

대장암 근치수술에서 수술 전후 혈청 암태아성 항원의 의의

울산대학교 의과대학 외과학교실 및 서울아산병원 대장항문클리닉

조영규 · 남궁환 · 홍현기 · 유장학 · 김정량 · 김희철 · 유창식 · 김진천

The Significance of Perioperative Serum Carcinoembryonic Antigen Measurement in Patients with Curative Colorectal Cancer

Young Kyu Cho, M.D., Hwan Nam-Kung, M.D., Hyun Kee Hong, M.D., Jang-Hak Yoo, R.N., Jeong Rang Kim, R.N., Hee Chul Kim, M.D., Chang Sik Yu, M.D., Jin Cheon Kim, M.D.

Department of Surgery, University of Ulsan College of Medicine and Colorectal Clinic, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: Regular monitoring of serum carcinoembryonic antigen (CEA) has been used as a tool to detect recurrence of colorectal cancer postoperatively. This study aimed to evaluate the significance of perioperative serum CEA level in patients with curative colorectal cancer.

Methods: We analyzed the data obtained from the 420 patients with colorectal cancer who underwent curative resection. Preoperative serum CEA level (ng/ml) was divided into 3 groups, i.e. groups I: ≤ 6 , II: $6 \sim 20$, III: ≥ 20 . Each group of preoperative serum CEA level was analyzed in accordance with location, histologic differentiation, stage of tumor, recurrence and survival. Postoperative serum CEA level was analyzed in accordance with preoperative serum CEA level and recurrence.

Results: Preoperative serum CEA level correlated with tumor stage ($P=0.009$). Ninety six patients among 420 patients showed recurred and recurrences were more common in patients with high preoperative serum CEA level ($P=0.002$). Systemic recurrences were more common in patients with high preoperative serum CEA levels than normal levels ($P=0.029$). In recurrence cases, 75 patients (78.1%) had elevated serum CEA levels and 55 patients had high preoperative serum CEA levels ($P=0.008$). The disease free 5-year survival rate in preoperative serum CEA group I, II, and III were 91.4%, 70.5%, and 58.3% respectively ($P=0.000$).

Conclusions: Preoperative serum CEA levels seemed to be

closely correlated with distant metastasis and survival. Meticulous follow-up evaluation and generous use of adjuvant therapy are recommended in patients with high preoperative CEA level. *J Korean Soc Coloproctol* 2002;18:190-195

Key Words: Carcinoembryonic antigen (CEA), Recurrence, Metastasis, Colorectal cancer
암태아성 항원, 재발, 전이, 대장암

서 론

혈청 암태아성 항원(carcinoembryonic antigen, 이하 CEA라 함)은 1965년 Gold와 Freedman¹이 '태생기 대장 조직에서 확인되며 성인에서 소멸되지만 대장암에서 다시 발현되는 항원'으로서 처음 소개하였다. 이는 당 단백으로 발견 당시 여러 종양태아성항원(oncofetal antigen)의 하나로만 여겨졌으나 1969년 Thomson 등²이 방사면역측정법에 의해 혈청 CEA치를 측정할 수 있다는 연구 이후 CEA는 종양의 조기발견에 유용한 수단이 되리라 여겨졌다. 그러나 이후 연구결과 대장암 이외 다른 암이나 양성질환, 흡연 시 정상인에서도 발견되며, 혈청 CEA치가 높게 측정되는 경우 이미 진행성 암인 경우가 많아 대장암의 조기진단으로서의 가치는 떨어지는 것으로 밝혀졌다.^{3,4}

수술 전 혈청 CEA치는 임상병기 및 예후와 관련이 있는 것으로 보고되고, 특히 수술 후 정기적 추적검사는 재발을 조기에 발견하거나 항암요법의 반응성을 파악하는 데 그 유용성이 재평가되고 있다.^{5,6} 분자생물학의 발전으로 조직내 CEA가 면역반응을 변화시키고 세포간유착과 세포이동(adhesion, migration and chemo-attractant)을 촉진시켜 대장암의 전이에 중요한 기능을 나타내는 것으로 연구되고 있다.⁷⁻⁹

본 연구는 근치적 절제술을 시술 받은 대장암 환자에서 수술 전후 혈청 CEA검사의 의의를 파악하고자 하였다.

책임저자: 김진천, 서울특별시 송파구 풍납동 388-1
서울아산병원 외과 대장항문클리닉
(우편번호: 138-736)
Tel: 02-3010-3480, Fax: 474-9027
E-mail: jckim@amc.seoul.kr

방 법

1995년 1월부터 1996년 12월까지 서울아산병원 외과에서 대장암으로 근치절제수술을 시술받고 정기적 혈청 CEA검사를 시행한 420명의 환자를 대상으로 의무기록을 중심으로 후향적 분석을 시행하였다. 수술 후 추적검사로는 간기능검사와 일반혈액검사, 혈청 CEA검사 및 흉부 X-선촬영을 술 후 첫 2년간은 3개월마다, 다음 2년간은 6개월마다, 이후 매년 검사를 시행하였으며 이외 재발의 선별검사로 복부CT와 대장내시경검사를 매년 실시하였다.

총 420명의 환자 중 남자 224명, 여자 196명이었으며 평균연령은 55.8 (21~84)세였고 병변위치는 결장암 169예(40.2%), 직장암 251예(59.8%)로 직장암이 많았다. 추적기간의 중앙값은 49.3 (9~84)개월이었다. AJCC분류상 병기 I, II, III기가 각각 84예, 153예, 183예였다. 술 전 혈청 CEA치는 6 ng/ml 미만으로 정상인 경우를 I군, 6 ng/ml 이상, 20 ng/ml 미만인 경우를 II군, 20 ng/ml 이상인 경우 III군으로 분류하여 술 전 CEA치에 따른 변화를 관찰하였으며 I, II, III군 각각 296예(70.4%), 88예(21%), 36예(8.6%)였다. 혈청 CEA측정은 ELISA2-CEA[®] Kit (CIS Biointernational, Marcule, France)를 이용한 방사면역측정법으로 하였다.

재발은 발견 당시 재발이 확인된 부위로 제한하였으며 이후 추가적인 검사로 발견된 것은 포함하지 않았다. 다만, 간과 폐전이 경우 복부 CT검사상에서 동시에 발견된 경우 동시전이로 보았다. 재발양상은 수술문합부, 주변 림프절 또는 연부조직에 재발한 경우는 국소재발로, 간, 폐, 골, 뇌, 대동맥림프절 또는 쇄골상림프절에 재발한 경우와 복막전이는 원격전이로 보았으며 간, 폐, 뇌 및 골전이는 혈행성전이로, 그 외 국소재발과 림프절전이는 비혈행성전이로 분류하였다.

통계분석은 SPSS 10.0 for Windows 프로그램을 이용하여 Chi-square test 상 P값이 0.05 이하인 경우 의미있는 것으로 판정하였다. 생존곡선은 Kaplan-Meir법을 이용하였고 Log-rank test로 검정하였다.

결 과

1) 술전 혈청 CEA치와 병기, 병변의 위치, 조직학적 분화도

AJCC병기에 따른 술 전 혈청 CEA치는 병기가 진행할수록 상승한 경우가 의미있게 높았으며(P=0.009) 병변의 침윤이 심할수록, 주위 림프절 전이가 많을수록 혈청 CEA치는 증가하였다. 그러나 암의 조직학적 분화도 및 병변의 위치와는 무관하였다(Table 1).

Table 1. Clinicopathological characteristics according to preoperative serum CEA level

	Group I	Group II	Group III	Total	P-value
No of patients	296	88	36	420	
Male : Female	165 : 131	38 : 50	21 : 15	224 : 196	
Mean age	54.9	58.4	56.9	55.8	
CEA level (ng/ml)	≤6	6~20	≥20		
AJCC stage					0.009
I	71	12	1	84	
II	109	33	11	153	
III	116	43	24	183	
Location					ns
Colon	121	32	16	169	
Rectum	175	56	20	251	
Differentiation					ns
WD	80	20	3	103	
MD	175	56	23	254	
PD	24	8	6	38	
Others	17	4	4	25	

ns = not significant; WD = well differentiated; MD = moderately differentiated; PD = poorly differentiated; Others = mucinous and signet ring cell type.

2) 재발양상과 혈청 CEA치

근치적 절제술을 시행 받은 420예 중 96예(22.9%)에서 재발하였다. AJCC병기 I기 84예 중 5예(6.0%), II기 153예 중 22예(14.4%), III기 183예 중 69예(37.7%)로 AJCC병기가 증가할수록 재발이 많았다(P=0.000). 조직분화도상 고분화암 103예 중 13예(12.6%), 중분화암 254예 중 64예(25.2%), 저분화암 38예 중 9예(23.7%), 점액암과 인환세포암 25예 중 10예(40%)로 조직학적 분화도가 나쁠수록 재발이 많았다(P=0.006). 병변부위별로는 결장암이 169예 중 34예(20.1%), 직장암이 251예 중 62예(24.7%)로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

술 전 혈청 CEA치에 따른 재발은 I군 55예(18.6%), II군 26예(29.5%), III군 15예(41.7%)로 술 전 혈청 CEA치가 높은 경우 재발이 많았다(P=0.002). 재발양상을 보면 원격전이가 I군에서 33예(60.0%), II군에서 20예(76.9%), III군에서 14예(93.3%)있어 술 전 혈청 CEA치가 높을수록 국소재발보다는 원격전이가 많았다(P=0.029) (Fig. 1). 국소재발과 원격전이의 술 전 혈청 CEA치의 평균을 비교한 결과 재발이 없는 경우 6.5 ng/ml (1.0~74.7 ng/ml), 국소전이 6.3 ng/ml (1.8~39.3 ng/ml), 원격전이 15.2 ng/ml (1.6~187.0 ng/ml)로 국소재발과 재발이 없는 예에서는 차이가 없었으나 원격

Table 2. Recurrence according to the AJCC stage, tumor location & cell type

	Recurrence		Total	P-value
	Yes	No		
AJCC stage				0.000
I	5	79	84	
II	22	131	153	
III	69	114	183	
Tumor Location				ns
Colon	34	135	169	
Rectum	62	189	251	
Cell type				0.006
WD	13	90	103	
MD	64	190	254	
PD	9	29	38	
Others	10	15	25	

WD = well differentiated; MD = moderately differentiated; PD = poorly differentiated; Others = mucinous and signet ring cell type; ns = not significant.

전이의 경우 국소재발이나(P=0.007) 재발이 없는 예에(P=0.000) 비해 술 전 혈청 CEA치가 의미있게 높았다(Table 3). 부위별 원격전이는 간전이 28예, 폐전이 17예, 간과 폐 동시전이 2예, 림프절전이 9예, 복막전이 7예, 뇌 및 골전이 각각 2예로 혈행성 전이인 간이나 폐전이가 의미있게 많았다(P=0.005).

총 96예의 재발 중 75예(78.1%)에서 재발 시 혈청 CEA치가 상승하였으며 이들 중 술 전 혈청 CEA치가 증가되었던 예는 37예(92.7%), 정상이었던 예가 38예(67.3%)로 술전 CEA치가 증가된 경우 재발 시 CEA 증가가 많았다(P=0.008) (Fig. 2). 재발 시 혈청 CEA치가 증가한 경우 원격전이가 55예(73.3%), 증가하지 않은 경우 원격전이 12예(57.1%)로 원격전이로 재발할 경우 CEA치가 증가한 예가 많았지만 통계적 의미는 없었다. 재발한 96예 중 53예(55.2%)는 선별검사 및 방사선

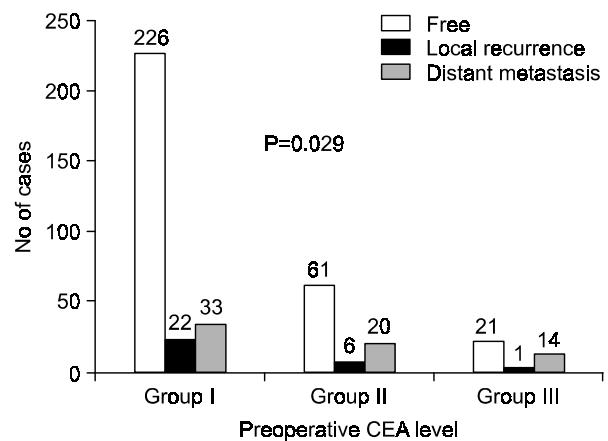


Fig. 1. Recurrence patterns and preoperative serum CEA level. Group I = serum CEA level ≤ 6 ng/ml; Group II = serum CEA level 6~20 ng/ml; Group III = serum CEA level ≥ 20 ng/ml.

Table 3. Serum CEA levels in patients with and without tumor recurrence

	Mean (ng/ml)	Range (ng/ml)	P-value
Nonrecurrence	6.5	1.0~74.7	0.000*
Local recurrence	6.3	1.8~39.3	0.007†
Distant metastasis	15.2	1.6~187.0	

*Comparing serum CEA levels between patients with nonrecurrence and distant metastasis, † Comparing serum CEA levels between patients with local recurrence and distant metastasis.

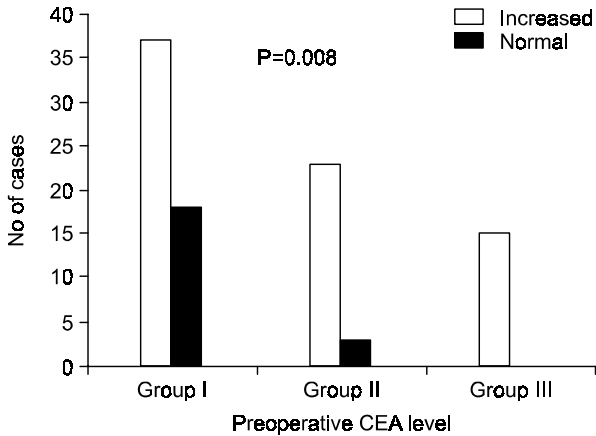


Fig. 2. Postoperative CEA level according to preoperative CEA level in recurrence. Group I = serum CEA level ≤6 ng/ml; Group II = serum CEA level 6~20 ng/ml; Group III = serum CEA level ≥20 ng/ml.

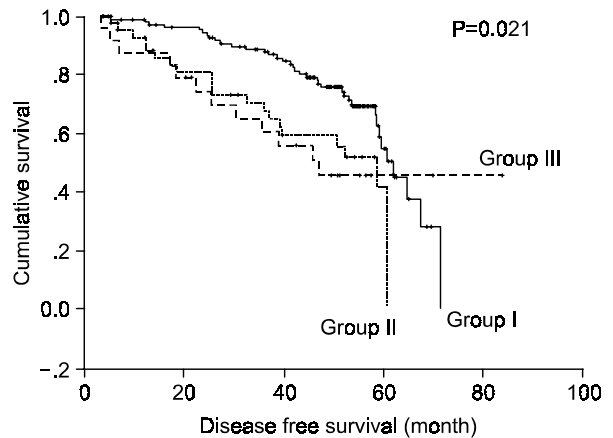


Fig. 4. Cumulative survival of patients with stage III according to preoperative serum CEA levels. Group I = serum CEA level ≤6 ng/ml; Group II = serum CEA level 6~20 ng/ml; Group III = serum CEA level ≥20 ng/ml.

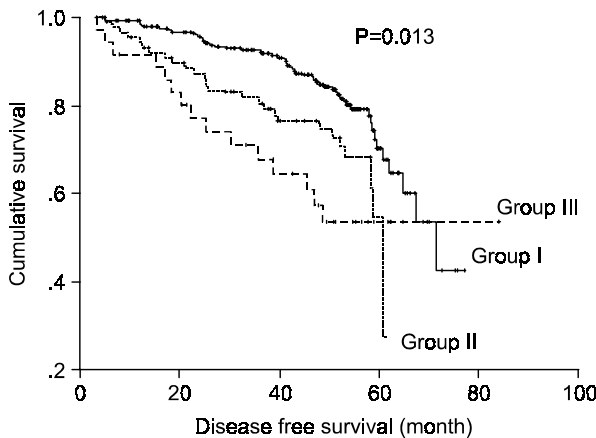


Fig. 3. Cumulative survival of patients according to preoperative serum CEA levels. Group I = serum CEA level ≤6 ng/ml; Group II = serum CEA level 6~20 ng/ml; Group III = serum CEA level ≥20 ng/ml.

학적 검사로 재발부위 확인 전 CEA치가 상승하였고 CEA치 상승 후 대장내시경이나 방사선학적 검사 등 다른 선별검사로 재발확인까지 평균기간은 약 4개월(2~12개월)이었다. 반면 혈청 CEA치가 타 선별검사 이후 상승한 예도 10예(10.4%)가 있었으며 이들의 평균기간은 4.8개월(2~12개월)이었다. 재발을 확인한 선별검사로써는 복부 또는 흉부 CT 63예(65.6%), 흉부 X-선촬영 16예(16.7%), 개복수술 9예(9.4%), 골주사 및 대장내시경 각각 3예(3.1%), MRI 1예(1.0%)로 CT가 타 검사방법에 비해 민감하였다.

3) 혈청 CEA치와 생존율

AJCC병기에 따른 5년 무병생존율은 병기 I (94.1%), II (85.6%), III (62.3%)으로 갈수록 낮아졌으며(P=0.000) 술 전 혈청 CEA치에 따른 5년 무병생존율은 I군이 81.4%, II군이 70.5%, III군이 58.3%로 혈청 CEA치가 높을수록 예후는 나쁜 것으로 나타났다(P=0.013)(Fig. 3). AJCC 각 병기에서 술 전 혈청 CEA치에 따른 무병생존율은 I기와 II기에서는 통계적 의미가 없으나 III기에서는 술 전 혈청 CEA치가 높을수록 무병생존율이 감소하는 것을 볼 수 있었다(P=0.021)(Fig. 4).

고 찰

혈청 CEA치는 간이나 담도계 질환, 췌장염 등 양성 질환이나 흡연과 관련되어 상승될 수 있고, 반면 대장암에서도 증가되지 않는 경우가 있어서 대장암의 조기진단이나 선별검사로써는 한계가 있다.^{3,4} 최근에는 대장암 근치수술 후 재발을 발견하기 위한 추적검사로써 주로 이용되고 있다. 대장암 근치수술 후 추적검사의 빈도에 대한 일정한 기준은 없지만 대부분 수술 후 첫 2년간은 4주에서 3개월 정도의 간격으로 검사할 것을 제안하고 있다.¹⁰ 본 연구에서도 수술 후 최초 2년간은 3개월 간격으로 측정하였다. Roger 등¹¹은 근치적 대장절제술 후 추적검사로써 흉부 X-선 촬영, 이학적 검사, 대장내시경 및 혈청 CEA검사 중 혈청 CEA검사가 비용효과 면에서 가장 우수하다고 하여 혈청 CEA

검사의 유용성을 보고하였다.

Herrea 등¹²과 Sorokin 등¹³의 연구에 의하면 근치적 절제술 후 추적조사 중 혈청 CEA치가 증가 후 재발이 확인될 때까지 평균기간은 3개월 및 4.5개월이었다. 본 연구에서도 추적조사 중 혈청 CEA치의 상승에서 재발확인까지 기간은 평균 4개월이었고 이는 근치수술 후 혈청 CEA 측정간격을 결정하는 기준이 될 수 있겠다. 대부분의 경우 근치적 절제술 후 추적 조사는 AJCC병기에 따라 달리하는 경우도 있으나 술 후 첫 2년간은 3개월에서 6개월 간격으로, 다음 2년간은 매 6개월 간격으로, 이후로는 일년 간격으로 실시하고 있다.¹⁰

술 전 혈청 CEA치는 종양의 침윤이 심할수록, 종양이 장관주위 1/2 이상 침범 시 증가하며 이는 종양의 체적과 혈청 CEA치의 정량적 관련성을 의미한다. 그러나 종양에 의한 장관의 폐색유무 및 병변 위치는 혈청 CEA치와 관련이 없는 것으로 알려져 있다.^{12,14} 술 전 혈청 CEA치가 높거나 세포의 분화도가 좋을수록 술 후 재발 시 혈청 CEA치의 상승이 높고^{15,16} 저분화암에서 CEA의 분비가 적다는 보고도 있으나,^{17,18} Wang 등¹⁹은 조직학적 분화도와 혈청 CEA치는 무관하다고 하였다. 본 연구에서는 종양의 체적에 대한 비교는 시행하지 않았으며, 조직학적 분화도나 종양의 위치와는 관련성을 보이지 않았고 술 전 혈청 CEA치가 높은 경우 재발이 많았고, 재발 시 혈청 CEA치의 상승도 많았다.

술 전 CEA치는 종양의 병기와 밀접한 관련이 있으며²⁰ 술 전 CEA치가 높은 경우 재발 시 원격전이가 많고 발견되지 않은 원격전이가 존재할 가능성이 많은 것으로 알려지고 있다.²¹ Harrison 등²²은 림프절 전이가 없는 대장암에서 술 전 CEA치가 환자의 무병생존율을 예측할 수 있는 의미 있는 인자라고 보고하기도 하였다. 본 연구에서도 종양의 AJCC병기가 진행할수록 술 전 CEA치가 상승한 예가 많았고 술 전 CEA치가 높을수록 재발이 많았으며, 특히 혈행성 전이가 많았다. 그러나 AJCC병기 II에서 술 전 혈청 CEA치에 따른 무병생존율의 차이를 보이기는 했지만 통계적 의미는 없었다.

CEA는 면역반응을 변화시키고,²³⁻²⁵ 세포간 유착을 촉진시키고,⁶ 세포이동에 관여하여 종양의 전이 및 침습에 관계하는 것으로 알려지고 있다.⁸ 즉, CEA는 종양세포가 정상세포와 결합하는 것을 촉진하여 미세혈류를 타고 원격장기로 전이하게 되는데 CEA는 간에서 대사가 되므로 간의 Kupffer세포막과 처음 결합을

하고 CEA의 homophilic binding에 의해 종양세포의 응집이 일어나 간전이를 유발하게 된다.²⁶ 김 등⁹은 CEA의 유착 기전만으로는 CEA가 매개로하는 종양세포의 침습과 전이를 설명하기가 부족하며 chemo-attractant로서의 CEA 기능을 세포침습능의 모델을 통해서 제시하였다. 이러한 일련의 분자 생물학적 기능은 혈청 CEA치가 높을 경우 재발과 전이가 많고 특히 간 등으로의 혈행성 전이가 많은 이유를 설명해주고 있다. 본 연구에서도 술 전 혈청 CEA치가 높을수록 간이나 폐 전이와 같은 혈행성 전이가 많아 CEA가 혈행성 전이와 밀접한 관계가 있음을 확인할 수 있었다.

결 론

술 전 혈청 CEA치는 대장암의 침습과 전이에 밀접한 관계가 있어 재발을 예측하는 유용한 수단이 되리라 여겨지며 특히 술 전 혈청 CEA치가 높을 경우 술 후 혈행성 전이에 대한 주의 깊은 추적검사가 필요할 것으로 여겨진다. 이 경우 수술 후 적극적인 보조적 치료의 필요성이 제기된다.

REFERENCES

1. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumpr specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121:439-62.
2. Thomson DM, Krupey J, Freedman SO, Gold P. The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1969;64:161-7.
3. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986;104:66-73.
4. 김진천, 황대용, 김병식, 민영일, 이명혜, 박건춘. 대장암 추적진료시 혈청 암배아성항원치의 측정. *대한암학회지* 1992;24:880-4.
5. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, Hoffman RG, Stearns M, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1978;299:448-51.
6. Fantini GA, DeCosse JJ. Surveillance strategies after resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:267-73.
7. Hostetter RB, Augustus LB, Mankarious R, Chi KF, Fan D, Toth C, et al. Carcinoembryonic antigen as a selective enhancer of colorectal cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:380-5.
8. Kim JC, Roh SA, Park KC. Adhesive function of car-

- cinoembryonic antigen in the liver metastasis of KM-12c colon carcinoma cell line. *Dis Colon Rectum* 1997;40:946-53.
9. Kim JC, Koo KH, Kim BS, Park KC, Bicknell DC, Bodmer WF. Carcino-embryonic antigen may function as a chemo-attractant in colorectal-carcinoma cell lines. *Int J Cancer* 1999;82:880-5.
 10. Vernava AM 3rd, Longo WE, Virgo KS, Coplin MA, Wade TP, Johnson FE. Current follow-up strategies after resection of colon cancer. Results of a survey of members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Dis Colon Rectum* 1994;37:573-83.
 11. Graham RA, Wang S, Catalano PJ, Haller DG. Postsurgical surveillance of colon cancer: preliminary cost analysis of physician examination, carcinoembryonic antigen testing, chest x-ray, and colonoscopy. *Ann Surg* 1998;228:59-63.
 12. Herrera MA, Chu TM, Holyoke ED. Carcinoembryonic antigen (CEA) as a prognostic and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1976;183:5-9.
 13. Sorokin JJ, Sugarbaker PH, Zamcheck N, Pisick M, Kupchik HZ, Moore FD. Serial carcinoembryonic antigen assays. Use in detection of cancer recurrence. *JAMA* 1974;228:49-53.
 14. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, Henry RS, Lerner H, Legault-Poisson S, et al. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Results from NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) clinical trials. *Ann Surg* 1984;199:375-82.
 15. Goslin R, Steele G, Macintyre J, Mayer R, Sugarbaker P, Cleghorn K, et al. The use of preoperative plasma CEA levels for the stratification of patients after curative resection of colorectal cancers. *Ann Surg* 1980;192:747-51.
 16. Wolf RF, Cohen AM. The miniscule benefit of serial carcinoembryonic antigen monitoring after effective curative treatment for primary colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 1997;185:60-4.
 17. Goslin R, O'Brien MJ, Steele G, Mayer R, Wilson R, Corson JM, et al. Correlation of plasma CEA and CEA tissue staining in poorly differentiated colorectal cancer. *Am J Med* 1981;71:246-53.
 18. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen C. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993;270:943-7.
 19. Wang JY, Tang R, Chiang JM. Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994;37:272-7.
 20. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS. The prognostic value of the modifications of the Dukes' C class of colorectal cancer. An analysis of the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1986;203:115-22.
 21. Wiratkapun S, Kraemer M, Seow-Choen F, Ho YH, Eu KW. High preoperative serum carcinoembryonic antigen predicts metastatic recurrence in potentially curative colonic cancer: results of a five-year study. *Dis Colon Rectum* 2001;44:231-5.
 22. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997;185:55-9.
 23. Medoff JR, Jegasothy BV, Roche JK. Carcinoembryonic antigen-induced release of a suppressor factor from normal human lymphocytes in vitro. *Cancer Res* 1984;44:5822-7.
 24. Hakim AA. Carcinoembryonic antigen, a tumor-associated glycoprotein induces defective lymphocyte function. *Neoplasma* 1984;31:385-97.
 25. Hostetter RB, Campbell DE, Chi KF, Kerckhoff S, Cleary KR, Ullrich S, et al. Carcinoembryonic antigen enhances metastatic potential of human colorectal carcinoma. *Arch Surg* 1990;125:300-4.
 26. Kim JC, Han MS, Lee HK, Kim WS, Park SK, Park KC, et al. Distribution of carcinoembryonic antigen and biologic behavior in colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1999;42:640-8.