



췌장암에서 간 문맥 순환 종양 세포의 임상적인 유용성

윤승배, 고성우

가톨릭대학교 의과대학 은평성모병원 내과학교실

Clinical Utility of Portal Venous Circulating Tumor Cells in Pancreatic Cancer

Seung Bae Yoon, Sung Woo Ko

Department of Internal Medicine, Eunpyeong St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Received February 20, 2023
Accepted February 24, 2023

Corresponding author:
Sung Woo Ko
E-mail: gogo930@catholic.ac.kr
https://orcid.org/0000-0002-9629-5784

Despite recent advancements in the diagnosis and treatment of pancreatic cancer, clinical results remain dismal. Furthermore, there are no reliable biomarkers or alternatives beyond carbohydrate antigen 19-9. Circulating tumor cells (CTCs) may be a potential biomarker, but their therapeutic application is constrained by their rarity in peripheral venous blood. Theoretically, the portal vein can be a more appropriate location for the detection of CTCs, because the first venous drainage of pancreatic cancer is portal circulation. According to several studies, the number and detection rate of CTCs may be higher in the portal blood than in the peripheral blood. CTC counts in the portal blood are strongly correlated with several prognostic parameters such as hepatic metastasis, recurrence after surgery, and survival. The phenotypic and genotypic properties analyzed in the captured portal CTCs can assist us to comprehend tumor heterogeneity and predicting the prognosis of pancreatic cancer. The investigations to date are limited by small sample sizes and varied CTC detection techniques. Therefore, a large number of prospective studies are required to confirm portal CTCs as a valid biomarker in pancreatic cancer.

Key Words: Neoplastic cells, circulating; Pancreatic neoplasms; Portal vein

INTRODUCTION

선별 검사와 수술 기법의 발전, 그리고 새로운 항암제의 개발 등으로 인하여 다양한 암종에서 치료 성적 및 예후가 향상되었다. 그러나 최근 미국에서 췌장암의 5년 생존율이 약 8%에 불과할 정도로[1], 췌장암의 예후는 여전히 불량하다. 췌장암은 질병의 초기 단계에서 증상이 없거나 비 특이적인 증상을 호소하는 경우가 많아 조기 진단이 어렵다[2,3]. 따라서 진단 당시 약 20%의 환자만이 수술이 가능하다고 알려져 있다[4]. 또한 수술 전후로 재발 위험을 평가하는 방법과 그에 따른 치료 방침이 표준화되

어 있지 않은 것도 불량한 예후에 중요한 영향을 미치는 요인이다. 췌장암으로 근치적 절제 수술을 받은 957명의 환자를 후향적으로 분석한 연구에서, 51%의 환자가 수술 후 1년 이내 재발하였다[5]. 이러한 결과는 광범위한 수술 전 검사에도 불구하고, 절제 가능하다고 판단되는 췌장암에서 육안으로 확인되지 않는 미세 전이(micrometastasis)가 존재함을 시사한다. 절제 가능한 췌장암에서 신보조 항암요법(neoadjuvant chemotherapy)의 효과에 대해 몇 건의 무작위 연구가 진행되었으나, 그 효과는 연구마다 상이하였다[4]. 따라서 수술 후 재발의 위험도를 예측할 수 있고, 신보조 항암요법으로 효과를 볼 수 있는 환



자를 선별할 수 있는 생체표지자의 개발이 필요하나, 아직까지 그러한 표지자는 발견되지 않았다.

췌장암에서는 생체표지자로 혈청 Carbohydrate antigen 19-9이 가장 흔하게 사용 되는데, 민감도와 특이도가 각각 80%, 75% 정도로 낮아 조기 진단보다는 치료 반응평가나 예후 예측에 주로 사용된다[6]. 순환 종양 세포(circulating tumor cells, CTC)는 액체 생검(liquid biopsy)의 한 종류로, 전이의 전구체로 간주된다[7]. 순환 종양세포는 다양한 고형암에서 무진행 생존율(progression-free survival, PFS)이나 전체 생존율(overall survival, OS)과 밀접한 연관이 되어있는 최소 침습적인 생체표지자로 알려져 있다[8-11]. 그러나, 췌장암 환자 말초 혈액에서 CTC는 혈액 세포 100만개당 1개 꼴로 존재하여 말초 혈액에서 CTC는 검출하는 것은 매우 어렵다[12]. 반면 췌장으로 들어간 혈류가 첫 번째로 경유하는 장기가 간이기 때문에, 이론적으로 간 문맥이 췌장암의 CTC를 채취하는 적합한 혈관일 수 있다. 본고에서는 췌장암에서 간 문맥 CTC의 임상적 역할에 대해 현재까지 보고된 근거를 정리하여 제시하고자 한다.

MAIN SUBJECTS

말초 혈액 CTC의 유용성과 한계

CTC는 원발 종양으로부터 분리, 혈관으로 침투하여 궁극적으로는 다양한 장기에 전이를 일으킨다. CTC를 증폭, 분리, 확인하는 다양한 방법들이 개발되었는데 [2,13,14], 이러한 방법들은 CTC가 정상 혈액 세포와는 다른 크기, 밀도, 전하(electrical charge)를 가지는 것을 이용한다[15]. 이 중에서 CellSearch® system (Menarini Silicon Biosystems)은 미국식품의약국(Food and Drug Administration)의 승인을 받는 유일한 CTC 검출 방법이다[2]. 이것은 악성 상피에서 흔히 발견되는 상피세포 부착 분자(epithelial cell adhesion molecule)에 면역 자기장적으로 반응하는 항체를 이용한다. 약 1,300명의 췌장암 환자가 포함된 19개의 연구를 메타 분석한 결과, 말초 혈액에서 CTC의 존재는 불량한 PFS 및 OS와 연관되어 있었다[16]. 그러나 췌장암에서 말초 혈액 CTC의 검출률은 7-48% 정도로, 다른 고형암에 비해 검출률이 매우 낮은 것으로 알려져 있어 다양한 임상적 상황에서 사용이 제한되어 왔다[17]. 이는 CTC의 평균 직경(25

μm)이 모세혈관 직경(8 μm)보다 크고[17], 췌장암에서 분리된 CTC의 상당수가 간 문맥을 통하여 간에서 여과되기 때문에 추정된다[18,19]. 따라서 말초 혈관 대신 CTC가 풍부한 혈관을 찾는 것이 필요한데, 췌장의 혈류가 1차로 흘러가는 장기가 간이기 때문에 이론적으로 간 문맥이 더 많은 CTC를 채취할 수 있는 혈관으로 기대할 수 있다.

초음파 내시경 유도 간 문맥 혈액 채취

초음파 내시경(endoscopic ultrasound)은 처음에 진단적인 목적으로 개발 되었으나 1990년대 초 선형 초음파 내시경이 개발되면서 치료적 목적으로도 사용이 가능하게 되었다[20]. 선형 초음파 내시경에 적합한 여러 부속 기구들이 개발되면서 복부 장기에 대한 여러가지의 최소 침습적인 기술들이 시행되고 있다(초음파 내시경 유도 미세 침 흡인술, 췌장 낭종 경벽 배액술, 담도/담낭 배액술 등) [21]. 초음파 내시경은 간 문맥에 가까이 접근할 수 있는 특성이 있기 때문에 간 문맥 압력 측정이나 문맥으로 항암제 투여 등 혈관을 이용한 시술도 가능하다[22]. Catenacci 등[18]이 췌장담도암 환자에서 초음파 내시경을 이용한 간 문맥 CTC 채취의 실현 가능성 및 안정성에 대해 처음 보고한 이후, 초음파 내시경을 이용한 간 문맥에서 CTC를 채취하는 방법이 최근 주목을 받고 있다.

간 문맥 CTC의 유용성

높은 검출률

앞서 언급하였듯이 간 문맥의 혈액은 간 여과(hepatic filtration)를 거치지 않기 때문에 말초 혈액보다 더 높은 CTC 검출률을 기대할 수 있다. Catenacci 등[18]은 18명의 췌장담도암 환자에서 초음파 내시경을 이용한 간 문맥 CTC 검출률을 보고하였는데, 간 문맥 혈액에서는 CTC가 100% 검출된 반면, 말초 혈액에서는 22%의 환자만이 CTC가 검출되었다. CTC 개수의 중앙값 역시 간 문맥이 말초 혈관보다 유의하게 더 높았다(118.4 vs. 0.8 CTCs/7.5 ml, p < 0.010). 이와 유사한 결과들이 후속 연구에 의해서 검증되었다. 41명의 췌장암 환자에서, 검출률(58.5% vs. 39.0%, p = 0.020)과 CTC의 개수(평균 313.4/3 ml vs. 92.9/3 ml, p < 0.010) 모두 말초 혈액보다 간 문맥에서 채취된 검체에서 더 높았다[23]. Liu 등

[19]은 29명의 국소 진행성 혹은 전이성 췌장암 환자에서 간 문맥과 말초 혈액에서 CTC 검출률과 개수를 비교하였다. 간 문맥 혈액에서 CTC는 모든 환자에서 검출된 반면, 말초 혈액에서는 54%만이 검출되었으며, CTC 개수의 평균값 또한 간 문맥 혈액이 말초 혈액보다 10배 이상 높았다(282.0 vs. 21.0/7.5 ml, $p < 0.010$). 유사한 결과가 Chapman 등[24]에 의해 보고되었는데, 17명의 췌장암 환자에서 간 문맥 혈액이 말초 혈액에 비하여 검출률(100.0% vs. 23.5%)과 개수(평균 118.4 vs. 0.67/7.5 ml)에서 모두 우월한 결과를 보였다. Zhang 등[25]과 Choi 등[26]에 의한 연구에 따르면, CTC의 개수는 간 문맥 혈액이 더 많았으나, 검출률은 간 문맥과 말초 혈액 사이에 차이가 없었다. 환자 수준의 데이터가 포함된 5건의 연구[18,19,27-29]를 Pang 등[30] 메타 분석한 결과, 간 문맥 혈액에서 CTC의 검출률은 말초 혈액에 비해 약 7.7배 높았다(95% 신뢰구간, 1.35-43.9). 반면에 앞서 언급한 연구와 상반되는 결과를 보고한 연구들도 있다. Song 등[31]이 시행한 연구에 의하면, 절제 가능한 32명의 췌장암 환자에서 간 문맥과 말초 혈액에서 CTC 검출률과 개수에는 차이가 없었다. Padillo-Ruiz 등[32]에 의한 연구에서도 간 문맥과 말초 혈액에서 검출률(100.0% vs. 100.0%)과 개수(중앙 310 vs. 405.7, $p = 0.239$)에서 유의한 차이는 없었다. 간 문맥과 말초 혈액에서 CTC의 검출률을 비교한 연구를 Table 1에 요약하였다.

병기 및 분화도와의 상관 관계

다양한 고형암에서 말초 혈액 CTC의 개수와 종양 병기의 상관 관계에 대해서는 잘 알려져 있다[33]. 그러나 췌장암에서 간 문맥 혈액의 CTC와 췌장암 병기의 상관 관계에 대해서는 현재까지는 제한된 보고만이 존재한다. Zhang 등[25]은 간 문맥 혈액의 CTC 개수, 그 중에서도 간엽성 유형(mesenchymal type)이 3기 혹은 4기와 같은 진행성 병기와 양의 상관 관계가 있다고 보고하였다. Choi 등[26]이 시행한 연구에 의하면, 간 문맥에서 다수의 CTC ($\geq 3/7.5$ ml)가 진행성 병기, 림프절 전이와 양의 상관관계가 있었다. Padillo-Ruiz 등[32]은 CTC와 암 분화도의 상관 관계에 대해 보고하였는데, 35명의 절제 가능한 췌장암 환자에서 분화도가 좋지 않은(poorly-differentiated) 암을 가진 환자가 그렇지 않은(well or moderately differentiated) 환자에 비하여 더 많은 CTC가 검출이 되었으나 통계적인 유의성은 없었다(중앙

41.0 vs. 14.0, $p = 0.107$).

예후와의 상관 관계

췌장암에서 예후 예측인자로서의 간 문맥 CTC의 역할에 대해서도 연구가 이루어져 왔다. 29명의 국소 진행성 혹은 전이성 췌장암 환자를 포함한 Liu 등[19]의 연구에 따르면, 간 문맥 혈액의 CTC 개수가 150/7.5 ml보다 많은 환자가 그렇지 않은 환자보다 OS가 유의하게 더 짧았다(중앙 OS 9.2 vs. 19.8 weeks, $p < 0.010$). Chapman 등[24]도 유사한 결과를 보고하였다; 간 문맥 혈액의 CTC 개수가 185/7.5 ml보다 많은 환자에서 유의하게 짧은 PFS를 보였다(평균 PFS, 12.8 vs. 43.3 weeks, $p < 0.010$). 비록 통계학적 유의성은 없었으나, CTC 개수가 많은 환자에서 불량한 OS를 보였다(평균 OS, 29.5 vs. 75.4 weeks, $p = 0.070$). 또한, 콕스 비례 위험모형에서 간 문맥 혈액의 CTC가 10개 증가할 때마다, 재발과 사망의 위험이 각각 5% ($p = 0.030$), 4% ($p = 0.010$) 증가하였다. White 등[34]은 34명의 수술 가능한 췌장암 환자에서 말초 혈액에 비하여 간 문맥 혈액의 CTC가 사망률과 더 밀접하게 관련되어 있음을 보고하였다. 간 문맥 CTC가 1개 이상 검출된 환자의 18개월 OS는 70%였으나, CTC가 검출되지 않은 환자는 같은 기간 동안 사망이 보고 되지 않았다($p < 0.010$). 반면 말초 혈액의 CTC와 OS 사이에는 유의한 관련성이 관찰되지 않았다. Choi 등[26]도 유사한 결과를 보고 하였는데, 간 문맥 혈액의 CTC는 더 짧은 PFS와 OS의 유의미한 예측인자였지만, 말초 혈액의 CTC는 그렇지 않았다. Zhang 등[25]에 시행된 연구에서 또한 간 문맥 혈액에서 CTC 개수가 많을수록 OS가 유의하게 낮아짐을 보고하였다. 간 문맥 혈액의 CTC와 예후의 상관관계를 분석한 선행 연구들을 Table 2에 요약하였다.

간 문맥 혈액 CTC 연구의 최신 경향

표현형 분석(Phenotype analysis)

액체 생검에는 CTC 외에도 circulating tumor deoxyribonucleic acid (ctDNA), ribonucleic acid, and extracellular vesicles 등 다양한 생체표지가 있다[35]. CTC가 다른 종양 표지자에 비해 가지는 장점은 종양 세포의 일부가 아니라 전체를 분석할 수 있다는 것이다. 상피-간엽 이행(epithelial-mesenchymal transition,

Table 1. Comparison of the CTC Detection Rate and Number Between Peripheral and Portal Venous Blood in Pancreatic Cancer Patients

Author, year	Patients	Cancer stage	Blood source	PoV sample	CTC isolation method	Detection rate (n/N)	Number of CTCs	Main findings
Catenacci et al. [18], 2015	18	All	PoV PV	EUS-guided	CellSearch	PoV: 100.0 (18/18) PV: 22.2 (4/18)	PoV: 118.4 ± 36.8/7.5 ml PV: 0.8 ± 0.4/7.5 ml	Both the detection rate and number of CTCs were higher in PoV than PV
Tien et al. [23], 2016	41	Resectable	PoV PV	Intraoperative	CMx platform	PoV: 58.5 (24/41) PV: 39.0 (16/41)	PoV: 313.4/3 ml PV: 92.9/3 ml	Both the detection rate and number of CTCs were higher in PoV than PV
Liu et al. [19], 2018	29	Locally advanced, metastatic	PoV PV	Transabdominal US-guided	ClearCell FX system	PoV: 100.0 (29/29) PV: 57.1 (8/14)	PoV: 282.0/7.5 ml PV: 21.0/7.5 ml	Both the detection rate and number of CTCs were higher in PoV than PV
Chapman et al. [24], 2020	17*	All	PoV PV	EUS-guided	CellSearch	PoV: 100.0 (17/17) PV: 23.5 (4/17)	PoV: 118.4 (1–516)/7.5 ml PV: 0.67 (0–7)/7.5 ml	Both the detection rate and number of CTCs were higher in PoV than PV
Song et al. [31], 2020	32	Resectable	PoV PV	Intraoperative	Microfabricated Filter	PoV: 62.5 (20/32) PV: 68.8 (22/32)	Not shown	No differences in detection rate and number of CTCs between PoV and PV
Padillo-Ruiz et al. [32], 2021	35	Resectable	PoV CV	Intraoperative	IsoFlux™	PoV: 100.0 (35/35) CV: 100.0 (35/35)	PoV: 310 (132.1–446.0)/ml CV: 405.7 (130.7–533.8)/ml	No differences in detection rate and number of CTCs between PoV and PV
White et al. [34], 2021	34	Resectable	PoV PV	Intraoperative	CellSearch	PoV: 71.0 (22/31) PV: 50.0 (11/22)	Not shown	No differences in detection rate and number of CTCs between PoV and PV
Zhang et al. [25], 2021	31	All	PoV PV	EUS-guided	Cyttl detection kit	PoV: 96.8 (30/31) PB: 87.1 (27/31)	PoV: 10/5 ml PV: 6/5 ml	Number of CTCs between PoV and PV than PV
Choi et al. [26], 2022	33	All	PoV PV	Intraoperative	SMART BIOPSY™	PoV: 75.8 (25/33) PB: 92.1 (23/28)	PoV: 2.5/7.5 ml PV: 1/7.5 ml	Number of CTCs was higher in PoV than PV

Values are presented as number only, number (%), mean±standard deviation, or median (range). CTCs, circulating tumor cells; PoV, portal vein; PV, peripheral vein; CV, central vein; EUS, endoscopic ultrasound; US, Ultrasound. *Included two cholangiocarcinoma patients and one ampullary cancer patient.

Table 2. Clinical Impact of Portal Venous CTCs on Prognosis in Patients with Pancreatic Cancer

Author, year	Patients	Cancer stage	Blood source	PoV sample	CTC isolation method	OS (95% CI)	PFS (95% CI)	Main findings
Bissolati et al. [29], 2015	20	Resectable	PoV PV	Intraoperative	CellSearch	CTCs (-): 23.1 (15.1–31.1) mo CTCs (+): 26.2 (18.7–33.8) mo	CTCs (-): 19.4 (10.9–27.8) mo CTCs (+): 18.9 (10.4–27.3) mo	PoV CTC-positive patients had a higher rate of liver metastases than CTC-negative patients.
Tien et al. [23], 2016	41	Resectable	PoV PV	Intraoperative	CMx platform	Not shown	Not shown	Number of CTCs in PoV was the only significant risk factor of liver metastases within 6 months after surgery.
Liu et al. [19], 2018	29	Locally advanced, metastatic	PoV PV	Transabdominal US-guided	ClearCell FX system	CTCs < 150/7.5 ml: 19.8 (16.8–25.4) wk CTCs ≥ 150/7.5 ml: 9.2 (7.8–11.8) wk	Not shown	Higher CTC count in PoV was associated with liver metastases and shorter OS.
Chapman et al. [24], 2020	14	All	PoV PV	EUS-guided	CellSearch	CTCs < 185/7.5 ml: 40.0 wk CTCs ≥ 185/7.5 ml: 12.8 wk	CTCs < 185/7.5 ml: 75.4 wk CTCs ≥ 185/7.5 ml: 29.5 wk	Every 10 CTC increase in PoV was associated with a 5% and 4% increase in the likelihood of progression and death, respectively.
Padillo-Ruiz et al. [32], 2021	35	Resectable	PoV CV	Intraoperative	IsoFlux™	CTCs < 185/ml: 24.5 (19.6–29.4) mo CTCs ≥ 185/ml: 10.0 (7.4–12.5) mo	Not shown	Higher number of CTCs in PoV was associated with poorly differentiated cancer and shorter OS.
Pan et al. [40], 2021	32	Resectable	PoV PV	Intraoperative	Campatrol™	Not shown	Not shown	Mesenchymal CTCs in PoV ≥ 1/5 ml was a significant risk factor for metastasis, PFS, and OS.
White et al. [34], 2021	34	Resectable	PoV PV	Intraoperative	CellSearch	Not shown	Not shown	Patients with undetectable PoV CTCs showed a higher 18-month survival rate (100%).
Zhang et al. [25], 2021	31	All	PoV PV	EUS-guided	Cyttl detection kit	Not shown	Not shown	The number of PoV CTCs, especially mesenchymal-CTCs, was positively correlated with the advanced stage.
Choi et al. [26], 2022	33	All	PoV PV	Intraoperative	SMART BIOPSY™	CTCs < 3/7.5 ml: NA CTCs ≥ 3/7.5 ml: 16.5 mo	CTCs < 3/7.5 ml: 13.4 mo CTCs ≥ 3/7.5 ml: 7.5 mo	Higher number of PoV CTCs was associated with higher stage, lymph node metastasis, and poorer PFS and OS.
Song et al. [31], 2022	32	Resectable	PoV PV	Intraoperative	Microfabricated Filter	CTCs < 1/10 ml: 40.0 mo CTCs ≥ 1/10 ml: 17.6 mo	Not shown	CTC count in PoV was not significantly associated with OS.

Values are presented as number only or median (range). CTCs, circulating tumor cells; OS, overall survival; PFS, progression free survival; CI, confidence interval; PoV, portal vein; PV, peripheral vein; US, ultrasound; EUS, endoscopic ultrasound; NA, not achieved.

EMT)은 CTC의 표현형 분석에서 가장 중요한 개념이다. 이것은 기저막(basement membrane)에 붙어 있던 종양 세포가 간엽성 특징(mesenchymal properties)을 획득하여 혈관으로 침투, 결국에는 전이를 일으키는 일련의 과정을 뜻한다[36]. 이러한 개념에 근거하여 CTC는 3가지 아형으로 분류할 수 있다: 상피성 CTC (epithelial CTC, E-CTC), 간엽성 CTC (mesenchymal CTC, M-CTC), 상피-간엽 이행성 CTC (epithelial-mesenchymal transition CTC, EMT-CTC) [37]. Zhao 등[38]은 107명의 췌장암 환자의 말초 혈액 CTC의 표현형을 분석하였는데, M-CTC가 진행성 병기와 전이성 병변과 밀접한 관련이 있음을 보고 하였다. Semann 등[39]에 의한 다른 연구에 의하면 말초 혈액의 EMT-CTC가 PFS, OS 같은 예후 인자와 관련이 있었지만, CTC의 총 개수와는 관련이 없었다. 간 문맥 혈액의 CTC에 대해 표현형을 분석한 연구 역시 존재한다. 32명의 절제 가능한 췌장암 환자를 대상으로 한 Pan 등[40]에 의한 연구에서, 간 문맥 혈액의 E-CTC가 불량한 PFS와 OS와 연관되어 있음이 밝혀졌다. Zhang 등[25]도 유사한 결과를 보고하였다; 31명의 췌장암 환자에서 간 문맥 혈액의 M-CTC 개수가 많을수록 진행성 병기, 림프절 전이와 관련이 있었다. 반면 Choi 등[26]에 의한 연구에서는 간 문맥 혈액의 CTC의 표현형과 예후에는 상관성이 없다고 보고하였다. 간 문맥 혈액의 CTC의 표현형의 임상적 유용성에 대해서는 더 많은 수의 대상자를 포함한 연구가 필요할 것으로 보인다.

유전형 분석(Genotype analysis)

특정 고형암에서 유전자 변이를 확인하기 위한 유전형 분석은 표준 검사법으로 자리잡았다[41,42]. 그러나 원발 종양에 대한 조직 채취가 불가능한 경우도 있고, 종양의 비균질성(tumor heterogeneity)에 의해 1회성 조직 검사가 선택 편의(selection bias)를 가질 수 있는 한계가 있다[43]. 따라서, 원발 종양의 유전형을 확인하기 위해서 CTC에 대한 유전형 분석이 시행되어 왔다. 췌장암 환자에서 원발 췌장 종양과 CTC의 KRAS 변이가 90% 이상의 높은 일치율을 보였던 연구도 있었던 반면[18,31,44], 다른 연구에서는 일치율이 42%에 불과하였다[45]. 원발 종양의 유전적인 불안정, 비균질성으로 인하여 유발된 전이성 종양의 자연적인 진화가 이러한 상반된 연구 결과의 원인으로 추정된다[46]. 따라서 췌장암에서 흔하게 관

찰되는 다른 유전자인 TP53, SMAD4, P16 등에 대한 연구가 역시 필요할 것으로 보인다[47]. 맞춤형 치료나 치료 반응 예측에서 ctDNA의 효과에 대해서는 많은 연구가 진행되었으나[48], 췌장암에 CTC 유전형 분석에 관한 연구는 많지 않다. Yu 등[49]은 gemcitabine/nab-paclitaxel을 투여한 37명의 췌장암 환자를 대상으로, CTC에서 SMAD4 발현이 증가할수록 우월한 PFS 나타낸다고 보고하였다. 췌장암에서도 CTC를 활용하여, 맞춤형 치료를 위해 새로 개발되고 있는 유전형 분석에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

미래 전망

현재 췌장암의 선별 검사는 고 위험군을 대상으로 영상학적 검사나 혹은 초음파 내시경을 이용한 조직검사에만 의존하고 있다[50]. 한 연구에 의하면, 액체 생검의 한 종류인 ctDNA가 췌장암의 조기 발견에서 64%의 민감도와 99%의 특이도를 보였다[51]. 그러나 아직까지, 췌장암의 선별 검사에서 CTC의 역할에 대해서는 알려진 바가 없다. 이와 관련하여 Rouen 등이 췌장암의 선별 검사에서 CTC의 역할에 대해 연구를 진행 중이며(ClinicalTrials.gov, NCT0207616), 향후 그 결과가 주목된다.

또 하나 고려해야 할 점은 간 문맥에서 CTC를 채취하는 방법이다. Table 1과 2에서 기술하였듯이, 현재까지 간 문맥에서 CTC를 추출하는데 있어서 초음파 내시경을 사용한 연구보다 수술 도중 채취한 연구가 더 많았다. 이는 수술을 통해 간 문맥 CTC를 채취하는 환자가 수술 전 재발 위험을 평가받을 수 있는 기회를 상실할 수도 있다는 것을 의미한다. 따라서 향후에는 환자의 해부학적 구조를 보존할 수 있는 초음파 내시경을 이용한 간 문맥 CTC 채취가 더 많이 시행되어야 할 것으로 보인다.

CONCLUSION

CTC는 지난 수 년간 다양한 고형암에서 새로운 생체 표지자로 주목을 받았다. 하지만 췌장암 환자에서는 말초 혈액 CTC 검출이 잘 되지 않는 한계로 인하여 그 역할에 제한되었다. 기존의 연구들은 간 문맥 혈액의 CTC가 말초 혈액에 비하여 높은 검출률과, 예후 인자와 더 높은 관련성을 보인다고 보고하였다. 향후에는 췌장암의 조기 발견, 수술 후 재발 위험 예측, 치료 반응 예측, 표적 항암제

개발 등의 영역에서 간 문맥 CTC의 새로운 역할에 대한 연구가 더 많은 수의 환자들을 대상으로 필요하다고 본다.

FUNDING

None.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

AUTHOR'S CONTRIBUTIONS

Conceptualization: Seung Bae Yoon. Data acquisition: Seung Bae Yoon, Sug Woo Ko. Formal analysis: Sung Woo Ko. Supervision: Seung Bae Yoon. Writing—original draft: Sung Woo Ko. Writing—review & editing: Seung Bae Yoon.

ORCID

Seung Bae Yoon, <https://orcid.org/0000-0002-6119-7236>

Sung Woo Ko, <https://orcid.org/0000-0002-9629-5784>

REFERENCES

1. Henley SJ, Ward EM, Scott S, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: national cancer statistics. *Cancer* 2020;126:2225-2249. <https://doi.org/10.1002/cncr.32802>
2. Yeo D, Bastian A, Strauss H, Saxena P, Grimison P, Rasiko JEJ. Exploring the clinical utility of pancreatic cancer circulating tumor cells. *Int J Mol Sci* 2022;23:1671. <https://doi.org/10.3390/ijms23031671>
3. Neesse A, Bauer CA, Öhlund D, et al. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer: ready for clinical translation? *Gut* 2019;68:159-171. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316451>
4. Zhang HQ, Li J, Tan CL, Chen YH, Zheng ZJ, Liu XB. Neoadjuvant therapy in resectable pancreatic cancer: a promising curative method to improve prognosis. *World J Gastrointest Oncol* 2022;14:1903-1917. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v14.i10.1903>
5. Groot VP, Gemenetzis G, Blair AB, et al. Defining and predicting early recurrence in 957 patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2019;269:1154-1162. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002734>
6. Yang J, Xu R, Wang C, Qiu J, Ren B, You L. Early screening and diagnosis strategies of pancreatic cancer: a comprehensive review. *Cancer Commun (Lond)* 2021;41:1257-1274. <https://doi.org/10.1002/cac2.12204>
7. Massagué J, Obenauf AC. Metastatic colonization by circulating tumour cells. *Nature* 2016;529:298-306. <https://doi.org/10.1038/nature17038>
8. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040766>
9. Groot Koerkamp B, Rahbari NN, Büchler MW, Koch M, Weitz J. Circulating tumor cells and prognosis of patients with resectable colorectal liver metastases or widespread metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2156-2165. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-2907-8>
10. Doyen J, Alix-Panabières C, Hofman P, et al. Circulating tumor cells in prostate cancer: a potential surrogate marker of survival. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;81:241-256. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2011.05.004>
11. Krebs MG, Sloane R, Priest L, et al. Evaluation and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1556-1563. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.7045>
12. Ting DT, Wittner BS, Ligorio M, et al. Single-cell RNA sequencing identifies extracellular matrix gene expression by pancreatic circulating tumor cells. *Cell Rep* 2014;8:1905-1918. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.08.029>
13. Martini V, Timme-Bronsert S, Fichtner-Feigl S, Hoepfner J, Kulemann B. Circulating tumor cells in pancreatic cancer: current perspectives. *Cancers (Basel)* 2019;11:1659.

- <https://doi.org/10.3390/cancers11111659>
14. Luo K, Wang X, Zhang X, Liu Z, Huang S, Li R. The value of circulating tumor cells in the prognosis and treatment of pancreatic cancer. *Front Oncol* 2022;12:933645. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.933645>
 15. Dong Y, Skelley AM, Merdek KD, et al. Microfluidics and circulating tumor cells. *J Mol Diagn* 2013;15:149-157. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2012.09.004>
 16. Wang Y, Yu X, Hartmann D, Zhou J. Circulating tumor cells in peripheral blood of pancreatic cancer patients and their prognostic role: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2020;22:660-669. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.11.003>
 17. 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. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0378>
 18. Catenacci DV, Chapman CG, Xu P, et al. Acquisition of portal venous circulating tumor cells from patients with pancreaticobiliary cancers by endoscopic ultrasound. *Gastroenterology* 2015;149:1794-1803.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.050>
 19. Liu X, Li C, Li J, et al. Detection of CTCs in portal vein was associated with intrahepatic metastases and prognosis in patients with advanced pancreatic cancer. *J Cancer* 2018;9:2038-2045. <https://doi.org/10.7150/jca.23989>
 20. Gress FG. The early history of interventional endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2017;27:547-550. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2017.06.015>
 21. Dietrich CF. Controversies in EUS. *Endosc Ultrasound* 2021;10:1-2. <https://doi.org/10.4103/EUS-D-21-00024>
 22. Trikudanathan G, Pannala R, Bhutani MS, et al. EUS-guided portal vein interventions. *Gastrointest Endosc* 2017;85:883-888. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.02.019> Erratum in: *Gastrointest Endosc* 2017;85:1312. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.04.022>
 23. Tien YW, Kuo HC, Ho BI, et al. A high circulating tumor cell count in portal vein predicts liver metastasis from periampullary or pancreatic cancer: a high portal venous CTC count predicts liver metastases. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3407. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003407>
 24. Chapman CG, Ayoub F, Swei E, et al. Endoscopic ultrasound acquired portal venous circulating tumor cells predict progression free survival and overall survival in patients with pancreaticobiliary cancers. *Pancreatology* 2020;20:1747-1754. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.10.039>
 25. Zhang Y, Su H, Wang H, et al. Endoscopic ultrasound-guided acquisition of portal venous circulating tumor cells as a potential diagnostic and prognostic tool for pancreatic cancer. *Cancer Manag Res* 2021;13:7649-7661. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S330473>
 26. Choi YH, Hong TH, Yoon SB, et al. Prognostic implications of portal venous circulating tumor cells in resectable pancreatic cancer. *Biomedicines* 2022;10:1289. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061289>
 27. Vilhav C, Engström C, Naredi P, et al. Fractional uptake of circulating tumor cells into liver-lung compartments during curative resection of periampullary cancer. *Oncol Lett* 2018;16:6331-6338. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9435>
 28. Poruk KE, Valero V 3rd, Saunders T, et al. Circulating tumor cell phenotype predicts recurrence and survival in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2016;264:1073-1081. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001600>
 29. Bissolati M, Sandri MT, Burtulo G, Zorzino L, Balzano G, Braga M. Portal vein-circulating tumor cells predict liver metastases in patients with resectable pancreatic cancer. *Tumour Biol* 2015;36:991-996. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2716-0>
 30. Pang TCY, Po JW, Becker TM, et al. Circulating tumour cells in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of clinicopathological implications. *Pancreatology* 2021;21:103-114. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.11.022>
 31. Song BG, Kwon W, Kim H, et al. Detection of circulating tumor cells in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: a prospective evaluation as a prognostic marker. *Front Oncol* 2021;10:616440. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.616440>
 32. Padillo-Ruiz J, Suarez G, Pereira S, et al. Circulating tumor cells enumeration from the portal vein for risk stratification in early pancreatic cancer patients. *Can-*

- cancers (Basel) 2021;13:6153. <https://doi.org/10.3390/cancers13246153>
33. Parkinson DR, Dracopoli N, Petty BG, et al. Considerations in the development of circulating tumor cell technology for clinical use. *J Transl Med* 2012;10:138. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-138>
34. White MG, Lee A, Vicente D, et al. Measurement of portal vein blood circulating tumor cells is safe and may correlate with outcomes in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2021;28:4615-4622. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09518-y>
35. Alix-Panabières C, Pantel K. Liquid biopsy: from discovery to clinical application. *Cancer Discov* 2021;11:858-873. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1311>
36. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003;112:1776-1784. <https://doi.org/10.1172/JCI20530>
37. Pastushenko I, Brisebarre A, Sifrim A, et al. Identification of the tumour transition states occurring during EMT. *Nature* 2018;556:463-468. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0040-3>
38. Zhao XH, Wang ZR, Chen CL, et al. Molecular detection of epithelial-mesenchymal transition markers in circulating tumor cells from pancreatic cancer patients: potential role in clinical practice. *World J Gastroenterol* 2019;25:138-150. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i1.138>
39. Semaan A, Bernard V, Kim DU, et al. Characterisation of circulating tumour cell phenotypes identifies a partial-EMT sub-population for clinical stratification of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2021;124:1970-1977. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01350-9>
40. Pan Y, Li D, Yang J, et al. Portal venous circulating tumor cells undergoing epithelial-mesenchymal transition exhibit distinct clinical significance in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Front Oncol* 2021;11:757307. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.757307>
41. Lamy A, Blanchard F, Le Pessot F, et al. Metastatic colorectal cancer KRAS genotyping in routine practice: results and pitfalls. *Mod Pathol* 2011;24:1090-100. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.60>
42. Vanderlaan PA, Yamaguchi N, Folch E, et al. Success and failure rates of tumor genotyping techniques in routine pathological samples with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014;84:39-44. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.01.013>
43. Diaz LA Jr, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol* 2014;32:579-586. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2011>
44. Ankeny JS, Court CM, Hou S, et al. Circulating tumour cells as a biomarker for diagnosis and staging in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2016;114:1367-1375. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.121>
45. Kulemann B, Rösch S, Seifert S, et al. Pancreatic cancer: circulating tumor cells and primary tumors show heterogeneous KRAS mutations. *Sci Rep* 2017;7:4510. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04601-z> Erratum in: *Sci Rep* 2017;7:14631. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14870-3>
46. Campbell PJ, Yachida S, Mudie LJ, et al. The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer. *Nature* 2010;467:1109-1113. <https://doi.org/10.1038/nature09460>
47. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 2016;531:47-52. <https://doi.org/10.1038/nature16965>
48. Gorgannezhad L, Umer M, Islam MN, Nguyen NT, Shid-diky MJA. Circulating tumor DNA and liquid biopsy: opportunities, challenges, and recent advances in detection technologies. *Lab Chip* 2018;18:1174-1196. <https://doi.org/10.1039/C8LC00100F>
49. Yu KH, Ricigliano M, McCarthy B, et al. Circulating tumor and invasive cell gene expression profile predicts treatment response and survival in pancreatic adenocarcinoma. *Cancers (Basel)* 2018;10:467. <https://doi.org/10.3390/cancers10120467>
50. Aslanian HR, Lee JH, Canto MI. AGA clinical practice update on pancreas cancer screening in high-risk individuals: expert review. *Gastroenterology* 2020;159:358-362. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.088>
51. Cohen JD, Javed AA, Thoburn C, et al. Combined circulating tumor DNA and protein biomarker-based liquid biopsy for the earlier detection of pancreatic cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:10202-10207. <https://doi.org/10.1073/pnas.1704961114>