

## The Comparisons between RIA and CIA in CA19-9 Monitoring for Diagnosis of Pancreaticobiliary Tumors

Ha-Seung Jung<sup>†</sup> and Dae-Sik Kim

Department of Clinical Laboratory Science, Dongnam Health College Suwon 440-714, Korea

The CA (carbohydrate antigen)19-9 is complex protein that can be used as an important marker which aids the clinical diagnosis and prognosis of various pancreaticobiliary tumors. However, it was also reported that there were some CA19-9 positive patients with benign disease as using RIA method. The purpose of this study is to evaluate the clinical usefulness of serum level of CA19-9 with RIA (radioimmuno assay), CIA (chemiluminescence immuno assay), and conventional liver function tests. The correlation between CIA and RIA in CA19-9 of pancreatobiliary disease was 0.9833 ( $P<0.01$ ). Also, the correlations between CIA and RIA in CA19-9 of benign and malignant pancreaticobiliary tumor patients was 0.8714 ( $P<0.01$ ) and 0.9727 ( $P<0.01$ ) respectively. The correlation between CA19-9 and ALP was 0.5140 ( $P<0.01$ ) and CEA was 0.3385 ( $P<0.05$ ) as using CIA. The measurement of serum CA19-9 levels by CIA method may be useful in differentiating patients with malignant disease from those with benign disease in pancreaticobiliary tumors.

**Key Words:** CA19-9, RIA (radioimmuno assay), CIA (chemiluminescence immuno assay), Pancreaticobiliary tumors

### 서 론

CA19-9는 위암이나 대장암 등의 여러 위장관 악성 종양 뿐 아니라 비소화기계 암에서도 간혹 증가하지만 특히 췌장암과 담도암에서 높게 나타나는 종양표지자다 (Koprowski et al., 1979; Schniegel, 1989; Steinberg, 1989). Koprowski 등은 사람의 대장암 배양 세포주 SW1116을 면역원으로 쥐에 항체를 생성하게 한 후 이를 이용하여 고분자량의 당지질인 CA19-9를 추출하였고 (Koprowski et al., 1979; Koprowski et al., 1981), CA19-9은 그 후 sialylated lacto-N-fucopentose II와 반응하는 물질로도 밝혀졌다 (Maganni et al., 1982a; Maganni et al., 1982b). CA19-9는 췌장과 담도의 소관세포에서 합성, 분비되어 췌장액과 담즙에서는 농도가 증가하지만 정상인이나 양성질환에서 혈액 내 농도가 증가하지 않으며 (Steinberg, 1989), Kim 등 (1998)은 방사면역법을 이용하여 환자의 혈청 CA19-9를 측정된 결과 담도암보다 췌장암 선별에 유용하다고

하였다. 그러나 담도와 췌장질환의 경우 양성질환뿐 아니라 양성질환이나 췌장염, 담석증, 간염 등에서도 CA19-9 농도가 간혹 높게 난다는 보고가 있고 (Ogawa et al., 1985; Albert et al., 1988; Ker et al., 1991; Collazos et al., 1992; Turtel et al., 1992), 혈청 내의 CA19-9 농도 측정 결과 하나만으로 임상진단에 전적으로 적용하기에는 오차가 발생할 수도 있어, 이런 경우 수술 환자의 병리학적 소견이 이용될 수 있음이 보고되었다 (Myung et al., 1995). 최근 동위원소를 이용하여 방사면역법만으로 측정하였던 여러 종양에서의 항원 측정이 화학발광법의 발전으로 동위원소를 사용하여 발생하는 환경오염을 방지하고 자동분석기를 이용한 신속한 대량 측정이 가능하게 되어 (Afdal et al., 1987; Ikeda et al., 1991; Collazos et al., 1992; Shimono et al., 1994) 임상에 활용하는 속도도 증가되었다. 이에 본 연구는 췌장과 담도의 양성과 양성질환에서 방사면역법을 대체하는 화학발광법과의 연관성을 조사하고, 화학발광법을 이용하여 췌담도계 질환 환자에서 기존의 간 기능 검사와의 연관성을 비교하고자 하였다.

\*논문 접수: 2008년 12월 4일  
수정재접수: 2009년 6월 1일

<sup>†</sup>교신저자: 정하승, (우)440-714 경기도 수원시 장안구 정자동 937, 동남보건대학 임상병리과  
Tel: 82-31-249-6412, Fax: 82-31-249-6410  
e-mail: hsjung@dongnam.ac.kr

### 재료 및 방법

#### 1. 실험 대상 검체

2008년 C병원에 췌장암과 담도질환으로 의심하여 내

원한 72명의 환자의 혈청으로 측정하였다.

## 2. RIA (Radioimmunoassay)

Radioimmuno assay (RIA)법을 이용하여 혈청 CA19-9를 측정하기 위하여 Fujirebio 사의 CA19-9 RIA kit를 사용하였다. 모든 검체는 채혈 후 원심 분리하여 혈청을 분리하여 혈청을 2~8°C에 보관하였다. 그 다음 시험관에 완충액을 100 µl씩 분주 후 표준용액과 환자혈청을 100 µl씩 분주하였다. 이 후 항체 (antibody coated bead)를 1개씩 넣고 잘 혼합하였다. 이 후 뚜껑을 덮고 37°C에서 3시간 동안 반응시키고 구슬을 세척한 다음 증류수로 3회 세척한 후 표지항체 (anti <sup>125</sup>I CA19-9)를 200 µl씩 넣은 다음 잘 혼합한 다음 뚜껑을 덮고 실온에서 3시간 동안 반응시킨다. 반응이 끝나면 구슬을 세척하고 시험관에 옮긴 다음 시험관의 방사능을 감마선 계측기인 Hewlett-Packard Cobra에서 방사능의 cpm을 측정하였다. 0, 15, 30, 60, 120, 240 U/ml의 각각의 표준액 처리한 cpm을 측정하여 측정된 cpm과 표준용액의 U/ml로 표준곡선을 작성하고 환자에게서 측정된 cpm을 표준곡선에 대입하여 해당되는 U/ml를 구하였다.

## 3. CIA (Chemiluminescence immunoassay)

Chemiluminescence immuno assay (CIA)를 이용하여 혈청 CA19-9를 측정하기 위하여 Chiron Diagnostic 시약의 kit를 사용하여 Bayer의 ADVIA Centaur 기기로 측정하였다. Plain tube에 혈청을 50 µl씩 분주하고 Lite 시약을 50 µl씩 넣은 다음 잘 혼합한 다음 고형상을 250 µl씩 넣는다. 이 후 37°C에서 7분 30초 반응시킨 다음 분리하고 용액을 흡입제거 한 후 증류수로 잘 세척한 다음 산성 시약과 CA19-9가 코팅된 단항체 쥐 항체를 각각 300 µl씩 분주하여 화학발광반응을 시킨 다음 Bayer의 ADVIA Centaur 측정기기를 이용하여 혈청의 CA19-9와 CEA의 농도를 측정하였다. 간 기능 검사는 자동분석기 Hitachi model-7600을 이용하여 ALP (alkaline phosphates)를 측정하였다.

## 4. 통계 처리

통계분석은 SPSS for Windows version 11.0 (SPSS, Inc., USA) 및 Excel 2003 (Microsoft Corp., USA)을 이용하였다.

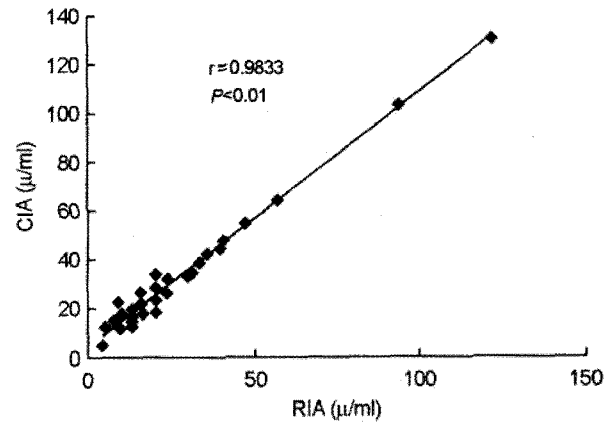


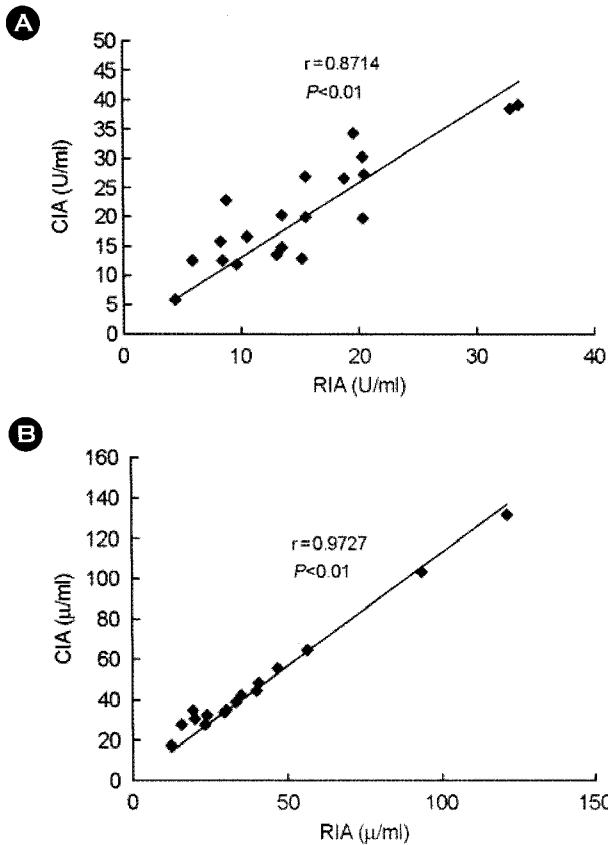
Fig. 1. The comparison between CIA and RIA methods in serum CA19-9 of pancreaticobiliary disease patients.

## 결 과

정상인으로 간주되는 성인 (20명)에 있어서 RIA법에 의한 혈청의 CA19-9 평균 농도는 20.6±12.36 U/ml이었고, CIA법에 의한 농도는 21.4±14.75 U/ml이었다 (data not shown). 이에 반해 췌장이나 담도 질환자의 경우 RIA에 의한 평균 혈청 CA19-9는 65.6±33.33 U/ml이었고, CIA법에 의한 혈청 CA19-9는 65.5±31.89 U/ml이었으며, 췌장 및 간 담도계의 양성 또는 악성질환으로 의심되는 환자의 혈청에서 종양표식자인 CA19-9는 방사면역학적 방법 (RIA)과 화학발광면역법 (CIA)의 연관성을 나타낸 결과 상관관계는 0.9833 ( $P<0.01$ )이었다 (Fig. 1).

췌장 및 담도 종양환자 중에서 양성으로 밝혀진 환자의 혈청 CA19-9는 32.2±23.91 U/ml이었고 RIA와 CIA법에 의한 CA19-9의 상관관계는 0.8714 ( $P<0.01$ ) (Fig. 2A)이었다. 췌장 및 담도 종양환자 중에서 병리학적 소견에서 악성으로 밝혀진 환자의 혈청 CA19-9는 78.6±45.23 U/ml이었고, RIA와 CIA법에 의한 CA19-9의 상관관계는 0.9727 ( $P<0.01$ ) (Fig. 2B)이었다. 따라서 악성 암 환자의 혈청 CA19-9의 측정농도가 양성 환자의 결과에 비해 크게 높게 나타났고 상관관계를 비교하여 보면 양성종양인 경우 보다 악성종양일 경우에 RIA법과 CIA법에 대한 연관성이 더 높게 나타났다 (Fig. 2).

담도 및 췌장질환과 관련 질환 진단과의 연관성을 고려하기 위해 일반적인 소화기계 표지자 검사와 간 기능 검사로 CEA, ALP 검사를 실시하였는데 CIA법에 의한 농도는 각각 7.8±6.22 ng/ml, 158±38.3 IU/l이었다. 또 췌장과 담도 질환자에 있어서 CIA법을 이용한 혈청 CA19-



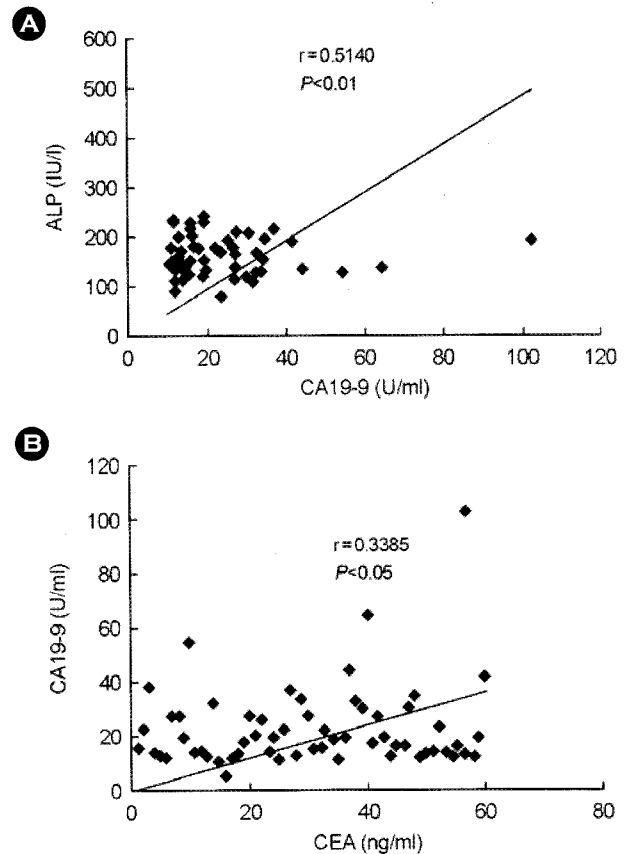
**Fig. 2.** The comparisons between CIA and RIA in serum CA19-9 of pancreaticobiliary tumor patients. **(A)** the comparison between CIA and RIA in serum CA19-9 of benign tumor patients. **(B)** the comparison between CIA and RIA in serum CA19-9 of malignant tumor patients.

9 농도와 CEA, ALP와의 상관관계는 각각 0.5140 ( $P<0.01$ ), 0.3385 ( $P<0.05$ ) 이었다 (Fig. 3).

### 고 찰

소화기계의 췌장에 관련된 종양표식자들은 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 그 하나로는 CEA (carcinoembryonic antigen), CA19-9, CA50, CA195, CA125, CA242, SPAN-1, DUPAN-2, pancreatic oncofetal antigen (POA), CA494, PC494, PCAA, LAI, MSA, CASA 등과 같은 circulating glycoprotein이 있고 또 다른 하나는 elastase, phospholipase A-2, amylase, isoamylase, alkaline phosphatase, fucosyltransferase, ribonuclease, lipase, tyrosinogen, GTII와 같이 효소기능을 갖는 단백질이다 (Satake et al., 1994; Pasanen et al., 1995; Audisio et al., 1996).

CA19-9는 1979년 Koprowski 등 (1979)에 의해 대장 직장암 세포 SW1116 배양조직에서 처음 확인된 후 발표되



**Fig. 3.** The comparisons between CA19-9 with ALP and CEA as using CIA. **(A)** the comparison between CA19-9 and ALP using CIA in serum of pancreaticobiliary disease patients. **(B)** the comparison between CEA and CA19-9 in serum of pancreaticobiliary disease patients.

었으며 췌장암의 진단에 CEA보다 먼저 시행된 것으로 췌장암의 진단에 있어 정확성이 알려졌다 (Haglund et al., 1994; Yasue et al., 1994). 그러나 담도폐쇄로 인한 황달증세가 발생하여도 혈청농도가 간혹 증가하는 경우도 있어 (Lundin et al., 1994) 진단에 필요한 다른 부수적 검사 없이 CA19-9 검사 하나만으로는 췌장암을 확진할 수 없으나 만성이나 재발성 췌장염과의 구별에 유용한 방법이 될 수는 있다고 발표되기도 하였다 (Satake et al., 1994). 건강한 성인에서의 혈청 CA19-9의 농도를 측정된 결과 Del Villano 등 (1983)은  $8.4\pm 7.4$  U/ml로, Lin 등 (1985)은  $15.7\pm 5.2$  U/ml로, Kim 등 (1998)은  $9.42\pm 9.95$  U/ml로 각각 보고하였고, Ker 등 (1991)은 정상인 중 단지 0.6%만이 37 U/ml 이상 결과를 가진다고 보고하였다. 본 연구에서는 정상인의 경우 RIA법을 이용한 혈청 CA19-9의 농도는  $20.6\pm 12.36$  U/ml이었고 CIA법으로 실시한 혈청 CA19-9의 농도는  $21.4\pm 14.75$  U/ml로 두 방법 간에 유사하게 나타났으며 (data not shown) 이 결과는 Kim 등

(1998)이 보고한 농도 그리고 Del Vilano 등 (1983)과 Lin 등 (1985)이 보고한 결과에 비해 높게 나타났다. 담석증이 있는 경우, 담도염이 있는 환자가 담도염이 없는 환자에 비하여 혈청의 CA19-9가 높게 나타나고 담도폐쇄가 있는 상태에서 담도의 염증으로 내피세포의 파괴가 일어나면 CA19-9가 혈액으로 유입되어 농도가 증가하는 경우가 있다 (Ker et al., 1991).

Myung 등 (1995)은 혈청의 CA19-9 농도는 담도와 췌장의 진단에 있어서 악성질환과 양성질환의 판별에 도움을 줄 수 있지만 실제로 악성질환뿐 만 아니라 양성질환, 담도질환에서도 농도가 간혹 증가할 수 있으며 담도염, 담도폐쇄 등 여러 가지 인자의 영향을 받는다고 보고하였다. Kim 등 (1998)은 췌장암이 의심되는 증상이나 징후가 있는 경우에 동반질환에 관계없이 기존의 37 U/ml을 악성과 양성질환 판별의 참고치로 사용할 수 있다고 보고하였다. 그러므로 증상이 없는 일반적인 경우보다는 담도폐쇄나 췌장암으로 의심되는 증상이 나타나는 경우에 혈청 CA19-9 농도 측정은 그 의미가 크다 하겠다.

췌장 및 담도 질환자에 있어서 CA19-9에 대하여 RIA와 CIA법의 상관관계는 0.9833 (Fig. 1)로 연관성이 높았고 양성종양과 악성 암 환자인 경우에 있어서도 상관관계는 0.8714와 0.9727로 높게 나타났다 (Fig. 2). 이는 양성보다 악성 암일 경우에 RIA와 CIA법에 의한 연관성이 더 높아 양성종양인 경우보다 악성종양인 경우에 두 방법 간의 상관관계가 높기 때문에 이전의 핵물질을 주로 사용함으로써 환경오염을 일으킬 수 있는 방사면역측정법을 대체하여 화학발광법을 사용한다면 빠르고 쉽게 측정함으로써 그 결과를 충분히 임상에 활용할 수 있음을 보여준다. 또한 췌장 및 담도계 질환과 밀접한 관련이 있는 간질환 측정법인 ALP를 CIA 방법을 이용하여 측정하고 이를 CA19-9와 비교한 결과 그 상관관계에 대한 결과는 ( $r=0.5140$ ) (Fig. 3) 연관성에서 유의한 데이터라고 보기 어려우나 기존에 Myung 등 (1995)에 의해서 보고된 0.25의 결과보다 높게 나타났다는 점에 주목할 수 있다. 소화기계의 또 다른 종양표시자로 알려진 CEA는 1965년에 처음 발견된 것으로 800여 개의 아미노산으로 구성된 단일 단백질 연결고리로 구성되어 있으며 50~80%의 탄수화물을 포함하고 있다 (Audisio et al., 1996). 본 연구에서는 CA19-9와 CEA과의 상관관계가 0.3385로 낮았고 (Fig. 3) 이는 혈청 CA19-9가 ALP와는 다르게 췌장암 세포의 진행 정도를 나타내는 CEA와는 관련이 낮은 것으로 생각된다.

결과적으로 본 연구에서는 췌장암과 담도질환으로 의심하여 내원한 72명의 환자의 혈청 중 췌장 및 담도 질환자에 있어서 CA19-9에 대한 RIA와 CIA법의 상관관계는 기존의 보고와 유사하게 0.9833으로 연관성이 높았고, 더욱이 양성종양과 악성 암 환자인 경우에 있어서도 상관관계는 0.8714와 0.9727로 나타남으로써 암의 경우에는 양성종양인 경우보다 악성종양인 경우에 두 방법 간의 훨씬 유의한 상관관계를 보여서 이 경우 CIA 방법이 충분히 활용될 수 있음을 증명하였다. 하지만 CIA 방법을 이용하여 CA19-9와 전통적인 간 기능 검사인 ALP, 또 다른 소화기계 종양표지자인 CEA와의 상관관계가 그리 높지 않은 것으로 보아 CIA 방법을 이용하여 연관된 검사항목을 사용하는 방법에서는 더 많은 연구가 필요할 것이다.

#### 감사의 글

본 연구는 2007년도 동남보건대학 연구비지원에 의하여 수행되었습니다.

#### REFERENCES

- Afdhal NH, Long A, Tobbia I, O'Donoghue DP. Immunohistochemical CA19-9 in primary colonic polyps and polyps synchronous with colorectal cancer. *Gut* 1987. 28: 594-600.
- Alberts MB, Steinberg WM, Henry JP. Elevated serum levels of tumor marker CA19-9 in acute cholangitis. *Dig Dis Sci.* 1988. 33: 1223-1225.
- Audisio RA, Verinesi P, Maisonneuve P, Chiappa A, Andreoni B, Bombardieri E, Geraghty JD. Clinical relevance of serological markers in the detection and follow-up of pancreatic adenocarcinoma. *Surg Oncology* 1996. 5: 49-53.
- Collazos J, Gennolla J, Rubal A. CA19-9 in non-neoplastic liver disease. A clinical and laboratory study. *Clinica Chem Acta.* 1992. 145: 145-151.
- Del Villano BC, Brennas S, Brock P. Radioimmunoassay for a monoclonal antibody defined tumor marker CA19-9. *Clin Chem.* 1983. 29: 549-552.
- Haglund C, Lundin J, Kuusela P, Roberts PJ. CA242, a new tumour marker for pancreatic cancer: a comparison with CA 19-9, CA50 and CEA. *Br J Cancer* 1994. 70: 487-491.
- Ikeda Y, Mori M, Kido A. Immunohistochemical expression of carbohydrate antigen CA19-9 gastric carcinoma. *AM J Gastroenterol.* 1991. 86: 1163-1166.

- Ker CG, Chen JS, Lee KT. Assessment of serum and bile duct carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991. 6: 505-508.
- Kim HJ, Myung SJ, Yown SY, Choi WB, Lee JH, Park CS, Youn GH, Kim SG, Nam SW, Yang SH, Seo DW, Lee SK, Kim MH, Min YI. Applications of individual value of CA19-9 according to the clinical bases in differentiation of pancreaticobiliary cancer; analysis using the receiver operating characteristic curve. *Kor J Gastroenterol*. 1998. 32: 648-656.
- Koprowski H, Stepelwski Z, Mitchell K. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Som Cell Gene* 1979. 5: 957-972.
- Koprowski H, Herlyn M, Stepelwsk Z. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science* 1981. 212: 53-55.
- Koyahara M, Nagakawa T, Ueno K, Ohta T, Tsukioka Y, Miyazaki I. Surgical strategy for carcinoma of the pancreas head area based on clinicopathologic analysis of nodal involvement and plexus invasion. *Surgery* 1995. 117: 616-620.
- Lin JJ, Wang TH, Sung JL, Che DS. Carbohydrate antigen CA19-9: a valuable tumor marker of pancreatic cancer. *J Formosan Med Assoc*. 1985. 84: 828-835.
- Lundin J, Roberts P, Kuusel AP, Haglund C. The prognostic value of preoperative serum levels of CA19-9 and CEA in patients with pancreatic cancer. *Br J cancer* 1994. 69: 515-519.
- Maganani J, Nilsson B, Brockhaus M. The antigen of a tumor specific monoclonal antibody is a ganglioside containing sialylated lacto-N-fuco-pentose II. *Fed Proc*. 1982. 41: 89-96.
- Maganani J, Nilsson B, Brockhaus MA. Monoclonal antibody-defined antigen associated with gastrointestinal cancer is a ganglioside containing sialylated lacto-N-fuco-pentaose II. *J Bio Chem*. 1982. 257: 14365-14369.
- Myung SJ, Choi SM, Kim EO, Choi HS, Lee SK, Kim MH, Min YI, Ryu JS. The diagnostic value of CA19-9 in pancreaticobiliary disease. *Kor J Gastroenterol*. 1995. 27: 347-355.
- Ogawa M, Karasawa H, Kobayashi T. Effect of biliary tract obstruction and cholangitis in serum CA19-9 level. *Jpn J Gastroenterol*. 1985. 82: 1418-1422.
- Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, Pikkarainen P, Penttila I, Alhave E. Multivariate analysis of six serum tumor markers (CEA, CA50, CA242, TPA, TPS, TATI) and conventional laboratory tests in the diagnosis of hepatopancreatobiliary malignancy. *Anticancer Res*. 1995. 15: 2731-2736.
- Satake K, Takeuchi T. Comparison of CA19-9 with other tumor markers in the diagnosis of cancer of the pancreas. *Pancreas* 1994. 9: 720-723.
- Schmiegel W. Tumormarkers in pancreatic cancer current concepts. *Hepatogastroenterology* 1989. 36: 446-449.
- Shimono R, Mori M, Akazawa K, Adachi Y, Sgimachi K. Immunohistochemical expression of carbohydrate antigen 19-9 in colorectal carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 1994. 89: 1: 101-105.
- Steinberg W. The clinical utility of the CA19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastrol*. 1989. 85: 4: 350-355.
- Turtel PS, Kreeel I, Israel J. Elevated CA19-9 in a case of Mizzi's syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1992. 87: 3: 355-357.
- Yasue M, Sakamoto J, Teramukai S, Morimoto T, Yasui K, Kuno N, Kurimoto K, Ohashi Y. Prognostic values of preoperative and postoperative CEA and CA19-9 levels in pancreatic cancer. *Pancreas* 1994. 9: 735-739.