

상피성 난소암에서 수술 전 혈청 CA-125 농도에 의한 일차 종양축소수술의 결과 예측에 관한 연구

이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실

박한피 · 김윤수 · 신은경 · 김미경 · 정경아 · 박미혜 · 전선희 · 안정자 · 김종일 · 김승철

The Ability of Preoperative Serum CA-125 Level to Predict the Outcome of Primary Cytoreductive Surgery of Epithelial Ovarian Carcinoma

Han Moie Park, M.D., Yoon Soo Kim, M.D., Eun Kyoung Shin, M.D., Mi Kyoung Kim, M.D.,
Kyung Ah Jung, M.D., Mi Hye Park, M.D., Sun Hee Chun, M.D., Jung Ja Ahn, M.D.,
Chong Il Kim, M.D., Seung Cheol Kim, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Ewha Womans' University, Seoul, Korea

Objective : To evaluate the ability of preoperative serum CA-125 level to predict the outcome of primary cytoreductive surgery in patients with epithelial ovarian carcinoma.

Methods : We performed a retrospective chart review of 85 consecutive patients with epithelial ovarian carcinoma. All patients had preoperative serum CA-125 levels measured. We used a receiver operating characteristics curve (ROC) to determine the CA-125 level with the maximal power in predicting the outcome of primary cytoreductive surgery.

Results : The median CA-125 level was 890.9 U/mL for all patients. Preoperative CA-125 level had significant correlations with histology, tumor grade, stage, and the presence of ascites ($p < 0.05$). Also, preoperative CA-125 level showed significant difference between patients with suboptimal cytoreduction and those with optimal cytoreduction (2584.9 U/mL vs. 524.8 U/mL, $p < 0.05$). Using the ROC, we found that preoperative CA-125 level of 1050 U/mL had the most powerful ability in predicting the outcome of primary cytoreductive surgery, but a poor negative predictive value (sensitivity 66.7%, specificity 64.0%, PPV 81.6%, NPV 44.4%). Optimal cytoreductive surgery was achieved in 81.6% (40/49) among patients with CA-125 < 1050 U/mL, but 55.6% (20/36) among those with CA-125 = 1050 U/mL ($p < 0.05$).

Conclusion : We think that preoperative CA-125 level may be used for selection of candidates for neoadjuvant chemotherapy before primary cytoreductive surgery. But preoperative CA-125 level was a weak negative predictor of primary optimal cytoreductive surgery. Thus, preoperative CA-125 level could not be a primary predictor of the outcome of primary cytoreductive surgery and should be considered in the context of other preoperative features.

Key Words : Epithelial ovarian carcinoma, CA-125, Primary cytoreductive surgery, Neoadjuvant chemotherapy

서 론

상피성 난소암은 증상 및 이학적 소견이 불분명하여 조기진단이 어렵고 진단 시 이미 복강 내 전이가 흔하기 때문에 예후가 불량하다. 상피성 난소암 환자의 평균 5년 생존율은 50세 이하의 젊은 연령층에서

는 약 40% 정도이고, 50세 이상의 연령층에서는 약 15% 정도이다.¹ 진단 당시 peritoneal carcinomatosis, 복수, 그리고 pleural effusion 및 상복부와 소화관을 침범한 종양 등의 전이된 소견을 보이는 진행된 난소암으로 발견되는 경우가 전체의 2/3 이상을 차지한다. 따라서 진행된 난소암에서 일차 종양축소수술

(cytoreductive surgery) 및 보조화학요법을 시행하는 것이 일반적인 치료법이지만, 적절한 종양축소수술이 시행되기 어려운 경우에는 무리한 수술로 인한 이환율을 줄이고 환자의 삶의 질을 고려하여 선행화학요법(neoadjuvant chemotherapy)을 시행한 후 수술을 하는 치료 방법이 연구되고 있다.

과거 25년간의 임상 연구에 비추어 볼 때 난소암 치료에 있어서 종양축소수술은 가장 적절한 일차적 치료방법으로 여겨진다. 즉, 전이된 종양의 적절한 축소여부가 진행된 난소암 환자의 생존율을 결정하며,^{2,5} 일차 종양축소수술 후 잔류종양의 최대 직경은 복합항암화학요법의 개시하기에 앞서 예후를 결정하는 중요한 인자로 알려져 있다.^{4,6} Berek 등은 진행된 난소암의 치료의 결과에 영향을 주는 두 가지 중요한 인자로서, 종양의 적절한 제거를 위한 의사의 수술 수행 능력과 종양 자체의 고유한 생물학적인 특성을 제시한 바 있다.^{7,8} 지금까지 보고된 바에 의하면 상피성 난소암에서 종양축소수술이 적절하게 시행되는 비율은 매우 다양하여, 보고된 기관에 따라 최대 60-90%로 부터 적게는 33%까지 보고되고 있다.⁸⁻¹⁰

Vergote 등은 난소암 환자에서 전이된 종양의 덩어리가 크거나(>1000 g), stage IV인 경우, 셀 수 없을 정도로 복강내 전이가 있는 경우, 혹은 환자의 수행 능력(performance status)의 정도가 불량한 경우에는 선행항암화학요법을 먼저 시행한 후 종양축소수술을 시행하는 치료 방법이 유용하다고 보고하였다.⁹ 난소암의 치료에 있어서 종양축소수술이 가장 적절한 표준 치료이지만, 성공적인 일차 종양축소수술이 어렵다고 판단되는 진행된 난소암 환자에서 선행항암화학요법을 시행하여 환자의 수술에 따른 이환율을 감소시키고, 생존율을 증가시킬 수 있다는 연구가 보고되고 있어,¹¹⁻¹⁴ 수술 전에 적절한 종양축소수술이 시행될 수 있는 환자와 그렇지 못한 환자를 선별하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

난소암의 대표적인 종양표지물질인 혈청 CA-125는 1981년 Bast 등에 의해 명명되었는데 이는 단세포 항체군 검사를 이용한 항원검출 기술을 이용하여 상피성 난소암세포를 생쥐의 비장세포와 교잡시킨 후 추출한 OC-125 항체와 반응시켜 검출되었다.¹⁵

혈청 CA-125 농도는 난소암의 진행정도를 반영하는데 유용하며,¹⁵ 종양의 분화도가 불량하고 전이된 종양의 크기가 클수록 혈청 CA-125 농도의 증가가 보고되어,¹⁶ 난소암의 치료효과의 판정 및 예후 인자로

서의 가능성이 계속 제기되어 왔다.^{16,17} 그러나 진행된 상피성 난소암(FIGO stage III-IV)에서 혈청 CA-125 농도는 90% 이상에서 증가(>35 U/mL)된 소견을 보이나, 조기 상피성 난소암(FIGO stage I-II)은 50% 이상에서 정상 수치를 보인다.^{15,18} 또한 다양한 양성질환에서도 혈청 CA-125 농도가 증가하며, 이는 폐경 전 여성에서 더욱 빈번히 관찰된다.^{16,19-23} 폐경 후 여성에서의 골반 종양의 진단 시 수술 전 혈청 CA-125 농도가 골반 종양의 악성 예측에 도움이 되는 것으로 보이나, 악성 종양을 감별하는 단독 검사로 이용하기에는 너무 높은 위양성율을 보인다.²⁴⁻³⁰ 따라서 혈청 CA-125는 난소암의 단독 선별검사로는 유용하지 않은 것으로 받아들여지고 있다.

수술 전 혈청 CA-125 농도는 난소암의 일차 종양축소수술의 결과와 밀접한 관련성을 보일 것으로 생각되나, 실제 정확하게 종양축소수술을 예측할 수 있는지에 대해서는 여전히 논란이 되고 있다. 최근 Chi 등은 진행된 난소암에서 일차 종양축소수술의 결과를 예측할 수 있는 혈청 CA-125 농도의 Cutoff point를 500 U/mL로 하여 민감도 78%, 특이도 73%의 결과를 보고하였다.³¹ 그러나 Chi 등이 제안한 500 U/mL를 기준으로 한 종양축소수술의 결과 예측도는 다른 연구자들의 연구에서 심한 차이를 보였으며,^{32,33} Memarzadeh 등은 혈청 CA-125의 Cutoff point를 912 U/mL로 제시하기도 하였다.³⁴

이에 본 연구는 상피성 난소암에서 수술 전 혈청 CA-125 농도가 일차 종양축소수술의 결과를 예측할 수 있는지에 대해서 알아보고 receiver operator curve (ROC)를 이용하여 최적의 민감도와 특이도를 보이는 혈청 CA-125 농도를 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1997년 1월부터 2002년 8월까지 이대목동병원에 내원하여 상피성 난소암으로 진단 받고 일차 종양축소수술을 시행 받은 85명의 환자를 대상으로 후향적인 연구를 시행하였다. 모든 환자는 수술 전 혈청 CA-125 농도를 측정하였으며 일차 치료로 종양축소수술을 시행 받았다. 적절한 종양축소수술(optimal cytoreductive surgery)의 기준은 잔류 종양의 최대 직경이 1 cm 미만인 경우로 정의하였으며, FIGO staging system에 근거하여 수술적 병기를 결정하였다. 병리학적 보고서를 포함한 의무기록을 통하여 환자의 연령, 병기, 세포

분화도, 조직학적 분류, 잔류 종양, 복수의 존재여부, 수술 소견 등을 확인하였다.

혈청 CA-125는 centocor (Malvern, PA)사의 immunoradiometric kit를 이용한 방사면역학적 (radioimmunoassay) 방법으로 측정하였다. 측정 방법은 표준액, 대조 혈청, 검체를 100 µL씩 넣은 후, CA-125 항체를 100 µL씩 넣고 부착 항체인 bead를 한 개씩 넣었다. 실온(20-30℃)에서 18-24시간 동안 반응시키고 결합되지 않은 추적자를 제거하기 위해 증류수 3 mL로 3번 세척한 후 감마선 계측기에서 1분간 방사능을 측정하고 표준 검사물에서 의해 측정된 표준곡선에 따라 CA-125 농도를 구하였는데, 이때의 측정방법의 inter-assay coefficient는 8% 미만이었다.

난소암의 예후 인자(환자의 연령, 병기, 세포 분화도, 조직학적 분류, 복수의 존재여부, 잔류 종양의 크기 등)에 따른 수술 전 혈청 CA-125 농도를 비교 분석하였으며, 예후 인자에 따른 혈청 CA-125의 대표값은 극단적인 수치의 영향을 줄이기 위해 중앙값(median)으로 하였다. 통계적 유의성은 Wilcoxon-Mann-Whitney test와 Kruskal-Wallis test를 이용하여 검증하였고, 통계학적인 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다. 또한 일차 종양축소수술의 결과를 예측하기 위한 수술 전 혈청 CA-125 농도의 cutoff point는 판정기준의 변경에 따른 민감도-특이도 사이의 교역현상을 도식화하여 특정 진단법의 양성 판정에 이용하는 Receiver Operator Characteristic (ROC) 방법을 이용하여 구하였다.^{31,32,34} ROC 방법을 통해 cutoff point를 결정한 혈청 CA-125 농도가 일차 종양 축소수술의 결과 예측에 있어 어느 정도 타당도(validity)를 가지는지 알아보기 위하여 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도를 구하여 분석하였다. 종양 축소수술의 결과를 예측하는 수술 전 혈청 CA-125 농도의 민감도와 특이도는 아래와 같이 정의하였다.^{31,32,34}

민감도 : ROC법을 통해 구한 혈청 CA-125 cutoff point 이하에서 적절한 종양 축소수술이 차지하는 비율(%)

특이도 : ROC법을 통해 구한 혈청 CA-125 cutoff point 이하에서 적절하게 시행되지 못한 종양 축소수술이 차지하는 비율(%)

결 과

대상환자의 평균 연령은 58.41±14.10세(범위 26-84세)로 수술 전 혈청 CA-125 농도의 중앙값은 890.9 U/mL (범위 12.3-14852.0 U/mL)이었다 (이하 대표값은 중앙값으로 함). 85명의 환자를 50세 미만(19/85), 50-59세(21/85), 60-69세(30/85), 70세 이상(15/85)으로 나누어 혈청 CA-125수치를 비교한 바, 연령군에 따른 혈청 CA-125농도의 차이는 없었다($p > 0.05$). 장액성(61/85)과 비장액성(24/85) 난소암을 비교한 결과, 장액성 난소암에서 현저히 증가된 혈청 CA-125 농도를 보였고(1249.3 vs. 161.2 U/mL, $p < 0.05$), 세포 분화도에서도 grade 1 및 2 (31/85)에 비하여 grade 3 (54/85)인 난소암에서 혈청 CA-125가 증가된 소견을 보였다(270.4 vs 1015.2 U/mL, $p < 0.05$).

또한, 초기 난소암(stage I-II, 40/85)에 비하여 진행된 난소암(stage III-IV, 45/85)에서 혈청 CA-125 농도가 증가되어 있었으며(265.7 vs. 1662.6 U/mL, $p < 0.05$), 수술 시 복수가 있었던 경우(68/85)에는 없었던 경우보다 혈청 CA-125가 증가되어 있었다(176.7 vs 1166.6 U/mL, $p < 0.05$). 적절한 종양축소수술이 시행될 수 있었던 환자(60/85)에서 그렇지 못한 환자(25/85)에 비하여 혈청 CA-125가 현저히 낮음을 알 수 있었다(462.6 vs. 2584.9 U/mL, $p < 0.05$) (Table 1).

Table 1. Patient characteristics and preoperative serum CA-125 levels

Patients Characteristics	N	Median CA-125 (U/mL)	p
Age (years)			
<50	19	462.6	
50-59	21	1083.9	
60-69	30	890.9	0.744
>70	15	675.8	
Histology			
Serous	61	1249.3	<0.05
Non-serous	24	161.2	
Stage			
I-II	40	265.7	<0.05
III-IV	45	1662.6	
Grade			
I-II	31	270.4	<0.05
III	54	1015.2	
Ascites			
No	17	176.7	<0.05
Yes	68	1166.6	
Cytoreduction			
Suboptimal	25	2584.9	<0.05
Optimal	60	524.8	

Table 2. Ability of preoperative serum CA-125 to predict the outcome of primary cytoreduction

CA-125 (U/mL)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
<35	7.3	100.0	100.0	21.2
60 (10 percentile)	13.2	100.0	100.0	22.4
180 (20 percentile)	25.0	100.0	100.0	25.0
270 (30 percentile)	36.8	94.1	96.2	27.1
390 (40 percentile)	47.1	88.2	94.1	29.4
890 (50 percentile)	57.4	82.4	92.9	32.6
1020 (60 percentile)	67.6	70.6	90.2	35.3
1600 (70 percentile)	78.0	52.9	86.9	37.5
2900 (80 percentile)	86.8	41.2	85.5	43.8
3600 (90 percentile)	96.6	23.5	83.3	57.1

PPV=positive predictive value; NPV=negative predictive value.

85명의 환자에서 측정된 수술 전 혈청 CA-125 수치를 백분위수(percentile rank)로 구분하여 혈청 CA-125 농도에 따라 변화하는 종양축소수술 결과에 대한 예측도를 알아보았다(Table 2). 수술 전 혈청 CA-125 농도가 증가함에 따라 종양 축소수술 결과에 대한 민감도는 호전되는 반면, 특이도는 급격히 떨어지는 것을 볼 수 있었으며, 음성 예측도는 57.1% 이상으로는 높아지지 않는 것을 관찰할 수 있었다.

ROC법을 이용하여 적절한 종양축소수술이 시행된

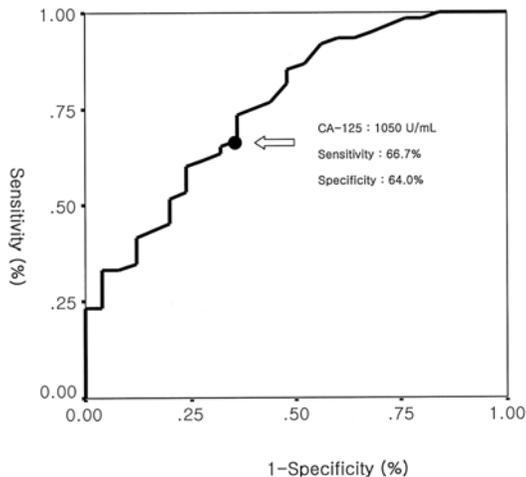


Fig. 1. Receiver operating characteristic curve showing the relationship between true-positive rate (sensitivity) and false-positive rate (1-specificity) for optimal cytoreduction using each serum CA-125 level as a cutoff point. The numbers shown on the figure are CA-125 levels (U/mL).

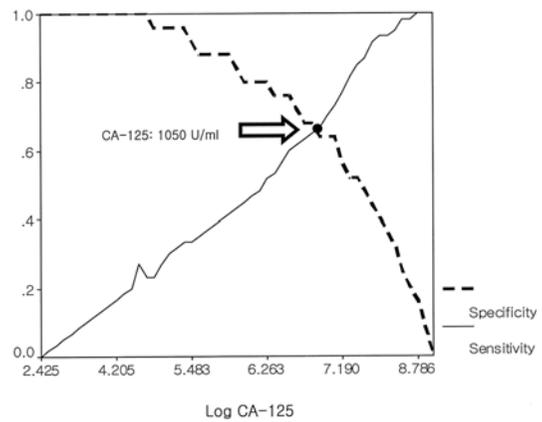


Fig. 2. A plot of sensitivity and specificity vs CA-125 levels.

환자군과 그렇지 못한 환자군을 구분 짓는 수술 전 혈청 CA-125 농도의 cutoff point는 1050 U/mL이었다 (Fig. 1, 2). 이 cutoff point를 이용하면, 1050 U/mL 미만인 경우, 81.6% (40/49)에서 적절한 종양축소수술이 시행되었으며, 1050 U/mL 이상인 경우, 55.6% (20/36)에서 적절한 종양축소수술이 시행되었다. CA-125 1050 U/mL을 cutoff point로 하였을 때 종양축소수술이 적절하게 시행된 60명의 환자 중 40명을 정확하게 구분하였으며(66.7%), 그렇지 못한 25명 중 16명을 정확히 구분하였다(64.0%) (Table 3). 따라서 정확도 65.9%, 민감도 66.7%, 특이도 64.0%, 양성예측도 81.6%, 음성예측도 44.4%임을 알 수 있었다(RR=5.76; [95% CI: (2.4-7.9)], $p < 0.05$ by Logistic Regression test).

Table 3. Predictive value of preoperative serum CA-125 1050 U/mL for predicting the outcome of primary cytoreductive surgery

	Optimal cytoreduction (%)	Suboptimal cytoreduction (%)	Total
Preop CA-125<1050 U/mL*	40 (81.6)	9 (18.4)	49
Preop CA-125>1050 U/mL*	20 (55.6)	16 (44.4)	36
Total	60 (70.6)	25 (29.4)	85

* $p<0.05$ by Logistic Regression test.

고 찰

난소암은 조기진단이 어렵고 이미 진행된 상태에서 진단되는 경우가 많다. 국내에서는 연간 약 1000-1200여명의 신환이 발생하는 것으로 보고되고 있으며, 미국의 경우에도 연간 26,000여명의 신환이 발생하여 약 14,000여명이 사망하는 것으로 보고되고 있다.¹ 난소암의 표준 치료로서 일차 종양축소수술과 보조항암화학요법이 시행되고 있으며, 지난 20년 동안 치료의 발전으로 stage III-IV 난소암의 생존율은 다소 증가하였으나 항암화학요법 후 재발율이 높기 때문에 전반적인 생존율의 향상은 미미한 실정이다.^{2,4}

1975년 Griffith 등은 난소암 수술 후 잔류 병변이 없는 환자에서 그렇지 않은 환자에 비하여 생존율이 유의하게 증가함을 관찰하였다. 또한 잔류 병변의 직경이 1.5 cm 미만인 경우 생존율이 유의하게 향상됨을 확인하고, 수술 후 잔류 병변의 크기가 난소암의 독립적 예후 인자임을 보고하였다.² Hacker 등도 진행된 난소암 환자에서 잔류 병변의 직경이 0.5 cm 미만인 경우, 최대 40개월의 생존율을 보고하였고,³ Curtin 등과 Bristow 등도 stage IV 난소암에서 종양축소수술의 결과에 따라 생존율이 큰 차이를 보이는 것을 보고하였다.^{35,36} 최근, 진행된 난소암 6885명을 대상으로 시행된 대규모 meta-analysis의 결과에 의하면, 종양축소가 10% 증가할 때 생존기간이 약 5% 증가하는 것으로 보고되었다.³⁷ 또한 기타 예후 인자에 의한 영향을 배제한 경우에도 최대 종양축소가 75%에 도달하면 생존율이 약 50% 증가함을 보였다. 결론적으로 적절한 종양축소수술이 난소암 환자의 생존율을 결정하는 가장 강력한 예후 인자로 알려져 있다.^{35,37} 종양축소수술에 대한 이론적인 근거는, (1) 암세포 수가 두 배가되는 시간(doubling time)은 종양이 크기가 클수록 빨라지며, (2) 종양을 절제함으로써 종양의 용적을 감소시켜 항암제에 민감한 대사가 활발한(active growth

phase) 잔존 세포의 수를 증가시키며, (3) 종양축소수술로 인하여 잔존 세포의 수를 감소시킬 수 있다는 점 등이다.^{4,6} 그러므로 진행된 난소암에서 종양축소수술의 목적은 골반강과 복강내에 존재하는 모든 종양을 제거함으로써 추가적인 치료의 효율을 극대화시키기 위함이라고 할 수 있다. 그러나 진행된 난소암 환자의 절반정도에서는 효과적인 종양축소수술이 시행되지 못하고 있다. 최근 수술 전에 적절한 종양축소수술이 가능한 환자와 그렇지 않은 환자를 구분하여, 적절한 종양축소수술이 어렵다고 판단되는 진행된 난소암 환자에서는 선행항암화학요법을 시행하여 적절한 종양축소수술의 기회를 높임으로써 난소암 환자의 생존율을 증가시킬 수 있다는 연구들이 보고되고 있다.¹¹⁻¹⁴ 따라서 종양축소수술의 결과를 예측하여 일차 종양축소수술과 선행항암화학요법을 환자에 따라 적절하게 선별하여 적용한다면 난소암의 생존율을 향상시킬 수 있을 것으로 생각되며, 이러한 필요성에 의하여 진행된 난소암에서 종양축소수술의 결과를 예측하기 위한 다양한 진단 검사법의 연구가 진행되고 있다.

Heinz 등은 stage IIB-IV 난소암 환자 70명 중에서 잔류 병변이 1.5 cm 미만으로 적절한 종양축소수술이 이루어진 환자는 약 70%로 보고하였다.³⁸ 이 연구에서 수술 전에 적절한 종양축소수술을 예측할 수 있는 인자로는 병변의 최대 직경이 1.5 cm 미만인 경우, 복수가 1000 mL 미만인 경우, 70세 미만 등이라고 보고하였다. 또한 Nelson 등은 종양축소수술 전에 촬영된 컴퓨터 단층촬영(CT)을 검토하여 종양축소수술이 적절하게 시행되지 않은 난소암 환자에서는 장간막이 비장에 유착되어있거나, 병변의 최대 직경이 2 cm 이상인 경우, 간 표면이나 간 실질에 병변이 있는 경우, gallbladder fossa에 병변이 있는 경우, 신장으로 들어가는 혈관 상방의 부대동맥 림프절(suprarenal para-aortic) 또는 심장 주위 림프절(pericardiac nodes) 혹은 늑막의 결절(pleural nodules) 등과 같은 전이 병변들이 특징적으로 나타나는 것을 관찰하였다.³⁹ 그러나 이 연구

에서는 수술 전 혈청 CA-125의 측정이 수술 전 CT의 종양축소수술의 결과 예측도를 높이지 못하는 것으로 결론 내렸다.³⁹ Bristow 등도 stage III, IV의 난소암 환자 41명을 대상으로 한 연구에서 45%의 환자에서 적절한 종양축소수술이 시행되었으며, 일차 종양축소수술에 대한 CT 촬영의 예측도는 정확도 85%, 양성예측도 87%, 음성예측도 100%의 결과를 보고하였다.³⁶

한편 Chi 등은 stage III 난소암 환자 100명을 대상으로 한 연구에서 수술 전 혈청 CA-125 농도의 종양축소수술 결과 예측도를 분석하였다. 이들의 연구에 의하면 45%의 환자에서 잔류종양의 크기가 1 cm 미만으로 적절한 종양축소수술이 시행되었다고 보고하고, 수술 전 혈청 CA-125 농도 500 U/ml을 cutoff point로 할 때, 민감도 78%, 특이도 73%, 양성예측도 78% 그리고 음성예측도 73%의 결과를 보였다.³¹ 이외에도 혈청 CA-125 농도의 cutoff point를 500 U/mL로 하여 종양축소수술 결과에 대한 예측도를 알아보고자 하는 연구가 있었는데, Germer 등은 stage III 난소암 환자 40명을 대상으로 수술 전 혈청 CA-125 농도의 종양축소수술 결과 예측도는 민감도 62%, 특이도 83%로 보고하였고,³³ 최근 Cooper 등은 stage I-IV 난소암 환자 142명을 대상으로 민감도 59%, 특이도 75%, 양성예측도 82%, 음성예측도 48%를 보고하였다.³² 그러나 Memarzadeh 등은 종양축소수술의 결과를 예측할 수 있는 최적 혈청 CA-125 농도의 cutoff point는 적절한 종양축소수술을 시행 받는 환자의 비율에 따라 다르게 나타날 수 있으므로 stage III, IV 난소암 환자 99명을 대상으로 ROC 법을 이용하여 CA-125 농도의 cutoff point를 912 U/mL로 결정하고, 민감도 58%, 특이도 54%, 양성예측도 78%, 음성예측도 31%를 보고하였다.³⁴

본 연구에서는 stage I-IV의 모든 병기를 포함하는 85명의 환자를 대상으로 하였으며, 잔류 병변의 크기를 1 cm으로 기준으로 하여 70.6% (60/85)의 환자에서 적절한 종양축소수술이 시행되었고, stage III-IV의 진행된 난소암에서는 55.6% (25/45)의 환자에서 적절한 종양축소수술이 수행되었다. 국내에서도 이 등이 stage II-IV의 난소암 환자 63명을 대상으로 수술 후 잔류 병변이 2 cm 미만인 환자의 비율은 46%임을 보고한 적이 있으며,⁴⁰ 국외 연구에서도 잔류 병변 1 cm 미만을 기준으로 하여 진행된 난소암에서 적절한 종양축소수술이 이루어진 비율은 약 35-70%로 본 연구와 비슷한 수준임을 알 수 있었다.³¹⁻³⁶ 본 연구에서는 ROC법을 이용하여 종양축소수술의 결과를 예측할 수 있는 적절한 cutoff point를 1050 U/mL로 결정할 수 있었으며(Fig. 1, 2), 정확도 65.9%, 민감도 66.7%, 특이도 64.0%, 양성예측도 81.6%, 음성예측도 44.4%를 보였다. 이는 Chi 등이 보고한 수술 전 혈청 CA-125 500 U/mL를 cutoff point로 하였을 때 73%의 음성예측도를 보인 것에 비해서는 낮은 결과였으나,³¹ Chi 등과 동일한 수치를 cutoff point로 한 Cooper 등의 연구에서 보인 48%의 음성예측도,³² 그리고 Memarzadeh 등³⁴이 912 U/mL를 cutoff point로 하여 얻은 31%의 음성예측도와는 비슷한 수준을 보였다.

본 연구의 결과를 종합하여 볼 때 수술 전 혈청 CA-125 농도는 병기 및 세포 분화도, 잔류 병변의 크기와 같은 난소암의 예후 인자와 유의한 관련이 있는 것을 확인할 수 있었다. 또한 혈청 CA-125 농도의 종양축소수술 결과에 대한 양성예측도는 81.6%로서, 적절한 종양축소수술이 시행될 수 있는 환자를 선정할 수 있는 예측도는 우수함을 알 수 있었다. 그러나 Chi 등의 연구를 제외한 다른 연구에서와 마찬가지로,³²⁻³⁴

Table 4. Comparison of published reports using preoperative serum CA-125 level to predict the outcome of primary cytoreductive surgery in ovarian cancer

Study	N	Stage	Optimal Cytorreduction (%)	SEN (%)	SPE (%)	PPV (%)	NPV (%)
Chi et al (2000)	100	III	45	78	73	78	73
Germer et al (2001)	40	III	60	62	83		
Memarzadeh et al (2003)	99	III-IV	70	58	54	78	31
Cooper et al (2003)	142	I-IV	66	59	75	82	48
Our study	85	I-IV	70.6	66.7	64.0	81.6	44.4

Optimal cytorreduction was defined as being attained when the diameter of the largest residual tumor nodule remaining at the end of the procedure measured less than or equal to 1 cm,

SEN: Sensitivity, SPE: Specificity,

PPV: Positive Predictive Value, NPV: Negative Predictive Value.

본 연구에서도 낮은 음성예측도(44.%)를 보임으로써, 수술 전 혈청 CA-125 농도만을 가지고 복합 선행항암화학요법 대상자를 선정하는 것은 아직 문제가 있을 것으로 생각된다(Table 4).

적절한 종양축소수술의 성공여부는 병변을 최대한 절제하려는 외과 의사의 실행 능력과 적극성 그리고 종양 자체의 생물학적인 특성, 접근이 어려운 부위의 광범위한 전이 여부 등이 중요한 변수로 작용한다.^{7,8} Chi 등의 연구에서는 stage III의 난소암 환자만을 대상으로 하였고 대부분이 stage IIIC (93%)이었으며, 대상환자의 20%가 투명세포암과 같은 분화가 매우 좋지 않은 종양이었던 점 등이 다른 연구자들에 비해 적절한 종양축소수술이 시행된 환자의 비율(45%)이 낮은 원인으로 생각된다.³¹ 따라서 적절한 종양축소수술이 시행된 환자의 비율이 50-70%인 연구들에서는 혈청 CA-125 농도의 적절한 cutoff point가 500 U/mL 이상이 될 가능성이 높으며, 99명의 stage IIIC, IV의 난소암을 대상으로 73%의 환자에서 적절한 종양축소수술이 시행된 Memarzadeh 등의 연구에서는 종양축소수술의 결과를 예측하는 최적 혈청 CA-125 농도의 cutoff point가 912 U/mL로 결정된 것이 그 예라고 하겠다.³⁴

본 연구를 포함한 현재까지의 연구 결과를 종합하여 볼 때 수술 전 혈청 CA-125 농도는 종양축소수술 결과의 예측과 관련이 있음을 알 수 있으며, 제한적이지만 종양축소수술의 결과를 예측하는데 유용할 것으로 판단되었다. 그러나 연구자에 따라 다양한 예측도를 보이고 있으며 기대 이하의 낮은 음성 예측도로 인하여 혈청 CA-125 단독으로 종양축소수술의 결과를 예측하는 것은 부적절할 것으로 판단된다. 또한 종양축소수술 결과의 예측 시, 혈청 CA-125 농도의 cutoff point는 환자의 다른 특성과 외과 의사의 수술 숙련도에 따라 달라질 수 있으므로 이러한 변수를 고려한 연구 설계가 필요하다고 생각된다.

진행된 난소암에서 종양축소수술의 결과를 정확하게 예측 할 수 있는 진단 방법은 아직 완전히 정립되어 있지 못한 실정이다. 어떠한 방법이 선행항암화학요법 대상자의 선별 기준으로 이용되기 위해서는 불필요한 수술이 이루어지는 비율(음성 예측도)과 부적절하게 수술이 시행되지 않은 비율(특이도)을 적절한 수준으로 유지하는 것이 필수적이라고 생각된다. 또한 선행항암화학요법에는 반드시 환자의 의견과 외과 의사의 수술 숙련도, 수술의 위험도, 환자의 삶의 질

등이 반드시 고려되어야 할 것이다. 현재는 진행된 난소암에서 선행항암화학요법 대상자의 선정기준이 정립되지 않아 선행항암화학요법을 시행하기 위한 환자의 선별의 방법으로 혈청 CA-125 등의 종양표지물이나 진단영상검사^{37,39} 및 진단적 복강경술^{9,11,41} 등이 이용되고 있다. 각각의 진단법은 연구자에 따라 다양해서 서로 다른 예측도를 보이고 있으며, 각각의 진단법이 갖는 한계로 단독으로 선행항암화학요법 대상자를 선정하는 것은 바람직 하지 못한 것으로 생각된다.

수술 전 혈청 CA-125 농도가 난소암의 일차 종양축소수술의 결과와 유의한 관련이 있다는 보고는 많았으나,¹¹⁻¹⁹ 실제 종양축소수술의 결과를 예측하기 위한 적절한 혈청 CA-125 농도의 수치를 알아내고자 한 연구는 많지 않은 실정이다. 그러나 다른 검사에 비해 CA-125는 종양으로부터 직접 발견되는 물질로서, 세포 분화도 및 침습성과 같은 종양의 특성 및 생존율과 치료 반응 등의 다양한 예후 인자와의 밀접한 관련성으로 인해, 종양의 생물학적인 특성을 가장 잘 반영할 것으로 기대되고 있다. 그리고 환자의 혈청 채취만으로 검사가 가능하여 고가의 진단 영상 검사나 침습적인 진단적 수술방법에 비해 접근이 용이하고 추적 검사에서의 신뢰도가 높은 점 또한 혈청 CA-125의 장점이라고 할 수 있다. 따라서 난소암에서 종양축소수술의 결과를 예측할 수 있는 혈청 CA-125 농도의 cutoff point를 결정하기 위한 대규모 전향적 연구가 필요하다고 생각된다. 또한 난소암에서의 선행항암화학요법 대상자의 정확한 선정기준의 마련을 위하여 혈청 CA-125 뿐만 아니라 진단적 복강경술, 진단영상검사 등의 종양축소수술 결과 예측능력에 대한 포괄적이고 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각되며, 본 연구의 결과는 이러한 향후 연구의 필요성을 뒷받침하고 있다.

참고문헌

1. 한국중앙암등록사업 연례보고서 (2000).
2. Griffiths C, Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogor* 1075; 42: 101-4.
3. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer *Obstet Gynecol* 1983; 61: 413-20.
4. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Study. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 159-66.

5. Hoskins WJ, Mcguire WP, Brady MF. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 974-9.
6. Hoskins WJ. Epithelial ovarian carcinoma. Principles of primary surgery. *Gynecol Oncol* 1994; 55: s91-6
7. Berek JS. Complete debulking of advanced ovarian cancer. *Cancer J Sci Am* 1996; 2: 134-5.
8. Farias-Eisner R, Kim YB, Berek JS. Surgical management of ovarian cancer. *Semin Surg Oncol* 1994; 10:268-75
9. Vergote I, DeWever I, Tjalma W, Gramberen M, Decloedt J, Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma; a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 431-6.
10. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer; a prospective study. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 103-8.
11. Vergote IB, De Wever I, Decloedt J, Tjalma W, Van Gramberen M, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 2000; 27: 316.
12. Onnis A, Marchetti M, P. Padovan and L. Castellan, Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996; 17: 3936.
13. Recchia F, De Filippis S, Rosselli M, Saggio G, Carta G, Rea S. Primary chemotherapy in stage IV ovarian cancer. A prospective phase II study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001; 22: 287-91.
14. Kayikcioglu F, Kose MF, Boran N, Caliskan E, Tulunay G. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 466-70.
15. Bast RC, Klug TL, John ES, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Eng J Med* 1983; 309: 883.
16. Jacob I, Basr RC Jr. The CA-125 tumor associated antigen; A review of the literatures. *Hum Reprod* 1989; 4: 1.
17. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, et al. The concomitant determination of different serum tumor markers in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1991; 1: 279.
18. Nagele F, Petru E, Medl M, Kainz C, Graf AH, Sevelde P. Preoperative CA-125: An independent prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 259-64.
19. Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC. Elevated serum concentrations of CA 125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 45: 6304.
20. Fedele L, Vercellini P, Arcaini L, Grazia M, Candiani GB. CA 125 in serum, peritoneal fluid, active lesions, and endometrium of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 58; 166-70.
21. Guidice LC, Jacobs A, Pineda J, Bell CE, Lippmann L. Serum levels of CA 125 in patients with endometriosis: A preliminary report. *Fertil Steril* 1986; 45: 876-8.
22. Kauppila A, Telimass S, Ronberg L, Vuori J. Placebo-controlled study on serum concentrations of CA 125 before and after treatment of endometriosis with Danazol or high-dose medroxy-progesterone acetate alone or after surgery. *Fertil Steril* 1988; 49: 37-41.
23. Patton PE, Field CS, Harms RW, Coulam CB. CA 125 level of endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 45: 770-3.
24. O'Connell JG, Murphy KJ, Prefontaine M. Predictive value of CA 125 for ovarian carcinoma in patients presenting with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 930-2.
25. Vasilev SA, Schlaerh JB, Campeau J, Morrow CP. Serum CA 125 level in preoperative evaluation of pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 751-6.
26. Di-Xia C, Schwartz PE, Xinguo L, Zhan Y. Evaluation of CA 125 levels in differentiating malignant from benign tumors in patients with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 23-7.
27. 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.
28. Malkasian GD, Knapp RC Jr, Lavin PT, Zurawski VR, Podratz JC Jr, Stanhope CR, et al. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: Discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 341-6.
29. Soper JT, Hinter VJ, Daly L, Tanner M, Creasman WT, Bast RC. Preoperative serum tumor-associated antigen levels in women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 249-54.
30. Welander CE. What do CA 125 and other antigens tell us about ovarian cancer biology? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 85-93.
31. Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, Hoskins WJ. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 227-31.
32. Cooper BC, Sood AK, Davis CS, Ritchie JM, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. Preoperative CA 125 levels: an independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer *Obstet Gynecol* 2002; 100: 59-64.

33. Gemer O, Segal S, Kopmar A. Preoperative CA-125 level as a predictor of non-optimal cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 583-5.
34. Memarzadeh S, Lee SB, Berek JS, Farias-Eisner R. CA-125 levels are a weak predictor of optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:120-4.
35. Curtin JP, Malik R, Venkatraman ES, Barakat RR, Hoskins WJ. Stage IV ovarian cancer. Impact of surgical debulking. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 9-12.
36. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RL, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 278-8.
37. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-59.
38. Heintz APM, Hacker NF, Berek JS, Rose TP, Munoz AK, Lagasse LD. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma. Feasibility and morbidity. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 783-8.
39. Nelson BE, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 166-72.
40. Lee SH, Kim JH, Koh CW, Na JH, Kim YM, Kim YT. Prediction of size of residual disease after initial surgery by postoperative decline of serum CA-125 levels in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Korean J Obstet Gynecol* 1997; 40: 2506-13.
41. Berek JS, Griffiths CT, Leventhal JM. Laparoscopy for second look evaluation on ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 192-8.

국문초록

목적 : 상피성 난소암에서 수술 전 혈청 CA-125가 일차 종양축소수술의 결과를 예측할 수 있는지에 대해서 알아보고 최적의 민감도와 특이도를 보이는 혈청 CA-125 농도의 cutoff point를 알아보려고 하였다.

연구 방법 : 1997년 1월부터 2002년 8월까지 이대목동병원에 내원하여 상피성 난소암으로 진단받고 일차 종양 축소수술을 시행받은 85명의 환자를 대상으로 후향적인 연구를 시행하였다. 모든 환자는 수술 전에 혈청 CA-125 농도를 측정하였으며 ROC법을 이용하여 종양축소수술의 결과를 예측할 수 있는 최적의 CA-125의 농도를 결정하였다.

결과 : 모든 환자의 혈청 CA-125농도의 중앙값은 890.9 U/mL이었으며, 수술 전 혈청 CA-125는 조직형, 세포 분화도, 병기, 복수 등과 통계적으로 유의한 관련이 있었다($p < 0.05$). 또한 수술 전 혈청 CA-125농도의 중앙값은 종양축소수술이 적절하게 시행된 환자와 그렇지 않은 환자간에 유의한 차이를 보였다(2584.8 U/mL vs. 524.8 U/mL, $p < 0.05$). ROC법을 이용하여 수술 전 혈청 CA-125 농도가 1050 U/mL에서 종양축소수술의 결과를 가장 잘 예측할 수 있는 cutoff point임을 알 수 있었다(민감도 66.7%, 특이도 64.0%, 양성예측도 81.6%, 음성예측도 44.4%).

결론 : 본 연구에서 수술 전 혈청 CA-125농도는 종양축소수술의 결과 예측에 도움이 될 것으로 생각되나, 음성 예측도가 낮아 수술 전 혈청 CA-125농도만을 이용하여 난소암 환자에서 복합 선행화학요법 대상자를 선정하는 데는 한계가 있는 것으로 판단된다. 따라서 난소암 환자에서는 수술 전 여러 임상정보를 종합적으로 고려하여 복합선행화학요법이 결정되어야 할 것이다.

중심단어 : 상피성 난소암, 혈청 CA-125, 선행화학요법, 일차 종양축소수술