액체 생검(Liquid Biopsy): 위암 및 헬리코박터 감염증에서 적응과 전망

강은아^{1,2}, 한영민¹, 박종민¹, 유인경², 홍성표², 함기백^{1,2}

CHA Bio Complex 차 암예방 연구센터¹, 차 의과학대학교 분당차병원 소화기센터²

Liquid Biopsy: Current Status and Future Perspective in Gastric Cancer and *Helicobacter* Infection

Eun A Kang^{1,2}, Young Min Han¹, Jong Min Park¹, In Kyung Yoo², Sung Pyo Hong², Ki Baik Hahm^{1,2}

CHA Bio Complex, CHA Cancer Prevention Research Center¹, Digestive Disease Center, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine², Seongnam, Korea

Precision medicine stands for 4Ps – precise, preventive, participatory, and personal; in which “precision” is important because the current modern medicine starts from “trial and error,” and “one does not fit all”. Current targeted therapies for cancer have changed treatment approaches and led the precision medicine; however, clinical use of liquid biopsy, using blood or other liquid specimens to characterize circulating tumor cells (CTC) or tumor genes instead of biopsies of tumor tissues, still awaits availability of more information regarding non-invasive cancer detection and characterization, prediction of treatment response, monitoring the disease course and relapse possibilities, identification of mechanisms of drug resistance, and newer pathogenesis. In this review, we will introduce the basic concept of CTC, circulating cell free DNA, and exosomes and their possible application for gastric cancer relevant with *Helicobacter pylori* infection. (**Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2018;18:150-156**)

Key Words: Cell free DNA; Circulating tumor cell; Exosome; Gastric cancer; Liquid biopsy

서론

액체 생검(liquid biopsy)이란 암 세포가 깨지면서 생기는 미량의 DNA 조각을 말초혈액 속에서 찾아내 암을 진단하는 기술로 시작을 하여 혈류 속에 존재하는 종양세포나 종양세포로부터 분비되는 DNA 핵산, 엑소좀(exosome), 그리고 더 미량 존재하는 long non-coding RNA (lncRNA)나 microRNA (miRNA) 등을 분석해 이러한 유전적 정보에 기반하여 암을 진단하는 방법이다. 액체 생검의 활용은 암 환자의 적절한 맞춤 화학요법 (tailored chemotherapy)을 위한 액체 생검부터 초기 암이나 진행중인 암 발견을 목적으로 하는 진단용 액체 생검 모두를 포함하고 있다.^{1,2} 임상적으로 조직 생검(tissue biopsy)의 경우

내과 진단기구나 외과 수술을 통해 종양의 위치, 크기, 형태, 침범 부위 등에 따라 시행이 간편한 경우에서부터 아주 어려운 경우가 있는 반면에, 액체 생검은 혈액, 소변이나 체액, 혈관중 개 등 임상진단 시술 중 채취가 쉬운 방법(병변 근처에 접근하여 얻은 채혈이나 기타 체액 흡입술 등)을 통해 검사하기 때문

Fig. 1. What is liquid biopsy? Comparison between conventional standard biopsy and liquid biopsy.

Received: April 4, 2018 Revised: June 5, 2018 Accepted: June 5, 2018

Corresponding author: Ki Baik Hahm

Digestive Disease Center, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 13496, Korea

Tel: +82-31-780-5000, Fax: +82-31-780-5000, E-mail: hahmkb@cha.ac.kr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2971-7166>

This work was supported by Korea Institute of Planning and Evaluation for Technology in Food, Agriculture, Forestry and Fisheries (IPET) through High Value-added Food Technology Development Program, funded by Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs (MAFRA) (116015-03-1-CG000).

Copyright © 2018 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are 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.

에 간편하고 비침습적이며 합병증의 위험성이 적은 장점이 있다(Fig. 1).^{3,4}

그러므로 액체 생검은 “scalpel free biopsy”라는 영어 용어처럼 구체적으로, 위 내시경이나 대장 내시경검사 중에 내시경 흡입구를 통해 위액이나 삼출액과 같은 체액을 얻는 방법, 혈관 조영술 등의 술기 중에 채취한 혈액, 심지어는 환자의 타액, 분비액 등을 얻어 기존의 시행하기 힘든 조직 생검 이상의 정보를 얻을 수 있다는 강점을 보이며 발전된 분석방법에 근거하여 조직 생검 이상의 유전적 정보까지도 보여주기 때문에 바로 미래의 맞춤의학에 필수적인 인자가 될 가능성이 높다. 액체 생검은 의미 자체의 용도나 진단은 물론 맞춤 치료나 환자의 예후 예측, 치료제 선택은 물론 치료 반응 예측이나 병의 병태생리나 암화 과정 등을 설명할 수 있는 수준까지 활용될 수 있을 정도로 획기적인 검사 방법이지만 아직도 개선하거나 추가해야 할 점이 많다.⁵ 액체 생검의 가장 흔한 방법은 환자의 혈액을 이용

하는 방법이다(Fig. 2A). 환자의 혈액 중에 순환하는 순환 종양 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA), 순환종양세포(circulating tumor cells, CTC), 엑소좀을 추출하여 이를 기반으로 다양한 유전적 정보를 추출해내는 방법이다. 이는 2015년 미국의 MIT (Massachusetts Institute of Technology, Boston, MA) 혁신기술로 선정된 이후 존스 홉킨스 의대 연구팀이 초기 단계의 암 전이과정을 모니터링하면서 항암제 내성 기전에 대한 연구가 이어졌으며, 이는 더욱 진전하여 2016년 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서는 폐암의 표적치료제인 erotinib 치료를 결정할 때 필요한 표피성장인자수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR) 유전자 변이를 혈액으로 검사할 수 있는 Cobas® EGFR mutation test v2 (Roche Molecular Systems, Inc., Pleasanton, CA)를 승인하기에 이르렀고, 비슷한 맥락으로 아직은 연구 수준이지만 위암의 표적치료제인 herceptin의 사용을 위해 환자 혈액의 액체 생검이 활용되고

Fig. 2. Mechanisms of release of cell-free DNA (cfDNA), exosome, and circulating tumor cells (CTC) from tumor. (A) Cancer-associated genetic alterations such as single nucleotide variations, copy number variations, methylation changes, and chromosomal rearrangements can be detected in cfDNA, exosome, and CTC. (B) Liquid biopsy from aspirated gastric juices. Exosomes from gastric juices relevant to *Helicobacter pylori* infection can be easily obtained. (C) Features of conventional biopsy, CTC, and cfDNA.

있는 예⁵에서와 같이 점점 발전을 거듭하면서 그 유용성이 확대되고 있다. 이는 동반 진단검사(companion diagnostics) 시대의 개시를 알리는 예라 하겠다. 혈액 이외에도 다양한 체액을 사용하여 액체 생검을 시행할 수 있다(Fig. 2B).^{6,7}

현재 액체 생검이라는 개념의 발전과 함께 팔목할 만한 기기 발달이 병행되고 있다. 예를 들어 flow chip technology를 이용하면 고효율과 고순도 기반의 CTC가 자동으로 분리되거나 동시에 ctDNA의 염기서열 분석이 가능하게 되며, 이러한 차세대 염기서열 분석(next generation sequencing, NGS) 서비스뿐만 아니라 이를 검증하는 유효성 처리 과정이 전자동으로 진행이 되어 마치 조직 생검 후 병리의사의 결정이 필요하듯, 환자 치료에 바로 활용 가능한 결정적인 정보들이 임상 의사에게 전달이 된다(Fig. 2C). 이 종설에서는 헬리코박터 감염 및 위암과 연관된 액체 생검의 유용성에 대해 최신 정보^{8,9} 및 저자 등의 연구 결과를 토대로 기술하고자 한다.

본 론

1. 헬리코박터 감염 후 발생하는 위 외 증상에서의 액체 생검

1984년 처음 헬리코박터가 동정된 이후 다양한 연구를 통하여 위, 십이지장 궤양 및 점막연관 림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 림프종의 치료에 일대 전기가 마련되었다. 아직도 헬리코박터 감염과 무관한 궤양의 발생이 여전히 있으나, 소화성 궤양의 발생은 물론 합병증 등을 고려하면 이제는 제균 치료를 통한 소화성 궤양의 완치라는 혁명적인 진전의 결과로 마샬 박사와 위렌 교수는 2005년 노벨 의학 생리학상을 받게 되었다. 이와 더불어 세계보건기구 산하의 프랑스 리옹에 위치한 국제암연구소(International Agency for Research on Cancer, IARC)는 헬리코박터 감염을 명확한 제1급 발암 인자로 정의하였다. 2013년 일본 정부는 과거 20년 이상의 노력에도 불구하고 위암에 의한 사망률이 감소하지 않은 이유로 바로 헬리코박터균을 주목하고 만성 위염 환자를 대상으로 한 전 국민 제균 치료를 시행하였으며, 아직까지 이 정책은 진행 중이지만 위암 발생은 물론 사망률이 줄어들 것이라는 희망적인 결과를 발표하였다.⁹ 또한 흥미로운 사실은 헬리코박터 감염은 소화성 궤양, MALT 림프종이나 위 선암 같은 위 종양 이외에도 빈혈, 특발성 혈소판 감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP), 편두통, 동맥경화증, 관상동맥질환, 뇌졸중, 알레르기 등과 같은 다양한 위 외 증상(extragastric manifestation)과도 연관성이 알려져 있으며, 특히 ITP의 경우 헬리코박터 제균 치료가 치료의 알고리즘에 포함될 정도의 증거를 보이고 있다. 이외의 질환과의 연관성에 대

해서도 많은 보고가 있지만, 역으로 이러한 연관에도 불구하고 ITP에서의 제균 치료 효과와 동등한 정도로 치료 알고리즘에 포함되기 어려운 점이 있는데 이는 이들 질환들의 병태 생리를 명확하게 규명할 수 없었기 때문이다.^{10,11} 저자 등의 연구실에서도 그간 동맥경화증, 편두통 등과 헬리코박터 감염과의 연관성을 규명하기 위한 매우 다양한 접근을 시도한 바 있지만, 이는 모두 1~2편의 논문 정도로 선을 그어야 했다. 이 연구를 통하여 어느 정도 설명이 가능한 정도의 기전적 근거를 제시할 수는 있었지만, 소화성궤양이나 심지어 위암 발생 간의 연관 설명에서와 같은 정도의 높은 수준의 입증은 아니었기 때문이다. 현재 저자들은 액체 생검을 기반으로 하여 광범위한 헬리코박터 연관 질환들의 병태 생리에 관해 연구 중에 있다.

최근 일본 동경대학의 Hatakeyama 그룹에서 매우 흥미로운 연구 결과를 발표하였는데,¹¹ 헬리코박터 엑소솜이 헬리코박터 독성인자인 세포 독소 관련 유전자 A (cytotoxin-associated gene A, CagA)의 체내 전달을 하게 되며, 이는 마치 헬리코박터 감염 시에서의 동일한 병태 생리를 보일 수 있다는 결과이다. 이들은 4명의 헬리코박터 CagA 양성 위암 환자 혈청에서 분리된 엑소솜(전자현미경으로 확인된 20~150 nm 크기의 엑소솜)에서 CagA 유무에 대해 증빙한 다음 이들을 AGS 암세포주에 처리한 이후에 이들 hummingbird 세포의 형태 변화와 함께 티로신 인산화(tyrosine phosphorylation) 등을 관찰하여, 헬리코박터 엑소솜이 여러 가지 위 외 증상에 영향을 줄 것이라 추론한 것이다. 이러한 배경 하에 저자들은 현재 각종 질환으로 내원한 헬리코박터 양성인 환자의 위액에서 헬리코박터 엑소솜을 분리하여 다양한 질환의 병태 생리와의 연관성에 대한 연구를 진행 중이며, 또한 헬리코박터 감염을 대신하여 위 점막층에서 형성된 gastroid culture에 엑소솜을 감염시킨 이후의 반응에 대해서도 연구 중에 있다. 헬리코박터와 엑소솜을 연관시킨 첫 번째 연구로는 이태리 Franzini 등¹²의 연구 결과로서, 이들은 헬리코박터 엑소솜에서 감마 글루타밀 전이 효소(gamma-glutamyltransferase)가 존재함을 증빙하고, 이러한 감마 글루타밀 전이 효소가 바로 위암 세포의 전이에 관련이 있음을 발표한 바 있다. 또 다른 최근의 연구¹³에서는 위액 내 BarH-like homeobox 2 protein을 위암 환자의 위액 내에 수집된 엑소솜에서 규명하여 이러한 진단 방법이 위암의 조기 진단에 도움이 될 수 있다고 보고하였다. 더불어 헬리코박터에 감염된 대식세포에서 분리된 엑소솜에 존재하는 miRNA-155가 바로 염증 반응에 중요하게 작용된다는 최근의 연구 결과¹⁴도 있다. 이들 연구의 결과들을 종합하면 이제는 액체 생검이 헬리코박터 감염에 따른 제반 전신 질환과의 연관 관계는 물론 위암 발생의 진단을 밝혀내는 중요한 단서가 될 수 있음을 알 수 있으며, 더 나아가서는 액체 생검과 내시경검사와의 연계에 대

한 연구도 더욱 필요하다 하겠다.

2. 액체 생검의 개별 타깃의 종류

1) 엑소좀

엑소좀이란 30~150 nm 크기의 RNA, 단백질, 지질의 모든 신호 전달계를 포함하고 있는 미세소포(microvesicle, MV)로 정의한다. 이러한 엑소좀은 1980년 전부터 수년 전까지만 하더라도 감염균이나 세균의 노폐물 정도로 간주되어서 그리 크게 각광을 받지는 못하였지만, 분명히 의의가 있을 것이라는 신념 하에 많은 연구자들이 이들을 분리하여 단백질 분석, 화학적 질량 분석, 유전자 분석을 해 오던 정도였다. 그러나 최근에는 고

유의 세포나 군주 이상으로 질환 발생을 잘 설명해 주는 소중한 소포로 인식되고 있다(Fig. 3A).^{15,16} 임상에서는 사실 그간 감염증이나 암 분야를 뛰어넘어 자가면역질환, 염증성 질환, 임신 및 출산, 합병증 등 매우 다양한 분야에서 그 의의가 다루어지고 있다.¹⁷ 흔히들 명명하기를 엑소좀, 세포외 소포(extracellular vesicle), 또는 MV로 이러한 단어들이 뜻하는 바와 같이 세포막과 세포질 단백, 세포질 지질, RNA들 간의 이동을 돕는 세포 간 소통의 중요한 수단인데(Fig. 3B), 최근 대량분석 방법의 발달로 그 구성체, 생성 및 이동 등이 모두 규명됨으로써 이제는 세포나 조직의 성상을 설명하는데 노폐물이 아닌 중요한 구성물로서 가치가 증대되고 있다. 엑소좀의 세포 간 소통 이외의

Fig. 3. Schematic representation of the liposome and exosome synthesis. (A) Liposomes and exosomes are lipid bilayer structures and can be synthesized from different combinations of lipids. A major difference between the liposomes and exosomes is the complex surface composition, which in the exosomes is characterized by an array of proteins present in the membrane such as tetraspanins and special lipids to facilitate efficient targeting and cellular uptake. CNV, choroidal neovascularization; SNP, single nucleotide polymorphism. (B) Exosome secretion from microvesicles (MVs). MVs fuse with the plasma membrane to release exosomes into the extracellular milieu. MVs and exosomes may dock at the plasma membrane of a target cell (1). Bound vesicles may either fuse directly with the plasma membrane (2) or be endocytosed (3). Endocytosed vesicles may then fuse with the delimiting membrane of an endocytic compartment (4). Data from the article of Raposo and Stoorvogel. J Cell Biol 2013;200:373-383.¹⁵

기능을 보면 혈관신생, 세포 생존, 염증, 면역 기능, 응고, 노폐물 처리 등 다양한데 구체적으로 혈관신생의 증가는 암의 전이와도 연관이 있으나 반대로 활성산소종(reactive oxygen species)이 증가되어 있는 환경에서는 혈관신생을 억제시키는 기능도 있을 수 있어 그 의의에 대한 신중한 해석이 필요하다.¹⁵ 세포 생존의 기능도 암세포에 항암 치료를 하는 경우 암세포는 엑소좀 분비 등을 통해 항암 물질에 대한 저항을 키워 암세포가 견디어 내도록 하는 기능이 있는 반면 엑소좀은 암세포 간에 p-glycoprotein 분비를 통해 항암제 내성을 공유하는 기능도 있으므로 아직까지는 이러한 세포 생존에서 항세포사멸 기능이 중요하지만 이면의 작용에 대해서도 주의하여 해석을 해야 하겠다. 무엇보다도 엑소좀의 염증 및 자가면역반응에서의 역할에 대해서는 다른 어느 기능보다도 그 근거가 많다. 위에 열거한 헬리코박터에 의한 각종 염증 전파에서도 동일하게 엑소좀은 단핵구 화학 유인물질 단백질(monocyte chemoattractant protein), interleukin (IL)-8, IL-6, RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), 세포간 접합 분자(intercellular adhesion molecule-1), 혈관표피성장인자(vascular endothelial growth factor) 등의 염증 매개 인자나 단핵구 이동이나 침윤에도 크게 작용하는 것으로 알려져 있다.¹⁶ 그러므로 이러한 다양한 기능을 가진 엑소좀이 여러 질환의 바이오마커 및 새로운 치료 타겟으로 중요시되는 이유이기도 하다. 예를 들면 IL-10을 주입한 수지상 세포(dendritic cell)에서 유래되는 엑소좀(dexosome)의 경우에는 아주 강력하게 자가면역반응과 염증을 감소시킬 수 있으므로, 이를 헬리코박터 감염에 응용할 수 있을 것이다. 위암을 위시한 각종 위 질환에서 헬리코박터를 꼭 제거해야 하나, 일부의 연구에서는 헬리코박터 제균 치료 후에도 여전히 염증 및 종양 유도 반응이 소멸되지 않음을 관찰할 수 있는데, 위의 엑소좀을 활용할 경우 종양 백신으로서의 역할을 기대할 수 있겠다.¹⁸⁻²⁰

2) 순환 종양 DNA

저자들은 1980년대에 대장암 환자의 간 전이 이전 및 진단을 위한 방법으로 간동맥에서 혈액을 채취하여 이를 전신 혈중 carcinoembryonic antigen (CEA) 수준과 비교해 보는 연구를 시행하였는데, 전신 혈중 CEA보다도 간 전이가 있는 환자의 간 문맥이나 간동맥에서 채취한 혈중 CEA가 유의성이 높았다. 이후 더욱 진전된 연구로 염증성 장 질환 동물 모델에서 질환이 진행될수록 암화 관련 인자가 혈액에서 증가된다는 보고 등 액체 생검의 전신 연구인 바이오마커 발굴을 위한 이들 모델에서 단백질체 바이오마커(proteomic biomarker)들을 찾아 보고한 연구가 불과 10년이 안된 지금은 고전 연구가 된 듯한 일이 바로 ctDNA 연구라 할 수 있겠다. ctDNA에 관해서는 아래에서 기술될 예정으로 간략하게 얘기하자면 ctDNA는 액체 생검의 가장 핵심이기는 하나 하기의 lncRNA가 보다 중심적인 내용이라 하겠다.²¹

3) Long non-coding RNA

lncRNA는 염색질 변형 복합체(chromatin modifying complexes) 조절 및 DNA 메틸화 조절을 넘어서 전사에서부터 후생유전학적 조절까지도 모두 관여됨이 알려져²² 그 관련 보고 및 발굴 연구 수가 급증하고 있다. ncRNA 연구는 세포 기원, 증식, 분화는 물론 세포 사멸에 관련하는 근거로 바로 암 개시는 물론 전진, 증식, 침윤, 전이에 이르기까지 다양하게 작동되며 특히 위암 연관 연구가 많이 진행되고 있다. 이러한 lncRNA에는 PIWI-interacting RNAs, circular RNAs (circRNAs)가 있으며, 이에 관련된 경쟁 내인성 RNA (competing endogenous RNA)에는 messenger RNA (mRNA), miRNAs, lncRNAs, circRNAs가 있는데, 이 중에서 200 nucleotide (nt) 이상의 크기를 바로 lncRNAs라 한다. 최근에 lncRNAs에 대한 발굴과 보고가 집중되던 이전에는 위에 기술한 miRNAs 중, 암 발생은 물론 진단을 알려주는 200 nt 이하 크기의 small RNAs

Fig. 4. Long non-coding RNAs (lncRNAs). lncRNAs are non-protein coding transcripts that are longer than 200 nucleotides, distinguishing lncRNAs from small regulatory RNAs such as miRNAs, siRNAs, piRNAs, small nucleolar RNAs, and other short RNA. The mRNA primary coding sequence plays a significant role in the translation, whereas lncRNAs regulate target gene expression through the interactions between their higher-order structures. UTR, untranslated region.

Table 1. Advantages and Disadvantages of Liquid Biopsy

Item	Advantages	Disadvantages
Circulating tumor cell (CTC)	Observe shape Immune labeling accessible Functional <i>in vitro/in vivo</i> assay available	Low input (because it is very small) Difficulty standardization in sensitivity and specificity High heterogeneity of CTC population
Cell-free DNA (cfDNA)	Very fast creation Very short half-life Reflects the tumor sensitively	Difficult to distinguish normal and tumor cfDNA Very low cfDNA levels Functional assay impossible
Exosome	Significant amounts detected > 109 vesicle/mL available Maintain integrity and stability	Sensitivity and susceptibility may be low Specific markers are difficult to concentrate Separation process is important
Long non-coding RNA	Continued excavation Excavation in advanced cancer	Need more validation Low specificity among cancers

가 바로 ncRNAs인 것이다(Fig. 4). 위암과 관련하여 많이 알려진 miRNAs로는 miR-29C, miR-448, miR-15a, miR-485-5p, miR-1290, miR-543, miR-375, let-7c, miR-21, miR-29, miR-198 등 매우 다양하다. 그러나 Bartolomei 등²³이 처음 H-19라는 lncRNAs를 1991년에 보고한 이래에 그 발굴 수가 급격히 증가하여, 대표적인 lncRNAs를 열거하면 HOX transcript antisense RNA, H-19, LSINCT5, TUSC7, MALAT1, linc-POU3F3, MIR31HG 등이 있다. 최근에 Zhou 등²⁴은 ncRNA H-19가 위암 진단에 의의가 큼을 보고하였는데, 구체적으로 조기 위암의 진단에 특이도와 민감도가 매우 높음을 보였다. 특히 이들 miRNA와 lncRNA는 앞서 언급한 세포사멸체(apoptotic body)나 엑소솜에서도 충분한 발현이 있게 되므로 이는 액체 생검으로써 충분한 조건을 갖추었음을 시사한다. Huang과 Yu의 보고²⁵에 의하면, FER1L4, H-19, LSINCT-5, LINC00152는 위암 환자의 circulating lncRNA로, H-19, LINC00152, FER1L4, PTENP1은 위암 조직에서 lncRNAs로 충분한 바이오마커가 될 수 있음이 보고된 바 있다. lncRNAs의 위암 발생과 관련한 기능들을 요약하면 Fig. 4와 같이 암 발생에 필요한 증식기, 성장기, 침윤기, 전이 등에도 다양하게 이들 lncRNAs가 관여함을 보여주고 있다.^{26,27}

3. 위암에서 액체 생검의 전망

위암의 완치를 위한 가장 중요한 것은 “조기 진단”에 따른 “조기 절제”라 함은 절대적인 진리라 하겠다. 즉, 초기의 위암을 진단하여 내시경 절제술, 혹은 좀 더 진행이 되어 진단이 된 경우라도 외과적 완전 절제가 가능하면 현대 의학에서는 완치의 가능성 증가와 함께 환자의 삶의 질은 물론 거의 완벽에 가까운 생존률을 보이고 있다.²⁸ 그러나 이러한 청사진 이후에는 여전히 높은 위암 사망률, 항암 치료 등에 따른 환자의 낮은 삶의 질, 높은 재발 및 전이가 시급히 해결해야 할 중요한 과제라 하겠다. 이와 같은 배경을 고려한다면 액체 생검이 바로 개인별

맞춤 치료 기반의 해답이 될 수 있겠다. 환자의 혈액 속에는 CTC가 존재하고, DNA, mRNA, miRNA와 같은 무세포 DNA (cell-free DNA)가 있으며, lncRNA와 같은 상당히 정확도가 높은 바이오마커가 있기 때문이다.^{29,30}

결론

액체 생검의 항목별 장점 및 단점은 Table 1에 기술되어 있다. 현재의 과학 발전 속도를 고려하면 액체 생검의 많은 제한점들이 수년 내에 해결이 가능할 것으로 전망된다. 현재의 대량 분석 기술의 발전은 액체 생검의 임상적 활용은 물론 이의 과학적 발전을 주도하고 있는데, 실제 PubMed 사이트에서 “liquid biopsy”를 핵심어로 하는 논문은 과거 4년 전에 비하여 기하학적으로 증가하고 있으며, 최근 2년간에 발간된 논문이 전체 3,400개의 관련 논문의 절반 이상을 차지하고 있다. 향후에도 의학적 응용까지 적용되는 논문의 수는 더욱 증가할 것이며, 논문 수와 별개로 발표되는 논문의 수준을 고려한다면 영향력은 더욱 대단하다 하겠다. 정밀 의료를 표방하는 국제암 정밀 의학회(ISPCM, International Society for Precision Cancer Medicine)가 탄생을 하여, 과학분야에서 과거 공과대학이 주를 이루어 전자나 기계발전을 이끌던 시대와 같이 이제는 융합학문으로 액체 생검 분야는 향후 “생물학+정보학+의학+전자기기학” 등이 서로 융합 및 협력이라는 핵심어로 발전할 것으로 예상이 된다.

또한 대량분석에 따른 영향으로 실질적으로 암 환자의 경우 암 유전자 패널이 의료 보험에도 포함될 수 있는 정도의 수준으로 NGS가 부담스럽지 않은 가격대로 진입을 한 현실에서 액체 생검은 현재의 의료에서 단순히 학문적 관심사가 아닌 정밀 의료를 실현시킬 수 있는 중요한 항목이 되고 있다. 특히 우리나라의 경우 1999년부터 시작한 전국민 암 검진에도 불구하고 위암은 여전히 높은 빈도를 차지하는 암종이자 높은 암 사망률

을 보이는 현실에서 액체 생검은 암 표지자 발굴, 암 진단 및 진행 관련 유전자, 그리고 암의 극초기 발굴이라는 목표 수립을 위해서는 필수적인 진단법일 수 있기에 임상이라 할지라도 이러한 과학적 진보에 항상 관심을 가지고 적극적으로 참여하는 것이 필요할 것이다.

REFERENCES

- Husain H, Velculescu VE. Cancer DNA in the circulation: the liquid biopsy. *JAMA* 2017;318:1272-1274.
- Chi KR. The tumour trail left in blood. *Nature* 2016;532:269-271.
- Sidransky D. Nucleic acid-based methods for the detection of cancer. *Science* 1997;278:1054-1059.
- Oxnard GR, Paweletz CP, Kuang Y, et al. Noninvasive detection of response and resistance in EGFR-mutant lung cancer using quantitative next-generation genotyping of cell-free plasma DNA. *Clin Cancer Res* 2014;20:1698-1705.
- Shimada H. Is "liquid biopsy" useful for assessing HER2 status in gastric cancer? *J Gastroenterol* 2015;50:119-120.
- Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2011;11:426-437.
- Alix-Panabières C, Pantel K. Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor dna as liquid biopsy. *Cancer Discov* 2016;6:479-491.
- Jia S, Zhang R, Li Z, Li J. Clinical and biological significance of circulating tumor cells, circulating tumor DNA, and exosomes as biomarkers in colorectal cancer. *Oncotarget* 2017;8:55632-55645.
- Tsuda M, Asaka M, Kato M, et al. Effect on *Helicobacter pylori* eradication therapy against gastric cancer in Japan. *Helicobacter* 2017;22. doi:10.1111/hel.12415 [Epub ahead of print]
- de Korwin JD, Ianiro G, Gibiino G, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* infection and extragastric diseases in 2017. *Helicobacter* 2017;22 Suppl 1. doi:10.1111/hel.12411 [Epub ahead of print]
- Shimoda A, Ueda K, Nishiumi S, et al. Exosomes as nanocarriers for systemic delivery of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA. *Sci Rep* 2016;6:18346.
- Franzini M, Corti A, Fierabracci V, Pompella A. *Helicobacter*; gamma-glutamyltransferase and cancer: further intriguing connections. *World J Gastroenterol* 2014;20:18057-18058.
- Yamamoto H, Watanabe Y, Oikawa R, et al. BARHL2 methylation using gastric wash DNA or gastric juice exosomal DNA is a useful marker for early detection of gastric cancer in an *H. pylori*-independent manner. *Clin Transl Gastroenterol* 2016;7:e184.
- Wang J, Deng Z, Wang Z, et al. MicroRNA-155 in exosomes secreted from *Helicobacter pylori* infection macrophages immunomodulates inflammatory response. *Am J Transl Res* 2016;8:3700-3709.
- Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol* 2013;200:373-383.
- Yuana Y, Sturk A, Nieuwland R. Extracellular vesicles in physiological and pathological conditions. *Blood Rev* 2013;27:31-39.
- Javeed N, Mukhopadhyay D. Exosomes and their role in the micro-/macro-environment: a comprehensive review. *J Biomed Res* 2017;31:386-394.
- Skotland T, Sandvig K, Llorente A. Lipids in exosomes: current knowledge and the way forward. *Prog Lipid Res* 2017;66:30-41.
- Minciacchi VR, Freeman MR, Di Vizio D. Extracellular vesicles in cancer: exosomes, microvesicles and the emerging role of large oncosomes. *Semin Cell Dev Biol* 2015;40:41-51.
- Revenfeld AL, Bæk R, Nielsen MH, Stensballe A, Varming K, Jørgensen M. Diagnostic and prognostic potential of extracellular vesicles in peripheral blood. *Clin Ther* 2014;36:830-846.
- Tsujiura M, Ichikawa D, Konishi H, Komatsu S, Shiozaki A, Otsuji E. Liquid biopsy of gastric cancer patients: circulating tumor cells and cell-free nucleic acids. *World J Gastroenterol* 2014;20:3265-3286.
- Kalniņa Z, Meistere I, Kikuste I, Tolmanis I, Zayakin P, Linē A. Emerging blood-based biomarkers for detection of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015;21:11636-11653.
- Bartolomei MS, Zemel S, Tilghman SM. Parental imprinting of the mouse H19 gene. *Nature* 1991;351:153-155.
- Zhou X, Yin C, Dang Y, Ye F, Zhang G. Identification of the long non-coding RNA H19 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of gastric cancer. *Sci Rep* 2015;5:11516.
- Huang YK, Yu JC. Circulating microRNAs and long non-coding RNAs in gastric cancer diagnosis: an update and review. *World J Gastroenterol* 2015;21:9863-9886.
- Lee NK, Lee JH, Kim WK, et al. Promoter methylation of PCDH10 by HOTAIR regulates the progression of gastrointestinal stromal tumors. *Oncotarget* 2016;7:75307-75318.
- Lee NK, Lee JH, Park CH, et al. Long non-coding RNA HOTAIR promotes carcinogenesis and invasion of gastric adenocarcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;451:171-178.
- Ko WJ, Song GW, Kim WH, Hong SP, Cho JY. Endoscopic resection of early gastric cancer: current status and new approaches. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2016;1:24.
- Fang XY, Pan HF, Leng RX, Ye DQ. Long noncoding RNAs: novel insights into gastric cancer. *Cancer Lett* 2015;356:357-366.
- Yang Z, Guo X, Li G, Shi Y, Li L. Long noncoding RNAs as potential biomarkers in gastric cancer: Opportunities and challenges. *Cancer Lett* 2016;371:62-70.