

REVIEW ARTICLE

## CA 19-9 증가에 대한 접근법

최정완

고려대학교 의과대학 고려대학교 안산병원 소화기내과

### Approach to the Patients with Elevated CA 19-9

Jung Wan Choe

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, Ansan, Korea

With the widespread adoption of health check-ups, tumor markers are being used for screening healthy individuals without symptoms related to cancer. Although CA 19-9 is known to have diagnostic value when a patient presents with symptoms, the evidence for its clinical value as a cancer screening test in asymptomatic patients is still lacking. However, patients who experience an increase in CA 19-9 levels may feel anxious about the possibility of having cancer and may seek medical attention. If the CA 19-9 level is elevated, it may be necessary to consider initial testing for malignant tumors of the pancreas. It should be recognized that the level can also increase in malignant tumors of the gastrointestinal tract, thyroid, and reproductive organs. Since the CA 19-9 levels can also increase in various benign diseases, it is important to evaluate if there is an underlying benign disease through appropriate testing and follow-up to reduce patient anxiety and discontinue unnecessary follow-up tests. (**Korean J Gastroenterol 2023;81:185-188**)

**Key Words:** CA-19-9 Antigen; Tumor; Pancreatic diseases; Biliary tract diseases; Gastrointestinal diseases

## 서론

종양 표지자는 고위험 환자의 암 선별 및 진단, 암 치료 반응 평가 및 암 재발 감지에 유용하다. 건강 검진이 보편화되면서, 증상이 없는 건강한 사람들에서도 선별검사 목적으로 종양 표지자를 검사한다. 다수의 종양 표지자 중에서도 CA 19-9는 췌장암 및 담도암에 대한 상대적으로 높은 민감도와 특이도를 가지고 있다. 이전 연구에 따르면, CA 19-9의 민감도는 췌장암 진단에서 79-95%이며, 특이도는 82-91%로 보고되고 있다.<sup>1,2</sup> 특히, 환자가 체중 감소, 복통, 황달과 같은 증상이 있거나 영상 검사에서 종양이 나타날 때 CA 19-9는 진단적 가치가 더 있는 것으로 알려져 있다. 하지만, 무증상 환자에서는 암 선별검사로서의 임상적 가치에 대한 근거는 부족한

상태이다.<sup>3,4</sup> CA 19-9는 양성 질환에서도 상승할 수 있기 때문에, 상승된 CA 19-9는 암에 대한 불안감과 불필요한 후속 검사를 유발할 수 있다. 본고는 CA 19-9 상승에 대한 임상적 의미와 CA 19-9 수치 증가 환자를 대상으로 체계적인 접근 방법을 살펴보고자 한다.

## 본론

### 1. 종양 표지자로서의 CA 19-9

종양 표지자는 신체에서 채취 혹은 분비되는 검체의 수치를 측정하여 악성 종양의 진단과 치료에 사용하는 검사 수단이다. 최근 많이 사용되고 있는 CA 19-9 종양표지자 검사는 1980년대 CA 19-9에 대한 N19-9 단일클론 항체가 개발되면

Received April 11, 2023. Revised May 2, 2023. Accepted May 3, 2023.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2023. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 최정완, 15355, 경기도 안산시 단원구 적금로 123, 고려대학교 의과대학 고려대학교 안산병원 소화기내과

Correspondence to: Jung Wan Choe, Department of Gastroenterology, Korea University Ansan Hospital, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea. Tel: +82-31-412-6461, Fax: +82-31-8099-6373, E-mail: jwchoe@korea.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0634-5141>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

서 알려지기 시작하였다.<sup>5</sup> 발견 초기 CA 19-9는 대장암의 진단을 위해서 개발되었으나 췌장 및 담도암에서 더욱 높은 예민도를 보인다는 것이 밝혀졌고, 최근에는 주로 췌장암 및 담도암을 대상으로 그 유용성에 대한 많은 연구가 진행되고 있다. 췌장암에서 CA 19-9의 정상 범위를 37 U/mL라고 하였을 때 체계적 문헌고찰에 따르면 췌장암 진단에 대한 CA 19-9 검사의 민감도는 79%, 특이도는 82%로 보고되었다.<sup>6</sup> 그러나 간암, 위암, 폐암, 난소암, 갑상선암에서도 증가할 수 있고, 다양한 양성 질환(만성 간염, 간경화, 폐결핵, 폐렴, 기관지 확장증, 담관염, 췌장염, 갑상선 질환, 당뇨 등)에서도 증가할 수 있다.<sup>7</sup> 뿐만 아니라, 전체 인구의 5-10%에서는 Lewis a- b-genotype으로 알려져 있어 악성 종양이 동반되어 있더라도 CA 19-9 종양표지자 검사는 정상일 수 있다.<sup>8</sup> 따라서 단순히 CA 19-9 검사 결과만으로 악성 질환과의 감별은 쉽지가 않고, 해석에 있어서 주의가 필요하다. 양성 질환에서 CA 19-9 상승 원인은 여러 가지 기전으로 설명될 수 있다. 우선, 췌장염, 담관염, 기관지 확장증, 특발성 폐섬유화, 난소 낭종 및 자궁내막증과 같은 비종양성 조직의 염증 및 증식이 CA 19-9 수치를 상승시킬 수 있다.<sup>9</sup> 또한, 담즙 폐쇄증과 폐쇄성 기관지염 같은 질환에서는 배출 장애로 인하여 CA 19-9 수치가 증가할 수도 있다.<sup>9</sup> 또 다른 기전으로는 간염, 당뇨 및 만성사구체신염과 같은 대사 기능의 이상이 존재할 때 CA 19-9 상승이 발생할 수 있다.<sup>9</sup>

## 2. 선별검사로의 CA 19-9의 임상적 의미

국내에서 선별 검사의 목적으로의 CA 19-9 종양표지자 검사가 많이 시행되고 있어 임상에서 무증상의 CA 19-9 상승된 환자를 많이 접하게 되나, 무증상 환자를 대상으로 하는 CA 19-9 종양표지자 선별 검사의 역할은 확립이 되어 있지 않다. 국내의 한 연구에서는 CA 19-9 종양표지자 검사를 시행한 건강검진 수검자를 대상으로 CA 19-9 검사의 의미를 살펴보았다.<sup>3</sup> 총 62,976명의 대상 환자 중에서 CA 19-9 수치가 37 U/mL보다 상승한 경우는 825명(1.3%)이었으며, 재검사를 하였을 때는 501명(0.8%)만이 지속적으로 CA 19-9 수치가 상승되어 있었다. 그중 353명의 환자를 대상으로 추가 검사를 시행하였고 10명(2.8%)에서 악성 종양(췌장암 4명, 갑상선암 4명, 십이지장암 1명, 대장암 1명)이 진단되었다. 그러나 97명(27.5%)의 환자에서는 양성 질환으로 확인되었고, 246명(69.7%)의 환자에서는 특별한 질환을 찾을 수가 없었다. 양성 질환은 조절되지 않는 당뇨 및 갑상선 관련 내분비 질환 28명(28.9%), 폐질환 26명(26.8%), 부인과 질환 20명(20.7%)으로 확인되었다. 만성췌장염 및 췌관내유두상점액종양 등의 양성 췌장 질환 10명(10.3%), 담도결석 및 담낭염등의 양성담도 질환은 7명(7.2%), 간 질환 3명(3.1%)으로 확인되었다. 따라서,

다양한 양성 질환에서도 CA 19-9 수치가 상승할 수 있고, 오직 2.8%의 환자에서만 악성 질환을 발견하였기 때문에 무증상 환자에서 악성 질환에 대한 선별 검사를 목적으로 CA 19-9를 측정하는 것은 유용하지 않음으로 결론지었다. 또 다른 국내 연구는 70,940명의 건강검진 수검자에서 시행된 CA 19-9의 임상적 의미를 보고하였다.<sup>4</sup> 총 70,940명의 대상 환자 중 1,063명(1.5%)에서 CA 19-9 >37 U/mL 이상으로 확인되었다, 이 중 38-100 U/mL의 상승은 982명이었고 100 U/mL 이상의 상승은 81명이었다. CA 19-9 ≤100 U/mL의 982명의 CA 19-9 상승 환자에서는 악성 종양 환자가 없었으나 CA 19-9 >100 U/mL인 81명 중 15명(19%)에서 악성 종양이 발견되었다. 15명의 악성 종양 환자 중 췌장암은 4명(5%, 5/81)에서 발견되었다. 이 결과로 무증상 대상자에서 CA 19-9를 이용한 췌장암의 선별 검사는 낮은 양성예측도를 감안할 때 효율적이지 않다고 결론을 내렸다. 국외 다른 연구에서도 37 U/mL를 기준으로 하여 무증상 환자를 대상으로 검사하였을 때 악성 종양에 대한 CA 19-9의 양성예측도는 췌장암에 대해서는 0.5%, 다른 암성 질환에 대해서는 3.4%로 매우 낮음을 확인하였다.<sup>10</sup> 국내 연구와 동일하게 무증상 환자에서는 CA 19-9 종양표지자 검사는 그 유용성이 매우 낮다고 보고하였다.

## 3. 진단 검사로서의 CA 19-9의 임상적 의미

체계적 문헌 고찰에 따르면, 증상이 있는 2,283명 환자를 대상으로 시행한 CA 19-9는 췌장암에 대한 민감도(79.0%), 특이도(82.0%), 양성 예측값(72.0%), 음성 예측값(81.0%)으로 췌장암에 대한 암표지자 검사로서 유용성을 보고하였다.<sup>6</sup> 췌장암 진단을 위한 CA 19-9의 임계치(threshold) 수치는 대부분 >37-40 U/mL로 설정하였으며, 췌장암과 관련된 증상은 폐쇄성 황달, 설명이 되지 않는 등 통증, 평소 체중의 10% 이상의 감소, 위내시경에서 이상 소견이 없는 모호한 상복부 통증, 새로이 진단된 당뇨, 이유가 설명되지 않는 췌장염 등을 포함한다.<sup>11</sup> 그러나 아직 여러 국제 지침에서는 CA 19-9만으로는 양성 예측값, 음성 예측값, 특이도 및 민감도가 충분하지 않다는 (suboptimal) 이유로 진단을 위한 단독 검사로는 권장하지 않는다.<sup>8</sup> 췌장암의 진단을 위한 표준 검사는 췌장 프로토콜 컴퓨터 단층 촬영(CT)과 같은 영상 검사이며, 보조적인 역할로 CA 19-9를 권장한다.

CA 19-9는 췌장 질환뿐만 아니라, 다른 위장관 암종의 평가에 선택적으로 사용된다. 담도암 진단에서 보조 종양 표지자로 CA 19-9이 사용될 수 있다. 특히 원발성 경화성 담도염과 같은 담도암 위험인자를 가진 환자에서는 129 U/mL 이상의 CA 19-9 수치는 담도암 예측에 있어 민감도(78.6%), 특이도(98.5%), 양성 예측값(56.6%), 음성 예측값(99.4%)을 보였다.<sup>12</sup> 세균성 담관염이 없는 담관 협착에서도 CA 19-9 >100 U/mL

은 양성 보다는 담도암을 더욱 시사한다고 볼 수 있다.<sup>13</sup> 또한, CA 19-9은 중등도의 정확도(63-67%)로 간세포암과 간내담관암을 구별하는 데 사용될 수 있다.<sup>14</sup> 담낭암 진단이나 예후를 확인하는 데에 CA 19-9는 현재 제한적으로 사용되고 있다. 미국 표준 암치료 지침(National Comprehensive Cancer Network)에서는 CA 19-9를 사용하여 담낭암의 진단이나 예후를 확인하는 것을 현재 추천하지 않는다.<sup>15</sup> 그러나 CA 19-9는 진단 보조, 절제 가능성 예측 및 담낭암 치료 후 추적 검사 등에서 잠재적인 역할을 보여주고 있다. 식도암, 위암, 대장암에서 CA 19-9는 임상병리상태, 수술 가능성, 재발 및 예후를 예측하는 데에도 도움이 된다는 연구들이 있으나, 아직은 단독 지표로 사용하기에는 한계가 있다.<sup>16-18</sup>

#### 4. CA 19-9 증가된 환자의 접근

건강한 사람에서 CA 19-9 수치의 상승은 암 질환과 관련이 매우 떨어진다는 것이 일반적으로 인정되지만, CA 19-9 수치가 증가한 환자의 입장에서는 암에 대한 불안감으로 종종 병원을 찾는다. 이러한 경우, 상승 원인을 정확하게 평가하는 것은 불안한 환자를 안심시키고 불필요한 후속 조사를 피하는 데 매우 중요하다. 따라서, CA 19-9 수치가 증가한 환자의 경우, 보통은 암 질환을 찾기 위해 복부 컴퓨터 단층 촬영(CT) 검사 등 충분한 검사를 우선적으로 시행한다. 암 질환을 발견하지 못한 경우에는 의료진의 판단 및 필요에 따라 추적 중지

또는 정기적 추적 관찰을 하게 된다. 그러나 CA 19-9 상승의 정확한 양성 원인을 확인하는 것은 환자의 불안감과 불필요한 후속 검사를 제거하는 데 매우 중요한 임상적 가치를 가진다. 아직까지는 CA 19-9 수치 상승을 일으키는 양성 질환에 대한 체계적인 접근 방법에 대한 연구는 없었으며, 몇몇 사례 보고만이 있었다.

국내의 한 연구에서 CA 19-9 상승(정상 상한치 2배 이상,  $\geq 80$  U/mL) 환자 6,899명의 의무기록을 후향적으로 분석하여, 가장 빈번한 양성 질환 및 각각의 질환에서 상승하는 CA 19-9 범위를 보고하였다.<sup>19</sup> 또한, 추적에 따른 CA 19-9의 변동 추이 및 그에 따른 CA 19-9의 추적 관찰 전략을 제시하였다.<sup>21</sup> 췌장담도의 악성 질환의 증거가 없는 상태에서 CA 19-9 상승 원인을 조사할 때 (1) 흉부 X선 또는 흉부 CT, (2) 혈중 포도당 및 HbA1c, (3) 간 기능 검사, (4) 갑상선 기능 검사, 그리고 (5) 여성 생식기 질환에 대한 복부 골반 CT 시행을 권고하고 있다. 1-3개월간의 추적 관찰 기간 동안 CA 19-9의 변화가 추정되는 양성 질환의 경과와 일치하는 경우, CA 19-9 상승 원인으로서의 양성 질환 진단을 명확하게 확인할 수 있다. 원인 질환의 치료 후 CA 19-9가 정상화된 경우, 추가적인 추적 관찰이 필요하지 않다. 만약 원인 질환이 기관지 확장증 등 완전히 치료할 수 없는 경우, CA 19-9는 지속적으로 높은 수준을 유지하면서 큰 변화가 없을 수 있다. 따라서, 초기 2차 추적 관찰에서 CA 19-9가 증가하지 않는 경우, 추

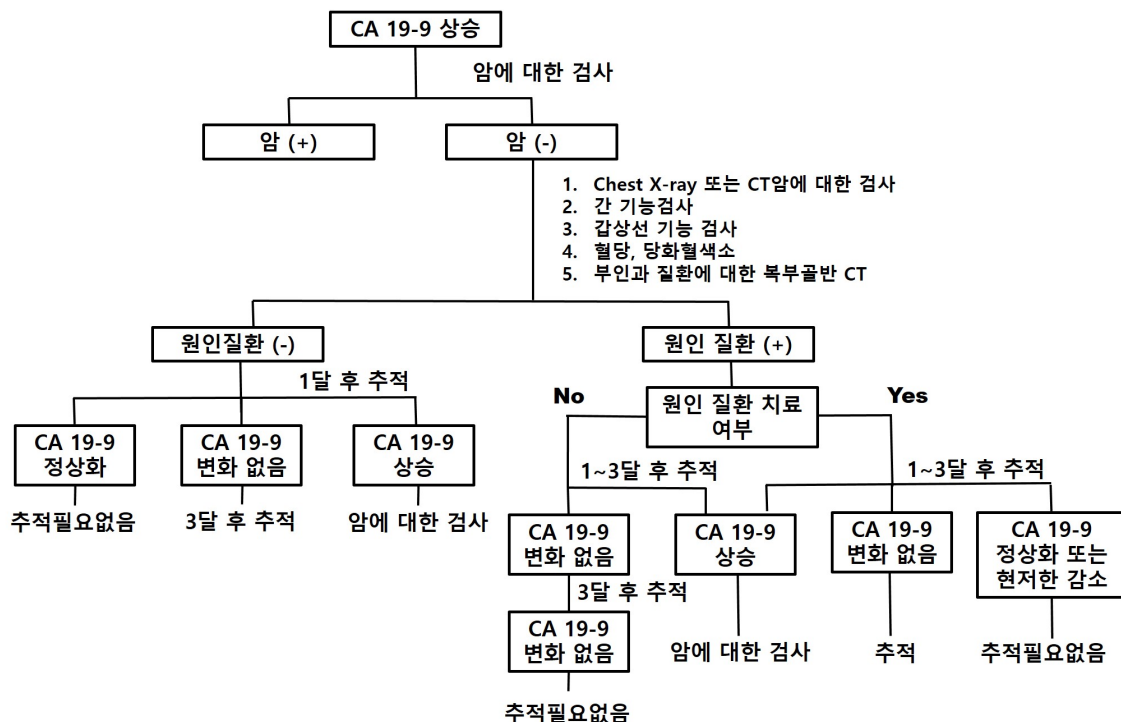


Fig. 1. Assessment and follow-up for patients with elevated CA 19-9.<sup>19</sup>

가적인 추적 관찰이 필요하지 않다. CA 19-9 상승 원인을 찾아봐도 가능한 원인이 없는 경우가 있을 수 있으나, 대부분의 양성 질환은 추적 관찰 이후 CA 19-9 값이 감소하거나 일정하다. 반면 악성 질환에서는 짧은 추적 관찰 이후에도 CA 19-9가 현저하게 상승할 수 있다. 따라서 CA 19-9 상승 원인이 체계적인 검사 이후에도 알 수 없는 경우, 1개월 추적 관찰 이후에 CA 19-9 재검사를 고려한다. 만약 CA 19-9가 일관되게 상승하고 변화가 없다면, 다시 3개월 후 재검사를 한다. 만약 CA 19-9 수치가 현저하게 감소하거나 정상화된다면, 상승 원인이 설명되지 않았더라도 CA 19-9의 연속적인 추적 관찰은 임상적으로 도움이 되지 않는다. 그러나 추적 중 기존의 CA 19-9 수치보다 상승을 보이거나, 원인 질환 치료에도 불구하고 CA 19-9의 지속적으로 높은 상태가 유지가 된다면, 악성 질환 감별을 위한 CT를 포함한 재검사를 고려해야한다(Fig. 1).<sup>19</sup>

## 결 론

CA 19-9 검사는 임상 진료 현장에서 비교적 흔하게 사용되고 있는 검사로서 증상 여부에 따른 종양 표지자로서의 의미를 잘 이해하고 있어야 한다. 특히, 그 수치가 상승되어 있다면 췌장담도 악성 종양에 대해서 우선적인 검사를 고려해볼 수 있으며, 위장관 악성 종양, 갑상선 종양, 부인과 종양에서도 상승할 수 있다는 것을 인지하여야 한다. 다양한 양성 질환에서도 그 수치가 상승할 수 있기 때문에 적절한 검사 및 추적을 통하여 원인 양성 질환을 평가하여 진단하는 것이 환자의 불안감을 줄여주고 불필요한 후속 검사를 중단하는데 중요하다.

## REFERENCES

- Boeck S, Stieber P, Holdenrieder S, Wilkowski R, Heinemann V. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. *Oncology* 2006;70:255-264.
- Safi F, Roscher R, Bittner R, Schenkluhn B, Dopfer HP, Beger HG. High sensitivity and specificity of CA 19-9 for pancreatic carcinoma in comparison to chronic pancreatitis. Serological and immunohistochemical findings. *Pancreas* 1987;2:398-403.
- Kim BJ, Lee KT, Moon TG, et al. How do we interpret an elevated carbohydrate antigen 19-9 level in asymptomatic subjects? *Gastroenterology* 2008;134:A326-A327.
- Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:182-186.
- Galli C, Basso D, Plebani M. CA 19-9: handle with care. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1369-1383.
- Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:266-270.
- Parra JL, Kaplan S, Barkin JS. Elevated CA 19-9 caused by Hashimoto's thyroiditis: review of the benign causes of increased CA 19-9 level. *Dig Dis Sci* 2005;50:694-695.
- Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Ann Oncol* 2010;21:441-447.
- Ito S, Gejyo F. Elevation of serum CA19-9 levels in benign diseases. *Intern Med* 1999;38:840-841.
- Chang CY, Huang SP, Chiu HM, Lee YC, Chen MF, Lin JT. Low efficacy of serum levels of CA 19-9 in prediction of malignant diseases in asymptomatic population in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2006;53:1-4.
- Malesci A, Montorsi M, Mariani A, et al. Clinical utility of the serum CA 19-9 test for diagnosing pancreatic carcinoma in symptomatic patients: a prospective study. *Pancreas* 1992;7:497-502.
- Levy C, Lymp J, Angulo P, Gores GJ, Larusso N, Lindor KD. The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2005;50:1734-1740.
- Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current knowledge and new developments. *Gut Liver* 2017;11:13-26.
- Tao LY, Cai L, He XD, Liu W, Qu Q. Comparison of serum tumor markers for intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *Am Surg* 2010;76:1210-1213.
- Sachan A, Saluja SS, Nekarakanti PK, et al. Raised CA19-9 and CEA have prognostic relevance in gallbladder carcinoma. *BMC Cancer* 2020;20:826.
- Acharya A, Markar SR, Matar M, Ni M, Hanna GB. Use of tumor markers in gastrointestinal cancers: Surgeon perceptions and cost-benefit trade-off analysis. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1165-1173.
- Song YX, Huang XZ, Gao P, et al. Clinicopathologic and prognostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in gastric cancer: A meta-analysis. *Dis Markers* 2015;2015:549843.
- Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003;39:718-727.
- Kim S, Park BK, Seo JH, et al. Carbohydrate antigen 19-9 elevation without evidence of malignant or pancreatobiliary diseases. *Sci Rep* 2020;10:8820.