

위암환자의 진단 및 병기 결정에 있어서 혈청 CA72-4의 유용성

송수근, 김현주, 손호성, 정연순, 장성훈, 정한호, 권기범, 박무인, 박선자, 구자영

고신대학교 의학부 내과학 교실

Clinical Utility of Serum CA72-4 in the Diagnosis and Staging of Gastric Carcinoma

Soo Keun Song, Hyun Joo Kim, Ho Sung Son, Yeon Soon Jung, Seong Hoon Chang,
Han Ho Chung, Ki Byum Kwon, Moo In Park, Seon Ja Park, Ja Young Koo

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Pusan, Korea

Abstract

Background/Objective Various methods including upper GI series, endoscopy, ultrasound, CAT scan are used with serum tumor markers, especially CEA and CA19-9, for the diagnosis and evaluation of gastric carcinoma. In this study the clinical utility of serum CA72-4 of 300 gastric carcinoma patients for the diagnosis and management of gastric carcinoma was evaluated. **Methods** Serum level of CA72-4 was measured using <Centa> Core CA72-4 RIA Kit(Packerd, USA). The cutoff level of serum CA72-4 was 4U/ml. The serum levels were correlated with the stage, the location of lesions, the gross type, the depth of invasion, the nodal and distant metastasis. **Results** 1) Overall positivity of CA72-4 was 32.0%(96 cases). 2) There was no difference in the positivity of serum CA72-4 according to locations and gross types of the carcinoma, but significant($p<0.05$) difference in the positivity of serum CA72-4 was noted between cases of early gastric carcinoma(12.3%) and advanced gastric carcinoma (37.4%). 3) The positivity of serum CA72-4 of stage III and IV(49.5%) was significantly($p<0.05$) higher than those of stage Ia(12.1%) and II(16.0%). Furthermore, 87.5% of the cases of positive serum CA72-4 belonged to stage III or IV. 4) The positivity of serum CA72-4 were 12.3%, 14.3%, 34.7% and 52.6% for T1, T2, T3 and T4, respectively, showing relatively good correlation between CA72-4 positivity and depth of invasion. And 86.5% of the cases of positive serum CA72-4 belonged to T3 or T4 group. 5) The positivity of serum CA72-4 of N1 and N2 groups(35.1% and 41.7%, respectively) was significantly($p<0.05$) higher than those of N0 group(12.2%) and 89.6% of the cases of positive serum CA72-4 belonged to node positive cases. 6) In the cases of metastasis present, CA72-4 positivity was 47.4%, which was significantly($p<0.05$) higher than that of metastasis-negative cases(28.4%). Among sites of metastasis, there was no difference in the positivity of CA72-4. **Conclusions** Serum CA72-4 was not useful as a screening test in the diagnosis of gastric carcinoma, but may be useful in differentiating between early and advanced cases, in determining stage of the disease, depth of invasion, serosal invasion, and especially in detecting nodal metastasis, and also useful when used with imaging modalities of diagnosis.

Key Words: Gastric carcinoma, CA72-4

서론

위암은 우리나라를 비롯한 몇 개의 나라에서 가장 빈발하는 암의 하나로서 이의 진단, 병기 결정 및 치료 방침을 정하기 위해 위 X-선 검사, 내시경 검사, 초음파 검사, CT 스캔등이 널리 사용되고 있으며¹⁾, 또한 체

내에 암이 있음을 나타낼 수 있는 혈청내 종양표식자들도 많이 이용되고 있는데, 이 가운데 특히 CEA (carcinoembryonic antigen), CA19-9 (the 19-9 monoclonal antibody reacts with a carbohydrate antigenic determinant) 등이 잘 알려져 있고^{2,3)}, 이러한 CEA와 CA19-9은 원발성 또는 재발된 위암의 monitoring에 가장 흔히 사용되는 암표식자⁴⁻⁶⁾이지만 그 제한성 또한 잘 알려져 있다.⁶⁾

교신저자 : 송 수 근
TEL: 051-240-6460 · FAX 051-240-6460
E-mail shinjae@netsgo.com

Table 1. Stage grouping of stomach cancer (AJCC)

Definitions				
Primary Tumor (T)				
TX : Primary tumor cannot be assessed				
TO : No evidence of primary tumor				
Tis : Carcinoma in situ: intraepithelial tumor without invasion of lamina propria				
T1 : Tumor invades lamina propria or submucosa				
T2 : Tumor invades muscularis propria or subserosa				
T3 : Tumor penetrates the serosa (visceral peritoneum) without invasion of adjacent structures				
T4 : Tumor invades adjacent structures				
Regional Lymph Node (N)				
NX : Regional lymph nodes cannot be assessed				
NO : No regional lymph node metastasis				
N1 : Metastasis in perigastric lymph node(s) within 3 cm of the edge of primary tumor				
N2 : Metastasis in perigastric lymph node(s) more than 3 cm from the edge of the primary tumor or in lymph nodes along the left gastric, common hepatic, splenic, or celiac arteries				
Distant Metastasis (M)				
MX : Presence of distant metastasis cannot be assessed				
MO : No distant metastasis				
M1 : Distant metastasis				
Stage Grouping				
O	:	Tis	NO	MO
IA	:	T1	NO	MO
IB	:	T1	N1	MO
		T2	NO	MO
II	:	T1	N2	MO
		T2	N1	MO
		T3	NO	MO
IIIA	:	T2	N2	MO
		T3	N1	MO
		T4	NO	MO
IIIB	:	T3	N2	MO
		T4	N1	MO
IV	:	T4	N2	MO
		Any T	Any N	M1

그래서 최근에는 새로운 혈청 암표식자인 CA72-4의 위암의 임상적 치료방침 결정에 대한 역할에 대해 관심이 높아져 왔다.⁹⁻¹⁴⁾ 이에 본 연구에서는 위암으로 진단 받은 환자들에서의 CA72-4의 혈중농도분포를 위암의 여러 임상적 및 병리학적 지표들과 관련시켜 조사 분석하여 위암의 진단, 병기결정, 치료방침 결정등에 있어서 CA72-4가 가지는 의의를 좀 더 구체적으로 규명하여 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 관찰방법

대상환자는 1997년 11월부터 1998년 9월까지 11개월간 고신외대 부속 복음병원에 입원하여 위암으로 진단 받은 후 수술 받은 168예, 수술 받지 않았던 132예, 모두 300예를 대상으로 처음 진단시에 CA72-4의 혈중농도를 조사하였다. 전체 환자 및 수술 받은 환자를 대상으로 병소부위, 육안형, 1992년 AJCC 병기 분류법¹⁵⁾(Table 1)에 의한 병기, 위벽침습정도, 림프절 전이 정도 및 원격전이별에 따르는 CA72-4 혈중농도의 변화를 조사하였다

2. 중앙표식자의 측정방법

CA72-4의 측정은 Packard(Cobra 5005, USA)사의 <Centa> Core CA72-4 RIA Kit를 사용하였다. 우선 검체 및 시약을 실온에 두고 반응판의 전 well에 0.1ml의 완충액을 분주한 후, 표준액, 양성대조군 및 검체는 각각 해당되는 well에 0.1ml씩 분주한다. 그 후에 CA72-4 항체(CC49)를 입힌 bead를 각 well에 넣은 후, 37℃의 항온 수조에서 4시간동안 배양한 후에 5ml의 탈이온화 시킨 물로 세척한다. 그 다음에 ¹²⁵I가 부착된 CA72-4 항체(B72.3) 0.2ml씩을 각 well에 분주한 후에 2~8℃에서 16~24시간 동안 배양시켰다. 그 후에 5 ml의 탈이온화한 물로 각 well을 3번 씻은 후에 감마카운타로 1분간 방사능을 측정하여 그 결과를 계산하였으며, 이때 정상치는 4 U/ml까지로 하였다.

3. 통계학적 방법

통계학적 유의성은 SPSS를 이용하여 교차분석(chi-square test) 및 Student's t test로 조사하였고 p<0.05일 때 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결과

1. 성별 및 연령

전체환자 300예중 남자가 200예(66.7%), 여자가 100

Table 2. Serum CA72-4 according to the age

Marker Age	CA72-4(U/ml)		Total(%)
	≤4(%)	>4(%)	
30-39	23(85.2)	4(14.8)	27(9.0)
40-49	39(79.6)	10(20.4)	49(16.3)
50-59	45(62.5)	27(37.5)	72(24.0)
60-69	59(62.8)	35(37.2)	94(31.3)
70≤	38(65.5)	20(34.5)	58(19.3)
Total (%)	204(68.0)	96(32.0)	300(100)

Male : Female = 2 : 1, Mean age : 58 years

Table 3. Serum CA72-4 according to the location

Marker Location	CA72-4(U/ml)		Total(%)
	≤4(%)	>4(%)	
C & F*	18(66.7)	9(33.3)	27(100)
Body	74(72.5)	28(27.5)	102(100)
Antrum	75(68.2)	35(31.8)	110(100)
B & A†	37(60.7)	24(39.3)	61(100)
Total (%)	204(68.0)	96(32.0)	300(100)

* : Cardia & Fundus

† : Body & Antrum

Table 4. Serum CA72-4 according to gross types

Marker Gross Types	CA72-4(U/ml)		Total(%)
	≤4(%)	>4(%)	
EGC	57(87.7)	8(12.3) ^a	65(100)
AGC	147(62.6)	88(37.4) ^b	235(100)
Bor* 1	3(75.0)	1(25.0)	4(100)
2	84(65.6)	44(34.4)	128(100)
3	53(59.6)	36(40.4)	89(100)
4	7(50.0)	7(50.0)	14(100)
Total (%)	204(68.0)	96(32.0)	300(100)

* : Bormann's Classification

p<0.05 between a and b

예(33.3%)로서 남녀비는 2:1이었고, 연령별로는 60대가 94예(31.3%)로서 가장 많았고 다음으로는 50대 72예(24%), 70-80대 58예(19.3%) 등의 순이었다 (Table 2).

2. 전체환자에서의 혈청 CA72-4

전체 환자 300예중 CA72-4가 4U/ml보다 높았던 예들(이하 CA72-4 양성예라 함)은 96예로서 32%를 차지하였다(Table 2).

3. 위내 발생부위 및 육안형별에 따른 혈청 CA72-4

전체 환자 300예의 위내 발생부위별로 본 CA72-4 양성예들은 위체부와 전정부 모두에 걸쳐 발생한 군에서 24예(39.3%), 분문부에 발생한 군에서 9예(33.3%)로 다른 군에 비해 약간 높은 경향을 보였으나 통계학적인 차이는 없었다(Table 3). 한편 Table 4에서와 같이 조기위암군과 진행위암군에서 CA72-4 양성예들의 빈도는 각각 8예(12.3%), 88예(37.4%)로서 진행위암군에서 현저히 높았다. 그리고 육안형별로 보았을 때 Borrmann 1형은 1예, 2형은 44예(34.4%), 3형은 36예(40.4%), 4형은 7예(50%)로 육안형 사이에 빈도의 차이가 크게 없었다 (Table 4).

4. 병기별에 따른 혈청 CA72-4

각 병기에 따르는 CA72-4 양성예들의 빈도를 보면 전체 300예를 대상으로 보았을 때, stage I군은 10.5%(8/76)였고, stage II군은 16.0%(4/25), stage III군은 36.1%(39/108), stage IV군은 49.5%(45/91)로 병기가 진행할수록 양성예의 빈도도 현저히 증가하였다(Table 5). 한편 수술한 168예에서의 경우를 보면 stage I군과 II군을 합하면 10.6%(9/85)였고, stage III군과 IV군을 합하면 25.3%(21/83)로서 stage III군이상에서 II군이하에 비해 현저히 높았다(Table 6). CA72-4 양성예들에서의 병기별 빈도를 보면 stage I이 8.3%, stage II가 4.2%, stage III가 40.6%, stage IV가 46.9%로서 전 예들의 87.5%가 stage III, IV군에 속함으로써 진행된 병기에 대한 매우 높은 양성 예측도(87.5%)를 나타내었다 (Fig.1).

Table 5. Serum CA72-4 according to stage grouping

Marker Stage	CA72-4(U/ml)		Total(%)
	≤4(%)	>4(%)	
Stage Ia	51(87.9)	7(12.1) ^a	58(100)
Ib	17(94.4)	1(5.6) ^b	18(100)
II	21(84.0)	4(16.0) ^c	25(100)
IIIa	31(70.5)	13(29.5) ^d	44(100)
IIIb	38(59.4)	26(40.6) ^c	64(100)
IV	46(50.5)	45(49.5) ^f	91(100)
Total (%)	204(68.0)	96(32.0)	300(100)

p<0.05 between a and e, a and f, b and f, c and f, d and f

5. 위벽 침습정도에 따르는 혈청 CA72-4

위벽 침습정도에 따르는 CA72-4 양성예들은 전체 300예에서 볼 때, 장막층에 암의 침습이 없는 T1군 및 T2군에서는 12.3%(8/65)와 13.9%(5/35)였고, 장막침습이 있는 T3 및 T4군에서는 34.5%(43/124), 52.6%(40/76)로서 장막층을 침범한 T3이상의 군에서 장막층의 침습이 없는 T1 군이나 T2군보다 CA72-4 양성예들의 빈도가 유의하게 높았다($p<0.05$)(Table 7). 수술한 168예에서의 경우를 보면, 장막층의 침습이 없는 T1군 및 T2군을 합하면 10.8%(9/83)였고, 장막층을 침범한 T3이상의 군에서는 24.7%(21/85)로서 장막층을 침범한 T3이상의 군에서 장막층의 침범이 없는 T1이나 T2군보다 유의하게 높았다($p<0.05$)(Table 8). 그리고 CA72-4 양성예들에서의 위벽침습정도별 빈도를 보면, T1군과 T2군은 각각 전예의 9.3% 및 5.2%였던 반면, T3군 및 T4군은 각각 전예의 44.8% 및 41.7%로서 전예의 86.5%가 T3군이나 T4군에 속함으로써 장막침범에 대한 매우 높은 양성 예측도(86.5%)를 나타내었다(Fig. 2).

6. 림프절 전이에 따른 혈청 CA72-4

림프절 전이에 따른 CA72-4 양성예들은 전이가 없

Table 6. Serum CA72-4 according to stage in operative cases

Marker	CA72-4(U/ml)		Total(%)
Stage	$\leq 4(\%)$	$>4(\%)$	
Stage I - II	76(89.4)	9(10.6) ^a	85(100)
III - IV	62(74.7)	21(25.3) ^b	83(100)
Total (%)	138(82.1)	30(17.9)	168(100)

$p<0.05$ between a and b

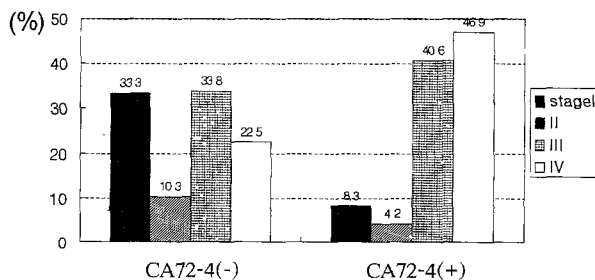


Fig. 1. Stage grouping according to serum CA72-4 positivity

Table 7. Serum CA72-4 according to depth of invasion

Marker	CA72-4(U/ml)		Total(%)
Depth of invasion	$\leq 4(\%)$	$>4(\%)$	
T1 [*]	57(87.7)	8(12.3) ^a	65(100)
T2 [†]	30(85.7)	5(14.3) ^b	35(100)
T3 [‡]	81(65.3)	43(34.7) ^c	124(100)
T4 [§]	36(47.4)	40(52.6) ^d	76(100)
Total (%)	204(68.0)	96(32.0)	300(100)

* : limited to submucosa † : limited to subserosa
‡ : serosal invasion § : perigastric invasion
 $p<0.05$ between a and c, a and d, b and d, c and d

Table 8. Serum CA72-4 according to depth of invasion in operative cases

Marker	CA72-4(U/ml)		Total(%)
Depth of invasion	$\leq 4(\%)$	$>4(\%)$	
T1 [*] -2 [†]	74(89.2)	9(10.8) ^a	83(100)
T3 [‡] -4 [§]	64(75.3)	21(24.7) ^b	85(100)
Total (%)	138(82.1)	30(17.9)	168(100)

* : limited to submucosa † : limited to subserosa
‡ : serosal invasion § : perigastric invasion
 $p<0.05$ between a and b

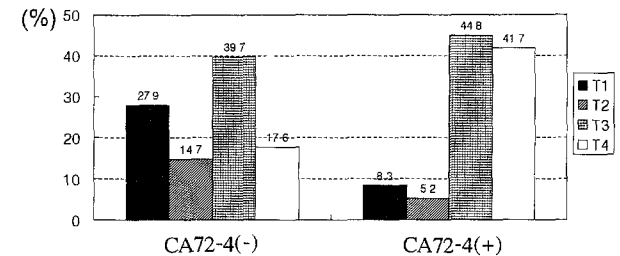


Fig. 2. Depth of invasion according to serum CA72-4 positivity

었던 N0군에서는 10예(12.2%)에 불과했으나, 전이가 있었던 N1군 및 N2군에서는 각각 26예(35.1%) 및 60예(41.7%)의 빈도를 보여 N0군에 비해 N1군 및 N2군에서 유의하게($p<0.05$) 높은 빈도를 보였으며, N1군 및 N2군사이에는 큰 차이가 없었다.(Table 9). 또한 수술한 168예에서의 경우를 보면, 림프절전이가 있었던 N1군 및 N2군을 합하면 22.7%로 림프절전이가 없었던 N0군의 11.3%보다 높았다($p=0.056$)(Table 10). 그리고 CA72-4 양성예들에서 림프절전이별 빈도를 보면 림프절전이가 없었던 N0군은 10.4%에 불과했던 반면, 림프

Table 9. Serum CA72-4 according to lymph node metastasis

Marker	CA72-4(U/ml)		Total(%)
	≤4(%)	>4(%)	
N0	72(87.8)	10(12.2) ^a	82(100)
N1	48(64.9)	26(35.1) ^b	74(100)
N2	84(58.3)	60(41.7) ^c	144(100)
Total (%)	204(68.0)	96(32.0)	300(100)

p<0.05 between a and b, a and c

Table 10. Serum CA72-4 according to lymph node metastasis in operative cases

Marker	CA72-4(U/ml)		Total(%)
	≤4(%)	>4(%)	
N0	63(88.7)	8(11.3) ^a	71(100)
N1-2	75(77.3)	22(22.7) ^b	97(100)
Total (%)	138(82.1)	30(17.9)	168(100)

p = 0.056 between a and b

절 전이가 있었던 N1군 및 N2군은 각각 27.1% 및 62.5%를 나타냄으로써 두 군을 모두 합하면 전례의 89.6%를 차지하여 림프절 전이에 대한 매우 높은 양성 예측도(89.6%)를 나타내었다(Fig.3).

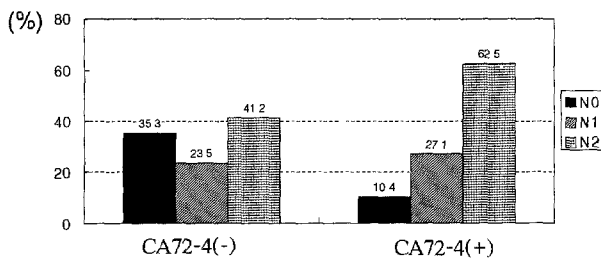


Fig. 3. Lymph node metastasis according to serum CA72-4 positivity

7. 원격전이 유무 및 그 병소에 따른 혈청 CA72-4

원격전이가 있었던 군(M1군)에서 CA72-4 양성예들은 27예(47.4%)로서 원격전이가 없었던 군(M0군)에서의 69예(28.4%)보다 월등히 높았다(p<0.05)(Table 11). 전이병소별로 본 CA72-4 양성예들은 전이병소에 관계 없이 모두 전이병소가 없었던 군에 비해 현저히 높은 빈도를 보였고(p<0.05), 각 전이병소 사이에는 그 빈도에 큰 차이가 없었다(Table 12). 그러나 CA72-4 양성

Table 11. Serum CA72-4 according to distant metastasis

Marker	CA72-4(U/ml)		Total(%)
	≤4(%)	>4(%)	
M0*	174(71.6)	69(28.4) ^a	243(100)
M1†	30(52.6)	27(47.4) ^b	57(100)
Total (%)	204(68.0)	96(32.0)	300(100)

* . no distant metastasis

† . metastasis present

p<0.05 between a and b

Table 12. Serum CA72-4 according to metastatic sites

Marker	CA72-4(U/ml)		Total(%)
	≤4(%)	>4(%)	
M0*	174(71.6)	69(28.4) ^a	243(100)
M1	30(52.6)	27(47.4)	57(100)
Liver	19(57.6)	14(42.4) ^b	33(100)
Peritoneum	12(42.9)	16(57.1) ^c	28(100)
Bone	0 (0)	2(100) ^d	2(100)
N3†	20(47.6)	22(52.4) ^e	42(100)

* : no distant metastasis † : distant lymph node metastasis

p<0.05 between a and b, a and c, a and d, a and e

예들에서 전이가 있었던 경우는 전 예의 28.1%에 불과하였다(Fig.4). 한편 전이가 있었던 예들(27예)가운데서 림프절 전이는 81.5%(22예)에서 관찰되었고, 복막 전이는 59.3%(16예), 간전이는 51.9%(14예)에서 관찰되었다.

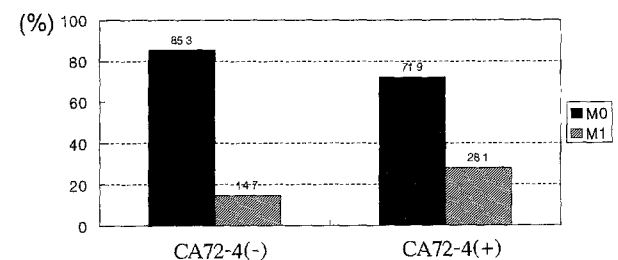


Fig. 4. Distant metastasis according to serum CA72-4 positivity

고찰

위암은 일반적으로 진단시에 이미 진행되어 있는 경우가 많아서, 이의 병기결정이 수술이나 항암요법등을

포함하는 환자의 향후 치료를 위해서 아주 중요하다. 그런데 실제 임상에서 환자들을 진료할 때에 이러한 병기 결정을 수술전에 정확하게 한다는 것은 내시경적으로 조기위암으로 확인된 소수의 예들을 제외하고는 대단히 어려운 때가 많다. 그래서 이러한 술전의 병기 진단을 위해서 여러 혈청 표식자들을 비롯해서, 복부 초음파, CT스캔, 초음파내시경 등 여러 방법들이 사용되고 있지만 어느 것이나 모두 약점이 있어서 단독으로는 크게 도움이 되지 않으며, 따라서 여러 방법들을 다 사용해서 종합적으로 판정하는 것이 중요하다. 이러한 의미에서 혈청 표식자들은 그 검사가 비교적 간단하고, 비용이 저렴하며, 비교적 특이도도 있기 때문에 임상에서 손 쉽게 사용할 수 있는 장점이 있으며, 실제로 위암의 병기 결정에 있어서 혈청내 종양표식자들이 많이 이용되고 있는데, 이 가운데 특히 CEA (carcinoembryonic antigen), CA19-9(the 19-9 monoclonal antibody reacts with a carbohydrate antigenic determinant) 등이 잘 알려져 있다.^{2,3)}

이러한 암표식자 중 CEA는 1965년 Gold 등¹⁶⁾에 의해 대장암 환자에서 처음으로 발견된 분자량 200,000의 Glycoprotein으로서 실험실 연구 결과로는 세포 접착인자로 알려져 있으며^{17,18)}, 정상적으로 태아의 간, 췌장 및 위장관 조직에서 발견되며 성인에서는 대장점막, 폐 등에 미량으로 존재하는 것으로 알려져 있고,¹⁷⁾ 대장암, 위암, 간암, 췌장암, 폐암, 유방암, 자궁경부암 등에서 정상보다 증가됨이 보고되었다.¹⁷⁾

CA19-9는 1979년 Koprowski 등¹⁸⁾에 의해 대장암 환자에서 발견된 CEA와 관계없는 새로운 항원으로서 Lewis 혈액 항원과 유사한 구조를 가지며²⁰⁾ 혈관 내피에 발현되어 있는 E-selectin의 결합물질로 밝혀져 있고²¹⁾, 정상 성인의 췌장, 담도, 위장관, 자궁 상피세포에서 생산되지만 정상인이나 양성질환에서는 그 혈중 농도가 매우 낮은 것으로 알려져 있으며³⁾, CEA와는 달리 흡연에 영향을 받지 않는다고 한다.²²⁾

이 두 가지 모두 원발성 또는 재발된 위암의 진단, 병기결정, 치료방침등에 가장 흔히 사용되는 암 표식자⁴⁻⁶⁾이지만 그 제한성 또한 잘 알려져 있다.⁶⁾

그래서 최근에는 위장관의 암의 병기결정 및 예후 추정 등에 새로운 혈청 암표식자인 CA72-4가 사용되고 있다. CA72-4는 처음에는 TAG-72(Tumor-associated glycoprotein-72)라는 이름으로 1981년 Colcher 등²³⁾에 의해 간으로 전이된 유방암 세포의 세포막 추출

물에서 B72.3이라는 단클론 항체에 의해 처음 발견된 고분자량(220,000-400,000)의 mucin과 유사한 glycoprotein으로서, 후에는 이 물질이 흉선을 절제한 쥐에 사람 대장암세포를 이식시켜서 얻은 조직에서 생산됨으로써²⁴⁾, 이 물질에 대해 많은 단클론 항체들(Colon Cancer라는 뜻으로 CC라 명명됨)을 만들게 되었고, 이러한 항체들이 현재 여러 생화학적 및 면역조직화학적 연구들에 쓰여 지고 있으며^{25,26)}. TAG-72는 그 후에 CC49와 B72.3의 두 단클론 항체를 사용하여 그것을 측정하는 방사성면역측정법의 이름을 따서 CA 72-4로 그 명칭이 바뀌게 되었다.¹⁴⁾ 이러한 CA72-4는 유방암, 난소암, 대장암, 췌장암, 위암, 식도암, 폐암 등에서 생산되지만,^{26,27)} 양성질환이나 정상 성인의 간, 비장, 심장, 유방, 자궁, 골수, 대장, 위, 타액선, 림프선 또는 콩팥에서는 거의 발현되지 않는다고 한다.²⁶⁾ 그리고, 진단적 유용성에 있어서 CEA와 CA19-9와 비교해 볼 때에 대장암에 있어서는 CEA보다 그 효용도가 떨어지고, 췌장암에 있어서는 CA19-9보다 그 유용성이 떨어지지만 위암에 있어서는 양자 보다도 더 유용하고 특히 양성 질환에서는 그 특이도가 98%로서 CEA나 CA19-9에 비해서 훨씬 높다고 한다.⁸⁾

본 연구에서 혈청 CA72-4 양성예들은 전체환자 300예중 96예로 32.0%였는데 이러한 성적은 Paterson 등²⁸⁾의 33.0%, Spila 등¹⁴⁾의 40.9%와 비슷하였으나, Gero 등²⁹⁾의 48%, Heptner 등⁸⁾의 59.0%, Ohuchi 등⁷⁾의 67%, Guadagni 등¹⁰⁾의 64%보다는 낮았다. 한편 CEA의 양성도와 비교하면 Ye 등³⁰⁾의 13.6%보다는 현저히 높았으며 Sakamoto 등³¹⁾의 38%보다는 낮았고, 최환준 등³²⁾의 27.8%보다는 약간 높아서, CA72-4가 CEA보다 위암의 진단에 더 민감도가 높다는 다른 보고들^{9,30,33)}의 성적과 일치하였다. CA19-9의 양성도와 비교하면 최환준 등³²⁾, Wobbes 등³³⁾, Ye 등³⁰⁾과는 비슷하였으나 Heptner 등⁸⁾의 52.0%, Jalanko 등³⁴⁾의 54.5%보다 낮아서 CA72-4가 CA19-9보다 위암의 진단에 더 민감도가 높다는 다른 보고들^{9,30,33)}의 성적과는 조금 달랐다. 본 연구에서는 CA72-4의 양성도가 다른 연구들^{7,8,10,29)}에 비해 비교적 낮았는데, 이러한 결과에 대해서는 앞으로 더 많은 증례들에서 조사하여 확인, 검토하는 것이 필요하다고 생각되었고, 이로 미루어 볼 때에 위암의 진단을 위한 screening 검사법으로서는 Heptner 등⁸⁾, Guadagni 등¹³⁾이 보고한 것처럼, CA 72-4 한가지보다는 다른 혈청표식자(CEA, CA19-9)와 병용함으로써

보다 더 진단율을 높이는 것이 바람직할 것으로 생각되었다. 그리고 한편, Heptner 등⁸⁾은 위선암 외에도 평활근육종이나 림프선암에서 증가한 예들도 보고하였는데, 이러한 예들에서는 앞으로 더 많은 예수를 관찰하여 확인하는 것이 필요하다고 하겠다. 또한 Johnston 등³⁵⁾이 보고한 바대로 위액에서의 CA72-4를 측정하는 것도 위선암의 진단에 도움이 될 것으로 생각되었으며, 이는 저자가 속했던 교실에서 보고된 바 위액에서의 CEA치가 혈청에서의 수치보다 위암의 병기 결정에 좀 더 유용했던 사실³⁶⁾에 의해서도 짐작할 수 있는 것으로서 앞으로 이에 대한 연구도 필요할 것으로 생각되었다.

본 연구에서 위암의 위치별이나 육안형별에 따른 CA72-4 양성예의 빈도 차이는 현저하지 않았다. 이러한 육안형별 CA72-4의 빈도에 대해서 Hamazoe 등¹²⁾은 Borrmann 4형 위암 및 복막전이와 있는 예들에서 CA72-4의 양성도가 CEA의 양성도 보다 현저하게 증가하였음을 보고하였는데, 본 연구에서는 Borrmann 4형에서 CA72-4 양성예의 빈도는 50%(7/14)로서, 본 연구와 같은 교실에서 행해진 최환준 등³²⁾의 연구에서 CEA 양성예들의 빈도가 20.6%(7/34)였던 것과는 상당한 차이를 보임으로써($p=0.08$), Hamazoe 등¹²⁾과 상통하는 소견을 보였으며, Borrmann 4형이 침습형으로 성장하며, 복막과종 또한 침습형으로 오는 경우가 많음을 감안 할 때에, 이러한 형의 위선암의 진단이나 병기 결정에 있어서 특히 CA72-4가 도움이 될 수도 있을 것으로 생각되었고, 이에 대해서는 더 많은 예들에서의 검토가 필요할 것으로 생각되었다. 한편, 조기위암과 진행위암에 있어서 양 표식자의 양성도 차이는 현저하였고, 이러한 사실은 CA72-4가 병기가 진행함에 따라 그 양성도가 증가한다는 여러 보고들^{10,11,14)}과 상통하였으며, 조기위암과 진행위암을 감별하는데 어느 정도 도움이 될 것으로 생각되었고, 따라서 CA72-4치가 증가한 경우는 조기 위암의 진단에 대해 매우 신중을 기해야 할 것으로 생각되었다.

본 연구에서 병기별에 따른 CA72-4 양성도는 Stage I군 및 II군에서는 각각 10.5%, 16.0%, Stage III군이 36.1%, stage IV군이 49.5%로서 병기가 진행함에 따라 양성도가 유의하게 증가함을 보여 병기결정에 상당히 도움이 될 수 있었다. 이러한 소견은 대상환자를 수술한 경우로 제한한 경우에도 stage I군과 II군을 합하면 10.6%(9/85), stage III군과 IV군을 합하면 25.3%

(21/83)로서 stage III군이상에서 II군이하에 비해 현저히 높아 동일한 소견을 보였다. 특히 CA72-4 양성예들을 대상으로 병기별 빈도를 보았을 때는 Stage IV군에서 46.9%로서 월등히 많았고 Stage III군의 40.6%까지 합한다면 CA72-4 양성예 전체의 87.5%를 Stage III군 및 IV군이 차지함으로써 아주 높은 양성예측도(87.5%)를 나타내었으며, 이러한 성적은 Guadagni 등¹¹⁾, Spila 등¹⁴⁾의 보고와 일치함으로써 더욱 그 중요성이 뒷받침된다고 할 수 있겠다. 이로 미루어 볼 때 CA72-4가 정상보다 증가한 경우는 병이 많이 진행되었을 가능성이 매우 높으므로, 수술이나 치료에 있어서 좋은 지침이 될 수 있을 것으로 생각되었다.

위벽 침습정도에 따르는 CA72-4 양성예들은 장막침습이 있었던 T3군에서 장막침습이 없었던 T1 군 및 T2 군에서 보다 훨씬 더 많은 빈도를 보였으며, 이러한 성적은 Byrne 등⁹⁾의 소견과 상통함으로써 CA72-4의 측정이 장막침습의 유무결정에 도움이 됨을 시사하였다. 이러한 사실은 CA72-4 양성예들을 대상으로 위벽 침습정도를 보았을 때 양성예의 86.5%가 T3군(40.5%)이나 T4군(46.9%)에 속함으로써 장막층을 침범했을 가능성을 나타내는 양성예측도가 매우 높은 것으로도 더욱 분명해졌으며, 이러한 점을 감안하여 CA72-4가 양성인 예들에서는 그 수술 여부를 결정할 때에 장막을 침범했을 가능성이 아주 높으므로 큰 참고가 될 것으로 생각되었으며, 이는 Byrne 등⁹⁾의 보고에서도 관찰됨으로써 그 중요성이 더욱 강조된다고 할 수 있겠다.

CA72-4와 림프절전이와의 관계를 보면 CA72-4 양성예들은 림프절전이 유무 및 그 정도에 따라 비례적으로 증가함을 보여 전이가 없었던 N0군과 전이가 있었던 N1군 및 N2군 사이에 서로 유의한 빈도차이를 보였으며 특히 CA72-4 양성예들의 89.6%가 N1군이나 N2군에 속함으로써, 아주 높은 양성 예측도(89.6%)를 보여 림프절전이 유무와 CA72-4 양성예들의 빈도가 서로 관계가 높다고 보고한 Spila 등¹⁴⁾, Byrne 등⁹⁾, Guadagni 등¹³⁾의 성적과 일치하였다. 이로 미루어 볼 때 CA72-4가 위암에 있어서 림프절전이의 유무 및 정도를 잘 반영할 수 있음을 시사하였고, 특히 영상진단에서 림프절전이의 유무가 불확실할 때에 많은 도움이 될 수 있을 것으로 생각되었고, 위암에서 림프절전이 유무가 예후의 결정인자로 가장 중요하므로, CA72-4가 증가한 경우는 예후의 판정에 중요한 인자가 될 수 있을 것으로 생각되었다.

원격전이에 따르는 CA72-4 양성예들은 원격전이가 있었던 M1군이 전예의 42.5%를 차지하여 전이가 없었던 M0군의 28.4%보다 현저히 높음으로써 Hamazoe 등¹²⁾, Spila 등¹⁴⁾의 성적과 유사하였다. 전이병소별로는 CA72-4 양성예들의 빈도는 전이병소에 관계없이 모두 전이병소가 없었던 군에 비해 높은 빈도를 보였다. 이러한 사실은 Hamazoe 등¹²⁾의 보고와 동일하였다. CEA가 위암의 진단에 비교적 높은 특이도를 가진 혈청표식자라는 것은 잘 알려진 사실이지만, 심한 복막전이가 있는 경우에는 거의 증가하지 않는다고 한다.^{28,37,38)} 본 연구에서는 복막전이가 있는 경우 CA72-4가 57.1%에서 양성을 보여, CEA가 정상이라고 하더라도 CA72-4가 증가한 경우는 수술 등의 결정에 신중을 기해야 할 것으로 생각되었다.

결론

위암의 진단, 병기결정 및 치료방침을 정하기 위해 현재까지 보조적으로 사용되어지고 있는, 혈청내 중앙표식자들(CEA, CA19-9)의 한계성 때문에 새로운 혈청표식자인 CA72-4의 유용성에 대해 조사하였다. CA72-4는 그 민감도가 낮으므로 위암의 진단에 있어서 screening검사법으로는 크게 도움이 되지 않으나, 위암의 병기가 진행된 경우(III,IV), 장막침습, 림프절전이 등에 높은 양성예측도를 보임으로써 위암의 병기결정이나, 위벽침습도 및 특히 림프절전이의 진단에 유용함을 나타내었고, 또한 영상 진단이 애매한 경우에, 같이 병용하여 검사함으로써 위암의 병기결정에 매우 도움이 될 것으로 생각되었다.

참고문헌

1. Sleisenger MH, Fordtran JS : Gastrointestinal Diseases. 5th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1993, 763-792
2. Bates SE, Longo DL : Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management. Semin Oncol 14:102-138, 1987
3. Steinberg W : The Clinical Utility of the CA19-9 tumor-associated antigen Am J Gastroenterol 85:350-355, 1990
4. Golenberg DM, Neville AM, Cortes AC, Go VLV, Holyoke ED, Isselbacher D : Carcinoembryonic antigen: its role as a marker in the management of cancer: a

- National Institute of Health Consensus Development conference. Ann Intern Med 94:407-409, 1987
5. Sikorska H, Shuster J, Gold P : Clinical applications of carcinoembryonic antigen. Cancer Detect Prev 12:321-55, 1988
6. Staab HJ, Hournung A, Anderer FA, Kienering G : Clinical significance of the circulating tumor-associated antigen CA19-9 in cancers of the digestive tract. Dtsch Med Wochenschr 109:1141, 1984
7. Ohuchi N, Takahashi K, Matoba N, Sato T, Taira Y, Sakai N, Masuda M, Mori S : Comparison of serum assays for TAG-72, CA19-9 and CEA in gastrointestinal carcinoma patients. Jpn J Clin Oncol 19:242-248, 1989
8. Heptner G, Domschke S, Domschke W : Comparison of CA72-4 with CA19-9 and CEA in the serodiagnosis of gastrointestinal malignancies. Scand J Gastroenterol 24:745-750, 1989
9. Byrne DJ, Browning MCK, Cuschieri A : CA72-4: a new tumor marker for gastric carcinoma. Br J Surg 77(9): 1010-1013, 1990
10. Guadagni F, Roselli M, Amato T, Cosimelli M, Mannella E, Perri P, Abbolito MR, Cavaliere R, Colcher D, Greiner JW, Schlom J : Tumor-associated glycoprotein-72 serum levels complement carcinoembryonic antigen levels in monitoring patients with gastrointestinal carcinoma Cancer 68:2443-2450, 1991
11. Guadagni F, Roselli M, Amato T, Cosimelli M, Perri P, Casale V, Carlini M, Santoro E, Cavaliere R, Greiner JW, Schlom J : CA72-4 measurement of tumor-associated glycoprotein 72(TAG-72) as a serum marker in the management of gastric carcinoma. Cancer Res 52:1222-1227, 1992.
12. Hamazoe R, Maeta M, Matsui T, Shibata S, Shiota S, Kaibara N : CA72-4 compared with carcinoembryonic antigen as a tumor marker for gastric carcinoma. Eur J Cancer 28:1351-1354, 1992
13. Guadagni F, Roselli M, Amato T, Cosimelli M, Ferroni P, Spila A, Casaldi V, Cavaliere F, Carlini M, Garofalo A, Rinaldi G, Santoro E, Greiner JW, Schlom J : Correlation between positive CA72-4 serum levels and lymph node involvement in patients with gastric carcinoma. Anticancer Res 13:2409-2414, 1993
14. Spila A, Roselli M, Cosimelli M, Ferroni P, Cavaliere F, Arcuri R, Tedesco M, Carlini S, D'Alessandro R, Perri P, Casciani CU, Greiner JW, Schlom J, Guadagni F : Clinical utility of CA72-4 serum marker in the staging and immediate post-surgical management of gastric carcinoma patients. Anticancer Res 16:2241-2248, 1996
15. American Joint Committee on Cancer. Manual for Staging of Cancer. 4th ed. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1992
16. Gold P, Freedman SO : Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med 121:439,

- 1965
17. Fuks A, Banjo C, Shuster J : Carcinoembryonic antigen : Molecular biology and clinical significance. *Biochem Biophys Acta* 417:123, 1974
18. 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* 57:327-34, 1989
19. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P : Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet* 5:957, 1979
20. Magnani, Nilsson B, Brockhaus M, Smith DF, Ginsburg V, Blaszczyk M, Mitchel DF, Steplewski Z, Koprowski A : Monoclonal antibodies directed against the human Le blood group antigen. *J Biol Chem* 257:14365-14369, 1982
21. Low JB, Stoolman LM, Nair RP, Larsen RD, Berhend TL, Marks RM : ELAM-1-dependent cell adhesion to vascular endothelium determined by a transfected human fucosyltransferase cDNA. *Cell* 63:475-84, 1990
22. Andriulli A, Gindro T, Piantino P, Farini R, Cavallini G, Piazzzi L, Naccarato R, Dobrilla G, Verme G, Scuro LA : Prospective evaluation of the diagnostic efficacy of CA19-9 assay as a marker for gastrointestinal cancers. *Digestion* 33:26-33, 1986
23. Colcher D, Hand PH, Nuti M, Schlom J : A spectrum of monoclonal antibodies reactive with human mammary tumor cells. *Proc Natl Acad* 78:3199- 3203, 1981
24. Johnson VG, Schlom J, Paterson AJ, Bennett J, Magnani JL, Colcher D : Analysis of a human associated glycoprotein(TAG-72) identified by monoclonal antibody B72.3. *Cancer Res* 46:850-57, 1986
25. Sheer DG, Schlom J, Cooper HL : Purification and composition of the human tumor-associated glycoprotein(TAG-72) defined by monoclonal antibodies CC49 and B72.3. *Cancer Res* 48:6811-18, 1988
26. Thor A, Ohuchi N, Szpak CA, Johnston WW, Schlom J : Distribution of oncofetal antigen tumor-associated glycoprotein-72 defined by monoclonal antibody B72.3. *Cancer Res* 46:3118-24, 1986
27. Nuti M, Teramoto YA, Mariani-Costantini R, Horan Hand P, Colcher D, Schlom J : A monoclonal antibody(B72.3) defines pattern of distribution of a novel tumor-associated antigen in human mammary carcinoma cell populations. *Int J Cancer* 29:539-45, 1982
28. Paterson AJ, Schlom J, Sears HF, Bennet J, Colcher D : A radioimmunoassay for the detection of a tumor-associated glycoprotein(TAG-72) using monoclonal antibody B72.3. *Int J Cancer* 37:659, 1986
29. Gero EJ, Colcher D, Furrioni P, Melsheimer R, Giani S, Schlom J, Kaplan P : CA72-4 radioimmunoassay for the detection of the TAG-72 carcinoma-associated antigen in serum of patients. *J Clin Lab Anal* 3:360-369, 1989
30. Ye HY, Song SK, Kim HJ, Shim MC, Kwun KB : Significance of Serum CA19-9, CA125, CEA and α -FP in gastric carcinoma. *J Korean Cancer* 25:325- 333, 1993
31. Sakamoto K, Haga Y, Yoshimura R, Egami H, Yokoyama Y, Akagi M : Comparative effectiveness of tumor diagnostics, CA19-9, CA125 and CEA in patients with disease of the digestive system. *Gut* 28:323, 1987
32. 최환준, 이신호, 박무인, 우인기, 김병립, 최중수, 지상근, 구자영 : 위암환자의 혈청 CA19-9에 관한 연구. *대한내과학회지* 47:651-663, 1994
33. Wobbes T, Thomas CMG, Segers MFG, Nagengast FM : Evaluation of seven tumor markers(CA50, CA19-9, CA19-9 Truquant, CA72-4, CA195, carcinoembryonic antigen, and tissue polypeptide antigen) in the pretreatment sera of patients with gastric carcinoma. *Cancer* 69:2036, 1992
34. Jalanko H, Kussela P, Roberts P, Haglund C, Makela O : Comparison of a new tumor marker, CA19-9TM with α -fetoprotein and carcinoembryonic antigen patients with upper gastrointestinal disease. *J Clin Pathol* 37:218, 1984
35. Johnston WW, Szpak CA, Lottich SC, Thor A, Schlo J : Use of a monoclonal antibody(B 72.3) as an immunocytochemical adjunct to diagnosis of adenocarcinoma in human effusions. *Cancer Res* 45:1894-1900, 1985
36. 유홍, 표광민, 이성숙, 구자영, 박병채 : 위암환자에서의 위액 Carcinoembryonic antigen측정의 임상적 의의. *대한 소화기병학회잡지* 20:287-292, 1988
37. Shimizu N, Uamashiro H, Hamazoe R, Maeta M : Diagnostic accuracy of combination of assays for immunosuppressive acidic protein and carcinoembryonic antigen in detection of recurrent gastric cancer. *Eur J Cancer* 27: 190-193, 1991
38. Staab HJ, Anderer FA, Brummendorf T, Hornung A, Fischer R : Prognostic value of preoperative serum CEA level compared to clinical staging: II. Stomach cancer. *Br J Cancer* 5:718, 1982