

기관고유연구사업 결과 보고

결 재	과제책임자	과 장	부 장

※ 협조 :

- 사업단 소속 연구직의 경우 국가암관리사업단장
- 연구(의사직), 의사직, 의학물리학직의 경우 소속 센터장

본인이 수행한 2009~2009년도 기관고유연구사업 과제 연구결과를 붙임과 같이 보고합니다.

과제명	조기위암에서 장기보존수술 적용을 위한 감시림프절 내 미세전이의 생물학적 소견과 임상적 의의에 대한 연구
과제책임자 (소속, 성명)	위암연구과 류근원
총연구비	45,000천원 (2009년: 45,000천원)
총연구기간	2009년 3월 1일 ~ 2009년 12월 31일

붙임 : 기관고유연구사업 최종보고서 1부

2009 년 12 월 31 일

과제책임자 류 근 원

기관고유연구사업 최종보고서

편집순서 1 : 겉표지 (앞면)

(과제번호 : 0910560-1)

조기위암에서 장기보존수술 적용을 위한 감시림프절 내 미세전이의
생물학적 소견과 임상적 의의에 대한 연구

(Biologic feature and clinical significance of micrometastasis in
sentinel node for application of organ preserving surgery in early
gastric cancer)

과제책임자 : 류 근 원

국 립 암 셴 터

편집순서 1 : 겉표지 (측면, 뒷면)

(뒷면)

(측면)

1. 이 보고서는 국립암센터 기관고유연구사업 최종보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 국립암센터 연구사업 결과임을 밝혀야 합니다.

조각위안에서 장기 보존 수술 적용을 위한 감시 탐프질 네
미세진이의 생분해적 소신과 임상적 의의에 대한 연구

제 출 문

국립암센터 원장 귀하

이 보고서를 기관고유연구사업 “조기위암에서 장기보존수술 적용을 위한
갑시림프절 내 미세전이의 생물학적 소견과 임상적 의의에 대한 연구” 과
제의 최종보고서로 제출합니다.

2009. 12 . 31 .

국립암센터

과 제 책 임 자 : 류 근 원

연 구 원 : 이 준 호

” : 전 경 희

” : 김 석 기

” : 국 명 철

” : 홍 은 경

” : 조 민 정

목 차

< 요약 문 >

(한글) 조기위암에서 장기보존수술 적용을 위한 감시림프절 내 미세전이의 생물학적 소견과 임상적 의의에 대한 연구

(영문) Biologic feature and clinical significance of micrometastasis in sentinel node for application of organ preserving surgery in early gastric cancer

1. 연구의 최종목표	9
2. 연구의 내용 및 결과	9
3. 연구결과 고찰 및 결론	9
4. 연구성과 및 목표달성도	10
5. 연구결과의 활용계획	12
6. 참고문헌	13
7. 첨부서류	13

※ 여러개의 세부과제로 과제가 구성된 경우 위 목차와 동일하게 세부과제별로 작성함
(I. 총괄과제, II. 제1세부과제, III. 제2세부과제.....)

< 요약 문 >

연구분야(코드)	B-3	과제번호	0910560-1
과제명	조기위암에서 장기보존수술 적용을 위한 감시림프절 내 미세전이의 생물학적 소견과 임상적 의의에 대한 연구		
연구기간/연구비 (천원)	합계	2009년 3월 1일 ~ 2009년 12월 31일	450,000
	1차년도	2009년 3월 1일 ~ 2009년 12월 31일	450,000
	2차년도		
	3차년도		
과제책임자	성명	류근원	주민등록번호
	전화번호	031-920-1628	전자우편
색인단어	국문	조기위암, 감시림프절, 미세전이, 장기보존수술	
	영문	Early gastric cancer, Sentinel node, Micrometastasis, Organ preserving surgery	

◆ 연구목표

<최종목표>

- 조기위암 환자에서 감시림프절내 존재하는 미세전이에 대한 생물학적 소견과 임상적 의의를 연구함으로써 감시림프절생검시 미세전이가 진단될 경우의 장기보존 수술적용여부를 판단하고 시행함으로써 장기생존 조기위암환자의 삶의 질을 향상시킨다.

<당해년도 목표>

- 감시림프절 생검을 시행하였던 조기위암환자에서 감시림프절내에 존재하는 미세전이의 생사 여부 운명을 Cytokeratin, Ki-67, TUNEL 염색 및 Apoptosis와 관련된 인자들을 이용하여 확인하고 이들 환자의 재발 및 생존여부의 임상자료와 비교 분석한다.

◆ 연구내용 및 방법

- 최근 위암발생 양상은 정기검진으로 인하여 조기위암이 점차 늘어가는 추세이며 이 경우 림프절 전이 빈도가 약 15% 정도로 낮으나 수술전 또는 수술중 진단할 수 있는 방법이 부재하며 위절제술 및 림프절 광청술의 시행하고 있다. 이와같은 치료방법은 만족할만한 장기생존율을 보이고 있으나, 이러한 장기생존환자들은 위절제술로 인한 장단기적 삶의 질이 악화되는 결과를 초래하고 있다. 이들 환자에서 삶의 질을 개선하기 위하여, 림프절 전이를 정확히 진단하고 이를 바탕으로 비침습적 장기보존 수술을 시행함으로써 위절제술로 인한 삶의 질을 개선할 필요성이 절실히 요구되고 있음.

- 조기위암의 림프절에서 발견되는 미세전이가 명백한 전이로 진행할지 또는 세포사멸로 진행하는지의 운명을 병리학적, 분자생물학적으로 규명하고 임상적 의의를 알아보고자 함.

- 감시림프절 생검의 임상연구를 시행했던 환자들중 림프절 전이가 확인된 50여명 환자의 200여개의 림프절을 대상으로 하여 cytokeratin의 면역염색으로 미세전이여부를 판단하고 TUNEL 염색과 Ki-67에 대한 면역염색을 시행하고 Bcl-2등의 인자들을 분자생물학적 방법으로 규명하여 전이여부와 예후와의 상관관계를 알아봄.

◆ 연구성과

-정량적 성과

구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)
SCI 논문 편수		
IF 합		
기타 성과		

1) 총연구기간내 목표 연구성과로 기 제출한 값

-정성적 성과

· 연구기간중 1편의 논문이 게재 예정임. 본 기관고유 연구기금의 보조를 받았으나 2008년 submission 된 논문으로 acknowledge 에 명시하지 못함.

1. Lee JH, Ryu KW, Cho SJ, Lee JR, Kim CG, Choi IJ, Kook MC, Kim MJ, Park SR, Lee JS, Nam BH, Kim YW. The learning curve for identification of sentinel lymph node based on a cumulative sum analysis in gastric cancer. (Digest Surg, in press, IF 1.257)

· 연구기간중 3편의 논문을 작성하여 현재 각저널에서 리뷰중임. 본 기관고유 연구기금에 의한 업적 임을 acknowledge 에 명시함.

1. Ryu KW, Eom BW, Nam BH, Lee JH, Kook MC, Choi IJ, Kim YW. Is the sentinel node biopsy clinically applicable for limited lymphadenectomy and modified gastrectomy in gastric cancer? A meta-analysis of feasibility studies. (Ann Surg, under review, IF 8.46)

2. Eom BW, Yoon H, Ryu KW, Lee JH, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, Choi IJ, Lee JS, Kook MC, Park SR, Nam BH, Kim YW. The factors predicting the timing and pattern of recurrence after curative resection of gastric cancer. (J Surg Oncol, will be submitted, IF 2.478)

3. Eom BW, Yoon HM, Han SH, Ryu KW, Lee JH, Kim SK, Lee KW, Park SJ, Kim YW. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy combined with spleen-preserving distal pancreatectomy for early gastric cancer and pancreatic lesion. (Surg Today, under revision, IF 0.804)

◆ 참여연구원 (최종연도 참여인원)	성 명	류근원, 이준호, 전경희, 김석기, 국명철, 홍은경, 조민정
	주민등록번호	*****-*****, *****-*****, *****-*****, *****-*****

※ 요약문의 총분량은 2page 이내로 제한함

Project Summary

Title of Project	Biologic feature and clinical significance of micrometastasis in sentinel node for application of organ preserving surgery in early gastric cancer
Key Words	Early gastric cancer, Sentinel node, Micrometastasis, Organ preserving surgery
Project Leader	Ryu Keun Won
Associated Company	
<p>The incidence of lymph node metastasis is around 15% and the overall five year survival is more than 90% in early gastric cancer patient. However there is no accurate diagnostic modality of lymph node metastasis in such patients. Therefore gastrectomy with lymph node dissection was routinely performed in most of patients and as a result, quality of life is impaired in long term survivors. Sentinel node biopsy is recently investigating intraperative technique to detect and diagnosing metastatic lymph node using dye and radioisotope. According to the presence of metastasis in sentinel node, surgical procedure could be determined between standard gastrectomy vs. organ preserving surgery. However, several controversial issues are debating including surgical option with micrometastasis in sentinel node because the biologic fate and prognostic significance of micrometastasis in sentinel node was not determined. In this study, the investigators will explore such debate and establish the basis for application of organ preserving surgery in early gastric cancer. From May 2002 to April 2007, sentinel node biopsy was performed in 156 gastric cancer patients with various methods at National Cancer Center. Harvested sentinel node were nearly 400 and stored in paraffin-embedded block. Micrometasatsis in sentinel node will be identified by immunohistochemical stain with cytokeratin. And tissue microarray will be made focusing the metastatic focus. To evaluate the proliferative and apoptotic activity of micrometastasis, immunohistochemical stain of Ki-67 and TUNEL stain will be performed and interpreted by special pathologist. After microdissection of tumor foci, factors concerning the cell survival and death such as bcl-2, survivin will be investigastred by RT-PCR. All the experimental data will be analyzed with clinical data such as lymph node metastatic pattern, recurrence, survival. All of the statistical analyses were performed using the statistical software 'Statistical Package for Social Science' (SPSS) version 9.0 for Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL,USA). Intergroup comparisons of the clinicopathological and experimental variables were analyzed using the Student's test for continuous variables and two-tailed chi-square tests for discrete variables. The Kaplan-Meier method was used for calculating the survival rate and the difference between the curves was assessed using the log-rank test. The accepted level of significance was a $P < 0.05$.</p>	

1. 연구의 최종목표

조기위암 환자에서 감시림프절내 존재하는 미세전이에 대한 생물학적 소견과 임상적 의의를 연구함으로써 감시림프절생검시 미세전이가 진단될 경우의 장기보존 수술적용여부를 판단하고 시행함으로써 장기생존 조기위암환자의 삶의 질을 향상시킨다. 감시림프절 생검의 임상연구를 시행했던 조기위암 환자들중 림프절 전이가 확인된 50여명 환자의 200여개의 림프절을 대상으로 하여 감시림프절내에 존재하는 미세전이의 생사여부 운명을 Cytokeratin, Ki-67, TUNEL 염색 및 Apoptosis와 관련된 인자들인 Bcl-2, Survivin을 이용하여 확인하고 이들 환자의 재발 및 생존여부의 임상자료와 비교 분석한다.

2. 연구의 내용 및 결과

연구 대상 림프절에 대하여 Cytokeratin, Ki-67, Bcl-2, Survivin 에 대한 immunohistochemistry (IHC) 와 TUNEL stain 은 시행을 완료하였음. HE and cytokeratin IHC stain 상에서 관찰되는 림프절내 전이 병변에 대한 특징적인 자료를 정리하였음. Macrometastatic lymph node 개수, micrometastatic lymph node 개수, metastatic focus 의 크기, 해당 림프절의 크기, 림프절내 전이 병변의 2D and 3D tumor burden, 림프절 전이 병변에 대한 해당 림프절의 2D and 3D proportion, 림프절내 전이 병변의 pattern (single cluster, multi cluster and diffuse) 및 location (marginal, parenchymal, intermediate, diffuse)에 대한 data file up 하였음. 그러나 proliferation and apoptosis 관련 Ki-67, Bcl-2, survivin, TUNEL 에 대한 병리학적 판독은 아직까지 시행되지 못하고 있는 실정임. 대상 환자들의 임상병리학적 특성 및 재발여부 등의 임상경과에 대하여는 현재 자료수집이 완료된 상태임. 향후 병리학적 판독결과를 임상자료들과 비교하여 분석예정임.

3. 연구결과 고찰 및 결론

상기 연구내용 및 결과와 같이 현재 병리학적 결과를 판독중이며 이러한 결과를 바탕으로 임상자료 및 재발등의 예후인자들과 분석예정임. 내년 초에는 자료 분석이 완료될것으로 예상되며, 이를 바탕으로 중반기에는 원고를 완성하여 상위 journal 에 submission 할수 있을 것으로 예상됨. 그리하여 림프절내에서 발견되는 미세전이를 macrometastasis 와 비교하여 그 생존 또는 사멸 여부를 증명하고 그 임상적 의의를 규명함으로써 향후 조기위암에서 감시림프절 시행시 발견되는 미세전이에 대한 치료방침여부를 결정하는데 결정적인 자료로 이용될것으로 사료됨.

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

논문명	저자 (저자구분 ¹⁾)	저널명(IF.)	Year; Vol(No):Page	구분 ²⁾	지원과제번호 ³⁾
The learning curve for identification of sentinel lymph node based on a cumulative sum analysis in gastric cancer.	교신	Digestive Surgery, IF 1.257	In press	국외 SCI	없음
Is the sentinel node biopsy clinically applicable for limited lymphadenectomy and modified gastrectomy in gastric cancer? A meta-analysis of feasibility studies.	제1	Annals of Surgery, IF 8.46	Under review	국외 SCI	0910560
The factors predicting the timing and pattern of recurrence after curative resection of gastric cancer.	교신	Journal of Surgical Oncology, IF 2.478	Will be submitted	국외 SCI	0910560
Laparoscopy-assisted distal gastrectomy combined with spleen-preserving distal pancreatectomy for early gastric cancer and pancreatic lesion	교신	Surgery Today, IF 0.804	Under revision	국외 SCI	0910560

1) 저자구분 : 교신, 제1, 공동

2) 구분 : 국내, 국내 SCI, 국내 SCIE, 국외, 국외SCI, 국외SCIE 등

3) 지원과제번호(Acknowledgement)

- 과제번호를 연차 표시(-1, -2, -3 등)를 생략하고 7자리로 기재하고, 과제와 관련성은 있으나 불가피하게 Acknowledgement가 누락된 경우에는 '없음'으로 기재

나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역 ¹⁾	지원과제번호
The learning curve for the identification of sentinel lymph nodes based on a cumulative sum analysis in gastric cancer.	이준호 외,	제60차 대한외과학회 학술대회	서울	
Meta-analysis of sentinel node biopsy in gastric cancer.	류근원 외,	제61차 대한외과학회 학술대회	서울	0910560
The factors predicting the timing and patterns of recurrence after surgery for gastric cancer.	엄방울 외,	제61차 대한외과학회 학술대회	서울	0910560

1) 지역 : 국내, 국외

다. 산업재산권

구분 ¹⁾	특허명	출원인	출원국	출원번호

1) 구분 : 발명특허, 실용신안, 의장등록 등

라. 저서

저서명	저자	발행기관(발행국, 도시)	쪽수	Chapter 제목, 쪽수 (공저일 경우)

마. 연구성과의 정부정책 기여

보고서명	정부정책	기여내용

바. 기타연구성과

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	연차별목표		달성내용	달성도(%)	
				연차	최종
	1차년도	cT1N1 전이림프절에 대한 CK, TUNEL, Ki-67 면역염색	Target molecules 에 대한 immunohistochemistry 시행	100	80
		세포사멸과 관련된 bcl-2 등의 인자에 대한 분자생물학적 검증	micrometastasis 에 대한 isolation 후 실험해야 하는 기술적난이도로 인하여 예비실험 후 시행하지 못함	50	
		미세전이와 재발, 생존율 등의 임상적 의의 검증	임상자료에 대한 수집은 완성되었음. 병리학적 소견 판독후 분석예정임.	70	

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
감시림프절내 미세전이에 대한 증식 사멸관련 면역염색 및 분석	관련 인자들에 대한 면역염색은 완성되었으며 병리학적 결과 판독후 임상자료와 함께 분석예정
감시림프절내 미세전이에 대한 증식 사멸관련 분자생물학적 분석	micrometastasis 에 대한 isolation 후 실험해야 하는 기술적난이도로 인하여 예비실험 후 시행하지 못함

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	3	해외 SCI
산업재산권 등록		특허 등록 예상 국가, 예상 특허명 등
기 타		

(2) 연구성과의 활용계획

(가) 임상적인 측면

- 조기위암의 림프절내에서 발견되는 미세전이의 운명에 대하여 세포증식 및 사멸의 인자들로 관찰함으로써 이러한 병변이 향후에 명백한 전이로 이행되는지에 대해 규명할 수 있음. 그에 따라 이들을 예후 인자의 지표로 사용 할 수 있음. 또한 향후 조기위암에서 감시림프절 생검을 이용한 축소수술을 시행하게 될 경우 이러한 미세전이 발견시의 치료방침을 결정하는 방향을 제시할 수 있을 것으로 사료 됨.

(나) 지식 및 기술적인 측면

-

6. 참고문헌

1. Ryu KW, Lee JH, Kim HS, et al. Prediction of lymph nodes metastasis by sentinel node biopsy in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:895-899.
2. Lee JH, Ryu KW, Kim CG, et al. Sentinel node biopsy using dye and isotope double tracers in early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1168-1174.
3. Lee JH, Ryu KW, Kook MC, et al. Feasibility of laparoscopic sentinel basin dissection for limited resection in early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2008;98(5):331-335.1.
4. Lee JH, Ryu KW, Nam BH, et al. Factors associated with detection failure and false-negative sentinel node biopsy findings in gastric cancer: Results of prospective single center trials. *J Surg Oncol* 2009;99:137-142.
5. Yanagita S, Natsugoe S, Uenosono Y, et al. Sentinel node micrometastases have high proliferative potential in gastric cancer. *J Surg Res* 2008;145:238-243.
6. Yanagita S, Natsugoe S, Uenosono Y, et al. Morphological distribution of metastatic foci in sentinel lymph nodes with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:770-776.

7. 첨부서류

Lee JH, Ryu KW, Cho SJ, Lee JR, Kim CG, Choi IJ, Kook MC, Kim MJ, Park SR, Lee JS, Nam BH, Kim YW. The learning curve for identification of sentinel lymph node based on a cumulative sum analysis in gastric cancer. (*Digest Surg*, in press, proof)

Ryu KW, Eom BW, Nam BH, Lee JH, Kook MC, Choi IJ, Kim YW. Is the sentinel node biopsy clinically applicable for limited lymphadenectomy and modified gastrectomy in gastric cancer? A meta-analysis of feasibility studies. (*Ann Surg*, under review, submitted manuscript)

Eom BW, Yoon H, Ryu KW, Lee JH, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, Choi IJ, Lee JS, Kook MC, Park SR, Nam BH, Kim YW. The factors predicting the timing and pattern of recurrence after curative resection of gastric cancer. (*J Surg Oncol*, will be submitted, manuscript)

Eom BW, Yoon HM, Han SH, Ryu KW, Lee JH, Kim SK, Lee KW, Park SJ, Kim YW. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy combined with spleen-preserving distal pancreatectomy for early gastric cancer and pancreatic lesion. (*Surg Today*, under revision, revised manuscript)