

REVIEW ARTICLE

위암의 미세전이

윤건중, 정우철

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Micrometastasis in Gastric Cancer

Gun Jung Youn and Woo Chul Chung

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Although the incidence and mortality rate of gastric cancer have been steadily declining, gastric cancer is still the fourth most common cancer in the world and more than 50% of cases occur in Eastern Asia. In Korea, gastric cancer is the second most common cancer and third cause of cancer related death. The standard surgical procedure for resectable advanced gastric cancer is D2 lymphadenectomy with radical gastrectomy. Even though R0 resection was completed, recurrence is relatively common, and contributes to the limited survival of the patients in gastric cancer. As a clinically relevant factor for detection of the recurrence, the presence of isolating tumor cells has been introduced and it is so called as 'micrometastasis'. Numerous immunohistochemistry and molecular studies have shown that micrometastasis can be demonstrated not only in lymph nodes but also in such body compartments as the bone marrow, peritoneal cavity and blood. Herein, we review the current knowledge and evidence of the prognostic significance of micrometastasis in peritoneal, lymph node, bone marrow. Also, we discuss the current state of research on the circulating tumor cell in peripheral blood. (**Korean J Gastroenterol 2017;69:270-277**)

Key Words: Gastric cancer; Micrometastasis; Prognosis

서론

위암은 세계적으로 네 번째로 흔한 암이며, 매년 전 세계적으로 약 900,000명의 환자가 발생하고 있다.^{1,2} 최근에는 내시경 등 선별 검사의 발달로 위암은 과거보다 조기에 발견되는 경우가 많고, 위암을 진단하면 tumor-node-metastasis (TNM) 병기를 기본으로 치료 방향을 결정한다.^{3,4} 일반적으로 전이가 없는 진행성 위암에서 위 절제술 및 광범위 림프절 절제술(D2 lymphadenectomy)이 가장 많이 이용되는 수술 방법이지만, 수술 후 완전 절제(R0 resection)로 판단하더라도 재발하는 경우가 비교적 흔하며, 가장 흔한 재발 부위는 복막으로 알려져 있다.^{5,6} 또한 림프절의 전이 여부가 위암 예후의 가장 중요

한 요소로 알려져 있고, 수술 후 조직의 hematoxylin-eosin (H-E) 염색을 통하여 림프절의 병기가 N0이라고 하더라도 재발하는 경우를 볼 수 있다.⁷⁻⁹

재발의 예측 인자로 여러 가지가 제시되었지만, 뚜렷하게 두드러진 요소는 없는 실정이다. 그중에서 미세전이(micrometastasis) 여부가 중요한 인자로 작용할 수 있음을 제시하고 있는데, 미세전이란 한 절제 단면(single histologic cross-section)에 밀집된 암세포의 크기가 0.2-2.0 mm이거나 200개 이상의 암세포가 밀집되어 있을 때로 정의한다.

면역 조직화학법(immunohistochemistry)이나 분자 생물학적 검사(molecular study)를 이용한 많은 연구에서 암의 미세전이는 복막, 림프절, 골수 및 혈액에서도 관찰된다고 하였

Received April 5, 2017. Revised April 19, 2017. Accepted April 20, 2017.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2017. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 정우철, 16247, 수원시 팔달구 중부대로 93, 가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 소화기내과

Correspondence to: Woo Chul Chung, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 93 Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon 16247, Korea. Tel: +82-31-249-7138, Fax: +82-31-253-8898, E-mail: jwchulkr@catholic.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

다.¹⁰⁻¹² 본 소고에서는 위암에서의 미세전이를 복강 내 미세전이, 림프절 미세전이, 골수 미세전이, 말초혈액 내 순환 종양 세포(circulating tumor cell)로 나누어 이들의 임상적 의의를 살펴보고자 한다.

본 론

1. 복강 내 미세전이(peritoneal micrometastasis)

위암에서 흔한 복막 암종증(peritoneal carcinomatosis)은 치료 여부와 관계없이 매우 나쁜 예후를 시사한다.^{13,14} 또한 위암의 완전 절제(R0 resection) 후에도 재발은 비교적 흔하며, 복막이 가장 흔한 재발 부위이다.^{5,6} 이것은 원발 종양으로부터 장막(serosa)을 거쳐 파급된 복강 내 유리 암세포(intraperitoneal free cancer cells)와 관련 있는 것으로 판단한다.¹⁵

복수 세포진 검사(peritoneal fluid cytology)에서 암세포 양성은 질병의 재발 및 생존율 감소와 연관이 있는 독립적인 인자로 알려져 있다. 수술 중 채취한 복강 세척액(peritoneal lavage fluid)을 이용한 세포진 검사는 복막 전이를 예측하기 위하여 사용하고 있으며, 복수 세포진 검사 결과 중 양성 높은 재발률 및 생존율 감소와 연관이 있는 것으로 나타났다.¹⁶⁻¹⁹ 일본의 위암 분류(Japanese Classification of Gastric Carcinoma: 3rd English Edition)²⁰와 TNM 병기 분류(7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach)²¹에서 복수 세포진 검사 결과가 양성일 때 4기로 진단하도록 하였다.

그러나 복수 세포진 검사 결과가 음성이라도 복막 전이가 일어날 수 있는데,^{5,15,16} 이것은 고식적인 세포진 검사가 복강 내 유리 암세포의 진단 및 복막 전이를 예측하는 데 있어서 민감도

가 떨어지기 때문이다. 따라서 필요하다면 carcinoembryonic antigen (CEA)에 대한 면역조직화학검사를 시행하기도 하고,^{22,23} 최근에는 역전사-중합효소연쇄반응(reverse transcription-polymerase chain reaction)을 통한 분자생물학적 진단이 미세전이를 진단하는 데 이용되고 있다.^{24,25} 많은 연구에서 복강 세척액의 역전사-중합효소연쇄반응의 결과가 진행성 위암의 완전 절제술 후 복막에서의 재발 및 예후와 강한 상관 관계가 있고, 고식적 검사보다 민감도가 뛰어나다고 밝혀졌지만, 아직 모호한 부분이 있어 해결해야 할 부분이 남아 있다.^{25,26} 특히 표적 검사물로 CEA와 cytokeratin-20 (CK-20)은 역전사-중합효소연쇄반응을 이용하여 종양세포를 진단하는 데 가장 많이 쓰이지만, 아직 민감도와 특이도가 더 뛰어난 표적 검사물을 필요로 하고 있다.²⁷⁻³¹

복막 암종증을 진단하는 데 있어서 수술 전 영상 검사는 민감도가 낮으므로 미국 국가종합암네트워크 가이드라인(national comprehensive cancer network guideline)은 수술이 가능한 진행성 위암 환자에서 수술 전 진단적 복강경 검사를 하도록 권고하고 있다.³² 그러나 현재까지 진단적 복강경 검사 및 복강 세척액을 통한 복막 미세전이 진단의 효과에 대한 많은 연구가 있었고, 유용성을 입증하였음에도 기본 검사로 수술 전 복강경 검사는 아직 논란의 여지가 있다.³³⁻³⁶ 또한 복강 내 유리 암세포가 발견되었을 때, 복막 암종증과 같은 방식으로 치료를 해야 하는지 여부에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

2. 림프절 미세전이(lymph node micrometastasis)

림프절 전이는 위암 환자에서 가장 중요한 예후 인자 중의 하나이다.^{37,38} 수술적 절제와 광범위 림프절 절제술은 위암에서 가장 많이 이루어지는 수술 방법이다. 하지만 수술 후 병리

Table 1. Lymph Node Micrometastasis in EGC with Histological Node Negativity Diagnosed by H-E Stain

| Year | Study | No. of patients | Average no. of LNs | Depth of tumor invasion | Method | Definition of micrometastasis | No. of micrometastatic patients (%) | 5-year survival (positive vs. negative, %) | p-value | Prognostic significance |
|------|-------------------------------|-----------------|--------------------|-------------------------|--------|-------------------------------|-------------------------------------|--|---------|-------------------------|
| 1996 | Maehara et al. ⁸ | 34 | 12.4 | T1 | IHC | pN0 by H-E staining | 8 (23.5) | - | <0.05 | Yes |
| 2000 | Cai et al. ⁵⁰ | 69 | 25.0 | T1b | IHC | pN0 by H-E staining | 17 (24.6) | 82 vs. 100 | <0.01 | Yes |
| 2001 | Morgagni et al. ⁴⁰ | 139 | 10.7 | T1 | IHC | pN0 by H-E staining | 24 (17.3) | 87 vs. 88 | 0.656 | No |
| 2003 | Morgagni et al. ⁴¹ | 300 | 18 | T1 | IHC | pN0 by H-E staining | 30 (10) | 94 vs. 89 | 0.779 | No |
| 2006 | Miyake et al. ⁵¹ | 120 | 29.1 | T1 | IHC | ≤ 0.2 mm | 27 (22.5) | - | - | - |
| 2006 | Sonoda et al. ⁵² | 33 | 31.0 | T1 | RT-PCR | - | 11 (33.3) | - | - | - |
| 2009 | Kim et al. ⁵³ | 90 | 39.2 | T1 | IHC | ≤ 0.2 mm | 9 (10) | 100 vs. 100 (DSS) | - | No |
| 2011 | Cao et al. ⁵⁴ | 160 | 10.4 | T1 | IHC | pN0 by H-E staining | 34 (21.3) | 55.9 vs. 92.9 | <0.001 | Yes |

EGC, early gastric cancer; LNs, lymph nodes; IHC, immunohistochemistry; RT-PCR, reverse transcription-polymerase chain reaction; T1, invasion of lamina propria or submucosa; pN0, node-negative; H-E, hematoxylin-eosin; DSS disease-specific survival.

조직검사에서 pN0으로 진단하였다 하더라도 재발하는 경우가 많다. 여기서 가장 중요한 요소로 림프절의 미세전이를 들 수 있다.⁷⁻⁹ TNM 병기에 따르면 국소 림프절의 미세전이 또는 원위부 림프절의 미세전이는 림프절 병기(node staging)에 포함되어야 하며(pN1mi 또는 M1 LYM+), 유세포 분석기(flow cytometry)나 역전사-중합효소연쇄반응으로 진단된 미세전이는 N0 (mol+) 또는 M0으로 기술하도록 하였다.

이전까지는 주로 면역조직화학법이 위암 환자에서 림프절을 진단하는 데 기본으로 여겨져 왔으나, 최근에는 역전사-중합효소연쇄반응도 이용하여 림프절 전이를 진단하고 있다. 림프절 전이를 진단하는 면역조직화학검사는 상피 표지자(epithelial marker)인 CEA, CK AE1/AE3, CAM 5.2 monoclonal antibody를 흔히 사용하는데, 이와 함께 최근에는 연속 분할법(serial sectioning)을 통하여 진단율을 높이고 있다.³⁹⁻⁴⁵ 일부 연구에서는 림프절의 미세전이를 진단함에 있어서 CEA mRNA를 이용한 역전사-중합효소연쇄반응이 면역조직화학법보다 민감도가 높은 것으로 보고하였으나,⁴⁶ 역전사-중합효소연쇄반응은 거짓 양성 위험성이 있어 항상 주의를 필요로 한다.⁴⁷

조기 위암에 있어서 림프절 전이가 없을 때 내시경적 절제술을 많이 실시하고 있다. 조기 위암의 내시경적 절제술 후에 림프절의 병리학적 진단을 할 수 없기 때문에 임상적 병기 cT1N0이 실제로 병리학적 병기 pT1N0이 아닐 수 있다. 따라서 내시경적 절제술 후 항상 예후가 좋은 것은 아니다.^{48,49} 그동안 조기 위암에서의 림프절 미세전이에 대한 많은 연구들이 있어 왔다(Table 1).^{40,41,50-54} 조기 위암의 림프절 미세전이에 대한 연구들을 보면, cN0으로 수술적 치료를 받았던 조기 위암 환자들을 대상으로 림프절의 미세전이 여부를 면역조직화학법으로 분석한 한 연구에서는 전체의 10% 환자에서 림프절의 미세전이가 진단되었으며, 림프절 미세전이는 림프관 전이 여부 및 종양의 크기와 상관 관계가 있었다.⁵³ 어떤 연구에서는 점막하층을 침범한 조기 위암에서 수술적 절제를 하고 N0으로 진단한 환자를 대상으로 림프절 면역조직화학염색을 실시하였을 때, 약 25%의 환자에서 미세전이를 확인할 수 있었다.⁵⁰ 다른 연구에서는 점막층에 국한된 조기 위암으로 수술한 경우에 병리 조직검사에서 1.2%의 림프절 전이가 확인되었지만, 면역조직화학법을 이용하였을 때는 19%의 환자에서 림프절 미세전이를 확인할 수 있었다.⁵⁵

현재 유럽 및 일본의 가이드라인은 조기 위암의 내시경적 절제술의 확대 적응증 및 완치 기준을 제시하였다.⁵⁶⁻⁵⁸ 내시경적 절제술 전에는 병변의 크기, 깊이, 궤양의 유무, 조직학적 분화도를 바탕으로 적응증을 판단한다. 내시경적 관찰 및 조직검사로 병변의 크기, 궤양의 유무, 조직학적 분화도는 대부분 판단할 수 있지만 병변의 깊이는 시술 전 판단하기 어려운

Table 2. Lymphovascular Invasion and Lymph Node Metastasis, Prognosis

| Year | Study | No. of patients | Depth of tumor invasi | No. of LVI + patient (%) | Lymph node metastasis/LVI + (%) | LVI + according to lymph node metastasis + vs. lymph node metastasis - (%) (p-value) | Survival according to LVI + vs. LVI - (%) (p-value) | DFS according to LVI + vs. LVI - (%) (p-value) |
|------|--------------------------------|-----------------|-----------------------|--------------------------|----------------------------------|--|---|--|
| 2006 | Dicken et al. ⁶¹ | 114 | T1-T4 | 68 (59.6) | - | 76 vs. 30 (<0.01) | 5-year survival 13.9 vs. 55.9 (<0.01) Overall survival odd ratio 2.596 (<0.01) | - |
| 2008 | del Casar et al. ⁶² | 144 | T1-T4 | 46 (31) | - | 39.6 vs. 16.7 (<0.01) | 3 year survival 58.9 vs. 81.6 (<0.01) | - |
| 2010 | Kim et al. ⁶³ | 149 | T1-T4 | 66 (44) | 52/66 (79) (vs. LVI-, p<0.01) | - | 5-year survival 39.6 vs. 54.8 (<0.01) DSS 33.1 vs. 60.4 (<0.01) | 3 year DFS 58.4 vs. 79.4 (<0.01) |
| 2011 | Kim et al. ⁶⁴ | 79 | T1 | 35 (44) | 9/35 (25) | 90 vs. 37.7 (<0.01) | - | - |
| 2012 | Du et al. ⁶⁵ | 436 | T1-T4 | 122 (28) | 71/122 (58.2) (vs. LVI-, p<0.01) | 42.5 vs. 19 (<0.01) | - | - |
| 2015 | Li et al. ⁶⁶ | 1148 | T1-T4 | 404 (35.2) | - | - | - | 27.8 vs. 53.1 (<0.01) |

LVI, lymphovascular invasion; DFS, disease free survival; DSS, disease specific survival.

경우가 있다. 따라서 병변의 깊이는 병변의 육안적 형태와 복부 전산화단층촬영, 내시경 초음파로 점막하 침범 여부를 판단하여야 한다. 내시경적 절제술 후에는 상기의 기준들과 함께 조직학적 결과를 바탕으로 일괄 절제(en-bloc resection) 여부, 수평(horizontal margin) 및 수직(vertical margin) 절제면에서의 암세포 유무, 림프혈관 침범 유무를 판단하여 내시경적 완치 여부를 판단한다. 그 이유는 궁극적으로 상기 기준에 맞지 않으면 림프절 전이의 위험성이 커지기 때문이다.

일반적으로 위암 전이의 첫 번째 단계는 림프혈관 침범(lympho-vascular invasion)으로 알려져 있으며, 림프혈관 침범이 있다면 림프절 전이의 가능성을 시사한다.^{59,60} 림프혈관 침범과 림프절 전이 및 예후와 관련된 많은 연구들이 있다(Table 2).⁶¹⁻⁶⁶ 림프관 침범 여부는 H-E 염색을 기본으로 판단하지만, 민감도가 떨어지는 경우가 많아 LYVE-1, VEGFR-3 및 Prox-1에 대한 항체를 이용한 면역조직화학법을 보고하였다.^{67,68} D2-40에 대한 항체를 이용한 면역조직화학법도 그 유용성을 보고하였는데, 이것은 동결 절편(frozen section)에서만이 아니라 파라핀 절편(paraffin section)에서도 측정이 가능하여 기존의 다른 염색법보다 더 정확한 림프관 침범 여부를 판단할 수 있었다.⁶⁹ 그 외에도 CD 34에 대한 항체를 이용한 면역조직화학법을 많이 적용하고 있는데,⁷⁰ 조기 위암의 내시경적 절제 후 H-E 염색에 더하여 D2-40 및 CD 34에 대한 면역조직화학 검사를 추가로 한다면 림프혈관 침범에 대한 보다 정확한 평가 및 그에 따른 림프절 전이여부의 판단이 가능할 것이다.

최근에 감시 림프절 운항술(sentinel node navigation surgery, SNNS)의 개념이 대두되었다. SNNS는 흑색종과 유방암 환자에서 많이 연구하고 시행하여 왔으며, 수술시 림프절 절제를 제한함으로써 수술의 범위를 줄일 수 있었다.^{71,72} 위암에 있어서는 위 주위의 복잡한 림프선의 흐름과 여러 연구 결과들의 불일치로 논란이 많은데, 위암 수술에 있어서 SNNS의 개념은 21세기의 일본의 연구들에서 시작하였다.^{73,74} SNNS는 염색약(indocyanine green, lymphazurin, etc.) 또는 radioisotope colloid (technetium-99m tin colloid, technetium-99m antimony sulfur colloid, etc)를 종양 주위에 주입하여 염색약이 착색되거나 radioisotope이 관찰되는 림프절을 찾아 H-E 염색, 면역조직화학법 및 역전사-중합효소연쇄반응을 시행한다. 만약 sentinel node에서 거대전이(macro-metastasis)나 미세전이가 없으면 위 절제술 및 감시 림프절 절제만 시행한다.^{75,76} 일본 위암학회 가이드라인은 cT1N0의 병기에서 림프절 전이의 위험이 없는 환자에 한하여 내시경적 절제술의 적응증을 제시하고 있다. 한편으로는 내시경적 절제술의 적응증에 해당하지 않는 환자들에서도 실제 림프절의 전이 위험이 상당히 낮음을 감안한다면 수술 중 림프절의 미세전이

여부가 매우 중요하고, 따라서 빠르고 민감도가 높은 방법들을 필요로 하게 되었다. 최근에는 CK-19, CK-20 및 CEA를 측정하는 실시간 다중 역전사-중합효소연쇄반응(real-time multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction)을 이용하여 임상적으로 병기 cT1N0 또는 cT2N0인 위암 환자에서 림프절의 미세전이를 진단에 유용한 방법이라고 주장하였고, 또 다른 연구에서는 윈스텝 핵산 증폭(one-step nucleic acid amplification)이라는 방법을 통하여 정확하고 빠르게 림프절의 전이 여부를 판단할 수 있다고 주장하였다.^{77,78} 그러나 아직까지 임상 적용에 대해서는 많은 거짓 음성 결과로 인하여 논란이 있는 실정이다.^{79,80}

3. 골수 미세전이(bone marrow micrometastasis)

골수의 미세전이는 나쁜 예후와 연관되어 있다고 알려져 있다.⁸¹ 골수는 임상적으로 미세전이를 할 수 있는 장기이며, 심지어 명확한 골전이가 드문 위암이나 대장암에서도 일어날 수 있는 것으로 보고하였다.⁸²⁻⁸⁴ 골수는 파종된 상피암세포가 다른 장기로 전이되기 전에 저장소로서의 역할을 할 수 있기 때문이다.^{85,86} 골수의 미세전이를 진단하는 가장 유용한 방법은 골수 흡인 생검이고, 이어 CEA, CK AE1/AE3 등을 이용한 면역조직화학법이나 역전사-중합효소연쇄반응을 이용하여서도 진단할 수 있다.⁸⁷⁻⁹⁰ 현재 여러 연구에서 수술시 시행한 골수 흡인 생검에서 골수의 미세전이는 32.6%에서 53%까지 보고하였다.⁹¹⁻⁹⁴ 반면 다른 연구에서는 골수의 미세전이와 수술 후 재발 또는 예후와 큰 연관성이 없는 것으로 보고하고 있어,⁹⁵ 현재까지 위암 환자에서 골수의 미세전이의 임상적 중요성은 명확하지 않은 실정이다.

4. 말초혈액 내 순환 종양세포(circulating tumor cell)

다양한 종류의 암에서 말초혈액 내 순환 종양세포에 대한 연구가 진행되어 왔다.⁹⁶⁻⁹⁸ 이것을 진단하기 위해서는 높은 민감도, 특이도 및 재현성이 필요하며, 기본적으로 검사는 두 가지 과정으로 농축(enrichment)과 탐지(detection)로 진행한다. 농축과정은 말초혈액 내 순환 종양세포의 수가 매우 적으므로 필요한 과정이다. 농축 후에 순환 종양세포들을 분리하고 탐지하는 과정이 필요한데, 지금까지는 면역조직화학법, 역전사-중합효소연쇄반응법 등을 이용하였지만,^{99,102} 최근에는 cellsearch system 등의 cytometric system이 순환 종양세포를 진단하기 위하여 개발되어 재현성 높은 정량적인 결과를 얻을 수 있다고 보고하였다.^{103,104} Cellsearch system은 먼저 상피세포 표지자인 epithelial cell adhesion molecule에 양성인 세포들만 농축하고, 이어서 fluorescent anti-cytokeratin antibody (CK 8, 18, 19, 4',6-diamidino-2-phenylindole: 상피세포 표지자) 및 anti-CD 45 monoclonal anti-

Table 3. Summary of the Detection of Micrometastasis in Gastric Cancer

| | Material | Immuno-histochemistry | Molecular biology (RT-PCR) |
|-----------------------------------|--------------------------|---|--|
| Peritoneal micrometastasis | Peritoneal washing fluid | CEA Ber Ep4 (Low sensitivity) HEA-125 (Low sensitivity) | CEA CK 20 MMP-7 |
| Lymph node micrometastasis | Dissected lymph node | CEA, CK AE1/AE3 CAM5.2 | CEA, CK 20 |
| Bone marros metastasis | Aspirated bone marrow | CEA, CK AE1/AE3 | CEA, CK 20 TFF1, MUC2 |
| Peripheral circulating tumor cell | Peripheral blood | Cytometric system (Cellsearch system, etc) | IHC (CEA, CK 8, CK 18, CK 19) RT-PCR (CEA, CK 20, TFF1) |

RT-PCR, reverse transcription-polymerase chain reaction; CEA, carcinoembryonic antigen; Ber Ep4, Ep-CAM/epithelial specific antigen; HEA-125, mouse monoclonal to EpCAM; CK, cytokeratin; MMP-7, matrix metalloproteinase-7; TFF, trefoil factor; MUC2, mucin 2; oligomeric mucus/gel-formin; IHC, immunohistochemistry.

body (백혈구 표지자)에 염색한다. Cytokeratin 및 4',6-diamidino-2-phenylindole에 양성이며, CD 45에 음성인 순환 종양세포들을 semiautomated fluorescent microscope법으로 측정한다. 이전의 연구에서는 일부 암 환자에서 순환 종양 세포가 예후와 연관이 있을 것으로 보고하였으나,¹⁰⁵ 위암에서는 아직 많은 연구가 없는 실정이다. 최근의 연구에서는 136 명의 진행성 위암 환자들을 대상으로 cellsearch system을 이용한 순환 종양세포를 측정하였고, 순환 종양세포는 progression-free survival의 독립적 인자라고 주장하였다.¹⁰⁶ 미세전이의 일환으로 말초혈액 순환 종양세포를 진단하는 것은 암의 병기 및 예후, 치료 방향 등을 결정하는 데 영향을 미칠 수 있을 것으로 판단되며 앞으로 대규모의 전향적인 연구가 필요할 것으로 보인다

결 론

위암은 수술 및 광범위 림프절 절제술 후 완전 절제(R0 resection)로 진단하더라도 재발하는 경우가 흔하며, 재발하는 경우에서는 복막이 가장 흔한 재발 부위이다. 또한 림프절 전이 여부는 암의 가장 중요한 예후 인자 중의 하나이지만, 림프절 전이가 pN0으로 진단이 되었더라도 재발하는 경우가 있다. 그 이유로는 고식적인 병리검사 방법으로는 진단하기 어려운 미세전이를 생각해 볼 수 있다. 위암에서 미세전이는 복막, 림프절에서 많은 연구가 되었으며, 또한 골수 및 말초혈액 내에서도 미세전이에 대한 연구가 이루어지고 있다(Table 3). 림프절 및 복막액의 면역조직화학법, 역전사-중합효소연쇄반응 등의 검사를 이용한 미세전이의 진단으로 병기 및 예후, 치료 방향이 바뀔 수 있을 것으로 보인다. 최근 말초혈액 내 순환 종양세포에 대한 연구가 활발하게 진행 중이며, 검체 습득의 편의성을 생각하면 앞으로 많은 발전이 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Piazuelo MB, Correa P. Gastric cancer: overview. *Colomb Med (Cali)* 2013;44:192-201. eCollection 2013.
- Shimada Y. JGCA (The Japan Gastric Cancer Association). Gastric cancer treatment guidelines. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:58.
- Oh CM, Won YJ, Jung KW, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2013. *Cancer Res Treat* 2016;48:436-450.
- Yashiro M, Matsuoka T. Sentinel node navigation surgery for gastric cancer: overview and perspective. *World J Gastrointest Surg* 2015;7:1-9.
- Nashimoto A, Akazawa K, Isobe Y, et al. Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer* 2013;16:1-27.
- Yamada E, Miyaishi S, Nakazato H, et al. The surgical treatment of cancer of the stomach. *Int Surg* 1980;65:387-399.
- Marano L, Polom K, Patrìti A, et al. Surgical management of advanced gastric cancer: an evolving issue. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:18-27.
- Maehara Y, Oshiro T, Endo K, et al. Clinical significance of occult micrometastasis lymph nodes from patients with early gastric cancer who died of recurrence. *Surgery* 1996;119:397-402.
- Ishida K, Katsuyama T, Sugiyama A, Kawasaki S. Immunohistochemical evaluation of lymph node micrometastases from gastric carcinomas. *Cancer* 1997;79:1069-1076.
- Liefers GJ, Cleton-Jansen AM, van de Velde CJ, et al. Micrometastases and survival in stage II colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:223-228.
- Pantel K, Cote RJ, Fodstad O. Detection and clinical importance of micrometastatic disease. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1113-1124.
- Goeminne JC, Guillaume T, Symann M. Pitfalls in the detection of disseminated non-hematological tumor cells. *Ann Oncol* 2000;11:785-792.
- Mezhr JJ, Shah MA, Jacks LM, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. *Indian J Surg Oncol* 2011;2:16-23.
- Badgwell B, Cormier JN, Krishnan S, et al. Does neoadjuvant treatment for gastric cancer patients with positive peritoneal cy-

- tology at staging laparoscopy improve survival? *Ann Surg Oncol* 2008;15:2684-2691.
15. Koga S, Kaibara N, Iitsuka Y, Kudo H, Kimura A, Hiraoka H. Prognostic significance of intraperitoneal free cancer cells in gastric cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 1984;108:236-238.
 16. Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, et al. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 1999;178:256-262.
 17. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, van de Velde CJ. Prognostic value of positive cytology findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 1996;83:672-674.
 18. Ribeiro U Jr, Safatle-Ribeiro AV, Zilberstein B, et al. Does the intraoperative peritoneal lavage cytology add prognostic information in patients with potentially curative gastric resection? *J Gastrointest Surg* 2006;10:170-176, discussion 176-177.
 19. Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M, Brennan M, Coit D. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Ann Surg Oncol* 2005;12:347-353.
 20. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011;14:101-112.
 21. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3077-3079.
 22. La Torre M, Ferri M, Giovagnoli MR, et al. Peritoneal wash cytology in gastric carcinoma. Prognostic significance and therapeutic consequences. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:982-986.
 23. Yabusaki H, Nakagawa S, Nashimoto A. Clinical significance of washing cytology in patients with advanced gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2005;32:1643-1645.
 24. Dalal KM, Woo Y, Kelly K, et al. Detection of micrometastases in peritoneal washings of gastric cancer patients by the reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Gastric Cancer* 2008;11:206-213.
 25. Noura S, Yamamoto H, Ohnishi T, et al. Comparative detection of lymph node micrometastases of stage II colorectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2002;20:4232-4241.
 26. Sugita Y, Fujiwara Y, Taniguchi H, et al. Quantitative molecular diagnosis of peritoneal lavage fluid for prediction of peritoneal recurrence in gastric cancer. *Int J Oncol* 2003;23:1419-1423.
 27. Katsuragi K, Yashiro M, Sawada T, Osaka H, Ohira M, Hirakawa K. Prognostic impact of PCR-based identification of isolated tumour cells in the peritoneal lavage fluid of gastric cancer patients who underwent a curative R0 resection. *Br J Cancer* 2007;97:550-556.
 28. Kodera Y, Nakanishi H, Ito S, et al. Prognostic significance of intraperitoneal cancer cells in gastric carcinoma: detection of cytokeratin 20 mRNA in peritoneal washes, in addition to detection of carcinoembryonic antigen. *Gastric Cancer* 2005;8:142-148.
 29. Takata A, Kurokawa Y, Fujiwara Y, et al. Prognostic value of CEA and CK20 mRNA in the peritoneal lavage fluid of patients undergoing curative surgery for gastric cancer. *World J Surg* 2014;38:1107-1111.
 30. Mori K, Aoyagi K, Ueda T, et al. Highly specific marker genes for detecting minimal gastric cancer cells in cytology negative peritoneal washings. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;313:931-937.
 31. Li Z, Zhang D, Zhang H, et al. Prediction of peritoneal recurrence by the mRNA level of CEA and MMP-7 in peritoneal lavage of gastric cancer patients. *Tumour Biol* 2014;35:3463-3470.
 32. Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, et al. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:531-546.
 33. D'Ugo DM, Pende V, Persiani R, Rausei S, Picciocchi A. Laparoscopic staging of gastric cancer: an overview. *J Am Coll Surg* 2003;196:965-974.
 34. Ajani JA, Mansfield PF, Lynch PM, et al. Enhanced staging and all chemotherapy preoperatively in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2403-2411.
 35. Tourani SS, Cabalag C, Link E, Chan ST, Duong CP. Laparoscopy and peritoneal cytology: important prognostic tools to guide treatment selection in gastric adenocarcinoma. *ANZ J Surg* 2015;85:69-73.
 36. Brar SS, Mahar AL, Helyer LK, et al. Processes of care in the multidisciplinary treatment of gastric cancer: results of a RAND/UCLA expert panel. *JAMA Surg* 2014;149:18-25.
 37. Kwon SJ, Kim GS. Prognostic significance of lymph node metastasis in advanced carcinoma of the stomach. *Br J Surg* 1996;83:1600-1603.
 38. Nitti D, Marchet A, Olivieri M, et al. Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1077-1085.
 39. Harrison LE, Choe JK, Goldstein M, Meridian A, Kim SH, Clarke K. Prognostic significance of immunohistochemical micrometastases in node negative gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2000;73:153-157.
 40. Morgagni P, Saragoni L, Folli S, et al. Lymph node micrometastases in patients with early gastric cancer: experience with 139 patients. *Ann Surg Oncol* 2001;8:170-174.
 41. Morgagni P, Saragoni L, Scarpi E, et al. Lymph node micrometastases in early gastric cancer and their impact on prognosis. *World J Surg* 2003;27:558-561.
 42. Kim JH, Park JM, Jung CW, et al. The significances of lymph node micrometastasis and its correlation with E-cadherin expression in pT1-T3N0 gastric adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2008;97:125-130.
 43. Matsumoto M, Natsugoe S, Ishigami S, et al. Lymph node micrometastasis and lymphatic mapping determined by reverse transcriptase-polymerase chain reaction in pN0 gastric carcinoma. *Surgery* 2002;131:630-635.
 44. Okada Y, Fujiwara Y, Yamamoto H, et al. Genetic detection of lymph node micrometastases in patients with gastric carcinoma by multiple-marker reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay. *Cancer* 2001;92:2056-2064.
 45. Isozaki H, Okajima K, Fujii K. Histological evaluation of lymph node metastasis on serial sectioning in gastric cancer with radical lymphadenectomy. *Hepatogastroenterology* 1997;44:1133-1136.

46. Arigami T, Natsugoe S, Uenosono Y, et al. Evaluation of sentinel node concept in gastric cancer based on lymph node micrometastasis determined by reverse transcription-polymerase chain reaction. *Ann Surg* 2006;243:341-347.
47. Davids V, Kidson SH, Hanekom GS. Melanoma patient staging: histopathological versus molecular evaluation of the sentinel node. *Melanoma Res* 2003;13:313-324.
48. Aikou T, Higashi H, Natsugoe S, Hokita S, Baba M, Tako S. Can sentinel node navigation surgery reduce the extent of lymph node dissection in gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2001;8(9 Suppl):90S-93S.
49. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Otani Y, Kitajima M. Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. *Br J Surg* 2002;89:604-608.
50. Cai J, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Micrometastasis in lymph nodes and microinvasion of the muscularis propria in primary lesions of submucosal gastric cancer. *Surgery* 2000;127:32-39.
51. Miyake K, Seshimo A, Kameoka S. Assessment of lymph node micrometastasis in early gastric cancer in relation to sentinel nodes. *Gastric Cancer* 2006;9:197-202.
52. Sonoda H, Yamamoto K, Kushima R, et al. Detection of lymph node micrometastasis in pN0 early gastric cancer: efficacy of duplex RT-PCR with MUC2 and TFF1 in mucosal cancer. *Oncol Rep* 2006;16:411-416.
53. Kim JJ, Song KY, Hur H, Hur JI, Park SM, Park CH. Lymph node micrometastasis in node negative early gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:409-414.
54. Cao L, Hu X, Zhang Y, Huang G. Adverse prognosis of clustered-cell versus single-cell micrometastases in pN0 early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2011;103:53-56.
55. Cai J, Ikeguchi M, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Micrometastasis in lymph nodes of mucosal gastric cancer. *Gastric Cancer* 2000;3:91-96.
56. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011;14:113-123.
57. Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2016;28:3-15.
58. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2015;47:829-854.
59. Weidner N. New paradigm for vessel intravasation by tumor cells. *Am J Pathol* 2002;160:1937-1939.
60. Langheinrich MC, Schellerer V, Perrakis A, et al. Molecular mechanisms of lymphatic metastasis in solid tumors of the gastrointestinal tract. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5:614-623.
61. Dicken BJ, Graham K, Hamilton SM, et al. Lymphovascular invasion is associated with poor survival in gastric cancer: an application of gene-expression and tissue array techniques. *Ann Surg* 2006;243:64-73.
62. del Casar JM, Corte MD, Alvarez A, et al. Lymphatic and/or blood vessel invasion in gastric cancer: relationship with clinicopathological parameters, biological factors and prognostic significance. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:153-161.
63. Kim JH, Park SS, Park SH, et al. Clinical significance of immunohistochemically-identified lymphatic and/or blood vessel tumor invasion in gastric cancer. *J Surg Res* 2010;162:177-183.
64. Kim H, Kim JH, Park JC, Lee YC, Noh SH, Kim H. Lymphovascular invasion is an important predictor of lymph node metastasis in endoscopically resected early gastric cancers. *Oncol Rep* 2011;25:1589-1595.
65. Du CY, Chen JG, Zhou Y, et al. Impact of lymphatic and/or blood vessel invasion in stage II gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2012;18:3610-3616.
66. Li P, He HQ, Zhu CM, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in patients with resectable gastric cancer: a large retrospective study from Southern China. *BMC Cancer* 2015;15:370.
67. Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, et al. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat Med* 2001;7:192-198.
68. Parr C, Jiang WG. Quantitative analysis of lymphangiogenic markers in human colorectal cancer. *Int J Oncol* 2003;23:533-539.
69. Arigami T, Natsugoe S, Uenosono Y, et al. Lymphatic invasion using D2-40 monoclonal antibody and its relationship to lymph node micrometastasis in pN0 gastric cancer. *Br J Cancer* 2005;93:688-693.
70. Gresta LT, Rodrigues-Júnior IA, de Castro LP, Cassali GD, Cabral MM. Assessment of vascular invasion in gastric cancer: a comparative study. *World J Gastroenterol* 2013;19:3761-3769.
71. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-553.
72. Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 1999;230:453-463; discussion 463-455.
73. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al. The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin North Am* 2000;80:1799-1809.
74. Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O, et al. Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery* 2001;129:335-340.
75. Saikawa Y, Otani Y, Kitagawa Y, et al. Interim results of sentinel node biopsy during laparoscopic gastrectomy: possible role in function-preserving surgery for early cancer. *World J Surg* 2006;30:1962-1968.
76. Takeuchi H, Oyama T, Kamiya S, et al. Laparoscopy-assisted proximal gastrectomy with sentinel node mapping for early gastric cancer. *World J Surg* 2011;35:2463-2471.
77. Shimizu Y, Takeuchi H, Sakakura Y, et al. Molecular detection of sentinel node micrometastases in patients with clinical N0 gastric carcinoma with real-time multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction assay. *Ann Surg Oncol* 2012;19:469-477.
78. Yaguchi Y, Sugawara H, Tsujimoto H, et al. One-step nucleic acid amplification (OSNA) for the application of sentinel node concept in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2289-2296.
79. Ryu KW, Eom BW, Nam BH, et al. Is the sentinel node biopsy clinically applicable for limited lymphadenectomy and modified gastric resection in gastric cancer? A meta-analysis of feasibility studies. *J Surg Oncol* 2011;104:578-584.

80. Kitagawa Y, Fujii H, Kumai K, et al. Recent advances in sentinel node navigation for gastric cancer: a paradigm shift of surgical management. *J Surg Oncol* 2005;90:147-151; discussion 151-152.
81. Braun S, Pantel K, Müller P, et al. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. *N Engl J Med* 2000;342:525-533.
82. Lindemann F, Schlimok G, Dirschedl P, Witte J, Riethmüller G. Prognostic significance of micrometastatic tumour cells in bone marrow of colorectal cancer patients. *Lancet* 1992;340:685-689.
83. Diel IJ, Kaufmann M, Goerner R, Costa SD, Kaul S, Bastert G. Detection of tumor cells in bone marrow of patients with primary breast cancer: a prognostic factor for distant metastasis. *J Clin Oncol* 1992;10:1534-1539.
84. Thorban S, Roder JD, Pantel K, Siewert JR. Immunocytochemical detection of isolated epithelial tumor cells in bone marrow of patients with pancreatic carcinoma. *Am J Surg* 1996;172:297-298.
85. Pantel K, Dickmanns A, Zippelius A, et al. Establishment of micrometastatic carcinoma cell lines: a novel source of tumor cell vaccines. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1162-1168.
86. Putz E, Witter K, Offner S, et al. Phenotypic characteristics of cell lines derived from disseminated cancer cells in bone marrow of patients with solid epithelial tumors: establishment of working models for human micrometastases. *Cancer Res* 1999;59:241-248.
87. Borgen E, Beiske K, Trachsel S, et al. Immunocytochemical detection of isolated epithelial cells in bone marrow: non-specific staining and contribution by plasma cells directly reactive to alkaline phosphatase. *J Pathol* 1998;185:427-434.
88. Valladares-Ayerbes M, Blanco M, Haz M, et al. Prognostic impact of disseminated tumor cells and microRNA-17-92 cluster deregulation in gastrointestinal cancer. *Int J Oncol* 2011;39:1253-1264.
89. Oki E, Maehara Y, Tokunaga E, et al. Detection of disseminated cancer cells in bone marrow of gastric cancer using real time quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Cancer Lett* 2002;188:191-198.
90. Dardaei L, Shahsavani R, Ghavamzadeh A, et al. The detection of disseminated tumor cells in bone marrow and peripheral blood of gastric cancer patients by multimarker (CEA, CK20, TFF1 and MUC2) quantitative real-time PCR. *Clin Biochem* 2011;44:325-330.
91. Maehara Y, Yamamoto M, Oda S, et al. Cytokeratin-positive cells in bone marrow for identifying distant micrometastasis of gastric cancer. *Br J Cancer* 1996;73:83-87.
92. Matsunami K, Nakamura T, Oguma H, Kitamura Y, Takasaki K. Detection of bone marrow micrometastasis in gastric cancer patients by immunomagnetic separation. *Ann Surg Oncol* 2003;10:171-175.
93. Macadam R, Sarela A, Wilson J, MacLennan K, Guillou P. Bone marrow micrometastases predict early post-operative recurrence following surgical resection of oesophageal and gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:450-454.
94. Jauch KW, Heiss MM, Gruetzner U, et al. Prognostic significance of bone marrow micrometastases in patients with gastric cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1810-1817.
95. Oki E, Kakeji Y, Baba H, et al. Clinical significance of cytokeratin positive cells in bone marrow of gastric cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007;133:995-1000.
96. Racila E, Euhus D, Weiss AJ, et al. Detection and characterization of carcinoma cells in the blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:4589-4594.
97. Ghossein RA, Bhattacharya S, Rosai J. Molecular detection of micrometastases and circulating tumor cells in solid tumors. *Clin Cancer Res* 1999;5:1950-1960.
98. Gaforio JJ, Serrano MJ, Sanchez-Rovira P, et al. Detection of breast cancer cells in the peripheral blood is positively correlated with estrogen-receptor status and predicts for poor prognosis. *Int J Cancer* 2003;107:984-990.
99. Shariat SF, Roudier MP, Wilcox GE, et al. Comparison of immunohistochemistry with reverse transcription-PCR for the detection of micrometastatic prostate cancer in lymph nodes. *Cancer Res* 2003;63:4662-4670.
100. Straub B, Müller M, Krause H, Schrader M, Miller K. Quantitative real-time rt-PCR for detection of circulating prostate-specific antigen mRNA using sequence-specific oligonucleotide hybridization probes in prostate cancer patients. *Oncology* 2003;65 Suppl 1:12-17.
101. Moreno JG, O'Hara SM, Gross S, et al. Changes in circulating carcinoma cells in patients with metastatic prostate cancer correlate with disease status. *Urology* 2001;58:386-392.
102. Kolostova K, Matkowski R, Gurlich R, et al. Detection and cultivation of circulating tumor cells in gastric cancer. *Cytotechnology* 2016;68:1095-1102.
103. Allard WJ, Matera J, Miller MC, et al. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases. *Clin Cancer Res* 2004;10:6897-6904.
104. Farace F, Massard C, Vimond N, et al. A direct comparison of CellSearch and ISET for circulating tumour-cell detection in patients with metastatic carcinomas. *Br J Cancer* 2011;105:847-853.
105. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:781-791.
106. Okabe H, Tsunoda S, Hosogi H, et al. Circulating tumor cells as an independent predictor of survival in advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3954-3961.