대한대장항문학회지 제 18 권 제 5 호
J Korean Soc Coloproctol Vol. 18, No. 5, 2002

□ 원 저 □

대장암 환자의 복강액에서 측정한 암태아성 항원과 CA72-4의 임상적 의의

울산대학교 의과대학 외과학교실 및 서울아산병원 외과 대장항문클리닉

박종대 · 김희철 · 조영규 · 유창식 · 김진천

The Clinical Significance of Carcinoembryonic Antigen and CA72-4 Assays of Peritoneal Fluid in Colorectal Carcinomas

Jong Dae Park, M.D., **Hee Cheol Kim,** M.D., **Young Kyu Cho,** M.D., **Chang Sik Yu,** M.D., **Jin Cheon Kim,** M.D.

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

Purpose: CEA and CA72-4 assays in peritoneal fluid offers the greatest advantage in increasing the sensitivity of cytologic diagnosis of carcinomas of the G-I tract. Actually, little investigations have been taken for the relations between CEA and CA72-4 levels in peritoneal fluid and the clinicopathologic characteristics of colorectal carcinomas. The intent of this study was to verify the usefulness of CEA and CA72-4 levels in peritoneal fluid for the treatment of colorectal carcinoma.
Methods: Seventy-three colorectal cancer patients who were hospitalized in our colorectal division were prospectively investigated. Thirty-five out of 73 patients had ascites. Preoperatively, the levels of serum CEA and CA72-4 were measured. At the time of laparotomy, ascites or peritoneal washings were collected from all patients and the levels of carcinoembryonic antigen and CA72-4 were measured and submitted for the analysis to the cytology laboratory. We analyzed the results with the levels of serum CEA and CA72-4, histologic differentiation, location, stage of the tumor, and obstruction due to tumor.
Results: The levels of serum CEA and CA72-4 were significantly correlated with those of peritoneal fluid. The elevated levels of CEA and CA72-4 of peritoneal fluid were also significantly correlated with advanced stages of colorectal carcinomas, respectively. But according to histologic differentiation, only CA72-4 levels of peritoneal fluid were elevated in poorly differentiated or mucinous carcinoma. No difference between the levels of CEA and CA72-4 of peritoneal fluid was present in accordance with the location of tumors.
Conclusions: The measurement of CEA and CA72-4 of peritoneal fluid may be valuable method in discriminating between the early-stage versus the late-stage colorectal carcinoma. **J Korean Soc Coloproctol 2002;18:330-336**

Key Words: Colorectal carcinoma, CEA, CA72-4, Ascites
대장암, 암태아성항원, 종양항원 72-4, 복수

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

본 논문의 요지는 2001년 대한외과학회 춘계 학술대회에서 포스터 발표되었음.

서 론

혈청 암태아성 항원(Carcinoembryonic antigen, 이하 CEA)은 1965년 Gold와 Freedman[1]이 최초 보고한 당단백으로 암세포의 부착 및 이탈의 양극성을 보이는 물질로서 대장암 세포에서 주로 생성되어 대장암의 조기 진단에 유용한 수단으로 기대되었다. 그러나 CEA는 이후 대장암 외 다른 암이나 양성질환에서도 증가할 수 있고 연령, 성별, 음주, 흡연 등에 영향을 받는 것으로 밝혀지고 듀크씨 병기 A의 경우 단지 25%에서만 증가되는 것으로 보고되어 대장암에 대한 진단적 가치는 떨어진다.[2-5] 또한 혈청 CEA를 정기적으로 측정하는 것이 대장암의 예후인자 혹은 재발 예측 수단으로 사용될 수 있으리라는 보고가 있지만 많은 수의 환자에서 수술 전 혹은 수술 후 정기적 검사에서도 증가되는 소견 없이 재발이 발견되는 한계를 가지고 있다.[6-8]

TAG-72 (Tumor associated glycoprotein 72)는 뮤신에 표현되는 당단백으로 대장암 세포에서 주로 분비되는 것으로 보고된 후 유방, 위, 난소, 자궁내막 등의 암세포에서도 발견되었다.[9,10] 그러나 TAG-72는 대장의 이형성 점막과 분비기의 자궁내막을 제외한 정상 성인 조직과 양성 질환에서는 발현이 드물고, 대장암의 진행된 병기에서 혈청 CA72-4 (TAG-72에 대한 단세포군 항체를 이용한 방사성면역검사)가 의미있게 증가하며, CEA와 함께 측정하는 경우 대장암 재발의 진단에 유용하다고 알려져 왔다.[7,8]

암환자에서 생긴 복수는 암의 전이에 관여할 수 있

으며, 수술 시 관찰된 복수에서 세포병리학적 검사와 CEA, CA72-4 수치 측정을 병행하는 경우 악성 종양을 예측하는데 그 민감도와 특이도를 높이는 것으로 보고되고 있다.[11,12] 실제로 암표식자로서 CEA와 TAG-72의 생성, 특성, 기능, 분포 등에 대해 많은 연구가 있어 왔으나 복수에서 측정한 CEA와 CA72-4 수치는 악성 삼출액을 예측하는 기준으로만 연구되어 왔다.[13-17] 그 외에 복막전이나 간전이를 예측하는 인자로 사용하기 위해 혈청과 복수에서 측정한 CEA치를 비교했던 보고[18]가 있었으나 실제로 복강액 CEA 및 CA72-4의 수치와 개개 대장암의 임상 및 조직학적 특성과의 관계에 대한 보고는 드물다.

본 연구는 대장암 환자의 수술 시 얻은 복강액에서 측정한 CEA 및 CA72-4 수치와 대장암의 임상 및 조직학적 특성과의 관계를 밝히고 대장암 치료 시 그 효용성에 대해 알아보고자 하였다.

방 법

2000년 3월부터 11월까지 서울 아산병원 대장항문 클리닉에서 대장암으로 수술받은 환자 중 수술 소견상 복수가 있었던 환자 35명과 복수가 없었던 38명을 무작위로 선정하여 조사하였다. 전체 73예의 남녀의 비는 1.4 : 1 (43 : 30)이었고, 평균 연령은 복수가 있었던 군에서 54.2세, 복수가 없어 복강 내 세척액을 사용했던 군에서 61.7세이었다. 대장 이외의 장기의 악성 종양이나, 양성 질환을 동반한 환자는 대상 환자에서 제외하였으며, 4명의 환자에서 B형 간염 바이러스에 의한 간질환을 동반하고 있어 대상군에서 제외하였고, 췌장염이나 유방질환 등을 가진 환자는 없었다. 수술 시 다발성 전이나 복막파종을 동반하고 있어 절제가 불가능하거나 의미 없었던 환자는 제외하였으며 대상군에 포함된 환자 중 9예의 간전이를 동반한 환자들에서는 모두 간절제술을 함께 시행하였다.

모든 환자에서 수술 시 복수나 복강 내 세척액(이하 복강액)을 채취하여 CEA 및 CA72-4 수치를 측정하고 세포병리학적 검사를 함께 시행하였다. 수술 시 복수가 육안적으로 관찰되는 경우를 복수가 있는 군으로 판단하였으며, 관찰된 복수가 10 ml 미만이거나 관찰되지 않았던 경우에는 복수가 없는 군으로 분류하여 생리 식염수 50 ml로 골반강을 세척하여 그 세척액으로 검사를 시행하였다. 채취한 복강액 중 CEA 및 CA 72-4의 측정을 위해 10 ml를 첨가물이 없이 검사실로 보냈으며, 세포 병리학적 검사를 위해서는 30 ml를 사용하여 cell block으로 암세포의 유무를 확인하였다.

수술 전 혈청 CEA 및 CA72-4, 수술 후 7일째 혈청 CEA 및 CA72-4를 측정하였으며, 수술 소견 및 수술 후 병리소견을 분석하였다. CEA 및 CA72-4 측정은 ELSA2-CEA kit (CIS Biointernational, Cedex, France)와 ELSA-CA72-4 kit (CIS Biointernational, Cedex, France)로 방사선면역측정법을 사용하였다.

통계적 유의성 검정을 위해 혈청 CEA 및 CA72-4와 복강액 CEA 및 CA72-4의 Log 변환값을 사용했으며 SAS (Ver. 6.12 for Windows, SAS Institute Inc. USA)를 이용, t-test, log rank test, 다변량 분석을 시행하였다.

Table 1. Clinicopathologic feature between ascites and peritoneal washing

	Ascites (n=35)	Peritoneal washing (n=38)
Age*	54.2±11.9†	61.7±9.2
Sex (M : F)	21 : 14	22 : 16
CEA (ng/ml)		
Preop serum	8.98±11.93	17.10±40.86
Ascites	22.82±58.83	8.88±12.88
CA72-4 (IU/ml)		
Preop serum	6.46±11.11	6.65±7.91
Ascites	22.57±102.56	2.82±2.25
Cytology (cancer cell)		
Negative	35	37
Positive	0	1
Stage		
I	3	7
II	12	15
III	17	10
IV	3	6
Location		
Rt. side	5	6
Lt. side	30	32
Lt. colon	7	3
Rectum	23	29
Differentiation		
WD/MD	30	33
PD/MUC/SRC	5	5
Obstruction		
Abscence	31	33
Presence	4	5

*P＜0.05, † Mean±SD. Rt. side = ascending colon, transverse colon. Lt. side = desceding colon, sigmoid colon, rectum. WD = well differentiated adenocarcinoma; MD = moderately differentiated. PD = poorly differentiated; MUC = mucinous; SRC = signet ring cell.

결 과

1) 복수 유무에 따른 CEA와 CA72-4

총 73예의 대상환자에서 복수가 있는 35명과 없는 38명간에 나이가 54.2세와 61.7세로 복수가 없는 군에서 더 많았다(P=0.0035). 그외 성별, 원발암의 병기, 위치, 조직학적 분화도, 장폐색 여부는 차이가 없었다. 복수와 수술 전 혈청에서 측정한 CEA, CA72-4 수치는 두 군 간에 유의한 차이를 볼 수 없었다(Table 1).

수술 시 채취한 복강액을 사용한 세포병리학적 검사에서는 전체 73예 중 복강 내 세척액을 사용한 한 명의 환자에서만 양성으로 나와 기존의 암환자의 수술 시 세포병리학적 검사의 양성률로 보고된 15%[11]와 크게 차이를 보이고 있었고, 임상적인 이용의 가치는 없었다.

2) 임상, 병리학적 요인에 따른 CEA와 CA72-4

43예의 남성과 30예의 여성과의 비교에서 복강액 CA 72-4 수치가 남성에서 의미있게 높은 것으로 나타났다(P=0.005). 원발암의 위치에 따른 복강액 CEA와 CA 72-4는 우측 결장과 좌측 결장 및 직장간에 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 수술 전 장폐색 여부에 따라 복강액 CEA와 CA72-4는 장폐색이 없었던 군에서 복강액 CA72-4가 더 떨어져 있는 소견을 보였다(P=0.047). 원발암의 조직학적 분화도가 고분화나 중분화를 보인 63예(86.3%)와 저분화 또는 점액분비성암을 보인 10예(13.7%)의 복강액 CEA와 CA72-4는 대상군의 수적 차이는 있지만 저분화 및 점액분비성암 환자에서 복강액 CA72-4가 유의하게 증가하는 소견을 보였다(P=0.014)(Table 2). 대상 환자 중

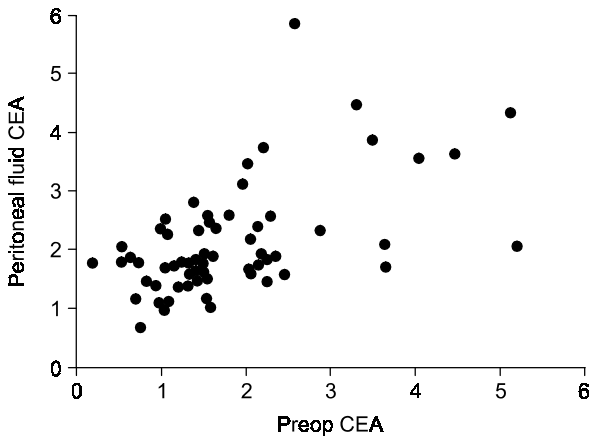

Fig. 1. Pearson correlation analysis between preoperative CEA and peritoneal fluid CEA ($P < 0.01$). Each data were transformed to natural logarithmic scale and this graph shows a positive correlation between the logarithmic values of preoperative CEA and those of peritoneal fluid CEA.

Table 2. Influences of various clinical and pathologic factors of colorectal cancer on the peritoneal fluid levels of CEA and CA72-4

	No.	CEA (ng/ml)	P*	CA72-4 (IU/ml)	P
Ascites			0.083		0.098
Abscence	38	8.88±12.88		2.82±2.28	
Presence	35	22.82±58.83		22.57±102.56	
Sex			0.655		0.005
Male	43	17.05±52.15		19.31±92.55	
Female	30	13.43±21.11		2.22±0.47	
Site			0.636		0.121
Rt. side	11	8.75±9.66		6.05±5.67	
Lt. side	62	16.77±45.42		13.40±77.26	
Preop obstruction			0.724		0.047
Abscence	64	16.12±44.67		13.69±76.00	
Presence	9	11.60±13.56		2.34±0.52	
Cancer cell diiferentiation			0.866		0.014†
WD, MD	63	16.21±45.04		3.73±8.81	
PD, MUC, SRC	10	11.46±12.43		66.25±190.44	

*t-test from log substitution value, † Wilcoxon rank sums test. Rt. side = ascending colon, transverse colon. Lt. side = desceding colon, sigmoid colon, rectum. WD = well differentiated adenocarcinoma; MD = moderately differentiated. PD = poorly differentiated; MUC = mucinous; SRC = signet ring cell

Table 3. The peritoenal fluid levels of CEA and CA72-4 according to TNM stages

		No.	CEA (ng/ml)	P*	CA72-4 (IU/ml)	P
T	T1, T2	13	4.46±1.71	0.0004	2.29±0.79	0.0206
	T3, T4	60	17.97±46.10		14.46±78.48	
N	N0	38	6.46	0.0022	3.00	0.0027
	N1	19	12.94		2.438	
	N2	16	40.30		46.08	
M	M0	64	15.75±44.60	0.5206	13.28±76.03	0.3766
	M1	9	14.20±15.77		5.29±5.61	
Stage	I	10	4.48	0.0179	2.17	0.2211
	II	27	7.19		2.73	
	III	27	28.49		27.94	
	IV	9	14.20		5.29	

*t-test from log substitution value

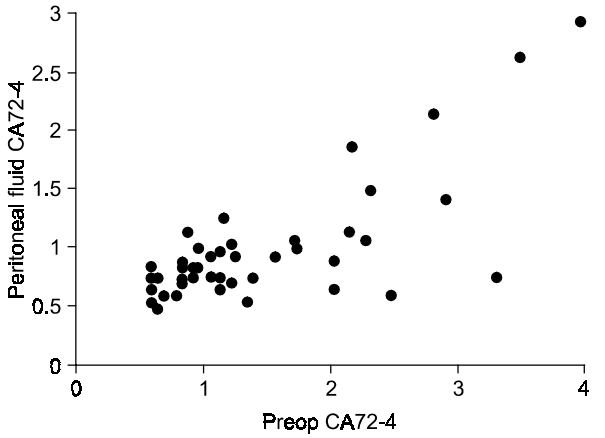

Fig. 2. Pearson correlation analysis between preop CA72-4 and peritoneal fluid CA72-4 ($P<0.01$). Each data were transformed to natural logarithmic scale and this graph shows a positive correlation between the logarithmic values of preop CA72-4 and those of peritoneal fluid CA72-4.

흡연력이 있는 25예(34.3%)와 없는 48예(65.7%)에서 복강액 CEA 및 CA72-4 수치의 유의한 차이는 없었다.

수술 전 시행한 혈청 CEA 및 CA72-4와 복강액 CEA 및 CA72-4와의 연관분석에서 혈청 CEA와 복강액 CEA 수치간에 유의한 상관관계를 보이고 있고(Fig. 1), CA 72-4도 혈청과 복강액에서 그 수치가 양의 상관관계를 보였다(Fig. 2).

원발암의 진행정도에 따라 T1, T2 병변과 T3, T4 병변간에 복강액 CEA와 CA72-4가 유의하게 증가하는 소견을 보였다(P=0.0004, 0.0206). 림프절 전이 정도에 따라서 복강액 CEA와 CA72-4는 유의하게 증가하고 있고

Table 4. Significant clinial and pathologic factors influenced on the peritoneal fluid levels of CEA and CA72-4 identified by multivariate analysis

Peritoneal fluid	Factors	P
CEA	Age	0.333
	Sex	0.281
	Ascites	0.290
	Serum CEA	0.285
	Peritoneal fluid CA72-4	0.304
	T	0.822
	N	0.006
	Stage	0.040
	Differentiation	0.777
CA72-4	Age	0.120
	Sex	0.393
	Ascites	0.698
	Serum CA72-4	0.012
	Peritoneal fluid CEA	0.001
	T	0.364
	N	0.515
	Stage	0.789
	Differentiation	0.023

(P=0.0022, 0.0027), 원격전이가 관찰된 9예에서는 복강액 CEA와 CA72-4 수치의 차이를 발견할 수 없었다. 병기에 따라 복강액 CEA와 CA72-4는 병기가 진행할수록 복강액 CEA는 의미있게 증가함을 알 수 있고 복강액 CA72-4는 병기에 따라 증가하는 양상은 보이나 유의한 차이는 관찰할 수 없었다(P=0.0179, 0.2211)(Table 3).

복강액 CEA와 CA72-4 수치에 영향을 미치는 임상적, 병리적 요소들로 시행한 다변량 분석 결과 복강액 CEA 수치는 림프절 전이와, TNM 병기와 유의한 관계가 있고, 복강액 CA72-4 수치는 혈청 CA72-4 수치, 복강액 CEA 수치, 원발암의 조직학적 분화도와 유의한 관계가 있는 것으로 분석되었다(Table 4).

고 찰

분자 생물학적 관점의 CEA에 대한 연구가 활발해지면서 대장암의 경우 CEA는 주위 조직 침윤 및 전이와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.[19-21] 즉, 면역반응을 조절하거나, 세포 간 유착 혹은 세포의 이동을 촉진시키고 그외에 화학적 유도인자 등의 기전으로 대장암의 전이 및 조직 침윤을 촉진시킨다.[22-24] 이러한 CEA의 조직 내 발현은 림프절 및 간 전이 등과도 연관이 있다고 보고되고 있다.[21]

뮤신은 대장암의 악성 변성과정을 거치면서 그리고 대장암이 진행하여 암세포가 장벽을 침윤하며, 전이되는 과정에서 정상 간세포와의 합착 혹은 유착을 증가시키며, 교원질 가수분해효소(collagenase)를 자극하여 기저막과 암세포의 유착 및 기저막으로의 침윤을 증가시킨다. 또한 항원성 epitope을 막아주고, 자연살해세포의 작용을 억제하며, 백혈구를 억제하여 면역반응으로부터 암세포를 보호하는 작용을 한다.[9,10]

이와 같은 CEA와 TAG-72의 특성은 대장암의 진행과정 중 담당하는 역할을 반영하고, 보고된 바와 같이 혈청 내에서 두 값의 측정은 환자의 예후 및 재발 평가에 도움을 주는 것으로 인정받고 있다.[5,6,12,25]

암 환자에서 수술 중 복수가 관찰되는 경우는 8~25%로 보고되고 있다.[26] 따라서 복수를 통해 암과 양성 질환과의 감별, 암의 진행정도를 예측해 보려는 시도들이 있어왔고, 복수에서 시행된 세포병리검사와 CEA 수치는 암을 진단하는 데 도움을 준다고 보고되어 있다.[11,12,14-18]

복강액에서 CEA와 TAG-72의 분포는 혈액으로부터 삼출액을 통한 확산, 복막전이 혹은 탈락된 부유 암세포나 장막을 뚫고 나온 T3 이상의 침윤도를 보이는 암세포로부터의 직접분비, 탈락세포들이 괴사 혹은 파괴되면서 생긴 세포 내부로부터의 유리, 드물게는 장벽의 천공에 의해 장관 내부로 분비된 CEA나 TAG-72의 누출 등에 의한 것으로 보고된 바 있다.[27] 따라서 수술 시 관찰된 복수에서 세포병리학적 검사와 CEA와 TAG- 72 측정을 병행하는 경우 악성 종양을 예측하는데 그 민감도와 특이도를 높이는 것으로 보고되고 있다.[11,12,27] 또한 수술 시 복수가 없던 환자에서 복강 내 세척액을 통한 세포병리학적 검사가 악성 종양을 예측하는 데 도움을 준다는 보고도 있었다.[11,16]

본 연구에서는 혈청 CEA와 CA72-4 수치와 함께 복강액에서 두 값을 측정하였다. 수술 시 복수 여부에 따라 복강액 CEA와 CA-72-4의 차이를 살폈으나, 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 두 군간에 원발암의 병기, 조직학적 특성, 수술 전 장폐색 여부, 위치 등의 임상적 차이가 없었으며 더 정확한 연관성을 위해서는 위와 같은 동일한 임상적, 병리적 조건하에 복수 양과 복수의 성상에 따른 두 수치의 차이를 분석하는 작업이 필요할 것으로 여겨진다.

혈청과 복강액의 CEA, CA72-4 수치의 연관분석을 살펴보면 혈청 CEA와 CA72-4가 각각 복강액에서 측정한 개개의 수치와 강력한 양의 상관관계를 가지는 것으로 나타난다. 이는 증가된 혈청 CEA, CA72-4 수치가 직접적으로 복강액 CEA, CA72-4 수치에 반영된 것으로 추정할 수는 있겠지만, 복수의 생성기전과 복수와 암의 직접적 상관관계의 규명, CEA와 CA72-4의 복수 내로의 분포기전에 대한 폭넓은 연구가 선행되어야 하겠다.

본 연구에서는 종양의 침윤도와 림프절 전이에 따라 복강액 내 CEA와 CA72-4 수치가 의미있게 증가하는 소견을 보였는데 이는 암의 침윤도가 깊을수록 직접 확산의 가능성이 높아지며, 림프절 전이가 증가함에 따라 림프액의 복강 내로의 삼출을 따라 두 종양표지자들이 복강 내에 분포할 가능성이 많아지는 것으로 생각할 수 있다.

조직학적 분화도에 따라 저분화암과 점액분비성암과 같이 뮤신의 분비가 많은 암에서 복강액 CA72-4가 증가하는 양상을 보이는데 이는 위에서 언급한 바와 같이 대장암의 악성 변성 과정과, 침윤, 전이과정을 거치면서 생긴 뮤신의 변화를 반영한다고 할 수 있다. 그러나 조직학적 분화도와 상관없이 혈청 CA72-4 수치와 복강액 CA72-4 수치가 양의 상관관계를 보이는 점을 고려해 보면, 동일한 조직학적 분화도 내에서 CA72-4의 수치를 비교하는 것이 예후 평가에 타당할 것으로 보여진다.

대장암과 관련된 임상 증상으로 수술 전 장폐색 여부에 따른 복강액 내 CEA, CA72-4 수치의 변화를 보고자 하였는데 이는 장폐색이 종양의 성장 행태와 관련이 있을 것으로 추정되지만, 암의 침윤도 내지 조직학적 분화도와의 상관관계를 유추해 볼 수는 없었다.

따라서 장폐색을 보인 두 군 간에 나타난 복강액 내 CA72-4 수치의 차이는 대상군의 수적 차이를 차치하고서라도 적절한 비교를 얻을 수 없었다. 대장암으로 수술 전 장폐색이 있었던 환자와 없었던 환자군 간에 혈청 CEA 수치가 차이가 없는 것으로 보고한 문헌[5]이 있지만, 병기, 조직학적 분화도 등에 대한 고려가 없었던 결과만 있었고, 복강액 내 CEA, CA72-4 수치의 차이는 평가되지 않았었다. 향후 수술 전 장폐색이 있던 환자들을 대상으로 병기, 조직학적 분화도, 종양의 크기, 장폐색의 위치 등을 고려한 혈청과 복강액 내의 CEA, CA72-4에 대한 전향적 연구 관찰이 필요하리라 사료된다. 또한 원발암의 위치에 따른 종양의 특성뿐 아니라 위의 두 항원 수치와 연관지어 특히 정상 대장에서 좌, 우측 대장이 분비하는 뮤신의 차이를 바탕으로 원발암의 위치에 따른 종양의 병태생리의 차이를 규명하려는 노력이 필요할 것이다.

위의 임상적, 병리적 요인을 가지고 시행한 다변량 분석에서는 복강액 CEA 수치는 림프절 전이 및 병기와 유의한 상관관계를 가지는 것으로 보여, 복강액 CEA 수치도 대장암의 진행된 병기와 관련이 있을 것으로 추정할 수 있다. 복강액 CA72-4 수치는 혈청 CA72-4 수치, 복강액 CEA 수치, 원발 대장암의 분화도와 유의한 관련이 있는 것으로 확인되었고, 이는 TAG-72의 종양 내에서의 분자 생물학적 행동양식에 대한 심도있는 고찰을 통해 그 의미를 재차 확인해야 하겠다.

결 론

대장암 환자의 복강액에서 측정한 CEA와 CA72-4가 암의 침윤정도 및 림프절 전이와 유의한 관계를 보이는 것으로 나타나 대장암의 진행된 병기를 예측하는데 유용한 표지자로 사용될 수 있을 것이다. 그리고 진행암, 저분화 및 점액분비성암에서 복강액 CEA 및 CA72-4의 증가는 초기암에서 동일한 경우에 대한 면밀한 추적관찰을 요한다. 곧 동일 병기와 조직학적 분화도 내에서 복강액 내 CEA와 CA72-4 수치의 차이가 예후에 영향을 미치는지 전향적 연구가 필요할 것이다. 또한 대장암의 생성 및 성장, 전이와 관련된 종양표식자의 기능규명 및 이에 대한 항체의 개발과 종양 표식자 이전 단계인 유전자 수준의 변화를 감지하여 치료적 적용을 할 수 있는 시도들이 지속되어야 하겠다.

REFERENCES

1. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med 1965; 121:439-62.
2. Chu DZ, Erickson CA, Russel MP. Prognostic significance of carcinoembryonic antigen in colorectal carcinoma. Arch Surg 1991;126:314-6.
3. Goslin R, Steele G, Macintyre G. The use of preoperative plasma CEA levels for the stratification of patients after curative resection of colorectal cancers. Ann Surg 1980; 192:747-51.
4. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Ann Surg 1984;199:375-82.
5. Midiri G, Amanti C, Consorti F, et al. Usefulness of preoperative CEA levels in the assessment of colorectal cancer patient stage. J Surg Oncol 1983;22:257-60.
6. Beart RW Jr. Postoperative follow-up of colorectal cancer. In: Beahrs OH, Higgins GA, Weinstein JJ, editors. Colorectal tumors. Philadelphia: Lippincott; 1986. p. 299-301.
7. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. Ann Intern Med 1986;104:66-73.
8. Ogunbiyi OA, McKenna K, Birnbaum EH, Fleshman JW, Kodner IJ. Aggresive surgical management of recurrent rectal cancer-is it worthwhile? Dis Colon Rectum 1997; 40:150-5.
9. Wanebo HJ. Colorectal cancer. Missouri: Mosby; 1993. p.116-20.
10. Yaron Niv. Mucin and colorectal cancer metastasis. Am J Gastroenterol 1994;89:665-9.
11. Torresini RJ, Prolla JC, Diehl AR, Morais EK, Jobim LF. Combined CEA and cytopathologic examination in asictes. Acta Cytol 2000;44:778-82.
12. Guadagni F, Roselli M, Cosimelli M, Ferroni P, Spila A, Cavaliere F, et al. TAG-72 expression and its role in the biological evaluation of human colorectal cancer. Anticancer Res 1996;16:2141-8.
13. Toth CA, Steele G Jr, Thomas P. A carcinoembryonic antigen binding protein from ascites influences CEA uptake by macrophages. Biochem Biophys Res Commun 1990;171:633-40.
14. Loewenstein MS, Rittgers RA, Feinerman AE, Kupchik HZ, Marcel BR, Koff RS, et al. Carcinoembrynoic antigen assay of ascites and detection of malignancy. Ann Intern Med 1978;88:635-8.
15. Martinez-vea A, Gatell JM, Segura F, Heiman C, Elena M, Ballesta AM, et al. Diagnostic value of tumoral markers in serous effusions. Cancer 1982;50:1783-8.

16. Gerbes AL, Juengst D, Xie Y, Permanetter W, Paumgartner G. Ascitic fluid analysis for the differentiation of malignancy-related and nonmalignant ascites-proposal of a diagnostic sequence. Cancer 1991;68:1808-14.
17. Pinto MM. CA-15.3 assay in effusions-comparison with carcinoembryonic antigen and CA-125 assay and cytologic diagnosis. Acta Cytol 1996;40:437-42.
18. Loewenstein MS, Rittgers RA, Kupchik HZ, Zamcheck N. Carcinoembryonic antigen gradients between plasma and malignant ascites; Use in detecting peritoneal and liver metastasis. J Natl Cancer Inst 1981;66:803-6.
19. Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shirota K, Stanners CP. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. Cell 1989;57:327-34.
20. Pignatelli M, Durbin H, Bodmer WF. Carcinoembryonic antigen functions as an accessory molecule mediating colon epithelial cell-collagen interaction. Proc Nat Acad Sci USA 1990;87:1541-5.
21. Kim JC, Han MS, Lee HK, Kim WS, Park SK, Park KC. Distribution of carcinoembryonic antigen and biologic behavior in colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 1999;42:640-8.
22. Kim JC, Koo KH, Kim BS, Park KC, Bicknell DC, Bodmer WF. Carcinoembryonic antigen may function as a chemoattractant in colorectal carcinoma cell lines. Int J Cancer 1999;82:880-5.
23. Kim JC, Roh SA, Park KC. Adhesive function of carcinoembryonic antigen in the liver metastasis of KM-12c colon carcinoma cell line. Dis Colon Rectum 1997;4: 946-53.
24. von Kleist S, Miguel I, Halla B. Possible function of CEA as cell-contact inhibitory molecule. Anticancer Res 1995;15:1889-94.
25. Zamcheck N. The present status of CEA in diagnosis, prognosis and evaluation of therapy. Cancer 1975;36: 2460-8.
26. Salerno F, Restelli B, Incerti P, Annoni G, Capozza L, Badalamenti S, et al. Utility of ascitic fluid analysis in patients with malignancy-related ascites. Scand J Gastroenterol 1990;25:251-6.
27. Loewenstein MS, Rittgers RA, Feinerman AE, Kupchik HZ, Marcel BR, Koff RS, Zamcheck N. Carcinoembryonic antigen assay of ascites and detection of malignancy. Ann Internal Med 1978;88:635-8.