

위암에서 미세전이의 임상적 의의

원자력병원 외과

이 종 인

서 론

진단방법, 수술기법, 항암요법 체계의 발달로 인하여 위암의 치료 성적은 1990년대에 이르러서 대체적 생존율이 70% 정도 기록하고 있다.(1) 그러나, 진행성위암의 경우 근치적 절제수술을 받은 환자의 3분의 2는 재발하여 사망에 이른다. 이렇게 위암뿐만 아니라 다른 고형암에서 근치적 절제술이 시행된 후에 그리고, 혈액종양 등에서 완전관해가 이루어진 후에 재발하거나 전이를 일으켜서 환자와 의사를 괴롭힌다. 그 원인으로서는 여러 가지로 나누어 볼 수 있으나 치료(혹은 수술)가 끝난 당시에는 전통적인 진단방법으로는 진단되지 않던 암세포들이 혈액이나 골수, 림프절, 복강 내에 존재하고 있다가 시간이 지나면서 재발암 혹은 전이암의 형태로 발전된다고 생각한다. 최근의 분자생물학적 진단방법의 발달에 따라서 전통적인 방법으로는 진단되지 않던 극미량의(천만개의 정상세포중의 2~5개의 암세포정도)(2) 암세포들의 진단이 가능하게 되었는데 이렇게 진단된 림프절, 말초혈액, 골수, 복강 등에 존재하는 한 개 혹은 다수의 암세포들을 미세전이라고 부른다. 미세전이가 실제로 전이를 일으켜서 생존율에 영향을 미치는지 여부와 미세전이의 진단을 수술에 응용할 수 있는지(예를 들면 *sentinel node navigation surgery*), 그리고 수술 후의 보조적 치료의 적응증으로서 어떻게 이용할 것인가에 대한 연구가 활발히 진행 중이다. 저자는 일반적인 암에서의 미세전이의 임상적 의의와 함께 위암에서의 임상적 의의에 대하여 기술하고자 한다.

본 론

1) 정의

전통적이고(classical), 평상적인(routine) 진단방법으로는 진단되지 않다가 면역조직화학염색법(immunohistochemi-

cal staining, 이하 IHC), 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, 이하 PCR), 역전사중합효소연쇄반응(reverse transcriptase-polymerase chain reaction, 이하 RT-PCR), 유세포 분석법(Flow cytometry), Fluorescence activated cell sorter (FACS), Enzyme-linked immunoadsorbent assay (ELISA), 연속절편염색법(serial section and staining) 등으로 진단되는 암세포 한 개 혹은 암세포의 집합을 micrometastasis로 부르는데 일본학자들이 미세전이(微細轉移)라고 부르고 있다.

2) 용어

한글용어로는 미세전이와 미소전이(微小轉移)가 혼용이 되고 있는데, 미세전이 혹은, 미소전이는 크기를 뜻하고 있지만, 본래의 뜻은 암세포의 양(volume)이 극히 적다는 뜻이므로 미량전이(微量轉移)로 부름이 그 뜻에 더 부합한다고 본다.

혈액종양환자들이 완전관해 후에 재발하는 경우를 볼 수 있는데 전통적인 골수검사로는 암세포가 진단되지 않아서 완전관해의 상태로 보였으나 재발하는 경우이다. 이때(완전관해)에 상기의 분자생물학적 진단법으로 골수나 말초혈액에서 암세포가 진단될 수 있는데 이를 미세잔존암(minimal residual malignant disease) 또는 유리암세포(isolated tumor cells, 이하 ITC)라고 한다. 미세전이, 미세잔존암, 유리암세포의 세 용어는 같은 병의 상태를 보는 시각과 진단시기의 차이에 따른 용어로 본다. 그 외에 Kestlemeier R 등은 암세포의 침착의 크기가 2 mm 미만이면서 기질의 변화가 있을 때 미세전이라고 한다고 하고, 기질의 변화가 없이 각각의 암세포가 림프절의 수질이나 공동(sinus)에 여러 군데 산재할 때 이를 microcarcinosis로 부르기도 하였다.(3)

ITC에 대한 역사적 고찰을 보면 19세기부터 언급이 되기 시작하였는데 Sanson M은 ITC에 대하여 “*diathèse cancreuse*”라는 용어를 썼다.(4) 그리고, Ashwort TR은 “A case of cancer in which cells similar to those in the tumors were seen in the blood after death”를 보고하였으며,(5) Ryall C는 ITC를 “*cancer infection*”이라고 불렀다.(6) 1940년대 이후로 말초혈액이나 골수검사에서 ITC에 대한 보고가 많이 나오게 되었다. 최근 들어 각종 암에서 골수에 ITC가 발견되면 이것은 곧 전신전이를 뜻하는 것으로 받

책임저자 : 이종인, 서울시 노원구 공릉동 215-4
원자력병원 외과, 139-706
Tel: 02-970-1217, Fax: 02-978-2005
E-mail: jilee@koch.re.kr
접수일 : 2001년 12월 1일, 게재승인일 : 2001년 12월 10일

아들여지고 있다. 1980년에 Sloane JP 등이 최초로 IHC 방법으로 ITC를 진단하였는데 유방암 환자의 골수천자에서 EMA (epithelial membrane antigen)에 대한 IHC방법으로 ITC를 진단하여 이를 micrometastatic cells라고 불렀다.(7)

Hermanek 등은 ITC와 미세전이를 구별해야 한다고 주장하면서 UICC의 TNM 표기법에 대하여 제안을 하고 있다. ITC가 실제로 전이를 일으키려면 복잡한 과정을 거쳐야 하고 ITC의 겨우 0.05% 정도만 살아남아서 轉移巢 (metastatic focus)를 형성하기 때문이라고 하였다. 즉 미세전이가 일어나려면 혈관 밖으로의 탈출, 착상, 세포증식, 기질의 변화 등의 과정이 있어야 하기 때문에 “미세전이”라고 하는 진단은 2 mm 이하의 크기를 가지며 주위조직의 기질의 변화가 반드시 수반하는 조직학적 진단이라고 하였다. 그리고, pTNM의 표기 때 N이나 M뒤의 괄호 안에 micrometastasis의 “mi”, ITC의 “i”, cytology의 “cy”를 표시하고, residual disease의 R에는 R0 (conv), R1 (soph)으로 괄호 안에 진단방법을 표시하자고 제안하였다(con: conventional, soph: sophisticated).(8)

3) 진단방법

림프절의 미세전이 진단방법은 fat-clearing technique, 연속절편검사법 등이 있고, 말초혈액이나 림프액, 골수 그리고 복강 등의 체강(body cavity)에서 미세전이를 진단하는 방법은 세포진검사와 체액 내의 암표지자 농도 등이 있고, 최근의 분자생물학적 기술의 발달에 따라 많은 발전을 했는데 IHC, PCR, RT-PCR, FACS, ELISA, flow cytometry 등이 있다. 이들은 형태학적인 진단방법과 비형태학적 진단 방법으로 나눌 수 있다. 그리고, 이들 각 방법의 결과는 위양성률(false positive: 진단에서는 양성이나, 실제 임상적으로는 전이를 일으키지 않은 경우)에서 서로 차이가 많

으며 표준화된 진단방법이 아직 정해지지 않은 상태이다. 예를 들면 형태학적 진단법인 IHC 보다 비형태학적 진단법인 PCR이나 유세포분석법이 위양성률이 높다. 이런 이유로 미세전이의 분석이나 분류를 다루는 논문에서는 진단방법이 반드시 언급이 되어야 한다.

4) 임상적 의의

각 장기의 암환자 골수에서 ITC의 진단은 IHC 진단법으로 25~60%의 양성률을 보이고, 림프절에서 ITC의 진단은 IHC 진단법으로 20~50%의 양성률을 보인다(Table 1).(8) 한편, 골수에서 ITC가 양성일 때 임상적 의의에 대하여는 무병생존율, 혹은 대체적 생존율과 관련이 있다는 보고가 많다(Table 2).(9) 임상적 의의에 대한 종합적 분석은 여러 보고의 데이터에 대한 meta-analysis를 통하여 할 수 있는데 1998년 I Funke의 meta-analysis는 각종 암에 대한 20개의 논문에 대하여, 2,494명의 환자를 대상으로 하였다. 이 meta-analysis 결과에 의하면 골수에서 진단된 ITC가 임상적 의의를 가지면서 TNM 분류에 포함되기 위하여서는 표준화된 진단방법에 따른 연구결과가 좀더 축적되어야 한다고 하였다.(10) 림프절과 복강 등의 미세전에 대한 meta-analysis는 아직 보고가 없다.

5) 위암에서의 미세전이

위암에서의 미세전이는 림프절의 미세전이, 골수의 미세전이, 복강의 미세전이 등 세 분야로 나누어 생각할 수 있다. 첫째, 림프절의 미세전이에 대하여 보면, 진단방법에 전통적인 진단방법을 발전시킨 연속절편염색법과, IHC 방법이 있다. H Isozaki 등은 전통적인 진단법인 림프절을 중앙에서 반으로 나누는 hemisection 외에 중앙에서 양쪽으로 같은 거리에서 중앙의 것과 평행하게 한번씩 더 절

Table 1. 각 장기의 암에서 골수 및 림프절(pN0인 경우)에서 ITC의 진단율*

	골수	림프절
신장암	~20% (Oberneder 등, 1994)	
유방암	~30% (Pantel 등, 1993, Diel 등, 1996)	~15% (Wells 등, 1984; Stosiek 등, 1996, Dowlatshahi 등, 1997)
위암	~30% (Pantel 등, 1993, Juhl 등, 1994)	~90% (Fellbaum 등, 1997)
대장 및 직장암	~30% (Pantel, 1993, Juhl, 1994)	~25~30% (Greenson 등, 1994; Jeffers 등, 1994) ~50% (Liefers 등, 1998)
전립선암	~35% (Oberneder, 1994)	~45% (Edelsein 등, 1996)
비소세포성폐암	~50% (Pantel, 1996)	~15% (Passlick 등, 1996)
췌장암	~50% (Juhl, 1994)	~75% (Hosch 등, 1997; Demeure, 1998)
식도암	~40% (Thorban, 1996)	~50% (Izbicki 등, 1997) ~25% (Glickman 등, 1999)

*전신전이가 없는 환자만 대상으로 하였음.

Table 2. 골수에서 IHC로 진단된 ITC의 임상적 의의

	표지단백	진단율(%)	임상적 의의	Reference
유방암	EMA	89/350 (25)	DFS, OS	Mansi 등, 1991
	CK	18/49 (37)	DFS, OS	Cote 등, 1991
	EMA, TAG12, CK	38/100 (38)	DFS, OS	Harbeck 등, 1994
	CK18	84/349 (24)	DFS, OS	(Schlimok, unpub.)
	TAG12	315/727 (43)	DFS, OS	Diel 등, 1996
대장, 직장암	CK18	28/88 (32)	DFS	Lindemann 등, 1992
	CK18	34/97 (35)	DFS	Schlimok 등, 1991
위암	CK18	47/78 (60)	DFS	Heiss 등, 1995
	CK18	95/180 (53)	DFS	Jauche 등, 1996
	CK	37/90 (41)	DFS, OS	Thorbane 등, 1996
비소세포성폐암	CK	17/43 (40)	DFS	Cote 등, 1995
	CK18	83/139 (60)	DFS	Pantel 등, 1996
두경부암	CK	16/57 (28)	DFS	Gath 등, 1997

EMA = epithelial membrane antigen; CK = cytokeratin; TAG12 = tumor-associated glycoprotein 12; DFS = disease-free survival; OS = overall survival.

Table 3. 위암에서 림프절 미세전이의 의의

예후에 대한 영향(+)			예후에 대한 영향(-)		
연구자	대상환자	IHC의 대상 표지자	연구자	대상환자	IHC의 대상 표지자
Kazuo H 등	pT2, 3N0	MNF-116	김상순 등	sm	CK 8
이현국 등	pT2N0	AE1/AE3	Paolo Morgagni 등	pT1	MNF-116
박경규 등	pT1-3	pan CK	신석환 등	pT2-3	CK
Feith M 등	pT1-3	AE1/AE3, BER EP4	Fukagawa T 등	pT2	CK
Lawrence EH 등	pT1-4	CAM 5.2	Stachura 등	pT1	CK18
HarrisonLE 등	pT1-4	CAM 5.2	Saragoni L 등	pT1	CK
Nakajo A 등	pT1, 2	AE1/AE3	이종인 등	pT1, T3	pan CK
Cai J 등	sm	CAM 5.2			

sm = submucosal cancer.

편을 만들어 세개의 절편을 만들고 hematoxylin and eosin 염색을 하여, hemisection으로 진단되지 않던 10.5%의 미세전이를 진단했다고 하였다. 그리고, 이런 미세전이가 원격 림프절군(N3, 혹은 N4 군)에서 많이 보인다고 했다.(11)

그 다음은 IHC 방법인데, 항체를 어떤 것으로 쓰느냐 하는 것과 임상적의의의 여부가 문제다. Table 3(12-18)에서 보면, 주로 표피세포의 세포질 내에 있는 intermediate filaments의 network의 구성성분인 cytokeratin에 대한 항체를 많이 쓰고 있으며, 임상적 의의는 대상 환자 군과 추적 기간에 따라 서로 상이한 결론을 보인다. 즉, Kazuo 등, 이현국 등, 박경규 등, Feith M 등, Lawrence EH 등,(12) K

Ishida 등,(13) Nakajo A 등,(14) Cai J 등,(15) Harrison LE 등(16)은 예후에 영향을 준다고 보고하였고, 김상순 등, 신석환 등, Paolo Morgagni 등, Fukagawa 등, Stachura 등,(12) Saragoni L 등(17)은 예후에 영향을 주지 않는다고 보고하였다. 저자의 연구에 의하면 조기위암, 진행성위암 모두 예후와 관련이 없었다.(18)

물체로는 골수 혹은 말초혈액의 미세전이인데, G Schlimok 등(19)은 IHC 방법으로, Antoni Szcsepanik 등은 FACS 방법으로 암세포를 골수에서 진단하였을 때, 예후가 나쁘다고 보고하였고, I Vogel 등은 CK20에 대한 RT-PCR법으로 골수에서 ITC를 진단하였을 때 역시 예후가 나쁘다고 보고하였다.(12) 한편, Kang JH 등은 CK-18의 mRNA에 대

한 이단계 RT-PCR 방법으로, Akihiro N 등은 CEA에 대한 mRNA를 real time RT-PCR 방법으로 골수에서 진단할 수 있었다고 보고하였으나 이들의 예후에 대한 연구는 미발표 상태이다. 반면에, U Kronberg 등은 CK-20에 대한 RT-PCR 방법으로 ITC를 진단하려 했으나 reproducible 하지 않았기 때문에 예후에 영향을 주지 않을 것으로 예상하였다.(12)

셋째, 복강 내 미세전이에 대하여는 과거로부터 이것을 예측, 혹은 진단하려는 노력이 무척 많이 있어 왔다. 이것은 위암의 재발형태 중 가장 많은 것이 복강 내 미세전이의 진행형인 복막과종이기 때문이다. 환자혈장에서의 암표지자(CEA, CA 19-9, CA 72 등)의 농도, 육안소견으로 보이는 위암종괴의 장막침윤 여부, 장막침윤의 넓이, 복강세척액의 CEA 농도 혹은 세포진 검사가 비교적 전통적인 진단법이라면, 세포진검사의 진단율을 높이기 위하여 IHC 방법을 쓰든지, CEA 혹은 다른 효소나 oncogene에 대한 mRNA를 RT-PCR 방법으로 진단하는 것이 최근에 개발된 진단법이다. CEA의 복강세척액농도의 빠른 검사법으로 calorimetric, semiquantitative assay와,(20) CEA promoter를 포함하는 Enhanced Green Fluorescent Protein을 이용한 방법이 최근에 개발되었다.(21) 세포진을 얻는 방법으로 따뜻한 생리적 식염수로 복강 내를 부드럽게 세척하여 얻어 이것을 원심분리하여 얻는 방법과, 복강경을 통하여 생리적 식염수로 세척하여 같은 방법으로 얻는 방법 그리고, 암세포의 양성률을 높이기 위하여 암종괴의 표면 혹은 Douglas pouch의 복막을 brush로 쓸어서 얻는 방법 등이 있다. 일반적으로 세포진 검사는 검사자에 따라서 양성률의 차이가 많은 것이 단점이다. M Benevolo 등은 3종류의 단일클론항체 panel을 이용한 IHC 법으로 세포진 검사의 위음성을 줄일 수 있었다고 보고하였다.(22)

Asao T 등은 복강세척액의 CEA 농도가 높을 때 예후가 더 나쁘다고 보고하였다.(23) Koji N 등(12), N Hayes 등(24)은 복강세척액의 세포진검사, Richard TB 등은 복강경을 이용하여 복강세척액을 얻어 세포진 검사를 시행하여 암세포가 양성일 때 예후가 더 나쁘다고 보고하였다. H Nekarada 등은 IHC로 복강 내 암세포가 진단될 때 예후가 더 나쁘다고 하였다.(25) Kodera 등, Tokuda 등, Humian Xu 등, Kenichi O 등은 RT-PCR 법으로 CEA에 대한 mRNA를 진단하여 예후와 관계를 조사했을 때 양성인 군이 예후가 더 나쁘다고 보고하였다.(12) 저자의 연구에 의하면 같은 환자의 복강세척액으로 세포진 검사 및 CEA에 대한 mRNA의 RT-PCR 검사법 등, 두 가지 진단법을 동시에 시행했을 때 세포진 검사 양성인 군은 음성인 군에 비하여 예후가 더 나쁘으나, RT-PCR 검사 결과 양성인 환자 군과 음성인 환자 군 사이에는 예후 차이가 보이지 않았다.(26)

최근에는 RT-PCR이 시간이 걸리는 단점을 보완하여, 실시간 RT-PCR (Real time RT-PCR)방법이 개발되어 수술

이 끝나기 전에 결과를 알 수 있게 되었다.

결 론

위암의 미세전이를 림프절, 골수, 복강의 미세전이 세 분야로 나누어 본다면, 림프절과 골수의 미세전이에 대하여는 아직까지는 예후와의 관계가 불분명하므로, 진단방법을 통일하고 표준화시킨 뒤에 이 결과에 따른 예후와의 관계를 규명하는 것이 필요하다고 본다. 한편, 복강 내 미세전이는 예후와 관계가 있다는 보고가 절대다수이므로, meta-analysis를 통하여 독립적 예후인자로서의 역할이 규명되면, 진단방법의 표준화와 함께 UICC의 TNM 표기법도 보완하는 것이 필요하다고 본다.

이렇게 하여 sentinel node navigation surgery 같은 미세전이를 이용한 수술을 함으로써 QOL을 향상시킬 수도 있고, 치료효과 판정에 새로운 criteria를 정함으로써 위암환자의 완치를 및 생존율을 향상시키리라 생각한다.

REFERENCES

1. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Okajima K. Effectiveness of systematic lymph node dissection in gastric cancer surgery. In: M Nishi, H Ichikawa, T Nakajima, K Maruyama, E, Tahara eds. Gastric Cancer Tokyo: Springer-Verlag, 1993; 293-305.
2. Gerhard M, Juhl H, Kalthoff H, Schreiber HW, Wagener C, Neumaier M. Specific detection of carcinoembryonic antigen-expressing tumor cells in bone marrow aspirates by polymerase chain reaction. J Clin Oncol 1994;12:725-729.
3. Kestlemeier R, Busch R, Felibaum C, Mueller JD, Bottcher K, Reich U, Siewert JR, Hofler H. Frequency and prognostic significance of microcarcinosis and epitheloid-cell reactions in the regional lymph nodes of gastric carcinoma. (In) Mitsumasa Nishi, Haruo Sugano, and Toshio Takahashi eds. 1st International Gastric Cancer Congress (2) Bologna: Monduzzi Editore, 1995;1777-1781.
4. Sanson M. Fait remarquable de diathese cancreuse. Gaz Med de Paris 1834;2:140. Cited by Papac R. Bone marrow metastases. Cancer 1994;74:2403-2413.
5. Ashwort TR. A case of cancer in which cells similar to those in the tumors were seen in the blood after death. Aust Med J 1896;14:146. Cited by Abati A, Liotta LA. Looking forward in diagnostic pathology. The molecular superhighway. Cancer 1996;78:1-3.
6. Ryall C. The technique of cancer operations, with reference to the danger of cancer infection. BMJ 1908;2:1005-1008.
7. Sloane JP, Ormerod MG, Neville AM. Potential pathological application of immunocytochemical methods to the detection of micrometastases. Cancer Res 1980;40:3079-3082.
8. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittelkind C. Commu-

- nication from the international Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86:2668-2673.
9. Pantel K. Disseminated tumor cells and their clinical significance. In: Jorg Rudiger Siewert, Jurgend D Roder, eds. *Progress in gastric cancer research 1997 (Proceedings of the 2nd International Gastric Cancer Congress)* Bologna: Moduzzi Editore 1997;229-233.
 10. Funke I, Schraut W. Meta-analysis of studies on bone marrow micrometastasis: an independent prognostic impact remains to be substantiated. *J Clin Oncol* 1998;16:557-566.
 11. Isozaki H, Okajima K, Fujii K. Histological evaluation of lymph node metastasis on serial sectioning in gastric cancer with radical lymphadenectomy. *Hepato-Gastroenterology* 1997;44:1133-1136.
 12. Abstracts 4th International Gastric Cancer Congress 2001, New York.
 13. Ishida K, Katsuyama T, Sugiyama A, Kawasaki S. Immunohistochemical evaluation of lymph node micrometastasis from gastric carcinomas. *Cancer* 1997;79:1069-1076.
 14. Nakajo A, Natsugoe S, Ishigami S, Matsumoto M, Nakashima S, Hokita S, Baba M, Takao S, Aikou T. Detection and prediction of micrometastasis in the lymph nodes of patients with pN0 gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8(2):158-162.
 15. 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(1):32-39.
 16. 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(3):153-157.
 17. Saragoni L, Gaudio M, Morgagni P, Folli S, Bazzocchi F, Scarpi E, Saragoni A. Identification of occult micrometastases in patients with early gastric cancer using anti-cytokeratin monoclonal antibodies. *Oncol Rep* 2000;7(3):535-539.
 18. 김남철, 문난모, 백남선, 최동욱, 방호윤, 이승숙, 박선후, 최수용, 이종인. 위암환자에서 micrometastasis의 임상적 의의. 2001년도 대한위암학회 추계학술대회 초록집 p37.
 19. Schkunik G, Funke I, Pantel K, Strobel F, Lindeman F, Witte J, Rietmuller G. Micrometastatic tumor cells in bone marrow of patients with gastric cancer: methodological aspects of detection and prognostic significance. *Eur J Cancer* 1991;27(11):1461-1465.
 20. Tsutsumi S, Asao T, Shimura T, Mochiki E, Kato R, Kuwano H. A novel rapid colorimetric assay of carcinoembryonic antigen levels in the abdominal cavity to detect peritoneal micrometastasis during gastric cancer surgery. *Cancer Lett* 2000;149:1-5.
 21. Kaneko K, Yano M, Yamano T, Tsujinaka T, Miki H, Akiyama Y, Tanuguchi M, Fujiwara Y, Doki Y, Inoue M, Shiozaki H, Kaneda Y, Monden M. Detection of peritoneal micrometastasis of gastric carcinoma with Green Fluorescent Protein and Carcinoembryonic antigen promoter. *Cancer Res* 2001;61:5570-5574.
 22. Benevolo M, Mottolose M, Cosimelli M, Tedesco M, Giannarelli D, Vasselli S, Carlini M, Garofalo A, Natali PG. Diagnostic and prognostic value of peritoneal immunocytology in gastric cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3406-3411.
 23. Asao T, Fukuda T, Yazawa S, Nagamachi Y. CEA levels in peritoneal washings from gastric cancer patients as a prognostic guide. *Cancer Lett* 1989;47:79-81.
 24. Hayes N, Wayman J, Wadehra V, Scott DJ, Raimes SA, Griffin SM. Peritoneal cytology in the surgical evaluation of gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1999;79:520-524.
 25. Nekarda H, Geß C, Stark M, Mueller DJ, Fink U, Schenk U, Siewert JR. Immunocytochemically detected free peritoneal tumour cells (FPTC) are a strong prognostic factor in gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1999;79:611-619.
 26. Jong-Inn Lee. Clinical significance of free cancer cells diagnosed by RT-PCR for CEA in the peritoneal cavity of gastric cancer patients. 2000 Program/Proceedings of American Society of Clinical Oncology p308.