

구연-1. Two-photon Microscopy에서 소화기 종양에 대한 새로운 표지자 AS1의 유용성

고려대학교 의과대학 내과학교실¹, 고려대학교 화학과²

김은선¹ · 전운재¹ · 김환명² · 조봉래²

최근 개발된 two-photon microscopy(TPM)는 파장이 긴 근적외선 레이저를 조사하여 활성화된 2개의 양자를 이용한 조직관찰 기법이다. TPM은 기존의 confocal microscopy보다 투과도가 뛰어나 80 μm 이상 깊이의 조직을 관찰할 수 있어 각광 받고 있는 분야이다. 그러나 TPM에서 위장관 종양조직의 대사 연구를 위한 표지자는 문헌 보고된 바 없는 상태로 저자들은 단당의 표지자인 AS1을 합성하고 대장암, 고도 이형성 선종, 염증조직, 정상조직을 관찰에 응용하여 유용성을 평가하였다.

TPM 형광물질인 acedan(2-acetyl-6-(dimethylamino)naphthalene)과 단당에 대한 결합부위인 boronic acid를 연결하여 세포 내 당에 대한 표지자 AS1을 합성하였다. 유용성을 확인하기 위해서 AS1이 부착된 HeLa cell에 D-glucose, D-fructose 및 D-galactose를 첨가하여 TPM image와 이광자 활성화 형광을 측정하였다. 또한 rat brain의 해마조직에 AS1 처리를 하고, D-glucose를 첨가하기 전과 후의 TPM image를 조직의 깊이에 따라 관찰하였다. 그리고 TPM과 AS1 표지자를 이용하여 사람 대장의 암 조직, 고도 이형성 선종 조직, 허혈성 대장염의 염증조직, 대장 정상조직을 관찰하였다.

HeLa cell 실험에서 AS1은 780nm의 레이저 광자에 의하여 활성화되고, glucose에 활발히 반응하여 20배의 이광자 활성화 형광을 나타냈다. Rat brain의 해마조직에서는 100~150 μm 깊이까지 부위별 glucose 분포를 관찰할 수 있었다. 사람의 대장 정상 조직과 비교하였을 때 대장의 암 조직에서 AS1 형광 발현이 현저히 높은 것을 알 수 있었다. 또한 허혈성 대장염의 염증조직 및 고도 이형성 선종에서도 AS1 형광이 발현되었다.

사람 위장관 조직에서 two-photon microscopy와 당 표지자인 AS1을 이용하여 단일 세포가 아닌 조직단위의 대사를 3차원적으로 관찰할 수 있었다. AS1은 위장관 종양 조직의 대사 연구에 유용한 표지자가 될 수 있을 것으로 예상하였으나, 염증조직이나 고도 이형성 선종에서도 AS1 형광이 높게 발현되었다. 향후 병변 조직에 따라서 특이하게 발현되는 TPM 표지자에 대한 추가적인 연구가 필요하겠으며, AS1은 그에 대한 밑거름이 될 것이다.

Two photon microscopy, 대장암, 종양 표지자

구연-2. PPI as Potential Chemotherapeutics

대진의료원 분당제생병원 소화기센터

함기백 · 정현식 · 박상운 · 박상종 · 장은정 · 박주상 · 백현욱

위산분비 억제제인 proton pump inhibitor의 소화기종양 억제 효능 및 항종양 기전 규명을 통한 새로운 임상 적응 규명

본 연구에서는 ① PPI가 선택적 종양세포 세포살해능이 있음을 위암세포주를 대상으로 규명하였고, ② tumor xenograft를 통한 PPI의 항종양능 규명, ③ colitic cancer model에서의 항염증 작용을 통한 대장암에 예방효능을 동물모델에서 규명하였으며, 실험 방법은 *in vitro* molecular technique와 *in vivo* cancer model에서의 실험이 진행하였다.

실험에 상용된 PPI는 omeprazole과 pantoprazole이며, 이 두 약제는 수용성 상태에서 안정적인 proton pump inhibitor 작용이 있으며, v type PPI로는 bafilomycin을 사용하였는데, 이들 약제 모두 유효한 선택적 위암세포 살해능이 관찰되었으며, 이러한 효능은 gastric tumor xenograft에서도 관찰되었으며, repeated colitis 유도를 통한 colitic tumor model에서 유용한 항종양 효능이 관찰되었고, 이때의 주 기전으로는 PPI의 상당 수준의 항염증작용에 기인함을 규명하였다.

이상의 결과로 소화성궤양 치료제인 PPI는 뚜렷한 선택적 암세포 살해능 및 항염증 작용에 근거하여 이를 modify함으로서 유용한 소화기종양 치료제로서의 가능성이 높음을 규명할 수 있었다.

Apoptosis, PPI, Chemoprevention

구연-3. 췌장암 세포에서 Gemcitabine 내성기전 획득에 CD44양성 암 줄기세포의 역할 규명

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소¹, 두뇌한국 21 의과학사업단²

홍성필¹ · 문정² · 박경화² · 방승민¹ · 박승우¹ · 송시영^{1,2}

현재 췌장암 치료에 Gemcitabine이 널리 사용되나, 대부분 2~3차례 약물요법 후 내성을 획득하여 종양이 진행 혹은 재발하게 된다. 최근 암세포의 항암제 내성 획득 기전을 다약제 내성 기전을 가진 암 줄기세포의 역할로 설명하려는 연구들이 있다. 이에 본 연구자들은 췌장암 세포에서 항암제 내성획득 기전에 있어서 암 줄기세포의 역할을 알아보고자 하였다.

췌장암 세포주 HPAC과 CFPAC-1에 gemcitabine 농도를 순차적으로 증가시켜 배양하여 내성 세포주를 확립하였으며, MTT 분석으로 내성획득을 확인하였다. 모세포(parental cell)와 내성세포(resistant cell)에서 colony forming assay, sphere forming assay, mouse xenotransplantation 및 췌장암 암줄기세포 표지자를 이용한 유세포 분석을 시행하여 암줄기세포 역할을 규명하였다. 내성기전 규명을 위하여 다약제 내성 유전자에 대한 real-time RT-PCR을 시행하였으며, verapamil과 CD44 siRNA 트랜스펙션을 이용한 치료 효과를 clonogenic assay를 통하여 분석하였다.

모세포에 비하여 내성세포에서 *in vitro* 종양형성능 및 sphere 형성률이 유의하게 증가하였다. CFPAC-1 세포의 nude mouse 이식 실험에서도 5×10^5 의 세포를 피하 주입하였을 때 내성세포에서는 종양이 형성하였으나, 모세포에서는 종양이 형성되지 않음을 확인할 수 있어서, 내성세포에서 암줄기세포의 분획이 증가 했음을 규명하였다. 췌장암 줄기세포 표지자를 이용한 유세포 분석에서 CD44 양성 세포가 HPAC에서는 3.6%에서 74.7%로 CFPAC-1에서는 3.6%에서 81.9%로 내성세포에서 급격히 증가한 것을 확인할 수 있었다. 내성세포는 gemcitabine과는 항암 약리기전이 다른 docetaxel에도 내성을 보여 다약제 내성을 획득하였음을 확인하였다. 다약제 내성 유전자인 ABC 수송체 중 ABCG2와 ABCB1의 발현이 내성세포에서 현저히 증가한 것으로 보아 췌장암 암 줄기세포에서 이들 유전자 발현 증가가 주요한 약제 내성 기전의 하나로 보인다. 내성세포에 ABC 수송체 억제제인 verapamil을 투여하였을 때 gemcitabine에 대한 내성이 약화되었으며, CD44 siRNA의 트랜스펙션에 의해서 colony 형성 능력이 억제되어 치료 효과가 있음을 확인하였다.

췌장암세포에서 gemcitabine 내성 기전의 획득에 암 줄기세포가 중요한 역할을 함을 알 수 있었다. CD44 양성 세포를 표적으로 한 새로운 치료법 개발과 ABC transporter 억제제 등이 췌장암에서 항암제 내성을 극복하기 위한 새로운 치료법으로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

췌장암, 암줄기세포, 약제내성

구연-4. Molecular Genetic Characteristics and Prognosis of Pancreatic Cancer

서울대학교 의과대학 내과학교실¹, 병리과학 교실², 외과학교실³

**박주경¹ · 이상협¹ · 황진혁¹ · 정지봉¹ · 류지곤¹ · 김용태¹ · 윤용범¹ · 김연주¹
양기영¹ · 서정균¹ · 김민아² · 이혜승² · 장진영³ · 김선희³ · 한호성³ · 윤유석³**

The most of pancreatic cancer has early distant metastasis which makes its prognosis extremely poor. The aim of this study was to evaluate the prognostic factors which could affect OS, treatment response, and progression patterns on the basis of immunohistochemistry in pancreatic cancer.

The tissue microarray slides were made from operative specimens of 110 patients who underwent pancreaticoduodenectomy without any previous treatment. Immunohistochemical staining was performed with the following primary antibodies; RRM1, ERCC1, TS, MMP2, MMP7, MMP9, TIMP3, VEGF, EGFR, c-Met, phospho c-Met, E-cadherin, c-Kit. OS and disease free survival were analyzed with a Cox model adjusted for clinical and pathological factors.

The median OS in the group of patients who had high vs low expression of ERCC1 and RRM1 were 32 vs 22 mo and 35 vs 21 mo respectively. Both of ERCC1 and RRM1 expression could not affect OS and disease free survival. However, the patients who had long term survival more than 60 mo definitely had high expression of ERCC1. The median OS in the group of patients who had high vs low expression of MMP2 was 61 vs 22 mo respectively ($p < 0.05$). EGFR, MMP2, and c-Met expression were associated with significant early distant metastasis.

The presence of high expression of ERCC1 may improve OS in pancreatic cancer. The presence of high expression of MMP2 showed statistically significant shorter OS, and EGFR, MMP2, and c-Met were significantly associated with early distant metastasis in pancreatic cancer.

Immunohistochemistry, Tissue microarray

구연-5. Prognostic Factor Analysis For Metastatic Colorectal Cancer

Department of Internal Medicine, Kosin University, College of Medicine, Gospel Hospital, Busan, Korea

Choi PR, Park SJ, Moon W, Park MI, Kim GJ

Our study looked for prognostic factor predicting outcomes of chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer

We collected clinical data retrospectively for patients confirmed metastatic colorectal cancer between January 2004 and September 2008 at Kosin medical center. Of the 770 patients, 75 patients (mean age 62±11 years) initially treated chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan based regimen. primary endpoint is 2 years overall survival, secondary endpoint is time to progression

Patient with baseline Hgb ≥ 10 g/dL had better 2yrs overall survival (OS) (37.7%) than patient with baseline Hgb < 10 g/dL (0%; $p=0.001$), patient with neoadjuvant chemotherapy and surgery had better 2 yrs OS (71.3%) than patient with chemotherapy alone (19.5%; $p=0.003$), patient with decreasing follow-up CEA had better 2yrs OS (37.3%) than patient with increasing follow-up CEA (23.3%; $p=0.032$), patients with initial chemotherapy response better than stable disease had better 2 yr OS (33.9%) than patient with initial chemotherapy poor response (progression disease) (25.1%; $p=0.012$).

Baseline Hgb ≥ 10 g/dL, neoadjuvant chemotherapy with surgery, decreasing follow-up CEA and initial chemotherapy response better than stable disease were prognostic factors affecting overall survival.

Prognostic factor, Colorectal cancer

구연-6. 수술이 불가능한 췌담도계 악성 종양 환자에서 S-1 단독 요법: 예비 연구

인하대학교 의과대학 내과학교실

김철현 · 정 석 · 이돈행

S-1은 생화학적 조절자(biochemical modulator)가 포함된 경구용 항암제로, 소화기암을 비롯한 여러 악성 종양에서 종양억제 작용을 보인다. 본 연구자들은 췌담도계 악성 종양에서의 S-1 단독요법의 효과와 부작용을 평가하였다.

2008년 2월부터 현재까지 본원에 등록된 췌담도계 암 환자 중 외과적 절제가 불가능한 병기로, S-1 단독요법을 시행하였던 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 모든 대상 환자들은 방사선 요법이나 정주 항암제의 병합투여를 거부하여, 다른 치료 없이 S-1 30 mg/m² b.i.d로 14일간 경구 복용 후 1주간의 휴약기를 가졌다. 이를 1주기로 하여 치료는 병이 진행되거나, 고도의 부작용으로 약물 사용이 불가능 할 때까지 지속하였다. 이 중 최소한 3주기 이상의 항암요법을 시행한 환자만을 선정하여 항종양 반응과 부작용을 평가하였다. 항종양 효과는 S-1 단독요법 3주기마다 복부 CT를 시행하여 평가하였다.

총 7명의 환자가 본 연구에 포함되었고, 대상자들의 질환은 5명의 담도계 암(담낭암 2명, 간내담도암 2명, 유두부암 1명)과 2명의 췌장암으로 구성되었다. 연령은 평균 73.3±4.3세, 남녀 성비는 2:5이었다. 대상자의 활동도(performance status)는 ECOG scale 0~2이었다. 평균 5주기의 항암치료를 시행받았고, 4명은 현재 계속 치료를 진행 중이었다. 5명의 담도계 암 환자 중 3명은 progressive disease (PD)를 보였고, 1명은 partial response (PR), 나머지 1명은 stable disease(SD)이었다. 췌장암 환자는 2명 모두에서 SD였다. 전체 Clinical benefit rate는 57%(4/7)이었다. 약물의 부작용은 담도계 암 환자 중 2명에서 등급 2, 1명에서 등급 1의 혈액학적 부작용이 발생하였고, 1명에서만 등급 1의 소화기계 부작용이 관찰되었다.

수술이 불가능한 병기의 췌담도계 암에 대한 S-1 단독요법은 비교적 효과적이고 안전한 치료 방법이 될 수 있다.

구연-7. Single Center Experience of Chemotherapy in Stomach Cancer

가톨릭대학교 의과대학 성모병원 내과학교실

박용재 · 정대영 · 김진일 · 박수현 · 김재광 · 이영석

위암은 한국에서 가장 중요한 암 사망의 원인 중 하나이며, 예후 또한 불량하다. 최근 위암의 조기진단 향상으로 위암 환자의 치료 효과가 증대되었지만, 진단 시 간 전이나 복막 전이 등이 동반되어 이미 근치적 수술적 치료가 불가능한 경우가 많다. 이에 저자들은 수술이 불가능한 진행성 위암 환자들을 대상으로 항암 치료의 치료 효과를 평가하고자 하였다.

2005년 10월 부터 2008년 9월년까지 가톨릭대학교 성모병원 소화기내과에 내원한 수술이 불가능한 진행성 위암 위암 환자를 대상으로 후향적 조사를 실시하였다. 진단 당시의 나이, 성별, 활동도(ECOG), 치료 방법 등의 임상적 변수와 생존율 및 반응률을 추적 조사하였다.

대상 환자는 총 33명이었으며, 남자는 23명(69.7%), 여자는 10명이었다. 진단 당시 평균 연령은 59세였으며, 분포는 36세에서 79세까지였다. 전신수행 상태는 grade 0이 13명, grade 1이 18명, grade 2가 2명이었다. 31명(94.0%)에서 원격 전이를 보였고, 2명(6.0%)이 원발병소에 국한되어 있었다. 복합화학요법 치료를 시행하였으며, 이 중 1차 치료 후 추적 관찰이 불가능한 10명을 제외한 23명에서 치료 방법과 효과 및 반응을 평가하였다. 시행한 복합화학요법은 5-fluorouracil/heptaplatin 14명(60.9%), 5-fluorouracil/cisplatin 3명(13%), TS-1/cisplatin 3명(13%), FOLFOX 2명(8.7%) docetaxel/cisplatin 1명(4.4%)의 순이었다. 23명의 평가 가능 환자 중 완전 반응은 1명(4.4%), 부분 반응은 5명(21.7%), 불변은 14명(60.9%), 진행은 3명(13%)으로 반응률은 26.1%이었다. 평가 가능한 전체 환자의 중앙 생존 기간은 6개월(3~13개월)이었고, 반응군의 중앙 생존 기간은 7.5개월(5~13개월)이었으며, 비반응군의 중앙 생존 기간은 5개월(3~13개월)이었다. 반응군의 중앙 반응 기간은 6개월(4~10개월)이었다.

최근 복합화학요법의 발전으로 위암의 예후는 향상되어 가고 있으나, 여전히 반응률과 생존률의 증가는 미미하다. 더 많은 환자를 대상으로 한 연구와 장기적인 추적 관찰이 필요하리라 생각된다.

위암, 복합화학요법, 생존률

구연-8. Long-term Outcome of S-1 and Cisplatin Combination Therapy in Patients with Advanced Gastric Cancer

동아대학교 의과대학 내과학교실

정창길 · 이창민 · 원종진 · 백양현 · 장진석 · 이종훈 · 최석렬

The combination of a new oral dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidine (S-1) and cisplatin (CDDP) is one of the most active chemotherapy regimens for gastric cancer. The aim of this study was to evaluate the long-term outcome and side effect of this combination therapy in advanced gastric cancer

Fifty-two patients with advanced or recurrent gastric cancer were treated with S-1, with or without cisplatin, as first-line chemotherapy. In the treatment of the S-1 group, S-1(40~60 mg depending on patient's body surface area) was administered orally, twice per day for 3 weeks, followed by a 2 week rest. In the treatment of the S-1/CDDP group, S-1 was administered orally, the same dose of for 3 weeks, followed by a 2 week rest, and CDDP was administered intravenously on day 8 of each course, at 70 mg/m². Treatment was repeated every 5 weeks unless disease progression was observed.

The overall response rate was 33.3% in the S-1 group and 48.4% in the S-1/CDDP group. The disease control rate was 61.9% in the S-1 group and 70.9% in the S-1/CDDP group. The main adverse reactions were leucopenia, neutropenia, nausea, and vomiting. The incidence of adverse reactions of more than grade 3 was 19.0% in the S-1 group and 38.7% in the S-1/CDDP group. The median survival time (MST) after treatment in the S-1 group was 302 days, and that in the S-1/CDDP group was 341 days.

This study demonstrated that, compared with the S-1 group, the combination of S-1 with CDDP group. The S-1/CDDP group improve the median survival time of S-1 therapy.

S-1, Cisplatin, Gastric cancer