

수술 전 CA 125 농도와 자궁 내막암 환자 병기와의 관계

순천향대학교 의과대학 천안병원 산부인과학교실
김봉석·김윤숙·전 섭·김종수·최승도·배동한

목적 : 종양 표지자인 CA 125는 자궁 내막암 발생시 수치가 증가하는 것으로 알려져 있다. 몇몇 논문에서는 자궁 내막암 환자의 혈청에서 CA 125 수치가 증가하지만, 병기 I 인 경우에는 10-20%만 증가하는 것으로 나타났고, 다른 논문들에서는 CA 125와 자궁 내막암 진행상태와 연관성이 없다고 보고하고 있다. 따라서 본 저자는 본원에서 진단 후 치료받은 자궁 내막암 환자를 대상으로 자궁 내막암의 진행상태와 수술 전 종양 표지자 CA 125 사이의 연관관계에 대해 연구해 보고자 하였다.

연구 방법 : 조직학적으로 자궁 내막암으로 판명된 46명의 환자를 대상으로 입원시 시행한 종양 표지자 CA 125의 수치를 조사하고, 수술 후 결정된 병기 I, II와 III, IV로 나누어 측정된 CA 125를 비교하여 자궁 내막암 병기진행에 따른 CA 125의 수치 및 상관계수를 관찰하였다. 연구 기간은 1997년 1월부터 2004년 1월까지 순천향대학교 천안병원에서 자궁 내막암으로 진단 후 수술한 46명의 환자를 대상으로 하였다. 자궁 내막암으로 수술한 46명의 환자들 중, 22명이 stage I, 4명이 stage II, 12명이 stage III, 8명이 stage IV였다. 두 군의 CA 125 측정치를 평균화하여, 병기와의 관련성을 비교하였다. 통계 분석은 T-test와 Mann-Whitney U test로 결과를 산출하였고, p-value는 0.05 미만을 유의성이 있는 것으로 하였다.

결과 : T-test상에서는 두 군 사이의 CA 125 수치 비교시 p-value는 0.06 (>0.05)로 유의하지 않은 결과를 보였다. 이에 적은 모집단을 원인으로 생각하여 Mann-Whitney U test로 다시 산출해 낸 결과에서 병기 III, IV군이 병기 I, II군과 비교하여 p-value가 0.04 (<0.05)로 CA 125가 상승된 결과를 보여, 자궁 내막암의 병기가 높은 군에서 CA 125가 상승된다는 가설에 합당한 결과를 보였다.

결론 : 상기 결과를 종합해 볼 때 자궁 내막암의 병기가 높을 때 CA 125의 수치가 증가하는 것을 알 수 있었으며, 종양표지자인 CA 125가 자궁 내막암에서도 유의한 의미를 가질 수 있음을 알 수 있었다. 표본수가 적어서 앞으로 더 많은 표본 관찰 및 CA 125의 추적 관찰에 의해 자궁 내막암 환자의 예후를 판정할 수 있을지 여부에 관해서도 알아보아야 할 것이다.

중심단어 : 자궁 내막암, CA 125

서 론

자궁 내막암은 여성을 사망에 이르게 하는 원인 중 7 번째로 흔한 부인종양이다. 우리나라에서는 1991년 부인암 등록 사업을 시작한 이후 2002년까지 세 배 이상 발생이 증가하여 가장 현저한 증가를 보이고 있으며, 1997년 이후 급격한 증가 양상을 보이고 있어 앞으로도 상당 기간 발생이 급속히 증가할 것으로 예측할 수 있다. 자궁 내막암은 폐경기 여성에서 주로 발생하며, 고연령군일수록 발병률이 증가한다.¹ 자궁 내막암의 특성

상 수술적 병기를 적용하지만, 환자치료를 위한 수술 전 계획을 세울 때 수술적 병기는 큰 도움이 되지 않으므로 선별검사의 필요성이 강조되어지고 있다. 이러한 이유들 때문에 자궁 내막암을 선별 검사하는 방법들이 논의되어 왔지만 아직까지 특별히 결정된 검사는 없는 상태이다. 종양 표지자인 CA 125는 난소암의 선별검사 및 추적 관찰 검사에 사용되어 왔으나, 최근 여러 논문들에서 자궁 내막암 발생시 수치 상승에 대한 보고가 지속되고 있다.⁸ 몇몇 논문들에서는 자궁 내막암 발견시 상승된 CA 125가 보고되고 있지만, 병기 I에서는 단지 10-20% 정도에서만 상승된 결과를 보여주고 있다.¹⁴ 또한 다른 논문들에서는 자궁 내막암 진행여부와 CA 125 수치의 상승이 서로 연관관계가 없음을 보여주고 있기도 하다. 따라서 저자들은 CA 125를 자궁 내막암의 병기별

논문접수일 : 2005년 1월 18일
교신저자 : 배동한, 330-721 충청남도 천안시 봉명동 23-20
순천향대학교 천안병원 산부인과
전화 : (041) 570-2151 · 전송 : (041) 571-7887
E-mail: dhanbae@schch.co.kr

로 상승치를 비교하여 CA 125와 자궁 내막암과의 연관성을 알아보고, 악성 예후인자로서의 의미가 있는지 알아보기 위하여 1997년 1월부터 2004년 1월까지 순천향 대학 천안병원을 내원하여 치료받은 자궁 내막암 환자들을 대상으로 CA 125 수치를 측정, 비교하여 조사하였다.

연구 대상 및 방법

이 연구는 조직학적으로 자궁 내막암으로 판명된 46명의 환자들을 대상으로 수술 전 시행한 종양 표지자 CA 125의 수치를 조사하고, 수술 후 결정된 병기 I, II와 III, IV시 측정된 CA 125를 비교하여 자궁 내막암 진행 병기에 따른 CA 125의 변화 및 상관관계를 관찰하였다. 연구 기간은 1997년 1월부터 2004년 1월까지 천안 순천향 대학병원에서 자궁 내막암으로 진단 후 수술한 환자들을 대상으로 하였고, 연령은 36세에서 76세까지였다. 46명 중 stage가 I-II인 환자들은 26명, stage III-IV인 환자들은 20명이었다. 상승된 CA 125 수치는 20 U/mL 이상으로 하였다. 통계 분석은 T-test와 Mann-Whitney U test로 결과를 산출하였고, 유의한 p-value는 0.05 미만으로 하였다.

결 과

Table 1. Stage of endometrial cancer (FIGO)

Stage of disease	Number of cases	%
I	22	47.8
II	4	8.7
III	12	26.1
IV	8	17.4
Total	46	100.0

Table 2. Mean value of CA 125 by T-test and mean rank of Mann-Whitney U test

Stage	patients	CA125 (U/mL) by T-test	Mean rank by Mann-Whitney U test
I, II	26	44.52±17.02	9.38
III, IV	20	128.91±53.15	15.40
p-value		0.06	0.04

46명의 환자들에게서 측정된 CA 125는 6.2 U/mL에서 562 U/mL까지 측정되었다. CA 125 수치가 20 U/mL 이상인 환자는 46명 중 29명 이었다. 그중 가장 높은 CA 125 수치인 562 U/mL를 기록한 1명을 포함하여 2명에서 자궁내막선암과 자궁 경부선암, 난소 선암이 동반되어 있었다. Table 1은 46명 환자들의 각 stage 분포를 정리한 것이다.

Table 2는 T-test상에서 stage I-II인 환자와 stage III-IV인 환자들의 CA 125의 평균치와 Mann-Whitney U test상에서 mean rank를 산출한 것이다. T-test상에서 두 군을 비교하였을 경우, p-value는 0.06 (>0.05)으로 유의하지 않은 결과를 보였으나, Mann-Whitney U test에서는 병기 III, IV군이 병기 I, II군과 비교하여 CA 125가 상승된 수치를 보여, 자궁 내막암의 병기가 진행될수록 CA 125가 상승된다는 가설에 p-value는 0.04 (<0.05)로 유의한 결과를 보였다.

상기 결과를 종합하여 볼 때 자궁 내막암의 병기가 증가할수록 CA 125의 수치가 증가하는 것을 알 수 있었으며, 종양표지자인 CA 125가 난소암뿐만 아니라 자궁 내막암에서도 유의한 의미를 가진다는 것을 알 수 있었다.

고 찰

자궁 내막암은 미국에서 부인과 암의 절반을 차지할 정도로 가장 흔하게 여성 생식기에서 발생하는 암이다. 그리고 여성에서 유방암, 폐암, 대장암에 이어 4번째로 흔한 암이며, 여성을 사망에 이르게 하는 원인 중 7번째로 흔하다.⁸ 우리나라에서도 1991년 부인암 등록사업을 시작한 이후 세 배 이상 발생이 증가하여 가장 흔저한 증가를 보이고 있는 암종으로 한국 여성에서 점차 서구화되고 있는 생활행태, 호르몬 사용 증가, 임신, 초경, 폐경연령 등의 요인 변화와 관련이 있으리라 추정되며, 특히 1997년 이후 급격한 증가곡선을 보이고 있어 앞으로

상당 기간 발생이 급속히 증가할 것으로 예측할 수 있다.¹ 자궁 내막암은 폐경기 여성에서 고 연령군일수록 발병률이 증가하며, 병기결정은 수술적 병기를 따르기 때문에 술 전 치료계획을 세우는데 있어 어려움이 있어 왔다. 이러한 이유들 때문에 자궁 내막암을 선별 검사하는 방법들이 논의되어 왔지만 아직까지 선별검사로 결정된 검사는 없는 상태이다. 현재 자궁 내막암을 선별 검사하는 방법으로 CA 125, CA 19-9, CA 72-4, CA 15-3, β -subunit of hCG, VEGF (vascular endothelial growth factor) 등이 연구되고 있으나, 그중 현재 가장 확실 시되고 있는 것이 CA 125이다.²⁻⁶ CA 125는 murine monoclonal antibody OC 125의 antigen으로 상피성인 흉막, 심막, 복막, 난관, 자궁내막, 자궁 내구 등에서 발견된다.^{7,8} 종양 표지자인 CA 125가 재발 또는 진행된 자궁 내막암에서 증가한다는 사실은 1984년 Niloff 등에 의해 처음으로 보고되었으며 그 후에 Duk, Rose, Patsner 등의 연구자들에 의하여 일차적 또는 재발성 자궁 내막암에서 CA 125의 상승이 확인되었다.⁸⁻¹³ 1997년에는 Sood 등에 의해 시행된 210명의 자궁 내막암 환자들을 대상으로 한 연구에서 높은 병기일수록 CA 125는 35 U/mL 이상으로 증가하며, 병기가 높아질수록, 또는 다른 장기로 전이될수록 수치는 높아진다고 보고되었다.¹⁴

1983년에 Bast 등에 의해서 CA 125의 정상수치를 35 U/mL 이하로 발표한 이래로 최근의 논문에서는 CA 125의 이상 수치를 20 U/mL 이상으로 하는 것이 난소암에서 전통적으로 측정해 왔던 35 U/mL 이상보다 더 적절하다고 발표되었다.^{15,16} 이것은 CA 125가 35 U/mL 이상 증가하는 난소암보다 자궁 내막암에서 더 섬세한 선별 검사가 될 수 있음을 보여주는 것이다.¹⁷⁻¹⁹ Granberg 등은 자신들이 측정한 여성들의 CA 125 수치의 평균이 35 U/mL 이하임을 발표하였고, 이어서 선별 검사한 60세 이상 여성들의 93%에서 CA 125가 20 U/mL 이하인 사실을 보고하였다.^{20,21} 또한 Kivinen 등의 연구에서는 CA 125 수치의 평균이 14.6 U/mL로 4 U/mL의 오차범위를 보이는 것으로 보고하였다.²² CA 125 > 20 U/mL 시에는 자궁 근층의 침투를 선별검사로 민감도 69.9%, 특이도 74.1%로 발견할 수 있었고, 양성 예측도는 58.8%, 음성 예측도는 81.6%로 나타났다. 상기 연구결과를 비교할 때 본 연구의 결과에서 stage I-II인 환자들과 stage III-IV인 환자들의 CA 125의 평균치는 각각 44.515±

17.0184와 128.910±53.1497로 증가되어 있는 결과를 보였다. 현재 보고되어 있는 연구에 의하면, grade 1의 자궁 내막암 환자에서 CA 125가 20 U/mL 이하일 경우 자궁 외 침범 가능성은 3% 미만인 것으로 나타났다.¹⁴

CA 125의 증가가 자궁 내막암의 병기와 관련되어 있다면, 치료 계획을 세우는데 있어 도움을 줄 수 있을 것이다. Sood 등은 CA 125 상승에 따른 조직 병리학적 연관성이 있음을 보고하였다.¹⁴ Majken 등도 CA 125와 병기 사이에 밀접한 관계가 있음을 보고하였으나 조직학적 등급과 CA 125 사이의 연관성을 증명하지는 못하였다.²³

본 연구에서 저자는 모집단의 적은 표본수에 의한 제한과 CA 125의 추적관찰 및 조직학적 등급 관련여부에 대해서는 확인할 수 없었다. 따라서 앞으로 더 많은 표본 관찰 및 CA 125의 추적 관찰에 의한 자궁 내막암 환자의 예후 및 생존을 판정 여부에 관해서도 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

참고문헌

1. 성석주, 김태진, 임경택, 정환욱, 이기현, 박인서, 심재욱 등. 자궁 내막암 환자의 수술 전 자궁경부 세포진 검사: 임상병리학적 연관성. 대한산부회지 2002; 45(10): 1746-50.
2. Takeshima N, Shimizu Y, Umezawa S, Hirai Y, Chen JT, Fujimoto L, et al. Combined assay of serum levels of CA 125 and CA 19-9 in endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1994; 54(3): 321-6.
3. Hareyama H, Sakuragi N, Makinoda S, Fujimoto S. Serum and tissue measurement of CA 72-4 in patients with endometrial carcinoma. J Clin Pathol 1996; 49(12): 967-70.
4. Scambia G, Gadducci A, Benedetti P, Foti E, Ferdeghini D, Amoroso M, et al. Combined use of CA 125 and CA 15-3 in patients with endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1994; 54: 292-7.
5. Grenache DG, Moller KA, Groben PM. Endometrial adenocarcinoma associated with elevated serum concentrations of the free β subunit of human chorionic gonadotropin. Am J Clin Pathol 2004; 121: 748-53.
6. Gornall RJ, Anthony FW, Coombes EJ, Hogston P, Woolas RP. Investigation of women with endometrial carcinoma using serum vascular endothelial growth factor (VEGF) measurement. Int J Gynecol Cancer 2001; 11(2): 164-6.
7. Olt G, Berchuck A, Bast RC Jr. The role of tumor markers in gynecologic oncology. Obstet Gynecol Surv 1990; 45(9): 570-7.
8. Niloff J, Klung T, Schaetl E, Zurawski VR Jr, Knapp RC, Bast RC Jr. Elevation of serum CA 125 in carcinomas of the fallopian tube, endometrium, and endocervix. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 1057-8.
9. Duk J, Aalders J, Fleuren G. CA 125: a useful marker in endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1986; 188: 1097-102.
10. Rose P, Sommers R, Reale F, Hunter R, Fournier L, Nelson B. Serial serum CA 125 measurements for evaluation of recurrence in patients with endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 1994; 84: 12-6.

11. Patsner B, Mann W, Cohen H. Predictive value of preoperative serum CA 125 levels in clinically localized and advanced endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 158: 399-402.
12. Patsner B, Tenhoppen D, Mann W. Use of serum CA 125 levels to monitor therapy of patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1989; 10: 322-5.
13. Fanning J, Piver S. Serial CA 125 levels during chemotherapy for metastatic or advanced endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 278-80.
14. Sood A, Buller A, Burger R. Value of preoperative CA 125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 441-7.
15. Bast RC Jr, Klung TL, St-John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983; 309: 883-7.
16. Alagoz T, Buller R, Berman M, Anderson B. What is a normal CA 125 level? *Gynecol Oncol* 1994; 53: 93-7.
17. Kukura V, Zaninovic I, Hrdina B. Concentrations of CA 125 tumor marker in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 388-9.
18. Takami M, Sakamoto H, Ohtani K. An evaluation of CA 125 levels in 291 normal postmenopausal and 20 endometrial adenocarcinoma-bearing women before and after surgery. *Cancer Lett* 1997; 121: 69-72.
19. Deborah J Dotters. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: Is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6): 1328-34.
20. Granberg S, Wikland M, Friberg LG. Tumor marker CA 125 level and ovarian volume at different cycle day periods and in postmenopause. *Int J Gynaecol Obstet* 1990; 33: 149-52.
21. Zurawski VR Jr, Sjoval K, Schoenfeld DA, Broderick SF, Hall P, Bast RC Jr, et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels in a normal population, phase I: the specificities of single and serial determinations in testing for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 299-305.
22. Kivinen S, Kuoppala T, Leppilampi M, Vuori J, Kauppila A. Tumor associated antigen CA 125 before and during the treatment of ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 468-72.
23. Lundstrom MS, Hogdall CK, Nielsen AL, Nyholm HC. Serum tetranectin and CA 125 in endometrial adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2000; 20: 3903-6.

The relation between the preoperative serum level of CA 125 and the stage in endometrial cancer patients

Bong-Seok Kim, M.D., Yoon-Sook Kim, M.D., Seob Jeon, M.D.,
Jong-Soo Kim, M.D., Seung-Do Choi, M.D., Dong-Han Bae, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, Soonchunhyang Chunan Hospital,
College of Medicine, Soonchunhyang University, Chunan, Korea*

Objective : The tumor antigen CA 125 is known to be elevated in the some endometrial carcinoma patients. In several reports, the serum levels of CA 125 seem to be increased in the majority of patients with advanced disease, but only in about 10-20% of patients with stage I disease. In other reports, no such correlation between CA 125 levels and extent of disease has been observed. The purpose of this study was to evaluate relevance of CA 125 level and stage of endometrial cancer.

Methods : This is a clinical study of 46 cases of endometrial cancer evaluated at Chun-an Soonchunhyang University Hospital during Jan. 1997 to Jan. 2004. The age of patients distributed from 36 to 76 years old. The concentration of serum CA 125 tumor marker was determined for all patients who were prepared for surgery. Patients of stage I, II was 26 cases and stage III, IV was 20 cases. For the statistical analysis, we employed the Mann-Whitney U test ($p < 0.05$).

Results : 22 patients of stage I, 4 of stage II, 12 of stage III and 8 of stage IV were confirmed by postoperative pathohistologic analysis. The CA 125 level of stage I, II group and stage III, IV group were checked from 6.2 U/mL to 562 U/mL. In stage I, II group, mean value of CA 125 was 44.52 ± 17.02 . In the other group, mean value of CA 125 was 128.91 ± 53.15 . p-value of T-test was not significant ($p > 0.05$). But, by Mann-Whitney U test, mean ranking of stage I, II group was 9.38 and stage III, IV group 15.40. p-value of Mann-Whitney U test is statistically significant ($p < 0.04 < 0.05$).

Conclusion : Determination of tumor markers appears to be important in endometrial cancer patients. Concentrations of serum CA 125 in patient sera may indicate the level of malignant potential and thus help in choosing an appropriate therapeutic procedure.

Key Words : Endometrial cancer, CA 125