

자궁내막암 수술시 임파절 전이의 예측인자로서 CA 125의 임상적 유용성

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실
김진휘 · 이성종 · 임채춘 · 남궁성은

Predictive Value of CA 125 Level for Pelvic Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer

Jin-Hwi Kim, M.D., Sung-Jong Lee, M.D., Chae-Chun Rhim, M.D.,
Sung-Eun Namkoong, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Objective : The aim of this study is to evaluate the clinical usefulness of preoperative CA 125 levels in determining the need for lymphadenectomy in patients with endometrial carcinoma.

Methods : CA 125 levels were measured in 100 patients diagnosed with endometrial carcinoma who underwent surgery at Kangnam St. Mary's Hospital between October 1992 and October 2002. Statistical analysis was performed using the Mann-whitney U test and χ^2 -Fisher's exact test.

Results : Univariate analyses showed that elevated CA 125 levels were significantly correlated with an advanced stage, increasing depth of myometrial invasion, cervical invasion, adnexal involvement, high grade hystology and lymph node metastases ($p < 0.05$).

Conclusion : Our data provide an evidence that the elevation of preoperative CA 125 levels can be considered as a predictor for full pelvic lymphadenectomy in the surgical staging of endometrial cancer.

Key Words : Endometrial cancer, CA 125 level, Lymph node metastases

서 론

자궁내막암은 서구에서는 가장 흔한 부인암으로 미국의 경우 한해 약 36,100여명의 신환이 발생한다고 한다. 우리나라의 경우 자궁내막암은 자궁경부암보다는 낮은 비율이지만 유병율이 꾸준히 증가하는 추세에 있다. 1988년 FIGO에서 자궁내막암 치료의 첫 단계로 외과적 병기설정을 권유한 이래로¹ 전자궁 적출술과 양측 부속기 절제술, 복강내 세포진 그리고 대동맥 주위 임파절을 포함한 골반 임파절 절제술이 시행되어왔다.² 대부분의 환자의 경우는 암이 자궁내에 국한되지만 대동맥주위 임파절 전이가 9-12% 정도에서 나타나며,^{3,4} 이 경우 예후는 매우 불량해진다.³ 만약

골반 임파절로의 전이를 수술 전에 정확하게 예측할 수 있다면 고령의 환자나 기존의 내과적인 문제가 있는 환자들은 불필요한 수술로 인한 합병증으로부터 보호받을 수 있을 것이다. 종양표지자인 CA 125는 진행된 자궁내막암, 재발한 자궁내막암 등에서 높게 측정된다는 보고가 있었으며,⁵ 몇몇 저자들은 암의 병기나 조직학적 특성과 연관되어 증가한다는 보고를 하였다.^{6,7} 또한 자궁 밖으로의 전이를 예측하는데 있어 CA 125의 유용성을 알아본 보고도 있었다.^{8,9} 그러나 우리나라의 경우는 자궁내막암의 임파절 전이를 예측하는 방법에 관한 보고가 전무한 상황이며, CA 125와의 연관성에 대한 연구가 매우 필요하다고 하겠다. 이에 저자들은 우리나라 자궁내막암 환자들에 있어 임

상병리 조직학적 변수와 CA 125 값의 연관성에 관해 알아보고 수술적 병기 설정시 임파절 제거술의 범위를 결정하는데 있어 예측인자로서 그 유용성에 대하여 살펴보도록 하겠다.

연구 대상 및 방법

1992년 10월부터 2002년 10월까지 본원에서 자궁내막암으로 진단받은 168명의 환자를 대상으로 수술 전 CA 125, 수술기록, 병리조직검사 결과를 포함한 의무기록을 검토하였다. 모든 환자는 일반적인 자궁내막 조직검사를 통해 진단하였다. CA 125 측정은 수술 전에 하였으며, 그 값은 효소면역 방사측정장치(Enzyme immunoassay)를 이용하여 측정하였다. 모든 환자에서 전자궁 적출술과 양측 부속기 절제술, 복강 내 세포진 그리고 대동맥주위 임파절을 포함한 골반 임파절 제거술을 시행하였다. 골반 임파절 제거술은 James Fanning이 기술했던 방법을 사용하였다.¹⁰ 수술 후 환자들은 FIGO 수술병기에 따라 병기를 결정하였다. 종양분화도는 grade 1, 2, 3으로 나누었고, 조직학적 분류는 저위험군(endometrioid carcinoma)과 고위험군(adenosquamous, clear cell, or papillary serous carcinoma)으로 나누었다. 이 연구의 목적에 맞추어 나이, 병기, 종양크기, 조직학적 분류, 종양 분화도, 자궁근층의 침범깊이, 자궁경부로의 전이, 부속기 침범여부, 복막 세포진, 임파절 전이 등의 임상 조직병리적인 요소에 따른 CA 125의 값을 분석하였다. 통계는 Mann-whitney U test와 χ^2 -Fisher's exact test를 사용하였으며, p값은 <0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 분석하였다.

연구 결과

1. 환자군

1992년 10월부터 2002년 10월까지 본원에서 자궁내막암으로 진단 받은 환자 168명 중 68명의 환자는 대동맥 주위 임파절을 포함한 임파절 절제술을 받지 않았거나(33명), 난소암과 동반되었거나(5명), 수술 전 CA 125를 측정하지 않았거나(22명) 기록이 충분하지 않아(8명) 연구 대상에서 제외하였다. 환자군의 평균 연령은 52.6세였다.

2. 치료

표준 수술방법인 전자궁 적출술과 양측 부속기 절제술, 복강 내 세포진 그리고 대동맥주위 임파절을 포함한 골반 임파절 제거술을 시행하였다. 골반 임파절 제거술은 후복막 혈관(retroperitoneal vessel)을 싸고 있는 모든 임파절을 포함하여 완전히 제거하였다. 자궁경부가 포함된 경우는 광범위 자궁적출술(Radical hysterectomy)을 시행하였다. 수술 후 병리조직 결과에 따라 재발의 가능성이 높은 환자들의 경우 환자에 따라 보조적인 화학요법이나 방사선 치료를 실시하였다.

3. CA 125 값과 임상 병리 조직학적 요소와의 연관성

100명의 환자 중 6명(6%)이 임파절 전이를 보였다. 임파절 전이를 보인 환자군의 CA 125 중간값은 79.75 U/ml였으며, 임파절 전이가 없는 군은 27.56 U/ml였다. 두 군간의 CA 125치는 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다($p < 0.001$). 임상 조직병리학적 요소에 따른 CA 125 값의 차이는 Table 1에서 보이는 바와 같다(Table 1). CA 125 값은 병기가 높을수록, 종양의 크기가 클수록, 자궁근층의 침범정도가 심할수록, 그리고 자궁경부, 부속기, 임파절 침범이 있었던 군에서 유의하게 높게 측정되었다.

고 찰

불량한 예후를 시사하는 요소(종양의 크기가 크거나, 조직학적으로 고위험군이거나, 자궁근층을 반이상 침범했거나, 그리고 자궁경부 또는 부속기를 침범한 경우)를 가진 자궁내막암의 이상적인 수술방법은 전자궁 적출술과 양측 부속기 절제술, 복강 내 세포진 그리고 대동맥주위 임파절을 포함한 골반 임파절 제거술을 포함한다. 이러한 수술은 정확한 병기를 결정하고 그에 따른 적절한 수술 후 치료에 직접적인 영향을 준다. 1988년 FIGO에서는 자궁내막암의 병기를 외과적 병기로 하는 것을 추천했다. 정확한 병기가 정확한 수술 후 치료와 예후 판단에 결정적인 영향을 주기 때문이다. Kilgore 등은 자궁내막암에서 충분한 골반 임파절 절제술이 단지 예후 판단이나 진단적인 가치뿐 아니라, 치료적으로도 좋은 결과를 가져온다고 보고했다.¹¹ 어떤 환자들의 경우(예를 들어 3도 이상의 분화도, 자궁경부 침범, 자궁 외 침범이 확인된 경우)

Table 1. 수술 전 CA 125와 각종 임상 조직병리 요소와의 관계

Variables	No. of Patients	CA 125 level median (U/ml)	p value
Age			
<50	36	37.3	0.16
>50	64	26.9	
Stge			
I	81	18.8	<0.001
II	8	48.2	
III	11	105.7	
IV	0	0	
Tumor size (cm)			
<2	63	23.5	0.031
≥2	137	42.9	
Histologic type			
Low risk	94	27.5	0.051
High risk	6	42.9	
Grade			
1	72	21.3	0.156
2	27	56.6	
3	1	5.1	
Myometrial involvement			
Negative	75	20.8	<0.001
Positive	25	60.4	
Cervical involvement			
Negative	90	26.9	<0.001
Positive	10	60.4	
Adnexal involvement			
Negative	94	26.9	<0.001
Positive	6	60.4	
Washing cytology			
Negative	98	28.8	<0.001
Positive	2	124.7	
Pelvic LN			
Negative	94	27.6	<0.001
Positive	6	79.8	
Distant metastasis			
Negative	100	-	-
Positive	0	-	-

는 수술 전 골반 임파절 절제술의 결정이 확실하지만 그렇지 않은 경우(예를 들어 임상적으로 병기가 낮은 경우)는 수술이 진행되기 전에는 골반 임파절 절제술의 필요성이 명백하지 않다. 또한 모든 부인과 의사가 대동맥 주위 임파절을 포함한 골반 임파절 절제술을

쉽게 시행할 수 있는 형편도 아니며 고령의 환자나 기존의 내과적인 문제가 합병되어 있는 환자들은 불필요한 수술로 인한 합병증의 위험에 노출될 수 있다. 그러므로 수술 전에 골반 임파절 절제술의 필요성을 예측할 수 있다면 수술 전에 적절한 인력배치와 적절한 절개를 할 수 있을 것이며 이런 환자들에게서 수술로 인한 합병증을 최소화할 수 있으리라 생각한다. 그러나 최근의 몇몇 보고들은 임파절 전이를 예측하는데 있어 컴퓨터 단층 촬영이 낮은 민감도를 보인다고 말하고 있다.^{12,13} 따라서 현재로서는 수술을 통한 조직학적 분석만이 임파절 전이를 확인하는 유일한 방법이다. 종양표지자로 쓰이는 CA 125는 대부분의 정상 자궁내막 조직과 자궁내막 증식증, 자궁내막암에서 발현되며,¹⁴⁻¹⁶ 자궁내막암의 경우 대개 21-43%에서 유의한 증가를 보인다. 진행된 자궁내막암에서 CA 125가 증가한다는 것은 Niloff 등이 처음으로 보고한 바 있다. 또한 특정한 임상 조직병리적인 상황, 즉 외과적 병기,^{8,9,14} 조직의 분화도,⁹ 자궁근층의 침범범위,^{8,9,14} 임파절 전이,^{8,9} 자궁외부로의 침범^{7,8} 등에 따른 CA 125의 증가에 대해서도 몇몇 연구자들의 보고가 있었다. 그러나 임파절 전이의 예측인자로서의 CA 125의 유용성에 대한 보고는 전 세계적으로도 많지 않으며 우리나라의 경우 보고된 바가 없다. 본 연구에서 저자들은 FIGO의 병기를 이루는 대부분의 요소에 대응하는 CA 125 값의 증가를 확인할 수 있었다. 이에 대한 가능한 설명으로는 종양이 크거나, 자궁외부로의 침범이 많을수록 CA 125 항원이 혈액 등으로의 노출이 많아질 것이라는 설이 있다.¹⁷⁻¹⁹ Table 1에서와 같이 저자들은 많은 위험요소를 가질수록 CA 125의 값이 증가하는 것을 확인하였다. 특히 CA 125의 증가가 임파절 전이를 예측하는 중요한 요소임을 확인할 수 있었다. 결론적으로 본 연구에서 저자들은 한국여성에서도 자궁내막암에서의 임파절 전이를 예측하는데 있어 CA 125의 증가가 매우 유용하다는 것을 알 수 있었다. 앞으로는 자궁내막암의 각 요소에 대한 CA 125의 cutoff 값에 대한 전향적인 연구 등이 요구되는 바이다.

참고문헌

1. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer: corpus cancer staging. Int J Gynecol Obstet

- 1989; 28: 190.
2. DiSaia PJ, Creasman WT. Adenocarcinoma of the uterus. In: DiSaia PJ, Creasman WT, editors. Clinical gynecologic oncology. 5th ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1997: 134-67.
3. Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, Nishiya M, Makinoda S, Fujimoto S. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol* 1997; 65: 82-7.
4. Onda T, Yoshikawa H, Mizutani K, Mishima M, Yokota H, Nagano H, et al. Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy. *Br J Cancer* 1997; 75: 1836-41.
5. Niloff JM, Klug TL, Schaetzl E, Zurawski VR, Knapp RC, Bast RC Jr. Elevation of serum CA125 in carcinomas of the fallopian tube, endometrium, and endocervix. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 1057-8.
6. Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ, de Bruijn HWA. CA 125: a useful marker in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1097-102.
7. Patsner B, Mann WJ, Cohen H, Loesch M. Predictive value of preoperative serum CA 125 levels in clinically localized and advanced endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 399-402.
8. Sood AK, Buller RE, Burger RA, Dawson JD, Sorosky JI, Berman M. Value of preoperative CA 125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 441-7.
9. Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer. Is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1328-34.
10. Kilgore L, Partridge E, Alvarez R, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic lymph node sampling. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 29-33.
11. Ozalp S, Yalcin OT, Polay S, Aslan N, Vardareli E, Adapinar B. Diagnostic efficacy of the preoperative lymphoscintigraphy, Ga-67 scintigraphy and computed tomography for detection of lymph node metastasis in cases with ovarian or endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 155-9.
12. Zerbe MJ, Bristow R, Grumbine FC, Montz FJ. Inability of preoperative computed tomography scans to accurately predict the extent of myometrial invasion and extracorporeal spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 67-70.
13. Neunteufel W, Breitenacker G. CA 19-9, CA 125 and CEA in the endometrial mucosa during the menstrual cycle, atypical hyperplasia and endometrial carcinoma. *Cancer Lett* 1989; 48: 77-83.
14. Podczaski E, Kaminski PF, Zaino R. CA 125 and CA 19-9 immunolocalization in normal, hyperplastic, and carcinomatous endometrium. *Cancer* 1993; 71: 2551-6.
15. Panici PB, Scambia G, Baiocchi G, Perrone L, Greggi S, Battaglia F et al. Multiple serum markers in patients with endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 27: 208-12.
16. Sood AK, Buller RE, Burger RA, Dawson JD, Sorosky JI, Berman M. Value of preoperative CA 125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 441-7.
17. Davelaar EM, van Kamp GJ, Verstraeten RA, Kenemans P. Comparison of seven immunoassays for the quantification of CA 125 antigen in serum. *Clin Chem* 1998; 44: 1417-22.
18. Zerbe MJ, Bristow R, Grumbine FC, Montz FJ. Inability of preoperative computed tomography scans to accurately predict the extent of myometrial invasion and extracorporeal spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 67-70.
19. HSIEH, et al. Can a Preoperative CA 125 Level Be a Criterion for Full Pelvic Lymphadenectomy in Surgical Staging of Endometrial Cancer? *Gynecologic Oncology* 86, 28-33 (2002) doi: 10.1006/gyno. 2002. 6664.
21. YASUHIKO, Para-aortic lymph node metastasis in relation to serum CA 125 levels and nuclear grade in endometrial carcinoma *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 458-65.
22. Deborah J. Dotters, MD Preoperative CA 125 in endometrial cancer: Is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1328-34.

국문초록

목적 : 자궁내막암 환자에 있어서 골반 임파절 전이의 예측인자로 수술 전 CA 125 값의 유용성을 알아보고자 하였다.

연구 방법 : 1992년 10월부터 2002년 10월까지 가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원에서 자궁내막암 진단하에 수술받은 환자 100명을 대상으로 의무기록을 토대로 수술전 CA 125와 임파절 전이유무의 관계를 살펴보았다. 통계적 방법으로는 만-휘트니 유 테스트와 카이 제곱 피셔 테스트를 사용하였다.

결과 : 수술 전 CA 125 값은 병기가 증가함에 따라, 자궁근층을 1/2 이상 침범한 경우, 자궁경부나 부속기를 침범한 경우, 골반 임파절 전이가 있는 경우 유의하게 높게 측정되었다($p<0.05$).

결론 : 수술 전 CA 125의 증가는 자궁내막암의 골반 임파절 전이를 예측하는데 있어 유용하다고 할 수 있다.

중심단어 : 자궁내막암, CA 125, 골반 임파절 전이