

대장 및 직장암 환자에서 말초혈 및 문맥혈의 암태아성항원값(CEA)의 비교분석

강북삼성병원 일반외과

문영준 · 김홍대 · 한원곤 · 김광연

= Abstract =

Comparison and Analysis of Carcinoembryonic Antigen Levels of Peripheral and Portal Blood in Colorectal Cancer Patients

Young-Jun Mun, M.D., Heung-Dae Kim, M.D., Won-Kon Han, M.D.
and Kwang-Yun Kim, M.D.

Department of Surgery, Kangbuk Samsung Hospital

Carcinoembryonic antigen(CEA) was widely used as a monitor for detection, staging, checking recurrence, and determining response of therapy in colorectal cancer patients.

In the current study, in order to clarify the mechanism by which CEA is released into peripheral blood, 167 patients operated with colorectal cancer were examined for the correlation between CEA levels in peripheral and portal blood, and various histopathologic variables of cancer lesions. The mean CEA levels of portal blood(9.69 ± 3.91 ng/ml) were significantly higher than those of peripheral blood(5.45 ± 2.24 ng/ml, $p < 0.01$) and also CEA positive rate(greater than 5 ng/ml) of portal blood(47.3%) were significantly higher than those of peripheral blood(31.7%, $P < 0.05$). Elevation of CEA levels in portal and peripheral blood were not significantly correlated but somewhat related to histopathologic variables including tumor size(in portal blood), node metastasis, and Dukes' classification except tumor location, tumor differentiation and invasive layer of the colorectal wall. CEA levels of peripheral blood of four out of eleven patients with liver metastasis were below 5 ng/ml. However, portal CEA levels were above 5 ng/ml in all patients. We suggest that CEA in peripheral blood is mainly drained by the hematogenous portal system.

Key Words: Colorectal cancer, CEA, Portal, Peripheral

서 론

대장직장암 환자에서 암을 발견하고 병기분류, 예후 및 치료후의 추적관찰을 하는데 있어서 Carcinoembryonic antigen(CEA)의 유용성은 과거 20년간 자주 보고되어 왔다^{28,29,31)}.

CEA는 1965년에 처음으로 Gold와 Freedman등이 인체내 소장과 대장암 조직에서 발견한 분자량 20만 Dalton의 glycoprotein으로서^{4,5)} 최근에 대장직장암 환자를 관리하는데 있어서 꼭 필요한 진단법이 되었다.

CEA는 다른 소화기암 보다 대장 및 직장암에서 높은 양성률을 보이며 병기가 진행될수록 혈중치가 증가

되고 암세포에서 형성되어 문맥을 통해 간대사를 거쳐 말초혈에 도달된다고 보고가 되어 있다.

저자들은 대장직장암 환자에서 개복직후 문맥혈을 채취하여 암의 성상 및 진행정도에 따른 말초혈과 문맥혈의 CEA값의 상호관계를 알아보기 위하여 이 연구를 시행하였다.

관찰대상 및 방법

저자들은 1992년 1월부터 1995년 8월까지 강북삼성병원 일반외과에서 대장 및 직장암으로 진단되어 수술을 시행받은 382명의 환자 중 167명을 대상으로 이 연구를 시행하였다. 성별로는 남자가 98명이고 여자가 69명이었으며 남녀비는 1.42:1로서 남자에 많았다. 평균연령은 55.9±12.8세이었으며 50대가 50명(29.9%)으로서 가장 많았다.

환자들은 개복직후 문맥혈을 채취하여 암의 위치, 크기, 변형 Astler-Coller 분류법에 의한 각 병기별, 장벽으로의 침윤정도, 임파절의 암전이유무 및 세포분화도에 따라 수술전 말초혈의 CEA값과 비교하고자 하였다. 문맥혈의 채취는 직장암의 경우 상직장정맥, 에스상결장암의 경우 에스상결장정맥, 하행결장암의 경우 좌결장정맥, 횡행결장암의 경우 중결장정맥, 상행결장암의 경우 우결장정맥, 맹장암의 경우 회맹정맥을 사용하였다.

CEA값의 측정법은 Abbott laboratory Co.의 CEA-RIA diagnostic kit를 사용했으며 혈청의 CEA값이 5 ng/ml 이상을 양성으로 5 ng/ml 이하를 음성으로 판정하였다¹⁾. 말초혈 또는 문맥혈의 CEA값은 적게는 0.41 ng/ml부터 많게는 183.34 ng/ml까지 측정되었고 80 ng/ml 이상은 통계처리에서 제외시켰다. 통계처리는 Student's t test와 chi-square test를 사용하였다.

결 과

1) 문맥혈과 말초혈의 CEA

문맥혈의 CEA 평균값은 9.69±3.91 ng/ml였고, 말초혈의 CEA 평균값은 5.45±2.24 ng/ml로서 문맥혈의 CEA 평균값이 말초혈에 비해 유의성 있게 높게 측정되었다(p<0.01).

167명중 말초혈의 CEA값이 5 ng/ml 이상인 환자가 53명(31.7%)였고 문맥혈의 CEA값이 5 ng/ml 이상인 환자가 79명(47.3%)으로서 문맥혈의 CEA 양성률이 말초혈보다 유의성있게 높게 측정되었다(p<0.05)(Table 1).

2) CEA와 암의 위치

암의 위치가 직장인 경우는 총 129명이었고, 에스상결장인 경우는 16명, 하행결장은 2명, 횡행결장은 2명, 간만곡부는 8명, 상행결장은 8명, 맹장은 2명이었다. 암의 위치와 각각의 말초혈 및 문맥혈의 CEA 양성률과는 유의한 상관관계는 없었다(Table 2).

3) CEA와 암의 크기

암의 크기가 4.9 cm 이하인 경우는 47명, 5.0~7.9 cm인 경우는 102명, 8.0 cm 이상인 경우는 18명이었으며 각각의 말초혈과 문맥혈의 CEA 양성률을 비교한 결과 말초혈의 CEA 양성률은 암의 크기와 상관관계가 없었으나 문맥혈의 CEA 양성률은 암의 크기가

Table 1. CEA in peripheral and draining blood

	Mean(ng/ml) ±S.E.	Positive rate(%)
Peripheral CEA	5.45±2.24	53명(31.7)
Portal CEA	9.69±3.91 (p<0.01)	79명(47.3) (p<0.05)

Table 2. Cancer locations and CEA positive rate

Location	No.	CEA positive rate(%)	
		Peripheral*	Portal**
Rectum	129	36.4	51.2
Sigmoid colon	16	12.5	25.0
Descending colon	2	50.0	50.0
Transverse colon	2	0	50.0
Hepatic flexure	8	25.0	50.0
Ascending colon	8	25.0	50.0
Cecum	2	0	0

*: not significant, **: not significant

Table 3. Cancer size and CEA positive rate

Size	No.	CEA positive rate(%)	
		Peripheral*	Portal**
~4.9 cm	47	25.5	34.0
5.0 cm~7.9 cm	102	34.3	50.0
8.0 cm~	18	33.3	66.7

*: not significant, **: p<0.01

Table 4. Dukes' stage and CEA positive rate

Dukes' stage	No.	CEA positive rate(%)	
		Peripheral*	Portal**
A	2	0	0
B	54	31.5	40.7
C	99	34.3	49.5
D	12	50.0	66.7

*: p<0.05, **: p<0.05

클수록 유의성있게 증가되었다(Table 3).

4) CEA와 Dukes' 병기³⁾

병기별로 보면 Dukes' A가 2명, Dukes' B가 54명, Dukes' C가 99명, Dukes' D가 12명이었고, 각 병기별로 말초혈과 문맥혈의 CEA 양성률과 비교시 상관관계가 있는 경향을 보였다(Table 4).

5) CEA와 장벽의 침윤

암의 침윤이 점막하층에서부터 고유근육층까지 침윤된 경우를 SM~PM, 장막과 주위로의 침윤이 의심되는 경우를 SS(A1), 장막 또는 주위조직으로 확실히 침윤된 경우를 S(A2), 주위 연속된 구조를 침윤한 경우를 SI(AI)로 정의하였다. 이 중 SM~PM인 경우가 52명, A1인 경우가 4명, A2인 경우가 93명, AI인 경우가 18명이었고, 이를 말초혈과 문맥혈의 CEA 양성률과 비교하였으나 통계학적인 의의가 없었다(Table 5).

6) CEA와 임파절의 암전이

임파절의 암전이가 있었던 경우가 111명, 없었던 경

Table 5. Invasive layer and CEA positive rate

Invasive layer	No.	CEA positive rate(%)	
		Peripheral*	Portal**
SM~PM	52	9.6	34.6
SS(A1)	4	50.0	50.0
S(A2)	93	31.2	48.4
SI(AI)	18	61.1	61.1

*: not significant, **: not significant

Table 6. Node metastasis and CEA positive rate

Node metastasis	No.	CEA positive rate(%)	
		Peripheral*	Portal**
Negative	56	32.1	41.1
Positive	111	37.8	49.5

*: p<0.05, **: p<0.05

Table 7. Cell differentiation and CEA positive rate

Cell differentiation	No.	CEA positive rate(%)	
		Peripheral*	Portal**
Well	12	50.0	83.3
Moderate	138	28.3	45.7
Poor	17	47.1	35.3

*: not significant, **: not significant

우가 56명으로서 말초혈과 문맥혈의 CEA 양성률과 비교한 결과 각각 상관관계가 있는 경향을 보였다(Table 6).

7) CEA와 세포분화도

병리조직 소견상 세포분화도를 보면 고분화암이 12명, 중등도분화암이 138명, 저분화암이 17명이었고, 각각의 말초혈과 문맥혈의 CEA 양성률과 비교시 통계적인 상관관계는 없었다(Table 7).

고 안

암태아성항원(CEA)은 대장직장암 뿐만아니라 염증성 장질환, 췌장염, 간질환, 유방암, 대장 및 직장용종, 위암, 폐암, 방광암, 두경부암, 만성기관지염, 기관지확장증, 요독증 및 만성 흡연자에게도 상승하는 비특이성 항원이지만, 현재 대장 직장암의 가장 중요한 종양 표식자로서 진단과 치료 및 예후를 판단하는데 있어서 큰 도움을 주고 있다^{1, 6, 11, 17, 19, 21, 23, 25, 32, 33}).

CEA는 분자량 20만 Dalton의 glycoprotein으로서 간에서 대사가 이루어지고 담즙과 요로 배설되는 것으로 알려져 있다¹⁷).

대장 및 직장암 환자에서 말초혈의 CEA의 증가를 설명하기 위하여 그동안 많은 조직병리학적, 조직화학적, 그리고 병리생리학적 연구들이 시도되어 왔다. 최근들어서 CEA는 암세포에서 생성되어서 주위 조직으로 분비되고 다시 임파조직과 혈류로 들어가며 간에서 대사되고 분비되어 대장직장암에서 재흡수되는 등의 많은 병리생리적 과정에 의해 조절된다고 생각된다^{7, 10, 24, 26}. CEA가 말초혈액으로 분비되는 과정에서 주로 문맥으로 들어가는지 아니면 임파조직으로 들어가는지는 아직 입증되어 있지 않다^{7, 10, 26}. 이론적으로는 CEA값이 말초혈과 문맥혈에서 같아야 하지만 저자들의 연구에서는 문맥혈의 평균 CEA값과 양성률이 말초혈보다 훨씬 높았다. 이러한 결과는 CEA가 주로 유출정맥을 통해 문맥으로 들어간다는 사실을 보여주고 있다. 문맥혈에서보다 말초혈에서의 CEA값이 낮은 것은 간에서 대사분해되고 배출되어 혈액으로 회석되기 때문으로 생각된다^{15, 24}. 대부분의 학자들은 암이 진행될수록 CEA값이 더 높고 올라가는 경향이 있다고 보고하였고^{7, 10, 14} Tabuchi등²⁵에 의하면 말초혈에서는 정맥침습의 경우만이 CEA 양성률과 상당한 연관성이 있다고 하였고, 임파침습과 Dukes'병기는 CEA 양성률과 연관된 경향을 보였으며 암의 크기, 위치, 세포분화도, 장벽의 암침윤 정도와 임파절의 암전이와는 어떤 상관관계도 없었다고 하였다. 문맥혈에서는 정맥침습의 경우가 가장 양성률과 연관성이 높았으며, 암의 크기, 장벽의 암침윤정도, 임파침습과 Dukes' 병기는 양성률과 상당히 연관되어 있었고, 세포분화도와 임파절의 암전이는 양성률과 연관된 경향

만을 보였다고 보고하였다.

Moertel등¹⁸은 암의 위치에 따른 CEA 평균값의 차이가 없다고 하였고 일부 학자들^{12, 16, 27}은 위치별로 차이가 있다고 하였다. 암의 크기는 대부분의 연구^{18, 28, 29}에서 암의 크기가 클수록 CEA 평균값과 CEA 양성률이 높게 측정되었다. Dukes' stage와의 관계를 보면 대부분의 학자들^{2, 9, 13, 20, 22, 30, 31, 34}이 암의 병기가 진행될수록 CEA 평균값과 양성률이 높게 측정된다고 하였다. 또한 임파절의 암전이와 장벽의 암침윤이 있었던 경우가 없었던 경우보다 CEA 평균값 및 양성률이 높았다고 하였다. 세포분화도에 따라서는 차이가 없었다^{2, 11, 18}).

본 연구에서는 암의 위치, 크기, Dukes' 병기, 장벽의 암침윤 정도, 임파절의 암전이 유무와 세포분화도 등의 6가지 항목을 각각의 문맥혈과 말초혈의 CEA값과 비교하였으나 암이 진행될수록 CEA값의 상승과 각각에서 말초혈보다 문맥혈의 CEA 양성률이 높게 측정되었는지에 관한 결과는 암의 크기가 클수록 문맥혈의 CEA 양성률이 유의성있게 증가되었고 임파절의 암전이와 Dukes' 병기에서 다소 상관관계가 있는 경향을 보였을 뿐이고 나머지는 관계가 없었다.

또한, 장폐쇄가 있었던 경우가 30명이었는데 이들의 말초혈 CEA 평균값 및 양성률은 각각 16.06과 50%이었고, 문맥혈 CEA 평균값 및 양성률은 각각 58.52와 63.3%이었다. 간전이가 있었던 경우는 11명이었는데 이들의 말초혈 CEA 평균값 및 양성률은 각각 22.10과 63.6%이었고 문맥혈 CEA 평균값 및 양성률은 각각 42.72와 100%이었다. 간전이가 있었던 환자 11명 중에서 4명은 말초혈 CEA값이 5 ng/ml 이하였으나 문맥혈 CEA값은 11명 모두 5 ng/ml 이상이었다. 장폐쇄 및 간전이와 같은 진행된 암의 경우는 장폐쇄가 없거나 간전이가 없었던 경우보다 CEA 평균값과 양성률이 각각 높게 측정되었다.

결 론

저자들은 1992년 1월부터 1995년 8월까지 강북삼성병원 일반외과에서 대장 및 직장암으로 진단되어 수술을 시행받은 382명의 환자중 167명을 대상으로 수술전 말초혈 및 개복직후 문맥혈을 채취하여 암의 위치, 크기, 변형 Astler-Coller 분류법에 의한 각 병기

별, 장벽으로의 침윤정도, 임파절의 암전이 유무 및 세포분화도에 따른 CEA 양성률을 비교분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 문맥혈의 CEA 평균값은 9.69 ± 3.91 ng/ml였고 말초혈의 CEA 평균값은 5.45 ± 2.24 ng/ml로서 문맥혈의 CEA 평균값이 말초혈에 비해 유의성있게 높게 측정되었다($p < 0.01$). 말초혈의 CEA 양성률이 31.7%였고 문맥혈의 CEA 양성률이 47.3%로서 문맥혈의 CEA 양성률이 말초혈보다 유의성있게 높게 측정되었다($p < 0.05$). CEA는 원발암 조직의 유출정맥을 통해서 혈행성으로 문맥을 거쳐서 말초혈액으로 분비된다고 생각된다.

2) 암의 위치와 각각의 말초혈 및 문맥혈의 CEA 양성률과는 상관관계가 없었다.

3) 암의 크기와 말초혈의 CEA 양성률과는 상관관계가 없었으나 문맥혈의 CEA 양성률은 암의 크기를수록 유의성있게 증가되었다.

4) Dukes 병기가 진행될수록 말초혈과 문맥혈의 CEA 양성률은 의미있게 증가되었다.

5) 장벽의 암침윤 정도에 따른 말초혈과 문맥혈의 CEA 양성률을 비교시 상관관계는 없었다.

6) 임파절의 암전이가 있었던 경우가 없었던 경우보다 말초혈과 문맥혈의 CEA 양성률이 의미있게 증가되었다.

7) 세포분화도에 따라 각각의 말초혈과 문맥혈의 CEA 양성률을 비교시 상관관계는 없었다.

REFERENCES

- 1) Delwiche R, Zamcheck N, Marcon N, et al: Carcinoembryonic antigen in pancreatitis. *Cancer* 31: 328, 1973
- 2) Dhar P, Moore T, Zamcheck N, Kupchik H: Carcinoembryonic antigen in colon cancer; Use in preoperative and postoperative diagnosis and prognosis. *JAMA* 221: 31, 1972
- 3) Dukes CE, Bussey HJR: The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer* 12: 309, 1958
- 4) Gold P, Freedman SO: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 122: 467, 1965
- 5) Gold P, Freedman SO: Demonstration of tumor

- specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med* 121: 439, 1965
- 6) Hall RP, Laurence DJ, Dancy D, et al: Carcinoembryonic antigen in the urine of patients with urethelial carcinoma. *Br Med J* 3: 609, 1972
- 7) Hamada Y, Yamamura M, Mioki K, Nagura H, Watanabe K: Immunohistochemical study of carcinoembryonic antigen in patients with colorectal cancer: Correlation with plasma carcinoembryonic antigen levels. *Cancer* 55: 136, 1985
- 8) Hansen HJ, Lance KP, Krupey J: Demonstration of an ionsensitive antigen site on carcinoembryonic antigen using zinconyl phosphate. *Clin Res* 19: 143, 1971
- 9) Hansen HJ, Snyder JJ, Miller E, et al: Carcinoembryonic antigen assay. *Hum Path* 105: 139, 1974
- 10) Holyoke D, Reynoso G, Chu TM: Carcinoembryonic antigen(CEA) in patients with carcinoma of the digestive tract. *Ann Surg* 176: 559, 1972
- 11) Laurence DJ, Stevens U, Bettelheim R: Role of plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis of gastrointestinal mammary and bronchial carcinoma. *Br Med J* 3: 605, 1972
- 12) Livingstone AS, Mapson LG, Shuster J, Gold P, Hinchey F: Carcinoembryonic antigen in diagnosis and management of colorectal carcinoma. *Arch Surg* 259, 1974
- 13) Logerfo P, Krupey J, Hansen HJ: Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia: Assay using zinconyl phosphate gel. *New Engl J Med* 285: 138, 1971
- 14) Logerfo P, Logerfo F, Herter F, Barker HG, Hansen HJ: Tumor associated antigen in patients with carcinoma of the colon. *Am J Surg* 123: 127, 1972
- 15) Martin EW, Halpern SE: Carcinoembryonic antigen production, secretion and kinetics in BALB/C mice and a nude mouse-human tumor model. *Cancer Res* 44: 5475, 1984
- 16) Martin EW, Mintion JP, Carey LC: CEA-directed second-look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 202: 310, 1985
- 17) Meeker WR, Kashimiri R, Hunter L, et al: Clinical evaluation of carcinoembryonic antigen test. *Arch Surg* 107: 266, 1973

- 18) Moertel CG, Go WLW, et al: *The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnosis, staging and prognosis of colorectal cancer. Cancer* 58: 603, 1966
- 19) Moore TL, Dhar P, Zamcheck N, et al: *Carcinoembryonic antigen in liver disease I. Clinical and morphological studies. Gastroenterology* 63: 88, 1972
- 20) Moore TL, Kupchik HJ, Marcon N, et al: *Carcinoembryonic antigen assay in the cancer of colon and pancreas and other digestive tract disorders. Am J Dig Dis* 16: 1, 1971
- 21) Pule AH, Strauss E, Vandevoorde J, et al: *Tumor associated antigen in patients with inflammatory bowel disease. New Engl J Med* 287: 144, 1971
- 22) Reynose G, Chu TM, Holyoke D, et al: *Carcinoembryonic antigens in patients with different cancers. JAMA* 220: 361, 1972
- 23) Rule AH, Sachar D, Golesky Reilly C, et al: *Circulation carcinoembryonic antigen - Relationship to clinical status of patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology* 64: 794, 1973.
- 24) Shuster J, Silverman M, Gold P: *Metabolism of human carcinoembryonic antigen in xenogenic animals. Cancer Res* 33: 65, 1973
- 25) Steward AM, Nixon DW, Zamcheck N, et al: *Carcinoembryonic antigen in breast cancer patients: Serum levels and disease progress. Cancer* 33: 1246, 1974
- 26) Sugarbaker PH: *Carcinoembryonic antigen(CEA) assay in obstructive colorectal cancer. Ann Surg* 184: 752, 1976
- 27) Sugarbaker PH, Skarin AT, Zamcheck N: *Patterns of serial CEA assays and their clinical use in management of colorectal cancer. J Surg Oncol* 8: 523, 1976
- 28) Tabuchi Y, Deguchi H, Imanishi K, Saitoh Y: *Comparison of carcinoembryonic antigen levels between portal and peripheral blood in patients with colorectal cancer. Cancer* 59: 1283, 1987
- 29) Tabuchi Y, Deguchi H, Saitoh Y: *Carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels of peripheral and draining venous blood in colorectal cancer patients. Cancer* 62: 1605, 1988
- 30) Thomson DMP, Krupey J, Freedman SO, et al: *The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. Proc Nat Acad Sci USA* 64: 161, 1969
- 31) Wanebo JH, Rao B, Pinsky CM, et al: *Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. New Engl J Med* 299: 448, 1978
- 32) Wolff WI, Shinya H: *Earlier diagnosis of cancer of the colon through colonic endoscopy. Cancer* 33: 912, 1974
- 33) Wolff WI, Shinya H: *Polypectomy via fiberoptic colonoscope: Removal of neoplasm beyond reach of sigmoidoscope. New Engl J Med* 288: 329, 1973
- 34) Zamcheck N, Wilhlem GD, et al: *Prognostic factors in colon carcinoma. Hum Path* 6: 31, 1975