

대장암 수술후 재발암과 CEA 변동에 관한 임상적 의의

이화여자대학교 의과대학 외과학교실

박 응 범

=ABSTRACT=

The Significance of Postoperative Serial CEA Levels in Recurrent Colorectal Cancer

Eung - Bum Park, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, Ewha Womans University

The reliability of postoperative CEA testing in the recurrent colorectal cancer was studied using serial CEA determinations for the early detection of the recurrent colorectal cancer. The data was derived 15 patients in my experience.

The results were as follows.

1) In the aspect of the relation of CEA levels and the clinical stages of colorectal cancer, the CEA levels did not correlate well parallel with the Dukes stages of colorectal cancer in this study.

2) The postoperative CEA levels are remarkably reduced 13 out of 15 patients. And 2 patients are slightly increased, which is not significant because they were within normal limit pre- and postoperatively.

3) The CEA levels were elevated remarkably in recurrent cancers. Especially in the patient with liver metastasis, the serum CEA levels were elevated abruptly. And in case with preoperatively high CEA levels, interval to recurrences was shortened.

서 론

대장의 악성종양은 동양에서도 점증하는 추세에 있으나 이의 조기진단이나 수술후 재발에 대한 조기발견에 있어 아직 경절적 방법이 없으나 대장 내시경을 비롯하여 혈청 CEA (carcinoembryonic antigen) 추적검사를 실시하여 수술후 조기

발견을 도모함으로써 중앙치료에 도움을 주고있다. CEA는 1965년 Gold와 Freedman⁴⁾에 의해 대장암에서 최초로 발견된 중앙 표지자로서 분자량이 150,000~250,000인 Glycoprotein 이고 1969년 Thompson²¹⁾에 의한 방사면역 측정법, 1971년 Hansen 등⁵⁾에 의한 Zirconyl phozphate를 이용한 측정법, 1972년 Egan 등³⁾에 의한 이중항체법이 개발된 이래 광범위하게 연구가 진행되고 있다. CEA

는 또한 대장암에서만 특이하게 상승되지않고 그 외 다른 소화기암이나 궤양성 대장염, 크론병, 간 췌장등의 질환에서도 상승됨으로서 실제로 대장암의 screening test로서는 그다지 의의가 없으나 수술후 재발유무 검사나 항암제 치료나 X-선 치료효과의 판정에 이용되고 있다²⁾⁸⁾¹³⁾¹⁶⁾¹⁹⁾. 저자는 1982년부터 1986년 12월까지 이대부속병원에서 입원하여 대장 직장암 수술후 혈청 CEA치를 추적하여 재발발견을 분석함으로서 CEA치 측정과 재발발견의 의의를 분석 고찰하였다.

관찰대상 및 방법

1982년 1월부터 1986년 12월까지 수술후조직학적 진단상 대장 및 직장암으로 진단되어 평균 2년 4개월간 추적한 15예를 대상으로 하였으며 이중 일정간격(6주간격)으로 추적한 혈중 CEA치를 검토하여 CEA치 상승과 재발과의 의의를 검토관찰하였다.

① 이들 15예의 수술전 CEA치와 Dukes 분류와의 관계

② 완전 종양절제술후 수술전과 후의 혈중 CEA치의 변화

③ 수술후 CEA추적치와 재발암과의 관계

대장 및 직장악성 종양의 분류는 Table 1과 같이 Dukes분류에 의거하였으며 CEA측정법은 Abbott CEA, RIA Kitt를 이용한 고힘상 방사면역 분석법을 사용하여 정양검사 하였다.

성 적

대장 및 직장악성 종양에 있어서 15예의 CEA 측정치는 수술직전, 직후부터 6주에서 3개월간격으로 측정후 반복하여 연속측정예이었다.

첫째 수술전 CEA치와 Dukes분류와의 관계:

전체 15명중 Dukes "A"는 1명이었고 수술전 CEA치는 5.0 μ g/dl 이하였으며 Dukes "B"도 4명이었으나 5.0 μ g/dl 이상이 3명, 이하가 1명이었고 Dukes "C"는 10명중 5.0 μ g/dl 이상이 3명, 이하가 7명이었다 (Table 2 참조).

Table 1. Dukes' classification

- A. Tumor confined to wall of rectum
- B. Tumor through rectal wall but no nodal metastasis
- C. Tumor involving perirectal tissue and lymph nodes

Table 2. Dukes classification and CEA level

Classification	No. of patient	CEA level (ng/dl)	
		5 이상	5 이하
Dukes A	1		1
Dukes B	4	3	1
Dukes C	10	3	7

Table 3. CEA level before and after cancer resection

Case	CEA (ng/dl)	
	before level	after level
1	459	30
2	662	426
3	131	275
4	612	318
5	835	393
6	18	153
7	324	385
8	210	101
9	1123	647
10	747	623
11	475	270
12	329	154
13	1361	11.42
14	393	2.97
15	1085	3.62

둘째로 완전종양 제거술후의 수술전과 후의 혈중 CEA치의 변화비교는 Table 3에서와같이 13예(86.5%)가 하강하고 단 2예(13.5%)만이 약간 상승하였으나 수술전 CEA치가 정상범위인데다 수술직후 CEA치도 정상범위여서 상승치에대한 특별한 의미는 없을것 같다 (Table 3 참조).

셋째 CEA추적치와 재발한예의 혈중 CEA치의 변화:

Table 4. Relationship between cancer recurrence and CEA follow up level

Case	CEA level (ng/dl)			Confirmed diagnostic method	Recurrence site
	Preop.	Postop.	Elevated state		
9	11.23	6.47	(-) 61.99	C - T	Liver
10	7.47	6.23	(5.05) 27.64	Colonofiberscopy	Colon
13	13.61	11.42	(19.67) 62.76	C - T	Liver
14	3.93	2.97	(4.61) 21.52	Colonofiberscopy	Colon
15	10.85	3.62	(7.44) 22.35	Explo - laparotomy	Peritoneal cavity

* () just previous value of Elevated state

수술후 장기 추적검사(평균 2년 4개월). 15예 중 재발한 5예에서는 수술후 추적검사도중 급격한 상승폭을 보였으며 이들의 전산화 단층촬영(CT), 대장 내시경(colonofiberscopy) 혹은 시험개복술에 의하여 재발이 확인되었다. 재발부위도 대장, 간, 복강이었으며 CEA 치는 간에 재발한 경우가 타부위보다 급격한 상승을 보였다. 또한 이들의 재발기간은 수술전 CEA 치가 높을수록(3예) 재발기간이 단축되었다. 즉 수술전 CEA치가 높았던 3예는 1~5차의 추적시 상승하였으나 낮았던 1예는 추적 8차시 상승함을 보여 주었다(Table 4 참조).

고 안

CEA는 1965년 Gold와 Freedman⁴⁾에 의해 대장암환자에서 처음으로 발견되어 1969년 Thompson 등²¹⁾에 의해 방사면역 측정법이 개발되었고 1971년 Hansen 등⁵⁾¹⁰⁾은 Zirconyl phosphate를 이용한 CEA 측정법을, 1972년 Egan 등³⁾은 이중항체법을 개발하였다. CEA는 Glycoprotein antigen²⁾으로서 분자량이 150,000~250,000으로서 탄수화물과 단백질로 구성되며 주 아미노산은 aspartic acid, glutamic acid, threonine 및 serine으로 구성되어 있다. 한편 CEA는 대장암에서 특이하게 상승되지만 다른 소화기 암에서도 발견됨을 보고하였고⁸⁾¹⁶⁾ 간장질환, 담도질환, 염증성 장질환, 췌장염, 흡연자나 고령자에서도 나타나는 것으로 대장암을 위한 screening test에는 부적합한것으로 되어

있다.¹⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁶⁾. 한편 CEA는 간에서 대사되며 담도와 요로로 배설되어 이계통의 질환에서 상승치를 보이면 질병의 예후판정에 척도로서 이용되기도 하며²⁾⁶⁾²²⁾ 검사시 이경우에도 단일검사보다¹⁵⁾¹⁸⁾ 연속적인 추적검사가 의의를 갖는다¹⁷⁾. 일반적으로 CEA 치는 대장암에서 종양세포의 증가에 따라서 CEA 치가 상승하며 Tumor Specific Antigen⁷⁾으로서 이는 CEA 치의 수술전과 후의 비교관찰로서 판단할수 있다. 저자의 경우로 Dukes B와 C에서 증가됨을 보여주었으나 팔목할만한 변화는 관찰되지 않았다.

CEA 치는 이에따라 종양제거술후 현저히 감소되며 방사선 요법이나 화학요법에서도 감소를 나타내어 예후판정의 지침으로 이용되고 있음을 알 수 있다. 저자의 경우는 이를 추적치않았으나 단 수술직후의 CEA 치가 직전의 CEA 치보다 86.5% 이상에서 감소됨을 확인할수 있었다. 단지 2예에서만 Dukes "B" 1.31에서 2.75 μ g/dl로, Dukes "C" 3.24에서 3.85 ng/dl로 상승하였으나 모두 정상 범위로서 큰 의의는 없는 것으로 판단된다. 그렇다고 보면 결국 CEA 치는 거의 100%에 육박하는 예에서 수술전보다 수술후 감소됨을 알수 있다.

완전 종양제거술후 조기발견을 위한 추적검사시 대장내시경과 CEA를 이용함은 널리 알려져 있으며 재발한 종양의 경우 일정기간 간격으로 CEA 측정시 급상승하는것은¹⁵⁾ 질병의 진행과 일치하는 것으로서 저자의 경우도 15예중 5예의 재발 종양의 경우 현격히 증가됨을 증명할 수 있었

다. 재발부위별 특징은 간과 대장 및 복강등이었으나 간과 같은 경우는 대장이나 복강에서의 재발보다 CEA 치가 갑자기 급상승됨을 알수 있었고 이는 Wanebo 등²²⁾ 및 Sorokin 등²⁰⁾의 보고와 유사하였다. 한편 CEA 상승은 추적검사중 수술전 CEA 치가 높을수록 조기 재발됨을 알수 있었으며 이는 수술전 CEA 치가 높을수록 예후가 나쁘다는 것을 알수 있었다.

이와같은 결과는 대장악성종양에서 CEA 치를 연속적으로 추적함으로써 수술후 재발암의 조기 발견, 원격전이 판단, 조기 재발가능성의 판단에 가치있는 검사임을 확인할수 있었으며 대장 직장 악성 종양 수술후 재발추적 및 예후판정에 유용할 것으로 판단된다.

결 론

1982년 1월부터 1986년 12월까지 저자가 장기(평균 2년 4개월) 추적한 대장 직장 악성종양 15예를 대상으로 혈중 CEA를 추적한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 수술전 CEA 치와 대장 및 직장악성종양의 Dukes 분류와의 단계에서 Dukes A 1명은 5 μ g/dl 이하, Dukes B는 3명이 5 μ g/dl 이상이고 1명이 이하였으며 Dukes C는 이상이 3명, 이하가 7명이었다.

2) 전 15예중 13예에서 종양 절제술후 CEA 치 감소하였으나 단 2예에서 약간의 증가를 보였다. 그러나 수술전 CEA가 정상이었고 수술후에도 정상범위에 있었던 것으로보아 큰 의의는 없다고 보며 그외의 13예는 현격한 CEA 치 감소를 보였다.

3) 완전 종양 절제술후 연속 추적검사시 CEA 치상승은 재발발견에 확실한 의의가 있었으며 재발한 예의 혈중 CEA 치의 변화로 재발부위에 따라 차이가 있었다. 특히 간에 재발한 예는 CEA 치가 급격히 상승하였고 수술전 CEA 치가 높은 예에서는 조기 재발되었다. 그러나 수술전 CEA 치가 정상이었든 예는 재발시기가 상당기간 연장되었다.

REFERENCES

- 1) Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB : *Effect of age and cigarette smoking on CEA levels. JAMA 1976; 235*
- 2) Bibins BA, Meeker WR, Griffin WO: *Carcinoembryonic antigen(CEA) levels and histology in colon cancer. J Surg Res 1975; 18:257*
- 3) Egan ML, Lautenschleger JT, Coligan JE, Todd CW: *RIA of CEA, immunochemotherapy 1972*
- 4) Gold P, Freedman SO: *Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinoma by immunologic tolerance and absorption technic. J Exp Med 1965; 12: 439-462*
- 5) Hansen HJ, Lance KP, Krupey J: *Demonstration of an ion-sensitive antigenic site on carcinoembryonic antigen using zirconyl phosphate gel. Cilin Res 1971; 19:143*
- 6) Hansen HJ, Synder JJ, Miller E : *Carcinoembryonic antigen assay. A laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer. Human Pathol 1974; 5: 139*
- 7) Henning P, Axel S, Manfre J Heyman H: *Comparison of the tumor markers CEA, TPA, and CA 19-19 in colorectal carcinoma. Cancer 1987;59:223-226*
- 8) Hoyyoke ED, Chu TM, Murphy GP: *CEA as monitor of gastrointestinal malignancy. Cancer 1975; 35: 830*
- 9) Kim CN, Lee YW: *A clinical study on changes of serum CEA levels in gastrointestinal tract cancer. JKSS 1980; 22: 415-427*
- 10) Kim SM, Lee SD, Lee HD: *Measurement of serum carcinoembryonic antigen in healthy adult Korean. JAMA 1981; 24: 63-69*
- 11) Laurence DJR, Stevens U, Bettelheim R, Darcy D, Leese C, Tuberville C, Allexander P, Johna EW, Neville AM: *Role of plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis of gastrointestinal mammary and bronchial carcinoma. Br Med J 1972; 3-605*
- 12) LoGerfo P, LoGerfo F, Herter F, et al: *Tumor associated antigen in patients with carcinoma of the colon. Am J Surg 1972; 123: 127*

- 13) Lowenstein MS, Zamcheck N: *Carcinoembryonic antigen assay of ascites and detection of malignancy. Ann Intern Med 1978; 88: 635-638*
 - 14) March JP, Jaeger P, Bertholet MM: *Detection of recurrence of large bowel carcinoma by radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen (CEA), Lancet 1974; 2: 535*
 - 15) March JP, Vienny H, Jaeger P, Haldemann B, et al: *Long term follow up of colorectal carcinoma patients by repeated CEA. RIA. Cancer 1978; 42: 1439*
 - 16) Martin EW Jr, Kibbery WE, DiVecchina L, Anderson G, Catalano P, Minton JP: *Carcinoembryonic antigen, clinical and histological aspects. Cancer 1976; 37: 62-81*
 - 17) Mayer RJ, Garnik MB, Stelle GD Jr, Zamcheck N: *CEA as a monitor of chemotherapy in disseminated colorectal cancer. Cancer 1978; 42: 1428-1433*
 - 18) Pauwels R, Vander Straeten M: *Plasma levels of CEA in bronchial CA and chronic bronchitis. Thorax 1976; 30: 560*
 - 19) Ravry M, Moertel CG, Schult AJ, Go VLW : *Usefulness of serial serum carcinoembryonic antigen (CEA) determination during anticancer therapy of long term follow up of gastrointestinal cancer. Cancer 1976; 38: 2310*
 - 20) Sorokin JH, Sugarbacker PH, Zamcheck N, Pissick M, Zupchick HZ, Moore PD: *Serial CEA assays: Use in detection of cancer recurrence. JAMA 1974; 228: 49*
 - 21) Thomson D, Krupey J, Freedman SO, Gold P : *The radioimmunoassay of circulating CEA of the human digestive system. Proc Natl Acad USA 1969; 64: 161*
 - 22) Wanebo HJ, Rao B, Prinsky CM, et al: *The use of the preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator to complement pathologic staging. In Press N Engl J Med, August 1978*
-