

대장암 환자의 말초 정맥혈과 유출 정맥혈의 태아성 암항원 (Carcinoembryonic antigen, CEA)치의 비교

계명대학교 의과대학 의과학교실

손창용 · 박성대 · 배옥석

A Comparison of Carcinoembryonic Antigen Value Between Draining Blood and Peripheral Blood in Patients with Colorectal Cancer

Chang Yong Sohn, M.D., Sung Dae Park, M.D. and Ok Suk Bae, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea

=Abstract=

The aim of this study is to evaluate the relationship between histopathologic variables and carcinoembryonic antigen(CEA) level in peripheral and draining blood in the colorectal carcinoma.

We checked CEA levels in peripheral and draining venous blood from 20 patients with colorectal cancer and also examined tissue CEA in all of these patients. And we compared these with other variables including tumor location, depth of invasion, Dukes' classification, tumor differentiation, nodal metastasis and lymphatic invasion.

The mean CEA value (7.85 ng/ml) of draining blood was higher than that(1.89 ng/ml) of the peripheral blood. Elevation of the CEA value in draining and peripheral blood was correlated with tumor differentiation, although the value was related to three other histologic variables including Dukes' stage, node metastasis and lymphatic invasion as well. There was no correlation between plasma CEA level and tissue CEA expression.

Key Words : CEA(Carcinoembryonic antigen), Colorectal cancer

서 론

결장, 직장암의 발병률은 한국에서도 최근 증가 추세에 있으며, 그 관심도도 높아지고 있는 실정이다. 이러한 대장암의 발생 증가

에 대하여 다양한 연구가 이루어지고 있다. 발생 원인과 정확한 형태 생리를 규명하고 이해함으로, 조기 진단 및 치료의 가능성을 높이고, 나아가 생존율 향상에도 기여할 수 있다고 생각된다.

1965년 Gold 와 Freedman (Gold and Freedman, 1995a)이 대장암 조직에서 Glycoprotein 일종의 특수항원을 발견하고 또 태생기 6 개월 내의 소화관 조직에서 같은 항원을 발견하면서 이 항원을 혈중 태아성 항원 (Carcinoembryonic antigen, CEA)이라 명명하였고, 종양표식자로 처음 보고하였다. 그리고, Thomson (Thomson et al., 1969)에 의한 방사선 면역 측정 법으로 혈중 CEA가 더욱 정확하게 측정되었고, 또한 이것이 정상인에게도 소량 검출되고 체장암, 위암, 유방암, 폐암 등의 타부위의 암과 만성기관지염, 만성염증성 대장질환, 알콜성 간염, 간 경화증, 기관지 확장증, 뇨독증등의 비악성 질환과 흡연자에게도 수치가 상승되어서 진단적 가치로의 의의는 낮아졌다 (Dahr et al., 1972).

그럼에도 불구하고, 이후 많은 연구에 의하여 혈청 CEA는 대장암을 비롯한 악성종양을 가진 환자의 진단과, 특히 근치적 절제술 후 질병의 재발상태 유무 또는 이차 확인 수술을 위한 지표, 이미 진단된 환자의 치료에 대한 반응을 추적하는 종양관련항원으로 가장 임상적 유용도가 높은 종양 표식자 중의 하나로 생각되어지고 있다. 또한, 수술전 혈장 CEA의 측정으로 암의 조직학적 분화도와 관련하여 종양의 병기를 결정하는데 사용되기도 한다. 그러나, 이 CEA가 암조직으로부터 주위조직으로 방출되고 또, 말초혈액으로 유입되는 과정에서 혈행성으로 유입되어지는가는 아직 확실치 않다.

이에, 저자들은 종양으로부터 유출정맥혈과 말초정맥혈의 CEA치를 비교 분석하고, 면역조직학적 검사에 의해 암조직에서의 CEA 발현 정도를 측정하였고, 여러 가지 조직학적 변수에 따라 유출 혈액과 말초 혈액의 CEA치의 영향을 비교 분석하여 얻은 결과

를 보고하는 바이다.

연구 대상 및 방법

1994년 7월부터 1994년 12월까지 6개월간 계명대학교 동산의료원 외과에서 결장 및 직장암으로 근치적 절제술을 시행하여 병리 조직학적으로 진단된 20례를 대상으로 전향적 조사를 실시하였다. 이들의 대상연령은 25세에서 74세까지였으며 평균연령은 54세 이었고, 남녀 성별 비율은 1:1.22 이었다.

환자의 혈중에서 CEA 치를 종양이 절제되기 직전에, 동시에 종양의 주 유출 정맥과 상완부 정맥에 도관을 삽입하고 채취하였다.

CEA는 Abbott사 CEA-RIA Diagnostic Kit를 사용하였고, 2.5ng/ml 이상을 양성으로 하였다. 절제된 조직은 병리학 교실에서 종양의 위치, 크기 등의 육안소견 및 조직학적 분화도, 장벽침투, 림프관 침습, 림프절 전이 등의 현미경소견 등을 판독하였고, 면역조직학적 염색 (Universal DAKO LSAB 2 Kit)을 시행하여 조직 CEA를 검색하여 혈장 CEA 치와의 관계를 비교하였다. 조직 CEA 염색의 판정은 병변에 위치하는 세포의 세포질내에 확실한 갈색 반점 혹은 미만성으로 염색된 것을 양성으로 하였으며, 선구조의 내강에 갈색파립이 존재하거나 상피내부에 인접되어 나타난 갈색파립은 음성으로 간주하였다. 한편 병변 내에서 갈색의 염색소견을 정하고 있더라도 주위 간질에서 염색되는 정도 또는 그보다 약간 짙게 염색된 소견등은 비특이적인 반응으로 생각하여 음성으로 간주하였으며, 병변내에 뚜렷한 갈색반점이 미만성으로 염색된 것 만을 양성으로 정하였다. 전체 병변에서 종양세포의 세포질의 갈색 염색 소견이 굵은 과립상으로 진하게 염색될 때 강양성으로 판독하였고, 미세

한 과립상일 경우는 양성으로 판독하였다. 그리고, 갈색 염색소견이 전병변의 50% 이상 일 때 미만성 양성군으로 하였다.

본 연구의 성적은 Wilcoxon matched-pairs single-ranks test, Kruskal-Wallis 1-way anova test로 통계적 비교를 시행하였으며 $P < 0.05$ 일 때 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 말초 정맥혈과 유출 정맥혈의 CEA 수치의 비교

20 예의 CEA의 평균치는 유출 정맥혈에서 7.85 ± 14.53 ng/ml 이었고, 말초 정맥혈에서 1.89 ± 3.88 ng/ml 이었다. 유출정맥혈의 CEA 수치가 말초정맥혈의 CEA 수치보다 높은 것이 통계학적인 유의성이 있었다 ($P < 0.01$) (Table 1.).

2. 조직학적 변수에 따른 혈중 CEA 수치의 비교

결장, 직장암의 위치에 따른 유출 정맥혈과 말초 정맥혈의 CEA의 평균치는 우측결장 7.59 ± 4.81 (ng/ml), 5.29 ± 7.30 : 횡행 결장 21.44 ± 29.02 , 12.84 ± 16.80 : 좌측

Table 1. CEA levels in peripheral blood and draining blood

	Mean ± S.D	
	Peripheral blood	Draining blood
CEA (ng/ml)	$1.89^* \pm 3.88^{**}$	$7.85^* \pm 14.53^{**}$
CEA : Carcinoembryonic antigen	($P < 0.01$)	
* : mean		
** : standard deviation		

결장 13.32 ± 23.96 , 11.89 ± 23.63 : 직장 2.47 ± 1.43 , 1.82 ± 1.16 으로서 종양의 위치에 따른 유출정맥혈과 말초정맥혈 CEA 수치와의 관계는 없었다 (Table 2.).

종양의 장벽침투에 따른 CEA의 평균치는 점막하층부터 근층까지 침윤된 경우 (PM) 는 2.43 ± 1.88 , 1.56 ± 1.03 : 장막하층 까지 침투된 경우 (SS) 9.57 ± 4.76 , 7.00 ± 9.43 : 장막 침투가 의심되는 경우 (SI) 8.71 ± 16.64 , 6.71 ± 14.44 로서 장벽침투와 CEA 치와의 관계는 없었으며, 암의 침윤 정도가 깊을수록 높은 CEA수치

를 나타내는 경향을 보였다 (Table 2.).

결장, 직장암의 Duke병기에 따른 CEA의 평균치는 Dukes' B에서 3.96 ± 3.20 , 2.73 ± 3.58 : Dukes' C 13.69 ± 22.18 , 10.82 ± 19.36 로서 병기에 따른 CEA 수치의 상승변화가 뚜렷하였다 (Table 2.).

조직학적 분화도에 따른 혈중 CEA 치는 고분화 선암 2.91 ± 2.50 , 0.98 ± 0.68 : 중등도 분화 선암 6.92 ± 11.47 , 4.70 ± 7.23 : 저분화 선암 20.01 ± 31.33 , 19.32 ± 30.20 로서 조직 분화도 낮을수록, 높은 CEA 수치가 나타내었다 (Table 2. and Fig. 1.).

Table 2. Histologic variables and CEA levels

Histologic variables	Number	CEA level (mean \pm S.D)	
		Draining blood	Peripheral blood
Location			
right	3	7.59 \pm 4.81	5.29 \pm 7.30
transverse	2	21.44 \pm 29.02	12.84 \pm 16.80
left	5	13.32 \pm 23.96	11.89 \pm 23.63
rectum	11	2.47 \pm 1.43	1.82 \pm 1.16
Depth			
PM	3	2.43 \pm 1.88	1.56 \pm 1.03
SS	2	9.57 \pm 4.76	7.00 \pm 9.43
SI	15	8.71 \pm 16.64	6.71 \pm 14.44
Dukes' classification			
A	0		
B	12	3.96 \pm 3.20	2.73 \pm 3.58
C	8	13.69 \pm 22.18	10.82 \pm 19.36
D	0		
Differentiation			
well	4	2.91 \pm 2.50	0.98 \pm 0.68
moderate	12	6.92 \pm 11.47	4.70 \pm 7.23
poorly	3	20.01 \pm 31.33	19.32 \pm 30.20
Node metastasis			
positive	8	13.69 \pm 22.18	10.82 \pm 19.36
negative	12	3.95 \pm 3.20	2.72 \pm 3.57
Lymphatic invasion			
positive	14	9.65 \pm 17.23	7.63 \pm 15.05
negative	6	4.59 \pm 0.54	3.63 \pm 0.82

PM : muscular layer; SS: serosal layer; SI: serosa and contagious structure

림프절 전이에 따른 CEA 수치는 양성군이 13.69 ± 22.18 , 10.82 ± 19.36 ; 음성군이 3.95 ± 3.20 , 2.72 ± 3.57 으로서 양성군이 음성군 보다 수치가 높았다 (Table 2.).

림프관 침습에 있어서는 양성군이 9.65 ± 17.23 , 7.63 ± 15.05 ; 음성군이 $4.59 \pm$

0.54 , 3.63 ± 0.82 로서 림프관 침습이 있는 경우 높은 CEA 수치가 보였다 (Table 2.). 그리고, 전반적으로 유출정맥혈에서 나타내는 CEA 수치가 말초정맥혈에서 나타내는 수치보다 높은 양상을 나타내었으나 통계학적인 유의성은 없었다.

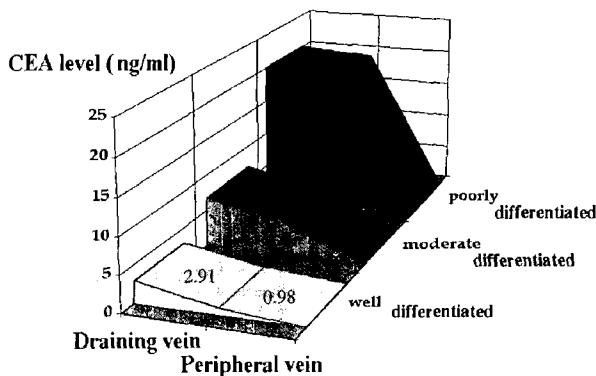


Fig.1. Histologic differentiation & CEA level

3. 조직 CEA 와 혈중 CEA 수치의 비교
조직 CEA 발현정도에 따른 유출정맥혈과
말초정맥혈의 CEA 수치의 평균은 강양성
군이 5.11 ± 4.23 , 3.57 ± 5.08 : 양성군이
 11.61 ± 20.06 , 9.13 ± 17.44 ; 미반성 양성군
이 2.57 ± 1.38 , 1.66 ± 1.17 로서 조직학적
CEA의 표현정도에 따른 혈중 CEA 농도에서
통계학적인 유의성을 찾아볼 수 없었지만, 유
출정맥혈의 CEA 수치는 말초정맥혈의 CEA
수치보다 높은 양상을 나타내었다 (Table 3.).

고 찰

1965년 Gold와 Freedman (Gold and

Freedman, 1965b)이 대장암과 태생기 소
화조직에서 발견하여 명명한 태아성 암항원
(Carcinoembryonic antigen, CEA)은
계속된 연구와 노력으로 인하여 지금까지 대
장암의 임상적 평가에 유용한 생물학적 종양
표식자로 사용되고 있다 (Shi et al, 1994).
1974년 Food and Drug Administration이
혈중 CEA 검사의 적응증을 암의 조기발견,
암의 진단, 암발생 위험 환자의 Screening,
재발에 대한 감시, 방사선 치료 또는 화학 약
물요법 효과에 대한 감시 및 근치 절제 환자
의 예후 지표로서 상품화하였다.

최근 들어, 암의 조기발견이나 암의 진단을
위한 검사로서 CEA의 의의는 감소하였지만

Table 3. Relationship of tissue CEA and blood CEA value in colorectal cancers

Tissue CEA	Number	CEA level (mean \pm S.D)	
		Draining blood	Peripheral blood
Strong positive	6	5.11 ± 4.23	3.57 ± 5.08
Positive	9	11.61 ± 20.06	9.13 ± 17.44
Diffusely positive	4	2.57 ± 1.38	1.66 ± 1.17

암의 병기측정, 근치 절제술 후의 예후 판정이나 (Dahr *et al.*, 1972) 재발의 발견과 치료반응, 또 이차 확인 수술을 위한 적응증 검사로서의 의의는 계속 강조되고 있고, 더 정확한 예측을 위한 여러 가지 종양 표식자에 대한 연구와 함께, 다른 종류의 종양표식자를 CEA와 같이 측정하여 예측도를 높이는 연구도 진행되고 있다 (Itzkowitz *et al.*, 1986; Kouri *et al.*, 1992; Alvarez *et al.*, 1995; Pasanen *et al.*, 1995). 그리고, 최근에는 CEA와 같이 암에서 자연적으로 발생하는 항원을 이용하여 면역학적인 치료에도 이용하고 있다 (Zbar *et al.*, 1998). 이와 더불어 CEA의 측정 방법들도 매우 발전되었는데, 1969년 Thomson (*Thomson et al.*, 1969)의 혈청 radioimmunoassay 방법으로 정확히 측정할 수 있게 되었고, 1974년 Hansen (*Hansen et al.*, 1974)의 Z-gel Method 이용법, 1981년 enzyme immunoassay(EIA) system (*Von-Kleist et al.*, 1981), 1984년 단일 크론 항체를 이용한 EIA system (*Buchegger et al.*, 1982)으로 발전하면서 더욱 신속하게 측정되었다.

혈중 CEA의 정상치는 보고에 따라 다양하며, 일반적으로 흡연자에게는 소량 증가되어 질 수 있지만 2.5 ng/ml 이하로 볼 수 있고, 2.6 ~ 4.9 ng/ml 을 borderline, 5 ng/ml 이상을 비정상으로 하기도 한다. 암이 발생한 환자의 양성도는 보고에 따라 다양한데, Hansen (*Hansen et al.*, 1974) 97.0% : Martin (*Martin et al.*, 1985) 81% : 김 및 이 (김철남과 이용우, 1980) 57.0%로 보고하고 있으며, 이러한 넓은 범위의 양성을 인하여 진단적 가치는 낮다고 간주되어 지고 있다 (*Bhatavdekar et al.*, 1992; Huber *et al.*, 1993).

대장암을 가진 환자에서 CEA의 수치가 상

승하는 것은 CEA가 암세포에서 생성되어진 후, 주위 조직으로 유리되어지고 이것이 림프계와 혈액 내로 유입되어 간에서 대사성 분해와 분비를 거친 후 대장 벽으로부터 재흡수되고 이것이 혈중으로 들어가서 발생되기 때문이라고 한다 (Shuster *et al.*, 1973; Bivins *et al.*, 1975; Sugarbaker, 1976; Zeng *et al.*, 1993) 그러나, 이러한 과정 중에서 혈행성으로 유입되는지, 림프관을 통해서 유입되는지 또는 양측에 의해 유입되는지는 아직 명확하지 않다 (Wagener *et al.*, 1981; Hamada *et al.*, 1985). 종양조직에서 림프계를 통한 전이를 추정하는 근거가 되는 림프관 침습이나 림프절 전이가 CEA 수치와의 상관관계가 있고, 또한 혈행성 전파의 근거가 되는 정맥 침습과 CEA 수치에 대한 높은 상관관계를 보고하고 있으며 (Bivins *et al.*, 1975; Wanebo *et al.*, 1978; Tabuchi *et al.*, 1987), 혈관벽의 침습도가 클수록 혈액내의 CEA의 수치가 높다고 보고되고 있어서 아직 암전파의 정확한 병리학적 기전은 확실하지 않다. Tabuchi *et al* (1988)은 말초정맥혈에서 유출정맥혈보다 낮은 CEA 수치를 보이는 원인이 암에서 직접 유리되어 주위조직으로 방출된 CEA가 정맥 침습이 되어있는 상태에서 수술중 종양조직의 기계적인 자극으로 인하여 더욱 많은 CEA가 유출정맥혈에 모이게 되며, 이 CEA를 포함한 유출정맥혈이 간문맥을 거쳐 간으로 들어가 대사성 분해를 거친 후 일부 배출되고 일부는 혈액 속으로 들어가 다시 순환계인 심장을 거쳐 혈액 속으로 유입되면서 화석되어 농도가 떨어지게 되어서 발생하는 현상이라고 하였다. 저자들의 경우에도 유출정맥혈에서 나온 CEA의 수치가 말초정맥혈의 수치보다 높았는데, 만약 조직에서 유리된 CEA가 대부분 림프계를 거쳐 흉관을 통해 유입

된다고 가정한다면 유출정맥혈과 말초정맥혈에서 차이가 없이 거의 같은 수치를 보이게 되므로, CEA가 암주위 조직에서 유출정맥혈로 주로 유입되면서 간으로 대사 되는 것을 유추할 수가 있다 (Fig. 2.).

이러한, 암조직의 전파경로와 더불어, 암조직과 CEA의 관계에서 어떠한 요소가 종양의 전파와 밀접한 관련성을 가지는가 하는 연구가 진행되고 있는데, 대표적인 것이 병리조직학적 변수와 CEA 수치와의 상관관계를 조사하는 것이다. 예를 들면 종양의 크기와 분화도 (Martin and Halpern, 1984), 조직 CEA의 분포 (Hamada *et al.*, 1985; Albarez *et al.*, 1995), 정맥 및 림프관 침습 (Bivins *et al.*, 1975; Wagener *et al.*, 1981; Hamada *et al.*, 1985), Duke 분류 (Herrera *et al.*, 1976; Wanebo *et al.*, 1978; Wolmark *et al.*, 1984; 김석곤 외, 1991) 등이 있으며 이것들과 말초정맥혈의 CEA상승과의 관련성에 대하여 보고하고 있다. 이러한 변수들 중에서 대부분의 연구자들은 진행된 암일수

록 높은 CEA 수치를 나타낸다고 보고하고 있다 (Bivins *et al.* 1975; 김철남과 이용우, 1980; Wagener *et al.* 1981; Zeng *et al.*, 1993). 저자들의 경우에서도 장벽으로의 침습은 혈액내의 CEA 수치상승과는 관계가 없었지만, 종양의 분화도가 나쁠수록, Duke 병기가 진행된 암일수록 수치가 증가하였으며, 림프절 전이나 림프관 침습이 있을수록 수치가 증가하는 경향을 나타내었다 (Table 2 and Fig. 1). 면역조직학적 검사에 의한 조직 CEA와 혈중 CEA와의 관련성에 있어서 거의 대부분이 양성 반응을 나타낸다고 보도되고 있고 (Denk *et al.*, 1972), Hamada *et al* (1985)은 조직 CEA의 간질 분포가 증가할수록 혈중 CEA 수치가 상승한다고 하였으며, Wagener *et al* (1981)은 혈중 CEA 농도가 조직 속에 CEA 수치가 높은 피사 조직이 있을 때 증가한다고 하였다. 그러나, 조직 CEA는 조직의 분화도와는 상호 관련성이 없다는 보고도 있고(Bivins *et al.*, 1975; Martin *et al.*, 1977), Zeng *et al*

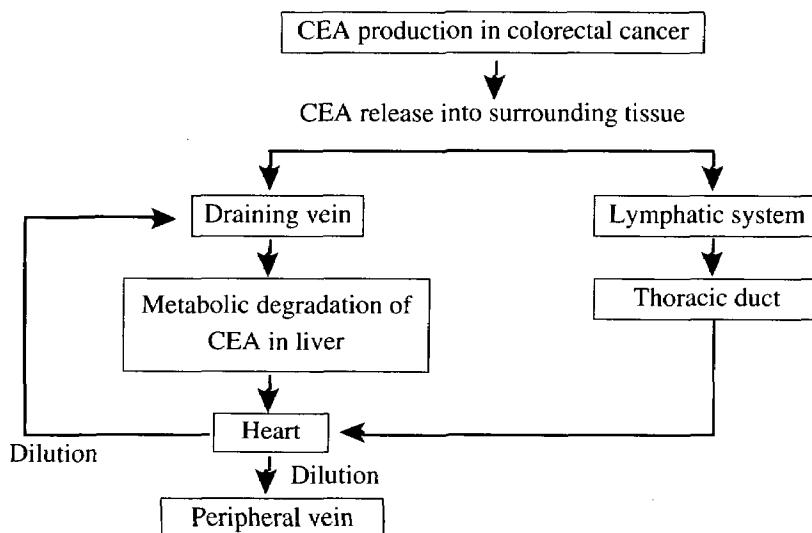


Fig.2. Schematic diagram of the CEA production and distribution

(1993)은 조직의 분화도가 좋을수록 양성의 비율이 높다고 하여 다양한 차이를 나타내고 있다. 그리고, Phil et al (1980)은 세 가지의 조직 CEA의 성상분류 (Luminal, 종양 세포의 표면에 linear한 상태, 원발성 결장 직장암에 있어서 세포질 분포형)를 시행하고 혈중 CEA와의 상호 관계를 검사하였으나 유의성이 없었다고 보고하였다. 저자들의 경우 조직 CEA는 전부가 양성 반응을 보여 다른 보고들과 유사하였고, 양성의 정도에 따른 혈중 CEA 수치와의 관련성을 찾을 수 없었다.

요 약

1994년 7월부터 1994년 12월까지 절제를 시행하여 병리조직학적으로 확인된 결장 및 직장암 20예의 환자들을 대상으로 하여 종양 조직으로부터 유출정맥혈과 말초정맥혈의 CEA치와 병리조직학적 변수 및 면역조직학적 검사를 통한 조직 CEA의 분석에 의하여 다음과 같은 결과를 얻었다. CEA의 평균치는 유출정맥혈에서 7.85 ± 14.53 ng/ml 으로, 말초정맥혈에서 1.89 ± 3.88 ng/ml 수치보다 높았고 ($P<0.05$). 이것은 CEA가 암 주위 조직에서 주로 정맥을 통한 혈액유입이 이루어진다고 생각된다. 혈중 CEA 수치의 증가는 종양의 장벽 침습과는 관련이 없었고, 종양의 분화도가 나쁠수록, Duke 병기 가 진행된 암일수록 수치가 증가하였으며, 림프절 전이나 림프관 침습이 있을수록 수치가 증가하는 경향을 나타내었다. 조직 CEA는 전부가 양성 반응을 보였고, 양성의 정도에 따른 혈중 CEA 수치와의 관련성을 찾지 않았다.

이상의 결과로 결장 및 직장암의 전파는 주로 정맥을 통한 혈행성으로 이루어지는 것으

로 생각되고, 종양에서 발생되는 항원인 CEA는 향후 정맥 침습에 대한 병리학적인 분류소견과의 비교 분석이 필요할 것으로 사료되어, 이를 이용한 진단과 치료에 대한 연구가 이루어져야 한다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 김철남, 이용우: 위장관계 암환자에 있어서의 혈청 CEA (Carcinoembryonic antigen)치 변동에 관한 임상적 연구. 외과학회지 1980; 22: 415-427.
- 김석곤, 박성대, 강중신: 결장 직장암 환자의 혈중 태아성암항원(Carcinoembryonic antigen, CEA)치 측정의 의의에 대한 연구. 외과학회지 1991; 41: 473-481.
- Alvarez JA, Martin J, Jover JM, Fernandez R, Fradejas J, Moreno M: Sensitivity of monoclonal antibodies to carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, alpha-fetoprotein, carbohydrate antigen 50, and carbohydrate antigen 19-9 in the diagnosis of colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 535-542.
- Bhatavdekar JM, Patel DD, Giri DD, et al: Comparison of plasma prolactin and CEA in monitoring patients with adenocarcinoma of colon and rectum. *Br J Cancer* 1992; 66: 977-980.
- Bivins BA, Meeker WR, Griffin WD, Pellegrini J, Parker JC: Carcinoembryonic antigen(CEA) levels and histology in colon cancer. *J Surg Res* 1975; 18: 257-261.
- Buchegger F, Phan M, Rivier D, Carrel S, Accolla RS, Mach JP: Monoclonal antibodies against carcinoembryonic antigen (CEA) used in a solid-phase enzyme immunoassay: First clinical result. *J*

- Immunol Methods* 1982; 49: 129-139.
- Dahr P, Moore T, Zamcheck N, Kupchik HZ: Carcinoembryonic antigen (CEA) in colonic cancer. *JAMA* 1972; 221: 31-35.
- Denk H, Tappeiner G, Eckerstorfer R, Holzner JH: Carcinoembryonic antigen(CEA) in gastrointestinal and extragastrointestinal tumors and its relationship to tumor cell differentiation. *Int J cancer* 1972; 10: 262-272.
- Gold P, Freedman SO: Demonstration of tumor sepecific antigens in human colonic carcinomata by immunologic tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965a; 121: 439-462.
- Gold P, Freedman SO: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965; 122: 467-462.
- Hamada Y, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M, Nagura H, Watanabe K: Immunohistochemical study of carcinoembryonic antigen in patients with coloractal cancer: Correlation with plasma carcinoembryonic antigen levels. *Cancer* 1985; 55: 136-141.
- Hansen HJ, Synder JJ, Miller E, Vandervoorde JP, Miller ON, Hines LR, Burbs JJ: Carcinoembryonic antigen assay: A laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer. *Hum Pathol* 1974; 5: 139-147.
- Herrera MA, Chu TM, Holyoke ED: Carcinoembryonic antigen(CEA) as a prognostic and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1976; 183: 5-9.
- Huber K, Kirchheimer JC, Sedmayer A, Bell C, Ermler D, Binder BR: Clinical value of determination of urokinase-type plasminogen activator antigen in plasma for detection of colorectal cancer: Comparison with circulating tumor-associated antigens CA 19-9 and carcinoembryonic antigen. *Cancer Research* 1993; 53: 1788-1793.
- Itzkowitz SH, Yuan M, Fukushi Y, et al: Lewis^X-and Sialylated Lewis^X-related antigen expression in human malignant and nonmalignant colonic tissues. *Cancer Research* 1986; 46: 2627-2632.
- Kouri M, Pyrhonen S, Kuusela P: Elevated CA 19-9 as the most significant prognostic factor in advanced colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 1992; 49: 78-85.
- Martin EW, James KK, Hurtubise PE, Catlano P, Minton JP: The use of CEA as an early indicator for gastrointestinal tumor recurrence and second look procedures. *Cancer* 1977; 39: 440-446.
- Martin EW, Minton JP, Carey LC: CEA-directed second-look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1985; 202: 310-317.
- Martin KW, Halpern SE: Carcinoembryonic antigen production, secretion and kinetics in BALB/c mice and a nude mouse-human tumor model. *Cancer Res* 1984; 44: 5475-5481.
- Nilsson O, Johansson C, Glimelius B, et al: Sensitivity and specificity of CA242 in gastro-intestinal cancer. A comparison with CEA, CA50 and CA 19-9. *Br J Cancer* 1992; 65: 215-221.
- Pasanen P, Eskelinen M, Kulju A, Penttila I, Janatuinen E, Alhava E: Tumor-associated trypsin inhibitor (TATI) in patients with colorectal cancer: a comparison with CEA, CA 50 and CA 242. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 119-124.
- Phil E, McNaughtan J, Ma J, Ward HA,

- Nairn RC: Immunohistochemical patterns of carcinoembryonic antigen in colorectal carcinoma: Correlation with staging and blood levels. *Pathology* 1980; 12: 7-13.
- Shi ZR, Tacha D, Itzkowitz SH: Monoclonal antibody COL-1 reacts with restricted epitopes on carcinoembryonic antigen: An immunological study. *J Histochem Cytochem* 1994; 42: 1215-1219.
- Shuster J, Silverman M, Gold P: Metabolism of human carcinoembryonic antigen in xenogenic animals. *Cancer Res* 1973; 33: 65-68.
- Sugarbaker PH: Carcinoembryonic antigen(CEA) assay in obstructive colorectal cancer. *Ann Surg* 1976; 184: 752-757.
- Tabuchi Y, Deguchi H, Imanishi K, Saitoh Y: Comparison of carcinoembryonic antigen levels between portal and peripheral blood in patients with colorectal cancer: Correlation with histopathologic variables. *Cancer* 1987; 59: 1283-1288.
- Tabuchi Y, Deguchi H, Saitoh Y: Carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels of peripheral and draining blood in colorectal cancer patients: Correlation with immunohistochemical variables. *Cancer* 1988; 62: 1605-1608.
- Thomson DMP, Krupey J, Reedman SO, Gold P: The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc Nat Acad Sci* 1969; 64: 161-167.
- Von-Kleist S, Wittekind C, Polack M, Gropp H, Sandritter W: Carcinoembryonic antigen in serum and tissue of benign and cancerous breast lesions. *Arch Geschwulstforsch* 1981; 51: 523-526.
- Wagener C, Wallraf RM, Nisson S, Groner J, Beuer H: Localization and concentration of carcinoembryonic antigen(CEA) in gastrointestinal tumor: Correlation with CEA levels in plasma. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 539-547.
- Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, Hoffman RG, Sterans M, Schwartz MK, Oettgen HF: Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1978; 299: 446-451.
- Wolmark N, Fisher B, Wieand S, Henry RS, Lerner H, Legault-poisson S, Deckers PJ, Dimitrov N, Gordon PH, Jochimsen P, Oishi N: The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer: Results from NSABP clinical trial. *Ann Surg* 1984; 199: 375-382.
- Zbar AP, Lemoine NR, Wadhwa M, Thomas H, Snary D, Kmiet WA: Biological therapy: approaches in colorectal cancer. Strategies to enhance carcinoembryonic antigen (CEA) as an immunologic target. *British Journal of Cancer* 1998; 77: 683-693.
- Zeng Z, Cohen AM, Urmacher C: Useful of carcinoembryonic antigen monitoring despite normal preoperative values in node-positive colon cancer patients. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 1063-1068.