

위암에서 혈청 및 복강세척액의 CEA, CA19-9치가 예후에 미치는 영향

아주대학교 의과대학¹외과학교실, ²임상병리과학교실

한상욱¹ · 조용관¹ · 홍성우¹ · 임영애² · 박연식² · 김명욱¹

Prognostic Value of CEA and CA19-9 in Serum and Peritoneal Washing Fluid in Gastric Carcinoma

Sang-Uk Han, M.D.¹, Yong-Kwan Cho, M.D.¹, Seong-Woo Hong, M.D.¹
Young-Ae Lim, M.D.², Yun-Sik Kwak, M.D.²
and Myung-Wook Kim, M.D.¹

Department of ¹Surgery and ²Clinical Pathology,
Ajou University School of Medicine
Suwon, Korea

Purpose: The clinical significance of preoperative serum levels of CEA and CA19-9, levels of CEA and CA19-9 in peritoneal washing fluid and free cancer cells in peritoneal washing fluid in gastric cancer patients were evaluated in this study.

Materials and Methods: Serum and peritoneal levels of CEA and CA19-9 and peritoneal washing cytology in 115 patients with gastric cancer were analyzed with respect to the prognostic factors using univariate and multivariate analysis.

Results: Positive rate of serum CEA and CA19-9 was 16.5%, 13.0%. And that of peritoneal washing CEA, CA19-9 and cytology was 15.7%, 7.8% and 9.6%. A univariate analysis showed that tumor markers in serum and peritoneal washing fluid and peritoneal washing cytology had significant correlations with the progression of the tumors, and patients with positive serum or peritoneal tumor markers had poorer survival after operation than did the patients with negative tumor markers. But in a multivariate analysis showed that only peritoneal CA19-9 was an independent risk factor. And combination of these five markers provided more predictable prognostic informations in a multivariate analysis.

Conclusion: Combination of serum or peritoneal levels of CEA, CA19-9 and washing cytology appeared to be a useful marker for managing gastric cancer patients.

Key Words: CEA, CA19-9, Washing cytology, Gastric carcinoma

서 론

위암은 조기에 발견될 경우 매우 양호한 예후

책임저자 : 한상욱, 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5,
아주대학교 의과대학 외과학교실, 442-749
접수일 : 1998년 4월 16일, 게재승인일 : 1998년 7월 8일

를 보이거나 진행된 경우 확장 수술이나 수술전후
약물치료에도 불구하고 예후의 개선이 뚜렷하지
않다. 위암환자들의 예후를 예측할 수 있는 예후
인자들에 대한 연구가 다양하게 진행되고 있으나
병소의 침윤도(T), 림프절 전이(N) 및 원격 전이
(M)만큼 확실한 예후인자는 아직 개발되지 못한
상태이다.

이상적인 종양표지자라 하면 우선 정상인들로부터 선별이 가능하고, 종양의 진행과 비례하여 상승하여야 하며, 치료의 방침을 결정할 수 있어야 한다. 그러나 위암에서는 현재까지 이러한 조건을 모두 만족시키는 인자는 밝혀지지 않았다. 위암에서 흔히 사용되어 왔던 종양표지자들을 들자면 혈청 carcinoembryonic antigen(CEA), CA19-9, CA72-4, CA125 등이 알려져 있다. 그러나 이들 각각은 민감도와 특이도에 한계가 있어 단독사용에는 무리가 있다. 혈청 CEA는 위암의 대표적인 종양표지자로 알려져 있는데, 위암환자의 약 16.6~33% 정도의 낮은 양성률을 보이며 위암의 진행도와는 관련이 있으나 독립적인 예후인자로서는 가치는 없다는 보고가 대부분이다(1~3). 위암환자의 혈청 CA19-9의 양성률은 15~30%로 CEA보다 높지는 않지만 CEA에 비해 예후인자로서의 가치가 조금 더 높다는 보고가 있다(4,5). 혈청 CEA와 CA19-9 농도를 동시에 측정하여 두 가지 인자를 조합하여 평가한 보고(4)도 있지만 이들의 조합이 유의하게 양성률을 높이지 못하였고 예후인자로서의 가치는 회의적이다. 한편 위암환자의 개복시 육안적 소견으로 판단한 복막 전이 보다는 복강세척액의 유리암세포를 현미경으로 관찰하는 방법이 더 정확하다는 보고(6~8)가 있고, 복강세척액의 CEA를 측정한 결과 혈청 CEA보다 높은 양성률을 보이고 예후인자로서 더 가치가 높다는 보고(9,10)가 있으므로 이러한 복강세척액의 분석은 혈청 자체의 분석보다는 더 많은 정보를 줄 가능성이 있다.

이에 저자들은 수술을 시행한 위암환자 115명을 대상으로 수술전에 미리 혈청 CEA와 CA19-9를 측정하고, 수술시 복강세척액의 CEA와 CA19-9치를 측정하고 유리암세포를 관찰하여 각 검사들의 의미를 재평가하여 보고 이 검사들의 조합이 위암의 예후인자로서의 가치가 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1996년 2월부터 1997년 9월까지 아주대병원의

과에서 위암으로 진단받고 수술을 시행한 환자 115명을 대상으로 하였다. 환자들의 병기는 1997년도판 International Union against Cancer(UICC) 병기법(11)에 준하여 결정하였으며 복강내 전이는 Japanese Research Society for Gastric Cancer(JRSGC)의 원칙(12)에 따라 정의하였다. 대상환자들의 나이는 평균 53.0 ± 12.3 세였고 남자는 87명, 여자는 28명이었고 I기는 40명(34.8%), II기는 8명(7.0%), III기는 28명(24.3%) 그리고 IV기는 39(33.9%)명이었다. 이들에게서 수술전 혈청 CEA 및 CA19-9치를 측정하였고 수술중 채취한 복강세척액으로 CEA, CA19-9치 및 유리암세포를 검사하였다. 복강세척액의 채취는 개복후 즉시 대망과 횡행결장을 거상하여 가능한 한 위암 병소와 접촉하지 못하게 한 후, 200 ml의 생리적 식염수를 더글라스와에 붓고 나서 약 1분후 헤파린으로 표면처리한 주사기를 이용하여 100 ml를 흡인하여 세포병리의사에게 보내어 Papanicolaou 염색 후 유리암세포의 유무를 관찰하였다. 그리고 헤파린처리를 하지 않은 주사기를 이용하여 복강세척액 100 ml를 흡인하여 복강세척액의 CEA 및 CA19-9의 농도를 측정하였다. 혈청 및 복강세척액의 CEA, CA19-9는 Microparticle Enzyme Immunoassay 법인 IMx(Abbott, USA) 자동화 기기를 이용하여 측정하였다. 이때 복강세척액의 CEA, CA19-9 수치는 복강세척액내의 총 단백질 농도로 나누어 보정하였는데, 총 단백질 측정은 Folin phenol 시약을 이용한 Lowry 원법(13)으로 측정하였다. 혈청 CEA, CA19-9의 한계치는 각각 5.0 ng/ml, 37 U/ml로 정의하였고 복강세척액의 CEA, CA19-9의 한계치는 Asao등(9)의 보고에 근거하여 각각 50 ng/g protein, 370 U/g protein으로 정의하였다. 통계적 처리는 윈도우용 SPSS version 7.5를 이용하였고 생존기간은 수술일부터 사망일까지의 기간으로 정의하였다. 각 군간의 양성률의 비교는 Chi-Square test를 이용하였고, 개체들의 상관성은 Pearson correlation으로 비교하였다. 생존에 관한 통계는 Kaplan Meier법으로 분석하였고 그 의의는 Log rank test로 비교하였고, 다변량분

석은 Cox regression analysis를 사용하였다. 모든 통계는 p값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판정하였다.

결 과

1) 혈청 및 복강세척액의 CEA, CA19-9치의 결과

전체 115명 위암환자들의 혈청 CEA 및 CA19-9의 양성률은 각각 16.5%(19/115), 13.0%(15/115)였다. 그리고 복강 CEA 및 CA19-9의 양성률은 각각 15.7%(18/115), 7.8%(9/115)였다. Pearson correlation으로 비교한 결과 혈청 CEA치가 증가할수록 복강 CEA치도 유의하게 증가하였고(p=0.000), 혈청 CA19-9치도 복강 CA19-9치와 유의한 상관관계를 보였다(p=0.000). 이들의 양성여부에 따라 Chi-Square test로 종양의 침윤도(T), 림프절 전이

(N), 원격 전이(M) 및 병기(Stage)와의 상관관계의 분석을 Table 1에 정리하였다. 혈청 CEA는 종양의 침윤도, 림프절 전이, 원격 전이와 유의한 관련성을 보였고, 혈청 CA19-9는 종양의 침윤도, 림프절 전이 및 병기와 유의한 관련성을 보였고, 복강 CEA는 종양의 침윤도와 림프절 전이와 관련성이 있었으며, 복강 CA19-9는 종양의 침윤도, 원격 전이 및 병기와 유의한 관련성을 보였으므로 이들 네 가지 모두는 비록 양성률은 낮지만 위암이 진행할수록 유의하게 양성률이 증가함을 알 수 있었다. 복막 전이와 혈청 및 복강 CEA, CA19-9와의 상관관계를 보면, 복강 CA19-9만이 복막 전이와 상관성이 있어 복강 CA19-9가 양성인 경우 복막 전이가 유의하게 많았다(p<0.05, Table 2).

Table 1. Stage of disease and positivity of CEA, CA19-9 levels in sera and peritoneal washings

Stage	No.	Positivity in serum		Positivity in peritoneal washing	
		CEA (>5.0 ng/ml)	CA19-9 (>37 U/ml)	CEA (>50 ng/g protein)	CA19-9 (>370 U/g protein)
I	40	3 (7.5%)	0	2 (5.0%)	0
II	8	0	2(25.0%)	1(12.5%)	0
III	28	6(21.4%)	4(26.7%)	5(17.9%)	2(22.2%)
IV	39	10(25.6%)	9(23.1%)	10(25.6%)	7(17.9%)
T1	35	2 (5.7%)	0	2 (5.7%)	0
T2	11	1 (9.1%)	2(18.2%)	1 (9.1%)	0
T3	45	6(13.3%)	4 (8.9%)	6(33.3%)	4 (8.9%)
T4	23	10(43.5%)	9(39.1%)	9(50.0%)	5(21.7%)
N0	44	3 (6.8%)	1 (2.3%)	2 (4.5%)	0
N1	25	3(12.0%)	4(26.7%)	5(20.0%)	2 (8.0%)
N2	29	11(37.9%)	8(27.6%)	9(31.0%)	4(13.8%)
N3	17	2(11.8%)	2(11.8%)	2(11.8%)	3(17.6%)
M0	101	14(13.9%)	11(10.9%)	14(13.9%)	6 (5.9%)
M1	14	5(35.7%)	4(28.6%)	4(28.6%)	3(21.4%)

* p<0.01; † p<0.05; NS = not significant (by Chi-Square test)

Table 2. Peritoneal metastasis and positivity of serum and peritoneal CEA, CA19-9 levels and washing cytology

	Peritoneal metastasis		p value
	Negative(n=95)	Positive(n=20)	
Serum			
CEA(>5.0 ng/ml)	15(15.8%)	4(35.0%)	0.645
CA19-9(>37 U/ml)	11(11.6%)	4(20.0%)	0.309
Peritoneal			
CEA(>500 ng/g protein)	15(15.8%)	3(16.7%)	0.930
CA19-9(>370 U/g protein)	5(5.3%)	4(20.0%)	0.026
positive washing cytology	4(4.2%)	7(35.0%)	0.000

Fig. 1. Peritoneal washing cytology of the gastric adenocarcinoma(A. tubular adenocarcinoma B. signet ring cell carcinoma). Individual neoplastic cells exhibit anisocytosis, increased nucleo-cytoplasmic ratio, coarse chromatin and prominent macronucleoli (Papanicolaou stain, $\times 400$).

2) 복강세척액의 유리암세포검사의 결과

Papanicolaou 염색법으로 복강세척액의 유리암세포 여부를 관찰한 결과(Fig. 1), 전체 115명의 환자중 11명(9.6%)에게서 양성인 양성세포가 나왔다. 이들의 원발병변은 모두 장막에 노출되었고 림프절 전이가 모두 동반되었다. 또한 복막전이 양성인 환자에서 유리암세포가 양성인 경우가 유의하게 많았다($p < 0.05$, Table 2). 유리암세포가 양성인 환자들의 수술전 혈청이나 복강 CEA, CA19-9중 하나 이상이 양성인 환자는 7명(63.6%)으로 높은 양성율을 나타냄을 알 수 있었다(Table 3). 복강세척

액의 유리암세포가 양성인 환자중 1명만 수술 당시 3기로 판단되어 근치적수술을 시행받았고 (Case 1), 나머지 10명은 모두 개복시 근치적 절제가 불가능한 것으로 판단되어 4명은 비근치적 절제술, 6명은 우회수술을 시행받았으며, 이들중 8명이 모두 재발로 사망하였으므로 유리암세포는 상당히 진행된 위암에서 발견됨을 알 수 있었다.

3) 혈청 및 복강 CEA, CA19-9와 복강세척액의 유리암세포의 조합

다섯 가지 검사(혈청 CEA, 혈청 CA19-9, 복강 CEA, 복강 CA19-9, 복강 유리세포암)마다 양성으

Table 3. Results of cases with positive peritoneal washing cytology

Case no. (Age/sex)	Macroscopically peritoneal metastasis	Serum CEA	Serum CA19-9	Peritoneal CEA	Peritoneal CA19-9	Operation	Prognosis after operation (cause of death)
Case 1(66/F)	-	-	-	-	-	curative resection	alive for 24 months
Case 2(35/M)	-	+	+	+	-	noncurative resection	survived 3 months (Peritonitis carcinomatosa)
Case 3(44/M)	-	+	+	+	-	noncurative resection	alive for 21 months
Case 4(71/M)	-	-	-	+	+	bypass	survived 8 months (Peritonitis carcinomatosa)
Case 5(38/F)	+	-	-	-	-	noncurative resection	alive for 7 months
Case 6(64/M)	+	+	+	+	+	bypass	survived 4 months (Peritonitis carcinomatosa)
Case 7(53/M)	+	+	+	-	-	noncurative resection	survived 5 months (Peritonitis carcinomatosa)
Case 8(35/M)	+	-	-	-	+	bypass	survived 2 months (Peritonitis carcinomatosa)
Case 9(29/M)	+	-	-	-	-	bypass	survived 3 months (Peritonitis carcinomatosa)
Case 10(73/M)	+	-	-	+	-	bypass	survived 1 months (Peritonitis carcinomatosa)
Case 11(42/M)	+	-	-	-	-	bypass	survived 6 months (Peritonitis carcinomatosa)

로 나오면 각각 1점을 부여하고 이 점수들의 합을 조합점수(combination score)라고 정의하면, 조합점수가 0인 환자는 모든 검사가 음성으로 나온 환자가 해당되고, 모든 검사가 양성으로 나온 환자의 조합점수는 5가 된다. 연구대상 환자중에서 조합점수가 0인 환자는 75명(65.2%), 조합점수가 1이상인 환자는 40명(34.8%)이었다. 조합점수가 5인 환자는 1명(0.9%)뿐이었고 이 환자는 병소가

절제불가능하여 공장루만 시행하였으며 수술후 4개월만에 사망하였다.

4) 생존분석을 통한 예후인자로서의 가치 평가(Table 4)

수술을 시행한 115명 환자들의 평균 생존기간은 19.67 ± 0.72 (\pm 표준편차)개월이었고 그들의 2년 생존율은 71.5%였다. 115명의 위암환자중 82

Table 4. Prognostic factors of patients with gastric cancer after operation

Variables		Univariate significance	Multivariate significance	Relative risk
A	Age	0.3981	0.6053	—
	Sex	0.5667	0.4848	—
	Depth of invasion	0.0000	0.0144	2.4280
	Lymph node metastasis	0.0000	0.0324	1.7581
	Hepatic metastasis	0.0000	0.0061	2.6166
	Peritoneal metastasis	0.0000	0.0024	3.6195
	Curability	0.0000	0.4338	—
	Serum CEA	0.0005	0.4891	—
	Serum CA19-9	0.0074	0.7808	—
	Peritoneal CEA	0.0008	0.8856	—
	Peritoneal CA19-9	0.0007	0.0025	5.0638
	Peritoneal cytology	0.0000	0.3838	—
B	Age	0.3981	0.6199	—
	Sex	0.5667	0.6592	—
	Depth of invasion	0.0000	0.0417	2.1850
	Lymph node metastasis	0.0000	0.0208	1.9445
	Hepatic metastasis	0.0000	0.0380	2.0161
	Peritoneal metastasis	0.0000	0.0043	3.3936
	Curability	0.0000	0.4549	—
	Combination score	0.0000	0.0366	2.4779

명의 환자들은 근치적 절제술을 시행받았고 이들의 2년 생존율은 88.6%, 비근치적 수술을 시행받은 33명의 환자들의 2년 생존율은 27.5%로서, 근치적 수술을 시행받은 환자들의 예후가 의미있게 좋았다($p=0.0000$). 비근치적 수술을 시행받은 33명중 18명은 수술당시 복막전이(가) 있음을 확인할 수 있는 환자들인 반면, 근치적 절제술을 시행받은 환자 82명중에는 수술당시 1명의 환자에게만 복막전이(가) 확인되었다. 근치적 절제를 받은 환자들중 추적기간동안 7명에게서 재발이 발생하였는데, 복막전이(가) 발생한 환자는 3명이었고 나머지 4명은 복막외의 장소에서 재발하였다.

단변량 분석법으로 예후인자들을 분석한 결과 종양의 침윤도, 림프절 전이, 간 전이, 복막 전이, 수술의 근치도, 혈청 및 복강의 CEA, CA19-9, 복강 유리암세포검사 등이 예후와 관련이 있었고, 다변량 분석법으로 생존에 관련된 인자들을 분석

하여 본 결과 종양의 침윤이 깊을수록, 림프절 전이가 동반될수록, 간이나 복막 전이가 동반될수록 나쁜 생존율을 보였고 혈청 CEA, CA19-9나 복강 CEA는 의미있는 인자가 되지 못하였다(Table 4A). 그러나 복강 CA19-9는 다변량분석으로도 의미있는 예후인자임이 밝혀졌다($p=0.0025$). 그리고 다섯가지 검사의 조합점수가 0인 군과 1 이상인 군을 나누어 Kaplan Meier법으로 분석하여 생존율을 비교분석한 결과 조합점수가 1 이상인 군의 예후가 0인 군에 비해 유의하게 나빴고($p=0.000$, Fig. 2), 다변량 분석법으로 다른 예후인자들과 비교한 결과 하나의 독립적인 예후인자로서의 가치가 있었다($p=0.0366$, Table 4B).

고 찰

이상적인 종양표지자는 정상인들에 비해 양성

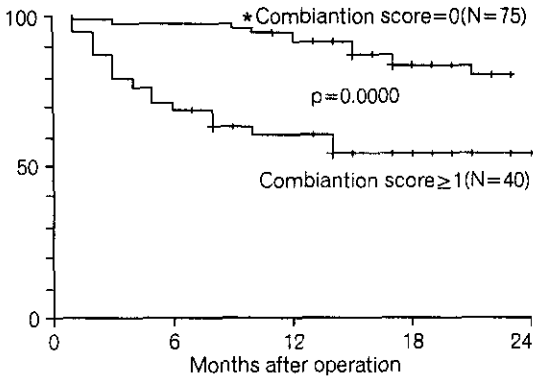


Fig. 2. Survival curves for gastric cancer patients according to combination score. *Combination score: Sum of positivity of serum CEA, serum CA19-9, peritoneal CEA, peritoneal CA19-9, and washing cytology(0=negative, 1=positive).

률이 높아야 하지만 비용이 적게 들고 보편적이면서 재현성이 높아야 가치가 있다(14). 종양표지자는 α -fetoprotein과 CEA 등의 종양태아항원의 발견에서 시작되어 주로 악성 종양의 진단과 치료결과의 판정 또는 수술후 재발의 추적 관찰에 유용하게 이용되고 있고, 최근에는 종양관련항원에 대한 단일클론항체를 이용하여 다양한 새로운 종양표지자가 개발되고 있다. CEA는 정상 위장관의 표면에 존재하는 glycoprotein의 일종으로(15) 세포의 유착물질의 하나이며(16) 대장암을 비롯하여 위장관암의 종양표지자로 가장 흔히 사용되고 있다. CA19-9도 CEA와 마찬가지로 세포 유착물질의 일종인데 E-selectin에 대한 ligand로 알려져 있고(17), 췌장암을 비롯하여 각종 위장관암의 종양표지자로 이용되고 있다(18). 위암의 종양표지자는 현재까지 여러 종류가 알려져 있으나 대부분 양성율이 낮지만 대표적으로 혈청 CEA와 CA19-9이 이용되고 있다. 663명의 많은 위암환자들을 대상으로 연구한 Kodera등(4)의 보고에 따르면 위암에서 CEA 및 CA19-9의 양성률은 각각 16.6%, 16.0%이고 모두 종양의 진행도와는 관련성이 있어 보이나 예후인자로서는 CA19-9만의 의의가 있었고 종양표지자로서의 역할은 둘 다 없다고 지적하였다. 따라서 CEA나 CA19-9 자체

로는 위암의 종양표지자로서의 기능이 약하다고 할 수 있다. 본 연구에서도 마찬가지로 위암환자에서 혈청 CEA와 CA19-9의 양성률은 각각 16.5%, 13.0%로 낮아서 진단적 가치 및 예후인자로서의 가치가 약하였다.

근치적 수술이라 함은 종양의 제거후 잔존암이 없는 상태를 말하는데, 위암에서 근치적 수술후 발생하는 재발은 복막재발의 형태가 가장 많고 이러한 복막재발은 수술당시 복강내 잔존암이 남아 있을 가능성을 시사하므로 수술당시 잔존암의 존재 여부를 철저히 평가해야 할 필요가 있다. 복강 세척액의 CEA치로 위암환자들을 분석한 최초의 보고는 Asao등(9)이 1989년에 발표한 보고인데 그들은 44명의 위암환자들의 복강 세척액으로 CEA치를 분석하였고 한계치를 100 ng/g protein으로 임의로 정하였다 한다. 이후 그들은 1991년 대상 숫자를 늘려 120명의 위암환자들을 분석하였는데 복강 CEA치가 100 ng/g protein이상인 환자들에게서 복막 재발이 많이 발생함을 보고(9)하였고 1995년 Nishiyama등(10)도 마찬가지로 100 ng/g protein을 한계치를 기준으로 분석하여 위암의 복막재발의 예후인자로 가치가 있다고 하였다. 그들은 모두 복강 CEA치는 혈청 CEA치와는 독립적인 관계를 가진다고 하였는데 그 이유가 복강 CEA치는 복강에 파종된 유리암세포에서 분비하기 때문이라고 하였다. 즉 그들의 가설은 복강으로 유리된 암세포는 따로 CEA를 분비하므로 혈청 CEA와는 달리 위암환자의 독립적인 예후인자가 될 수 있다고 하였다. 그러나 저자들은 실제 유리되지 않은 암세포에서 분비하는 CEA가 복강에 분비될 수도 있고 반대로 복강의 유리암세포에서 분비된 CEA가 혈관으로 흡수되어 혈청 CEA로 나타날 수 있으므로 혈청 CEA와 복강 CEA는 서로 유의한 상관관계를 가질 것이라고 생각하였고, 실제 본 연구에서도 복강 세척액의 CEA치는 혈청 CEA치와 상당히 유의한 상관관계를 보였다($p=0.000$). Asao등(9)은 더글라스와의 세척액과 횡격막하의 세척액의 CEA농도를 비교하였는데 p값

이 0.001 이하로 서로 밀접한 상관관계를 보였고 보고하였다. 일반적으로 유리암세포는 중력에 의해 횡격막하보다는 더글라스와에 더 많이 존재할 것이므로 유리암세포가 CEA를 분비한다면 더글라스와의 세척액의 CEA 농도가 더 높아야 하지만, 실제로는 서로 밀접한 상관관계를 보였으므로 복강세척액의 CEA는 반드시 유리암세포에서만 분비된다고 볼 수는 없다. 따라서 본 연구의 결과를 근거로 유추해 볼 때 혈청 CEA와 복강 CEA는 서로 밀접한 상관관계를 가지며 복강 CEA가 혈청 CEA에 비해 양성률이 높지 않았으므로 저자들은 복강 CEA는 혈청 CEA보다 더 나은 정보를 주지 않는다고 생각한다. 본 연구에서 저자들은 복강세척액의 CEA농도의 한계치를 다른 보고와는 달리 50 ng/g protein으로 정의하였는데 이는 본 연구대상환자들을 100 ng/g protein을 기준으로 환자들을 두 군으로 나누어 구분하였을 때보다 50 ng/g protein으로 구분하였을 때가 더 의미있는 차이를 보였기 때문이다. 또한 본 연구에서는 혈청 CEA와 복강 CEA가 서로 유의한 상관관계를 보였고, 혈청 CA19-9와 복강 CA19-9도 서로 유의한 상관관계를 보였으므로 복강 CA19-9의 한계치도 편의상 370 U/g protein으로 정의하였는데 많은 증례를 통한 보완 분석이 필요하지만 복강 CA19-9도 CEA와 마찬가지로 복강의 유리암세포에서 분비되기보다는 혈청의 농도가 반영되었을 것이라는 저자들의 추측때문이다. 즉, 혈청 CEA의 한계치는 5 ng/ml, CA19-9의 한계치는 37 U/ml로 이미 알려져 있으므로 복강 CEA의 한계치를 50 ng/g protein로 정의하였을 경우 복강 CA19-9치는 혈청 CA19-9의 한계치에 10을 곱하여 370 U/g protein으로 저자들은 편의상 정의하였다.

근치적 수술후 발생하는 복막재발의 원인은 원발종양의 장막표면에 존재하는 암세포가 탈락하여 존재하기 때문이다(20). 따라서 현미경으로 탈락된 암세포를 관찰하는 방법이 복강내 미세전이를 확인할 수 있는 가장 확실한 방법인데, 개복시 복강에 탈락된 유리암세포를 복강세척으로 확인

하는 보고는 많은 연구자들에 의해 알려져 있다(6,7). 위암에서 복강 세척을 통한 유리암세포의 양성률은 시행방법과 판독기준의 차이에 따라 16~48%정도였고, 종양의 침윤도와 종양의 크기, 복수 저류, 육안적 복막파종과 밀접한 상관도를 보인다고 한다(21,22). 본 연구에서는 조기위암이 많았고 판독기준의 차이가 있어 양성률이 9.6%로 낮았는데 이들중 1명을 제외하고는 나머지 모두 IV기에 해당하여 상당히 진행된 경우에만 유리암세포가 복강세척을 통해 발견됨을 알 수 있었다. 또한 근치적인 수술을 시행받고 수술후 재발한 7명의 환자들은 수술당시 복강세척액에서 유리암세포가 한 명도 없었던 점으로 미루어 보아 근치적 수술을 시행한 환자에서 복강 유리암세포의 존재유무가 복막재발을 예측할 수 있는 역할이 약하다고 생각한다. 복강내 유리암세포의 존재를 확인하기 위해 PAS, Papanicolaou, Giemsa 염색 등을 통해 현미경으로 관찰하는 방법외에, 복강세척액에서 관찰되는 세포를 CEA나 CA19-9 등의 종양표지자에 대한 항체를 이용하여 면역세포화학 염색을 시행하여 양성률을 높이는 방법(23)도 있으나 이러한 방법은 대부분 번거롭고 너무 민감하여 특이성이 낮을 것으로 사료되어 임상에서 응용하기에는 어려움이 따를 것으로 생각한다.

본 연구에서는 혈청 및 복강 CEA, CA19-9, 복강 유리암세포의 양성률이 낮아서 위암환자를 조기 진단할 수 있는 종양표지자로서의 기능은 약하다고 생각하고 다만 복강 CA19-9가 양성인 환자는 다변량분석으로 고위험군에 속하므로 주의를 기울여 추적해야 할 것으로 사료된다. 그리고 다섯 가지 검사를 조합한 경우 단변량분석으로도 예후를 예측할 수 있는 인자로서의 가치가 있었고 다변량분석으로도 하나의 독립적인 예후인자로서의 가치가 있었으므로 조합점수가 1 이상인 환자들에게는 수술후 보다 적극적인 추가치료와 추적관찰이 요구된다.

위암의 수술후 재발은 예측하기도 힘들고 일단 발생하면 치료하기도 힘들어 외과의사에게는 많은 고민을 주는 부분이다. 본 연구를 통하여 위암

환자들의 예후를 결정하는 인자로서 TNM이 가장 확실한 인자임을 다시 확인할 수 있었다. 따라서 위암환자에게서 복강세척액의 분석은 절차가 까다롭고 판정에 따라 편견이 있을 수 있으므로 수술전 복부 전산화단층촬영이나 내시경적 초음파 등을 통하여 종양의 진행정도를 예측하고 수술 시야에서 종양의 진행에 대한 철저한 평가로 수술의 범위 및 향후 추가치료를 결정하는 방법이 위암의 예후를 결정하는 가장 중요한 방법이라고 생각한다. 저자들은 이번 연구를 통하여 위암환자들의 종양표지자로 가장 연구가 많이 되고 있는 혈청 및 복강 CEA나 CA19-9의 예후인자로서의 가치를 분석하여 보았는데 이들 각각은 다른 고형암의 종양표지자처럼 양성률이 높지가 않았고 재발을 예측할 수 있는 역할이 약하였지만, 이들의 조합을 통하여 양성률을 높일 수 있고 또한 이들의 조합이 예후인자로서의 가치가 있다는 결과를 얻었다.

결 론

위암환자들에게서 혈청 및 복강 CEA, CA19-9치와 복강 유리세포암은 양성률이 낮아 진단적 가치가 낮았고 재발을 예측할 수 있는 역할이 약하였다. 그러나 각 검사 한 가지보다는 이 검사들의 조합을 통하여 위암의 예후를 예측하는데 보다 정확한 정보를 얻을 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Posner MR, Mayer RJ. The use of serologic tumor markers in gastrointestinal malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8: 533-553.
2. Horie Y, Miura K, Matsui K, Yukimasa A, Ohi S, Hamamoto T, Kawasaki H. Marked elevation of plasma carcinoembryonic antigen and stomach carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1991-1997.
3. Shimizu N, Wakatsuki T, Murakami A, Yoshika H, Hamazoe R, Kanayama H, Maeta M, Koga S. Carcinoembryonic antigen in gastric cancer patients. *Oncology* 1987; 44: 240-244.

4. Kodera Y, Yamamura Y, Torii A, Uesaka K, Hirai Y, Yasui K, Morimoto T, Kato T, Kito T. The prognostic value of preoperative serum levels of CEA and CA19-9 in patients with gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 49-53.
5. 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.
6. Hirono M, Matsuki K, Nimoto M, Hattori T. Comparative studies on cytological and histological evaluation in gastric cancer. *Jpn J Surg* 1981; 11: 330-336.
7. Koga S, Kaibara N, Iitsuka Y, Kudo H, Kimura A, Hiraoka H. Prognostic significance of intraperitoneal free cells in gastric cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 1984; 108: 236-238.
8. 조용관, 이창주, 홍기천, 우제홍, 박홍길, 이찬영, 손진희, 서정일. 위암 수술시 Douglas Pouch 세척에 의한 유리암세포 검사의 의의. *대한외과학회지* 1992; 43: 24-29.
9. Asao T, Fukuda T, Yazawa S, Nagamachi Y. Carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washings can predict peritoneal recurrence after curative resection of gastric cancer. *Cancer* 1991; 68: 44-47.
10. Nishiyama M, Takashima I, Tanaka T, Yoshida K, Toge T, Nagata N, Iwamori S, Tamura Y. Carcinoembryonic antigen levels in the peritoneal cavity: Useful guide to peritoneal recurrence and prognosis for gastric cancer. *World J Surg* 1995; 19: 133-137.
11. Hermanek P, Sobin LH. TNM classification of malignant tumors. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 1997.
12. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study. 12th ed. Tokyo: Kanehara Shuppan, 1993.
13. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randal RJ. Protein measurement with Folin-phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-275.
14. Sabiston DC, Lyerly HK. Textbook of surgery. 15th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997: 534-553.
15. Paxton RJ, Mooser G, Pande H, Lee TD, Shively JE. Sequence analysis of carcinoembryonic antigen: Identification of glycosylation sites and homology with the immunoglobulin supergene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 920.
16. Jessup JM, Kim JC, Thomas P, Ishii S, Ford R, Shively JE, Durbin H, Stanners CP, Fucks A, Zhon H. Adhesion to carcinoembryonic antigen by human

- colorectal carcinoma cells involves at least two epitopes. *Int J Cancer* 1993; 55: 262.
17. Lowe JB, Stoolman LM, Nair RP, Larsen RD, Berhend TL, Marks RM. ELAM-1-dependent cell adhesion to vascular endothelium determined by a transfected human fucosyltransferase cDNA. *Cell* 1990; 63: 475-84.
 18. Harmenberg U, Wahren B, Wiechel KL. Tumor marker carbohydrate antigens CA19-9 and CA50 and CEA in pancreatic cancer and benign disease of the pancreatobiliary tract. *Cancer Res* 1988; 48: 1985-1993.
 19. 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.
 20. Moor GE, Sako K, Kondo T, Baldillo J, Burke E. Assessment of the exfoliation of tumor cells into the body cavities. *Surg Gynecol Obstet* 1961; 122: 469-474.
 21. Hiraoka H, Morita K, Nakahara Y, Morita N, Miyashita H, Torieda M, Esato K, Mohri H, Hiraoka F. Cytological observations of intraperitoneal washings obtained during gastric cancer resection. *Jpn J Gastroenterol Surg* 1984; 17: 713-718.
 22. 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.
 23. Nomoto S, Nakao A, Takeuchi Y, Nonami T, Harada A, Ichihara T, Takagi H. Intraoperative peritoneal washing cytology with the rapid immunoperoxidase method using microwave irradiation. *J Surg Oncol* 1995; 60: 30-34.