14예, CA19-9 11예, CA125 4예, AFP 2예 순으로 나타났으며,

**Table 2.** Preoperative positive rate of tumor marker and their sensitivities for recurrence

Tumor marker	Preoperative positive rate	Sensitivity for recurrence
CEA	30/277 (10.8%)	14/36 (38.9%)
CA19-9	13/273 (4.8%)	11/36 (30.5%)
AFP	6/269 (2.2%)	2/36 (5.5%)
CA125	7/241 (2.9%)	4/36 (11.1%)
Any tumor markers*	47/290 (16.2%)	27/36 (75.0%)

\*Any tumor markers = AFP and/or CEA and/or CA19-9 and/or CA125.

**Table 3.** Positive rate of preoperative tumor marker in respective stage

	AFP	CEA	CA19-9	CA125
Stage I	4/176 (2.3%)	14/182 (7.7%)	3/180 (1.7%)	5/157 (3.2%)
Stage II	1/32 (3.1%)	4/32 (12.5%)	2/31 (6.5%)	1/27 (3.7%)
Stage III	0/43 (0.0%)	7/44 (15.9%)	4/43 (9.3%)	1/38 (2.6%)
Stage IV	1/18 (5.6%)	5/19 (26.3%)	4/19 (21%)	0/19 (0.0%)
P-value	0.3687	0.044*	0.001*	1.000
	6/269 (2.2%)	30/277 (10.8%)	13/273 (4.8%)	7/241 (2.9%)

\*The positive rate of CEA and CA19-9 preoperatively increased as the stage more advanced (P<0.005).

각각의 종양표지자의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 AFP에서 5.5%, 35.4%, 2.15, 94.7%, CEA에서 38.8%, 35.4%, 13.4%, 88.1%, CA19-9에서 30.5%, 35.4%, 10.8%, 86.7%, CA125에서 11.1%, 35.4%, 4.2%, 83.6%였다. 4가지 모두 양성을 나타낸 경우는 1예(3.7%)였으며 CEA와 CA19-9이 동시에 양성을 나타낸 경우는 3예(11.1%)였고 CA19-9과 AFP, CA125와 CA19-9이 동시에 양성을 나타낸 경우는 각각 1예였다(Table 4). 재발이 발생한 환자 중 14명(38.9%)은 수술 전 종양표지자 검사에서 양성을 나타냈었다. 10예(27.8%)의 경우에서는 영상의학검사서 재발이 발견되기 전 종양표지자의 상승이 먼저 나타났으며, 13예(36.1%)의 경우에서는 영상의학검사와 동시에 종양표지자의 상승이 나타났다. 9예(25%)의 경우에는 종양표지자의 상승이 나타나지 않았다. 수술 전 종양표지자의 상승이 있었던 환자 중에서 근치적 절제술 시행 후에도 종양표지자의 상승이 지속되었던 경우는 4예(CEA 3예, CA19-9 1예)였다. 재발과 관련하여 종양표지자 검사의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도 각각 75.0%, 64.6%, 23.1%, 94.8%였다(Table 5).

**Table 4.** Positivity rate of tumor markers in diagnosis of 36 recurrent gastric cancer patients

Combinations of positive tumor markers	Numbers of patients
AFP+CEA+CA19-9+CA125	1 (3.7%)
CEA+CA19-9	3 (11.1%)
AFP+CA19-9	1 (3.7%)
CA125+CA19-9	1 (3.7%)

**4) 종양표지자의 위양성률**

추적 기간 동안 재발이 발생하지 않은 254명 중 90명의 환자에서 적어도 한 가지 이상의 종양표지자가 상승하여 35.4%의 위양성률을 나타내었다(Table 5). 종양표지자가 상승한 90명의 추적 관찰 기간은 평균 38.5±10.4개월이었고, 종양표지자가 상승하지 않은 164명의 추적 관찰 기간은 36.9±11.4개월로 의미 있는 차이가 없었다. 종양표지자가 상승한 군과 상승하지 않은 군 사이에는 나이, 성별, 조직형의 의미 있는 차이는 없으나 병기가 높고, 림프절 전이가 있는 환자에서 종양표지자의 상승이 의미 있게 높게 나타났다(Table 6).

**5) 위양성군의 특징 및 비종양성 만성 질환과의 연관성**

재발의 증거가 없으나 종양표지자가 상승했던 90명의 환자 중에 70명의 환자는 추적 검사에서 수치가 정상화 되었으나 20명의 환자는 지속적으로 정상 수치 이상 유지되었다. 두 군 간의 성별, 나이, 성별, 림프절 전이 여부, 조직형, 병기 등의 차이는 없었으나 비종양성 만성 질환 유무의 차이가 있었다(Table 7). 만성 질환이 있는 군이 없는 군에 비해 종양표지자가 지속적으로 상승되어 있는 양상을 나타내었다(P=0.007)(Table 7). 두 군 간에 나이, 성별, 병기, 조직형

**Table 5.** Change of tumor markers according to recurrence

Tumor marker	Elevation	Recurrence	Non-recurrence
		27	90
	Normal range	9	164

**Table 6.** Characteristics of patients between elevated tumor marker and normal tumor marker in non-recurrence case

		Tumor marker		P-value
		Normal	Elevation	
Age	< 57 years	88 (53.74%)	41 (45.6%)	0.239
	≥ 57 years	76 (46.3%)	49 (54.4%)	
Sex	Male	51 (31.1%)	29 (32.2%)	0.888
	Female	113 (68.9%)	61 (67.8%)	
Nodal status	N0	126 (76.8%)	45 (50.0%)	0.000
	N1-3	38 (23.2%)	45 (50.0%)	
EGC*/AGC <sup>†</sup>	EGC	116 (70.7%)	42 (46.7%)	0.000
	AGC	48 (29.3%)	48 (53.3%)	
Histology	Differentiated	84 (51.9%)	37 (41.1%)	0.442
	Undifferentiated	78 (48.1%)	53 (58.9%)	
Stage	I	131 (79.9%)	52 (57.8%)	0.001
	II	16 (9.8%)	11 (12.2%)	
	III	14 (8.5%)	21 (23.3%)	
	IV	3 (1.8%)	6 (6.7%)	

\*EGC = early gastric cancer; <sup>†</sup>AGC = advanced gastric cancer.

**Table 7.** The correlation of tumor marker and chronic benign disease in patients with elevated tumor marker having no evidence of recurrence

		Tumor marker		P-value
		Normalization	Still elevation	
Age	< 57 years	29 (41.4%)	12 (60%)	0.203
	≥ 57 years	41 (58.6%)	8 (40%)	
Sex	Male	23 (32.9%)	6 (30.0%)	1.000
	Female	47 (67.1%)	14 (70.0%)	
Nodal status	N0	31 (44.3%)	14 (70.0%)	0.074
	N1-3	39 (55.7%)	6 (30.0%)	
Chronic benign disease	Positive	18 (25.7%)	12 (60.0%)	0.007
	Negative	52 (74.3%)	8 (40.0%)	
Histology	Differentiated	27 (38.6%)	10 (50.0%)	0.442
	Undifferentiated	43 (61.4%)	10 (50.0%)	
Stage	I	36 (51.4%)	16 (80.0%)	0.114
	II	10 (14.3%)	1 (5.0%)	
	III	18 (25.7%)	3 (15.0%)	
	IV	6 (8.0%)	0 (0%)	

**Table 8.** Non-tumorous factors in patients with elevated tumor marker having no evidence of recurrence

Pulmonary disease (n=10)	Pulmonary tuberculosis (n=2)
	Pneumonia (n=1)
	COPD (n=2)
	Bronchiectasis (n=1)
	Emphysema (n=2)
Hepatobiliary disease (n=8)	HBV, Toxic hepatitis or Liver cirrhosis (n=6)
	Cholecystitis (n=2)
Others (n=19)	HTN (n=6)
	DM (n=8)
	Smoking (n=2)
	Herb medication (n=5)

COPD = chronic obstructive pulmonary disease; HBV = hepatitis B; HTN = hypertension; DM = diabetes mellitus.

의 차이는 없었다. 만성 질환으로는 폐질환(폐결핵, 폐렴, 만성 폐쇄성 호흡기 질환, 폐기종, 기관지 확장증), 간담도계 질환(B형 간염, 독성 간염, 간경화, 담낭염)과 고혈압, 당뇨, 흡연, 민간 요법 등이 해당되었으며(Table 8), 한 명의 환자가 두 가지 이상의 만성 질환을 가지고 있는 경우도 있었다.

## 고 찰

다른 암과 마찬가지로 위암 환자들에게도 종양표지자는 수술 전 암을 조기 진단하는데 이용되고, 수술이나 항암 치료 후 예후를 예측하고, 추적 관찰 기간 동안 재발을 알아내

는 방법으로 이용되고 있다. CEA, CA19-9, CA72-4, AFP 등이 사용되지만 수술 전 진단 목적으로는 민감도가 낮아 최근에는 주로 치료 효과 판정이나 재발 예측에 이용되고 있다.

국외에서 이전에 보고된 바에 의하면 수술 전 CEA와 CA19-9의 양성률은 15~45% 정도였고,(10-12) 국내에서 보고된 바에 의하면 각각 10.5~17%, 9~15%였다.(13-15) 본 연구에서는 CEA 10.8%, CA19-9 4.8%로 이전에 보고된 것보다 낮게 측정되었다. 4가지 중 어느 1가지만이라도 양성인 경우도 16.2%로 낮게 나타났다. 비록 병기가 높은 진행성 위암에서 CEA와 CA19-9의 양성률이 의미 있게 높은 것으로 나타났지만(P<0.05) 민감도가 낮기 때문에 수술 전 조기 진단 목적으로의 종양표지자의 이용에는 한계가 있다.

림프절 전이, 병리학적 분화도, 종양 침윤 깊이 등이 재발 여부와 연관이 있는 것으로 알려져 있는데, 광범위 림프절 절제를 포함한 위암의 근치적 절제술 후에도 많은 경우에서 재발이 나타나는 것이 사실이다. 재발의 유무 여부는 생존율 예측과 치료 실패 판단 여부에 관한 가장 중요한 예후 인자이다. 위암의 근치적 절제술 후의 재발 시기를 살펴보면 Koga 등(16)은 14.1%의 재발률을 보고 하였으며, 이 중 68.9%가 2년 이내의 조기 재발이었다. Takeuchi 등(17)의 연구에서는 22.2%의 재발률을 보였고, 김 등(18)은 19.8%의 재발률과 74.2%의 조기 재발을 보고하였다. 본 연구에서는 12.4%의 재발률(36/290)을 보였으며 이들의 평균 재발 기간은 21.1개월(4.7~45.6±10.9)이었다. 이들 중 55.5%는 24개월 이내에 재발이 나타났다. 구 등(10)의 연구에서는 재발 환자에 있어서 종양표지자의 민감도가 CEA 43.3%, CA19-9 41.8%로 비록 낮지만 재발과 통계적으로 유의 있는 연관성

이 있다고 하였고, 장 등(12)은 AFP 31%, CEA 52%, CA19-9 46%였지만, AFP/CEA, AFP/CA19-9, CEA/CA19-9의 병합양성률은 각각 67%, 60%, 73%로 단일 검사보다 유의하게 높다는 보고를 하였다. 육 등(11)의 연구에서는 CEA, CA19-9, CA72-4의 병합 검사가 71.4%로 단일 검사나 두 가지 종양표지자의 병합검사보다 양성률이 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다. 본 연구에서도 AFP/CEA/CA19-9/CA125의 병합 검사가 재발 시 민감도 75%로 단독 검사인 AFP 5.5%, CEA 38.9%, CA19-9 30.5%, CA125 11.1%보다 높게 나타났다. 종양표지자는 민감도 및 특이도가 낮아 단독 측정으로는 유용성이 적다. 하지만 AFP, CEA, CA19-9, CA125를 조합하여 위암 재발의 추적 검사로 이용한다면 다른 검사들과 더불어 진단적 가치가 있을 것이다. 또한 다른 추적 검사에서 재발의 증거가 없으나 종양표지자만 정상 이상치를 보일 경우 위양성인 경우도 있으나 실제 발생한 재발에 대해 다른 검사보다 이른 시기에 나타난 경우도 10예(27.8%)로 적지 않으므로 추적 검사가 이루어져야 한다. 이전의 다른 연구(16-18)와 마찬가지로 본 연구에서도 많은 경우가 24개월 이내에 재발이 나타났으므로 이 기간 동안에는 보다 자주 추적 검사가 이루어져야 할 것이다. 위암 재발의 조기 진단과 관련하여 예전의 많은 연구들은 생존에 미치는 영향이 없다고 하였다. 하지만 재발 암에서 간 전이가 발견될 경우 생존율 증가를 위해 적극적인 절제술 시도할 만하다는 김 등(19)의 연구와 위암의 간 전이에 대한 간 절제술과 간 혈관 내 항암제 주입 등의 치료가 환자의 생존율에 영향을 줄 수 있다는 Kumieda 등(20)의 보고가 있으므로 종양표지자를 다른 검사와 마찬가지로 재발 진단에 잘 활용하면 진단뿐 아니라 환자의 생존에도 영향을 줄 수 있을 것이다.

본 연구에서는 실제 재발이 있는 환자에서 다른 검사보다 종양표지자의 상승이 먼저 나타난 경우는 전체 290명 환자 중 10명에 지나지 않았다. 이것은 3.45%의 환자만이 위암의 치유 절제술 후 종양표지자의 추적 관찰을 통해 재발 조기 진단의 성과가 있었다는 것이다. 이전의 여러 연구들이 위암 치유 절제술 후 재발 조기 진단에 있어 종양표지자의 유용성을 보고하고 있지만, (1,4,10-12) 위양성의 빈도가 높고 본 연구 결과에서와 마찬가지로 적은 수의 환자만이 실제 종양표지자를 이용한 재발 조기 진단의 이점을 얻기 때문에 위암 근치적 절제술 후 종양표지자를 일상적으로 검사하는 것은 논란의 대상이 될 수 있다. 위절제술의 시행은 당대사에 이상을 일으키고, 유문부의 이상, 호르몬 이상, 비정상적인 우회로의 형성으로 덤핑 증후군을 일으키기도 한다.(21,22) 또한 미주 신경 손상으로 인해 담즙 분비 장애와 간기능 부전 등을 일으키게 되는데,(23) 이러한 것들이 치유절제술 후 재발이 없는 환자들에서 종양표지자의 증가를 일으킬 수 있다는 주장이 있다.(9) 당대사 이상, 호르몬 이상, 간기능 부전 등이 종양표지자의 상승에 영향을 주는

정확한 매커니즘에 관한 연구가 더 이루어져야 할 것이다. 이 외에도 몇몇 비종양성 만성 질환이 종양표지자의 수치에 영향을 줄 수 있다. 신기능 부전, 간기능 부전, 담즙 분비 정지와 흡연, 기관지염, 담도염, 염증성 장질환 등으로 인한 CEA와 CA19-9의 생산 장소인 호흡기 상피세포, 내장 상피세포의 손상 등이 종양표지자에 영향을 줄 수 있다.(5-8) 본 연구에서는 Table 8에 보여진 질환들이 재발이 없던 90명 중 30명의 환자에게 있는 것으로 나타났고, 이들 모두에게서 종양 표지자의 상승이 있었다. 또한 추적 관찰 기간 중 70명의 환자는 종양표지자가 정상화 되었으나 20명에서는 종양표지자가 지속적으로 상승되어 있었다. 두 군 간에 병기, 조직형, 림프절 전이 등의 차이는 없고 비종양성 만성 질환(염증성 질환 및 만성 기질성 질환)의 동반 여부에만 차이가 있는 것으로 미루어 이러한 질환의 유무가 종양표지자의 지속적 상승 여부에 영향을 미쳤다고 판단할 수 있겠다. 하지만 각각의 질환과 종양표지자 상승과의 직접적인 연관 관계를 밝혀내지 못했다. 이에 대해 향후 전향적인 연구가 필요할 것이다.

후향적 연구인 본 연구에서는 근치적 절제술 시행 후 추적기간 동안 일부 환자에서 종양표지자 검사가 누락된 경우가 있었고, 비종양성 만성 질환의 유무 판단 시 문진에 의한 기저 질환이 대부분이며, 급성 질환의 경우도 위암 재발 관련 검사와 연관된 폐질환 및 간담도질환이 주로 발견된 것이 한계점이라 할 수 있겠다. 또한 현재 국내 의료 보험에서는 위암의 근치적 절제술 후 종양표지자 추적 검사 시 3가지 종류만을 인정해 주고 있기 때문에 본 연구의 4가지 종양표지자 검사는 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도 면에서는 보다 나은 결과를 얻을 수도 있지만 비용 대비 측면에서는 덜 효율적일 수 있다. 향후 전향적인 연구를 통해 이런 문제들이 보완된다면 보다 나은 결과를 얻을 수 있을 것이다.

위암으로 근치적 절제술을 받은 후 추적 관찰 중 방사선 검사 등 다른 검사에 이상이 없으면서 종양표지자만 상승한 위양성 환자들에게서 초기 종양표지자의 변화를 올바르게 평가하는 것은 환자를 치료하고 관리하는 과정에 유용한 정보를 제공할 수 있다.

## 결 론

위암의 조기 진단 목적으로의 종양표지자의 사용은 민감도가 낮아 유용성이 떨어진다고 할 수 있다. 근치적 절제술 후의 추적 검사로는 AFP/CEA/CA19-9/CA125를 병합 검사할 경우 단독 검사 시보다 민감도가 증가하기는 하지만 종양표지자만으로는 유용성이 낮아 영상의학검사 등의 다른 검사와 병합하여 활용할 수 있을 것이다. 비록 민감도가 낮고 위양성률이 높기는 하나 실제 재발 환자에서 다른 검사보다 먼저 양성을 나타내는 경우도 있으므로 종양표지자의

추적 검사는 위암 재발의 조기 진단에 도움을 줄 수 있을 것이다. 또한 비종양성 만성 질환이 있는 경우 종양표지자가 상승하는 경우도 있으므로 이에 대한 고려가 필요할 것이다.

## REFERENCES

- Lai IR, Lee WJ, Huang MT, Lin HH. Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1157-1160.
- Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, Touge T, Mai M, Ohkura H, Kodaira S, Okajima K, Nakazato H. Tumor Marker Committee. The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study. *Gastric Cancer* 2003;6:142-145.
- Mihmanli M, Dilege E, Demir U, Coskun H, Eroglu T, Uysalol MD. The use of tumor markers as predictors of prognosis in gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1544-1547.
- Choi SR, Jang JS, Lee JH, Roh MH, Kim MC, Lee WS, Qureshi W. Role of serum tumor markers in monitoring for recurrence of gastric cancer following radical gastrectomy. *Dig Dis Sci* 2006;51:2081-2086.
- Nakamura N, Aoji O, Yoshikawa T, Mori K, Kajiyama S, Yoshihiro K, Kanatsuna T, Kondo M. Elevated serum CA19-9 levels in poorly controlled diabetic patients. *Jap J Med* 1986;25:278-280.
- Marechal F, Berthiot G, Deltour G. Serum levels of CA-50, CA-19.9, CA-125, CA-15.3, enolase and carcino-embryonic antigen in non neoplastic diseases of the lung. *Anticancer Res* 1988;8:677-680.
- Nomura F, Koyama A, Ishijima M, Takano S, Narita M, Nakai T. Serum levels of five tumor markers for lung cancer in patients with chronic renal failure. *Oncol Rep* 1998;5:389-392.
- Giannini E, Borro P, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, Romaqnoli P, Testa E, Risso D, Lantieri PB, et al. Cholestasis is the main determinant of abnormal CA 19-9 levels in patients with liver cirrhosis. *Int J Biol Markers* 2000;15:226-230.
- Ohtsuka T, Sato S, Kitajima Y, Tanaka M, Nakafusa Y, Miyazaki K. False-positive findings for tumor markers after curative gastrectomy for gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2008;53:73-79.
- Koo BY, Kim CY, Yang DH, Hwang Y. Expression of tumor marker and its clinical impacts in resectable gastric cancer. *J Korean Gastric Cancer Assoc* 2004;4:235-241.
- Yook JH, Kim BS, Kim YH, Suh BS, Kim WS, Oh ST, Park KC. Diagnostic value of tumor markers in stomach cancer. *J Korean Cancer Assoc* 1999;31:1094-1100.
- Jang JS, Lee SW, Lee JH, Roh MH, Han SY, Kim MC, Jeong GJ, Choi SR. Positive rate of tumor marker according to sites of recurrence in gastric cancer. *J Korean Gastric Cancer Assoc* 2005;5:222-227.
- Joypaul B, Browning M, Newman E, Byrne D, Cuschieri A. Comparison of serum CA 72-4 and C 19-9 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Am J Surg* 1995;169:595-599.
- Kodera Y, Yamamura Y, Torii A, Uesaka K, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T, Kito T. The prognostic value of preoperative serum levels of CEA and CA 19-9 in patients with gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1996;91:49-53.
- Ohuchi N, Takahashi K, Matoba N, Sato T, Taira Y, Sakai N, Masuda M, Mori S. Comparison of serum assay for TAG-72, CA 19-9 and CEA in gastrointestinal carcinoma patients. *Jpn J Clin Oncol* 1989;19:242-248.
- Koga S, Kishimoto H, Tanaka K, Kawagushi H. Clinical and pathological evaluation of patients with recurrence of gastric cancer more than five years postoperatively. *Am J Surg* 1978;136:317-321.
- Takeuchi H, Kakeji Y, Tokunaga E, Koga T, Maehara Y, Sugimachi K. Prediction of recurrence after curative resection of gastric carcinoma invading the muscularis propria: a multiple analysis. *Gastric cancer* 2000;3:28-32.
- Kim HI, Kim CS, Kim SJ, Mok YJ, Park SS. Risk factors of the recurrence after a curative resection of gastric carcinoma invading the muscularis propria. *J Korean Surg Soc* 2006; 70:98-101.
- Kim SK, Noh SH, Yoo CH, Kim YI, Min JS, Lee KS. Characteristics and prognosis in gastric cancer with liver metastasis. *J Korean Cancer Assoc* 1997;29:1085-1093.
- Kunieda K, Saji S, Sugiyama Y, Osada S, Sano J, Nagao N, Takahashi T, Takagi Y, Arai Y. Evaluation of treatment for synchronous hepatic metastases from gastric cancer with special reference to long-term survivors. *Surg Today* 2002;32:587-593.
- Tobe T, Kouchi M, Tanimura H, Huang CH. Hyperglycemia after gastrectomy as a prediabetic state. Clinical study of 100 postgastrectomy patients. *Arch Surg* 1967;94:836-840.
- Sudo T, Ishiyama K, Takemoto M, Kawamura M, Umemura H, Shiraha S, Kuyama T, Suzuki T, Tobe T. Pancreatic endocrine function after total gastrectomy and truncal vagotomy. *Am J Surg* 1982;144:539-544.
- Shaffer EA. The effect of vagotomy on gallbladder function and bile composition in man. *Ann Surg* 1982;195:413-418.

**= Abstract =**

**Clinical Significance of Tumor Markers in Gastric Cancer Patients after Curative Resection**

Sa Young Kim, M.D., Tae Kyung Ha, M.D. and Sung Joon Kwon, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

**Purpose:** This clinical study was conducted to evaluate the predictive value of tumor markers for recurrence and the clinical significance of false positive findings after curative gastrectomy in patients with gastric cancer.

**Materials and Methods:** Two hundred ninety patients with gastric cancer who underwent gastrectomy with curative intent were evaluated retrospectively. We analyzed the correlations between changes in tumor markers (CEA, CA 19-9, AFP, and CA-125) and clinicopathologic data, and basis for changes in tumor markers without recurrence during the follow-up period.

**Results:** The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy of tumor markers for recurrence were 75.0%, 64.6%, 23.1%, 94.8%, and 65.9% respectively. Among 36 patients with recurrences, 10 patients (27.8%) had elevated tumor markers prior to positive findings on imaging studies, while 13 patients (36.1%) had concomitant elevation in tumor markers. At least 1 of the 4 tumor markers increased in 90 of 290 patients during the follow-up period; however, there was no evidence of tumor recurrence. Twenty patients had persistently elevated tumor markers, while the tumor marker levels in 70 patients returned to normal level within  $9.08 \pm 7.2$  months. The patients with pulmonary disease, hepatobiliary disease, diabetes, hypertension, or herbal medication users had elevated tumor markers more frequently than patients without disease ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Although detecting recurrence of gastric cancer with tumor markers may be useful, false positive findings of tumor markers are common, so surgeons should consider other chronic benign diseases and medical conditions when tumor markers increase without evidence of recurrence. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2009;9:136-142**)

---

**Key Words:** Gastric cancer, Tumor marker, Recurrence, False positive case