

상피성 난소암 환자의 치료에 있어서 혈청 CA 125항원 반감기의 의의

한양대학교 의과대학 산부인과학교실

박종설 · 김경태 · 정성로 · 황윤영 · 문 형 · 김두상

==Abstract==

The Prognostic Significance of the Half-life of Serum CA 125 During Therapy in Epithelial Ovarian Carcinoma

J. S. Park, K. T. Kim, S. R. Chung, Y. Y. Hwang, H. Moon, D. S. Kim

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Hanyang University

Twenty-eight patients with epithelial ovarian carcinoma were serially monitored with the CA 125 antigenic determinant to assess the prognostic significance of the half-life of serum CA 125 during therapy. The end points of the analysis were clinically and surgically free of disease after completion of cytoreductive chemotherapy and 3 year actuarial survival. Patients with postoperative residual tumor of ≤ 2 cm and a serum CA 125 half-life of < 20 days had a significantly higher response rate to chemotherapy, as compared to for patients with postoperative residual tumor > 2 cm and a half-life of more than 20 days (86% vs 0%). The clinical remission rate was 73% or 20% for patients with a serum CA 125 half-life of < 20 or > 40 days. However, the chance of achieving clinically and surgically free of disease was 53% or 20% respectively for patients with a serum CA 125 half-life of < 20 or > 40 days. Among 14 patients who were clinically and surgically free of disease after completion of cytoreductive chemotherapy, 13(93%) patients had a serum CA 125 half-life of < 20 days and stayed low level. A CA 125 half-life of < 20 days or > 40 days appears to identify patients with a good or poor prognosis, the three-year actuarial survival being 63% and 0% respectively. Therefore, the half-life of serum CA 125 during treatment appears to be critical prognostic predictor of response to therapy. It is highly suggested that those patients with a half-life < 20 days have a good chance of achieving a complete response and a prolonged progression-free survival, whereas those with raised CA 125 or any with a CA 125 half-life > 40 days after two or three courses of treatment should have their treatment modified since they would appear to have a very poor prognosis.

I. 서 론

Bast 등¹⁾이 처음으로 상피성 난소암 환자의 혈청 내에 CA 125항원이 존재한다는 보고 이후로 이 항원의 측정은 국내^{2,3)}는 물론 국외⁴⁻⁹⁾에서 상피성 난소암환자의 종양표지물질로써 치료 효과를 판정하는 기준으로 널리 이용되고 있으며 이에 대한 관심이 고조되고 있다. CA 125항원은 고분자의 glycoprotein으로 상피성 난소암 환자의 혈청내 양성률은 약 80%이고^{4,10)} 이 항원의 증가 및 감소는 임상적 관해도와 상관 관계가 있으며 그 민감도 및 특이도는 76%~95%에 이른다.^{4,11,12)} CA 125항원의 증가는 임상적으로 완전 관해를 보인 환자라 할지라도 재발을 예견할 수 있으며, 또한 진행 암을 임상적으로 발견하기 약 3개월(1~17개월) 이전에 55~90%에서 미리 발견할 수 있다.^{13,14)} 그러나 CA 125항원의 농도가 정상 범주(35 U/ml 이하)일지라도 잔존 종괴의 유무를 예견할 수 없다. 즉 이차 추시개복시 CA 125항원의 농도가 정상 범주이더라도 약 50%에서만 병리조직학적으로 확진된 음성군이고, 결과적으로 CA 125항원의 음전이 이차 추시개복을 완전히 대체할 수 없는 반면, CA 125항원의 지속적인 상승은 거의 모든 경우에서 암의 재발 또는 진행을 반영하며 이차 추시개복술은 거의 무의미하다.^{4,13,15)}

상피성 난소암은 대부분의 경우 진단시 말기 암이고, 여러 가지 항암제에 대한 반응도가 다양하며, 항암제에 대한 반응도가 임상적으로 양호하다 하더라도 아직도 예후가 불량한 환자가 많은 실정이다.^{14,16)}

최근 항암제 투여 도중 CA 125항원의 농도 변화를 분석하여 예후 인자로 적용하자는 의견이 여러 학자들에 의하여 제창되고 있다.^{14,17,18)} Canney 등¹¹⁾은 임상적으로 항암제에 대한 반응군과 비반응군 사이에 CA 125항원의 반감기가 차이가 있다 하여, 반응군의 평균 반감기는 9.2 일이고 비반응군의 평균 반감기는 22.6 일로서 차이가 있다 하였고, Lavin 등¹⁸⁾은 치료 후 3개월 이내에 CA 125이 정상 범위인 14 예 중 9 예에서 이차 추시개복시 조직학적 완전

관해를 보였으나, 치료 후 3개월 이후에 정상 범위를 보인 13 예 전 예는 이차 추시개복시 잔존 종괴를 발견하였다고 하였다. 또한 van der Burg 등¹⁴⁾과 Hawkins 등¹⁷⁾에 의하면 CA 125항원의 반감기가 20 일 미만이면 무재발 생존율이 높고 20 일 이상이면 생존율이 낮아진다는 보고는 혈청 CA 125항원의 반감기가 임상적으로 환자의 예후를 평가할 수 있는 매우 중요한 예후 인자라는 것을 뒷받침하여 준다. 만약 CA 125항원의 반감기가 난소암의 재발 또는 진행되는 기간과 관계있는 예후 인자가 될 수 있다면 환자들의 치료 개인화와 재발암의 예견에 간편하고 매우 중요한 예후 인자가 될 수 있다. 그러므로 CA 125항원의 반감기가 길거나 상승이 관찰되는 경우에는 가능한한 초기에 약제를 교환하거나 불필요한 약제의 독성을 예방하고, 환자에 효과가 없는 약제의 투여를 방지할 수 있다.

CA 125항원의 반감기가 예후 인자가 될 수 있다는 문헌 보고는 외국에서 간헐적으로 보고^{14,17)}되었으나, 현재까지 국내에서는 난소암의 치료 경과를 혈청 CA 125항원의 연속 측정으로 전향성 종측연구(prospective longitudinal study)의 결과를 이차 추시개복시의 조직학적 소견과 비교한 연구는 없었으며, 또한 CA 125항원의 음전 양상을 예후 인자로 임상 및 조직학적 결과를 연구한 보고는 전무한 실정이다. 따라서 저자는 CA 125항원을 연속 측정한 28 예의 상피성 난소암 환자를 대상으로 CA 125항원의 반감기, 수술 전 CA 125항원의 농도 및 수술 후 잔존 종괴의 크기를 예후 인자로 하여 각 예후 인자에 따른 임상 및 수술적 결과를 이차 추시개복술시의 조직학적 소견을 중심으로 연구하였고, 또한 각 예후 인자에 따른 3 년 누적 생존율도 연구하였다.

II. 연구 재료 및 방법

본 연구는 전향성 종측 연구(prospective longitudinal study)로서 1983년 1월 초부터 1989년 6월 말까지 한양대학병원 산부인과에 입원하여 진단개복술을 시행하였고 상피성 난소암으로 진단되었으며 또한

수술 전 및 후, 항암제 투여 도중 적어도 매달 정기적으로 CA 125항원을 6 회 이상 연속 측정하고 1 년 이상 추적 관찰이 가능하였던 환자 28 예를 대상으로 하였다. 이들 중 항암제 투여 이후 임상적으로 완전 관해를 보이고 이차 추시개복을 시행하여 조직학적 관해도를 측정 가능하였던 예는 21 예이었고, 나머지 7 예는 진행성 혹은 지속성 난소암으로 이차 추시개복 이전에 사망한 예들이다.

모든 환자는 수술시 암기, 수술 후 잔존 종괴의 크기, 복수의 양 등을 명시하였다. 임상적 관해도는 진찰소견, 초음파, CT 소견 등을 항암제 투여 도중 적어도 매 3개월마다 분석하였으며, 필요한 경우에는 항암제 5 회 내지 13 회(평균 8 회) 투여 후 이차 추시개복술을 실시하였다. 임상적 관해도는 완전 관해(complete response)는 종괴의 완전 소실, 부분 관해(partial response)는 종괴의 50% 이상 소실, 진행성 변화(progressive disease)는 새로운 종괴의 출현 또는 종괴의 25% 이상 증식하는 경우이며, 무변화(no change)는 종괴가 50% 이하로 소실되었거나 종괴의 25% 이하의 증식으로 구분하였다.

난소암의 치료 판정의 한가지 방법인 이차 추시개복술(second look operation)은 임상적으로 완전 관해를 보인 경우에만 실시하였고, 난소암의 재발 또는 지속성 질환이 있는 경우에는 이차 개복술 또는 시험적 개복술(second laparotomy or exploratory laparotomy)로 명칭하여 이차 추시개복술에 포함시키지 않았다.¹⁹⁾ 이차 추시개복술은 잔존 종양 제거는 물론 1) 복강내(맹창, 좌측 및 우측 골반벽, 횡경막 하부, 비장하부 등) 세척액에 대한 세포진 검사, 2) 망막, 복막 유착부위, 인대, 또는 자궁부위의 생검 후, 3) 후복벽 대동맥 주위 및 골반 임파선의 생검 및 4) 횡경막하 부위와 기타 의심스러운 부위 등에 생검을 실시하여 항암제에 대한 조직학적 결과를 검사하였다.^{3,19)} 이차 추시개복의 조직학적 결과²⁰⁾는 잔존 암 종괴의 크기, 복강내 세척액의 세포진 양성 여부와 생검조직내 미세 침윤암 세포의 잔존 유무에 따라 양성군(positive group)과 음성군(negative group)으로 대별하였으며, 양성군은 현미경적 소견상 양성(microscopic positive)와 육안적 소견상 양성(gross positive)

으로 나누었다. 현미경적 소견상 양성 예는 육안적 소견상은 음성이나 세척액의 세포진 검사상 또는 생검조직내 암세포가 발견되는 경우이며, 육안적 소견상 양성은 잔존 암종괴(0.5cm 이상)가 발견되는 경우이다.

그러므로 본 연구에서의 치료 결과는 이차 추시개복술을 실시한 21 예는 수술시 조직학적 소견을 중심으로, 이차 추시개복술을 실시하지 못한 7 예는 임상적 관해도를 중심으로 제1군은 14 예로 임상적 완전 관해 및 이차 추시개복시 음성을 보인 군이고 제2군은 6 예로 임상적으로 완전 관해를 보였으나 이차 추시개복시 현미경적 소견상 양성 예이며, 제3군은 8 예로 임상적으로 진행성 변화를 보인 7 예와 이차 추시개복시 육안적 소견상 양성인 1 예가 이에 포함된다.

모든 혈청은 Centocore, Inc. Malvern, PA에서 공급하는 Kit를 불란서 CIS(Compaignie Oris Industrie)에서 구입하여 각 혈청당 2 회 방사선 면역법에 의하여 측정하였으며 환자의 치료시 그 측정치는 알 수 없었고 임상적 관해도도 또한 치료 방침에 이용되지 않았다. 추적 기간(중앙치 : 36개월, 12~110개월) 동안 총 CA 125항원의 검사 수는 176 개 이었고 한 환자당 평균 검사수는 7.7 개 이었다.

각 환자의 CA 125항원의 연속 측정에 의한 도표의 형태에 따라 반감기를 계산하였다. 진단개복술 이전부터 항암제 투여 기간 동안 혈청 CA 125항원을 연속 측정한 환자군의 도표에서 일반적으로 혈청 CA 125항원의 농도는 항암제를 2~3 회 투여할 때까지 일정한 속도로 감소하므로 진단개복술 전의 혈청 CA 125항원의 농도(35 U/ml 이상)를 CA1, 수술 및 항암제 투여 후 정상 범주 미만(35 U/ml 미만)의 농도를 CA2로 하고, 음전되는 기간(일)을 dT로 하여 반감기($T_{1/2}$)를 계산하면 $T_{1/2} = dt \cdot \log 2 / \log(CA1/CA2)$ 의 공식¹⁴⁾으로 계산될 수 있다. 만약 CA2 농도가 항암제 투여 후 3개월 이내에 정상 범주 이상(35 U/ml 이상)인 경우에는 최저가를 택하였으며, 또한 수술 전 CA 125항원의 농도가 35 U/ml 이상이었던 23 예의 환자에서만 계산할 수 있었고 나머지 5 예는 진단시부터 CA 125항원의 농도가

정상 범주이어서 반감기를 계산할 수 없었다.

혈청 CA 125항원의 반감기와 항암제 투여 후 추적 기간 동안 CA 125항원의 연속 측정에 따른 농도의 증감을 도표화하여 감소 또는 증가하는 형태에 따라 4 가지 형태로 구분하였다(Fig. 1). A 형태(n=15)는 반감기가 20 일 이내이고, B 형태(n=3)는 반감기가 20 일에서 40 일까지이며, C 형태(n=5)는 반감기가 40 일 이상으로 CA 125항원의 지속 또는 상승을 보인 경우이며, D 형태(n=5)는 첫 CA 125항원의 농도가 정상이며 항암제 투여 기간 동안 지속적으로 정상 범위를 보인 경우이다. 쇠퇴를 보인 18 예의 평균 음전 기간은 2.4개월이었으며, A 형태의 평균 반감기는 11.4 일이고, B 형태의 평균 반감기는 26.8 일이었다.

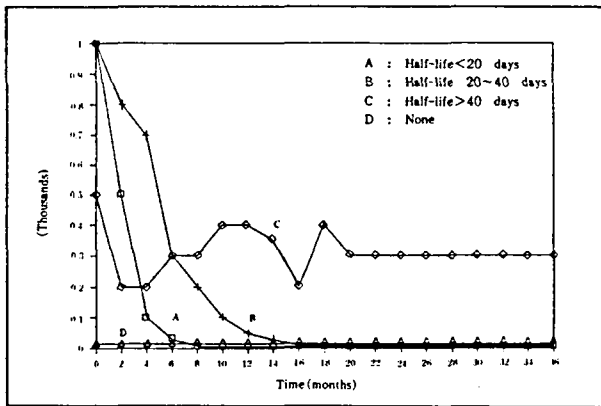


Fig. 1. Schematic Drawing of Four patterns.

대상군 28 예의 특징은 Table 1과 같으며 환자의 평균 연령은 44.6세(18~71세)이고, 암기별 분포는 III기와 IV기가 20 예(71%)이었고, 조직 유형별 분포는 장액성 15 예(54%), 점액성 7 예(21%), 자궁내막암 3 예(11%)의 순위이었다. 진단개복술 후 잔존 종괴의 크기가 2cm 미만인 경우는 15 예(57%)이고, 2cm 이상인 경우는 13 예(47%)이었으며, 복수가 존재한 경우는 20 예(71%)이고, 수술 전 CA 125항원이 35 U/ml 이상인 경우는 23 예로 82%에서 양성률을 보였다. 항암제는 전 예에서 병합 요법으로 CAP(Cis-Platinum, Adriamycin, Cyclophosphamide)을 투여하였으며, 진행암 또는 내성이 나타나는 경우에는 Cis-Platinum을 기본으로 하는 다른 약제로

교환하였다. 임상적으로 완전 관해를 보인 21 예에서 이차 추시개복을 실시하였으며 이중 음성군은 14 예(67%)이고 양성군은 7 예(33%)이었으며 이들 중 6 예(29%)는 현미경적 소견상 양성 예이고, 1 예(5%)는 잔존 종괴가 0.5cm 이상인 육안적 소견상 양성 예이다. 이차 추시개복을 실시하지 않은 7 예는 진행암 환자로 전 예가 사망하였다. (Table 1)

Fig. 2는 이차 추시개복술을 실시한 21 예 환자의 진단개복술 전부터 항암제 투여 기간 동안 CA 125항원의 동태를 이차 추시개복술을 시행한 시기를 0으로하여 각 환자별 농도의 변화를 그린 도표이다. 또한 Fig. 3은 이차 추시개복술을 실시하지 않은 7 예의 진행암 환자의 CA 125항원의 동태를 환자별로 그린 도표이며 전 예에서 사망하였다.

통계 분석은 Fisher Exact Chi test와 Kappa test를 이용하였고 생존율은 Kaplan-Meier 법에 의하여 3년 누적 생존율을 계산하였다.

III. 결 과

1. 수술 전 CA 125항원 농도와 임상 및 수술적 결과

임상적 완전 관해 및 이차 추시개복시 조직학적 소견상 음성을 보인 환자군(제1군) 14 예 중 수술 전 CA 125항원이 35 U/ml 이상인 환자는 9 예(64%)이고, 임상적으로 완전 관해를 보였으나 이차 추시개복시 현미경적 소견상 양성(제2군)인 6 예의 환자 및 임상적으로 진행암을 보인 7 예와 이차 추시개복술시 육안적 소견상 양성인 1 예(제3군)는 전 예(14 예)에서 CA 125항원의 농도가 35 U/ml 이상이었다. (Table 2)

2. CA 125항원의 반감기와 임상 및 수술적 결과

CA 125항원의 반감기가 20 일 이내(A 형태)인

Table 1. Patients Characteristics (n=28)

| FIGO stage | | Histology | |
|------------------|--------|-----------------------------|--------|
| Stage I | 8(29) | Serous | 15(54) |
| II | 0 (0) | Mucinous | 7(25) |
| III | 14(50) | Endometriod | 3(11) |
| IV | 6(21) | Undifferentiated | 2(7) |
| | | MMMT | 1(4) |
| Histologic grade | | Postoperative tumor size | |
| Well | 6(21) | Less than 2cm | 16(57) |
| Moderate | 10(36) | More than 2cm | 12(43) |
| Poorly | 12(43) | | |
| Ascites | | Preoperative CA 125 level | |
| Positive | 20(71) | More than 35 | 23(82) |
| Negative | 8(29) | Less than 35 | 5(18) |
| Chemotherapy | | Second look operation(n=21) | |
| PAC | 23 | Negative | 14(67) |
| PAC + EP | 1 | Positive | 7(33) |
| PAC + PAV | 1 | Microscopic | 6(29) |
| PAC + HexaCAF | 1 | Gross | 1(5) |
| PAC + Melphalan | 1 | | |

No. of parenthesis indicate percentage

Mean age : 44.6(Range 18-71)

Total serum samples of CA 125 : 216(mean 7.7)

Median follow-up : 36 months(Range 12-110)

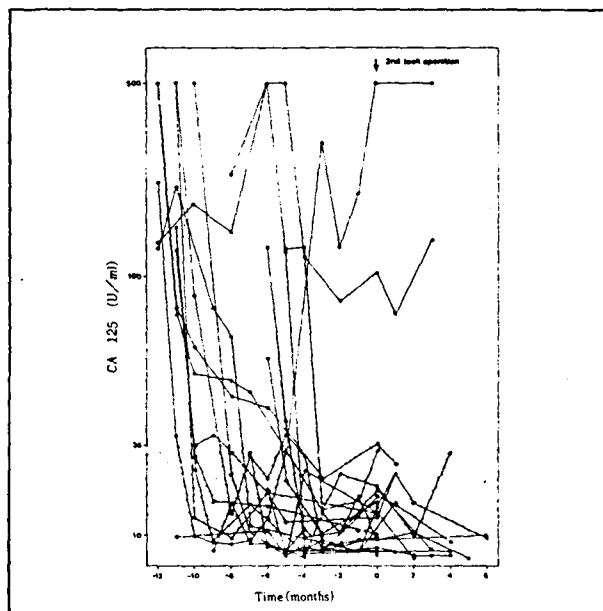


Fig. 2. Serum CA 125 profiles in 21 patients with second look operations

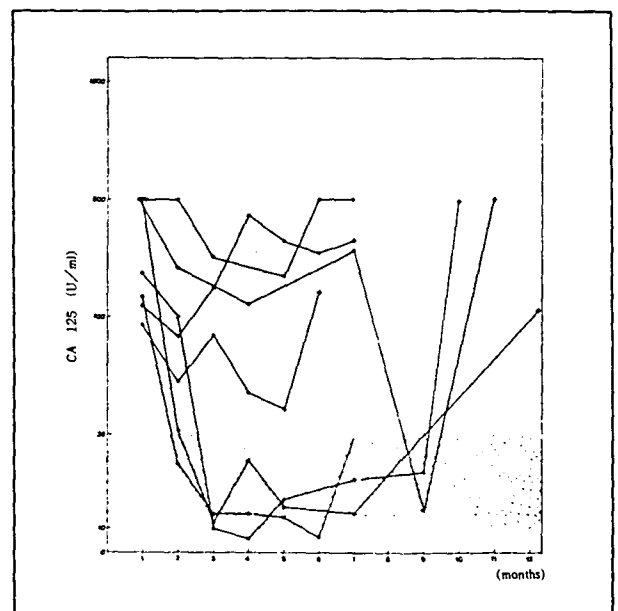


Fig. 3. Serial monitoring of serum CA 125 in progressive disease. (n=7)

Table 2. Distribution of Preoperative CA 125 Levels for Clinical and Surgical Outcome Subgroups

| Preoperative CA 125 levels | Subsequent evaluation after primary chemotherapy completed | | |
|-------------------------------|--|-------------|-------------|
| | Clinical(-) | Clinical(-) | Clinical(+) |
| | Surgical(+) | Surgical(+) | Surgical(+) |
| | (n=14) | (n=6) | (n=8) |
| Median (U/ml) | 110 | 298 | 252 |
| Range (U/ml) | (6-500) | (37-500) | (170-500) |
| ≥35 U/ml (Percentage) | 9 (64) | 6 (100) | 8 (100) |

15 예의 환자 중 제1군은 8 예이었고, 그 반감기가 20~40 일(B 형태)인 3 예 중 3 예는 이차 추시개복술시 현미경적 소견상 양성이었다. 반감기가 40 일 이상(C 형태)인 5 예의 환자 중 3 예는 임상적으로 진행암이고 1 예는 이차 추시개복술시 육안적 소견상 양성 예이었으며 나머지 1 예는 초기부터 CA 125항원의 농도가 높았으며, 지속적으로 상승하는 형태를 보였으나 임상적으로 완전 관해를 보여 이차 추시개복술을 시행하였고, 이차 추시개복술시 조직학적으로 음성이었다. (p=0.0032) 그러므로 A 형태와 C 형태의 임상적 완전 관해도는 각각 73%, 20% 이었고, 이차 추시개복술시 조직학적으로 음성 결과가 나올 확률은 각각 53%와 20%이었다. 수술 전 농도가 35 U/ml 이하인 환자(D 형태) 5 예는 모든 예에서 이차 추시개복술시 조직학적으로 음성이었다. 특히 CA 125항원의 반감기가 20 일 이내(A 형태)인 환자 중 임상적으로 진행성 병변을 가진 환자 4 예는 재발암으로 CA 125항원의 연속 측정시 항원의

지속적인 상승을 관찰하였고 이는 CA 125항원의 반감기가 20 일 이내라 하더라도 지속적인 CA 125항원의 연속 측정이 필요함을 반영한다. (Table 3)

3. 수술 후 잔존 종괴의 크기에 따른 임상 및 수술 결과

잔존 종괴가 2cm 미만인 16 예 중 제1군은 13 예이고 제2군은 3 예인 반면, 잔존 종괴가 2cm 이상인 12 예는 제3군이 8 예이고 제2군이 3 예이었으며 제1군도 1 예도 있었다. 그러므로 잔존 종괴 크기와 임상 및 수술적 결과는 통계학적으로 유의한 상관관계가 있었다. (Table 4)

4. 수술 후 잔존 종괴의 크기 및 CA 125항원의 반감기에 따른 임상적 완전 관해도

Table 3. Distribution of Half-life CA 125 for Clinical and Surgical Outcome Subgroups

| | Subsequent evaluation after primary chemotherapy completed | | |
|--|--|-------------|-------------|
| | Clinical(-) | Clinical(-) | Clinical(+) |
| | Surgical(-) | Surgical(+) | Surgical(+) |
| | (n=14) | (n=6) | (n=8) |
| Half-life of CA 125 (days) (p value=0.032) | | | |
| <20 (n=15) | 8 | 3 | 4 |
| 20~40 (n=3) | 0 | 3 | 0 |
| > 40 (n=5) | 1 | 0 | 4 |
| None (n=5) | 5 | 0 | 0 |

Table 4. Distribution of Postoperative Residual Tumor for Clinical and Surgical Outcome Subgroups

| | Subsequent evaluation after primary chemotherapy completed | | |
|--|--|-----------------------|-----------------------|
| | Clinical (-) | Clinical (-) | Clinical (+) |
| | Surgical (-) (n=14) | Surgical (+) (n=6) | Surgical (+) (n=8) |
| Postoperative Residual Tumor (p value=0) | | | |
| < 2 cm (n=16) | 13 | 3 | 0 |
| ≥ 2 cm (n=12) | 1 | 3 | 8 |

잔존 종괴의 크기가 2cm 미만이고 CA 125항원의 반감기가 20 일 이내인 14 예 중 완전 관해를 보인 예는 12 예(86%)이었고, 잔존 종괴의 크기가 2cm 이상이고 CA 125항원의 반감기가 20 일 이상인 환자 6 예는 모든 환자에서 완전 관해를 보이지 않았다. 그러므로 잔존 종괴가 작고 CA 125항원의 반감기가 낮을수록 완전 관해를 보일 확률이 높았다. (Table 5)

5. 예후 인자에 따른 3 년 누적 생존율

CA 125항원의 반감기가 20 일 미만인 15 예의 3 년 누적 생존율은 46%이고, 40 일 이상인 5 예의

Table 5. Probability of Achieving a Complete Response

| Residual tumor | CA 125 half-life | |
|----------------|------------------|-----------|
| | < 20 | ≥ 20 |
| < 2 cm | 12/14 (86%) | 1/2 (50%) |
| ≥ 2 cm | 1/6 (17%) | 0/6 (0%) |

생존율은 0%로써 CA 125항원의 반감기에 따라 유의한 생존율의 차이를 관찰하였다. 그러나 20~40 일인 경우 3 예와 수술 전 CA 125항원의 농도가 초기부터 35 U/ml 미만인 5 예의 3 년 누적 생존율은 각각 100%이었으나 보다 더 많은 예수의 축적이 필요할 것으로 사료된다(Table 6, Fig. 4). 수술 후 잔존 종괴가 2cm 이상인 12 예의 3 년 누적 생존율

Table 6. CA 125 Half-life, Postoperative Residual Tumor Mass, and the Findings at Second-look Operation in Relation to 3-Year Progress-free Survival

| Prognostic factors | Total | 3-year survival rate |
|--|-------|----------------------|
| CA 125 half-life | | |
| < 20 | 15 | 46% |
| 20 - 40 | 3 | 100% |
| > 40 | 5 | 0% |
| None | 5 | 100% |
| Postoperative residual tumor | | |
| < 2 cm | 16 | 91% |
| ≥ 2 cm | 12 | 15% |
| Histologic findings at second-look operation | | |
| Negative | 14 | 81% |
| Microscopic(+) | 6 | 100% |
| Gross(+) | 8 | 0% |
| Total | 28 | 58% |

은 15%인 반면, 잔존 종괴가 2cm 미만인 16 예의 3 년 누적 생존율은 91%로써 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(Fig. 5). 또한 임상적으로 완전 관해를 보이고 이차 추시개복시 음성인 14 예의 3 년 누적 생존율은 81%이고, 진행암(7%)와 이차 추시개복시 육안적 소견상 양성 예 1 예는 모든 예(8 예)가 사망하여 3 년 생존율은 0%이었다. 그러나 이차 추시개복시 양성 예중 현미경적 소견상 양성 예 6 예는 모든 환자가 3 년간 생존하면 3 년 생존율은 100%이었다. (Fig. 6)

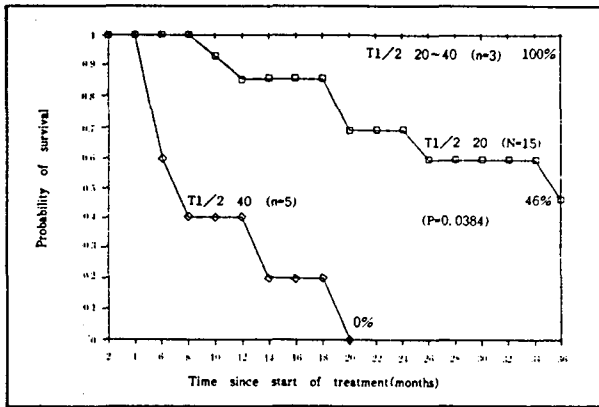


Fig. 4. Survival by CA 125 half-life

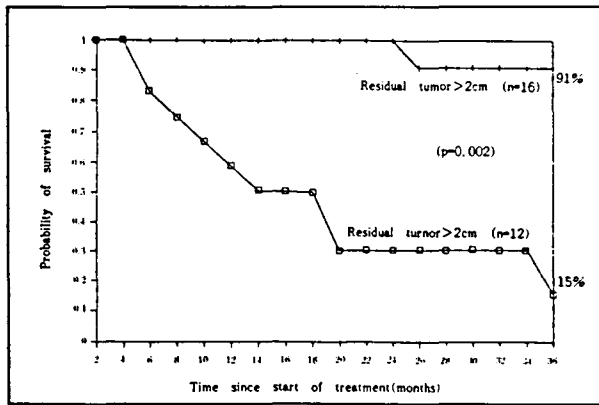


Fig. 5. Survival by residual tumor

IV. 고 찰

최근 Cis-Platinum를 기조로 한 병합 항암제의 치료로 말기암 환자의 완전 관해율 및 생존율이 증가되었다.²¹⁾ 그러나 50% 이상의 환자는 2 년 이내에

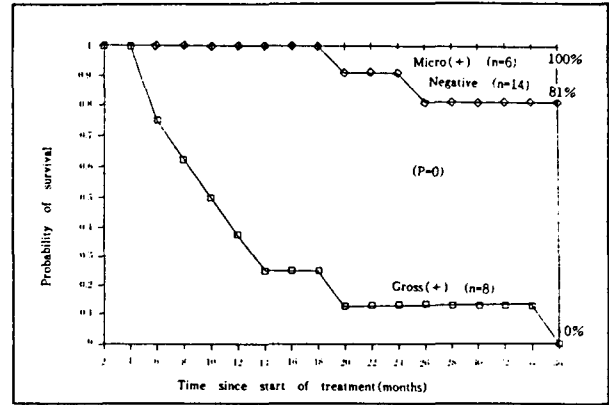


Fig. 6. Survival by second-look findings

재발암 또는 진행암으로 이행된다.¹⁴⁾ 그러므로 환자의 생존율을 높히는 방법은 새로운 약제의 개발과 예후 인자를 정확히 파악하고 고위험 환자군을 조기에 발견하여 보다 강력한 항암제의 투여가 바람직하다. 이러한 예후 인자는 암환자의 치료에 결정적 단서가 되며 치료법을 수정 또는 보완하는 데 매우 중요하다.¹⁷⁾

CA 125항원의 연속 측정에 의하여 항원의 동태를 파악하는 것은 진단개복술시의 종괴의 완전 제거 유무와 일차 항암제의 치료에 따른 임상적 관해도 또는 진행암으로의 이행, 이차 추시개복술시의 조직학적 결과 즉 잔존 종괴의 유무를 예상할 수 있는 매우 유용한 종양표지물질이라고 알려져 왔다.^{14,15,17,22,23)} Bast 등⁴⁾과 김 등²⁾의 연구 결과와 같이 본 연구에서도 CA 125항원의 농도와 임상적 반응도와는 밀접한 상관 관계가 있음을 알 수 있었다. 항암제 투여 전 CA 125항원의 농도 자체는 진행 암으로의 가능성과 밀접한 관계가 있었으나 실제로 이러한 관계는 기존 종괴의 크기와 진단 개복술 후의 잔존 종괴의 크기와의 관계이었다.¹⁴⁾ 그러나 현재까지 가장 중요한 예후 인자로 알려진 진단개복술 후 잔존 종괴의 크기가 2cm 이상 군은 2cm 미만 군에 비하여 임상 및 조직학적 완전 관해율은 낮고, 3 년 누적 생존율 또한 낮았다. 또한 잔존 종괴가 2cm 미만이고 항원의 반감기가 20 일 이하인 경우에는 86%(12/14)에서 임상적으로 완전 관해를 보였으나, 잔존 종괴가 2cm 이상이고 항원의 반감기가 20 일 이상인 경우에는 임상적 완전 관해율이 0%(0/6)로서 잔존

종괴가 클수록 반감기가 길수록 완전 관해율은 낮았다.

본 연구에서 CA 125항원의 반감기가 20 일 이하인 15 예의 환자 중 11 예는 3개월내 음전 후 계속적으로 6~9개월 동안 정상 범주이었고, 나머지 4 예는 3개월내 음전 후 상승을 관찰하였다. 이러한 11 예의 환자의 이차 추시개복술시의 조직학적 결과는 음성 예가 8 예이었으나 이중 2 예는 사망하였고, 현미경적 소견상 양성 예는 3 예이었고 현재 모든 예가 생존하고 있으며, 음전 후 상승된 4 예의 환자는 진행암으로 모든 예가 사망하였다. CA 125항원의 반감기가 40 일 이상인 5 예의 환자 중 4 예는 임상적으로 재발 또는 진행암으로 CA 125항원의 지속적인 상승을 관찰하였으며 모든 예에서 사망하였으나, 단 1 예에서 CA 125항원의 증가와는 무관하게 임상적으로 완전 관해를 보여 이차 추시개복을 실시한 결과 조직학적으로 음성이었다. 그러므로 CA 125항원의 반감기가 20 일 미만인 경우와 40 일 이상인 경우의 임상적 완전 관해도는 각각 76%와 20%이고, 이차 추시개복술시 조직학적으로 음성일 확률은 53%와 20%이었으며 3 년 생존율은 각각 46%와 0%로써 통계학적으로 유의한 차이가 있었다 ($P=0.0032$). 또한 반감기가 20~40 일인 경우는 3 예에서 임상적으로 완전 관해를 보였으나 이차 추시개복시 현미경적 소견상 양성이었고 현재 모든 예가 생존중이다. 또한 CA 125항원의 반감기가 20 일 이내인 환자군은 대부분 치료 시작 후 3개월 이내에 음전되었으나, 20 일 이상 군은 3개월 이후에 음전되었다.

본 연구에서의 결과는 van der Burg 등¹⁴⁾과 Hawkins 등¹⁷⁾의 보고처럼 CA 125항원의 반감기가 상피성 난소암 환자의 항암제 투여시 임상적 관해도 및 생존율을 결정하는 매우 중요한 예후 인자임을 알았다. 이러한 연구 결과는 비록 적은 수의 난소암 환자를 대상으로 하였으나, 만약 많은 수의 환자에서 확인이 된다면 항암제 투여 도중에 환자의 항암제 반응 여부 즉 양호 반응자와 불량 반응자를 조기에 구별할 수 있으며, 항암제 반응 여부에 따라 적절한 치료법으로의 변화가 가능하다. 상피성 난소암 환자의

CA 125 연속 측정시 항원의 상승이 관찰되거나, 2~3 회의 항암제 투여 후 CA 125항원의 반감기가 40 일 이상인 경우에는 항암제에 대한 반응이 불량할 것으로 예견되므로 반응이 없는 약제의 지속적인 투여로 인한 독성과 약제에 대한 내성을 방지하는 항암제의 교환 또는 다른 치료법으로의 대치가 필요할 것으로 사료된다.¹⁷⁾ 또한 CA 125항원의 반감기가 20 일 이하인 경우에는 환자의 3 년 누적 생존율은 증가하며, 임상적으로 완전 관해의 기회가 높고, 이차 추시개복시 조직학적 관해도 또한 완전 관해를 보일 확률이 높다. 그러나 중간 형태인 CA 125항원의 반감기가 20~40 일인 경우에는 몇 가지 문제점이 있으나 이러한 경우에는 다른 여러 예후 인자 즉 암기, 연령, 조직학적 분화도, 시험 개복 후 잔존 종괴의 크기 등을 고려하여 임상적 관해도를 판단한 후 약제의 교환을 결정함이 타당하다. 본 연구에서는 이차 추시개복술시 조직학적 소견상 단지 현미경적 소견상 양성이고 예후가 매우 좋았으나 좀더 많은 증례의 연구가 필요할 것으로 사료된다.

그러나 비록 CA 125항원의 반감기가 항암제에 대한 반응을 예견하는 예후 인자로써 매우 유용하나, 반감기가 20 일 이하인 군에서도 3 예는 이차 추시개복술시 현미경적 소견상 양성이었고, 4 예는 항암제 투여 후 첫 3개월에 CA 125항원의 급속한 쇠퇴를 관찰하였으나, 그 이후 지속적인 상승을 보여주었고 이러한 상승과 더불어 난소암이 진행 또는 재발되어 전 예에서 사망하였다. 그러므로 비록 항암제 투여 후 CA 125항원의 급속한 소퇴가 있더라도 계속적인 CA 125항원의 추적 관찰이 요망되며, 이러한 경우에는 약제의 교환 또는 다른 치료법으로의 전환이 필요하고, 또는 민감도 및 특이도가 높은 다른 종양표지물질(CEA, CA 19-9, NB/70K, HMFG 1, HMFG2, AUA1, H17E2, Placental alkalinephosphatase, Ferritin)^{24~29)}과의 추적 관찰이 요구된다. 또한 이차 추시개복술시 비록 CA 125항원이 정상 범주이더라도 잔존 종괴가 있을 가능성이 있기 때문에^{15,19,26,30~32)} 이러한 경우에는 치료를 계속하거나 다른 치료법으로의 교환도 고려하여야 한다. 여기에서의 다른 치료법으로의 교환은 다른 약제로의 교환,

다른 약제의 추가 또는 기존 약제의 용량의 증가 등이다.¹⁷⁾

이러한 CA 125항원의 상피성 난소암 환자의 치료에 종양표지물질로서의 유용성은 음모성 종양의 beta-HCG와 같이 매우 유용하지만 생물학적 반감기는 각각 5 일¹⁸⁾, 24~37시간이므로 생물학적 반감기에 따른 농도의 변화는 다른 양상을 보일 수 있다.

상기와 같은 연구 결과로 저자는 상피성 난소암 환자의 CA 125항원을 진단 개복시부터 항암제 투여 기간 동안 연속 측정함으로써 예후를 결정하는 고위험 인자는 항암제 투여 기간 동안의 혈청 CA 125항원의 반감기가 제일 중요한 예후 인자이었다. 만약 이러한 가설이 더 많은 증례의 결과로 입증된다면 항암제 투여 후 임상 및 조직학적 관해도를 예견할 수 있는 예후 인자로서 임상적 응용이 가능하며, 항암제 투여 후 3개월 이내에 저위험 환자군과 고위험 환자군을 구분할 수 있고, 매 3 회 치료마다 시행하는 초음파 검사 또는 CT 촬영의 회수를 감소시켜 경비를 절감할 수 있으며, 위험성이 많은 이차 추시개복술을 매우 간편하고 단순한 혈청내 CA 125 측정으로 대체시킬 가능성이 있을 수도 있다. 또한 CA 125항원의 연속 측정으로 일차 치료법에 의한 내성 또는 무반응군을 조기에 발견함으로써 항암제 투여를 개인화하고 극대화시키는 데 매우 유용할 것으로 생각된다.

V. 결 론

본 연구는 전향적 종속 연구(prospective longitudinal study)로써 1983년 1월 초부터 1989년 6월 말까지 한양대학병원 산부인과에 입원하여 진단개복술을 시행하였고 상피성 난소암으로 진단되었으며 또한 진단개복술 전 및 후, 항암제 투여 도중 적어도 매달 정기적으로 CA 125항원을 6 회 이상 연속 측정하고 1 년 이상 추적 관찰이 가능하였던 환자 28 예를 대상으로 CA 125항원의 반감기, 진단 개복 전 CA 125항원의 농도 및 수술 후 잔존 종괴의 크기를 예후 인자로하여 각 예후 인자에 따른 임상적 관해

도와 이차 추시개복술의 조직학적 결과를 중심으로 연구하였고, 또한 각 예후 인자에 따른 3 년 누적 생존율도 연구하여 다음과 같은 연구 결과를 얻었다.

1. 대상군 28 예의 평균 연령은 44.6세(18~71세)이고, 암기별 분포는 III기와 IV기가 20 예(71%)이었으며, 조직유형별 분포는 장액성 15 예(54%), 점액성 7 예(21%), 자궁내막양 3예(11%)의 순이었다. 진단개복술 후 잔존 종괴의 크기가 2cm 미만인 경우는 15 예(57%)이고, 2cm 이상인 경우는 13 예(47%)이었으며, 복수가 존재한 경우는 20 예(71%)이고, 수술 전 CA 125 항원이 35 U/ml 이상인 경우는 23 예로 82%에서 양성률을 보였다.

2. CA 125항원의 반감기($T_{1/2}$)는 $T_{1/2} = dt \cdot \log 2 / \log(CA_1/CA_2)$ 의 공식으로 계산될 수 있으며, 반감기에 따라 20 일 이내($n=20$), 20~40 일($n=3$), 40 일 이상($n=5$)으로 구분하였으며 각 형태에 따른 임상적 관해율 및 조직학적 결과는 CA 125항원의 반감기가 20 일 이하 환자군(A 형태)은 40 일 이상 환자군(C 형태)의 환자보다 임상적으로 완전 관해율이 높고(73% vs 20%), 이차 추시개복시 조직학적 음성률 또한 높았다. (53% vs 20%)($p=0.0032$) 그러나 중간 형태인 CA 125항원의 반감기가 20~40 일인 경우(B 형태)에는 임상적 완전 관해율이 높으며, 이차 추시개복술시 조직학적 소견상 단지 현미경적 소견상 양성이고 예후가 매우 좋았으며, 수술 전 CA 125 항원의 농도가 35 U/ml 미만(D 형태, $n=5$)인 환자군도 임상적 완전 관해율이 높고 이차 추시개복술시 조직학적 소견상 음성으로 본 연구에서는 예후가 매우 좋았으나 좀더 많은 증례의 연구가 필요할 것으로 사료된다.

3. 항암제 투여 전 CA 125 항원의 농도 자체는 진행암으로의 가능성과 밀접한 관계가 있었으나 실제로 이러한 관계는 기존 종괴의 크기와 진단 개복술 후의 잔존 종괴의 크기와의 관계이었다.

4. 잔존 종괴가 2cm 미만이고 항원의 반감기가 20 일 이하인 경우에는 86%(12/14)에서 임상 및 조직학적 완전 관해를 보였으나, 잔존 종괴가 2cm 이상이고 항원의 반감기가 20 일 이상인 경우에는 임상 및 조직학적 완전 관해율이 0%(0/6)로서 잔

존 종괴가 클수록 반감기가 길수록 완전 관해율은 낮은 경향을 보였다.

5. CA 125항원의 반감기가 20일 미만의 환자군(n=15)의 3년 누적 생존율은 46%이고, 40일 이상인 환자군(n=5)의 생존율은 0%로서 CA 125항원의 반감기에 따라 유의한 생존율의 차이를 관찰하였다. 그러나 20~40일인 경우(n=3)와 수술 전 CA 125항원의 농도가 초기부터 35 U/ml 미만인 환자군(n=5)의 3년 누적 생존율은 각각 100%이었으나 보다 더 많은 예수의 축적이 필요할 것으로 사료된다. 또한 수술 후 잔존 종괴가 2cm 이상인 환자군(n=12)의 3년 누적 생존율은 15%인 반면, 잔존 종괴가 2cm 미만인 환자군(n=16)의 그 생존율은 91%로써 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. 임상적으로 완전 관해를 보이고 이차 추시개복시 음성인 환자군(n=14)의 3년 누적 생존율은 81%이고, 진행암(n=7)과 이차 추시개복시 육안적 소견상 양성 예(n=1) 모든 예(n=8)가 사망하여 3년 생존율은 0%이었다. 그러나 이차추시개복시 양성 예 중 현미경적 소견상 양성 예(n=6)의 3년 생존율은 100%이었다.

상기와 같은 연구 결과로 저자는 상피성 난소암 환자의 혈청 CA 125항원을 진단 개복시부터 항암제 투여 기간 동안 연속 측정함으로써 예후를 결정하는 고위험 인자는 항암제 투여 기간 동안의 혈청 CA 125항원의 반감기와 수술 후 잔존 종괴의 크기가 중요한 예후 인자이었다. 이러한 예후 인자들은 임상적 관해도 및 조직학적 결과를 예견하는 임상적 지표로 사용 가능하며, 항암제 투여 후 3개월 이내에 저위험 환자군과 고위험 환자군을 구분할 수 있고 CA 125항원의 연속 측정으로 일차 치료법에 의한 내성 또는 무반응군을 조기에 발견함으로써 항암제 투여를 개인화하고 극대화시키는데 매우 유용할 것으로 사료된다.

References

1. Bast RC Jr, Feeny M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC : Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J Clin Invest 1981;68:

1331-1337

2. Kim KT, Kim DS : The significance of CA 125 antigen levels in patients with epithelial ovarian cancers by a monoclonal antibody. Kor J Obstet Gynecol 1986;29: 703-706
3. Kim DS : Ovarian cancers in Korean women. Kor J Obstet Gynecol 1988;32:1-59
4. Bast RC Jr, Klug TL, St John E, et al. : A radioimmunoassay using monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 1983; 309:883-887
5. Bast RC Jr, Siegal FP, Runowicz C, Klug VR, Zurawski VR, Schonholz D, Cohen CJ, Knapp RC : Elevation of serum CA 125 prior to diagnosis of an epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1985;22:115-120
6. Di-Xia C, Schwartz PE, Xinguo L, Zahn Y : Elevation of CA 125 levels in differentiating malignant from benign tumors in patients with pelvic masses. Obstet Gynecol 1988;782:23-27
7. Einhorn N, Bast RC Jr, Knapp RC, Tjernberg B, Zurawski VR : Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in patients with primary epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 1986;67:414-416
8. Pastner B, Mann WJ : The value of preoperative serum CA 125 levels in patients with a pelvic mass. Am J Obstet Gynecol 1988;159:873-876
9. Zurawski VR, Knapp RC, Einhorn N, Kenemans P, Mortel R, Ohmi K, Bast RC Jr, Ritts RE, Malkasian G : An initial analysis of preoperative serum CA 125 levels in patients with early stage ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1988;30:7-14
10. Klug LK, Bast RC Jr, Niloff JM, Knapp RC, Zurawski VR : Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant(CA 125) associated with human epithelial ovarian carcinomas. Cancer Res 1984;44: 1048-1053
11. Canney PA, Moore M, Wilkinson PM, James RD : Ovarian cancer antigen CA 125 ; A prospective clinical assessment of its role as a tumor marker. Br J Cancer

- 1984;550:765-769
12. Schwartz PE, Chambers SK, Chambers JT, Gutmann J, Katopodis N, Foemmel R : Circulating tumor markers in the monitoring gynecologic malignancies. *Cancer* 1987;60:353-361
13. Niloff JM, Bast RC Jr, Schaetzel EM, Knapp RC : Predictive value of CA 125 antigen levels in second-look procedures for ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:981-985
14. Van der Burg MEL, Lammes FB, van Putten WLJ, Stotter G : Ovarian cancer ; the prognostic value of the serum half-life of CA 125 during induction chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1988;30:307-312
15. Berek JS, Knapp RC, Malkasian GD, Lavin PT, Whitney C, Niloff JM, Bast RC Jr : CA 125 serum levels correlated with second-look operations among ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 1986;67:685-689
16. Thigpen JT, Vance RB, Lambuth BW : Ovarian carcinoma-The role of chemotherapy. *Semin Oncol* 1988; 15:16-23
17. Hawkins RE, Roberts K, Wiltshaw E, Mundy J, Fryatt IJ, McCready VR. The prognostic significance of the half-life of serum CA 125 in patients responding to chemotherapy for epithelial ovarian carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1385-1399
18. Lavin PT, Knapp RC, Malkasian G, Whitney CW, Berek J, Bast RC Jr. : CA 125 for the monitoring of ovarian carcinoma during primary therapy. *Obstet Gynecol* 1987;69:223-227
19. Barber HRK : Ovarian cancer. *CA-A Cancer Journal*. American Cancer Society, Inc., New York, Vol. 36, No. 3, pp 149-189, 1986
20. Copeland LJ, Gershenson DM, Wharton JT, Atkinson EN, Sneige N, Edwards CL, Rutledge FN : Microscopic disease at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer. *Cancer* 1985;55:472-478
21. Jones HW III, Wentz AC, Burnett LS : *Novak's Textbook of Gynecology*. 11th Ed. Williams and Wilkin's Co., MD, pp823-824, 1988
22. Berek JS, Hacker NF : Staging and second-look operations in ovarian cancer, in *Ovarian Cancer*. Edited by DS Alberts, EA Surwit Boston, Martius Nijhoff Publishers, 1985, pp69-90
23. Van der Burg MEL, van Putten WLJ, Cox PH : The monoclonal antibody CA 125 as tumor marker in epithelial ovarian cancer in a longitudinal retrospective study. *Proc Amer Soc Clin* 1985;116:C-450
24. Bast RC Jr, Klug TL, Schaetzel E, et al. : Monitoring human ovarian carcinoma with a combination of CA 125, CA 19-9, carcinoembryonic antigen. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:553-559
25. Brioschi PA, Bischof P, Rapin C, DeRoten M, Irion O, Krauer F : Longitudinal study of CEA and CA 125 in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1985;21:1-6
26. Brioschi PA, Irion O, Bischof P, Bader M, Forni M, Krauer F : Serum CA 125 in epithelial ovarian cancer. A longitudinal study. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94: 196-201
27. Knauf S, Anderson DJ, Knapp RC, Bast RC Jr : A study of the NB/70K and CA 125 monoclonal antibody radioimmunoassay for measuring serum antigen levels in ovarian cancer patients. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:911-913
28. Lambert J : The value of CA 125 serum assay in the management of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynecol* 1987;94:193-195
29. Yabushita H, Masuda T, Ogawa A, Noguchi M, Ishihara M : Combination assay of CA 125, TPA, IAP, CEA, and Ferritin in serum for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1988;29:66-75
30. Atack DB, Nisker JA, Allen HH, Tustanoff ER, and Levin L. CA 125 surveillance and second-look laparotomy in ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:287-289
31. Niloff JM, Knapp RC, Lavin PT, Malkasian GD, Berek JS, Mortel R, Whitney C, Zurawski VR, Bast RC Jr. : The CA 125 assay as predictor of clinical recurrence in epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1986;

155:56-60

32. Schilthuis MS, Alders JC, Bouma J, Kooi H, Fleuren GJ, Willemse PHB, DeBruin HWA : Serum CA 125 levels in epithelial ovarian cancer ; Relation with findings

at second-look operations and their role in the detection of tumor recurrence. Br J Obstet Gynaecol 1987;94: 202-207
