



KR9800521

KAERI/RR-1774/97

# 위암환자에서 혈액중 미세 잔존암의 진단법에 관한 연구 .

Detection of Free Gastric Cancer Cell in Peripheral  
and Portal Blood

연구 기관  
원자력병원

韓國原子力研究所

29 - 41

# 제 출 문

한 국 원 자 력 연 구 소 장 귀 하

본 보고서를 “ 위암환자에서 혈액중 미세 잔존암의 진단법에 관한 연구 ” 과제  
의 최종보고서로 제출합니다.

1998 . 1 . 24 .

연구 기관 명 : 외 과 6 과

연구 책임자 : 방 호 윤

연구 원 : 이 종 인

감 수 위 원 : 진 수 일

홍 석 일

# 요 약 문

## I. 제목

위암환자에서 혈액중 미세 잔존암의 진단법에 관한 연구

## II. 연구개발의 목적 및 필요성

위암은 우리나라에서 발생율과 암 사망 원인 중 수위를 차지하는 암종이다. 위암의 재발은 혈행성, 림프절로의 전이 그리고 복강내 파종의 형태가 있다. 이러한 세 가지의 재발 형태중 혈행성 전이는 전체 전이의 약 30-40%를 차지한다.

일단, 간이나 전신 전이가 일어난 후에는 치료가 어려운데 그 이유로는 조기에 진단하기가 쉽지 않고 재발부위가 다발성인 경우가 많기 때문이다. 따라서 전신 전이가 일어날 수 있는 고 위험군을 예측할 수 있는 방법을 개발하는 것은 매우 중요하다. 만약 혈액중 미세 전이암을 증명해 낼 수 있다면 위암의 진행이나 전이의 위험도 그리고 예후를 예측하는데 좋은 지표가 될 수 있을 것이다.

## III. 연구개발의 내용 및 범위

위암으로 진단후 개복술을 시행받은 환자 24명을 대상으로 수술전 혈청 CEA치를 측정하고 미세 전이암을 증명하기 위하여 수술 중 간 문맥혈과 말초혈액에서 혈액을 채취하여 CEA gene specific primer를 이용하여 RT-PCR을 시행하였다.

## IV. 연구개발결과

위선암으로 진단받고 원자력병원 외과에서 1997년 1월부터 1997년 11월까지 개복술을 시행받은 1기 3예, 2기 2예, 3a기 9예, 3b기 7예 그리고 4기 3예로 모두 24예를 대상으로 하였다. 평균 연령은 49.2세이었고 남녀 성비는 13명 대 11명으로 1.2대 1이었다

평균 혈청내 CEA치는 10.4ng/ml였으며, 5ng/ml이하를 정상으로 보았을 때 3b기 1예와 4기 1예, 모두 2예에서만 정상치 이상이였다. 또한 간 문맥혈 및 말초혈액 모두에서 CEA gene specific primer를 이용한 RT-PCR 검사법으로 양성인 환자는 없었다.

#### V. 연구개발결과의 활용계획

CEA gene specific primer를 이용한 RT-PCR 검사법이 면역 조직화학적 염색법 (immunohistochemical staining)보다 민감도(sensitivity)가 높은 것으로 알려져 있으나 실제로 위암환자에서 혈액내 미세 전이암의 진단에 이용해 본 바, 양성율이 생각외로 낮으므로 혈행성 전이를 일으키는 고위험군을 찾기 위한 임상검사로 활용하기에는 적절하지 않다고 생각된다.

# S U M M A R Y

## I. Project Title

Detection of Free Gastric Cancer Cell in Peripheral and Portal Blood

## II. Objective and Importance of the Project

Gastric cancer is still the most common malignant neoplasm and the leading cause of cancer death in Korea. There are three patterns of recurrence of gastric cancer, hematogenous metastasis, lymphatic metastasis and peritoneal recurrence. Among the three types of recurrences, the hematogenous metastasis constitutes 30-40%.

In fact, there is no definite treatment modality after liver or systemic metastasis. So it is important to develop a new method to predict the high risk patients for systemic recurrence. If we can detect metastatic cell in circulation, it may be beneficial in assessing tumor progression, metastatic potential and prognosis.

## III. Scope and Contents of the Project

Reverse transcriptase-polymerase chain reaction(RT-PCR) for CEA was applied to detect circulating cancer cells in the peripheral and portal blood for 24 gastric cancer patients and serum CEA level was checked preoperatively. The blood samplings in portal and peripheral blood was obtained during operation and RT-PCR analysis was done.

#### IV. Results and Porposal for Applications

RT-PCR analysis was performed in peripheral and portal blood samples from 24 patients with gasrtic cancer(stage Ia, b, n=3; stage II, n=2; stage IIIa, n=9; stage IIIb, n=7; stage IV, n=3). Mean age was 49.2 years old and male : female was 1.2 : 2(13:11 patients). The mean serum CEA level was 10.4 ng/ml and that was higher than normal in only 2 cases.

There was no positive case of tumor cell in portal and peripheral blood using RT-PCR and CEA gene specific primer.

Our present study has revealed an unexpectedly low incidence of circulating cancer cells in gastric cancer patients and it seems to be inappropriate for clinical application because the detetion rate is too low.

# C O N T E N T S

Chapter I. Introduction -----	8
Chapter II. Current status of national or international study about this subject -----	10
Chapter III. Materials, Methods and Results -----	11
Chapter IV. Degree of Achievements and Contribution -----	13
Chapter V. Future Plan of Application -----	13
Chapter VI. Discussion -----	14
Chapter VII. References -----	16

# 목 차

제 1 장	서 론	-----8
제 2 장	국내외 기술개발 현황	-----10
제 3 장	연구개발수행 내용 및 결과	-----11
제 4 장	연구개발목표 달성도 및 대외기여도	-----13
제 5 장	연구개발결과의 활용계획	-----13
제 6 장	토의	-----14
제 7 장	참고 문헌	-----16



## 제 1 장 서론

위암은 우리나라에서 발생하는 암종 중 남성에서는 제 1위, 여성에서는 자궁경부암에 이어 2위로서 가장 흔한 암종이며 남성 100명당 7명, 여성 100명당 3명은 언젠가는 위암이 걸리는 것(누적 발생율: cumulative risk)으로 알려져 있어, 우리나라는 전세계적으로 가장 발생 수준이 높은 나라 가운데 하나로 분류된다. 따라서 그 발생 원인을 규명하고 발병후의 치료 방침을 결정하기 위한 활발한 의학적 연구가 필요한 상태이다. 위암에 대한 가장 효율적인 치료법은 수술이나, 성공적인 수술과 보조 요법을 시행하여도 아직도 높은 재발율을 보이고 있다.

수술받은 위암 환자가 사망하는 가장 흔한 원인은 암의 재발이며, 재발의 약 90%가 수술후 5년내에 일어난다. 위암의 재발 양상은 연구하는 방법에 따라 차이가 있을 수 있지만 크게 간 및 혈행성 전이(hematogenous metastasis), 림프절로의 전이(lymphatic metastasis) 그리고 복강내 파종(peritoneal seeding)의 형태로 나타나며, 일반적으로 재발 부위 및 재발까지의 기간은 원발암의 진행도와 밀접한 관련이 있으며 재발시 치료가 어려운데 그 이유로는 조기에 진단하기가 쉽지 않고 재발부위가 다발성인 경우가 많기 때문이다. 그 중 혈행성 전이는 암 주위에 산재해 있는 미세혈관 벽을 뚫고 혈관내로 침습한 암세포가 순환계를 따라 원격장기에 도달하여 전이 병소를 형성하는 것으로 호발장기는 간, 폐, 골 등이며, 그 빈도는 보고마다 약간의 차이는 있으나 대개 재발의 30 내지 40%정도를 차지한다고 알려져 있다<sup>1)</sup>.

이러한 혈행성 전이의 고 위험군에 대한 예측수단으로 정확히 제시된 것은 없고, 혈청내 CEA치를 측정하여 상승된 경우 40-70%의 환자에서 이미 전신 질환을 의미한다는 보고도 있으며<sup>2)</sup>, 미세 잔존암(minimal residual tumor)나 미세 전이암(micrometastatic tumor)을 찾아내기 위하여 세포 양식(cell culture), 면역조직화학적 염색법(immunohistochemical staining) 등을 써서 혈액암이나 다른 고형암에서 말초혈액과 골수에서 암세포를 증명하였고, 생존율과의 연관성도 증명하였다<sup>3-5)</sup>. 최근에 분자 생물학적 연구방법으로 개발된 reverse transcriptase polymerase chain

reaction(RT-PCR)검사법은 혈액 monocyte  $10^6$ - $10^7$ 개의 세포당 한 개의 암 세포를 찾을 수 있을 정도로 높은 민감도(sensitivity) 때문에 많이 응용되고 있는 방법이다<sup>6,7)</sup>. 이러한 RT-PCR검사법은 암세포에서 염색체 이상을 찾아내는 방법 외에도 암세포가 분비하는 oncoprotein이나 종양특이항원 등을 만들기 위한 mRNA의 transcription을 증폭시켜서 증명해 내기도한다. 이 중 CEA는 유방암 및 위장관암에서 많이 분비되며 이를 이용하여 소화기 종양의 미세 잔존암이나 미세 전이암의 진단에 사용된다.

본 연구에서는 위암의 혈행성 전이를 일으키는 고 위험군을 미리 예측해 보기 위해 CEA를 이용한 RT-PCR법을 사용하여 간 문맥 및 말초혈액에서의 유리암 세포를 증명하고, 이 두 군 간의 발견율(detection rate)을 비교하여 가능하다면 환자의 생존율과의 상관관계를 증명해 보고자 하였다.

## 제 2 장 국내외 기술개발 현황

악성 종양에서의 예후는 그 질병의 전이와 밀접한 관계가 있다. 또한 치료 방법이 달라질 수 있기 때문에 종양의 정확한 병기를 아는 것은 매우 중요한 일이다. 재발의 위험도가 높은 환자군을 미리 예측하기 위해서 미세 전이암세포(micrometastatic tumor cell)를 찾아내기 위한 연구가 최근 들어 활발하게 진행되고 있다.

이렇게 임상적으로는 발견이 되지 않는 subclinical tumor cell dissemination을 찾아내기 위한 방법으로 면역조직화학적 염색법(immunohistochemical staining)<sup>7,8)</sup>이나 분자 생물학적 연구방법으로 개발된 reverse transcriptase polymerase chain reaction(RT-PCR)검사법을 이용한 보고가 최근 많이 보고되고 있다<sup>6,7)</sup>. 위암에 대한 면역조직화학적 염색법에 대한 연구로는 Schlimok G.등이 골수에서 미세 전이암을 면역조직화학적 방법으로 진단하여 독립적인 예후 인자로 보고한바 있다<sup>7)</sup>. 분자 생물학적 연구 방법은 point mutation<sup>9)</sup>이나 gene rearrangement<sup>10)</sup> 또는 조직 특이 mRNA<sup>11)</sup>의 발현 등의 DNA구조의 차이를 이용한다. 즉 RT-PCR검사법으로 암세포에서 염색체 이상을 찾아내는 방법 외에도 암세포가 분비하는 oncoprotein이나 종양특이항원 등을 만들기 위한 mRNA의 transcription을 증폭시켜서 증명해 냄으로써 일반적으로 면역조직화학적 염색법에 비해서 RT-PCR을 이용하여 미세 전이암을 찾아내는 것이 더 민감도(sensitivity)가 높은 것으로 알려져 있다<sup>11)</sup>.

그러나 위암에서의 혈액내 미세 잔존암이나 미세 전이암에 대한 국내 보고는 없는 실정이며, 외국에서는 keratin 19<sup>12)</sup>를 이용하여 RT-PCR을 시행한 보고가 있으며 1997연도에 cytokeratin 20<sup>13)</sup>, 또는 carcinoembryonic antigen<sup>11)</sup>을 이용하여 RT-PCR을 시행한 보고가 나오고 있다.

### 제 3 장 연구개발 수행내용 및 결과

#### 제 1 절 연구개발 수행내용

1. 대상환자: 위선암으로 진단받고 원자력병원 외과에서 1997년 1월부터 1997년 11월까지 개복술을 시행받은 1기 3예, 2기 2예, 3a기 9예, 3b기 7예 그리고 4기 3예로 모두 24예를 대상으로 하였다. 연령 분포는 50대가 가장 많았으며 평균 연령은 49.2세였다. 남녀 성비는 13명대 11명으로 1.2대 1이었다.

#### 2. 혈액 채취(blood sampling) 및 준비 과정

혈청내 CEA치는 수술전 수술 준비 단계에서 혈액을 채취하여 측정하였으며, 간문맥혈(portal blood)과 말초혈액(peripheral blood)은 수술장에서 개복한 후 EDTA bottle에 각각 6 ml씩 채취하여 동량의 회석액(0.9% NaCl)으로 회석한 후 Ficoll-Hypaque 비중 용액(Sigma Co. St. Louis, USA)에 중첩시킨다. 시험관을 400g(1500rpm)에서 30분간 실온에서 원심침전시킨 후 Pasteur pipett으로 단핵구 세포층을 다른 시험관으로 옮긴 후 세척액으로 3회 세척한다.

#### 3. RT-PCR with CEA gene specific primer<sup>11,14-16)</sup>

가. RNA extraction은 Acid Guanidium Thiocyanate-Phenol-Chlorform extraction method 로 하였다.

나. 2 ug of RNA를 oligo(dT)<sub>18</sub> primer 20 pmol과 MMLV reverse transcriptase(Clontech, CA, USA) 와 혼합하여 42° C 에서 1 시간동안 incubation 하여 RT-PCR 을 일어나게 하였다.

다. 첫번째 PCR은 reverse transcription된 product를 10 μl 얻어서 AmpliTaq DNA polymerase 2.5U(PerkinElmer, New Jersey, USA)와 CEA primer(primer A&B, Bioneer, Korea)를 혼합시킨 뒤 95° C 에서 1분간, 그리고 72° C에서 2분간의 요령으로 PCR machine으로 20cycle의 PCR을 시행하였다.

라. Nested PCR은 첫번째 PCR 결과용액의 5 $\mu$ l과 CEA primer(primer B&C)를 혼합하여 95°C에서 1 분간, 69°C에서 1 분간, 72°C에서 1분간의 조건으로 PCR machine으로 30cycles의 PCR을 시행하였다.

마. 전기영동은 2% agarose gel위에 10 $\mu$ l의 PCR 결과액을 써서 시행하였다. 첫번째 PCR 한 용액은 160bp에서, nested PCR한 용액은 131bp에서 양성으로 나타났다.

바. 실험중 internal control은 beta2-microglobulin gene을 targeting 하는 PCR을 돌렸는데 전기영동으로 201 bp에서 양성으로 나타났다.

사. CEA primer로 다음의 3 가지를 썼다.

A: 5'TCTAG AACTT CTCCT GGTCT CTCAG CTGG 3'

B: 5' TGTAG CTGTT GCAAA TGCTT TAAGG AAGAA GC 3'

C: 5' GGGCC ACTAG CGGCA TCATG ATTGG 3'

(PAGE purification, 0.2 umole)

beta2-microglobulin primer

bm1: 5' GTGGA GCATT CAGAC TTGTC TTTCA GCA 3'

bm2: 5' TTCAC TCAAT CAAA TGCGG CATCT TC 3'

(PAGE purification, 0.2 umole)

oligo (dT)<sub>18</sub> (0.2 umole)

## 제 2 절 연구 결과

### 1. 혈청내 CEA치(serum CEA level)

평균 혈청내 CEA치는 10.4ng/ml였으며, 5ng/ml이하를 정상으로 보았을 때 3b기 1예와 4기 1예, 모두 2예에서만 정상치 이상이었다.

### 2. 간 문맥혈 및 말초혈액의 RT-PCR 검사

간 문맥혈 및 말초혈액 모두에서 CEA gene specific primer를 이용한 RT-PCR 검사법상양성인 환자는 없었다.

## **제 4 장 연구개발 목표 달성도 및 대외 기여도**

금년도의 연구 목표는 위암 환자에서 간 문맥혈과 말초혈액에서 CEA를 분비하는 암세포를 찾아내는 방법으로 RT-PCR검사법을 확립하고 각각의 혈액내의 양성율을 비교한 후 생존율과의 상관관계를 밝혀 보고자 하였으나, 실제로 시행해 본 결과 양성인 환자가 없는 것으로 보아 진행성 위암 환자에서조차 미세 전이암의 빈도는 상당히 낮은 것으로 생각되며, 따라서 실제 임상에 적용하기에는 적절하지 않으리라 생각된다.

## **제 5 장 연구 개발의 활용 계획**

CEA gene specific primer를 이용한 RT-PCR검사법이 면역 조직화학적 염색법 (immunohistochemical staining)보다 민감도(sensitivity)가 높은 것으로 알려져 있으나 실제로 위암환자에서 혈액내 미세 전이암의 진단에 이용해 본 바, 양성율이 생각외로 낮으므로 혈행성 전이를 일으키는 고위험군을 찾기 위한 임상검사로 활용하기에는 적절하지 않다고 생각된다.

## 제 6 장 토의

수술받은 위암 환자가 사망하는 가장 흔한 원인은 암의 재발이며, 재발의 약 90%가 수술후 5년내에 일어난다. 위암의 재발 양상은 연구하는 방법에 따라 차이가 있을 수 있지만 크게 간 및 혈행성 전이(hematogenous metastasis), 림프절로의 전이(lymphatic metastasis) 그리고 복강내 파종(peritoneal seeding)의 형태로 나타나며, 일단 재발시 치료가 어려운데 그 이유로는 조기에 진단하기가 쉽지 않고 재발부위가 다발성인 경우가 많기 때문이다. 그 중 혈행성 전이는 암 주위에 산재해 있는 미세혈관 벽을 뚫고 혈관내로 침습한 암세포가 순환계를 따라 원격장기에 도달하여 전이 병소를 형성하는 것으로 위암의 호발장기는 간, 폐, 골 등이며, 그 빈도는 보고마다 약간의 차이는 있으나 대개 재발의 30 내지 40%정도를 차지한다고 알려져 있다<sup>1)</sup>.

이러한 혈행성 전이의 고 위험군에 대한 예측수단으로 정확히 제시된 것은 없고, 혈청내 CEA치를 측정하여 상승된 경우 40-70%의 환자에서 이미 전신 질환을 의미한다는 보고가 있으며<sup>2)</sup>, 최근에는 재발의 위험도가 높은 환자군을 미리 예측하기 위해서 미세 전이암세포(micrometastatic tumor cell)를 찾아내기 위한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 세포 양식(cell culture), 면역화학적 염색법(immunohistochemical staining) 등을 써서 혈액암이나 다른 고형암에서 말초혈액과 골수에서 암세포를 증명하였고, 생존율과의 연관성도 증명하였다<sup>3-5)</sup>. 위암에 대한 면역조직화학적 염색법에 대한 연구로는 Schlimok G. 등이 골수에서 미세 전이암을 면역조직화학법으로 진단하여 독립적인 예후 인자로 보고하고 있다<sup>7)</sup>. 최근에 분자 생물학적 연구방법으로 개발된 reverse transcriptase polymerase chain reaction(RT-PCR)검사법은 혈액 monocyte  $10^6 - 10^7$ 개의 세포당 한 개의 암 세포를 찾을 수 있을 정도로 높은 민감도(sensitivity) 때문에 많이 응용되고 있는 방법이다<sup>6,7,11)</sup>. 이미 연구가 보고된 유방암<sup>18)</sup>, 흑색종<sup>15)</sup>, 백혈병<sup>19)</sup>, 전립선암<sup>17)</sup>등의 치료와 관련한 미세전이암, 미세잔존암의 개념을 위암에도 적용시키면 이들의 진단방법을 응용할 수가 있을 것이다. 이러한 RT-PCR검사법은 이 중에는 특정암에서 나타나는 특정 유전자의

chromosomal translocation<sup>10)</sup> 혹은 point mutation<sup>9)</sup>을 RT-PCR로 증폭시켜보는 방법과 특정암에서 분비하는 종양특이항원 혹은 효소를 만드는 mRNA를 RT-PCR로 증폭시켜 보는 방법이 있다. 앞의 예로는 lymphoma, leukemia 등이 있는데, 유전자 이상의 발현장소가 일정하지 않고, 암의 종류에 따라 일관성이 없다는 약점이 있다<sup>20)</sup>. 후자의 예로는 aFP, CEA, PSA, Tyrosinase 그리고 Tyrosine hydroxylase 등이 있다. 이 경우에는 각 종양특이항원이나, 효소의 염기구조를 완전히 알아야 되는 한계가 있다. 7명의 흑색종환자 중에서 4명의 말초혈액으로 부터 흑색종의 암세포를 증명한 Smith 등의 연구가 최초의 보고이다<sup>20)</sup>. CEA는 위장관계의 암 뿐만 아니라 유방암의 진단 및 예후판단에도 쓰이고 있다. RNA는 세포밖에서는 매우 불안정하므로 RNA를 증명하면 암세포의 존재를 증명하는 것과 같다고 할수 있다<sup>19)</sup>.

실제로 위암에 적용해 보았을 때, 면역조직화학적 염색법보다 민감도가 높다는 RT-PCR검사법으로 시행한 본 연구에서는 환자수가 24명이기는 하지만, 단 한 명의 환자에서도 양성인 환자가 없었다. 이는 Tomohiko 등의 보고<sup>12)</sup>와도 일치한다. 이에 대한 가능성으로는 두가지가 있다. 첫째는 암 세포의 유리(release)가 지속적인 과정이 아니라 간헐적으로(intermittent) 일어나는 과정이므로 어느 한 시점에서만 혈액을 소량 채취한다면 위음성으로 나올 확률이 높다는 것이다. 이는 반복되는 채혈로 양성율을 어느정도 높일 수 있을 것으로 생각된다. 둘째는 RT-PCR검사법으로 발견이 가능한 농도 이하의 미세 전이암이 혈행성 전이 및 재발을 일으키는 것으로 생각해 볼 수 있다.

요약하면 위암에서의 RT-PCR 검사법은 실제로 위암환자에서 혈액내 미세 전이암의 진단에 이용해 본 바, 양성율이 생각외로 낮으므로 혈행성 전이를 일으키는 고위험군을 찾기 위한 임상검사로 활용하기에는 적절하지 않다고 생각된다.



## 제 7 장 참고 문헌

1. 박규주, 박재갑, 김진복: 위암의 재발양상에 관한 임상적 분석. 대한암학회지 22:556-566, 1990
2. Chevinsky AH: CEA in tumors of other than colorectal origin. Semin Surg Oncol 7:162-166, 1991
3. Lindemann F, Schlimok G, Dirschedl P, et al: Prognostic significance of micrometastatic tumor cells in bone marrow of colorectal cancer patients. Lancet 340:685-689, 1992
4. Mansi JL, Easton K, Berger U, et al: Bone marrow micrometastases in primary breast cancer: Prognostic significance after 6 years' follow-up. Eur J Cancer 27:1552-1555, 1991
5. Cote RJ, Rosen PP, Lesser ML, et al: Prediction of early relapse in patients with operable breast cancer by detection of occult bone marrow micrometastases. J Clin Oncol 9:1749-1756, 1991
6. Patter Yvonne: Sensitive detection of occult breast cancer by the RT-PCR. J Clin Oncol 12:475-482, 1994
7. Schlimok G, Funke I, Pantel K, et al: Micrometastatic tumor cells in bone marrow of patients with gastric cancer: methodological aspects of detection and prognostic significance. Eur J Cancer, 27:1461-1465, 1991
8. Juhl H, Stritzel M, Wroblewski A, et al: Immunocytological detection of micrometastatic cells: comparative findings in the peritoneal cavity and the bone marrow of gastric, colorectal and pancreatic cancer patients. Int J Cancer, 57:330-335, 1994
9. Tada M, Omata M, Kawai S, et al: Detection of ras gene mutations in pancreatic juice and peripheral blood of patients with pancreatic adenocarcinoma. Cancer Res, 53:2472-2474, 1993

10. Hayashi N, Arakawa H, Nagase H, et al: Genetic diagnosis identifies occult lymph node metastases undetectable by histopathological method. *Cancer Res*, 54:3853-3856, 1994
11. Gerhard M, Juhl H, Kalthoff H, et al: Specific detection of carcinoembryonic antigen-expressing tumor cells in bone marrow aspirates by polymerase chain reaction. *J Clin Oncol*, 12:725-729, 1994
12. Tomohiko A, Shinzaburo N, Osamu I, et al: Detection of pancreatic and gastric cancer cells in peripheral and portal blood by amplification of keratin 19 mRNA with reverse transcriptase chain reaction. *Int J Cancer*, 72:408-411, 1997
13. Edlyn S, Ilka V, Christian R, et al: Comparative analysis of bone marrow and venous blood isolates from gastrointestinal cancer patients for the detection of disseminated tumor cells using reverse transcription PCR. *Cancer Res*, 57:3106-3110, 1997
14. Nollow P, Jung R, Neumeier M, et al: Tumor diagnosis by PCR-based detection of tumor cells. *Scand J Clin Lab Invest* 55:Suppl. 221:116-121, 1995
15. Johnson PWM, Burchill SA and Selby PJ: The molecular detection of circulating tumor cells. *Br J Cancer* 72:268-275, 1995
16. Neumeier M, Gerhard M and Wagener C: Diagnosis of micrometastases by the amplification of tissue-specific genes. *Gene* 159: 43-47, 1995
17. Ghossein R, Scher H, Gerald W, et al: Detection of circulating tumor cells in patients with localized and metastatic prostatic carcinoma : clinical implications. *J Clin Oncol* 13:1195-1200, 1995
18. Diel IJ, Kaufmann M, Goerner R, et al: Detection of tumor cells in bone marrow of patients with primary breast cancer: a prognostic factor of distant metastasis. *J Clin Oncol* 10:1534-1539, 1992
19. Ghossein R and Rosai J: Polymerase chain reaction in the detection of micrometastases and circulating tumor cells. *Cancer* 78: 1-16, 1996.

20. Yvonne Patter: Sensitive detection of occult breast cancer by the RT-PCR.  
J Clin Oncol 12:475-482, 1994

## 서 지 정 보 양 식

수행기관 보고서번호	위탁기관 보고서 번호	표준보고서 번호	INIS 주제코드		
KAERI/RR-1774/97					
제목 / 부제	위암환자에서 혈액중 미세 잔존암의 진단법에 관한 연구				
연구책임자 및 부서명	방 호 윤 / 외과 6 과				
연 구 자 및 부서명	이 종 인 / 외과 3 과				
발행지	대전	발행기관	한국원자력연구소 부설 원자력병원	발행일	1997.12.31
페이지	21	도 표	유( ), 무( 0 )	크 기	
참 고 사 항					
비 밀 여 부	공개( 0 ), 대외비( ), ___급 비밀		보고서 종류		
연구위탁기관			계약 번호		
<p>위암 수술후 간이나 전신 전이가 일어난 경우 치료가 어려운데, 그 이유로는 조기에 진단하기가 쉽지 않고 재발부위가 다발성인 경우가 많기 때문이다. 따라서 전신 전이가 일어날 수 있는 고 위험군을 예측할 수 있는 방법을 개발하는 것은 매우 중요하며 혈액중 미세 전이암을 증명해 낼 수 있다면 위암의 진행이나 전이의 위험도 그리고 예후를 예측하는데 좋은 지표가 될 수 있을 것이다. 이에 저자들은 위암으로 진단받고 개복술을 시행받은 환자 24명을 대상으로 수술전 혈청 CEA치를 측정하고 미세 전이암을 증명하기 위하여 수술 중 간 문맥혈과 말초혈액에서 혈액을 채취하여 CEA gene specific primer를 이용하여 RT-PCR을 시행하였다. 대상환자의 병기는 1기 3예, 2기 2예, 3a기 9예, 3b기 7예 그리고 4기가 3예로 모두 24예이었으며 평균 연령은 49.2세이었고 남녀 성비는 13명 대 11명으로 1.2대 1이었다. 평균 혈청내 CEA치는 10.4 ng/ml였으며, 5ng/ml이하를 정상으로 보았을 때 3b기 1예와 4기 1예, 모두 2예에서만 정상치 이상이었다. 또한 간 문맥혈 및 말초혈액 모두에서 CEA gene specific primer를 이용한 RT-PCR 검사법으로 양성인 환자는 없었다. CEA gene specific primer를 이용한 RT-PCR검사법이 면역 조직화학적 염색법(immunohistochemical staining)보다 민감도(sensitivity)가 높은 것으로 알려져 있으나 실제로 위암 환자에서 혈액내 미세 전이암의 진단에 이용해 본 바, 진행성 위암에서조차도 양성율이 낮았다.</p>					
주제명 키워드 (10단어 내외)					
RT-PCR, 위암, CEA, 혈액성 전이					

## BIBLIOGRAPHIC INFORMATION SHEET

Performing Org. Report No.	Sponsoring Org. Report No.	Standard Report No.	INIS Subject Code
KAERI/RR-1774/97			
Title/Subtitle	Detection of Free gastric Cancer Cell in Peripheral and Portal Blood		
Project Manager and Dept.	Ho-Yoon Bang / 6th Section of Dept. of Surgery		
Researcher and Dept.	Jong-Inn Lee / Dept. of Surgery		
Pub. Place	Daejon	Pub. Org.	KCCH,KAER
			Pub. Date
			1997.12.31
Page	21	Fig. Table	Yes( ), No( 0 )
			Size
Note			
Classified	Open( 0 ), Outside( ), Class		Report Type
Sponsoring Org.			Contract No.
Abstract (About 300 Words)			
<p>In fact, there is no definite treatment modality after liver or hematogenous metastasis in the gastric cancer. So it is important to develop a new method to predict the high risk patients for systemic recurrence. If we can detect metastatic cell in circulation, it may be beneficial in assessing tumor progression, metastatic potential and prognosis.</p> <p>To establish the RT-PCR methodology for detection of CEA expressing cancer cells in peripheral and portal blood and to define the relationship between peripheral and portal blood detection rate of gastric cancer patients, we performed RT-PCR analysis with peripheral and portal blood samples from 24 patients with gastric cancer(stage Ia,b, n=3; stage II, n=2; stage IIIa, n=9; stage IIIb, n=7; stage IV, n=3) and checked serum CEA level preoperatively. Mean age was 49.2 years old and male : female was 1.2 : 2(13:11 patients). The mean serum CEA level was 10.4 ng/ml and that was higher than normal in only 2 cases. There was no positive case of tumor cell in portal and peripheral blood using RT-PCR and CEA gene specific primer.</p> <p>Our results indicate that the incidence of circulating cancer cells is unexpectedly very low even in advanced gastric cancer patients.</p>			
Subject Keywords (About 10 Words)			
RT-PCR, Gastric cancer, CEA, hematogenous metastasis			

## 주 의

1. 이 보고서는 과학기술처에서 시행한 기관고유사업의 연구 보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 과학기술처에서 시행한 특정연구개발사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 아니됩니다.

위암환자에서 혈액중 미세 잔존암의  
진단법에 관한 연구

1997年 12月 日 印刷

1997年 12月 日 發行

發行人 김 성 년

發行處 韓國原子力研究所

大田廣域市 儒城區 德津洞 150

印刷所 東 和 社

믿는마음 지킨약속 다져가는 신뢰사회