

# 대장암의 수술 조작이 유입정맥 혈중 암태아성항원(CEA) 수치에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 외과학교실, <sup>1</sup>임상병리학교실

김용훈 · 배옥석 · 박효원 · 박성대 · 전동석<sup>1</sup>

## The Effect of Tumor Manipulation on Serum Carcinoembryonic Antigen Levels in Colorectal Cancer Patients

Yong Hoon Kim, M.D., Ok Suk Bae, M.D., Hyo Won Park, M.D., Sung Dae Park, M.D., Dong Suk Chun, M.D.

Departments of General Surgery and <sup>1</sup>Clinical Pathology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

**Purpose:** Tumor cells can be shed into a venous blood stream by manipulation of tumor during surgery, resulting metastasis to distant organs from the primary tumor. In order to elucidate the effect of early lymphovascular dissection prior to tumor mobilization, we studied the difference in carcinoembryonic antigen (CEA) values of tumor draining veins before and after tumor mobilization.

**Methods:** Blood samples were taken from the tumor draining veins of sixteen patients during operations. The lymphovascular dissection was performed before the tumor mobilization, and the main draining vein from the tumor was isolated and the proximal end was ligated and blood samples were taken, then the tumor mobilization was made. Just before the removal of the tumor, we took the second sets of blood samples from the same sites.

**Results:** There were no significant differences in CEA values between peripheral blood ( $1.8 \pm 1.2$  ng/mL) and tumor draining veins before the tumor mobilization. The mean CEA value of draining veins after the tumor mobilization ( $14.3 \pm 11.9$  ng/mL) was significantly higher than that of draining veins before the mobilization ( $2.2 \pm 2.1$  ng/mL) ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** These results suggest that early lymphovascular dissection procedures before tumor mobilization can reduce the opportunity of tumor cell dissemination into draining vein. *J Korean Soc Coloproctol 2001;17:193-197*

**Key Words:** CEA, Early lymphovascular dissection, Colorectal cancer

암태아성항원, 조기 림프혈관 박리, 대장종양

## 서 론

대장암의 전이방법은 인접 장기에 직접전이, 혈행, 림프행 등으로 전이될 수 있다. 이 중에서도 혈행으로 대장암의 전이가 이루어질 경우에 간장, 폐장 등 원위부의 전이 가능성을 높여서 환자에게 치명적인 결과를 초래할 수 있을 것이다. 대장암의 근치 중 가장 중요한 것은 종양의 적절한 절제인데, 수술 중 종양을 절제하기 위하여 종양을 조작하는 것이 종양의 유출정맥의 암태아성항원(CEA) 수치에 어떠한 영향을 미치는가에 대해 연구함으로써 종양조작에서 유출정맥으로 CEA 유출 정도를 확인하고 혈행성 전이 가능성을 고찰하기 위해 이 연구를 시행하였다.

## 방 법

### 1) 대상 환자의 선정 조건

본 연구의 대상은 수술 전에 대장암으로 확인된 환자를 대상으로 계명대학교 동산병원 외과학교실에서 한 명의 술자에 의해 수술 받은 환자를 대상으로 하였으며, TNM 병기 1, 2, 3기인 환자 중 종양의 최대직경 길이가 3 cm 이상인 환자를 대상으로 하였다. 수술 전에 항암 치료, 방사선 치료를 받은 환자, 암 재발로 재수술을 받는 환자, 술 전 CEA 치가 5.0 ng/mL 이상인 환자, 원위부 전이 환자, 다발성 대장암 환자는 본 연구에서 제외되었다. 수술 중에 비만한 환자 중 결장간막 유착이 되어있거나 종양을 조작하기 전에 종양 부위의 정확한 유출정맥을 확인하기 힘든 환자는 본 연구에서 제외하였다. CEA 측정 은 Roche 제품으로 EIA-CIA 검사에 의한 CEA 치를

책임저자: 배옥석, 대구광역시 중구 동산동 194  
계명대학교 의과대학 외과학교실(우편번호: 700-712)  
Tel: 053-250-7322, Fax: 053-250-7322  
E-mail: oksukbae@dsmc.or.kr

본 논문의 요지는 1996년 대한외과학회 추계학술대회에서 Video 구연되었음.

이용하였다. 통계분석은 SAS (Statistical Analysis System) 통계 프로그램을 이용하였고 유의성 검정은 Student's t test를 사용하였다.

2) 수술 방법 및 채혈 부위

종양 부위를 눈으로 확인하거나 종양 부위의 자극을 최소화하는 정도로 종양 부위를 확인하였고 간전이의 유무를 검사하고 난 후 종양을 절제하기 전에 우측 대장암인 경우에 상장간막정맥을 중심으로 결장간막과 혈관 주위 조직을 박리하였고, 좌측 또는 직장암인 경우에 대동맥 분지 부위에서 박리를 시작하여 하장간막동맥 기시부 쪽으로 박리하면서 하장간막동맥 기시부위의 림프절을 광청하고 그 다음에 결장간막 부위를 박리하였다. 하장간막정맥과 S자결장 정맥을 분리하면서 림프관과 혈관을 분리하여

결찰하였다(Fig. 1). 종양으로 유입되는 동맥을 확인하고 결찰한 후 주 유출정맥을 결찰한 후 직하부에서 3 ml를 채혈하고 림프관과 혈관을 모두 분리한 후 종양부위를 박리하였고 종양을 절제하기 직전에 같은 부위에서 채혈을 하였다. 실제적인 채혈 부위는 종양의 위치가 상행결장인 경우 회맹정맥에서 채혈한 경우가 5예, 횡행결장인 경우 중결장정맥의 분지에서 2예, S자 결장은 S자 결장 정맥에서 4예, 그리고 직장인 경우 상치핵 정맥에서 5예씩 채혈하였다.

결 과

종양의 TNM 병기에 따른 종양 조작 전후의 평균 CEA 치와 종양의 크기 및 위치에 따른 종양 조작전

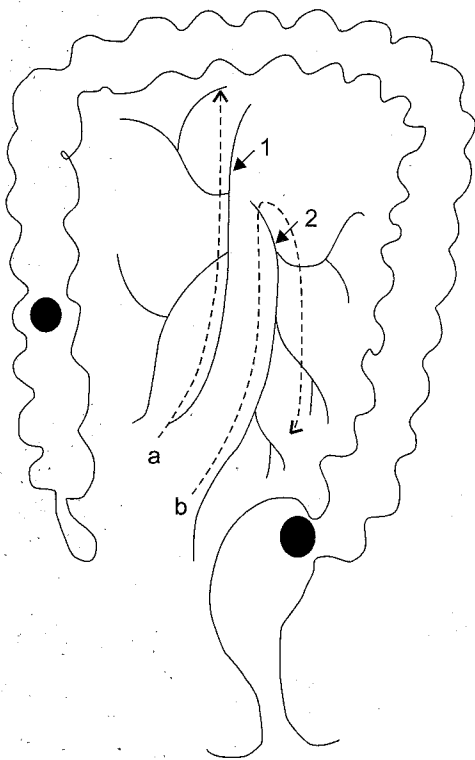


Fig. 1. Surgical technique for ligation and division of the lymphovascular pedicles. The lymphovascular pedicles are isolated and divided to remove the maximum number of metastatic lymph nodes before manipulation of the cancer-bearing segment. The cancer-bearing segment is removed at the last. a, the direction of procedure in right colon cancer. b, the direction of procedure in rectosigmoid cancer. 1, superior mesenteric vessels. 2, inferior mesenteric vessels. ●, colonic cancer.

Table 1. Mean CEA value of 16 colorectal cancer patient according to tumor stage

Stage	Preoperative	Before*	After <sup>†</sup>	Number
I	1.50±0.62	1.58±0.74	8.30±3.69	4
II	1.29±0.54	1.47±0.62	9.31±6.14	5
III	2.44±1.55	3.10±3.02	21.3±14.8	7

단위(ng/ml). \*before manipulation, <sup>†</sup>After manipulation.

Table 2. Mean CEA value according to maximum tumor diameter

Maximum diameter (cm)	Pre operative	Before	After	Number
3~4	1.53±0.65	2.03±0.44	9.05±2.05	4
5~6	1.73±0.21	1.50±0.42	19.59±0.92	3
7~8	2.03±1.55	2.54±2.83	14.92±15.44	9

Table 3. Mean CEA value according to the cancer site

Cancer site	Preoperative	Before	After	Number
A	2.29±2.07	3.36±3.50	21.66±18.32	5
T	1.65±0.64	1.59±1.15	5.86±0.91	2
S	1.80±0.56	1.96±1.37	15.65±7.66	4
R	1.52±0.54	1.53±0.65	9.32±3.39	5

A = ascending colon; T = transverse colon; S = sigmoid colon; R = rectum.

**Table 4.** Comparison of serum levels of CEA before and after tumor mobilization in draining vein

	Average level (ng/ml) of CEA
Preoperative (systemic vein)	1.8±1.2
Before tumor mobilization	2.2±2.1*
After tumor mobilization	14.3±11.9 <sup>†</sup>

\*P < 0.239 (between preoperative and before tumor mobilization). <sup>†</sup>P < 0.001 (between before and after tumor mobilization).

후의 평균 CEA 치는 Table 1~3에서 비교하였으나 통계학적인 의미는 없다. 그리고 말초혈액의 평균 CEA 치는 1.8±1.2 ng/ml로 종양 조작 전 CEA 치(2.2±2.1 ng/ml)와는 유의한 차이가 없었다. 그러나 종양 조작 후 CEA 수치가 14.3±11.9 ng/ml로 조작 전보다 유의하게 증가되어 있었다(P<0.001)(Table 4).

## 고 찰

대장암의 치료는 종양과 전이부위의 완전한 절제에 의한 근치 수술이 가능하다. 수술 시 종양 조작이 종양세포의 혈중유입을 조장시켜서 원위부 전이에 영향을 줄 수 있다는 보고가 있다.<sup>1</sup> 그러나 수술 중 종양의 조작에 의한 대장암 세포의 혈중으로의 유입이 임상적으로 환자의 생존율에 영향을 미치지 못하며 실험적으로도 원격전이를 일으키지는 않는다는 보고가 있어 여기에 대한 의문의 여지가 남아 있다.<sup>2,3</sup> 대장암이 원위부에 전이되기 위해서는 대장암 세포가 혈액 내로 유입되고 혈관 내에서 암세포가 생존한 후 혈관 밖으로 나와서 타장기에 착상하고, 암세포가 성장할 수 있어야 전이가 가능하다. 그러므로 대장암의 원위부 전이가 이루어지기 위해서는 많은 수의 대장암세포가 수술 중 혈중으로 유입되어야 한다. 그러나 술 중 조작에 의해 유입될 수 있는 암세포에 의한 원위부 전이 가능성은 희박하므로 대장암 절제 시 종양 조작 전 유출혈관, 림프절 우선 광청술이 실제로 술 후 재발방지에 도움이 안 될 수도 있다. 종양 조작에 의한 유방암세포의 유입가능성에 대한 보고는 있으나,<sup>4</sup> 실제로 인체에서 이들 세포와 전이와의 관계를 규명하지는 못했다. 즉, 지금까지 대장암 인접 유출정맥에서 암세포의 유입 검사를 위하여 직접 암세포수를 측정하거나 분자생물학적인

방법으로 암세포의 발현 검사 등에 대한 연구가 보고된 바 있으나 아직 종양전이와의 관계를 밝혀주지는 못하고 있다.<sup>5</sup> Nishizaki 등<sup>6</sup>은 동물실험에서 간암의 절제 시 수술 중 조작으로 전이를 조장시킨다는 보고를 하였다. 저자 등은 종양 조작 전에 주 유출정맥 결찰과 림프절을 광청한 후 종양을 조작 유동시켜 암절제를 하는 방법을 이용하여 이 술식의 의의성을 검사하기 위해 본 연구를 시작했다. 종양 유출정맥혈에서 종양 조작으로 인한 혈중 또는 림프액에 종양세포나 종양으로부터의 분비액의 유입가능성을 확인할 수 있을 것이란 가정 아래 수술 조작하기 전에 종양의 근위부 주 유출정맥을 결찰한 후 여기에서 채혈한 것과 종양 조작 후에 동일부위에서 채혈한 혈청 CEA를 비교 연구하였다.

CEA는 Gold and Freedman<sup>7,8</sup>이 처음으로 종양 특이항원으로 기술하였으며 세포표면에 존재하는 당단백으로 CEA가 증가하는 것은 종양세포 또는 종양에서 분비하는 당단백의 혈중 유입을 의미한다.<sup>9</sup>

CEA 수치로 수술 전에 종양 병기와 환자의 예후를 예측할 수 있으며 종양절제 후 잔존 종양의 유무 판별에 도움이 될 수 있고,<sup>14</sup> 술 후 CEA 검사에 의한 환자의 관리는 환자의 생존율 증가에 도움이 될 수 있다.<sup>15-17</sup> 그러나 수술 후 계속적인 검사가 환자의 예후에 도움이 되는가에 대해서는 논란이 있다.<sup>10</sup> 대장암 수술 후 암재발을 예측하는 인자 중 가장 임상적으로 많이 사용하는 것이 혈청 CEA 검사이며 술 중 또는 술 후 담즙 CEA 검사로 간전이를 예측하기도 한다.<sup>11,12</sup> CEA는 술 후 계속적인 증가가 있을 시에는 대장암 재발을 의미하며 특히 원위부 전이가 있을 시에 CEA 치가 상승된다.<sup>13</sup>

본 연구에서는 술 전 말초혈액과 종양 조작 전 암 유출정맥과의 CEA 수치는 의미있는 차이가 없었으나, 종양 조작 후 CEA 치가 통계적으로 유의하게 증가되어 종양의 조작과정에서 종양세포와 종양분비물이 혈액 내로 유입되는 것을 간접적으로 확인하였다.

Wolmark 등<sup>18</sup>은 술 전 CEA 치가 종양의 크기와 연관성 즉, 종양의 크기가 대장강의 절반 이상일 때가 그보다 적은 크기의 종양일 때보다도 CEA 치가 유의하게 증가된 것을 보고하였다. 저자 등은 본 연구에서 종양 직경이 3 cm 이상인 환자를 대상으로 하였으나 차후 종양의 크기에 따른 비교연구도 필요할 것으로 생각된다.

저자는 문맥혈보다는 종양으로부터 주유입정맥혈의 CEA 치를 확인하는 것이 종양 조작의 영향력을

더 확인할 수 있을 것으로 생각하여 술 중 정확하게 종양으로 유입되는 정맥을 먼저 확인하였다. Tabuchi 등<sup>19</sup>은 CEA가 주로 림프행보다는 혈행을 통해서 유입되며 종양절제직전에 암세포의 유입에 따른 문맥혈의 CEA 치가 말초혈액보다 증가한다고 보고하였고, 술 중 종양 자극에 의해서 혈중으로의 CEA 유입 가능성과 대장암의 정맥침습이 있을 경우에 문맥에서 CEA 치가 현저하게 증가한다는 것을 보고하였다. 그리고 문 등<sup>20</sup>은 종양절제 직전에 채혈한 문맥혈의 CEA 치가 말초혈액보다 유의한 증가가 있다는 것을 보고하였다. 그러나 문맥혈의 CEA 치가 말초혈액보다 높은 것은 술 중 종양자극에 의한 문맥혈로의 CEA 유입으로 인한 상승과 간에서 CEA가 대사 분해되고 전신혈로 배설되어 희석되기 때문으로 생각된다.<sup>21,22</sup>

이에 저자 등은 단지 종양 조작이 혈중 CEA에 미치는 영향을 연구하기 위하여 문맥혈이 아닌 종양의 주 유출정맥의 동일 부위에서 종양 조작 전후에 혈중 CEA를 비교 검토하였다. 직장종양 수술 시에 하장간막 정맥으로 종양세포가 유입될 경우 간전이의 위험이 있다. 그러나 하장간막 정맥을 조기에 결찰할 시에 총장골정맥으로 종양세포가 유입되어 전신전이를 유발시켜 폐전이 등을 유발시킬 가능성이 있다.<sup>23</sup> 그러므로 직장종양 절제 시에도 종양주위 혈관을 종양 조작 전에 충분히 결찰분리하는 것이 종양세포의 전신으로 유입을 막을 수 있는 방법일 것이다. 그러나 이 유입된 종양세포들이 원위부의 전이를 일으키거나 주위 림프절에 전이를 유발하는지에 대한 것은 아직 더 많은 연구가 필요하지만 전이 가능성을 높일 수 있다는 것을 확인하였다.

## 결 론

대장암 수술에 있어서 종양 조작 전보다 종양 조작 후의 유입 정맥에서의 암태아성항원 치가 증가하는 것으로 보아 종양 조작 전에 종양 주위 혈관 림프절의 우선 광창술이 혈행성 전이의 방지에 도움을 줄 수도 있으리라 생각된다. 그러나 향후 더 많은 연구가 필요할 것이다.

## REFERENCES

1. Turnbull RB, Kyle K, Watson FR, Spratt J. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technique on survival rates. *Ann Surg* 1967;166:420-7.

2. Olmo DG, Ontanon J, Olmo DCG, Vallejo M, Cifuentes J. Experimental evidence does not support use of the "No-Touch" isolation technique in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1449-56.
3. Wiggers T, Jeekel J, Arends JW, Brinkhorst AP, Kluck HM, Luyk CI, et al. No-touch isolation technique in colon cancer: a controlled prospective trial. *Br J Surg* 1988;75:409-15.
4. Brown DC, Purushotham AD, Birnie GD, George WD. Detection of intraoperative tumor cell dissemination in patients with breast cancer by use of reverse transcription and polymerase chain reaction. *Surgery* 1995;117:96-101.
5. Wong LS, Cantrill JE, Odogwu S, Morris AG, Fraser IA. Detection of circulating tumor cells and nodal metastasis by reverse transcriptase-polymerase chain reaction technique. *Br J Surg* 1997;84:834-9.
6. Nishizaki T, Matsumata T, Kanematsu T, Yasunaga C, Sugimachi K. Surgical manipulation of VX2 carcinoma in the rabbit liver evokes enhancement of metastasis. *J Surg Res* 1990;49:92-7.
7. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965; 122:467-81.
8. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption technique. *J Exp Med* 1965; 121:439-462.
9. Hamada Y, Yamamura M, Mioki K, Nagi Watanabe K. Immunohistochemical study of carcinoembryonic antigen in patients with colorectal cancer: Correlation with plasma carcinoembryonic antigen levels. *Cancer* 1985; 55:136-41.
10. Wanebo JH, Rao B, Pinsky CM, Hoffman RG, Stearns M, Schwartz MK, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *New Engl J Med* 1978;299:448-51.
11. Dorrance HR, Mcgregor JR, McAllister EJ, O'Dwyer PJ. Bile carcinoembryonic antigen levels and occult hepatic metastasis from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1292-6.
12. Onodera H, Maetani S, Kawamoto K, Kan S, Kondo S, Imamura M. Pathologic significance of tumor progression in locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000;43:7750-81.
13. Yuceyar S, Erturk S, Dirican A, Cengiz A, Saner H. The role of acute-phase reactant proteins, carcinoembryonic antigen and CA 19-9 as a marker in the preoperative staging of colorectal cancer: A prospective clinical study. *Int Surg* 1996;81:136-9.
14. Dhar P, Morre T, Zamcheck N, Kupchik HZ. Carcinoembryonic antigen in colon cancer. Use in preoperative

- and postoperative diagnosis and prognosis. *JAMA* 1972; 221:31-5.
15. Lucha PA, Rosen L, Olenwine JA, Reed JF, Riether RD, Stasik JJ, Khubchandani IT. Value of carcinoembryonic antigen monitoring in curative surgery for recurrent rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997;40:145-8.
  16. Takamura S, Sakuyama T. Significance of CEA stain and PyNPase stain for hematogenous metastasis from colorectal cancer. *J Jpn Soc Coloproctol* 2000;53:83-90.
  17. Miyashita T, Nishimura G, Taniguchi K, Yasui T, Bando E, Fushida S, et al. Evaluation of combination Assay of serum CEA, CYFRA 21-1, IAP and CA 19-9 in colorectal cancer. *J Jpn Soc Coloproctol* 2000;53:76-82.
  18. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, Henry RS, Lerner H, Legault-poissons, et al. The prognostic significance of Preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Result from NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1984;199:375-82.
  19. Tabuchi Y, Deguchi H, Imanishi K, Saitoh Y. Comparison of carcinoembryonic antigen levels between portal and peripheral blood in patients with colorectal cancer. *Cancer* 1987;59:1283-8.
  20. 문영준, 김홍대, 한원근, 김광연. 대장 및 직장암 환자에서 말초혈 및 문맥혈의 암태아성 항원값(CEA)의 비교분석. *대한대장항문학회지* 1996;12:391-6.
  21. Martin EW, Halpern SE. Carcinoembryonic antigen production, secretion and kinetics in BALB/C mice and a nude mouse-human tumor model. *Cancer Res* 1984;44: 5475-81.
  22. Shuster J, Silverman M, Gold P. Metabolism of human carcinoembryonic antigen in xenogenic animals. *Cancer Res* 1973;33:65-8.
  23. Salisbury AJ, McKinna JA, Griffiths JD, Nanton Morgan C. Circulating cancer cells during excision of carcinomas of the rectum and colon with high ligation of the inferior mesenteric vein. *Surg Gynecol Obstet* 1965;120:1266-9.
-